

Vztah mezi jednonukleotidovým polymorfismem +276 G > T na genu pro adiponektin a markery inzulinové rezistence u dyslipidemických pacientů

Novotný D.¹, Vaverková H.², Karásek D.², Halenka M.², Lukeš J.¹, Slavík L.³, Bartková M.¹, Schneiderka P.¹

¹Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc

²III. interní klinika lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Olomouc

³Hematoonkologická klinika lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Olomouc

SOUHRN

Cíl: Gen pro adiponektin bývá označován jako kandidátní gen inzulinové rezistence (IR). V naší práci byl sledován možný vztah mezi jednonukleotidovým polymorfismem (SNP) +276 G > T a markery inzulinové rezistence včetně lipidového a lipoproteinového profilu u 355 dyslipidemických pacientů lipidové ambulance III. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc a jejich prvostupňových příbuzných.

Metody: SNP genu pro adiponektin byl detekován metodou polymerázové řetězové reakce v reálném čase s hybridizačními fluorescenčními sondami. Rozdíly mezi genotypy ve spojitéch proměnných byly analyzovány metodou ANOVA (upraveno na věk, pohlaví a obvod pasu).

Výsledky: Nosiči genotypu GG měli významně vyšší hladiny celkového cholesterolu (GG: $6,54 \pm 1,74$ mmol/l, GT: $6,18 \pm 1,45$ mmol/l, TT: $6,25 \pm 1,64$ mmol/l, $p < 0,05$) a LDL cholesterolu (GG: $4,12 \pm 1,49$ mmol/l, GT: $3,78 \pm 1,31$ mmol/l, TT: $3,70 \pm 1,34$ mmol/l, $p < 0,05$) než jedinci s alelou T. Přítomnost alely T na pozici 276 byla u heterozygotů naopak spojena s vyšší koncentrací inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1) (GG: $71,50 \pm 41,0$ µg/l, GT: $81,0 \pm 38,7$ µg/l, TT: $70,14 \pm 44,4$ µg/l, $p < 0,05$).

Závěr: Ve studii byla zjištěna slabá asociace heterozygotů-nosičů T alely polymorfismu +276 G > T genu pro adiponektin a jedním markerem inzulinové rezistence, avšak nebyl nalezen vztah k sérovému adiponektinu, inzulinu, body mass indexu a dyslipidemickým fenotypům.

Klíčová slova: adiponektin, inzulinová rezistence, jednonukleotidový polymorfismus, polymerázová řetězová reakce v reálném čase.

SUMMARY

Novotný D., Vaverková H., Karásek D., Halenka M., Lukeš J., Slavík L., Bartková M., Schneiderka P.: Relationship between +276 G > T single nucleotide polymorphism (SNP) of adiponectin gene and markers of insulin resistance in dyslipidemic patients

Aim: The adiponectin gene has been proposed as a potential candidate gene for IR. We analysed possible relationship between +276 G > T SNP and IR markers together with lipid and lipoprotein profiles in 355 Czech dyslipidemic patients of Lipid Center, University Hospital Olomouc, and their first degree relatives.

Methods: The +276 G > T SNP of adiponectin gene was detected by real time PCR method with hybridization fluorescence probes in LightCycler. Between-genotype differences in continuous variables were analyzed by ANOVA after adjustment for age, sex and waist circumference.

Results: Subjects with GG genotype were associated with higher total cholesterol (GG: 6.54 ± 1.74 mmol/l, GT: 6.18 ± 1.45 mmol/l, TT: 6.25 ± 1.64 mmol/l, $p < 0.05$) and LDL cholesterol (GG: 4.12 ± 1.49 mmol/l, GT: 3.78 ± 1.31 mmol/l, TT: 3.70 ± 1.34 mmol/l, $p < 0.05$) in comparison with T allele carriers. On the contrary, the presence of T allele in position 276 in heterozygotes was associated with higher levels of plasma inhibitor of activator of plasminogen 1 (PAI-1) (GG: 71.50 ± 41.0 µg/l, GT: 81.0 ± 38.7 µg/l, TT: 70.14 ± 44.4 µg/l, $p < 0.05$).

Conclusion: In this study, the poor association between carriers- heterozygotes of T allele of +276 G > T polymorphism of gene for adiponectin and one marker of insulin resistance was found. However, no relationship was detected with plasma adiponectin, insulin, body mass index and dyslipidemic phenotypes.

Key words: adiponectin, insulin resistance, single nucleotide polymorphism, real-time polymerase chain reaction.

Úvod

Adiponektin (APM1, Acrp30, adipo Q) patří do skupiny adipokinů a sdílí významnou podobnost s kolagenem VIII a X a C1q proteinem komplementu. Jeho exprese je redukována u obézních jedinců, diabetiků 2. typu a pacientů s onemocněním koronárních arterií. Naproti tomu je jeho hladina zvýšena při omezeném energetickém přísunu nebo působením inzulin-senzibilizujících aktivátorů PPAR alfa. Adiponektin zřejmě hraje klíčovou roli ve vzájemném vztahu mezi obezitou,

diabetem 2. typu a inzulinovou rezistencí. Má ochrannou schopnost při iniciaci a progresi aterosklerózy zejména díky jeho protizánětlivým a protiaterogenním vlastnostem [1, 2].

Gen pro adiponektin bývá označován jako možný kandidátní gen inzulinové rezistence. Tuto závislost však doposud potvrdilo jen několik studií, které často poskytovaly protichůdné výsledky, zejména v souvislosti s působením G a T alel. V naší práci byl sledován možný vztah mezi jednonukleotidovým polymorfismem +276 G > T a markery IR včetně lipidového a lipopro-

teinového profilu a hladiny adiponektinu v plazmě u 355 dyslipidemických pacientů a jejich prvostupňových příbuzných.

Materiál a metody

Soubor

Sledovaný soubor tvořilo 355 pacientů navštěvujících lipidovou ambulanci III. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc a jejich prvostupňových příbuzných. Pacienti přišli na první vyšetření v období mezi lednem 2004 a lednem 2006. Byla u nich odebrána rodinná anamnéza a provedeno ambulantní vyšetření. Všichni jedinci byly testovány na sekundární hyperlipidémii, a to zejména na přítomnost diabetes mellitus, hypotyreoidismus, jaterní a ledvinovou poruchu a nefrotický syndrom. Porušení následujících nastavených kritérií vedlo k vyřazení jedince ze studie: hypolipidemická léčba v předchozích 6 týdnech, přítomnost sekundární hyperlipidémie, akutní infekce, akutní kardiovaskulární nebo mozková příhoda v posledních 3 měsících, srdeční onemocnění (NYHA III a IV). Probandi byli rozděleni do tří skupin. Skupina G1 zahrnovala jedince s přítomností klinicky manifestní aterosklerózy, skupina G2 jedince s dyslipidémií definovanou podle Snidermana [3] (apolipoprotein B > 1,2 g/l a/nebo triacylglyceroly > 1,5 mmol/l), avšak bez klinických známek přítomnosti aterosklerózy. Třetí skupina byla sestavena ze zdravých jedinců s apolipoproteinem B < 1,2 g/l a triacylglyceroly < 1,5 mmol/l. Před odběrem vzorku krve na vyšetření DNA podepsali probandi informovaný souhlas. Studie byla schválena Etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc.

Materiál

Venózní krev na biochemická vyšetření byla odebrána po dvanáctihodinovém lačnění. Celkový cholesterol, HDL cholesterol a triacylglyceroly (TG) byly stanoveny enzymově na analyzátoru Modular SWA (Roche, Švýcarsko), stejně jako další rutinní biochemické analýzy. Hladiny LDL cholesterolu byly vypočítány za pomoci

Friedewaldova vztahu pro vzorky s TG < 4,5 mmol/l (dostupné u 242 subjektů). Koncentrace apolipoproteinů AI a B byly určeny imunoturbidimetrickou metodou, stejně jako C-reaktivní protein stanovený vysoce citlivou metodou (vše Roche, Švýcarsko). Inzulin byl stanoven metodou IRMA (Immunotech, Francie). Parametr HOMA (homeostatický model) byl vypočítán ze vztahu:

$$\text{glukóza nalačno} \times \text{inzulin nalačno} / 22,5.$$

C-peptid a proinzulin byly stanoveny za použití komerčně dostupných souprav (Immunotech, Francie, respektive DRG Instruments GmbH, Německo).

Sérové hladiny solubilních adhezivních molekul ICAM 1 a VCAM 1 byly určeny imunoenzymatickou technikou (Immunotech, Francie). K vyšetření adiponektinu byla použita metoda ELISA (Bio Vendor, Česká republika). Koncentrace adhezivních molekul, inzulinu, proinzulinu, C-peptidu a adiponektinu bylo provedeno ze vzorků zamražených na -80 °C do doby analýzy.

Polymorfismus +276 G > T SNP genu pro adiponektin byl detekován metodou polymerázové řetězové reakce v reálném čase (rtPCR) s hybridizačními fluorescenčními sondami (FRET) na přístroji Light Cycler, v.1.2 (Roche), podle Fillipi et al. [4] Analýza byla provedena po izolaci DNA ze vzorků periferní krve za pomoci fenolové metody [5]. Izoláty DNA byly následně skladovány při -20 °C do doby analýzy. Syntéza primerů a značených sond byla realizována na zakázku u firmy Tib Molbiol (Německo). Sekvence oligonukleotidů pro detekci SNP +276 G>T:

• Primery

5'-GGC CTC TTT CAT CAC AGA CC-3'

5'-AGA TGC AGC AAA GCC AAA GT-3'

• Sondy

5'-AAG CTT TGC TTT CTC CCT GTG TCT A--FL

5'-LCRed640-GCC TTA GTT AAT AAT GAA TGC CTT--PH

Jednotlivé genotypy byly určeny na základě analýz křivek tání po ukončení amplifikačního procesu. Fluorescenční signál byl konvertován a vnesen do grafu jako závislost negativní změny fluorescence s teplotou (osa y) na teplotě (osa x). Výsledkem bylo vytvoření píků s charakteristickým maximem, které představovalo teplotu tání produktů a umožnilo rozlišit genotypy GG, GT a TT. Příklad analýzy je uveden na obrázku 1.

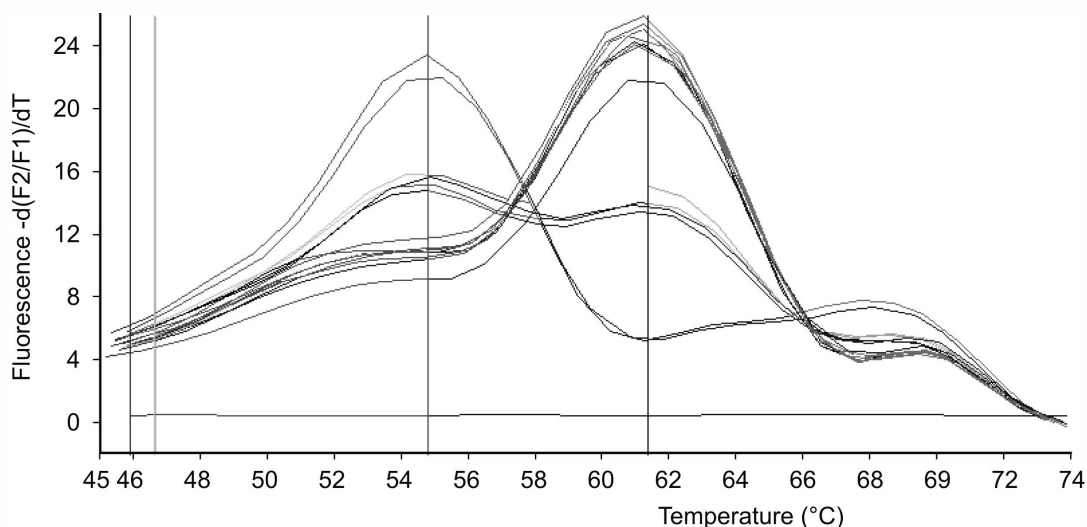


Fig. 1. An example of the melting curve analyses for +276 G > T polymorphism of adiponektine gene. Melting temperature for T and G alleles: $T_m(T) = 54.8 \pm 1.5$ °C, $T_m(G) = 61.3 \pm 1.5$ °C.

Statistická analýza

Kvantitativní data v tabulkách jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka. Parametry s nenormálním rozložením byly před statistickou analýzou logaritmicky transformovány.

Rozdíly mezi genotypy ve spojitých proměnných byly zjištěny ANOVA testem po adjustaci na věk, pohlaví a obvod pasu (SPSS 12.0 statistical package, SPSS Inc., USA). Dále byly počítány frekvence alel (G a T) a genotypů (GG, GT a TT) v jednotlivých skupinách a podskupinách.

Výsledky

V tabulce 1 jsou uvedeny klinické a laboratorní charakteristiky skupiny dyslipidemických pacientů rozdělených podle genotypů na pozici +276 genu pro adiponektin. Tabulka 2 prezentuje výsledky laborator-

ních parametrů, které se významně odlišovaly v jednotlivých skupinách určených podle genotypů na pozici +276, přičemž data jsou adjustována na věk, pohlaví a obvod pasu. Z výsledků plyne, že nosiči genotypu GG měli významně vyšší hladiny celkového cholesterolu (GG: 6,54 ± 1,74 mmol/l, GT: 6,18 ± 1,45 mmol/l, TT: 6,25 ± 1,64 mmol/l, p < 0,05) a LDL cholesterolu (GG: 4,12 ± 1,49 mmol/l, GT: 3,78 ± 1,31 mmol/l, TT: 3,70 ± 1,34 mmol/l, p < 0,05) než nosiči alely T. Přítomnost alely T na pozici +276 byla u heterozygotů naproti tomu spojena s vyšší koncentrací PAI-1 (GG: 71,50 ± 41,0 µg/l, GT: 81,0 ± 38,7 µg/l, TT: 70,14 ± 44,4 µg/l, p < 0,05). Jak je z tabulky 2 zřejmé, nezjistili jsme žádnou významnou asociaci s dalšími markery IR, jako jsou BMI, glykémie, inzulin nebo sérový adiponektin. V tabulce 3 jsou uvedeny frekvence genotypů a alel na pozici +276, tabulka 4 prezentuje distribuci genotypů ve skupinách podle hladiny triacylglycerolů (cut-off hodnota TG = 1,5 mmol/l).

Table 1. Clinical and laboratory characteristics according to adiponektin genotypes at position 276 (+276 G > T)

	GG	GT	TT
Number	188	144	23
BMI (kg/m ²)	26 ± 4	26 ± 4	26 ± 5
Systolic blood pressure (mm Hg)	130 ± 18	132 ± 18	129 ± 14
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80 ± 10	83 ± 9	80 ± 7
Total cholesterol (mmol/l)	6.47 ± 1.73	6.18 ± 1.44	6.26 ± 1.64
Triacylglyceroles (mmol/l)	2.38 ± 2.97	2.43 ± 2.23	3.30 ± 3.44
HDL cholesterol (mmol/l)	1.47 ± 0.44	1.44 ± 0.44	1.46 ± 0.39
LDL cholesterol (mmol/l)*	4.07 ± 1.47	3.79 ± 1.31	3.70 ± 1.34
Apolipoprotein AI (g/l)	1.55 ± 0.30	1.57 ± 0.34	1.60 ± 0.29
Apolipoprotein B (g/l)	1.21 ± 0.39	1.15 ± 0.32	1.15 ± 0.32
hsCRP (mg/l)	1.99 ± 1.94	2.20 ± 1.93	2.02 ± 1.69
tPA (µg/l)	4.08 ± 4.81	4.31 ± 4.46	4.03 ± 3.89
PAI-I (µg/l)	69.7 ± 40.7	79.9 ± 39.0	72.3 ± 44.4
sVCAM 1(µg/l)	808 ± 247	823 ± 287	743 ± 184
sICAM 1 (µg/l)	563 ± 140	592 ± 165	585 ± 209
Fasting glucose (mmol/l)	5.09 ± 0.91	5.25 ± 1.23	4.82 ± 0.68
Insulin (U/l)	8.33 ± 5.55	7.99 ± 4.84	7.77 ± 4.54
HOMA _{IR}	1.93 ± 1.45	1.92 ± 1.33	1.84 ± 1.18
C-peptide (µg/l)	2.38 ± 1.25	2.40 ± 1.12	2.41 ± 1.30
Adiponektin (mg/l)	12.9 ± 7.6	13.0 ± 7.0	12.0 ± 5.7

*only 242 patients included

Table 2. Laboratory characteristics according to adiponektin genotypes at position 276 (+276 G > T) with significant differences between groups (GG vs. GT, after adjustment for sex, age and BMI)

	GG	GT	TT	p
Number	188	144	23	
Total cholesterol (mmol/l)	6.54 ± 1.74	6.18 ± 1.45	6.25 ± 1.64	< 0.05
LDL cholesterol (mmol/l)*	4.12 ± 1.49	3.78 ± 1.31	3.70 ± 1.34	< 0.05
PAI-I (µg/ml)	71.5 ± 41.0	81.0 ± 38.7	70.14 ± 44.4	< 0.05

*only 242 patients included

Table 3. Genotype and allele frequencies for +276 G > T polymorphism in dyslipidemic patients

APM1 +276 G > T	Patients (n = 355)
Genotype	
GG	188 (53 %)
GT	144 (41 %)
TT	23 (6 %)
Allele	
G	520 (73 %)
T	190 (27 %)

Diskuse a závěr

Inzulínová rezistence je považována za klíčový faktor v patogenezi komplexních onemocnění jakými jsou ateroskleróza, metabolický syndrom a diabetes mellitus. Genetický podklad IR je pravděpodobně polygenní, ale participující geny jsou z velké části neznámé.

V této studii byl zkoumán vztah polymorfismu +276 G > T na genu pro adiponektin a markery inzulínové rezistence, který bývá v literatuře popisován, avšak data nejsou zdaleka konzistentní. Nalezli jsme vztah mezi genotypem GT a jedním markerem IR, PAI-1. Nenalezli jsme však asociaci se sérovým adiponektinem, inzulínem, HOMA a BMI. V rozšířené studii se nepotvrdily ani dílčí závěry ze studie provedené v roce 2005, kde jsme na menší skupině 176 probandů zjistili vztah mezi solubilními adhezivními molekulami ICAM 1 a TT genotypem [6].

Jak již bylo zmíněno výše, v literatuře často nacházíme zcela odlišné závěry, pokud jde o vliv alely G a/nebo T na rozvoj syndromu IR. Např. autoři Hara et al. zkoumali vztah dvou SNPs lokalizovaných na 2. exonu genu pro adiponektin (T+45G a G+276T) a DM 2. typu u japonské populace [7]. Homozygoti GG+276 vykazovali vyšší index inzulínové rezistence a přítomnost alely G na pozici 276 byla charakterizována nižšími hladinami adiponektinu v plazmě u jedinců s vyšším BMI. Podobné výsledky ukázala práce zaměřená na určování vztahu mezi haplotypy genového lokusu pro adiponektin s obezitou a dalšími znaky metabolického syndromu na nediatetické kavkazské populaci [8]. Oba zkoumané polymorfismy, T+45G a G+276T, signifikantně korelovaly s IR, a to každý zvlášť. Jimi definovaný haplotyp také těsně asocioval s řadou složek metabolického syndromu. Homozygoti rizikového T-G haplotypu (tj. jedinci s TT variantou +45 a GG variantou +276) měli vyšší tělesnou hmotnost, obvod pasu, krevní tlak, glukózu nalačno, inzulín, poměr CHOL/HDLchol a nižší adiponektin v plazmě po adjustaci na věk, pohlaví a tělesnou hmotnost. Naproti tomu italští autoři, kteří na souboru 253 nediatetických jedinců sledovali dva výše zmíněné SNPs na pozici +45 a +276, dospěli k závěrům zcela opačným [4]. Zjistili asociaci G+276T s vyšším BMI, inzulínem a nižším adiponektinem, avšak nikoli u genotypů GG a/nebo GT, ale u genotypu TT. Prospektivní studie z roku 2004 zaměřená na stanovení podílu SNPs na rozvoji syndromu IR

Table 4. Genotype frequencies for +276 G > T polymorphism in dyslipidemic patients according to level of triacylglyceroles (mmol/l)

Genotype	GG	GT	TT
TG ≤ 1.5 (n = 225)	119 (53 %)	94 (42 %)	12 (5 %)
TG > 1.5 (n = 148)	85 (57 %)	52 (35 %)	11 (8 %)

Chi-square 1.981, p = 0.37

u francouzské populace uvádí, že variace na genu pro adiponektin ovlivňují nárůst tělesné hmotnosti, distribuci tělesného tuku a rozvoj a nástup hyperglykémie, stejně jako hladiny sérového adiponektinu. Vliv +276 G>T však autoři studie nezaznamenali [9].

V naší práci jsme zkoumali také možnou souvislost sledovaného SNP s dyslipidemickými fenotypy definovanými na základě Snidermanovy klasifikace, která je založena na sérových hladinách TG a apo B. Opět jsme nezjistili žádnou asociaci (data neuvedena), a to ani za situace, kdy kritériem byly pouze TG samotné – viz tabulka 4. Distribuce genotypů byla v tomto případě srovnatelná v obou skupinách.

Jak ukazuje tabulka 1, genotyp GG byl spojen s vyšší hladinou celkového cholesterolu a LDL cholesterolu ve srovnání s genotypy GT a TT. Toto zjištění jsme zaznamenali i v původní studii [6].

Jak dokládá tabulka 3, distribuce genotypů na pozici 276 je v této práci srovnatelná s údaji publikovanými v předchozích pracích, např. [4, 7, 8].

Lze tedy shrnout, že naše práce zjistila pouze slabou asociaci SNP +276 G > T na genu pro adiponektin s markery IR a potvrdila spojitost genotypu GG a vybranými kvantitativními lipidovými parametry. Na základě některých literárních zdrojů lze usuzovat, že genová varianta +276 G > T může být markerem jednoho nebo více haplotypů obsahujících kauzální polymorfismus podmiňující IR nebo diabetes mellitus, i když to některé práce nepotvrzují [10, 11]. Odlišné vlivy působení alely G a T v řadě studií lze zdůvodnit rozdíly ve struktuře vazebné nerovnováhy v různých populacích, které mohou vyústit v asociaci onemocnění s různými alelami různých SNPs. K vyhodnocení vlivu +276 G > T SNP na IR bude zapotřebí řady dalších studií.

Literatura

1. Shimada, K., Miyazaki, T., Hiroyuki, D. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin. Chim. Acta*, 2004, 344, p. 1–12.
2. Ouchi, N., Walsh, K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin. Chim. Acta*, 2007, 380, p. 24–30.
3. Sniderman, A. D. Applying apo B to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004, 15, p. 433–438.

4. **Filippi, E., Sentinelli, F., Trischitta, V. et al.** Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *E. J. Hum. Genet.*, 2003, doi:10.1038/sj.ejhg.5201120.
5. **John, S. W., Weitzner, G., Rozen, R., Scriver, C. R.** A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nucleic Acids Res.*, 1991, 19, p. 408.
6. **Novotny, D., Vaverkova, H., Karasek, D., Halenka, M.** Relationship between +276 G-T single nucleotide polymorphism (SNP) of adiponectin gene and markers of insulin resistance in dyslipidemic patients. *75th EAS Congress, Prague, Supplement of book of abstracts*, 2005, p. 7.
7. **Hara, K., Boutin, P., Mori, Y. et al.** Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 2002, 51, p. 536–540.
8. **Menzaghi, C., Ercolino, T., Di Paola, R. et al.** A haplotype locus at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002, 51, p. 2306–2312.
9. **Fumeron, F., Aubert, R., Siddiq, A. et al.** Adiponectin gene polymorphism and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period. *Diabetes*, 2004, 53, p. 1150–1157.
10. **Kondo, H., Shinomura, I., Matsukawa, Y. et al.** Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51, p. 2325–2328.
11. **Hu, F. B., Doria, A., Li, T. et al.** Genetic variation at the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes*, 2004, 53, p. 209–213.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR číslo NR/9068-3/2006.

Do redakce došlo 20. 3. 2008.

Adresa pro korespondenci:
Ing. Dalibor Novotný, Ph.D.
Oddělení klinické biochemie
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mai: dalibor.novotny@fnol.cz

Recenze knihy

Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch

J. Fernandes, J. M. Saudubray, G.v.d., J. H. Walter

Nakladatelství Triton, 4. vydání, Praha 2008, s. 604

Z anglického originálu *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment* (Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006) přeložila MUDr. Sylvie Šťastná.

Ve 43 kapitolách, doplněných tabulkami a grafy, uspořádali 4 přední evropští odborníci za přispění dalších 72 odborníků z celého světa dokonalou a ucelenou informaci o dědičných metabolických poruchách na nejvyšší možné odborné úrovni. Rozsahem 604 stran je to v českých zemích nejrozsáhlejší učebnice o prudce se rozvíjejícím oboru, který zahrnuje oblast biochemie, genetiky, pediatrie, neonatologie a neurologie. Kniha je tak opravdovým „metabolickým hodováním“ pro všechny povolání klinické zájemce. Je volným pokračováním snahy překladatelky doplnit řetězec světových metabolických publikací začínající převážně metabolickou monografií G. F. Hoffmana et al. „Dědičné metabolické poruchy“, vydané nakladatelstvím Grada-Avicenum v r. 2006. Tato nová učebnice, systematicky upravená pro kliniky, vychází v dostatečně vysokém nákladu, takže bohatě stačí pokrýt zájem a poptávku všech klinických zájemců z oblasti pediatrie, neonatologie, neurologie, ale také interny, do kteréžto oblasti dobře odléčení dětských pacientů dorůstají. Odborníci ze základních oborů biochemie, genetiky, biologie a dalších oborů v ní najdou podrobně popsanou klinickou symptomatologii, kterou se jednotlivé metabolické syndromy manifestují v pořadí: typická klinická manifestace, základní metabolické změny, molekulárně genetické pozadí, racionální diagnostický a diferenciálně

diagnostický přístup a konečně známé terapeutické možnosti. Dlouhá řada tabulek, metabolických schémat i vyobrazení dává dostatečný materiální podklad pro úplné pochopení podstaty onemocnění, diagnostického či léčebného postupu, eventuálně umožňuje snadnou orientaci v záplavě důležitých metabolitů. Nechybí recentní odkazy na bohatou doplňkovou světovou literaturu.

Klinici ze všech medicínských oborů se už nebudou moci vymlouvat, že nemají kam sáhnout pro správné zařazení svých problematických diagnostických symptomů, aby snadno uzavřeli diagnózu pomyšlením také na dědičnou metabolickou poruchu. V krásné knižní vazbě dostávají zájemci o dědičné metabolické poruchy pravou „poučnou lahůdku“ z nejlepší evropské dílny, dobře přeloženou do perfektní češtiny a graficky vybavenou na špičkové úrovni. Kniha vyšla v rámci projektu „Metabolické vzdělávací centrum“, který byl spolufinancován Evropským sociálním fondem (ESF), státním rozpočtem ČR a rozpočtem hlavního města Prahy. Vydání knihy bylo finančně podpořeno také firmami Milupa, SHS International a Enzyme.

Knihu je možné objednat na www.tridistri.cz, doporučená cena je 399,- Kč.

Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.