

Poruchy lipidového metabolismu (podrobně)



Stránku je nutno sjednotit s jinou!

Tato stránka je tématicky totožná nebo velice podobná článku „Poruchy lipidového metabolismu“. Snažte se do něj její obsah včlenit, přesunuté části odmazat a nakonec na ní po úplném vyprázdnění vložení kódu #PŘESMĚRUJ [[Poruchy lipidového metabolismu]] vytvořit na doplněný článek přesměrování.

Poruchy transportu lipidů

Klasifikace hyperlipoproteinemií se opírala v minulosti především o **Fredricksonovo elektroforetické schéma**, které umožňovalo rozdělit hyperlipoproteinemie do šesti skupin označených římskými číslicemi I až V, přičemž typ II má podskupinu IIa a IIb. V současné době se od této klasifikace ustupuje. Lipoproteinový typ dle Fredricksona není totiž nosologickou jednotkou; u téhož jedince se může měnit v závislosti na životosprávě nebo medikaci (např. typ V může přejít na typ IV a posléze na typ IIb). Stejně tak se může geneticky přesně definovaná choroba projevovat u různých jedinců jako odlišný lipoproteinový typ (kupř. familiární kombinovaná hyperlipidemie se může projevit jako elektroforetický typ IIb, ale i jako typ IV nebo IIa).

Fredricksonova klasifikace hyperlipoproteinemií

Typ	Výskyt (% z celkového počtu hyperlipoproteinemií)	ELFO (zmnožená frakce)	Cholesterol	TAG	vzhled séra	Riziko Aterosklerózy
I	1 %	chylomikra	málo zvýšený	hodně zvýšené	smetanové	malé
IIa	10-15 %	(LDL)	hodně zvýšený	v normě	čiré	značně vysoké
IIb	22-25 %	VLDL, LDL	zvýšený	jemně nad normou	opalescentní	značně vysoké
III	1-5 %	LDL, VLDL atypické	zvýšený	zvýšené	zkalené	značně vysoké
IV	50-60 %	VLDL	málo zvýšený	jemně nad normou	zkalené	vysoké
V	1-5 %	VLDL + chylomikra	hodnoty mezi typem III a IV	hodně zvýšené	smetanové	malé

Apolipoproteiny u poruch metabolismu lipoproteinů

Syndrom	A-I	A-II	B	C-I	C-II	C-III	D	E	
Exogenní hyperlipidemie (typ I) (chylomikrony)	↓↓↓	↓↓↓	↓	-	-	N	N	-	deficience lipoproteinové lipasy
Hypercholesterolemie (typ IIa) (LDL)	N	N	↑↑	N	N	N	N	N	zvýšení volného LP-B
Kombinovaná hyperlipidemie (typ IIb) (LDL+VLDL)	N	N	↑↑	N	N	↑↑	N	N	zvýšení komplexu LP-B:C
Remnant-hyperlipidemie (familiární dysbetalipoproteinemie)	N	N	N	↑	↑	↑	N	↑↑	defekt apoE-3 a E-4, zvýšení komplexu LP-B: C: E-1 a 2
Endogenní hyperlipidemie (typ IV) (VLDL)	N	N	↑	N	N	↑↑	N	N	
Smíšená hyperlipidemie (typV), (VLDL+chylomikra)	N	N	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑	zvýšení komplexu LP-B: C: E
Analfalipoproteinemie (tangierská choroba)	chybí	↓↓↓	N-↓	↓	N	↓	↓↓	N-↓	
Abetalipoproteinemie	↓↓	↓↓	chybí	↓	↓↓	↓↓↓	↓	N	
Hypobetalipoproteinemie	N	N	↓↓↓	N	N	↓	-	N	
Deficience lecithin:cholesterolacyl-transferasy (Iamelární hyperlipoproteinemie)	↓↓	↓↓	↓	-	-	-	N	-	

Současná klasifikace primárních hyperlipoproteinemií a hypolipoproteinemií vychází ze základní etiopatogenetické příčiny na podkladě genetických změn.

Hyperlipoproteinemie

Primární hypercholesterolemie

Jako **familiární hypercholesterolémie** (FH, též *primární hypercholesterolémie*) se označuje skupina tří poruch, které vedou k **poruše vychytávání LDL částic prostřednictvím LDL receptoru** (LDL-R). V důsledku toho se LDL částice hromadí v krevní plazmě, tj. stoupá LDL-cholesterol. Porucha vede k závažné **izolované**

hypercholesterolémii (s prakticky normálními hladinami HDL-cholesterolu a triacylglycerolů). Bez adekvátní léčby způsobuje akcelerovanou aterosklerózu, která často vede k vážné až fatální koronární ischemii v mladém věku (mnohdy do 3. decenia)^{[1][2]}.

Příčinou může být:

1. **porucha LDL-receptoru** (LDL-R),
2. **porucha apoproteinu B-100** (ApoB; zpravidla Arg3500 → Gln), který slouží jako ligand pro LDL-R,
3. **mutace genu pro proprotein konvertázu subtilisin/kexin 9** (PCSK9).^[3]

Dědičnost je ve všech třech případech autozomálně dominantní, přičemž hypercholesterolémie je těžší u homozygotů než u heterozygotů.

Celková incidence v evropské populaci a v USA se pohybuje kolem 1:200.

Poruchy LDL receptoru

Jde o primární hypercholesterolemii, která se dědí autosomálně dominantně. Incidence heterozygotů je 3–4 na 1 000 obyvatel a homozygotů 3–4 na 1 milion. Příčinou jsou různé mutace postihující gen pro LDL-receptor, který je umístěn na krátkém raménku 19. chromozomu. Postižení jedinci mají deficitní syntézu LDL-receptorů, nebo je tvoří normálně a porucha tkví v nemožnosti transportovat tyto receptory na povrch buňky, anebo je porušena vazba receptoru na lipoproteinovou částici; dále může vážnout internalizace komplexu lipoprotein-receptor.

Klinické příznaky: Nejčastějším projevem jsou šlachové **xantomy** a **arcus senilis corneae** před 45 lety věku. Základním rysem onemocnění jsou projevy předčasné aterosklerózy (ICHS).

- U heterozygotů se xantomy a *arcus corneae* objevují ke konci dospívání, infarkt myokardu počátkem čtyřicítky.
- U homozygotů se objevují příznaky už mnohem dříve, v dětství; bez léčby umírají většinou na akutní infarkt myokardu do 20 let.



Lipidová depozita

Biochemický nález

Hlavním znakem je hypercholesterolemie:

- u heterozygotů 7–15 mmol/l.
- u homozygotů 16–23 mmol/l.

Fosfolipidy jsou také zvýšeny, zejména u homozygotů. Hyper-LDL-lipoproteinemie je konstantní; apoprotein B je rovněž značně zvýšen; poměr LDL-cholesterol / fosfolipidy je výrazně zvýšen, zatímco poměr HDL-cholesterol / fosfolipidy je snížen.



Nažloutlá plošná kožní prominence v oblasti horních očních víček

Patobiochemie

Jde o deficit LDL-receptorů (tj. apoB-receptorů) na povrchu fibroblastů, adipocytů a buněk hladké svaloviny (u homozygotů), nebo o jejich snížení (u heterozygotů). LDL se neodbourávají normálním způsobem, hromadí se v cirkulaci a poškozují stěnu cév. Zároveň je narušena regulace syntézy apoproteinu B – zvýšená syntéza v játrech a snížený katabolismus v extrahepatálních buňkách. LDL se neodbourávají pomocí regulovaných LDL-receptorů, ale jiným způsobem („scavenger“ cells – „zametací“ neboli „odklízací“ buňky), LDL-cholesterol není internalizován v LDL-receptorových buňkách. Tím nedochází k inhibici klíčového enzymu pro syntézu cholesterolu, kterým je reduktáza hydroxymetylglutaryl-CoA (HMG-CoA-reduktáza); proto není potlačována syntéza cholesterolu v buňkách a je aktivována tvorba esterů cholesterolu, které se ukládají v intimě cévní stěny.

Prognóza

Riziko kardiovaskulární příhody je 25× vyšší než u normální populace, u homozygotů se riziko zvyšuje až 100×.

Léčení

- U heterozygotů: dieta s nízkým obsahem cholesterolu a nasycených tuků (efekt není příliš velký: S-cholesterol klesá asi o 5–10 %). Je proto nutná farmakoterapie (už v dětství), tj. podávání léků snižujících hladinu cholesterolu (především inhibitory hydroxymethyl-glutaryl-CoA-reduktázy, tj. statiny).
- U homozygotů: vysoké dávky statinů, popřípadě inhibitory PCSK9 (např. alirocumab, evolocumab). Mezi další možnosti patří zavedení portokaválního zkratu, eventuálně čerání krevního cholesterolu pomocí perfuze plazmy pacienta přes adsorpční kolonu s protilátkami proti LDL.

Familiární defekt ApoB

Jde o genetický defekt v polypeptidu apolipoproteinu B-100. Bodovou mutací v poloze 3500 je zaměněn glutamin za arginin (odtud ApoB3500); tato změna molekuly apolipoproteinu B narušuje jeho schopnost vázat se na LDL-receptor. LDL částice se hromadí v plazmě, stoupá jak celkový cholesterol (7–10 mmol/l), tak především LDL-cholesterol a hladina ApoB. Diagnostika je založena na metodách molekulové biologie. Terapie je podobná jako u ostatních primárních hypercholesterolemií; statiny však nejsou tak účinné.

Poruchy PCSK9

Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) je enzym ze skupiny proproteinových konvertáz, specifických serinových proteáz, které se syntetizují především v játrech. Přesný fyziologický význam této bílkoviny není známý. Jediným známým substrátem PCSK9 je sám tento enzym: v endoplasmatickém retikulu dochází k autokatalytickému štěpení jeho polypeptidového řetězce, přičemž odštěpená část molekuly zůstává pevně navázaná v aktivním centru, a PCSK9 tím ztrácí aktivitu.^[4]

Po rozštěpení se PCSK9 secernuje do krve a může se navázat na LDL-R. Receptory pro LDL s navázanou PCSK9 se posléze rychle odbourávají v lysozomech. LDL-R nemohou být recirkulovány, namísto toho se odbourávají, takže **zvýšení koncentrace PCSK9 vede k rychlému snížení dostupnosti LDL-R**.

Některé **mutace genu pro PCSK9**, ale i mutace genu pro LDL-R, vedou ke zvýšení afinity LDL-R k PCSK9. V důsledku toho dochází k poklesu LDL-R na hepatocytech a dalších buňkách a k rozvoji hypercholesterolémie.^[5] Expresi PCSK9, a tím i její plazmatickou koncentraci ovlivňuje celá řada faktorů – mj. mutace genů pro další bílkoviny (např. enzymy, které se podílejí na odbourávání PCSK9). Pozornost i zaslouží fakt, že statiny zvyšují sekreci PCSK9, takže pokles cholesterolemie při jejich podávání je menší, než by odpovídalo dosažené inhibici HMG-CoA-reduktázy.^[6]

Inhibitory PCSK9 tvoří slibnou skupinu nových léků pro snížení hypercholesterolemie, zejména při familiárních hypercholesterolemích. Používají se monoklonální protilátky cílené proti epitopům PCSK9.

Polygenní hypercholesterolemie

Hladina plasmatického cholesterolu je regulována řadou faktorů, genetických i exogenních. Kombinace několika nepříznivých genetických změn spolu s faktory zevního prostředí vede k obvykle mírnému zvýšení S-cholesterolu (do 8 mmol/l) a ke zvýšenému riziku ICHS.

Primární smíšené hyperlipidemie

Familiární kombinovaná hyperlipoproteinemie

Je nejčastější geneticky podmíněnou poruchou metabolismu lipoproteinů. Frekvence se odhaduje na 1:100 až 1:50. Dědičnost označena většinou jako autosomálně recesivní.

Klinické projevy

Často se objevuje u obézních a u diabetiků. Nejsou xantomy ani arcus corneae; patologické projevy z aterosklerózy (ICHS, ischemie dolních končetin) nastupují až v dospělosti.

Biochemické nálezy

Abnormální lipidový nálezn je obvykle zjištěn až v dospělosti. Sérum je čiré nebo opalescentní. Jsou zvýšené VLDL (pre- β -lipoproteiny), též LDL (β -lipoproteiny) a apoprotein B, cholesterol se pohybuje mezi 10–15 mmol/l, triacylglyceroly mezi 2,26–5,65 mmol/l. Bývá snížený HDL-cholesterol a apoprotein C-II a C-III. Na elektroforéze lipoproteinů se projevuje familiární kombinovaná hyperlipoproteinemie jako typ IIb, IV nebo i IIa či V. Někdy bývá patrná další frakce pre- α (pre- α 1 a pre- α 2), způsobená zvýšením lipoproteinu (a) [Lp(a)]. Chylomikrony nejsou prokazovány na lačno.

Patobiochemie

Za příčinu je považována abnormálně vysoká syntéza Apo B v játrech, provázená zvýšenou produkcí VLDL.

Prognóza

Častou komplikací je infarkt myokardu před šedesátým rokem věku; častá je asociace s diabetem a obezitou.

Léčení

- Především úprava životosprávy: redukce tělesné hmotnosti, dieta s nižším obsahem tuku (preference tuku s nenasycenými mastnými kyselinami místo nasycených) – snížení příjmu cholesterolu.
- Medikamentózní terapie jen u pacientů, u nichž prokazatelně úprava životosprávy nepomáhá; nejčastěji se užívají fibráty, ev. pryskyřice, (kupř. Lipanthyl® ev. Gevilon® v kombinaci s Colestidem®); někdy pomáhá kyselina nikotinová.

Familiární dysbetalipoproteinemie (tj. hyperlipoproteinemie typu III, zvýšení β -VLDL)

Dysbetalipoproteinémie (hyperlipidémie typu III) je vzácná dědičná porucha charakterizovaná poruchou odstraňování zbytků chylomikronů a VLDL. Podkladem této poruchy je homozygocie pro mutantní formu apo E (apo E₂), které se špatně váže na jaterní receptory. V důsledku toho se hromadí zbytky chylomikronů a také VLDL bohaté na cholesterol (β -VLDL)^[7].

Klinické projevy

- Dominují různé formy xantomů:
 - tuberózní xantomy (v 80 %),
 - palmární xantomy (70 %) – jsou příznačné,
 - šlachové xantomy (30 %),
 - eruptivní xantomy (řídce).
- Hyperurikémie a diabetes jsou pozorovány asi u poloviny pacientů.
- Časně arteriosklerotické změny postihují nejprve dolní končetiny a koronární artérie (u mužů před čtyřicátým rokem, u žen před padesátým rokem věku).

Biochemický náález

Sérum opalescentní; zvýšený jak cholesterol tak triacylglyceroly:
 S-cholesterol obvykle nad 7,5 mmol/l, někdy až 25 mmol/l, S-triacylglyceroly 2–10 mmol/l, zřídka 20 mmol/l.
 Charakteristický vzhled ELFO-lipoproteinů: "široká" β -frakce (splývající frakce pre- β a β). Na polyakrylamidovém gelu je abnormální frakce mezi VLDL a LDL (tzv. β -VLDL). Charakteristické je zvýšení poměru cholesterol/triacylglyceroly na hodnotu $> 0,30$, snížení HDL i LDL cholesterolu a naopak zvýšení VLDL, IDL a chylomikronových zbytků.

Primární hypertriacylglycerolemie

Familiární hyperchylomikronemie (= familiární hyperlipoproteinemie typ I)

Tato vzácná choroba s autosomálně recesivní dědičností je způsobena chyběním enzymu lipoproteinové lipasy (LPL). Do stejné skupiny patří i defekt proteinového kofaktoru LPL (apoprotein C-II) nebo přítomnost inhibitoru LPL. Klinické příznaky

- abdominální bolest (75 % případů) lokalizovaná v epigastriu kolem pupku, někdy vystřelující do zad,
- hepatosplenomegalie (66 %),
- eruptivní xantomy (50 %) se žlutavými kožními uzlíky,
- retinální lipemie: mléčný vzhled cév na očním pozadí.

Biochemický náález: Mléčný nebo smetanový vzhled séra způsobený přetrvávající chylomikronemií. (i na lačno). Při stání v lednici (4 °C) přes noc se vytvoří na povrchu vrstva flotujících chylomikronů. Hodnoty triacylglycerolů často přes 20 mmol/l (někdy až 120 mmol/l); pokles HDL- a LDL-cholesterolu, stejně jako apoproteinů A-I, A-II, B a D. Poměr LDL-cholesterol/fosfolipidy je snížený, stejně jako HDL-cholesterol/fosfolipidy. Test na postheparinovou lipolytickou aktivitu ukazuje nulovou nebo velmi nízkou aktivitu.

Patobiochemie: Chybění lipoproteinové lipasy způsobuje nahromadění chylomiker, které nemohou být normálně odbourávány a které jsou odstraněny nepřírodným způsobem pomocí makrofágů. U defektu apo C-II je LPL přítomna, ale není aktivní. Prognóza: Není zvýšené riziko aterosklerózy, ale je značné riziko akutní pankreatitidy (zejména u hypertriacylglycerolemie nad 20 mmol/l).

Léčení:

- Striktní omezení tuku v dietě, u dospělých pod 30 g/d (lépe 15 g/d), a to ve formě rostlinného tuku bohatého na polyenové mastné kyseliny.
- Dodávka vitaminů rozpustných v tucích.
- Podávání tuků s mastnými kyselinami se středně dlouhým řetězcem C8–C12). Jsou totiž absorbovány do portální cirkulace přímo.
- Medikamentózní léčba hypolipidiky selhává; fibráty jsou dokonce kontraindikovány (inhibují ev reziduální aktivitu LPL).

Familiární hypertriacylglycerolemie (= typ IV = zvýšení VLDL)

Jde o familiární hypertriacylglycerolemii v monogenní formě děděnou autosomálně dominantně. Projevuje se až v dospělosti a je častou formou hyperlipoproteinemií: (0,2–0,3 % populace).

Klinické příznaky: Charakteristická je nepřítomnost šlachových xantomů; objevuje se však slabost, ospalost, špatné trávení, často bývá obezita a abnormální glukosový toleranční test. Riziko ischemické choroby srdeční není velké (asi dvojnásobné), pokud nejsou přítomny i jiné aterogenní faktory (hypertenze, kouření apod.); bývá však zvýšené riziko ischemické choroby dolních končetin

Biochemický náález: zvýšení S-triacylglycerolů, často přes 10 mmol/l; ale hodnoty kolísají podle předcházející diety (2,3–11,3 mmol/l). Ve většině případů je sérum opalescentní (pro zvýšení VLDL), jen zřídka mléčně zkalené (zvýšení chylomikronů). Lehké zvýšení S-cholesterolu bývá pouze u případů, u nichž hladina S-triacylglycerolů převyšuje hodnotu 3 mmol/l. Vždy je však poměr triacylglycerolů a cholesterolu větší než 2,5. Na elektroforéze je zvýšení pre-lipoproteinu ("hyper-VLDL-emie"). Hladina apoproteinu B a A je normální; je však zvýšen apoprotein C-III. Často bývá hyperurikémie a diabetes typu 2 (non-insulindependentní) sdružený s hyperinzulinemií. (při hyperglykemií dochází též ke zvýšené glykaci ApoB, který nabývá tímto větší aterogenicitu)

Patobiochemie: Zvýšení VLDL může teoreticky vzniknout z těchto příčin:

- zvýšení syntézy VLDL v játrech,
- snížení intravaskulárního katabolismu VLDL.

Příkladem zvýšené syntézy VLDL je hypertriacylglycerolemie navozená chronickým požíváním alkoholu. Alkohol je totiž játry oxidován přednostně (před ostatními substráty, jako jsou mastné kyseliny nebo glukóza). Hromadí se acyl-CoA, který je metabolizován na triacylglyceroly a jejich transportní formu: VLDL. Také hyperinzulinemie podněcuje syntézu VLDL. Pokles katabolismu VLDL je druhou možnou příčinou hypertriacylglycerolemie. Příčinou této poruchy může být nadbytek apoproteinu C-III, který je inhibítozem lipoproteinové lipasy, nebo deficit apoproteinu C-II, který je naopak aktivátorem LPL.

Aterogenní riziko zvýšených VLDL je diskutabilní. Normální VLDL mají příliš velkou molekulu, aby mohly pronikat cévním endotelem. Ale současná přítomnost jiných rizikových faktorů, jako je hypertenze a nikotinismus, vede k poškození stěny cév, a tím se aterogenní účinek může projevit. Rovněž se předpokládá i změna ve velikosti částic ("malé VLDL"). Někteří autoři se domnívají, že pokles HDL v plazmě snižuje reverzní transport cholesterolu z periferních buněk do jater.

Prognóza a léčení: Léčení spočívá hlavně ve snížení ev. nadměrné tělesné hmotnosti, dále v dietě s nízkým obsahem sacharidů a zákaz alkoholu. Doporučuje se užívat preparát rybího oleje, ev. nikotinová kyselina; užitečné jsou i fibráty.

Familiární hyperlipoproteinemie typ V (= zvýšení VLDL + chylomikronů)

Jde o onemocnění poměrně vzácné (1:5 000); častěji u dospělých, kteří jsou obézní, mají hyperurikemii a diabetes. Vyvolávajícím faktorem může být požívání alkoholu a léků s estrogeny, stejně tak renální insuficience.

Klinické projevy: Typ V není aterogenní; avšak je značný sklon k akutní pankreatitidě. Je sdružen s eruptivními xantomy, artritidou, suchostí v očích a ústech a emocionální labilitou.

Biochemický náález: Mléčně zkalené sérum pro přítomnost chylomikronů a VLDL. Na ELFO zvýšené frakce pre- β a zvýšení frakce "na startu" (chylomikronů). S-triacylglyceroly se pohybují mezi 10–20 mmol/l (i když byly popsány hodnoty ještě vyšší). S-cholesterol je rovněž zvýšen (zejména jsou-li triacylglyceroly vysoké). Obvyklé hodnoty jsou 7, 75–13 mmol/l. Poměr VLDL-cholesterol/triacylglyceroly je menší než 0,30 (rozdíl od typu III). Podobně jako u typu IV je zvýšen apoprotein C-III a poměr C-II / C-III je snížen. Typ V bývá někdy sdružen s výskytem neobvyklé isoformy apoE-4.

Patobiochemie: Příčina vzniku tohoto typu není zcela vysvětlena. Soudí se, že jde o poruchu metabolismu VLDL a chylomikronů. Aktivita postheparinové lipasy je však normální (rozdíl od typu I). Příčina současného zvýšení VLDL a chylomikronů se vysvětluje třemi možnými způsoby: (1) Zvýšená tvorba a sekrece VLDL játry vede k saturaci mechanismu odstraňujícího částice bohaté na triacylglyceroly, tedy i chylomikrony, (2) Syntéza triacylglycerolů je normální, ale je porušen mechanismus jejich vychytávání, (3) Může jít o kombinaci obou mechanismů. Forma navozená požíváním alkoholu je v některých zemích (kupř. ve Francii) velmi častá. Rozlišení typu IV od V je obtížné, stejně jako odlišení od sekundární formy navozené dietou (nadměrný přívodek tuků a sacharidů).

Prognóza a léčení: Akutní pankreatitida není častá. Základní léčení spočívá v nízkenergetické dietě a v zákazu požívání alkoholu.

Hyperalfalipoproteinemie

Familiární hyper- α -lipoproteinemie

Jde o genetickou lipoproteinovou abnormalitu spojenou s výskytem dlouhověkosti v rodině (o 8–12 let oproti průměru v populaci); předpokládaná forma dědičnosti je autosomálně dominantní. Familiární formu je však nutno odlišit od formy získané (sekundární) kupř. při abúzu alkoholu nebo při užívání antikoncepčních preparátů nebo přípravků na bázi estrogenů.

Syndrom je charakterizován výrazným zvýšením HDL-cholesterolu (zvýšení 1-lipoproteinu na ELFO), mírné až střední zvýšení celkového cholesterolu v plasmě a normální koncentrace S-triacylglycerolů. Jsou zmnoženy HDL částice obsahující jen ApoAI, nikoliv částice obsahující jak ApoAI tak ApoAII [LpA I: A II]. Abnormalita je pravděpodobně způsobena zvýšenou syntézou apo AI. Je snížené riziko kardiovaskulárních chorob navozených aterosklerózou.

Hypolipoproteinemie

Familiární hypo- α -lipoproteinemie

Je považována zatím za vzácnou genetickou abnormitu, pravděpodobně s autosomálně dominantní dědičností. Hladina LDL cholesterolu v plasmě je snížena pod 5ti percentilní hranici normálního rozpětí. Podobně jako hyperlipoproteinemie je i tato anomálie sdružena s dlouhověkostí, pravděpodobně pro nízkou incidenci infarktů myokardu.

Biochemický náález spočívá v nízkých hodnotách LDL-cholesterolu; LDL-frakce je však přítomna vždy, na rozdíl od abetalipoproteinemie, kde chybí úplně. Koncentrace částic VLDL a HDL může být snížena nebo normální nebo i zvýšena. Defekt spočívá ve snížené tvorbě částic s ApoB (asi na polovinu); přitom katabolismus LDL je normální. Vzhledem k tomu, že LDL částice jsou produktem VLDL a pacienti s hypo--lipoproteinemií mají nízkou hladinu S-triacylglycerolů, je také u nich snížena produkce VLDL U některých jedinců byl však prokázán Apo B ve formě oddělených peptidů (truncated form), které jsou velmi rychle z plasmy vychytávány LDL-receptory příslušných buněk.

Abetalipoproteinemie

Jde o vzácnou autosomálně recesivně přenášenou chorobu, při níž chybí úplně lipoproteinové částice, obsahující ApoB. Heterozygoti nemají žádné zjevné klinické příznaky. Hladina LDL-cholesterolu je u nich snížena, ale jinak je laboratorní vyšetření normální. Naproti tomu homozygoti trpí už od kojeneckého věku malabsorpcí tuku; mají steatoreu pokud jejich dieta obsahuje tuk. Nepřibývají na váze a mají opožděný růst. Nedostanou-li suplementaci vitamínu E (ve vodě rozpustnými preparáty), objeví se progresivní degenerace CNS. Nedostatek vitamínu A a karotenu vede ke snížení ostrosti zraku a k šerosleposti. V krevním obraze se objevují erytrocyty zvláštního tvaru, tzv. acanthocyty podle rohovitých nebo ostruhovitých výběžků. Pro deficit vitamínu K mají prodloužený prothrombinový čas.

Biochemický defekt spočívá v nemožnosti syntetizovat nebo secernovat lipoproteinové částice obsahující ApoB. Chybí proto v cirkulaci chylomikrony; je narušen transport endogenního cholesterolu k periferním buňkám cestou LDL. Je porušena tvorba kortisolu v nadledvinách při stimulaci ACTH. Cholesterol v částicích obsahujících ApoE je transportován normálně.

Hypoalfalipoproteinemie

Stavy se sníženým HDL-cholesterolem mají zvýšené riziko aterosklerózy a z ní plynoucí kardiovaskulární onemocnění. Familiární forma se zdá mít dominantní dědičnost. Byly popsány i abnormality v polypeptidové složení apoA-I a jeden takovýto lipoprotein byl nazván podle místa popsaného případu apoA-IMilano. Pacienti jsou po většině asymptomatictí. Bez apoA-I se nemůže tvořit HDL a bez HDL nemůže být apoC-II transportován zpět do jater v průběhu odbourávání VLDL. Důsledkem je relativní nedostatek apoC-II a zvýšená hladina VLDL.

Choroba "rybích očí"

Onemocnění je charakterizováno zákalem rohovky. Hladina HDL-cholesterolu je snížena na 10 % hladiny normální; je snížena především HDL2, současně je snížen apoA-I. Bývá vyšší triacylglycerolemie.

Analfalipoproteinemie (Tangierská nemoc)

Je to vzácná choroba s autosomálně recesivní dědičností, charakterizovaná úplným chyběním HDL v plasmě. Homozygoti mají nedetekovatelné množství HDL-cholesterolu a extrémně nízký apoA-I a apoA-II. Na elektroforéze lipoproteinů chybí beta-fraze. Celkový cholesterol i LDL-cholesterol jsou sníženy; je mírná hypertriacylglycerolemie. Biochemický defekt tkví pravděpodobně v abnormálně rychlém katabolismu HDL a apoA-I.

V klinickém obraze jsou nápadné žlutooranžové depozity esteru cholesterolu na sliznici hltanu a konečníku, zvětšení tonzil a adenoidních vegetací. Pacienti trpí opakující se periferní neuropatií; mají ptózu víček, svalovou atrofii a ochablé svalové reflexy. Častá je splenomegalie a trombocytopenie.

Ateroskleróza

Prvním krokem v patogenezi aterosklerózy je pravděpodobně poškození endotelových buněk, na které se nalepí monocyty a T-lymfocyty; ty pak pronikají do prostoru intimy, kde se mění v makrofágy, které jsou hlavními buňkami podílejícími se na procesu aterosklerózy. Dalším krokem je pohlcování lipoproteinových částic makrofágy, především jsou to VLDL (IDL, částice s vysokým obsahem triacylglycerolů), méně pak LDL; avšak po lipoperoxidaci působením volných radikálů je pohlcování LDL urychleno. Děje se tak prostřednictvím tzv. zametacích (scavenger) receptorů, jejichž množství na povrchu buněk není regulováno podle potřeby cholesterolu v buňkách jako je tomu u LDL-receptorů popsaných Brownem a Goldsteinem. To způsobuje masivní nahromadění lipoproteinových částic uvnitř makrofágů a jejich přeměnu na pěnové buňky, které jsou podkladem ateromových plátů. Rozpoznání oxidovaných LDL makrofágovými zametacími receptory je spojeno se ztrátou lysinových zbytků v Apo B100 ev. i s vazbou s malondialdehydem a dále s kovalentní vazbou volných NH₂-skupin s karbonylovými skupinami vzniklými lipoperoxidací. Oxidované LDL a fosfatidylcholin stimulují buňky hladké svaloviny, endotelu i monocyty k tvorbě chemotaktických a růstových faktorů jako PDGF (= destičkový růstový faktor), FGF (fibroblastový růstový faktor) IL1 a TNF a epidermální růstový faktor vázající heparin. Tím dochází ke zvýšené replikaci buněk hladkých svalů, což zrychluje proces aterogeneze: endotelové buňky působením oxidovaných LDL navozují produkci tkáňového faktoru a snižují syntézu inhibitoru plasminogenového aktivátoru. Tím jsou dány podmínky k urychlené agregaci krevních destiček a tvorbě trombu, zvláště v místě, kde kalcifikovaný (působením některých oxysterolů) ateromový plát praská. Podle současných názorů je stále větší význam přikládán oxidačnímu stresu. Ten se může uplatňovat jednak při modulaci, jednak při vlastním zprostředkování účinku rizikových faktorů. Spojovacím článkem mezi kauzálními rizikovými faktory a aterosklerózou je podle některých autorů dysfunkce cévního endotelu. Lokalizovaná nebo generalizovaná dysfunkce endotelu je sdružena s tendencí k vazokonstrikci, trombogenezi a zvýšené propustnosti stěny cévy pro lipoproteinové částice. Bývá spojována se sníženou lokální syntézou a koncentrací radikálů oxidu dusnatého a oslabením jeho antiproliferativního účinku. Lipoperoxidace je sledem reakcí, ve kterých volné kyslíkové a dusíkové radikály odebírají vodík z molekuly polynenasycených mastných kyselin (PUFA), při čemž dojde ke změně pentadienového uspořádání dvojných vazeb na konjugované dieny. Tyto reagují s atomárním kyslíkem (1O₂), nebo kyslíkovým radikálem (•O₂) za vzniku peroxylového radikálu, který může atakovat další řetězce PUFA. Odebírá jim atomy vodíku za vzniku lipidových hydroperoxidů (lipoperoxidů), cyklických peroxidů a cyklických endoperoxidů. Jejich hydrolýzou vznikají toxické aldehydy – jako je malondialdehyd (MDA), 4-hydroxy-2,3-trans-nonenal, alkoxyradikály a nízkomolekulární těkavé uhlovodíky (pentan, hexan). Jedna molekula hydroxyperoxylového radikálu může atakovat řadu molekul PUFA. K terminaci dojde reakcí dvou radikálů nebo reakcí s lapači ("scavengers"). Toxické radikály pak reagují se skupinami -SH a -NH₂ v bílkovinách, mění jejich chemickou strukturu a funkci. Dochází k fragmentaci apoB100, sesítování apo A1 se snižuje jejich kapacita přijímat

cholesterol a aktivovat LCAT. Oxidabilita LDL je ovlivněna množstvím a typem mastných kyselin, které jsou součástí fosfolipidů a cholesteryl esterů. Antioxidačně působí olejová kyselina; naopak prooxidační charakter mají PUFA řady n.3 i a-6 stejně jako trans-monoenové mastné kyseliny (zvláště elaidová kyselina), vznikající parciální hydrogenací rostlinných i živočišných tuků. Oxidační modifikaci podléhají nejen LDL, ale též VLDL s vysokým obsahem triacylglycerolů (Sf 400) a jejich remnantní částice. Intracelulární transport VLDL a VLDL-remnants do makrofágů prostřednictvím scavenger-receptoru B1 (SR-B1) je výrazně umocněn jejich oxidační modifikací. Až dosud bylo rozpoznáno více než 200 rizikových faktorů pro kardiovaskulární choroby. Mezi 3 nejznámější patří: (1) Abnormální lipidy (je známo více než 15 typů lipoproteinů obsahujících cholesterol a 4 různé druhy částic bohatých na triacylglyceroly; některé jsou aterogenní), (2) Vysoký krevní tlak a (3) Kouření cigaret. K tomu pak přistupují další, jako je diabetes, nadváha, nedostatečná fyzická aktivita a řada jiných, včetně abnormalit ve faktorech účastnících se srážení krve (fibrinogen, faktor VII, inhibitory aktivátorů plasminogenu nebo nově zjištěných (homocystein, isoformy apo E 4). Důsledek působení těchto faktorů je stenóza až uzávěr arterií zásobujících životně důležité orgány (srdce, mozek) a končící akutním infarktem myokardu nebo mozkovou mrtvicí. Asi 50 % případů infarktu myokardu má za následek snížení normální komorové ejekční frakce. V těchto případech odstranění 75 % až 95 % stenózy v arterii upravuje ejekční frakci k normě u čtvrtiny pacientů a zlepšuje ji u třetiny. Když se v průběhu 3–5ti let podaří snížit hladinu cholesterolu, může se stenóza remodelovat a redukovat. U řady pacientů se tím průtok koronárním řečištěm zlepšil. Provede-li se angioplastika nebo koronární "by-pass", zachránějí se "hibernující" myokard. Nepředejde se však pozdějším infarktům, které se objevují asi u poloviny pacientů, protože se vytvoří nové tukové uloženiny v koronárních arteriích. Tyto lipidové depozity jsou pokryty jen tenkou vrstvou endotelových buněk a představují tak velmi nestabilní lézi, která může snadno popraskat a dát příčinu vzniku masivní trombózy v oblasti bez kolaterál. Toto nebezpečí může být sníženo velmi agresivní hypolipidemickou terapií.

Charakteristika obecného hodnocení lipidových rizikových faktorů

Cholesterol

Je dobře známo, že výskyt kardiovaskulárních onemocnění pozitivně koreluje s hladinou celkového cholesterolu a s věkem. U mužů i žen nad 70 let je dvojnásobný ve srovnání s jedinci padesátiletými: Ve framinghamské studii byla nalezena nezávislá statisticky významná korelace s cholesterolem a výskytem ICHS. Přitom však ve velkém vyšetřovaném souboru (s hodnotami cholesterolu mezi 3,9 až 7,8 mmol/l) docházelo k překrývání obou skupin (s výskytem i bez ICHS). Studie ukázala, že pouze vyšetření cholesterolu pro predikci rizika je u 90 % jedinců nejisté. Až 20 % jedinců s cholesterolem pod 5,2 mmol/l mělo ICHS. Podle této studie nejvíce pacientů s ICHS mělo hladinu cholesterolu 5,8 mmol/l, jedinci s hodnotami mezi 3,8–5,2 měli ICHS ve 20 %, s hodnotami 5,2–7,8 ve 40 % a s hodnotami nad 7,8 mmol/l v 90 %. Je proto důležité odhalit těch 20 %, kteří jsou kandidáty na ICHS, přestože mají cholesterol 5,2 mmol/l stejně jako 40 % s hodnotami kolem 5,8 mmol/l. Diskriminačním parametrem jsou hodnoty především HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů.

Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL)

Vysoká hladina HDL-cholesterolu (HDL-C) je spojená s nízkým rizikem ICHS a naopak jedinci, kteří mají celkový cholesterol <5.2 mmol/l, ale HDL-C <1.04 mmol/l mají stejně vysoké riziko ICHS jako jedinci s cholesterolem 6,7 mmol/l. Jedinci s cholesterolem 6,7 mmol/l nejsou chráněni hladinou HDL-C 1,3–1,5 mmol/l. Z toho vyplývá, že existuje různá optimální adekvátní hladina HDL-C, která odpovídá určité hladině cholesterolu. Pro zjednodušení se doporučuje počítat poměr celk. chol. /HDL-C, který má lepší predikci rizika zejména u seniorů než samotné hodnoty obou parametrů. Pomocí indexu celk. cholesterol/HDL-C se dá předpovědět až u 80 % jedinců ev. restenóza po léčbě na základě koronární angioplastiky. Restenóza obvykle vzniká do 6ti měsíců po zákroku. Intenzivní hypolipidemická terapie trvající nejméně jeden rok může situaci zlepšit.

Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL)

LDL-cholesterol je velmi významný rizikový faktor, ale sám o sobě, pokud jeho hladina není enormně vysoká (>7.8 mmol/l), nemá valnou cenu v predikci individuálního rizika. Ze studií vyplynulo, že kupř. vrchol incidence ICHS (tj. 40 %) je při hladině cholesterolu 5,8 mmol/l. Pro rozpoznání rizika je nutné vyšetřit ještě hodnotu HDL-cholesterolu.

Triacylglyceroly (=TG)

Hladina plasmatických triacylglycerolů je dalším nezávislým faktorem rizika ICHS, zejména v souvislosti s HDL-C. Muži s hladinou TG > 1.7 mmol/l a s HDL-C < 1.04 mmol/l mají dvojnásobné riziko. Ženy s TG > 1.7 mmol/l a HDL-C < 1.35 mmol/l mají vysoké riziko ICHS. U těchto jedinců byla též nalezena zvýšená rezistence na insulin, hypertenze a centrální typ obezity a tendence k hyperurikemii. Reaven toto seskupení nazval metabolický syndrom X. U jiné studie (PROCAM) bylo zjištěno, že u 73 jedinců s nově vzniklou ICHS mělo 37 z nich TG > 1.7 mmol/l a HDL-C < 0.9 mmol/l. V helsinské studii (Helsinki Heart Study) léčení gemfibrozilem u pacientů s indexem LDL/HDL > 5 a TG > 2.3 mmol/l poklesla incidence infarktu myokardu o 71 %.

Lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL)

Játra tvoří různé typy VLDL. Jedinci na vegetariánské dietě nebo s vyšší konzumací alkoholu, stejně jako pacienti léčení estrogeny nebo colestipolem, produkují tzv. "puffy" VLDL (tj. větší, neaterogenní VLDL o Sf = 60–400). Většina těchto částic se vrací z cirkulace zpět do jater, nebo je transformována na částice LDL-A, které jsou jen v malém množství vychytávány makrofágy; většina se vrací zpět do jater. Naproti tomu u jedinců žijících na stravě bohaté na (nasycené) mastné kyseliny a na cholesterol, která vede k centrálnímu typu obezity, produkují malé VLDL o zvýšené denzitě (Sf = 12–60), které jsou metabolizovány na malé denzní LDL-B. Obě tyto lipoproteinové částice jsou dychtivě vychytávány makrofágy ve stěně arterií. Hladina TG je považována za vhodný marker této

situace (70 % případů s hypertriacylglycerolemií má zvýšené malé denzní VLDL, které jsou vysoce aterogenní). Bylo zjištěno, že když vzroste hladina TG na hodnotu 1. 1 mmol/l, začnou se objevovat malé denzní LDL-B částice; při koncentraci TG kolem 1.7 mmol/l vymizí dokonce kompletně z cirkulace normální (neaterogenní) LDL A částice a v plasmě zůstávají již jenom aterogenní LDL-B částice. Závěr: Pro odhalení vyššího rizika je třeba nejprve vyšetřit celk. cholesterol; je-li > 3.8 mmol/l a index celk. chol. /HDL-C > 4, je nutno vyšetřit ještě TG (nejsou-li > 1.7 mmol/l) nebo LDL a tím zjistit, zda se má léčit hypertriacylglycerolemie (fibráty, niacin) nebo zvýšený cholesterol (statiny).

Vyšetřování jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy

Lipoproteiny

Apolipoprotein AI (nízká hodnota)

Je to strukturální protein především HDL částic a dále aktivátor LCAT. Nízké hodnoty jsou rizikovým faktorem ICHS. Fyziologické hodnoty:

- muži: 1,0–1,5 g/l
- ženy: 1,1–1,6 g/l

Riziková je hodnota pod 0,9 g/l

Apolipoprotein B

Fyziologické hodnoty (dospělí):

- muži: 1,05 ± 0,25 g/l
- ženy: 0,95 ± 0,25 g/l

Tab. 3: Hodnocení apoB ve vztahu k riziku aterosklerózy

hodnota	Riziko
do 0,9 g/l	velmi nízké
0,9–1,20 g/l	nízké
1,20–1,40 g/l	střední
nad 1,40 g/l	vysoké

Apolipoprotein E, isoformy

ApoE je hlavní složkou VLDL a chylomikronových zbytků. Gen pro apoE lokalizovaný na chromosomu 19 má 3 alely (apoE-2, apoE-3, apoE-4), které dávají vznik šesti možným variantám (3 homozygotní, 3 heterozygotní). Rozdíl jednotlivých isoform je dán záměnou cysteinu za arginin v polypeptidovém řetězci; apoE-2 má 2 zbytky cysteinu, apoE3 1 cystein a 1 arginin, apoE-4 žádný cystein a 2 argininy. To ovlivňuje afinitu lipoproteinových částic, které je obsahují vůči specifickým receptorům jednak v játrech, jednak vůči receptorům extrahepatálním. Homozygoti mající apoE-2/2 se vyznačují sníženou clearancí VLDL a chylomikronových zbytků z krevní cirkulace prostřednictvím jater, protože apoE-2 se špatně váže na apoE receptor. Kromě toho jedinci s apoE-2 mají sníženou lipolytickou konverzi VLDL na LDL, takže v plasmě mají méně LDL a více VLDL. Vzniká u nich tzv. dysbetalipoproteinemie (Typ III dle Fredricksona). Jedinci s apoE-4 se vyznačují zvýšenou konverzí VLDL na LDL, což vede ke snížení VLDL v plasmě a naopak ke zvýšení LDL.

Lipoprotein Lp(a)

Jako nezávislý faktor je považována zvýšená koncentrace specifického lipoproteinu Lp(a) v séru. Jde o lipoproteinovou třídu s molekulovou hmotností vyšší než 5,4 miliónů, pohybující se na elektroforéze v 1-oblasti; při ultracentrifugaci se nalézá v HDL-frakci a je označována jako "sinking pre-". Hlavním apolipoproteinem je apo B100; Lp(a) má však ještě specifický antigen: apoprotein(a) =apo(a). Apo(a) je složen ze 7 "kringle" (preclíkový) domén, které mají vysokou homologii s "kringle"-doménami plasminogenu, dále pak z 1 proteasové domény. Podobnost s plasminogenem vede k možnosti obsazení receptorových míst na fibrinu a k inhibici fibrinolýzy; Lp(a) má tedy dvojitý rizikový efekt: působí aterogenně (přítomnost apo B-100) a antifibrinolyticky [přítomnost apo(a)]. Apo(a) má 6 geneticky podmíněných isoform: F, B, S1, S2, S3, S4, které se liší molekulovou hmotností; bylo popsáno však ještě 11 dalších polymorfních forem. Apo(a) je metabolizován jiným způsobem než jiné lipoproteiny obsahující apoB. Je možno ho považovat za reaktant akutní fáze, protože se přechodně zvyšuje kupř. po větších chirurgických zákrocích nebo při akutním infarktu myokardu. Přechodný vzestup byl také zaznamenán u nestabilní anginy pectoris (bez zvýšení CRP). Fyziologická funkce není známa. Spekuluje se, že jeho schopnost vázat se na fibrin umožňuje dodávku cholesterolových molekul do organizujícího se trombu. Fyziologické hodnoty Lp(a) (dospělí): 0,10–0,2 g/l Riziková hodnota : > 0,30 g/l Poznámka: Výše hladiny celé molekuly Lp(a) nemusí odpovídat stupni rizika aterosklerózy (podmíněno různými genetickými variantami). Větší výpovědní hodnotu má stanovení "volného" apolipoproteinu (a). K vazbě Apo (a) na částici LDL dochází až extracelulárně, takže v krevní cirkulaci se nalézá jak kompletní Lp(a) tak volný Apo(a).

LDL-cholesterol (vypočtený) (LDL-C)

Výpočet dle Planella, který zahrnuje ještě stanovení ApoB, má lepší výpovědní hodnotu než vzorec dle Friedewalda. LDL-C (mmol/l) = 0,41. celk. cholesterol (mmol/l) - 0,32. triacylglyceroly (mmol/l) + 1, 70. ApoB (g/l) - 0, 27

Tab. 3: Hodnocení cholesterolemie

Normolipidemici	Typ IIa	Typ IIb	Typ IV
3,19±0,56	6,46±2,21	5,27±0,93	3,40±0,48

(Hodí se zejména pro rozlišení Fredriksonova typu IIb od typu IV ("cut-off"=4, 13 mmol/l)

Tab. 3: Zvýšení lipidů a lipoproteinů ve vztahu k riziku aterosklerózy (podle Assmanna)

Parametr (mmol/l)	Žádné riziko	Podezřelé rozmezí (nutnost léčení podle klinického nálezu)	Vysoké riziko (nutno léčit)
S-triacylglyceroly	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
S-cholesterol	< 5,7	5,7-6,7	> 6,7
S-LDL-cholesterol	< 3,9	3,9-4,9	> 4,9
S-HDL-cholesterol muži	> 1,4	0,9-1,4	< 0,9
S-HDL-cholesterol ženy	> 1,7	1,2-1,7	< 1,2

Tab. 3: Hodnoty S-cholesterolu (v mmol/l) jako rizikového faktoru v různých věkových skupinách (podle NIH)

Věková skupina	Střední riziko	Vysoké riziko
2-19	> 4,4	> 4,78
20-29	> 5,17	> 5,7
30-39	> 5,7	> 6,2
40 a více	> 6,2	> 6,72

Tab. 3: Hodnoty rizikových faktorů (podle Roseneu a van Biervlieta)

Parametr	Kojenci	Dospělí
S-cholesterol (mmol/l)	> 4,13	> 6,2
S-HDL-cholesterol (mmol/l)	< 1,16	< 1,16
apo B (g/l)	> 0,90	> 1,10
apo A-1 (g/l)	< 1,10	< 1,10
apo A-I/apo B	< 1,2	< 1,0

Nelipoproteinové biochemické rizikové faktory

Homocystein

Homocystein je důležitý (ústřední) metabolit metabolismu methioninu. Nenachází se v přijímané potravě, ale vzniká z methioninu při jeho metabolizaci na S-adenosylmethionin. Homocystein se pak může metabolizovat čtyřmi možnými způsoby: V tzv. remethylační dráze získává CH₃-skupinu z betainu nebo 5-methyltetrahydrofolátu za opětného vzniku methioninu. Ten s ATP dává S-adenosylmethionin, který je bezprostředním donorem methylových skupin kupř. pro syntézu purinového jádra. V transsulfurační dráze (to je v případě, když je methioninu nadbytek nebo když má být syntetizován cystein) se homocystein kondenzuje se serinem za vzniku cystathionu, který se hydrolyzuje na ketobutyrt a cystein. Čtvrtá cesta je export intracelulárního homocysteinu do extracelulárního prostředí (když produkce převažuje nad utilizací v buňce). V průběhu 24 hodin se dostává z buněk do plasmy asi 1, 2 mmol. U cévních chorob bylo pozorováno zvýšení jak homocysteinu volného (asi 5 - 10 %) tak vázaného (na albumin) a také jako homocysteinylcysteinu. Zvýšení plasmatického homocysteinu se ukazuje být samostatným rizikem (asi trojnásobným) zejména pro periferní vaskulární choroby a cerebrovaskulární choroby, méně pro onemocnění koronárních arterií. Dědičný defekt enzymů metabolismu homocysteinu, jako je cystathionin-synthasa nebo 10-methylen-tetrahydrofolátreduktáza, vede ke zvýšení homocysteinu. Podobně i nedostatek některých vitaminů jako je listová kyselina, vitamin B12 a pyridoxalfosfát (derivát vitaminu B6) způsobují hyperhomocysteinurii. Rovněž kouření a pití kávy ji podněcuje. Patogeneza poškození cév navozené zvýšením homocysteinu není vyjasněna. Homocystein může zhoršovat funkci endotelových buněk, dokonce vede k jejímu poškození; navozuje také zvýšené srážení krve. Ovlivňuje normální protrombolytickou a antikoagulační aktivitu endotelových buněk. Fyziologické hodnoty: 11,58 ± 4,48 μmol/l (10,2-14,8 μmol/l) (12-15 μmol/l) (se stoupajícím věkem se hodnoty zvyšují). Patologické zvýšení (v μmol/l):

- mírné zvýšení..... 16-31
- střední zvýšení..... 32-100
- výrazné zvýšení..... > 100
- *pacienti s aortokoronárním bypassem (Hyánek, 1996) 14,2 ± 4,9 (ženy), 16,0 ± 5,3 (muži)*
- *mozková mrtvice: 15,7 ± 5,0*

Příčinou může být:

- dědičný defekt enzymů:
 - heterozygoti deficiencie cystathionin-β-synthasy (incidence 1-2 %)

- snížená aktivita methyilentetrahydrofolátreduktázy
- snížená aktivita methyilentetrahydrofolát-homocystein-methyltransferasy
- defekty v regulaci metabolismu homocysteinu přeměnou na S-adenosylmethionin

Zvýšení u jiných patologických stavů:

- klasická homocystinurie (typ I) (deficience cystathionin- β -reduktázy): 258 $\mu\text{mol/l}$ (a více) (Typ II: defekt v tvorbě methylkobalaminu; typ III: deficience methyilentetrahydrofolátreduktázy)
- deficit vitamínu B12
- deficit listové kyseliny
- jiné (psoriáza, leukemie, solidní tumory, hypertyreóza)
- zvýšená tvorba kreatinu (kreatininu)
- snížení renálních funkcí

Zvýšený homocystein představuje nezávislý rizikový faktor pro předčasný výskyt kardiovaskulárního onemocnění (zvýšení rizika o 20–30 %). Hladinu homocysteinu snižuje příjem vitamínů (listová kyselina, vitamin B12, pyridoxin), dále zvýšená konzumace zeleniny a ovoce. Proto u některých případů hyperhomocystinemie pomáhá suplementace folátem (5mg/den; cave: epilepsie). Poznámka: Pro stanovení je velice důležité, co nejdříve oddělit plasmu od krvinek nebo serum od koagula, nejlépe odebrat do ledem chlazené odběrky a takto urychleně dopravit do laboratoře k centrifugaci (nejpozději do 1 hodiny). Jinak dochází k výraznému artificálnímu zvýšení.

Zátěžový test s L-methioninem (dle Hyánka)

Princip: po podání L-methioninu (7 g) se sleduje jeho zvýšení za 6 hod. Výraznější zvýšení svědčí pro deficit aktivity dihydrofolátreduktázy a pro riziko poškození cévního endotelu homocysteinem.

Fibrinogen

Zvýšená hodnota plasmatického lipoproteinu představuje další možné riziko ICHS.

Tkáňový aktivátor plasminogenu (tPA)

Představuje další možný rizikový faktor infarktu myokardu (P. Ridker) Hodnoty:

- kontrolní: 9,2 g/l
- vysoké riziko: nad 12,2 g/l (trojnásobné riziko)
- nízké riziko: pod 5,2 g/l

Mikroalbuminurie

Mikroalbuminurie je definována jako abnormální vylučování albuminu močí, a to v množství mezi 20–200 g/min (tj. 30–300 g/den). Je sdružena s řadou rizikových kardiovaskulárních faktorů jako je:

- zvýšený krevní tlak a změněný denní profil krevního tlaku
- insulinová rezistence a senzitivita na NaCl
- aterogenní lipidový profil
- dysfunkce systémového endotelu
- zvýšená aktivita renin-angiotensinového systému

Mikroalbuminurie je markerem časného poškození orgánů při esenciální hypertenzi jako je hypertrofie levé komory, poškození cév retiny, ztlustěná stěna karotid a glomerulární hyperfiltrace. Vyšetření mikroalbuminurie a její sledování je proto hodnotným a relativně levným laboratorním markerem (prediktorem morbidity i mortality) kardiovaskulárních onemocnění.

Mnohočetný metabolický syndrom podle Reavena (= "syndrom X")

Jde o asociaci několika rizikových faktorů, jejímž podkladem je zřejmě insulinová rezistence sdružená s obezitou, hypertenzí, hypertriacylglycerolemií, hyperglykemií, ke kterým přibýly další jako hyperurikemie, hirsutismus, dále poruchy krevního srážení a fibrinolýzy, mikroalbuminurie a vznik tzv. malých LDL částic; důležité je, že všechny tyto známky se spojují s vývojem předčasné aterosklerózy. Metabolický syndrom a jeho příčiny však nelze chápat jako projev opotřebení nebo stárnutí, ale je založen na geneticky disponovaném terénu

Leptin

Obezita je rizikovým faktorem pro řadu civilizačních chorob.. Leptin je proteohormon o $M_r = 16\,000$ patřící do rodiny hematopoetických cytokinů, který je produktem OB-genu na chromosomu 7q31.3 a který hraje klíčovou úlohu v regulaci tělesné hmotnosti. Je produkován diferencovanými adipocyty. Hlavním faktorem určujícím hladinu cirkulujícího leptinu je množství tukové tkáně. Koncentrace stoupá s indexem tělesné hmotnosti $BMI = [hmotnost(v\,kg)]/[výška(v\,m)]^2$ nebo s podílem tělesného tuku. I malé variace v množství tělesného tuku mají za následek výrazné rozdíly v hladině leptinu – od 0,03 g/l u anorektických pacientů až po hodnoty 100 g/l u extrémně obézních jedinců. Hladina leptinu vykazuje závislost na věku (až do 20ti let). Biologický účinek leptinu je zprostředkován leptinovým receptorem (OB-R), který patří do rodiny receptorů cytokinů třídy I. Leptin působí snížení příjmu potravy (u pokusných zvířat) a zvýšený výdej energie, včetně termogeneze. Kromě toho leptin ovlivňuje řadu endokrinních systémů. Tento účinek je zprostředkován působením na hypothalamus, a to na produkci neuropeptidu Y (NPY) –

leptin potlačuje expresi a sekreci NPY, který je stimulatorem příjmu potravy a reguluje řadu hypofyzárních hormonů. Velmi zjednodušeně řečeno, leptin představuje signál z tukové tkáně, kterým je informován organismus o zásobě energie uskladněné v tukových depotách. (Blum, 1997).

Choroby a stavy sdružené se sekundární hyperlipoproteinemií

Geneticky podmíněné primární hyperlipoproteinemie je nutno odlišit od stavů, u nichž se může hyperlipoproteinemie vyskytnout druhotně. Zvýšená hladina lipidů obvykle vymizí, když se upraví základní choroba. Představují asi 40 % všech hyperlipoproteinemií. Jejich léčení spočívá především v léčení primárního onemocnění. Patří sem hyperlipoproteinemie u těchto stavů:

Obezita

Asi 30–50 % pacientů s otýlostí má zároveň hyperlipoproteinemii charakterizovanou biochemickými změnami jako u typu IV. Tyto vymizí po léčení nízkoeenergetickou dietou a po zákazu alkoholu.

Alkoholismus

U některých "predisponovaných" pacientů i mírné, ale pravidelné požívání alkoholu navozuje změny v lipidovém spektru odpovídající typu IV (nadměrná tvorba VLDL pro nahromadění acyl-CoA). U chronických alkoholiků je stav vystupňován a dochází nejen k hyper-VLDLemii, ale také k hyperchylomikronemii (lipidový profil jako u typu V). Zároveň je i nebezpečí výskytu akutní pankreatitidy.

U Zieveho syndromu, který je možno nalézt u chronických, špatně živěných alkoholiků, je hypertriacylglycerolemie provázena poruchami jaterní funkce se žloutenkou a hemolytickou anémií.

Hepatopatie

Akutní hepatitida, chronická hepatitida a akutní jaterní selhání se vyznačují výrazným zvýšením triacylglycerolu při normální nebo snížené hladině cholesterolu. U akutní hepatitidy lipidový profil odpovídá většinou typu IV, u chronické hepatitidy spíše typu IIb. Proces je podmíněn syntézou abnormální LDL-frakce označované jako lipoprotein X (LP-X), který se objevuje zejména u případů s cholestázou. Zvýšení triacylglycerolů je obvykle spojeno se sníženou produkcí LCAT v játrech. U případů jaterní cirhózy s vyšší hladinou neesterifikovaných mastných kyselin, ale s normální aktivitou LCAT jsou triacylglyceroly v plazmě normální. Aktivita LCAT koreluje také s hladinou esterů cholesterolu; jejich snížení, které je pro difúzní hepatocelulární poškození typické, je podmíněno právě nízkou aktivitou LCAT. U hepatocelulárního karcinomu bývá asi u čtvrtiny dospělých pacientů hypercholesterolemie. Také při akutní intermitentní porfyrii bývá hypercholesterolemie (zvýšení LDL).

Cholestáza

U intrahepatální i extrahepatální cholestázy bývá výrazná hypercholesterolemie (zvýšení 2–5 krát), a to především zvýšení "volného" cholesterolu. V séru je prokazatelný LP-X-lipoprotein jako citlivý indikátor cholestázy (na rozdíl od jiných lipoproteinů putuje při ELFO v agarovém gelu ke katodě). Kromě případů biliární cirhózy a hepatocelulárního karcinomu je hladina LP-X vyšší u extrahepatální obstrukce než u intrahepatální.

Diabetes mellitus

U 40% diabetiků je hyperlipoproteinemie typu IV; typ IIb je méně častý a typ V vzácný. Klasická "diabetická hyperlipemie", tj. především zvýšení VLDL (triacylglyceroly: 11, 3–20 mmol/l, probíhající pod obrazem těžké smíšené hyperlipoproteinemie s eruptivními xantomy a lipaemia retinalis a s projevy ketózy, se nachází pouze u neléčených diabetiků typu I (insulindependentní). Nedostatek insulinu vede k mobilizaci triacylglycerolu v tukové tkáni; nadměrné množství uvolněných mastných kyselin se metabolizuje v játrech na ketolátky a část na triacylglycerol, který vstupuje do VLDL. Později však produkce apoproteinu v játrech vážne a klesá aktivita lipoproteinové lipasy, a tím se zhoršuje odbourávání VLDL. V obou případech to vede k hyper-VLDL-emii.

Nefropatie

Nefrotický syndrom (bez ohledu na jeho etiologii) se vyznačuje výraznou hypercholesterolemií. Zvýšení triacylglycerolů je variabilní. U mírnějších forem má hyperlipidemie charakter typu IIa, u těžších je to typ IIb. Tedy především zvýšení LDL, které roste úměrně s klesající hladinou albuminu. Když poklesne albumin pod 10 g/l, zvyšují se i VLDL, někdy extrémně (s odpovídajícím vzrůstem triacylglycerolů). VLDL u nefrotického syndromu jsou bohaté na estery cholesterolu. Mechanismus vzniku hyperlipoproteinemie u nefrotického syndromu není zcela jasný; snad je to adaptivní proteosyntéza plazmatických bílkovin (a tedy i lipoproteinů) na výrazné ztráty bílkovin močí, aby byl zachován onkotický tlak krevního oběhu. Výskyt infarktů myokardu u dospělých pacientů je zvýšen. U pacientů s chronickým renálním selháním (asi v 70 % případů) je hyperlipoproteinemie typu IV s poklesem HDL. V 90 % případů pacientů s transplantacemi ledvin se objevuje hyperlipoproteinemie typu II a nebo IIb.

Endokrinopatie

Bývají velmi často spojeny s poruchami v metabolismu lipidů.

Hypothyroidismus

Při hypothyroidismu je téměř vždy hypercholesterolemie (typ IIa nebo IIb) se zvýšením LDL a HDL. VLDL bývají normální. Je snížen katabolismus apoproteinu B, a tak porušena přeměna "VLDL-remnants".

Steroidní hyperlipoproteinemie

Při podávání glukogenních kortikoidů nebo při Cushingově syndromu bývá přítomna hypercholesterolemie i hypertriacylglycerolemie (zvýšení cholesterolu vždy převažuje). Jsou zvýšeny VLDL i LDL (endogenní nebo smíšená hyperlipoproteinemie); typ IIb podle Fredricksonova schématu.

Estrogenní hyperlipoproteinemie

Je známo, že estrogeny zvyšují hladinu HDL (premenopauzální období u žen), což je připisováno antiaterogenní ochraně žen (na rozdíl od mužů). Podávání estrogenů (např. formou antikoncepčních pilulek) zvyšuje VLDL, zvláště v kombinaci s nortestosteronovými deriváty.

Hypopituitarismus

Při hypopituitarismu se často vyskytuje hyperlipoproteinemie (zvýšení triacylglycerolů, menší zvýšení cholesterolu). Deficit růstového hormonu vede ke snížené oxidaci mastných kyselin v játrech a ke ketogenezi se současnou zvýšenou syntézou triacylglycerolů a VLDL.

Akromegalie

Hladina triacylglycerolů a cholesterolu je značně variabilní. Mírná forma bývá spojena s lehkým zvýšením triacylglycerolů a s mírným poklesem cholesterolu. Obvykle je i zvýšená rezistence na insulin.

Stresová hyperlipoproteinemie

Stresové situace jsou provázeny mobilizací neesterifikovaných mastných kyselin z tukové tkáně. Zvýšená hladina triacylglycerolů (endogenní hypertriacylglycerolemie) je způsobena jak zvýšenou sekrecí VLDL z jater, tak porušeným katabolismem. Hladina cholesterolu a LDL je snížena. Stresová hyperlipoproteinemie se vyskytuje u stavů, jako je akutní infarkt myokardu, spontánní nebo emociální stres, rozsáhlé popáleniny, sepsis navozená zvláště gramnegativní flórou.

Anorexia nervosa

Asi u poloviny pacientů se objevuje hypercholesterolemie; hladina triacylglycerolů je většinou normální. Snad je to způsobeno sníženým fekálním vylučováním metabolitů cholesterolu a omezeným transportem cholesterolu do jater.

Feochromocytom

Někdy bývá hyperlipoproteinemie typu IV.

Iatrogenní hyperlipoproteinemie

Podávání některých léků může navodit hyperlipoproteinemii:

- thiazidové preparáty zvyšují hlavně VLDL (typ IV),
- kortikosteroidy při dlouhodobé aplikaci způsobují hyperlipoproteinemii typu IV, při vysokých dávkách typu I,
- blokátory (propranolol) někdy způsobují hyper-VLDLemii (typ IV).

Exogenní hypercholesterolemie

Nadměrný přívod cholesterolu v potravě vede k hypercholesterolemii. Byl popsán případ pacientky, která denně pravidelně jedla 8–12 vaječných žloutků (asi 3, 5 g cholesterolu). Hladina cholesterolu se u ní pohybovala kolem 24 mmol/l. Při normální dietě hladina postupně klesala.

Monoklonální gamapatie

U pacientů s paraproteinemií se může nalézt endogenní hyperlipoproteinemie (VLDL-remnants). U IgA myelomu však bývá též i hypocholesterolemie (snížení LDL). Nacházejí se i komplexy VLDL a LDL s abnormálními imunoglobuliny. Klinickými projevy hyperlipoproteinemií u paraproteinemií bývají dlaňové xantomy (příznačné).

Glykogenózy

Endogenní nebo smíšená hyperlipoproteinemie je charakteristická pro hepatorenální glykogenózu (Gierkeho choroba). Je pravděpodobně navozena hypoglykemií, která vede k hyperinzulinismu a zvýšenému odbourávání tuků z tukové tkáně. Léčení proto spočívá v zabránění hypoglykemických stavů častějším podáváním stravy. Při jiných jaterních glykogenózách (typ III a typ IV) mohou být hyperlipoproteinemie.

Hyperurikemie

Bývá často spojena s hyperlipoproteinemií typu IV.

Poruchy z ukládání lipidů

Kromě poruch metabolismu lipidů, vyznačujících se hlavně změnami v cirkulujících lipoproteinech, nacházíme poruchy, jejichž místo leží v přeměně lipidů v buňkách (enzymové defekty v lyzosomech). Můžeme je dělit na metabolické poruchy katabolismu cholesterolu a na poruchy v přeměně sfingolipidů.

Poruchy z ukládání cholesterolu

Wolmanova choroba

Jde o vzácnou dědičnou poruchu metabolismu s autosomálně recesivním přenosem, při níž dochází k ukládání esterů cholesterolu a triacylglycerolů v buňkách jater, ledviny, nadledviny, hematopoetického systému a tenkého střeva. Je to způsobeno chyběním lyzozomální kyselé lipasy. Choroba se projevuje až několik týdnů po narození (v šesti měsících): neprospívání, hepatosplenomegalie, opakované zvracení, trvalé průjmy se steatoreou, bilaterální kalcifikace nadledvin. Průběh je většinou fatální. Potvrzení diagnózy je histochemické (deficit lyzozomální kyselé lipasy, hromadění esterů cholesterolu v lyzosomech buněk postižených tkání).

Choroba z ukládání esterů cholesterolu

Je to vlastně mírnější obdoba Wolmanovy choroby. Deficit kyselé lyzozomální lipasy není úplný (aktivita 1–20 % normálu); klinické projevy se objevují mnohem později (pacienti se dožívají i 40 let), hepatomegalie a rozsah ukládání esterů cholesterolu v buňkách není tak velký. Soudí se, že u obou chorob jde o alelickou mutaci postihující stejný genetický lokus.

Familiární deficit lecithin: cholesterolacyltransferasy (LCAT)

Jde o deficit klíčového enzymu uskutečňujícího esterifikaci cholesterolu. Je to velmi vzácná dědičná porucha s autosomálně recesivním přenosem. V séru jsou zvýšeny triacylglyceroly a hladina cholesterolu je variabilní; ale chybějí estery cholesterolu (3–30 % oproti 75–70 %). Dochází k ukládání lipidů na rohovce (mléčné zkalení), v glomerulární membráně (proteinurie), v kostní dřeni a slezině (sea blue histiocyty), v erytrocytech (anémie), v cévních stěně (ateromy). Jsou změny i v plazmatických lipoproteinech: triacylglycerolemie 2,26–11,3 mmol/l. Většina lipoproteinových tříd má abnormální charakter (jiná velikost, jiná ELFO pohyblivost atd.).

Sfingolipidózy

Jde o skupinu dědičných poruch metabolismu membránových lipidů, a to sfingolipidů, které se projevují hromaděním těchto lipidů v příslušných orgánech. Jejich schematický přehled je uveden v tabulce.

Tab. přehled nejdůležitějších sfingolipidóz

Název	Klinické projevy	Místo poškození	Enzymový defekt
Gangliosidóza (Normanova-Landigova choroba)	mentální retardace, degenerace nervového systému, hepatosplenomegalie, třeshňově červená makula na očním pozadí	mozek, játra, slezina, kosti	gangliosido- β -galaktosidasa
Tayova-Sachsova choroba	mentální retardace, degenerace nervového systému	mozek, nervový systém	hexózáminidáza A
Glukocerebrosidóza (Gaucherova choroba - 3 typy)	mentální retardace, degenerace nervového systému, hepatosplenomegalie, eroze na kortexu dlouhých kostí a pánve (patologické zlomeniny)	játra, slezina, nervový systém, kosti	cerebrosyl- β -glukosidasa
Galaktosylceramidóza (Krabbeho choroba)	mentální retardace, degenerace centrálního a periferního nervového systému (globoidní tělíska)	mozek, nervový systém	cerebrosyl- β -galaktosidasa
Galaktosylceramidóza (Scholzova choroba)	mentální retardace, degenerace centrálního a periferního nervového systému	mozek, nervový systém	arylsulfatasa A
Ceramidtrihexosidóza (Fabryho choroba)	difuzní angiokeratom, poškození rohovky	krevní cévy, kůže, ledvina	α -galaktosidasa A
Sfingomyelinóza (Niemannova-Pickova choroba, 5 forem: A až E)	hepatosplenomegalie, mentální retardace, degenerace nervového systému, třeshňově červená makula na očním pozadí, "pěnové" buňky v kostní dřeni	játra, slezina, mozek, kostní dřev	sfingomyelinasa
Ceramidóza (Farberova choroba)	mentální retardace, degenerace nervového systému	kůže, klouby, mozek	ceramidasa

Odkazy

Související články

- Poruchy lipidového metabolismu (obecně)
- Lipoproteiny
- Lipoproteiny (klinika)
- Hypolipidemická léčba
- Ateroskleróza
- Obezita

Zdroj

- PASTOR, Jan. *Langenbeck's medical web page* [online]. ©2006. [cit. 10.11.2010]. <<https://langenbeck.webs.com/interna.htm>>.
- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 2. vydání. Univerzita Karlova, 2004. 208 s.

Reference

1. WIEGMAN, Albert, Samuel S GIDDING a Gerald F WATTS, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* [online]. 2015, vol. 36, no. 36, s. 2425-37, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576143/?tool=pubmed>>. ISSN 0195-668X (print), 1522-9645.
2. AHN, Chang Ho a Sung Hee CHOI. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J* [online]. 2015, vol. 39, no. 2, s. 87-94, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411552/?tool=pubmed>>. ISSN 2233-6079.
3. AWAN, Zuhier, Alexis BAASS a Jacques GENEST. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): lessons learned from patients with hypercholesterolemia. *Clin Chem* [online]. 2014, vol. 60, no. 11, s. 1380-9, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248569>>. ISSN 0009-9147 (print), 1530-8561.
4. GOUNI-BERTHOLD, Ioanna a Heiner K BERTHOLD. PCSK9 antibodies for the treatment of hypercholesterolemia. *Nutrients* [online]. 2014, vol. 6, no. 12, s. 5517-33, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4276981/?tool=pubmed>>. ISSN 2072-6643.
5. GU, Hong-Mei a Da-Wei ZHANG. Hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9. *J Biomed Res* [online]. 2015, vol. 29, no. 5, s. 356-61, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4585429/?tool=pubmed>>. ISSN 1674-8301.
6. SCHULZ, Rainer, Klaus-Dieter SCHLÜTER a Ulrich LAUFS. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol* [online]. 2015, vol. 110, no. 2, s. 4, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298671/?tool=pubmed>>. ISSN 0300-8428 (print), 1435-1803.
7. BURTIS, Carl A, Edward R ASHWOOD a David E BRUNS. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4. vydání. St. Louis, Mo : Elsevier Saunders, 2006. 2412 s. s. 930. ISBN 978-0-7216-0189-2.