

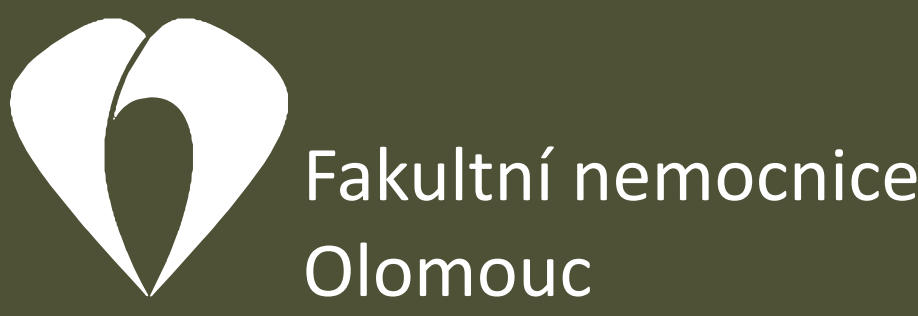
Lipidomická analýza pacientů po bariatrické operaci: změny lipidového profilu v kontextu metabolických adaptací

Jakub Rozhon^a, Martina Kadláčková^a, Aleš Kvasnička^c, Markéta Camfrlová^a, Roman Dohnal^b, David Friedecký^a, David Karásek^b

^aLaboratoř dědičných metabolických poruch, Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc, ČR

^bIII. Interní klinika nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc, ČR

^cÚstav lékařské biochemie: sekce pro metabolomiku a lipidomiku, Fakultní nemocnice Oslo, Norsko



Funded by: DRO (FNOL, 00098892).

www.massspec.group

jakub.rozhon@upol.cz

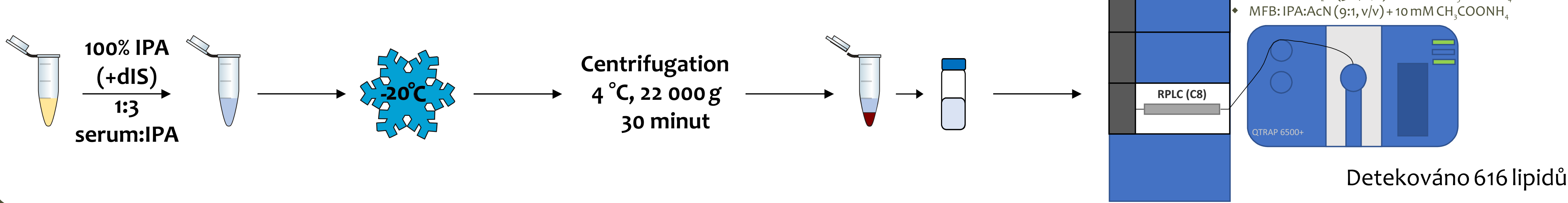
1 Cíle

- Obezita je závažné civilizační onemocnění s narůstající prevalencí, které je asociováno s řadou metabolických dysfunkcí, mezi něž patří zejména inzulinová rezistence, kardiovaskulární onemocnění a dyslipidémie. Tyto poruchy významně přispívají ke zvýšené morbiditě i mortalitě pacientů s obezitou. Bariatrická chirurgie, zejména gastrický bypass, představuje v současnosti efektivní terapeutický nástroj v léčbě obezity. Tento zákrok vede nejen k výraznému snížení tělesné hmotnosti, ale také k zásadní úpravě hormonálního a metabolického profilu pacienta. Změny v lipidovém metabolismu hrají klíčovou roli v procesu metabolické adaptace po chirurgické intervenci a mohou poskytnout cenné informace o účinnosti léčby. Cílem této studie proto bylo detailně analyzovat změny lipidového profilu krevního séra pacientů po bariatrickém zákroku (gastrický bypass) pomocí cílené lipidomické analýzy založené na metodách hmotnostní spektrometrie.

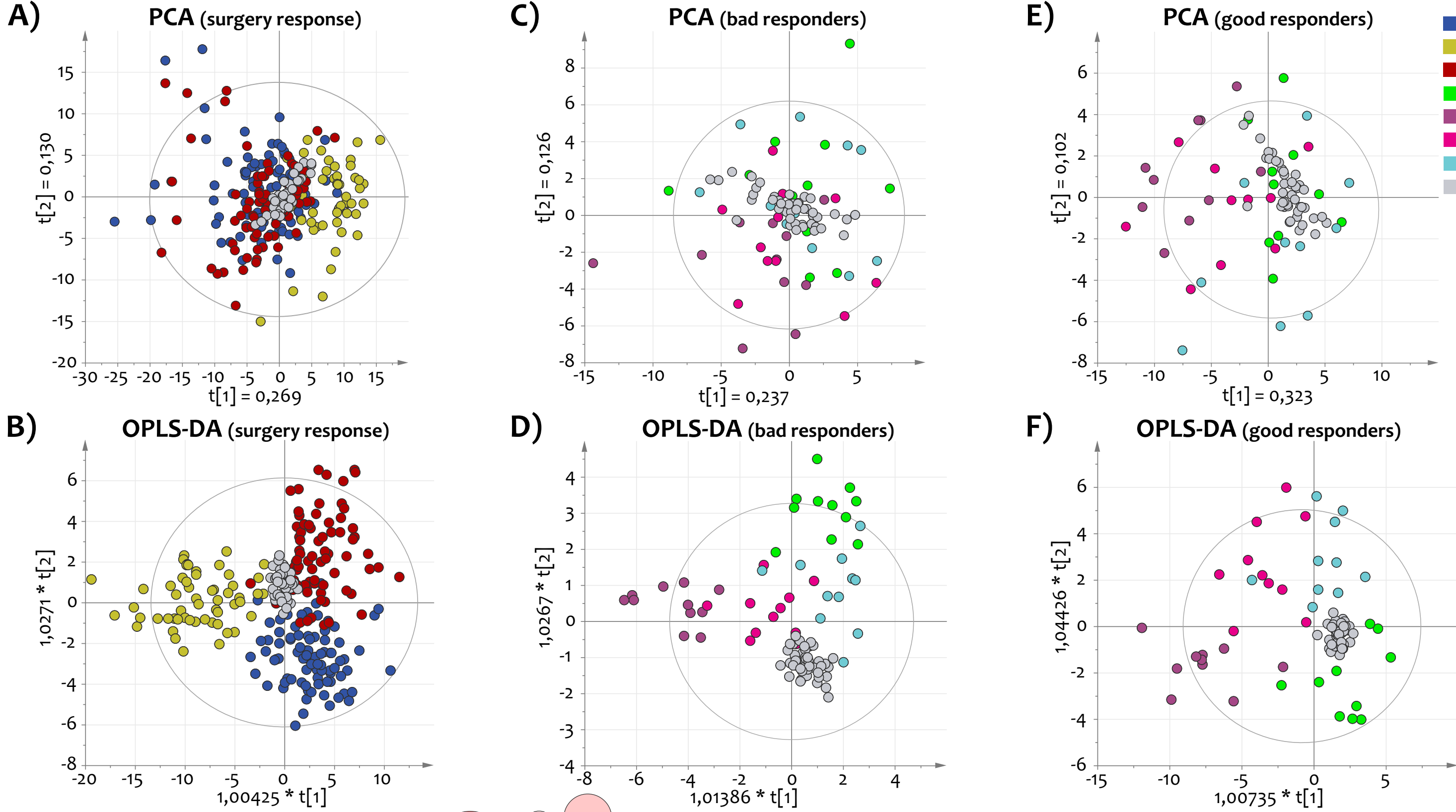
2 Kohorta pacientů

- Vzorky krevních sér byly chronologicky odebírány od 81 pacientů trpících morbidní obezitou navštěvující III. Interní kliniku ve Fakultní nemocnici Olomouc. Z celkem 410 získaných sér bylo pro úvodní část studie zkoumající vliv bariatrické operace na krevní lipidom vybráno 213 vzorků od různých pacientů. Tato kohorta byla následně rozdělena do tří skupin: vzorky odebrané před operací (*PreOP*; $n = 83$), časně (maximálně 2 měsíce) po operaci (*E_PostOP*; $n = 55$) a v pozdním čase (minimálně 15 měsíců) po operaci (*L_PostOP*; $n = 75$).
- Další část studie zahrnovala rozdíly ve změnách profilu lipidů z kohorty původních 81 pacientů související s nízkým ($< 25\%$; $n = 11$) či vysokým ($> 35\%$; $n = 10$) procentuálním váhovým úbytkem. Pacienti pro tuto část studie museli absolvovat alespoň 4 odběry ve stanovených časových intervalech: před operací (*Base*), primární odběr po operaci ($2 \pm 1,5$ měsíce; *Prim*), sekundární odběr po operaci (4 ± 2 měsíce; *Sec*), terciární odběr po operaci (12 ± 2 měsíců; *Ter*).

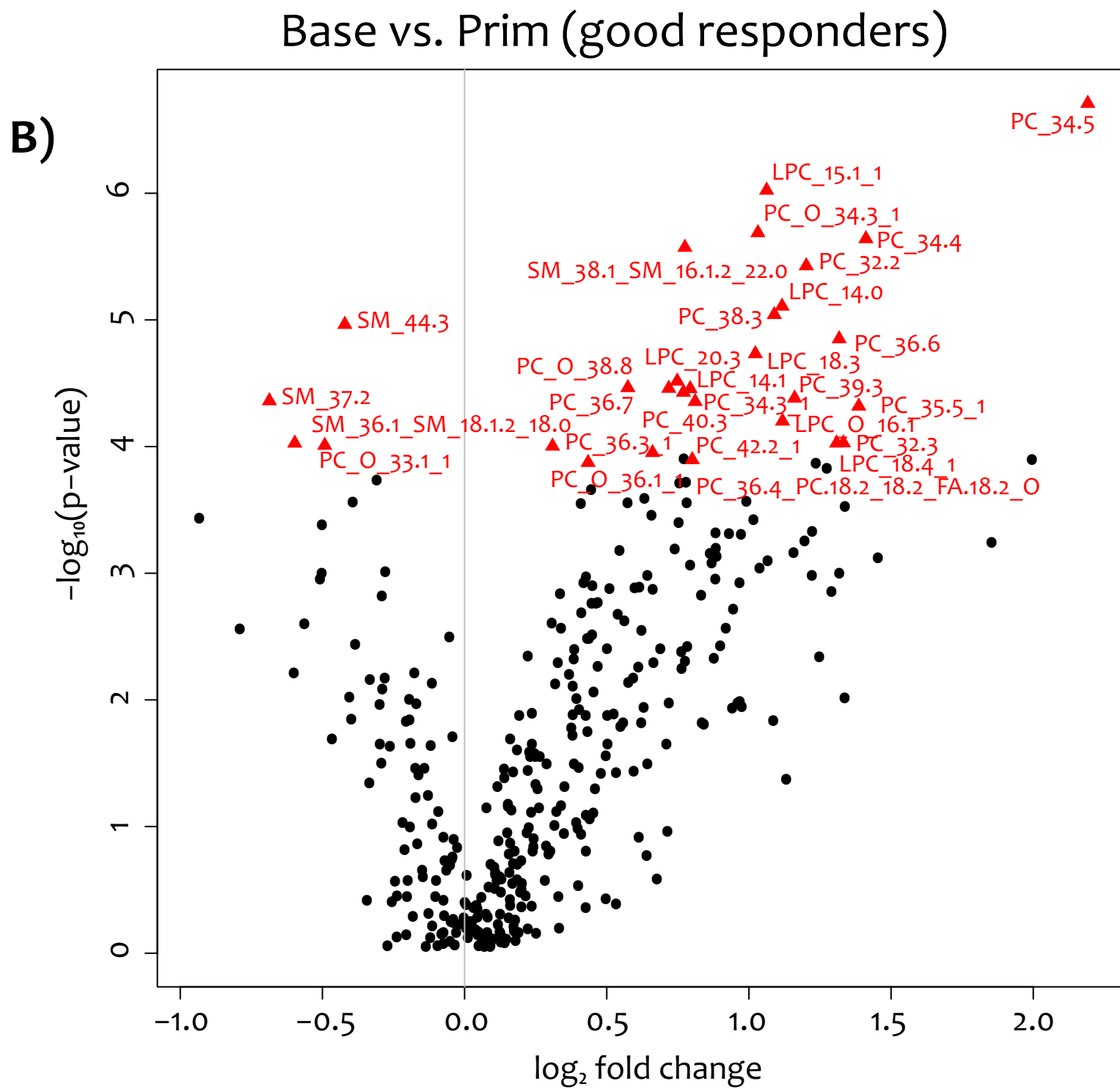
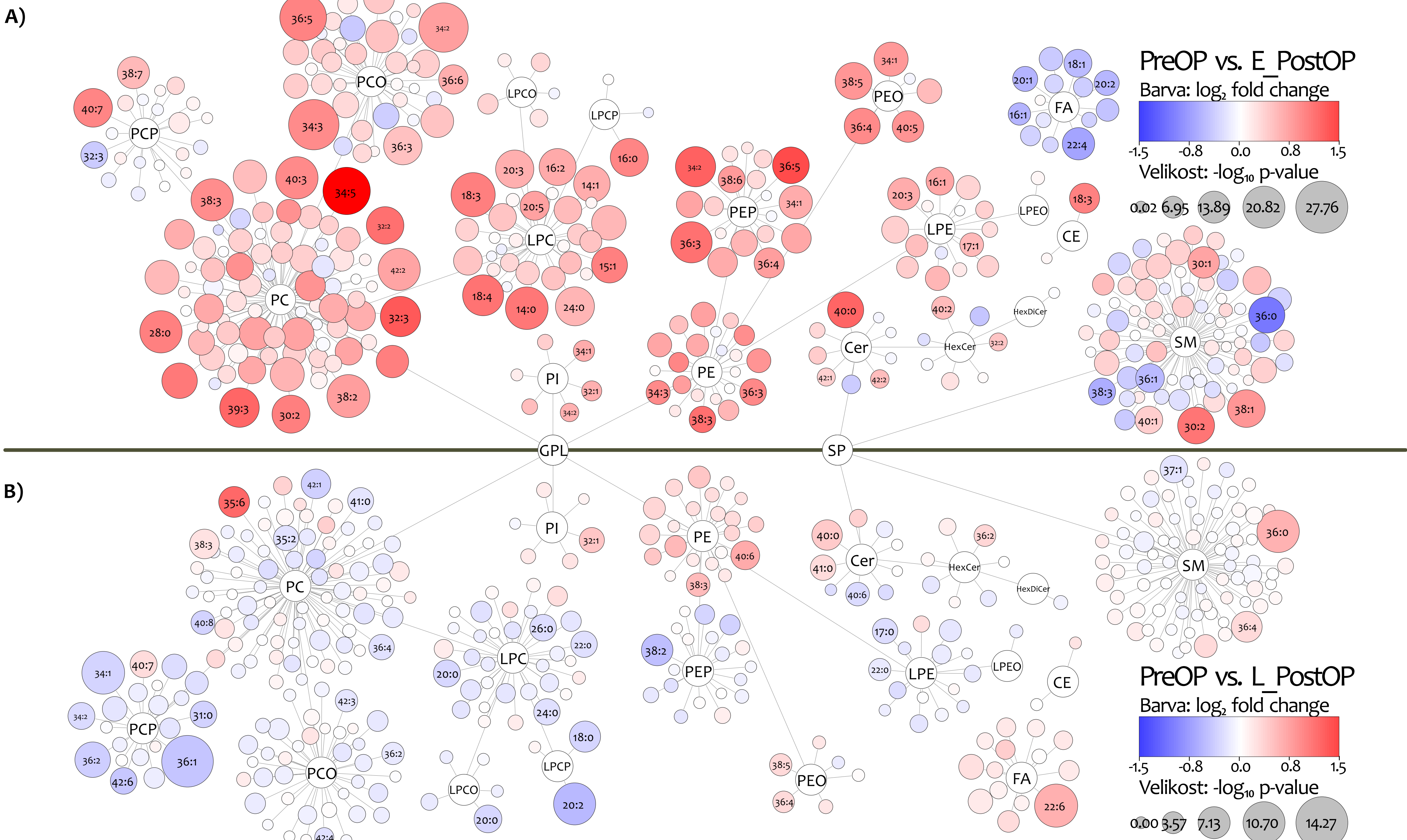
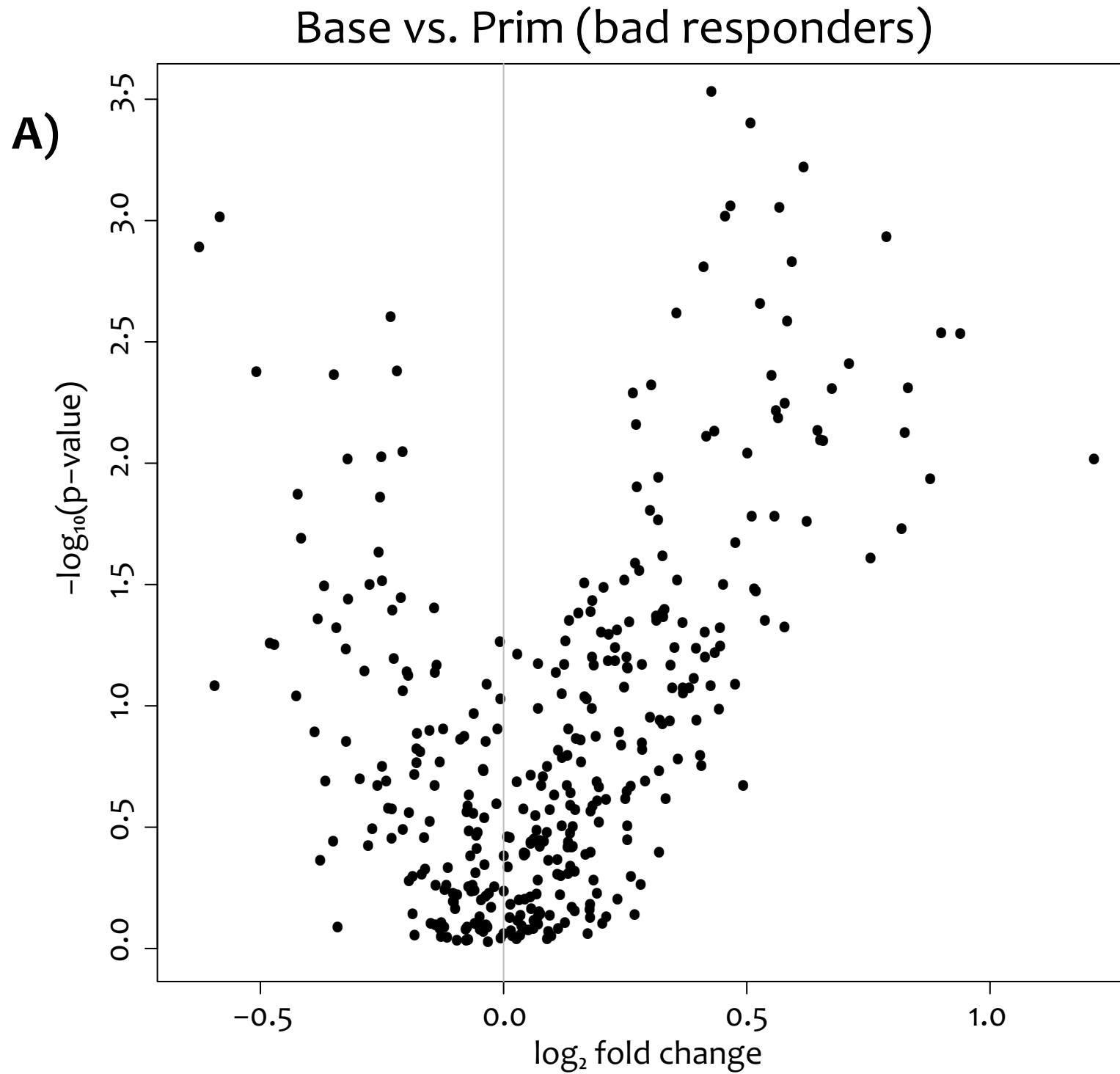
3 Lipidomická analýza



4 Výsledky



Graf 1: Multivariantní statistická analýza lipidomických dat. Analýza hlavních komponent (PCA) a orthogonální varianta analýzy částečných nejmenších čtverců (OPLS-DA) porovnávající změny v lipidomu krevních sér odebraných před operací (*PreOP*), maximálně do 2 měsíců (*E_PostOP*) a minimálně 15 měsíců (*L_PostOP*) po operaci (A; B); a změny v lipidomu u pacientů s nízkým („bad response“ = B) (C; D) a vysokým („good response“ = G) (E; F) váhovým úbytkem před a po bariatrické operaci v různých časových intervalech (před operací = *Base*; $2 \pm 1,5$ měsíce po operaci = *Prim*; 4 ± 2 měsíce po operaci = *Sec*; 12 ± 2 měsíců po operaci = *Ter*).



Graf 3: Vulkánové grafy porovnávající změny v sérovém lipidomu založené na procentuálním váhovém úbytku pacientů s ročním intervalem po bariatrické operaci. V grafech jsou popsány změny porovnávající odběr před operací (*Base*) a $2 \pm 1,5$ měsíce po operaci (*Prim*) u jednotlivých pacientů. V grafech jsou zároveň také porovnány změny mezi pacienty s nízkým ($< 25\%$; B) (A) a vysokým ($> 35\%$; G) (B) váhovým úbytkem. Červeně jsou v grafech vyobrazeny statisticky významně změněné lipidy po provedení Bonferroniho korekci.

Graf 2: CYTOSCAPE vizualizace porovnávající změny v lipidomu krevních sér odebraných před operací (*PreOP*), maximálně do 2 měsíců po operaci (*E_PostOP*) a minimálně 15 měsíců po operaci (*L_PostOP*). Jednotlivé kuličky představují konkrétní lipidy, přičemž zabarvení kuliček je závislé na změně v mediánu mezi skupinami ($\log_2$ fold change) a jejich velikost je závislá na statistické významnosti změn (vyjádřeno pomocí $-\log_{10}$ p-value = node size).

5 Závěr

- Gastrický bypass vede k rychlé remodelaci lipidového metabolismu (graf 1A, 1B). Již časně po zákroku (*E_PostOP*) dochází k výraznému poklesu fosfolipidů – **PC**, **PE**, **PI** a jejich lyso-derivátů, zejména PUFA-obsahujících druhů (graf 2A). Tento jev odráží omezení střevní absorpce tuků, sníženou jaterní lipogenezi a redukovanou sekreci VLDL, současně se objevuje vzestup volných mastných kyselin jako projev katabolického stavu a mobilizace zásob.
- V dlouhodobém horizontu (≥ 15 měsíců; *L_PostOP*) dochází k třídově selektivní adaptaci (graf 1A, 1B): část fosfolipidů, především **PCO**, **PCP** a také **LPC/LPE**, se vrací nebo převyšuje výchozí hladiny, což souvisí s remodelací lipoproteinů a antioxidační úlohou plazmalogenů (graf 2B). Naopak PUFA-fosfolipidy a některé **PE** zůstávají trvale nižší, což může přispívat k nižšímu zánětlivé odpovědi a nižší eikosanoidové zátěži.
- Zásadním zjištěním je, že časná fosfolipidová odpověď odlišuje pacienty s dobrou a špatnou dlouhodobou váhovou odpovědí (graf 3A, 3B). U „good responders“ je patrný výrazný časný pokles **PC**, **PCO** a **LPC**, zatímco u „bad responders“ tyto změny chybí. To naznačuje, že časná remodelace fosfolipidů je klíčovým prediktorem úspěšnosti léčby a může sloužit jako cíl pro personalizovanou pooperační péči.