

Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové



## Změny metabolismu lipidů u akutních stavů

Vladimír Hrabovský

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové

2014

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na III. interní gerontometabolické klinice Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Autor: MUDr. Vladimír Hrabovský  
Interní klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Školitel: Prof. MUDr. Vladimír Bláha CSc.  
Klinika gerontologická a metabolická  
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Školitel konzultant: Prof. MUDr. Zdeněk Zadák CSc.  
Centrum pro vědu a výzkum  
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Oponenti: Prof. MUDr. Petr Dítě DrSc.  
Fakulta sportovních studií MU v Brně

Doc. MUDr. Pavel Kohout PhD.  
II. interní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze

Část této práce vznikla za podpory grantu IGA MZ NR/7854-3.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 50038 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.  
Předseda komise pro obhajoby dizertačních prací  
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci

## Obsah

1. Souhrn	str. 4
2. Summary	str. 5
3. Úvod do problematiky	str. 6
4. Cíle disertační práce	str. 7
5. Materiál a metodika	str. 8
6. Výsledky	str. 11
7. Diskuze	str. 14
8. Závěry	str. 19
9. Použitá literatura	str. 21
10. Přehled publikační činnosti autora	str. 24

## Souhrn

### Změny metabolismu lipidů u akutních stavů

#### Úvod

Porucha metabolismu lipidů byla u kriticky nemocných pacientů popsána opakovaně. Zatímco hladiny triacylglycerolů se chovají nestandardně, pokles hladiny cholesterolu patří mezi typické nálezy. Hypocholesterolemie je navíc spojena s jejich horší prognózou a vyšší mortalitou. Cholesterol lidský organismus získává absorpcí a syntézou. Stanovením ukazatelů cholesterolové syntézy (latosterol, skvalen) a absorpce (sitosterol, kampesterol) lze kvantifikovat změny v obou těchto procesech.

#### Materiál a metoda

V prvním projektu byly hodnoceny změny lipidového spektra u 60 pacientů s akutním interním onemocněním. Ve druhém a třetím pak u 24 pacientů s aktivní Crohnovou chorobou a aktivním krvácením do horního GITu. Plasmatické koncentrace celkového, HDL a LDL cholesterolu a triacylglycerolů byly stanoveny enzymaticky. Hladiny skvalenu, latosterolu i fytosterolů (kampesterol, sitosterol) metodou plynové chromatografie a hmotnostní spektrometrie. Data byla zpracována pomocí statistického softwaru Sigma-Stat 3,1.

#### Výsledky

Plasmatické koncentrace celkového, LDL a HDL cholesterolu byly v jednotlivých souborech opakovaně sniženy. Triacylglyceroly kopírovaly změny hladin cholesterolu. Hladiny latosterolu byly sniženy a u skvalenu byly ovlivněny několika faktory. Fytosteroly vykazovaly opakovaně tendenci k poklesu. Provedené korelace neprokázaly významné souvislosti mezi změnami v lipidovém metabolismu a vybranými ukazateli (zánětu, nutriční, metabolismu).

#### Závěr:

Výsledky jednotlivých projektů prokázaly, že u pacientů s akutním interním onemocněním dochází k významným změnám v lipidovém metabolismu. Typickým nálezem byla hypocholesterolemie a současně docházelo ke změnám v obou procesech jeho získávání: syntéze i absorpci. Výsledky ukazují, že cholesterol, jako významný reaktant akutní fáze a jako známý ukazatel prognózy může být aplikován také v oblastech mimo péči o kriticky nemocné, tedy rovněž ve vnitřním lékařství.

## 2. Summary

Changes in lipid metabolism in acute diseases.

Introduction:

Abnormalities in lipid metabolism have been described in critically ill patients repeatedly. While triglycerides behave unpredictably, decrease of cholesterol levels is a typical finding. Further, low levels of cholesterol in critically ill patients have been found to be associated not only with poor prognosis but also increased mortality. Cholesterol is derived in two ways: via de novo synthesis and via dietary absorption. Both the modalities can be monitored by the determination of CH synthesis markers (lathosterol, squalene in blood plasma), and cholesterol absorption markers (sitosterol and campesterol in blood plasma).

Material and method:

In the first project sixty patients with acute internal disease were involved and their lipid profile was evaluated. Second and third projects have solved the same problem in the group of patients with active Cohn's disease (n=24) and acute upper gastrointestinal bleeding (n=24). Serum concentrations of total, LDL and HDL cholesterol and triglycerides were measured in an enzymatic automated system. Non-cholesterol sterols (lathosterol, squalene, sitosterol, campesterol) were analysed using gas chromatography - mass spectrometry. The data were statistically analysed by the statistical software Sigma Stat 3,1.

Results:

Decrease of plasma concentrations of total, LDL and HDL cholesterol levels were detected. Triglycerides tracked changes in cholesterol concentrations. Lathosterol levels were reduced and squalene levels were influenced by the lot of factors. Phytosterols repeatedly showed a downward trend. Performed correlations showed no significant relationship between changes in lipid metabolism and selected indicators (inflammation, nutrition, and metabolism).

Conclusion:

The results of our projects showed that in patients with acute internal disease significant changes in lipid metabolism are present. Hypocholesterolemia has been described in all of our projects repeatedly. Moreover, both of cholesterol acquisition processes have been altered. Our results show that cholesterol is a major acute phase reactant and indicator of poor prognosis. Therefore we would like to apply these ideas to the areas outside of the typical critical ill medicine, primarily in the field of internal medicine.

### 3. Úvod do problematiky

Změny v lipidovém metabolismu jsou dlouhodobě v centru zájmu klinického výzkumu. Vztah hyperlipidemie zejména ke kardiovaskulární problematice je všeobecně známý a o významu snižování hladin lipidů u těchto nemocných bylo publikováno mnoho studií. Na druhé straně hypolipidémie je jev často opomíjený a podceňovaný. Je přitom známo, že u pacientů se závažnými onemocněními dochází k poklesům v sérových koncentracích lipidů [1,2]. V návaznosti na všechna nová zjištění a další souvislosti, která jsou s tím spojená, vznikla lipidomika. Jedná se o nový, mladý obor, jehož název je odvozen od pojmu lipidom. Ten označuje soubor všech lipidů v buňkách, tkáních či celém organismu v určeném definovaném okamžiku. Studuje strukturu a funkci látek tukové povahy až na molekulární úroveň včetně dynamiky jejich změn s následnou interpolací výsledků do klinické praxe. Její vznik je tedy logickým vyústěním nejen významného pokroku klinického výzkumu v oblasti metabolismu lipidů, ale také kontinuální snahy o využití výsledků výzkumu k pozitivnímu ovlivnění vzniku i průběhu rozmanitých onemocnění a patologických stavů.

Hladiny triacylglycerolů (TAG) se u kriticky nemocných pacientů chovají nestandardně. Během stresového hladovění dochází vlivem aktivace neurohumorální osy a cytokinové bouře k neschopnosti energeticky využít mastné kyseliny (MK) a ketolátky. Hlavním substrátem se stává glukóza z glukoneogenezy a oxidace MK je procesem méně významným. Navíc nezanedbatelná část MK je zpětně re-esterifikována na TAG a ty se vlivem zvýšené hladiny inzulínu ukládají ve tkáních, jako jsou játra a/nebo svaly. Tkáňová hypoxie, zánětlivé cytokiny a endotoxin paralelně suprimují aktivitu lipoproteinové lipázy [3], která je nezbytná pro normální metabolismus lipidů v lipoproteinech. U pacientů v intenzivní péči je nutno také počítat s možným vlivem parenterální nutriční podpory, respektive tukových emulzí a jejich rozdílnou metabolickou tolerancí [4]. Výše uvedené faktory způsobují, že plasmatické koncentrace TAG mohou být velmi variabilní a není překvapením, že byly detekovány koncentrace jak zvýšené [5,6], tak snížené [7,8]. Nicméně je pravdou, že plasmatické hladiny TAG obvykle kopírují změny v koncentracích cholesterolu a vzestup TAG při perzistující hypocholesterolemii představuje ukazatel špatné prognózy a zvýšené mortality [2,9].

Hladina cholesterolu (CH) v akutním stádiu nemoci klesá a CH se za těchto podmínek stává potencionálně esenciální substancí [10]. Těžká hypocholesterolemie může být v akutním stádiu onemocnění spojena s nedostatečnou sekrecí hormonů nadledvin [11] a je obecně

spojena s horší prognosou těchto nemocných včetně zvýšené mortality [12,13]. Její etiologie stále nebyla jednoznačně postulována. Jedná se totiž o multifaktoriální proces, který rezultuje do neschopnosti organismu pokrýt potřeby cholesterolu v souladu s aktuální poptávkou v průběhu akutního onemocnění [2,14]. Syntéza CH je navíc energeticky náročná. Příčinou snížených plasmatických hladin CH může být hemodiluce, jaterní insuficience, ztráta apoproteinu rannými plochami a/nebo malnutrice včetně závislosti na umělé výživě, která cholesterol standardně neobsahuje [2]. Podání lipidové emulze obohacené o cholesterol sice vede ke zlepšení utilizace tuků, ale k ovlivnění hladin CH v plasmě nedochází [15]. Dalším významným faktorem je vliv systémové zánětlivé reakce (SIRS) a cytokinů [7,16,17]. Ty jsou součástí intenzivního výzkumu, protože pochopení vzájemného vztahu mezi SIRS a metabolickou odpovědí organismu umožňuje příznivě zasahovat do etiopatogenezy mnoha akutních onemocnění, včetně sepse.

Cholesterol lidský organismus získává dvěma způsoby: absorpcí z potravy a endogenní syntézou. Absorpce probíhá v tenkém střevě a její efektivita závisí především na jeho obsahu v přijímané potravě. Z ní se CH uvolňuje ve formě volné i vázané, která se ale záhy hydrolyzuje. Následně se mísí s ostatními lipidy potravy, žlučovým cholesterolem a tím, které syntetizovalo střevo. Proces vstřebání končí esterifikací a vstupem do chylomikronů. Druhým zdrojem CH je syntéza *de novo*. Probíhá prakticky ve všech tkáních a akcelerovaně ve tkáních, které nejsou fyziologicky schopny přijímat LDL lipoproteiny. Nejvýznamnějšími syntetizátory jsou játra (asi 10%) a buňky střeva (asi 15%). Kvantifikovat oba procesy získávání CH lze několika způsoby [18]. Naše práce využívá metodu stanovení plasmatických koncentrací prekurzorů cholesterolové syntézy (latosterol, skvalen), které odrážejí změny syntézy. Absorpci jsme hodnotili obdobně, tedy prostřednictvím stanovení hladin fytoosterolů, rostlinných sterolů v krevní plasmě (sitosterol a kampesterol).

#### **4. Cíle disertační práce**

##### **1. zjistit změny v metabolismu lipidů u pacientů s akutním onemocněním v oblasti vnitřního lékařství**

Poruchy metabolismu lipidů u nemocných v kritickém stavu byly opakovaně popsány především u pacientů v těžké sepsi, po operacích nebo traumatickém či popáleninovém poškozením. Zajímalo nás proto, zda bude možno najít stejný fenomén také u pacientů s akutním onemocněním interního typu.

Navíc, zatímco hypocholesterolemie je v těchto případech považována za typický nález, u triglyceridů je obtížné předpovídat, k jakým změnám v akutním stádiu nemoci dojde.

## **2. zhodnotit metabolismus lipidů u izolované skupiny nemocných s akutním interním onemocněním**

Pacienti standardně hospitalizovaní na JIP interního typu představují velmi nehomogenní skupinu nemocných od typických interních diagnóz až po stavy po operacích nebo intoxikace. Považovali jsme tedy za nutné vytvořit reprezentativní vzorek. Z tohoto důvodu byl metabolismus lipidů studován ve dvou samostatných projektech u pacientů: a) s akutní exacerbací Crohnovy choroby a b) s akutním krvácením do horního zažívacího traktu.

## **3. posoudit změny v procesu získávání cholesterolu**

Cholesterol je získáván v lidském organismu absorpcí a syntézou. Informací o rozvoji hypocholesterolemie v akutním stádiu onemocnění bylo v posledních dekadách publikováno mnoho. Studie, které by se soustředily na paralelní změny v průběhu jeho získávání, se však objevují spíše sporadicky. Proto jsme jako nedílnou součást výzkumných projektů hodnotili také změny v obou zmiňovaných procesech.

## **5. Materiál a metodika**

### 5.1 charakteristika prvního souboru

Do studie **Změny metabolismu lipidů v interní intenzivní péči** bylo zařazeno 60 dospělých pacientů (28 mužů a 32 žen) přijatých na metabolickou JIP Fakultní nemocnice Ostrava s akutním interním onemocněním (tabulka 1), u kterých byl předpoklad minimálně týdenní hospitalizace. Pacienti při vědomí dali svůj souhlas se zařazením do výzkumu. Nebyli zařazováni nemocní s jinou než interní diagnózou a ti, u kterých nebylo možno vyloučit chirurgickou intervenci během sledování.

diagnóza	počet	diagnóza	počet
Ak.pankreatitida	11	Septický stav	4
Aktivní ulcerosní kolitida	5	Akutní kardiopulmonální selhání	6
Aktivní Crohnova choroba	24	Akutní selhání ledvin	5
Akutní infarkt myokardu	2	Akutní jaterní selhání	1
Akutní embolie do plic	2		

Tabulka 1. zastoupení jednotlivých diagnóz ve sledovaném souboru (n=60).



Žádný pacient nepřijímal kuchyňskou stravu. Všichni byli živeni enterálně (Peptisorb nebo Nutrison standard, Nutricia) s výjimkou pacientů s lehkou formou pankreatitidy. V případě potřeby parenterální nutriční podpory byly upřednostňovány přípravky bez tuku (Aminomix 1 1500ml, Fresenius). U 22 nemocných s tukem ( OliClinomel, Baxter). Osm pacientů bylo během sledování napojeno na umělou plicní ventilaci, jedenáct dostávalo během sledování vazopresorickou farmakologickou podporu a 10 podstoupilo akutní dialyzační léčbu. Zemřelo celkem 7 nemocných, ale až po ukončení týdenního sledování.

Při přijetí byly stanoveny základní odběry včetně celkového cholesterolu (t-CH), LDL a HDL cholesterolu (LDL,HDL) a triacylglycerolů (TAG). Odběry se opakovaly 3. a 7. den, kdy byly stanovovány rovněž hladiny necholesterolových sterolů: skvalenu (SQ), latosterolu (LTH), sitosterolu (SIT) a kampesterolu (CAM).

## 5. 2. charakteristika druhého souboru

Studie **Změny metabolismu lipidů u pacientů s Crohnovou chorobou** byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice v Ostravě. Všichni účastníci dali před zařazením svůj písemný souhlas s jejich účastí na výzkumném projektu. Do studie bylo zařazeno 24 dospělých pacientů (12 mužů a 12 žen) s akutními projevy Crohnovy choroby, jejichž CDAI (Crohn's disease activity index) byl více než 150. U 19 pacientů byl CDAI nad 250. Žádný z nemocných nebyl po operačním zákroku na střevě.

Pacienti byli léčeni podle standardního protokolu: kortikoterapie, mesalazin, vitamin E, antibiotika a další symptomatická terapie. Nutriční příjem byl zajišťován aplikací definované enterální výživy (Peptisorb, Nutricia) která neobsahovala žádný cholesterol a ve 100g přípravku bylo obsaženo 0,8g živočišných a 1,7g rostlinných tuků. V případě potřeby (dle tolerance enterální výživy) byl kalorický příjem doplněn o parenterální nutriční podporu bez obsahu tukových emulzí (Aminomix 1 1500ml, Fresenius). Pacienti nekonzumovali žádnou kuchyňskou stravu od chvíle přijetí po dobu 14 dnů.

Odběry výzkumného projektu byly prováděny 3., 14. a 28. den po přijetí. Plasmatické koncentrace t-CH, LDL, HDL a TAG byly navíc stanoveny rovněž při přijetí. Hladiny necholesterolových sterolů (SQ, LTH, SIT a CAM) byly hodnoceny ve výše uvedených termínech.

## 5.3 charakteristika třetího souboru

Studie **Změny metabolismu lipidů u pacientů s akutním krvácením do GITu** byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice v Ostravě a všichni účastníci dali před

zařazením svůj písemný souhlas s účastí. Bylo zařazeno celkem 24 dospělých pacientů (13 mužů a 11 žen) s melénou či hematemou. Akutní krvácení do GITu bylo objektivizováno endoskopickým vyšetřením/ošetřením, provedeným do 24 hodin od přijetí. Do studie nebyli zařazeni pacienti s jaterní cirhózou v anamnéze. Pokud byla diagnostikována až po zařazení, pouze nemocní klasifikováni jako Child Pugh A pokračovali ve sledování.

Pacienti s nevarikózním krvácením byli léčeni kontinuální aplikací PPI v dávce 8mg omeprazolu za hodinu, pacienti s varikózním krvácením dostávali navíc 1mg terlipresinu co 4 hodiny a 1g cefotaximu co 8 hodin. Dále byly podávány krystaloidy (balancované roztoky) a symptomatická terapie. Perorální nutriční příjem byl zastaven po dobu prvních tří dnů, kdy pacienti dostávali pouze roztoky aminokyselin a glukózy.

Odběry byly prováděny při přijetí, třetí a šestý den od přijetí, kdy se stanovovaly plasmatické koncentrace t-CH, LDL, HDL, TAG a necholesterolových sterolů (SQ, LTH, SIT a CAM).

#### 5.4 analytická část a statistické zpracování

Hladiny celkového cholesterolu, LDL a HDL cholesterolu a triglyceridů byly stanovovány enzymaticky v automatickém analyzátoru (Olympus AU 2700, Japonsko). V případě stanovení necholesterolových sterolů byly v daném termínu odebrány 2ml krve s ethylendiamintetraacetátem (EDTA) a po centrifugaci byly vzorky získané EDTA plasmy zmrazeny na  $-80^{\circ}\text{C}$ , uskladněny a po kompletaci transportovány do laboratoří Fakultní nemocnice v Hradci Králové k finální analýze. Necholesterolové steroly byly extrahovány Abell-Kendalovou procedurou, derivatizací s trimethylsilyletherem a analyzovány metodou plynové chromatografie a hmotnostní spektrometrie (Turbo mass, Perkin-Elmer, Wellesley, USA).

Data byla ve všech souborech zpracována pomocí statistického softwaru Sigma-Stat 3.1. Pro porovnání jednotlivých skupin byly použity: t-test, ANOVA a neparametrické testy. Hodnoty byly porovnány s kontrolní skupinou 100 dobrovolných dárců krve a/nebo byly hodnoceny změny v čase srovnáním mezi sebou v rámci sledovaného parametru. Rozdíl byl považován za signifikantní při hodnotě  $p < 0,05$ . Spearmanův korelační koeficient byl použit pro hodnocení vzájemného vztahu mezi sledovanými parametry lipidového metabolismu a hodnotami vybraných ukazatelů v rámci jednotlivých výzkumných projektů.

## 6. Výsledky

### 6.1 Změny metabolismu lipidů v interní intenzivní péči

Ve sledovaném souboru (n=60) byly při srovnání s kontrolní skupinou detekovány signifikantní změny v plasmatických koncentracích jak základních ukazatelů lipidového metabolismu, tak necholesterolových sterolů. Celkový cholesterol (CH) byl snížen po celou dobu sledování ( $p < 0.001$ ) a nejnižší byl 3. den. Pro LDL a HDL cholesterol jsme neměli kontrolní ukazatele, přesto byly hodnoty sniženy s nejnižší hodnotou třetí den. Při porovnání výsledků uvnitř skupiny mezi sebou byl detekován rozdíl ( $p < 0.05$ ) mezi koncentracemi LDL cholesterolu 3. a 7. den. U HDL cholesterolu rozdíly nebyly zaznamenány. Nejnižší hodnota triacylglycerolů (TAG) byla naměřena při přijetí. Bez možnosti využít kontrolní skupinu byl detekován signifikantní rozdíl ( $p < 0.05$ ) při srovnání hodnoty při přijetí s hodnotou 3. i 7. den. Změny plasmatických koncentrací sterolů byly významné u latosterolu a kampesterolu ( $p < 0.001$ ). Koncentrace sitosterolu se pohybovaly na úrovni kontrolní skupiny a koncentrace skvalenu byly zvýšené.

Výsledky projektu jsou shrnuty v tabulce č. 2.

	kontrola	pacienti (n=60)		
		den 0	den 3	den 7
t-CH (mmol/l)	4,832	3,195 **	2,7* *	3,8 **
LDL-CH (mmol/l)		1,53	1,22	1,86
HDL-CH (mmol/l)		0,98	0,86	0,98
TAG (mmol/l)		1,075	1,265	1,67
SQ (umol/l)	0,89		1,515 *	1,47 *
LTH (umol/l)	6,35		2,735 **	3,36 **
SIT (umol/l)	4,995		4,9	4,47
CAM (umol/l)	9,76		3,22 **	3,28**

Tabulka 2. Plasmatické koncentrace lipidů a sterolů u pacientů s akutním interním onemocněním (n=60).

t-CH: celkový cholesterol, LDL-CH: LDL cholesterol, HDL-CH: HDL cholesterol, TAG: triacylglyceroly, SQ: skvalen, LTH: latosterol, SIT: sitosterol CAM: kampesterol,

\*: statistická významnost  $p < 0,05$ ; \*\*: statistická významnost  $p < 0,001$ .

## 6.2. Změny metabolismu lipidů u pacientů s Crohnovou chorobou.

Ve sledovaném souboru (n= 24) byly při srovnání s kontrolní skupinou detekovány signifikantní změny v plasmatických koncentracích jak základních ukazatelů lipidového metabolismu, tak necholesterolových sterolů. Celkový CH byl nejnižší 3. den sledování s tím, že společně s hodnotou při přijetí vykazoval signifikantní pokles ( $p<0,001$ ). Při porovnání naměřených koncentrací LDL a HDL cholesterolu uvnitř skupiny mezi sebou byly zaznamenány významné rozdíly ( $p<0,05$ ) při srovnání nejnižších hodnot obou parametrů 3. den s hodnotami 14. a 28. den. Hladiny TAG byly nejnižší při přijetí a statisticky významnou odchylku ( $p<0,05$ ) jsme zaznamenali při srovnání hodnot při přijetí a 14. den.

Při hodnocení hladin sterolů jsme zaznamenali statisticky významný pokles ( $p<0,05$ ) hladin latosterolu a kampesterolu, které byly nejnižší na začátku sledování. U sitosterolu a skvalenu se pohybovaly na úrovních kontrolní skupiny a byly statisticky nevýznamné

Korelace mezi ukazateli lipidového metabolismu a nutričními markery (albumin, prealbumin) či ukazateli zánětu (CDAI, C-reaktivní protein) neprokázaly statisticky významné souvislosti.

Výsledky projektu jsou prezentovány v tabulce č. 3.

	kontrola	pacienti s Crohnovou chorobou (n=24)			
		den 0	den 3	den 14	den28
t-CH (mmol/l)	4,832	3,325 **	2,73 **	4,105	4,86
LDL-CH (mmol/l)		1,704	1,268	2,277	3,054
HDL-CH (mmol/l)		0,945	0,875	1,065	1,62
TAG (mmol/l)		0,955	1,415	1,75	1,38
SQ (umol/l)	0,89		1,09	1,05	0,98
LTH (umol/l)	6,35		1,87 *	2,74 *	2,44 *
SIT (umol/l)	4,995		4,915	4,32	6,285
CAM (umol/l)	9,76		3,49 *	3,385*	3,62 *

Tabulka 3. Plasmatické koncentrace lipidů a sterolů u pacientů s Crohnovou chorobou (n=24)  
t-CH: celkový cholesterol, LDL-CH: LDL cholesterol, HDL-CH: HDL cholesterol, TAG: triacylglyceroly. SQ: skvalen, LTH: latosterol, SIT: sitosterol CAM: kampesterol,  
\*: statistická významnost  $p<0,05$ ; \*\*: statistická významnost  $p<0,001$

### 6.3 Změny metabolismu lipidů u pacientů s akutním krvácením do GITu.

Ve sledovaném souboru ( n= 24) byly při srovnání s kontrolní skupinou detekovány signifikantní změny v plasmatických koncentracích jak základních ukazatelů lipidového metabolismu, tak necholesterolových sterolů. Hladiny celkového CH byly při srovnání s kontrolní skupinou signifikantně nižší ( $p<0,001$ ) a nejnižší hodnota byla naměřena při přijetí. Porovnání LDL a HDL cholesterolu mezi sebou objektivizovalo signifikantní rozdíl ( $p<0,05$ ) pouze u LDL cholesterolu, pokud byly srovnány hodnoty při přijetí se dnem třetím. Plasmatické koncentrace TAG nevykazovaly statisticky významné změny a během sledování byly ve fyziologickém rozmezí.

Plasmatické koncentrace latosterolu ( $p<0,001$ ), kampesterolu ( $p<0,001$ ) a sitosterolu ( $p<0,05$ ) byly porovnáním s kontrolní skupinou statisticky signifikantně sniženy. Pokles skvalenu byl významný pouze 3. den ( $p<0,05$ ).

Spearmanův korelační koeficient neprokázal statisticky významné korelace mezi ukazateli lipidového metabolismu a nutričními markery (BMI, albumin, prealbumin) stejně jako spotřebou transfusních přípravků, hodnotami hemoglobinu či hematokritu.

Výsledky projektu jsou prezentovány v tabulce č. 4.

	kontrola	pacienti s krvácením (n=24)		
		den 0	den 3	den 6
t-CH (mmol/l)	4,832	2,79 **	3,12 **	3,52 **
LDL-CH (mmol/l)		1,395	1,68	2,14
HDL-CH (mmol/l)		0,67	0,805	0,87
TAG (mmol/l)		1,41	1,375	1,405
SQ (umol/l)	0,89	0,805	0,597 *	0,599
LTH (umol/l)	6,35	2,733 **	2,939 **	3,876 **
SIT (umol/l)	4,995	3,489 *	3,055 **	3,265*
CAM (umol/l)	9,76	5,94 **	4,740 **	6,398 **

Tabulka 4. Plasmatické koncentrace lipidů a sterolů u pacientů s krvácením do GITu (n=24)

t-CH: celkový cholesterol, LDL-CH: LDL cholesterol, HDL-CH: HDL cholesterol, TAG: triacylglyceroly. SQ: skvalen, LTH: latosterol, SIT: sitosterol CAM: kampesterol,

\*: statistická významnost  $p<0,05$ ; \*\*: statistická významnost  $p<0,001$

## 7. Diskuze

Nedílnou součástí moderního výzkumu v oblasti péče o nemocné s akutním onemocněním je také studium změn v lipidovém metabolismu [2,5-9,12,13,20]. Cílem naší práce bylo popsat eventuelní odchylky v lipidovém spektru u pacientů, kteří jsou přijímáni na jednotku intenzivní péče interního typu. Skladba nemocných je zde velmi nehomogenní a často vyžaduje mezioborový přístup. Současně intenzivní péče mnohdy nedosahuje takových rozměrů jako na jednotkách anesteziologicko-resuscitačních, kde jsou hospitalizováni pacienti s kritickými následky traumat, sepse či popálenin.

První, pilotní projekt našeho výzkumu byl proveden na souboru šedesáti dospělých pacientů s akutním interním onemocněním. U nich byly následně hodnoceny jednotlivé parametry lipidového metabolismu, včetně ukazatelů cholesterolové syntézy a absorpce. Hlavní limitací tohoto projektu byla jeho nehomogenita a fakt, že většina interních chorob má svůj vlastní způsob hodnocení závažnosti. Velká variabilita respondentů a odlišný způsob nástupu interních onemocnění tak neumožňoval dokonalé porovnání. Na jedné straně tak byli pacienti například s pomalu nastupujícím akutním vzplanutím střevního zánětu (často nízkého věku bez další zátěže) a na straně druhé polymorbidní pacienti vyššího věku například s akutní koronární příhodou. V neposlední řadě byl pacientům poskytován odlišný koncept umělé výživy. Obecně jsme se snažili nemocné živit především enterálně, ale v některých případech byla nutná také parenterální výživa včetně tukových emulzí v souladu s energetickou/metabolickou potřebou pacienta. Z výše uvedených důvodů jsme nakonec všechny tyto nevýhody konvertovali do jediné výhody, totiž jednoduchosti. Stanovili jsme si jako zařazovací kritérium jen holý fakt, že se jedná o pacienta s čistě interní diagnózou a že bude živen pouze umělou výživou. Vyloučili jsme všechny nemocné, kteří tato dvě kritéria nespĺňovali, a současně existovala velká pravděpodobnost, že podstoupí v nejbližších dnech chirurgický výkon, který by zásadně ovlivnil přirozený průběh interního onemocnění.

Navzdory všem limitacím lze ale konstatovat, že v uvedeném souboru nemocných byl detekován významný pokles celkového, HDL i LDL cholesterolu. Plasmatické hladiny triacylglycerolů přitom tento pokles (hned od prvního dne sledování) kopírovaly, což je obvyklý nález u pacientů s akutním onemocněním [9]. Nicméně je známo, že TAG se v průběhu kritického stavu mohou chovat velmi rozmanitě a že byly za různých situací detekovány jejich koncentrace jak zvýšené, tak i snížené [5-8]. Jak bylo nastíněno v úvodu, může to být způsobeno stresovým metabolismem, supresí aktivity lipoproteinové lipázy a v neposlední řadě také s vlivem tukových emulzí v aplikované arteficiální výživě. Část našich

pacientů přitom tento druh výživy dostávala. Z klinického pohledu pak nelze opomíjet nález perzistující hypocholesterolemie s hypertriglyceridemií, který často představuje alarmující ukazatele prohlubující se metabolické dysbalance a rizika zvýšené mortality [5,6]. Tento nález však v naší práci pozorován nebyl.

Předpokládáme, že na etiologii hypocholesterolemii u našeho souboru nemocných participovaly ve větší či menší míře všechny příčiny, uvedené v úvodu. Byla přítomna malnutrice, anemie i zvýšená zánětlivá aktivita. Na druhou stranu podrobnější rozbor ukázal extrémní rozptyly naměřených hodnot. Není tedy překvapivé, že z důvodů prezentované nehomogenity souboru a výše uvedených skutečností, byl vyšetřovaný soubor hraničně únosný také pro publikovatelnost výsledků. To otevřeně přiznáváme při vědomí hlavního cíle postgraduálního studia.

Lidský organismus získává cholesterol dvěma způsoby: syntézou a absorpcí z potravy. Jednou z možností jak tyto dva procesy kvantifikovat, je stanovení hladin latosterolu a skvalenu (ukazatelé syntézy) a/nebo fytosterolů: sitosterolu a kampesterolu (ukazatele absorpce) [18]. Odborných prací, které studují podrobně změny na úrovni procesů získávání cholesterolu v lidském organismu je relativně málo. V rámci hodnocení cholesterolové syntézy byl u našeho souboru rozvoj hypocholesterolemie doprovázen poklesem hladiny latosterolu nejvýznamnějšího markeru tohoto procesu [21]. Hladiny skvalenu byly paradoxně zvýšené. Tento metabolit se ale během akutní stresové reakce uvolňuje ze zásob [22,23]. Tím vysvětlujeme jednak výsledek našeho měření a jednak fakt, že jeho využití je málo spolehlivé. Navíc se zdá, že jeho koncentrace je závislá také na rychlosti nástupu kritického stavu.

Změny v cholesterolové absorpci byly charakterizovány poklesem plasmatických hladin zejména kampesterolu, který lépe než sitosterol koreluje s tímto procesem. Navíc přípravky umělé výživy obsahují fytosteroly, zejména sitosterol, a tím může být dodávka tohoto metabolitu během nutriční podpory zvýšena [24].

Ve druhé fázi našeho projektu jsme se věnovali studiu změn lipidového metabolismu na souboru 24 pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (CD). Jedná se o chronické zánětlivé onemocnění zažívacího traktu nejasné příčiny, bez možnosti kauzální terapie. Nutriční příjem byl u všech pacientů zajištěn přípravky umělé definované enterální výživy ve snaze zlepšit nutriční stav nemocných, upravit eventuálně porušený proces střevní digesce a příznivě ovlivnit průběh nemoci. Nahrazením kuchyňské stravy umělou se totiž snižuje antigenní zátěž lymfatického systému střeva [25] a společně s podáváním  $\omega$ -3 polynenasaturovaných mastných kyselin (PUFA) se enterální výživa stává efektivním prostředkem potlačení zánětlivé reakce [26].

U pacientů s CD byly již v minulosti popsány změny v metabolismu lipidů a mastných kyselin [27-32]. Geerling et al. jako jeden z prvních v roce 1999 popsal na dospělých pacientech s CD alteraci profilu mastných kyselin [27]. Vzhledem k tomu, že tyto změny byly vyvinuty zejména u nemocných s dlouhodobou anamnézou onemocnění, rozvíjí teorii o významu délky trvání choroby s významným podílem malnutrice a kortikoterapie. Změny v profilu mastných kyselin dává do souvislosti se změnami aktivity desaturačních a elongačních enzymů, které může potencovat nedostatek zinku. V další své práci prezentuje nálezy, svědčící pro současné snížení antioxidantní ochrany v akutním stádiu CD [28]. Oxidativní stres totiž může negativně ovlivňovat profil mastných kyselin, zejména svou interakcí s polynenasaturovanými mastnými kyselinami. Svá tvrzení pak podpořil v roce 2000, když objektivizoval, že suplementace antioxidantů a  $\omega$ -3 mastných kyselin zlepšuje profil MK u pacientů s CD v remisi [29]. Rovněž práce u pediatrických pacientů popisují spojitost CD se změnami sérových hladin lipidů, lipoproteinů a deficitem ve spektru zejména polynenasaturovaných  $\omega$ -3 a  $\omega$ -6 mastných kyselin [30]. Současně je poukazováno na souvislost mezi nízkou hodnotou body-mass indexu (BMI), vysokou aktivitou onemocnění a změnou profilu esenciálních mastných kyselin a jejich derivátů [31]. Deplece poly-nesaturovaných mastných kyselin je dávana do souvislosti s jejich sníženým příjmem a zvýšenou spotřebou pro reparaci poškozených tkání včetně jejich konverze na eikosanoidy. Tyto závěry byly do jisté míry potvrzeny později a současně bylo objektivizováno, že snaha o ovlivnění poměru mezi  $\omega$ -3 a  $\omega$ -6 PUFA podáváním rybího oleje může vést k supresi hladiny arachidonové kyseliny [32].

V souboru našich pacientů byly zachyceny nízké hladiny celkového cholesterolu, LDL i HDL cholesterolu. Tyto hodnoty byly nejnižší na začátku sledování s postupnou tendencí k normalizaci. Sérové koncentrace triacylglycerolů měly podobnou dynamiku, což koresponduje s již proklamovaným tvrzením, že TAG obvykle kopírují změny v metabolismu cholesterolu [9]. Výsledky tedy ukazují, že v akutním stádiu CD je metabolismus lipidů významně alterován a změny sledovaných parametrů odrážejí postupný proces stabilizace nemocných s paralelní restitucí poškozených tkání a orgánů v návaznosti na poskytovanou komplexní intenzivní terapii. Jak již bylo opakovaně zmíněno, problematika hypocholesterolemie je diskutována již několik dekad. Nicméně prací, které by se soustředily na změny v syntéze a absorpci cholesterolu je málo. V problematice Crohnovy choroby je pak podle dostupných informací naše práce, která hodnotí oba procesy získávání cholesterolu první svého druhu.



Plasmatické koncentrace latosterolu byly v této studii statisticky významně snižené ve srovnání s kontrolní skupinou. Lze tedy odvozovat, že u pacientů s aktivní CD dochází k významné alteraci procesu syntézy. Příčina tohoto stavu je zjevně multifaktoriální. Navzdory tomu, že vliv systémové zánětlivé reakce byl u pacientů s CD popsán již v minulosti [33], my jsme jednoznačný, signifikantní vztah mezi ukazateli zánětu, hodnocených prostřednictvím hodnot CDAI a CRP a změnami v cholesterolovém metabolismu neprokázali. Obdobné výsledky byly při porovnání nutričních markerů (albumin a prealbumin).

Sérové hladiny dalšího prekurzoru cholesterolové syntézy skvalenu byly u námi sledovaných subjektů zvýšené. Komentář k tomuto nálezu byl již učiněn dříve. V návaznosti na naše výsledky a dříve publikovaná data, která detekovala hladiny skvalenu u pacientů s polytraumaty signifikantně snižené [34] se domníváme, že významnou roli v této variabilitě hraje rychlost nástupu onemocnění. Čím je pomalejší, pozvolnější nástup nemoci, tím více se zvyšuje pravděpodobnost záchytu zvýšených hladin skvalenu z důvodu jeho vyplavení ze zásob.

Plasmatické koncentrace fytoosterolů, markerů cholesterolové absorpce z potravy, byly v naší studii rovněž snižené. Markantní je to zejména u hladin kampesterolu, kde byla detekována statisticky významná odchylka oproti kontrolní skupině. Během prvních 14 dnů sledování byli pacienti živeni pouze definovaným přípravkem enterální výživy. Ten neobsahoval žádný cholesterol a ve 100g bylo obsaženo 0,8g živočišných a 1,7g rostlinných tuků. Vzestup hladiny na konci sledování bylo logickým vyústěním obnovení perorálního příjmu ve formě kuchyňské stravy. V souladu s již dříve uvedeným platí, že koncentrace fytoosterolů v séru jsou závislé na jejich vstřebávání ve střevě a/nebo uměle parenterálním přísunem [35]. Poté, co jsme druhý jmenovaný faktor minimalizovali, lze odvodit, že u našich pacientů s aktivní formou CD došlo k alteraci jak procesu syntézy, tak absorpce a že se na rozvoji hypocholesterolemii podílely oba mechanismy.

Ve třetí fázi výzkumu jsme se snažili determinovat změny v metabolismu lipidů u dvaceti čtyř dospělých pacientů s akutním krvácením do horního zažívacího traktu (GITu), které představuje závažný stav spojený s vysokou morbiditou i mortalitou [36]. Incidence se pohybuje kolem 100 případů na 100000 obyvatel a mortalita je udávána kolem 6-10%. Tato variabilita je dána výskytem přidružených negativních faktorů, jako jsou věk, komorbidita, chronická medikace nebo velikost samotné krevní ztráty. Zejména varikózní krvácení, které se vyskytlo v našem souboru u pěti subjektů, je obvykle spojeno s velkými krevními ztrátami

a pochopitelně i vyšší mortalitou [37]. Paralelně je průběh komplikován často zhoršeným stavem nutriční, poruchami koagulace či encefalopatií. To ostatně dokazovaly i naše výsledky, když větší potřeba transfusí a současně horší nutriční markery byly atributy pacientů s jaterním postižením. Při vědomí toho, že chronické onemocnění jater může významně ovlivnit jejich syntetické funkce, jsme se snažili, aby byl tento vliv pokud možno co nejvíce minimalizován. Nebyli zařazeni pacienti se známou cirhózou, a pokud byla diagnostikována až po zařazení, pokračovali jen nemocní, klasifikovaní jako Child-Pugh A. Statistické porovnání skupiny s cirrhosou (n=6) a bez ní (n=18) bylo nevýznamné.

Z našich výsledků, týkajících se lipidového profilu vyplývá, že zatímco hladiny triacylglycerolů byly více méně konstantní, koncentrace celkového, LDL i HDL cholesterolu byly v průběhu šestidenního sledování sniženy. Jako první vysvětlení příčiny se nabízí efekt hemodiluce. Bakalář et al. jako první upozornil na zajímavé souvislosti mezi změnami v krevním obraze a cholesterolovým metabolismem u pacientů po polytraumatu [38]. Později potvrdil na stejném typu nemocných svou teorii, že z důvodů změn v cholesterolové syntéze nelze pokles koncentrací cholesterolu vysvětlit pouze prostou hemodilucí [34]. Výsledky našeho sledování tuto domněnku potvrzují. Korelace mezi změnami v metabolismu lipidů a hladinami hemoglobinu, hematokritu i spotřebě transfusních přípravků nepřinesly signifikantní výsledky. Svou roli zde však mohl sehrát malý vyšetřovaný soubor a neznalost standardních hodnot krevního obrazu před přijetím, což by umožnilo přesnější určení krevní ztráty. Na druhou stranu významný pokles hladin cholesterolu a skvalenu u našich pacientů svědčí pro alteraci cholesterolové syntézy a potvrzuje se tím její podíl na výsledné hypocholesterolemii. Cholesterol je typický ukazatel tohoto procesu. Problematika skvalenu již byla diskutována a z pohledu této studie je jistě zajímavé, že srovnání souborů nemocných s CD (zvýšené hladiny) a s krvácením (snižené hladiny) posiluje předchozí tvrzení, že jeho koncentrace jsou významně ovlivňovány rychlostí nástupu onemocnění.

Plasmatické koncentrace fytoosterolů byly v této studii rovněž sniženy. To jistě není překvapivé, protože nemocní měli tři dny zastavený perorální příjem a živení byli jen parenterálně roztoky aminokyselin a glukózy. Na druhou stranu neočekávaným zjištěním byl přetrvávající pokles i po obnovení perorálního příjmu kuchyňské stravy (9500kJ, 80g proteinů, 40g tuku, 380g sacharidů na den). Zdá se, že příjem stravy po stabilizaci by mohl být nějakým způsobem omezen, například v důsledku břišního dyskomfortu či anorexie, která limituje kvantitu i kvalitu přijaté stravy. Nicméně k bližšímu objasnění či potvrzení této hypotézy bude nutno provést další studie na větším počtu respondentů.

Jak již bylo naznačeno, významnou limitací výzkumu byl fakt, že se ho účastnili pacienti s jaterní cirhózou. O našich snahách minimalizovat tento vliv jsme se již zmiňovali. Současně je nutno podotknout, že cíle studie byly mimo jiné zaměřeny na posouzení dynamiky změn. Je to v souladu s názory, že na pokles plasmatických koncentrací cholesterolu se nelze dívat stacionárně. Také u pacientů s jaterními chorobami totiž dochází k prohloubení hypocholesterolemie a v návaznosti na stabilizaci stavu se hladiny vracejí k původním hodnotám [2,19]. Na závěr bych proto rád uvedl, že tato studie, sledující změny lipidů u pacientů s akutním krvácením do GITu, dále pokračuje. Jejím cílem je rozšířit velikost souboru, tím zkvalitnit finální statistický výsledek a podrobněji ozřejmit nově se objevující fakta, včetně cirhotických a necirhotických souvislostí.

## **8. Závěr**

Cílem této práce bylo determinovat, zda jsou změny v metabolismu lipidů přítomny také u akutních onemocnění interní povahy. V literatuře jsou tyto abnormality popisovány zejména u těch nejtěžších kritických stavů, jako jsou polytraumata, popáleniny, těžké pooperační stavy nebo sepse. Naopak v oblasti vnitřního lékařství jim není věnována taková pozornost, jakou si zasluhují. Výsledky i metodologické aspekty našeho výzkumu ukázaly zajímavé souvislosti, které jsou prezentovány v krátkém přehledu.

1. U nemocných s akutním interním onemocněním byla detekována významná hypocholesterolemie a hladiny triacylglycerolů kopírovaly dynamiku cholesterolu.
2. Pokles plasmatických hladin cholesterolu během akutního stavu je složitý multifaktoriální děj a v současné době nelze jednoznačně určit jeho jedinou či hlavní příčinu.

V těchto etiologických souvislostech bylo v naší práci objektivizováno následující:

- a) byla přítomna alterace cholesterolové syntézy
- b) byla přítomna alterace cholesterolové absorpce
- c) nebyla prokázána korelace těchto změn s ukazateli zánětu, malnutrice a krevních ztrát, které jsou uznávanými faktory v rozvoji hypocholesterolemie.

3. U pacientů v akutním stádiu Crohnovy choroby je metabolismus lipidů významně alterován. Změny lipidového metabolismu u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou zahrnují statisticky významné nízké hladiny celkového cholesterolu, LDL i HDL cholesterolu, s postupnou tendencí k normalizaci. Sledované parametry odrážejí postupný proces stabilizace nemocných s paralelní restitucí poškozených tkání a orgánů v návaznosti na poskytovanou komplexní intenzivní terapii.
4. Prioritou v problematice metabolismu cholesterolu u akutní Crohnovy choroby je naše zjištění, že dochází k významné alteraci procesu syntézy cholesterolu. Příčiny tohoto stavu jsou komplexní: malnutrice, porucha digesce i absorpce, vysoká energetická náročnost cholesterolové syntézy a/nebo nedostatečný přísun cholesterolu v přijímané umělé výživě a vliv systémové zánětlivé reakce.
5. Kromě alterace procesu syntézy cholesterolu dochází u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou také ke snížení absorpce cholesterolu. Proto lze konstatovat, že se na rozvoji hypocholesterolemie podílejí u této skupiny pacientů oba zmiňované mechanismy.
6. U pacientů s akutním krvácením do horního zažívacího traktu jsou hladiny triacylglycerolů více méně konstantní, zatímco koncentrace celkového, LDL i HDL cholesterolu jsou sniženy. Pokles koncentrací cholesterolu nelze vysvětlit pouze prostou hemodilucí. Významný pokles hladin latosterolu a skvalenu svědčí pro alteraci cholesterolové syntézy a potvrzuje se tím její podíl na výsledné hypocholesterolemii.
7. Rozdílné koncentrace latosterolu a skvalenu u nemocných s Crohnovou chorobou (zvýšené hladiny) a s krvácením do GIT (snížené hladiny) posiluje naše tvrzení, že tyto metabolity jsou významně ovlivňovány rychlostí nástupu onemocnění. Čím je pomalejší, pozvolnější nástup nemoci, tím více se zvyšuje pravděpodobnost záchytu zvýšených hladin skvalenu z důvodu jeho vyplavení z tukového depa.
8. Skvalen není přesným markérem cholesterolové syntézy z důvodu (mimo jiné) kolísání hladin v závislosti na časovém odstupu od vyvolávajícího inzultu. Skvalen se totiž během akutní stresové reakce uvolňuje z tukových zásob, čímž se stává ukazatelem s nízkou mírou spolehlivosti a navíc závislým na rychlosti nástupu akutního stavu. Proto se od jeho používání při hodnocení syntézy v poslední době ustupuje.

9. Dostupné přípravky umělé výživy – jak enterální výživa, tak parenterální tukové emulze - které jsou pacientům standardně podávány, neobsahují jednak žádný cholesterol, naopak běžně obsahují fytosteroly. Pacienti, kteří nemají jiný zdroj příjmu živin, jsou proto na jedné straně v riziku prohloubení hypocholesterolemie, na druhé straně je zatěžuje dodávka fytosterolů, které mají při dlouhodobém podávání nežádoucí účinky.

10. Práce obohatila informace o metabolických změnách u pacientů s akutním interním onemocněním. Cholesterol ve vnitřním lékařství nelze vnímat pouze jako rizikový faktor aterosklerosy, ale také jako ukazatel závažnosti onemocnění se schopností determinovat prognózu. Naše publikační aktivita byla tímto směrem cílená.

11. V širokém kontextu změn metabolismu lipidů v akutní fázi onemocnění se nabízí úvaha, zda by problematice obohacování umělé výživy o cholesterol neměla být věnována větší pozornost při vývoji budoucích formulí parenterální a enterální výživy. Zda lze považovat cholesterol za podmíněně esenciální nutrient zůstává nadále otevřeným problémem. Závěry naší práce a literární údaje podporují fakt, že suplementace cholesterolem při závažném akutním onemocnění může být prospěšná, zejména u rizikových, polymorbidních nebo malnutričních pacientů.

## **9. Použitá literatura.**

1. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006; 22:151-159.
2. Giovannini I, Chiarla C, et al. Hypocholesterolemia in surgical trauma, sepsis, other acute conditions and critical illness. in Kramer MA: *Trends in cholesterol research*, Nova Biomedical 2005, s 137-161, ISBN 1-59454-378-X.
3. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2003; 80: 753–769.
4. Heidegger CP, Darmon P, Pichard C. Enteral vs. parenteral nutrition for the critically ill patient: a combined support should be preferred. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:408-414.
5. Feingold KRI, Staprans RA, Memon AH, Moser JK, et al. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance. *J Lipid Res* 1992; 33: 1765-1776.
6. Chenaud C, Merlani PG, Roux-Lombard P, Burger D et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation. *Crit Care Med* 2004; 32: 632-637.

7. Hudgins LC, Parker TS, et al. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers. *J Lipid Res* 2003, 44:1489-1498.
8. van Leeuwen HJ, Heezius ECJM, Dallinga GM, van Strijp JAG, et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1359-1366.
9. Chiarla C, Giovannini I, Giuliante F, Zadak Z, Vellone M, Ardito F, et al. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. *J Critical Care* 2010; 25:361e7-361e12.
10. Druml W. Is cholesterol a conditionally essential nutrient in critically ill patients? *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115:740-742.
11. Van der Voort PHJ, Gerritsen RT, et al. HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients. *Int Car Med* 2003; 29: 2199-2203.
12. Dunham CM, Chirichella TJ. Attenuated hypocholesterolemia following severe trauma signals risk for late ventilator-associated pneumonia, ventilator dependency, and death: a retrospective study of consecutive patients. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 42.
13. DunhamCM, Fealk MH et all. Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persist with organ failure or onset of infection. *Crit Car* 2003; 7: R145-R153.
14. Vyroubal P, Chiarla C, et al. Hypocholesterolemia in clinically serious conditions – review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc* 2008 ; 152 : 181-189.
15. Druml W, Fischer M. Cholesterol improves the utilization of parenteral lipid emulsion. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 767-774.
16. Murch O, Collin M, et al. Lipoproteins in inflammation and sepsis I. Basic science. *Int Care Med* 2007; 33: 13-24
17. Wendel M, Paul R, Heller A. Lipoproteins in inflammation and sepsis II. Clinical aspects. *Int Care Med* 2007; 33: 25-35.
18. Kuksis A. Plasma non-cholesterol sterols. *J Chromatogr* 2001; 935: 203-236.
19. 84. Giovannini I, Chiarla C, Greco F, Boldrini G, Nuzzo G. Characterization of biochemical and clinical correlates of hypocholesterolemia after hepatectomy. *Clin Chemistry* 2003; 49: 317-320.
20. Vyroubal P, Hyšpler R, Tichá A, Samek J, Cerman J, Havel E, et al. Porucha syntézy cholesterolu a jeho prekurzorů u klinicky závažných stavů. *Vnitř Lék* 2011; 57: 441-450.

- 21 Bjorkhem I, Miettinen TA, et al. Correlation between serum levels of some cholesterol precursors and activity of HMG- CoA reductase in human liver. *J Lipid Res* 1987; 28:1137-1143
22. Liu GCK, Ahrens EH, Schreiberman PH, Crouse JR. Measurement of squalene in human tissues and plasma: validation and application. *J Lipid Res* 1976; 17: 38-45.
23. Saudek ChD, Frier BM, Liu GCK. Plasma squalene: Lipoprotein distribution and kinetic analysis. *J Lipid Res* 1978;19:827-835.
- 24.Hallikainen M, Huikko L, Kontra K, Nissinen M, Piironen V, Miettinen T, et al. Effect of parenteral serum plant sterols on liver enzymes and cholesterol metabolism in a patient with short bowel syndrome. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 429-35.
25. Gassul MA, Fernandez-Bañares F, Cabre E, Papo M, et al. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomized multicentre European trial. *Gut* 2002; 51:164 -168.
26. Belluzi A., Brignota C, Campieri M, et al.:Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Eng J Med* 1996, 334, 1557-1560.
27. Geerling BJ, v. Houwelingen AC, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJM Fat intake and fatty acid profile in plasma phospholipids and adipose tissue in patients with Crohn's disease, compared with controls. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 410- 417.
28. Geerling BJ, v.Houwelingen AC, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJM The relation between antioxidant status and alterations in fatty acid profile in patients with Crohn disease and controls. *Scand J Gastroenterol* 1999; 11: 1108-1116.
29. Geerling BJ, Badart-Smook A, v Deursen C, v. Houwelingen AC, Russel MGVM, Stockbrügger RW, Brummer RJM. Nutritional supplementation with n-3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effect on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 77-84.
30. Levy E, Rizwan Y, Thibault L et al.: Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 807-815.
31. Trebble TM, Wootton SA, May A, Erlewyn-Lajeunesse MDS, Chakraborty A, Mullee MA at al. Essential fatty acid status in paediatric Crohn's disease: relationship with disease activity and nutritional status. *Alimen Pharmacol Ther* 2003; 18: 433-442.
32. Socha P, Ryzko J, Koletzko B, Celinska-Cedro D, Woynarowski M, Czubkowski P, Socha J. Essential fatty acid depletion in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 573-577.

33. Romanato G, Scarpa M, Angriman I, Faggian D et al. Plasma lipids and inflammation in active inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:298-307.
34. Bakalář B, Hyšpler R, Páchl J, Zadák Z. Changes in cholesterol and its precursors during the first days after major trauma. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115/21-22: 775-779.
35. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM, García-Peris P, Serrano T, Forga M, et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: Implications for liver disease development. *Nutrition* 2008; 24:1145-1152
36. Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute Gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1183-1208.
37. Tiuca N, Sztogrin W. The news of treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding. *J Med and Life*. 2011; 4: 395-399.
38. Bakalář B, Zadák Z, Páchl J, Sidák M, Hyšpler R, Črňhová D. Hypocholesterolemia after multiple injuries is not caused by simple dilution. *Rozhl Chir* 2001; 80: 67-71.

## 10. Přehled publikační činnosti autora

Původní články:

1. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Tichá A, Karlík T: Lipid metabolism in active Crohn's disease, pre-results. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006, 150: 363-366. **(IF 0,99)**.
2. Svoboda P, Ehrmann J, Klvaňa P, Machytka E, Rydlo M, Hrabovský V. Endoskopické nálezy v horním trávicím traktu u pacientů s jaterní cirhózou, *Vnitř Lék* 2007, 53, 968-971.
3. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Karlík T: Změny metabolismu lipidů u pacientů v aktivní fázi Crohnovy choroby, *Vnitř Lék* 2007, 53, 1035-1039.
4. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Mendlová A. Hypocholesterolemie u interních pacientů na jednotce intenzivní péče - porušená syntéza i absorpce cholesterolu v akutním stádiu nemoci. *Anest Int Med* 2009; 20: 96-101.
5. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Karlík T, Martínek A, Mendlová A. Cholesterol metabolism in active Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121: 270-275, **(IF 0,995)**.



6. Svoboda P, Konečný M, Hrabovský V, Martínek A, Ehrmann J, Procházka V. Přínos centralizace péče o pacienty s akutním krvácením do horního trávicího traktu. *Vnitř Lék* 2012; 58: 191-195.

7. Svoboda P, Konečný M, Martínek A, Hrabovský V, Ehrmann J, Procházka V Acute Upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc* 2012, 156: 266-270. **(IF 0,99)**.

**8. Hrabovský V, Mendlová A, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Tichá A, Švagera Z.** Cholesterol metabolism in acute upper gastrointestinal bleeding, preliminary observation. *Wien Klin Wochenschr* 2012, DOI 10.1007/s00508-012-0292-0. **(IF 0,81)**.

**9. Hrabovský V, Mendlová A, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Tichá A, Švagera Z.** Akutní krvácení do GIT a změny v lipidovém spektru – pilotní projekt. *Gastroenterol a hepatol* 2013; 67: 30-36.

#### Přehledové články

**1. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Tichá A., Karlík T.** Metabolismus lipidů u Crohnovy choroby. *Klin Biochem Metab* 2006; 14: 228–231.

2. Svoboda P, Ehrmann J, Klvaňa P, Machytka E, Rydlo M, Hrabovský V: Hepatogenní vřed, *Čes Slo Gastroenterol Hepatol* 2007, 61, 249-253.

3. Svoboda P, Ehrmann J, Klvaňa P, Machytka E, Rydlo M, Hrabovský V. Příčiny akutního krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou. *Vnitř Lék* 2007, 53, 1274-1277.

4. Plášek J, Hrabovský V, Martínek A. Refeeding syndrom – skrytá klinická hrozba. *Interní Med* 2010; 12: 439–441.

**5. Hrabovský V, Mendlová A, Posolda T, Fikoczek H, Dvořáčková J, Ehrmann J, Rydlo M.** Role protilátek anti-Saccharomyces cerevisiae v časně diagnostice Crohnovy choroby. *Čes Slov Gastroenterol hepatol* 2010; 64: 7-12.

6. Svoboda P, Ehrmann J, Klvaňa P, Machytka E, Rydlo M, Hrabovský V. Jiný pohled na akutní krvácení do horního trávicího traktu u pacientů s jaterní cirhózou. *Vnitř Lék* 2010, 56, 1116-1121.

7. Plášek J, Vybíralová M, Dvořáčková J, Petrušková A, Sagan J, Golian M, Hrabovský V, Petejová N, Martínek A. Primární jaterní karcinoid. *Vnitř Lék* 2011; 57: 590-594.

8. Plášek J, Dvořáčková J, Jahoda J, Trulíková K, Mokošová R, Daněk T, Hrabovský V, Martínek A. Acute interstitial pneumonia ( Hamman Rich syndrome) in idiopathic pulmonary

fibrosis and bronchoalveolar carcinoma: a case report. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc* 2011; 155: 403-408. (IF 0,99).

**Přednášky na odborných setkáních:**

1. Hrabovský V, Martínek A: Nutriční protokol u pacientů s těžkou akutní formou NZS. *Abstract in: Anděl M, Sobotka L, Těšínský P, Zadák Z. Vliv výživy a intenzivní metabolické péče na orgánové funkce a pooperační stavy, Hradec Králové, Nukleus HK, 2003, s48-49, ISBN 80-86225-35-6.*
2. Hrabovský V. Malnutrice u pacientů s Crohnovou chorobou. *Abstract in: XXII. dny mladých internistů, 29. -30. 5. 2003, Olomouc, Univerzita Palackého v Olomouci, 2003, s 41. ISBN 80-244-0645-4.*
3. Hrabovský V, Martínek A: Nutrition support in severe Crohn's disease. *Abstract in: Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc 2003,147, suppl 1, p.60. ISSN: 1213-8118.*
4. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Tichá A, Karlík T: Změny v metabolismu lipidů u akutní Crohnovy choroby. *Abstract in: Sobotka L, Novák F, Vaňková D: XXII. kongres KVIMP, Klinická výživa a metabolická péče v gastroenterologii a gerontologii, Hradec Králové, Nukleus HK, 2006, s 117-118, ISBN 80-86225-91-7.*
5. Zadák Z, Šmahelová A, Hyšpler R, Hrabovský V, Tichá A, Solichová D. Vztah obezity a absorpce cholesterolu - role sukcinátové metabolické cesty. *Abstract in: Vnitřní lékařství 2006, 52, 1236.*
6. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Karlík T: Akutní fáze Crohnovy choroby je spojena se změnami v metabolismu lipidů. *Abstract in: Sobotka L, Těšínský P, Vaňková D: XXIII. kongres KVIMP, Vnitřní prostředí a intenzivní metabolická péče, Hradec Králové Nukleus HK 2007, 57-58, ISBN: 978-80-87009-17-8.*
7. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Karlík T, Mendlová A: Porucha metabolismu cholesterolu v akutní fázi Crohnovy choroby. *Abstract in: Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2007, 61, S54-S55.*
8. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Karlík T, Mendlová A. Altered cholesterol requirement during the acute phase of Crohn's disease. *Abstract in: Falk symposium 164: Intestinal Disorders, FalkFoundation e.V. 2008, Poster abstract No. 44.*
9. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Mendlová A: Změny v metabolismu cholesterolu u akutních pacientů na JIP interního typu. *Abstract in: Sobotka L, Těšínský P, Vaňková D: XXIV. kongres KVIMP, Moderní trendy v klinické výživě a metabolické péči, Euroverlag s.r.o., 2009, 83-84, ISBN: 978-80-7177-011-4.*

10. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, Hyšpler R, Mendlová A: Changes in cholesterol metabolism in patients on the internal intensive care unit. *Abstract in: Nutrition 2010*; 26: 347, **(IF 2,28)**.
11. Hrabovský V, Mendlová A: Management diabetické ketoacidózy a hyperosmolární hyperglykemie. XIII Ostravský internistický den, Ostrava, 19. 11. 2010.
12. Hrabovský V. Nutriční podpora u kriticky nemocných s AKI, léčených eliminačními technikami, II. eliminační den, Ostrava 5. 4. 2011.
13. Hrabovský V, Mendlová A. Kazuistika: význam autoprotilátek při sledování asymptomatické Crohnovy choroby. *Abstract in: Gastroenterol hepatol 2011*, 65, S13.
14. Hrabovský V, Mendlová A: Iontové dysbalance u srdečních onemocnění. XIV. Ostravský internistický den, Ostrava, 30. 11. 2011.
15. Hrabovský V. Management AKI u pacientů s jaterním selháním. III. eliminační den, Ostrava 3. 5. 2012.
16. Hrabovský V. Novinky v péči o pacienty s poruchou příjmu potravy. XV. Ostravský internistický den, Ostrava, 30. 11. 2012.
17. Hrabovský V. Akutní porucha vědomí-diferenciální diagnostika. XVI. Ostravský internistický den, Ostrava, 29. 11. 2013.