

Univerzita Karlova v Praze

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a environmentálních studií

**Cholesterol a lipoproteiny, jejich
metabolismus a vliv na zdraví člověka**

Bakalářská práce

Autor: Karolína Záhořová

Vedoucí práce: RNDr. Lenka Pavlasová, PhD.

Praha 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením RNDr. Lenkou Pavlasovou, PhD. S vyznačením všech použitých parametrů pramenů a spoluautorství.

Souhlasím se zveřejněním bakalářské práce podle zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, ve znění pozdějších předpisů.

Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s uložením své bakalářské práce v databázi Theses.

V Praze dne

podpis

Poděkování

Chtěla bych poděkovat vedoucí mé bakalářské práce RNDr. Lence Pavlasové, PhD. za odborné vedení, věcné připomínky a cenné rady při zpracovávání bakalářské práce. Zároveň bych ji chtěla poděkovat za trpělivost, ochotu a čas, který mi věnovala.

Obsah

Abstrakt	6
Abstract	7
Úvod	8
1. Cholesterol.....	10
1.1 Chemická struktura cholesterolu	10
1.2 Chemické vlastnosti cholesterolu	10
1.3 Cholesterol jako součást lipidů	10
1.4 Zdroj cholesterolu	12
1.5 Metabolismus cholesterolu	13
1.5.1 Syntéza cholesterolu	14
1.6 Význam cholesterolu	15
1.6.1 Steroidní hormony	16
1.6.2 Žlučové kyseliny.....	17
1.6.3 Vitamin D.....	17
1.7 Cholesterol a zdraví	18
1.7.1 Fyzická aktivita	20
1.7.2 Strava	20
2. Lipoproteiny.....	25
2.1 Struktura lipoproteinové částice	25
2.2 Dělení lipoproteinů	26
2.2.1 VLDL (very low density lipoproteins)	30
2.2.2 LDL (low density lipoproteins).....	31
2.2.3 HDL (high density lipoproteins).....	33
2.2.4 Chylomikrony (CM)	35
2.2.5 Lipoprotein (a)	36
2.3 Metabolismus lipoproteinů.....	38
2.3.1 Exogenní metabolická cesta	38
2.3.2 Endogenní metabolická cesta	40
3. Dyslipidémie	42
3.1 Klasifikace dyslipidemií.....	44
3.1.1 Klasifikace podle Fredricksona	44

3.1.2	Klasifikace hyperlipoproteinémií	45
3.1.3	Klasifikace podle EAS.....	45
3.1.4	Moderní (etiopatogenetická) klasifikace	46
3.2	Léčba dyslipidemií	49
3.2.1	Režimová opatření	49
3.2.2	Dietní léčba hyperlipoproteinémií	51
3.2.3	Farmakoterapie	53
4.	Ateroskleróza.....	54
4.1	Patologická anatomie aterosklerózy	55
4.2	Vznik aterosklerózy	55
4.3	Rizikové faktory aterosklerózy.....	56
4.3.1	Neovlivnitelné rizikové faktory.....	56
4.3.2	Ovlivnitelné rizikové faktory.....	57
4.4	Ateroskleróza a volné radikály, oxidační stres	59
4.4.1	Definice volných radikálů	59
4.4.2	Patologické působení radikálů na kardiovaskulární systém	59
5.	Laboratorní vyšetření základních lipidových parametrů.....	61
5.1	Základní laboratorní analýzy	61
5.1.1	Základní parametry	61
5.1.2	Metody stanovení	62
6.	Závěr.....	64
7.	Seznam použité literatury	65
7.1	Literatura.....	65
7.2	Elektronické zdroje	66

Abstrakt

Cholesterol a lipoproteiny, jejich metabolismus a vliv na zdraví člověka

Práce je zaměřená na cholesterol, lipoproteiny a jejich metabolismus. Podrobně se věnuje jejich charakteristice, významu, funkcím v organismu a vlivu na zdraví člověka. První kapitola shrnuje informace o cholesterolu. Od chemických vlastností a struktury, přes jeho zpracování v těle až po jeho vlastnosti, význam a funkce v lidském těle. Rozebrány jsou i možnosti, jak hladinu cholesterolu ovlivnit. Druhá kapitola uvádí lipoproteiny, jako částice pro náš organismus nezbytně důležité. Zahrnuje jejich charakteristiku, klasifikaci, význam a funkci v těle. Třetí kapitola přináší informace o dyslipidemiích. Zaměřuje se na klasifikaci, význam a léčbu. Následující kapitola se zabývá aterosklerózou, jejími příčinami, důsledky a riziky. A poslední, kapitola přináší stručný přehled metod laboratorního stanovení hladiny cholesterolu, lipidů, lipoproteinů a rizika aterosklerózy.

Klíčová slova: Cholesterol, lipoprotein, dyslipidémie, hyperlipoproteinémie, ateroskleróza.

Abstract

Cholesterol and lipoproteins, their impact (aspect) on human health

The thesis is focused on cholesterol, lipoproteins and their metabolism. Detail is devoted to their characteristics, significance, function in the body and the effects on human health. The first chapter summarizes informations about cholesterol chemical properties and structure, through its processing to the characteristic, importance and function in the human body. There are analyzed opportunities to affect cholesterol levels. The second chapter presents lipoproteins as particles for our body essential. It includes their characteristic, classification, meaning and function in the body. The third chapter provides information about dyslipidemia. It focuses on the classification, significance and treatment. The following chapter deals with atherosclerosis, its causes, consequences and risks. Recent chapter presents a brief overview from part of laboratory analyzes on lipid and lipoproteins.

Key words: Cholesterol, lipoprotein, dyslipidemia, hyperlipoproteinemia, atherosclerosis.

Úvod

Tématem práce je cholesterol a lipoproteiny, jejich metabolismus a vliv na zdraví člověka. V dnešní době je téma cholesterolu velmi časté a to nejen proto, že zvýšená hladina cholesterolu trápí českou i světovou populaci, ale především všude kolem nás vidíme nápisy a reklamní slogany bez cholesterolu, snižte hladinu cholesterolu, zabiják cholesterol atd. Ale jak to s tím cholesterolem vlastně je?

Existuje spousta publikací a článků, které se tématu cholesterolu věnují, přesto když se zeptáte běžného občana, co to ten cholesterol vlastně je a co znamená, že je zvýšený, velice často dostanete zjednodušenou a zkreslující odpověď typu: „Cholesterol je špatnej a je z vajec a z másla.“ Pravdou je, že se v poslední době dostává mezi širokou veřejnost stále více informací, které problematiku cholesterolu a jeho funkce v organismu vysvětlují. Prostudováním mnohých časopisů a serverů, jsem zjistila, že spousta článků věnují pozornost významu tzv. „hodného“ a „zlého“ cholesterolu. Lékaři a výživoví poradci se snaží svými informacemi ukázat, že nezáleží jen na tom, kolik cholesterolu v potravinách je, ale především na tom kolik tuků a jakých potravin obsahují.

Dalším důležitým pojmem, který je v souvislosti s cholesterolem spojován a zahrnuje množinou mnoha faktorů, je zdravý životní styl. Slovní spojení skloňované v dnešní době snad všude. Všichni víme, co bychom neměli a co bychom naopak měli. Ale proč? Málokdo ví, že i poruchy lipidového metabolismu, tedy zvýšená hladina cholesterolu v krvi, může souviset s kouřením nebo alkoholismem.

Cílem mé práce tedy bylo popsat základní fakta týkající se cholesterolu, lipoproteinů, jejich metabolismu a vlivu na zdraví člověka. První kapitola je komplexně věnovaná cholesterolu. Jeho charakteristice, vlastnostem, funkcím, významu. V kapitole je popsána i chemická struktura včetně syntézy, transportu, odbourávání a vylučování z těla.

Druhá kapitola objasňuje problematiku lipoproteinů. Jejich funkci, která je nenahraditelná a charakteristiku jednotlivých lipoproteinových tříd. Kapitola přináší i možnosti porovnání vlastností jednotlivých lipoproteinových tříd.

Je všeobecně známo, že hladina cholesterolu, se dá, již zmíněným zdravým životním stylem ovlivnit. Ale co když dojde k poruše lipidového metabolismu? Dyslipidémiím, jejich charakteristice, klasifikaci a léčbě je věnována kapitola č. 3.

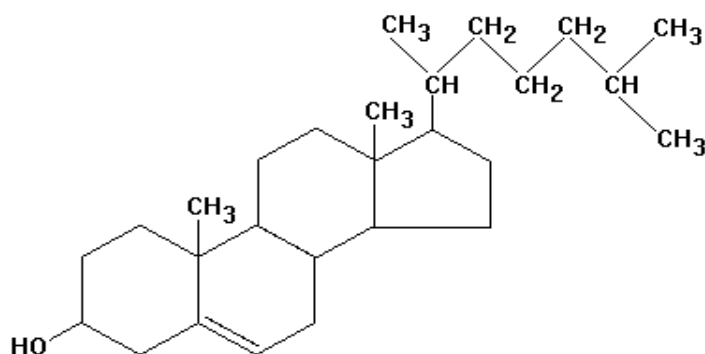
Další kapitola volně navazuje, jejím tématem je ateroskleróza. Onemocnění, které se řadí v dnešní době celosvětově mezi nemoci s největší morbiditou a mortalitou. Ateroskleróza je úzce spojena s hyperlipoproteinémiemi. Kapitola popisuje příčiny, vznik, důsledky a rizikové faktory tohoto onemocnění.

V poslední kapitole je uveden stručný souhrn základních parametrů, které se stanovují a metody, kterými ke stanovení dochází.

1. Cholesterol

1.1 Chemická struktura cholesterolu

Cholesterol se řadí mezi steroly, konkrétně jde o zoosterol. Strukturální základ je tvořen steranovým skeletem ze čtyř kondenzovaných izocyklických jader s jednou nenasycenou vazbou vycházející uhlíku č. 5. Na 3. uhlík je navázána hydroxylová skupina -OH. V polohách 10 a 13 jsou napojeny na skelet dvě methylové skupiny a ze 17. uhlíku vychází rozvětvený uhlovodíkový řetězec (Štern et al., 2011). Strukturální vzorec cholesterolu je znázorněn na obrázku 1.



Obr. 1 Strukturální vzorec cholesterolu (převzato z portálu Přírodovědci.cz, 2012)

1.2 Chemické vlastnosti cholesterolu

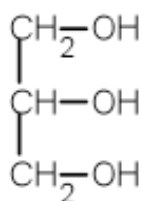
V našem organismu se cholesterol vyskytuje buď jako tzv. volný, nebo jako esterifikovaný. Esterifikovaný cholesterol se od volného liší hydroxylovou skupinou v poloze 3 a vyššími mastnými nenasycenými kyselinami. Běžně používaný pojem volný cholesterol, znamená neesterifikovaný. Z celkového cholesterolu v plazmě připadají zhruba 2/3 na esterifikovaný (Schneiderka et al., 2004).

1.3 Cholesterol jako součást lipidů

Cholesterol a jeho estery se s ohledem na svoji lipofilní povahu řadí do heterogenní skupiny „lipidů“ nebo „lipoidních látek“ společně s triacylglyceroly, fosfolipidy, sfingolipidy a glykosfingolipidy. Dále jsou do skupiny řazeny i neesterifikované mastné kyseliny a nově i eikosanoidy (Schneiderka et al.,

2004, s 171.). Jako lipidy obecně je označována heterogenní skupina látek biologického původu. Jejich společnou vlastností je rozpustnost v organických rozpouštědlech. Lipidy jsou jen z části anebo zcela nerozpustné v polárních rozpouštědlech a vodě. Funkce lipidů jsou hodně rozmanité. Od elektricky a tepelně izolačních funkcí, přes mechanicky ochranné až po řadu metabolicky významných účinků a vlastností. Z hlediska dělení lipidů na část hydrolyticky štěpitelnou a naopak nehydrolyzovatelnou, najdeme cholesterol v obou skupinách. Estery cholesterolu spadají do skupiny první, kdežto cholesterol volný je představitelem lipidů nehydrolyzovatelných (Zima, 2002).

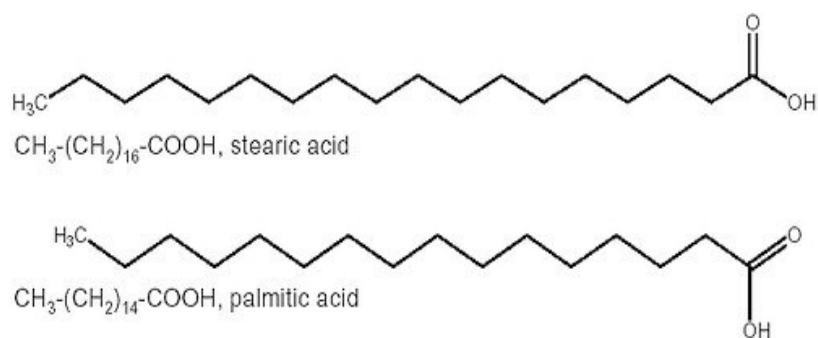
Základem struktury neutrálních lipidů je a fosfolipidů je glycerol (obr. 2). U triacylglycerolů jsou jeho tři alkoholové skupiny esterifikovány vyššími mastnými kyselinami.



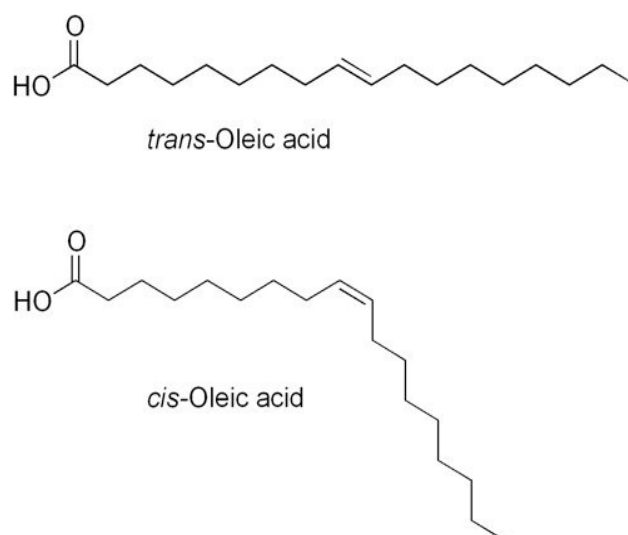
Obr. 2 Strukturální vzorec glycerolu (převzato z portálu Vydavatelství VŠCHT, 2012)

Z nasycených mastných kyselin se může jednat o kyselinu palmitovou (16 C), kyselinu stearovou (18 C) nebo kyselinu arachovou (20 C). Z nenasycených mastných kyselin pak o kyselinu palmitolejovou (16 C – s jednou dvojnou vazbou), olejovou, linolovou a linolenovou (s jednou, dvěma, resp. třemi dvojnými vazbami) a o kyselinu arachidonovou (20 C – se čtyřmi dvojnými vazbami). Hlavními a nejčastějšími mastnými kyselinami v přirozených lipidech savců jsou kyseliny palmitová, stearová a olejová znázorněné na obrázcích 3, 4.

Fosfolipidy mají na 3. uhlíku glycerolu místo mastné kyseliny fosfomonoesterově vázaný fosfocholin, fosfoethanolamin, fosfoserin nebo fosfoinositol (Schneiderka et al., 2004).



Obr. 3 Strukturální vzorec kyseliny stearové a palmitové (převzato z portálu Chemie a biochemie k maturitě, 2008)



Obr. 4 Strukturální vzorec kyseliny olejové: forma *trans*-, *cis*- (převzato z portálu Chemie a biochemie k maturitě, 2008)

1.4 Zdroj cholesterolu

Zdroj cholesterolu pro organismus, zdroj exogenní a endogenní. Exogenním zdrojem je potrava. Stravu na cholesterol bohatou tvoří z velké části potraviny živočišného původu, tzn. maso, uzeniny, vnitřnosti, mléčné výrobky, vejce, živočišné tuky, atd. (Kunová, 2004). Endogenním zdrojem je syntéza cholesterolu v lidském těle, hlavně v játrech, kůře nadledvin, pohlavních orgánech i placentě (Martínková, 2007).

1.5 Metabolismus cholesterolu

Exogenní metabolická cesta cholesterolu (podrobně v kapitole Metabolismus lipoproteinů) začíná příjmem tuku v potravě. Následuje proces trávení a vstřebávání v trávicím traktu, pomocí žaludeční, pankreatické a střevní lipázy. Důležitou roli hraje i žluč.

Endogenní metabolická cesta (podrobně v kapitole Metabolismus lipoproteinů) zahrnuje proces syntézy cholesterolu. Téměř $\frac{3}{4}$ cholesterolu odchází z jater prostřednictvím LDL částic, které plní úlohu přenašečů. Endogenní metabolická cesta, ale nezahrnuje pouze syntézu, ale i proces odbourávání cholesterolu. Z oběhu ke tkáním se LDL dostávají pomocí receptorů pro apoprotein B-100, které se vyskytují ve tkáních a nejčetnější jsou tam, kde je cholesterolu nejvíce zapotřebí. Asi pětina celkového cholesterolu se ale odbourává jiným způsobem než přes apo B-100 (apo E), jedná se o tzv. scavengerovou cestu. Při nedostatku receptorů pro apo B-100 v lidském organismu, dochází ke zvýšení katabolismu cholesterolu touto cestou, která je aterogenní. Typický je nárůst odbourávání cholesterolu scavengerovou cestou při jedné z poruch metabolismu, familiární hypercholesterolemii.

Cholesterol je vylučován do žluči přímo nebo po přeměně na žlučové kyseliny, které jsou hlavním produktem katabolických procesů (Svačina, 2008). Cholesterol se pak z části odvádí do dvanáctníku (duodena). Při vylučování žluče vytváří spolu se žlučovými kyselinami a fosfolipidy tzv. micely. V závěrečné fázi metabolismu cholesterolu vznikají odpadní látky – cholestanon a koprostanol. Ty jsou vytvářeny bakteriemi v tlustém střevě.

Při metabolických procesech cholesterolu – vzniku, syntéze, transportu, odbourávání a vylučování může v lidském organismu dojít k zásadním poruchám s důsledky vedoucími ke vzniku různých onemocnění. Tou nejčastější, v dnešní době poměrně značně rozšířenou, je rozvoj aterosklerotických změn a onemocnění koronárních artérií. Příčinou rozvoje aterosklerózy je zvýšená hladina cholesterolu v krevní plazmě (viz kapitola Ateroskleróza). Druhou závažnou poruchou je tvorba cholesterolových kamenů (cholelithiasis). Dochází k ní při změnách relativního zastoupení v micelách,

následkem zvýšeného množství vylučovaného cholesterolu. Cholesterol v tomto případě přestává být “rozpuštěný”, což je příčinou vzniku kamenů ve žlučových cestách (Duchoň et al., 1984).

1.5.1 Syntéza cholesterolu

Přibližně necelá polovina cholesterolu v těle se syntetizuje de novo. Nejvíce se na biosyntéze podílí játra a střeva, přibližně z 10% každý z orgánů. Syntéza probíhá v cytoplazmě a mitochondriích. Výchozí látkou je acetyl Co-A, který vzniká především při oxidační reakci mastné kyseliny nebo pyruvátu v mitochondriích. Všechny reakce redukční fáze syntézy cholesterolu probíhají za pomoci NADPH.

Proces syntézy cholesterolu má pět hlavních kroků (viz portál Biochemistry Page) :

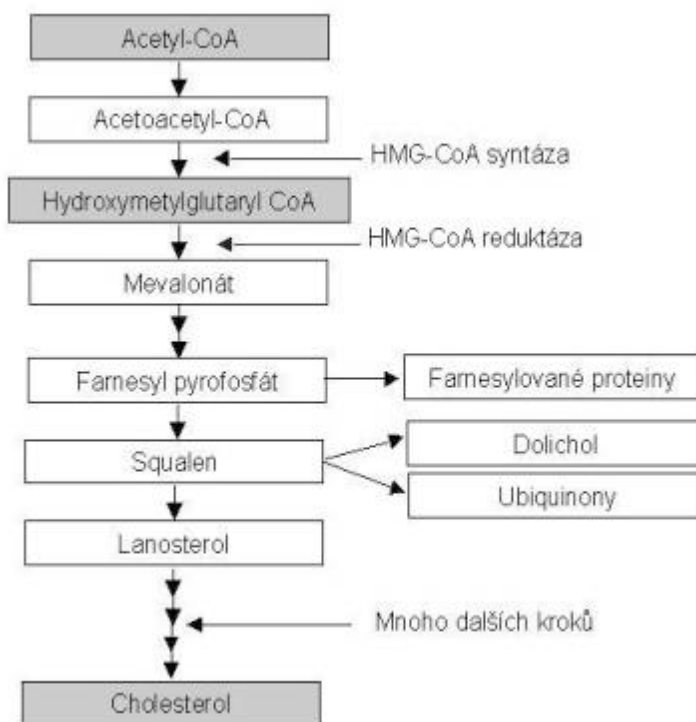
- přeměna acetyl-CoA na 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)
- přeměna HMG-CoA na mevalonát
- přeměna mevalonátu na isopentenyl pyrofosfát (IPP)
- vznik skvalenu z isopentenyl pyrofosfátu
- přeměna skvalenu na cholesterol

Nejprve dojde k přeměně acetyl-CoA na HMG-CoA, který je syntetizován v cytoplazmě. Dvě molekuly acetyl-CoA kondenzují za vzniku acetoacetyl-CoA, který pak spolu se třetí molekulou acetyl-CoA dá vzniknout HMG-CoA, působením HMG-CoA syntetázy.

Následuje krok, při kterém z HMG-CoA, za účasti HMG-CoA reductázy, vznikne mevalonát. K reakci je potřebná účast NADPH. Vzniklý mevalonát je následně aktivován dvěma po sobě jdoucími fosforylacemi. Výsledkem je 5-pyrofosfomevalonát. Po fosforylacích následuje dekarboxylace a vzniká isopentenyl pyrofosfát.

IPP pak dále prochází několika po sobě následujícími kondenzacemi, až vznikne FPP (farnesylpyrofosfát), z něhož se za přispění NADPH stává skvalen.

Na řadu přichází poslední fáze, kdy skvalen projde dvěma kroky cyklizace. Výsledkem je látka lanosterol, která se v následných 19 po sobě jdoucích reakcích přemění na cholesterol (viz portál The Medical Biochemistry Page). Pro lepší představu celé syntézy cholesterolu je na obrázku 5 uvedeno schéma, které usnadňuje představit si, v jakých postupných krocích děj probíhá.



Obr. 5 Schéma syntézy cholesterolu (převzato z portálu izip, 2004)

1.6 Význam cholesterolu

Velký význam má cholesterol jako složka buněčných membrán. V menší míře je pak i součástí biomembrán nitrobuněčných organel. Jeho hydroxylová (OH) skupina má slabý amfipatický (polární) charakter. V porovnání s ostatními membránovými lipidy má cholesterol vyšší stupeň stability. Ten mu zaručují kondenzované cykly. Se vzrůstajícím podílem cholesterolu v biomembránách se snižuje jejich viskozita. Cholesterol tak představuje důležitou látku určující vlastnosti biomembrán. Cholesterol je prekurzorem pro vznik steroidních hormonů a primárních žlučových kyselin. Tyto kyseliny vznikají při jeho metabolické degradaci v játrech. V krevní plazmě je zastoupen ve formě lipoproteinových částic, kdy z celkového množství cholesterolu je 60-70%

esterů cholesterolu a jen 30-40% zajišťuje cholesterol volný. Estery cholesterolu mají v lidském organismu zásadní funkci, jsou zásobní a transportní formou cholesterolu. Cholesterol je rovněž výchozím materiálem pro vznik cholekalciferolu -vitamín D₃ (Duchoň, 1984; Holeček, 2006; Zima, 2002). Kompletní výčet funkcí cholesterolu v organismu je uveden v tabulce 1.

Tab. 1 Funkce cholesterolu v lidském organismu (Zima, 2002)

<ul style="list-style-type: none"> • Tvoří součást buněčných membrán
<ul style="list-style-type: none"> • Stabilizuje strukturu buněčných membrán vazbami hydroxylových skupin s polárními částmi fosfolipidů a sfingolipidů a vazbou steroidní části cholesterolu s řetězcí mastných kyselin
<ul style="list-style-type: none"> • Zajišťuje permeabilitu membrán
<ul style="list-style-type: none"> • Je součástí i membrán intracelulárních organel
<ul style="list-style-type: none"> • Podílí se na mezibuněčné komunikaci
<ul style="list-style-type: none"> • Slouží k syntéze steroidních hormonů
<ul style="list-style-type: none"> • Slouží k syntéze vitamínu D
<ul style="list-style-type: none"> • Slouží k syntéze žlučových kyselin.

1.6.1 Steroidní hormony

Steroidní hormony jsou hormony lipofilní povahy, které vznikají z cholesterolu procesem steroidogeneze. Nejsou ukládány do zásoby, ale v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza. V krvi jsou transportovány z velké části navázané na plazmatické bílkoviny, malá část steroidních hormonů je v plazmě ve volné (nenavázané) formě. V cílové tkáni působí cestou nitrobuněčných receptorů.

Mezi steroidní hormony patří (Silbernagl, Despopoulos, 2004):

- glukokortikoidy
- mineralokortikoidy
- pohlavní hormony
- androgeny
- estrogeny
- gestageny

1.6.2 Žlučové kyseliny

Žlučové kyseliny patří do skupiny steroidních látek. Vznikají v játrech z cholesterolu během 14 po sobě jdoucích reakčních kroků. Důležitá při syntéze žlučových kyselin je změna uspořádání A a B kruhů z trans na cis. Všechny hydrofilní skupiny se tak objeví na jedné straně molekuly. Na rozdíl od cholesterolu mají žlučové kyseliny silnější amfipatický charakter.

Dělí se do dvou skupin. Na primární a sekundární žlučové kyseliny. Primární jsou nejdůležitějšími cholesterolovými metabolity, oproti základní formě jsou více amfipatické, jsou produktem jaterních buněk a přeměňují se na žlučové soli. Sekundární žlučové kyseliny se tvoří až ve střevě ze žlučových solí pomocí mikroorganismů. Více než 95% žlučových kyselin vyloučených do střeva, kde umožňují trávení tuků enzymem slinivky břišní lipázou, působí jako emulgátory se opět vstřebává v terminálním ileu, vrací se krví zpět do jater, cestou v. portae (tzv. enterohepatální oběh). Sekundární žlučové kyseliny se tak opět přemění na primární a jsou znovu vyloučeny žlučí (Koolman, Röhm, 2012).

1.6.3 Vitamin D

Vitamín D je látkou nezbytně důležitou pro regulaci homeostázy vápníku a fosfátů. Při nedostatku vitamínu D je porušeno ukládání vápníku do novotvořené kosti a kosti se deformují. Klinickými projevy deficitu vitamínu D jsou rachitis u dětí a osteomalacie u dospělých. Nedostatek vitamínu D v pozdějším věku také přispívá ke vzniku osteoporózy.

Jedná se spíše o hormon než o vitamín, protože prochází poměrně složitou přestavbou z forem neaktivních na formy aktivní účinné. První biologicky aktivní formou je provitamín D₃, který se v epidermis vlivem slunečního záření mění na vitamín D₃. Sluneční záření je největším zdrojem vitamínu D. Cholekalciferol se navazuje na transportní nosiče – proteiny a lipoproteiny. Cholekalciferol přichází z kůže do jater, kde probíhá jeho první hydroxylace. Následuje druhá v ledvinách – konkrétně v distálním tubulu. Obě za přítomnosti NADPH.

Druhý prekurzor vitamínu D přichází z trávicího traktu. Zdrojem provitamínu D₂ a D₃ jsou živočišné složky potravy – vejce, rybí tuk a mléko. Pro resorpci jsou nezbytné žlučové kyseliny. Deficit vitamínu D může způsobit právě inhibice syntézy cholesterolu. Vitamin D zahrnuje několik kalciferolů. D₂ – ergokalciferol je rostlinného původu a D₃ – cholekalciferol živočišného původu (Schüick, 2006).

1.7 Cholesterol a zdraví

Cholesterolemie je hladina cholesterolu v krvi, závisí na pohlaví, věku, dědičných dispozicích, stravě a životním stylu. Podle světové zdravotnické organizace (WHO) je pro Evropu stanovena norma 4,5-6,2 mmol/l, a to pro obě pohlaví ve věkové kategorii 15-100 let (viz portál WHO). U dětí a mladistvých jsou hodnoty nižší, postupem věku se hodnoty cholesterolu v krvi zvyšují. Cholesterol je přítomen v krvi ve spojení s bílkovinami, které jej přenášejí. Jde zejména o tzv. LDL cholesterol rizikový pro vznik aterosklerózy a HDL cholesterol, který organismus naopak „chrání“, jde totiž o cholesterol „odnášený“ z orgánů. Asi 3/4 cholesterolu v krvi představuje LDL cholesterol. Hladina cholesterolu je ovlivnitelná hormony. Androgeny a gestageny hladinu zvyšují, naopak vlivem hormonů štítné žlázy – tyroxin a trijodtironin – dochází k jejímu snížení. Cholesterolemie se dá ovlivnit složením stravy, výjimku tvoří dědičné hypercholesterolemie, poruchy metabolismu lipidů, při nichž hladina cholesterolu v krvi, stravou, ovlivnit nelze (Trojan, 2003; Kunová, 2004).

V tabulce 2 jsou uvedeny doporučené hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Doporučení bylo vydáno v roce 2007 výborem České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) platí pro

Českou republiku, konkrétně pro dospělou zdravou populaci. Doporučené hodnoty pro HDL-cholesterol jsou odlišné pro obě pohlaví.

Příliš mnoho cholesterolu v krvi (hypercholesterolemie) představuje hlavní rizikový faktor pro onemocnění srdce (CHD-coronary heart disease), což může vést až k infarktu nebo mrtvici. Tato onemocnění představují hlavní příčinu úmrtí v Evropě (viz portál [European cardiovascular disease statistics](#)). Existují dva hlavní typy cholesterolu: **LDL** (low density lipoprotein – lipoprotein s nízkou hustotou) a **HDL** (high density lipoprotein – lipoprotein s vysokou hustotou).

LDL cholesterol, často označovaný jako „špatný“ cholesterol, se za určitých podmínek usazuje na stěnách arterií, tím snižuje jejich vnitřní průměr (tento pochod se označuje jako ateroskleróza). Ačkoliv LDL je tvořen přirozenou cestou v organismu, u některých osob je jeho produkce příliš vysoká. Množství LDL cholesterolu je rovněž ovlivňováno potravou. HDL cholesterol nebo „dobrý“ cholesterol vrací přebytek tuku do jater, takže brání jeho usazování v tepnách. Vysoká hodnota poměru HDL: LDL, což značí relativní vysokou hladinu HDL cholesterolu vzhledem k LDL cholesterolu, chrání organismus proti onemocněním srdce. Vyšší hladinu HDL cholesterolu v krvi lze podpořit fyzickou aktivitou a zdravější, vyrovnanou stravou (viz portál [European Food Information Council](#))

Tab. 2 Doporučené hladiny cholesterolu v krvi (převzato z portálu ČSAT, 2007)

• Celkový cholesterol	< 5,00 mmol/l
• LDL cholesterol	< 3,00 mmol/l
• HDL cholesterol muži	> 1,00 mmol/l
• HDL cholesterol ženy	> 1,20 mmol/l
• Triacylglyceroly	< 1,7 mmol/l

Jak již bylo zmíněno hladinu krevního cholesterolu ovlivňují věk, pohlaví, genetika, ale i zdravý životní styl. Především vyrovnaná dieta, udržování optimální tělesné váhy a pravidelná fyzická aktivita.

1.7.1 Fyzická aktivita

Bylo prokázáno, že vlivem pravidelného cvičení dochází k vzestupu HDL a k urychlení katabolismu lipoproteinů. Snižuje se počet VLDL a LDL. Zároveň se zvyšuje aktivita lipoproteinové lipázy a počet inzulinových receptorů na svalových buňkách. Zlepšuje se tak utilizace glukózy. Dochází ke zvětšování LDL částic, které se tak stávají méně aterogenní. Jejich počet se zároveň významně zmenšuje se zvyšující se aktivitou ApoE-B receptorů (Stejskal, 1999).

Doporučováno je aerobní cvičení. Což je cvičení prováděné střední intenzitou se zvýšenou tepovou frekvencí, nejlépe 120-140 tepů za minutu. A to třikrát až pětkrát týdně minimálně 30 minut. Mezi doporučované patří chůze, cyklistika nebo jako alternativa trénink na rotopedu. Dále plavání, aerobic, jogging, jízda na in-line bruslích a další. Výběr pohybové aktivity se řídí individuálními možnostmi a není třeba vždy volit specializovaná a náročná cvičení. Důležité je přizpůsobit fyzickou aktivitu našemu věku, zdravotnímu stavu a samozřejmě ročnímu období. I pravidelná procházka či projížďka na kole je prospěšná (Špinar, Vítovec, 2007).

1.7.2 Strava

Cholesterol se vyskytuje nejvíce v živočišných zdrojích potravy. K potravinám, které obsahují vyšší množství, řadíme vnitřnosti (játra, mozek), tučné maso a masné výrobky (salámy, paštiky), majonézové saláty, vejce (vaječný žloutek) a také máslo a sádlo. Stručný přehled potravin a s obsahem cholesterolu a tuku v nich obsažených, je uveden v tabulce 3. Ve většině případů cholesterol v potravinách neovlivňuje hladinu cholesterolu v krvi tolik jako druh a množství snědeného tuku, některé osoby přesto mohou být citlivé na vyšší exogenní příjem cholesterolu ze stravy.

Potravinové tuky se dělí na dvě základní kategorie a sice: tuky nasycené a nenasycené. Obecně platí, že většina nasycených tuků zvyšuje hladinu jak celkového, tak i tzv. „zlého, špatného“ LDL cholesterolu.

Nasycené tuky jsou obsaženy v másle, sádle a tím pádem i v potravinách z nich vyrobených. Ať už jsou to koláče, buchty, sušenky, cukrovinky a dalších druhy pečiva. Dále pak masné výrobky - salámy, párky, klobásy, paštiky. Nasycené tuky jsou ale obsaženy i v mléčných výrobcích ve smetaně, sýrech. V neposlední řadě se mezi potraviny s vysokým obsahem nasycených tuků řadí i potraviny obsahující kokosový nebo palmojádrový olej. Naopak nenasycené tuky mohou pomáhat snížit hladinu LDL cholesterolu. Obecně platí, že je výhodné nahrazovat nasycené tuky tuky nenasycenými. Do skupiny potravin obsahující nenasycené tuky jsou zahrnuty rostlinné oleje jako řepkový, olivový, sojový, ořechový, sezamový a další. Tučné ryby, z nichž nejvýznamnější jsou makrela, losos a sled'. Z rostlinných zdrojů veškeré druhy ořechů a samozřejmě nelze opomenout na tuky velmi bohatý druh ovoce – avokádo (Piňha, Poledne et al., 2009; Kunová, 2011).

Tab. 3 Množství tuku a cholesterolu ve vybraných potravinách (Češka, 2012)

Potravina		Obsah tuku v (g)	Obsah cholesterolu v (mg)
maso	hovězí průměr	15	64
	skopová kýta	14,6	70
	telecí kýta	6,1	65
	vepřové libové	18,2	64
	vepřové tučné	47,4	76
	jehněčí	22,6	71
	srnčí kýta	1,5	70
	drůbež - slepice	3,6	65
	drůbež - kachna	37,2	75
	ryby sladkovodní průměr	5,5	62
	ryby mořské průměr	10	50
vnitřnosti	dršťky	2	95
	hovězí mozek	9,2	2400
uzeniny	bílá klobása	14,3	47
	játrová paštika	41,8	180
mléko a mléčné výrobky	mléko polotučné	1,5	14
	jogurt bílý 3%	3	10
	smetana ke šlehání	32,8	105
	sýr 45% průměr	30	100
	tvářoh polotučný	2,5	5
tuky	máslo	82	240
	sádlo	99,5	94
vejce	celé vejce	11,9	400

Dalším typem tuků jsou trans tuky přesněji řečeno trans-nenasycené mastné kyseliny. Jsou jednou ze skupin mastných nenasycených kyselin. V malé míře jsou přirozeně obsaženy v živočišných výrobcích. V daleko nebezpečnějším množství se trans mastné kyseliny vytvářejí při procesu ztužování rostlinného tuku odborně nazvaném hydrogenace. Proto jsou také často označovány jako tuky ztužené nebo částečně ztužené. Množství se trans mastné kyseliny vytvářejí při procesu ztužování rostlinného tuku odborně nazvaném hydrogenace. Výrobci potravin využívají trans tuky zejména k delší životnosti a k zvýraznění chuti. Mezi potraviny bohaté na trans-nenasycené mastné kyseliny patří brambůrky, křupky, kreky, tyčinky, hranolky, koblihy, koláče, housky, rohlíky, sojové nápoje, veškeré margaríny a ztužené tuky, sušenky, výživné tyčinky, nanuky, zmrzliny, čokoládové tyčinky a čokoládové pochoutky (Piňha, Poledne et al., 2009; Kunová, 2011).

Přestože většina společností v Evropě snížila obsah trans tuků ve svých výrobcích na minimum, výrobků, které trans-nenasycené mastné kyseliny obsahují je všude kolem nás neskutečná spousta. Trans tuky mohou zvýšit hladinu LDL cholesterolu, stejně tak mohou být i příčinou poklesu HDL cholesterolu. Zároveň zvyšují hladinu triglyceridů v krvi, což zvyšuje nebezpečí vzniku koronárních onemocnění srdce a rozvoje aterosklerózy (Svačina, 2008). Proto se doporučuje omezit příjem trans-mastných kyselin na 1% denního příjmu energie (Rybka, 2007).

Nezáleží ale pouze na výběru vhodných potravin s těmi „správnými“ tuky, ale i na jejich následné úpravě. Důležité je totiž celkově snížit příjem tuků a to například změnou zaběhlých úprav při přípravě pokrmů. Například náhradou smažení, fritování jinými vhodnými kuchyňskými úpravami jako je vaření, pečení, dušení, blanšírování. Dalším důležitým krokem je nakupovat správné potraviny se sníženým množstvím tuků a to převážně těch ztužených.

V dnešní době je nabídka potravin velmi široká, proto je možné si mezi jednotlivými výrobky vybírat podle složení uvedeného na obalech. Potřebné informace lze získat právě na etiketách výrobků. Ty mimo jiné udávají i obsah jednotlivých typů tuků, zvláště pak obsahu těch nasycených. Některé tuky, jak

již bylo zmíněno, mohou napomáhat udržovat hladinu cholesterolu na zdravé úrovni, stejně tak i jiné potraviny. Konzumace většího množství ovoce a zeleniny, potravin obsahujících rozpustnou vlákninu jako například obiloviny hlavně pak oves a luštěniny - čočka, fazole, hrách. Mezi velice cenné potraviny, které je důležité zařazovat do našeho jídelníčku, patří ořechy a sója.

Dnes jsou na trhu k dostání i potraviny, které jsou obohacené rostlinnými stanoly nebo steroly. Ty jsou určené pro osoby s velmi vysokou hladinou cholesterolu. Podle vědeckých poznatků může dodržování zdravé diety s nízkým podílem tuku, včetně dodržování výše uvedených zásad, snížit hladinu cholesterolu až o 20 %. Základním pravidlem není strava bez tuků a cholesterolu, ale pravidelné malé dávky jídla během dne. Záleží samozřejmě na složení potravy během dne. Na obrázku 6. je vyobrazen potravinový talíř – modifikace známé potravinové pyramidy, na kterém je principem jednoduchého grafu znázorněno vhodné zastoupení jednotlivých složek potravin (Svačina, 2008).



Obr. 6 Zdravý talíř - modifikace známější potravinové pyramidy (převzato z portálu Ordinace.cz, 2010)

2. Lipoproteiny

Pro lipidy a steroidní látky je typickou vlastností špatná rozpustnost ve vodném prostředí. Mají hydrofobní charakter, který způsobuje, že se jejich molekuly samotné nemohou v hydrofilním vnitřním prostředí organismu vyskytovat volně, ale ve formě hydrofilních lipoproteinových částic. Lipoproteiny jsou komplexy triacylglycerolů (TG), cholesterolu a jeho esterů (ECH), společně s amfifilními fosfolipidy (FL). Skupinovou charakteristikou lipoproteinových částic je přítomnost specifických bílkovinných složek – apoproteinů. Druhou možností pohybu lipidů a steroidních látek v plazmě je vazba na nosič – albumin. K této vazbě dochází v případě volných neesterifikovaných mastných kyselin - NEMK (Schneiderka et al., 2004).

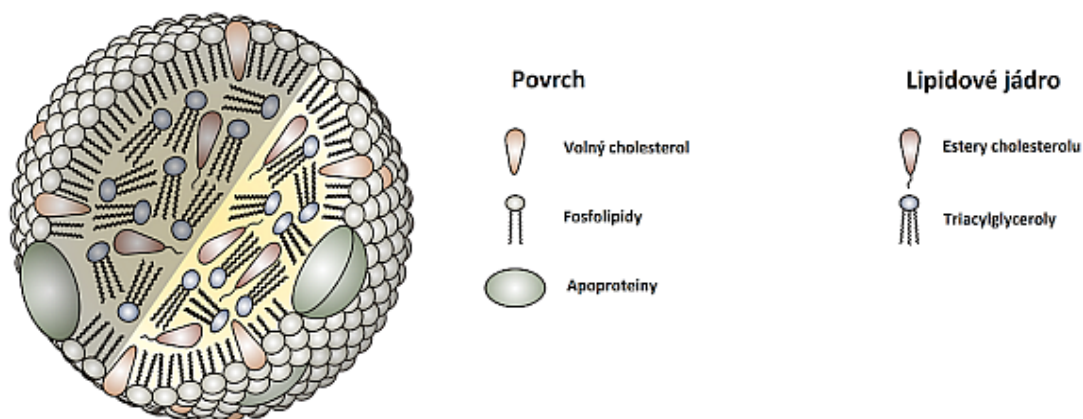
2.1 Struktura lipoproteinové částice

Plazmatické lipoproteiny jsou micelám podobné částice, jejichž funkcí je transport lipidů ve vodném prostředí, kterým je plazma (Zima, 2002).

Lipoproteinové částice mají v prostoru sférický – kulovitý tvar a jsou tvořeny z jádra a obalu. Jádro partikule tvoří neuspořádané nepolární triacylglyceroly mající hydrofobní charakter. Druhou součástí jádra tvoří estery cholesterolu. Obal částice je tvořen z molekul polárnějších fosfolipidů a neesterifikovaného cholesterolu a jedné nebo více molekul specifických bílkovin označovaných apolipoproteiny, zkráceně apoproteiny.

Jednovrstevný povrch je složený z cholesterolu a fosfolipidů. Jejich molekuly jsou uspořádány tak, že hydrofilní složky jsou orientovány ven a hydrofobní dovnitř částice. Dále jsou na povrchu ještě uloženy molekuly apoproteinů, které mohou být z části zanořeny do obalu nebo mohou vyčnívat navenek. Struktura lipoproteinu je ukázána na obr. 7. Vazba lipidů na proteiny je nekovalentní, takže může snadno docházet k výměně apoproteinů a lipidů mezi jednotlivými částicemi. Apoproteiny označujeme velkými písmeny a pro další členění jsou vyhrazeny římské a arabské číslovky, např. apo A I, apo A II, apo B 100, apo B 48.

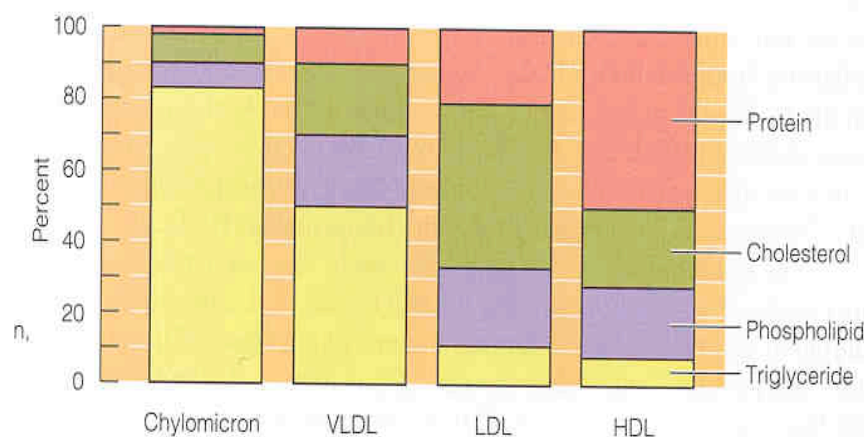
Lipoproteinové částice v krvi se liší obsahem lipidové složky a druhem apoproteinu (Schneiderka et al., 2004).



Obr. 7 Struktura lipoproteinové částice (převzato z portálu Wikipedia Commons, 2010)

2.2 Dělení lipoproteinů

Klasifikace a názvosloví lipoproteinů jsou poznamenány historickým vývojem metodologie jejich analýzy. Lipoproteinové částice jsou na základě svých fyzikálně-chemických vlastností rozdělovány do několika lipoproteinových tříd. Mezi tyto vlastnosti je řazena hustota (densita, d), elektroforetická pohyblivost a chemické složení. Srovnání chemického složení jednotlivých lipoproteinů ukazuje obr. 8, přesné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 4.



Obr. 8 Lipoproteiny s vyznačeným zastoupením jednotlivých chemických složek (převzato z portálu Paul Wissmann's Home Page, [20--?])

Tab. 4 Chemické složení lipoproteinových částic (Zima, 2002)

Lipoprotein	PL	UC	CE	TAG	Protein
CM	5	1	2	90	2
VLDL	16	7	13	54	10
IDL	20	9	34	20	17
LDL	21	11	41	4	23
Lp (a)	18	9	36	3	18

CM – chylomikron, VLDL (very low density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins), HDL (high density lipoproteins), Lp (a) – lipoprotein (a), PL – fosfolipidy, CE - cholesterylestery – esterifikovaný cholesterol, UC - (unesterified cholesterol) - neesterifikovaný „volný“ cholesterol, TAG - triacylglyceroly

První možností je dělení lipoproteinů metodou ultracentrifugace na základě rozdílné hustoty závislé na poměru mezi lipidovou a bílkovinnou složkou. Z praktických důvodů se stále používá názvů odvozených právě tímto postupem udávaným v gradientu hustoty. Fyzikálně-chemická metoda ultracentrifugace se užívá v biochemii a molekulární či buněčné biologii. Dostupná je spíše na výzkumných pracovištích. Zkoumaná látka je vystavena působení gravitačního zrychlení řádově stotisíckrát vyššího, než je zemská přitažlivost. Tímto

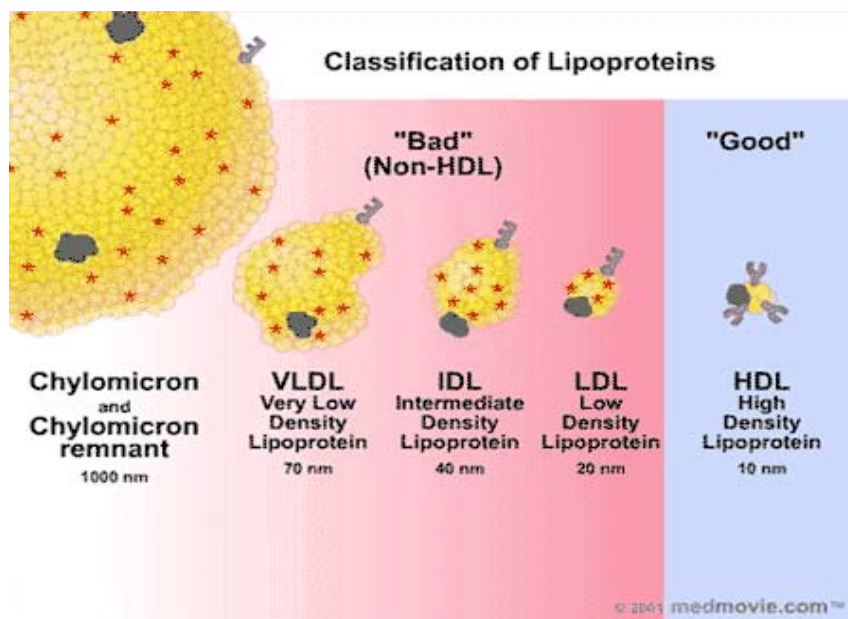
způsobem lze jednak látky v roztoku separovat a následně izolovat, dále potom stanovovat některé vlastnosti studovaných částic (Schneiderka et al., 2004). Mezi hustotou částic a jejich velikostí platí nepřímá úměra. Se stoupající hustotou se jejich velikost zmenšuje. Zároveň klesá rozptyl velikosti i chemického složení v rámci jedné lipoproteinové třídy. Většina lipoproteinových tříd tedy není homogenní co do hustoty ani chemického složení. Platí to pro hlavní lipoproteinové třídy – VLDL, LDL, IDL, HDL. Chylomikrony se v plazmě objevují až v postprandiální fázi vstřebávání (Zima, 2002).

Chylomikrony jsou průměrně o 1 řád větší než LDL, IDL, VLDL. Oproti HDL jsou dokonce větší dvojnásobně a mají nejnižší množství relativní podíl proteinů. Opakem jsou HDL částice, které mají podíl proteinů největší. Co se týče podílu cholesterolu, nejvíce ho obsahují LDL. Největší procento triacylglycerolů mají chylomikrony, následují je VLDL částice (Schneiderka et al., 2004).

Mezi hlavní lipoproteinové třídy se řadí (Zima, 2002) :

- lipoproteiny o velmi nízké hustotě – VLDL (very low density lipoproteins)
- lipoproteiny o nízké hustotě – LDL (low density lipoproteins)
- lipoproteiny o střední hustotě – IDL (intermediate density lipoproteins)
- lipoproteiny o vysoké hustotě – HDL (high density lipoproteins)
- chylomikrony – CM

Porovnání jejich relativních velikostí je patrné z obrázku 9.



Obr. 9 Hlavní lipoproteinové třídy (převzato z portálu Hive Health Media, 2012)

Podle elektroforetické pohyblivosti dělíme lipoproteiny na tyto třídy (Schneiderka et al., 2004)

- Pre- β -lipoproteiny (odpovídající – VLDL)
- β -lipoproteiny (odpovídající - LDL)
- α -lipoproteiny (odpovídající – HDL)
- Chylomikrony - CM

Princip tohoto třídění je založen na pohyblivosti lipoproteinů při agarosové elektroforéze. Klasifikace je umožněna rozdílnou velikostí náboje bílkovin lipoproteinových částic (Schneiderka et al., 2004).

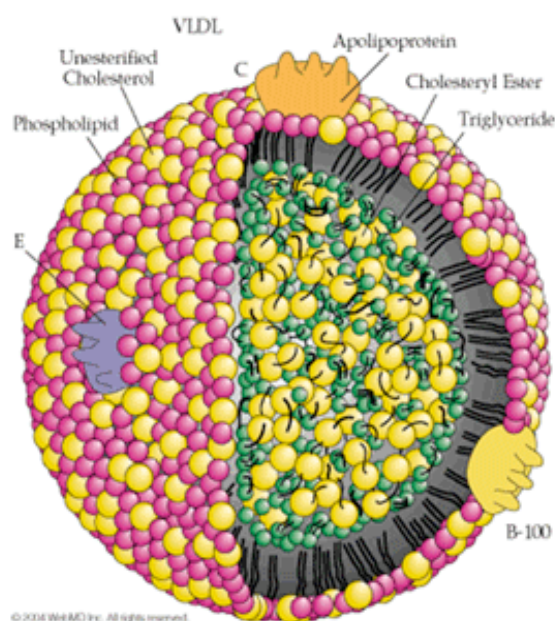
2.2.1 VLDL (very low density lipoproteins)

VLDL částice jsou lipoproteiny vznikající především v játrech. Estery cholesterolu slouží v jaterních buňkách k syntéze žlučových kyselin, dále pak k obnově membrán a především k vlastní jaterní produkci VLDL. V játrech vytvořené částice VLDL jsou bohaté na triacylglyceroly pocházející z jaterní syntézy nebo vychytané z cirkulujících lipoproteinů. Triacylglyceroly obsažené v jádře VLDL částic jsou většinou syntetizovány v endoplazmatickém retikulu hepatocytů.

O velikosti částic rozhoduje šíře spektra triacylglycerolů. VLDL mají o něco vyšší hustotu než chylomikrony. Na lipidovou složku připadá okolo 90 % a na proteiny 10 %. VLDL dále obsahují fosfolipidy a apoprotein B-100. V menší míře je do nově vzniklých VLDL zabudován i cholesterol, další molekuly esterů cholesterolu potom získávají od HDL částic v cirkulaci. Na obrázku 10. je možné vidět, jak VLDL částice vypadá, stejně tak i jaké chemické složky ji tvoří a v jakém množství.

Úkolem VLDL je poskytovat volné mastné kyseliny uvolněné intenzivní intravaskulární lipolýzou svalům a tukovým buňkám. Intenzivní intravaskulární lipolýzu katalyzuje lipoproteinová lipáza s podporou koenzymů (apo C-I a apo C-II).

Jádro VLDL se postupně zmenšuje a v závěru se částice zbavuje i apoproteinu C. Zbytek je tedy opět relativně bohatý na apo E a na estery cholesterolu. Označuje se jako **IDL nebo VLDL remnant**. Zachycen může být receptory pro chylomikronové remnanty nebo pro LDL a to díky obsahu apo E. V hepatocytu je IDL za normálních podmínek z jedné poloviny kompletně hydrolyzován. Z druhé poloviny se vytváří LDL částice. Přítomnost VLDL v séru se projeví opalescencí (Češka, 2012; Racek, 2006; Schneiderka et al, 2004; Štern et al., 2004).



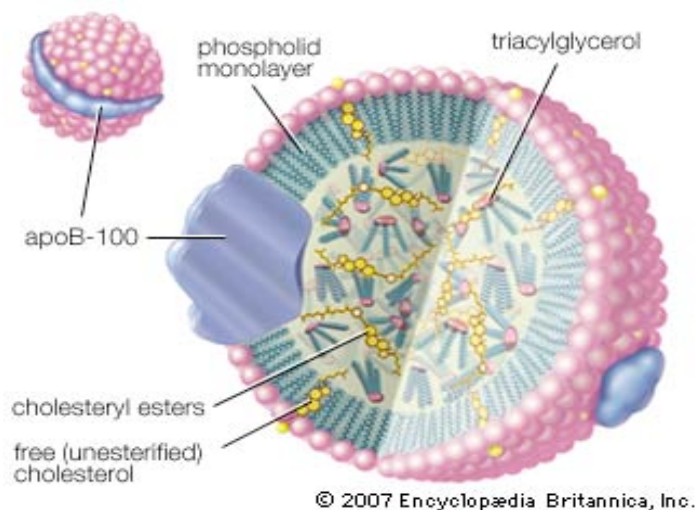
Obr. 10 Schéma částice VLDL (very low density lipoproteins) - (převzato z portálu Berkeley HeartLab a Quast Diagnostics service, 2014)

2.2.2 LDL (low density lipoproteins)

Lipoprotein LDL je hlavním nositelem cholesterolu v plazmě. Jejich hlavní fyziologickou úlohou je zásobování buněk cholesterolem. LDL částice vznikají z částic IDL po hydrolýze zbývajících triacylglycerolů jaterní lipázou, ale některé jsou uvolňovány do cirkulace játry.

Lipidová složka v nich tvoří téměř 80 % s převažujícím obsahem esterů cholesterolu. Bílkoviny jsou zastoupeny 21 %. Proto stoupá i jejich hustota. Obsahují již zmíněný cholesterol a jeden apoprotein. A to na povrchu zakotvený apo B-100 (obr. 11). Tento apoprotein je ligandem pro LDL receptory hepatocytu i buněk periferních tkání.

Buněčné receptoty pro LDL, jejichž struktura je dobře známa stejně jako jejich funkce, rozeznávají apo B-100 na částicích LDL. Stejně tak tyto receptory rozeznávají i apo E na částicích HDL a IDL, na rozdíl od toho ale neváží VLDL ani IDL (Češka, 2012; Racek, 2006; Schneiderka et al, 2004; Štern et al., 2004).

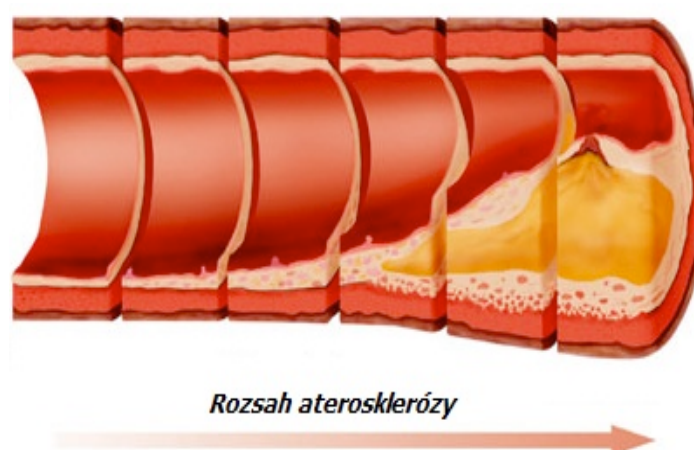


Obr. 11 Schéma LDL částice (low density lipoprotein) - (převzato z portálu Encyclopedia Britannica Kids, 2007)

Odstranění LDL z plazmy se uskutečňuje pomocí LDL receptorů¹, které jsou lokalizovány na všech buňkách, nejvíce na povrchu hepatocytů. U zdravých osob jsou v LDL částicích obsaženy asi 2/3 celkového cholesterolu. Tato frakce (složka) se činí zodpovědnou za usazování cholesterolu v subendoteliálním prostoru cév a tím dochází k jejich zužování ke snižování jejich pružnosti. Tento proces představuje riziko vzniku sraženiny (trombu) s následnou možností uzavření cévy a rozvoje aterosklerotických změn (LDL; "zlé"; "špatné" částice a rovněž tak cholesterol v nich obsažený - „zlý“ LDL-cholesterol). Dá se tedy říci, že LDL-cholesterol se významně uplatňuje při vzniku aterosklerózy. Na obrázku 12 je ukázáno postupný rozvoj aterosklerotických změn, od zdravé cévy po vytvoření trombu, téměř až po uzavření cévy. Stanovení LDL-cholesterolu je zvlášť doporučováno pro

1 V roce 1985 byla udělena Michael S. Brown spolu s Joseph L. Goldstein Nobelova cena za lékařství a fyziologii a to na základě jejich objevů týkajících se regulace metabolismu cholesterolu (viz portál MLA STyle) Zjistili, že „lidské buňky mají receptory na lipoproteinové LDL částice, kterými vychytávají cholesterol z krve“. Dále pak přišli na to, že „pokud není LDL receptorů dostatečné množství, může to vést u jedinců k rozvoji hypercholesterolémie“ a tím se zvyšuje riziko vzniku cholesterol asociovaných onemocnění. Jejich studie vedly k vývoji statinů (Badge, 2007).

vyhodnocení rizika aterosklerózy při zvýšených hladinách celkového cholesterolu a je základem pro rozhodnutí o způsobu a monitorování léčby. V důsledku zvýšené hladiny LDL v krvi dochází k jejich zvýšenému průniku cévním endotelem do intimy arteriální stěny, kde je různým způsobem modifikována jejich struktura. Modifikované LDL jsou pohlcovány makrofágy, které se přeměňují na tzv. pěnové buňky. Tento děj je první fází aterosklerotického procesu. Nejvyšší aterogenitou se vyznačují malé denzní LDL, které jsou menší a hustší s průměrem pod 25,5 nm a snadno pronikají endotelem, mají sníženou afinitu k LDL receptorům a snadno podléhají různým přeměnám. Výskyt malých denzních LDL je spojen se zvýšenou koncentrací triacylglycerolů (Češka, 2012; Racek, 2006; Schneiderka et al, 2004; Štern et al., 2004).



Obr. 12 Usazené LDL, vytvoření trombu a následný rozvoj aterosklerotických změn (převzato z portálu MUDR. Zbyněk Mičoch, 2012)

2.2.3 HDL (high density lipoproteins)

HDL částice jsou molekuly, jejichž hlavní funkcí v lidském organismu je zajištění odsunu nadbytečného cholesterolu do jater. Přeměny lipoproteinu HDL tak propojují endogenní a exogenní metabolickou cestu. Jsou produkovány játry, v menší míře i střevem jako tzv. nascentní.

Nově vzniklé HDL mají diskovitý tvar. Tvořené jsou pouze fosfolipidovou dvojrůvkou a apoproteiny (A-I, A-II). Hustotu částic HDL ovlivňuje jejich skladba. Nejvyšší hustota je právě u nascentních (nově vzniklých). Ty vytvářejí podtřídou HDL₃. Vzápětí se doplní jádro o estery cholesterolu. Tvar se změní na kulovitý. Diskovité HDL částice tady odnímají cholesterol periferním buňkám a přeměňují se na HDL sférického typu, které jsou již bohaté na cholesterol (obr.13). Ten je pak transportován přímo do jater.

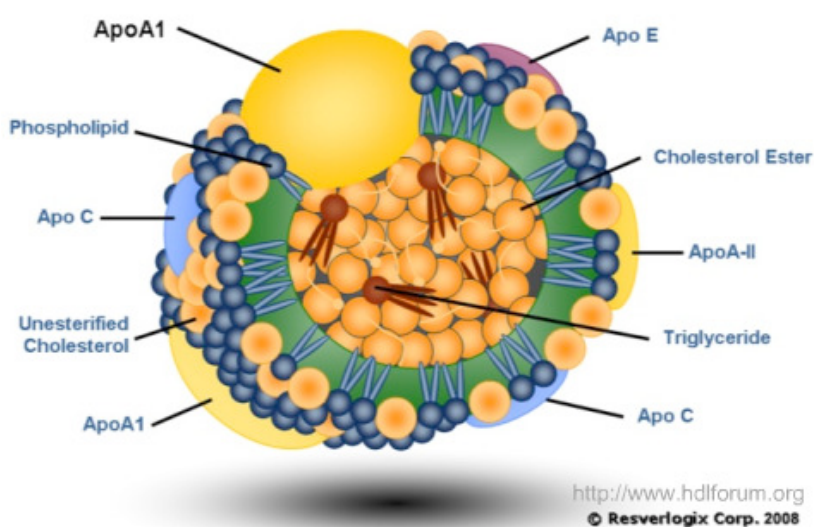
HDL₂ vzniká přenosem volného cholesterolu, fosfolipidů a apoproteinů C-II, C-III a E, z jiných lipoproteinů na povrch HDL. Teprve HDL₂ je tedy donorem esterů cholesterolu a apoproteinů C a E (pro chylomikrony a VLDL).

Přenos esterů cholesterolu je katalyzován speciální přenosovou bílkovinou CETP (cholesterol ester transfer protein). CETP a HDL mají základní funkci při reverzním transportu cholesterolu, tj. přenosu cholesterolu uvolněného na periférii, např. rozpadem buněk, do jater. V játrech je následně mobilizován a vyloučen žlučí do střeva. Z toho vyplývá antiaterogenní působení HDL částic (HDL; "hodné"; "dobré" částice a z toho i cholesterol v nich navázaný – HDL-cholesterol – jako „hodný“).

Zvýšená koncentrace HDL-cholesterolu snižuje riziko aterosklerotických změn artérií a naopak snížená koncentrace pod 1,0 mmol/l představuje zvýšené riziko pro rozvoj aterosklerózy. Zvýšení populačního průměru o 10 % sníží výskyt ischemické choroby srdeční o 30–40 %.

Zjednodušeně si můžeme částici HDL představit jako prázdnou nádobu, která odchází z jater, kde vzniká. Jejím úkolem je sbírat přebytečný cholesterol a odnášet ho od buněk zpět do jater. Tam je přebytek cholesterolu odbouráván a tak je zabráněno jeho usazování v cévách. Vysoké riziko vzniku kardiovaskulárních chorob (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) nepředstavuje jen vysoká hladina cholesterolu v krvi, ale také nízká hodnota poměru HDL:LDL (Češka, 2012; Racek, 2006; Schneiderka et al, 2004; Štern et al., 2004).

„Kromě známé role v reverzním transportu, má HDL svůj význam jako vrozená imunitní částice. Chrání proti infekčním látkám a organismům v krvi, které se objevují při zánětlivých onemocnění srdce. Nedávné výsledky výzkumu ukazují, že specifické složení HDL je v organismu důležitý při ochraně proti patogenům. Cílem projektu – Složení HDL - je porozumět tomu, jak dietní faktory ovlivňují hladinu HDL, jeho složení a vyvinout nové technologie pro posouzení toho, jaký vliv má složení částice HDL na zdraví a metabolismu (viz portál UC DAVIS, Foods for health institute, 2008)



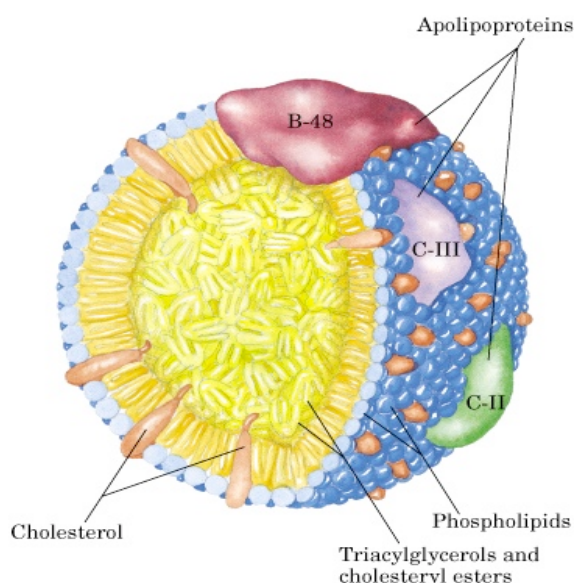
Obr. 13 Schéma částice HDL (high density lipoprotein) - (převzato z portálu UC DAVIS, Foods for health institute, 2008))

2.2.4 Chylomikrony (CM)

Chylomikrony jsou největší lipoproteinové částice s nejnižší hustotou. Tyto částice jsou v průměru o jeden řád větší než LDL, IDL a VLDL. V porovnání s HDL je dokonce větší o řády 2. Mají nejnižší počet apoproteinů a největší zastoupení triacylglycerolů ze všech lipoproteinových částic. Při elektroforéze zůstávají na startu a při ultracentrifugaci flotují („plavou“ na povrchu).

Triacylglyceroly představují téměř 90 % z celkové lipidové složky chylomikronů, což je vidět na obrázku 14. Zbytek tvoří fosfolipidy, cholesterol a jeho estery s vyššími mastnými kyselinami. Na bílkoviny připadá kolem 1 – 2 %.

Chylomikrony jsou produktem enterocytů a slouží k transportu triacylglycerolů potravy ze střeva přes lymfatické cesty do krevního řečiště. Působením lipoproteinové lipázy v endotelu kapilár se z triacylglycerolů chylomikronů uvolňují mastné kyseliny, které jsou dodávány svalům a tukovým buňkám. Součástí chylomikronů je i exogenní cholesterol, který se touto cestou dostává do organismu (Češka, 2012; Racek, 2006; Schneiderka et al, 2004; Štern et al., 2004).



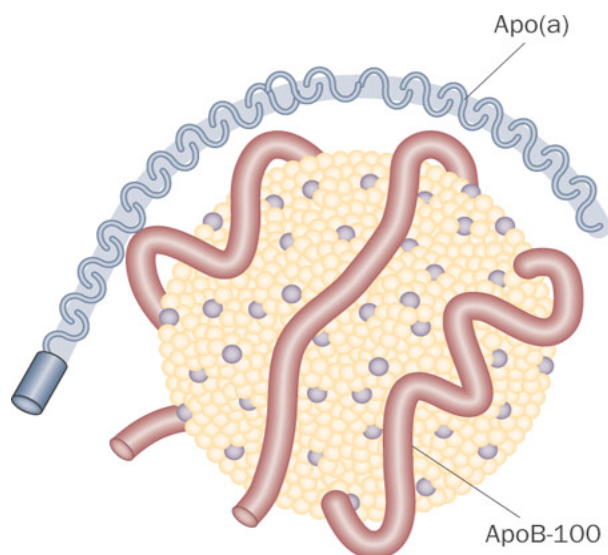
Obr. 14 Schéma chylomikronu (převzato z portálu Paul Wissmann's Home Page, [20--?])

2.2.5 Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) je lipoprotein, jehož koncentrace v krvi je dána geneticky, se podobá částicím LDL (obr.15), ale na rozdíl od nich je k apoproteinu B-100 disulfidovou vazbou připojen ještě specifický apoprotein (a). Ten je částečně homologní s plasminogenem. Zpomaluje a brání aktivaci plasminogenu na plazmin (proteolytický enzym, který degraduje celou řadu plazmatických proteinů, jeho hlavní funkcí je rozpouštění fibrinových vláken krevní sraženiny) a tím blokuje odbourávání fibrinu. Proto má zvýšení koncentrace Lp(a) proaterogenní účinek a koncentrace nad 0,3 g/l jsou pokládány za samostatný na ostatních parametrech lipidového a lipoproteinového metabolismu zcela nezávislý rizikový faktor zvyšující riziko aterosklerózy (Racek 1999; Stejskal,

1999). Lp (a) je prokazatelný v aterosklerotických lézích. Lze tedy říci, že aterogenní působení Lp (a) je komplexní. Zatím jediným lékem na snížení hladiny Lp (a) je niacin (Češka, 2012).

Celkový přehled složení a vlastností všech lipoproteinových částic je uveden v tabulce 5.



Obr. 15 Schéma lipoproteiu (a) – s apolipoproteiny B-100 a specifickým apo(a) – (převzato z Nature Reviews Cardiology, 2009)

Tab. 5 Klasifikace a vlastnosti plazmatických lipoproteinů (Zima, 2002)

Lipoproteinová třída	Hlavní lipidová třída	Apolipoproteiny	Hustota (g/ml)	Průměr (Å)	Zdroj
CM	TAG	A-I, A-II, A-IV, C-II, C-III, B-48, E	< 0,94	800-5000	střevo
Remnantní CM	TAG, CE	B-48, E	0,930-1,006	> 500	Katabolismus CM
VLDL	TAG	B-100, C-II, C-III, E	0,930-1,006	300-800	játra
IDL	CE	B-100, C-II, C-III, E	1,006-1,019	250-350	Katabolismus VLDL
LDL	CE	B-100	1,019-1,063	180-280	Katabolismus IDL
HDL ₂	PL	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E	1,063-1,125	90-120	Játra, střevo, katabolismus CM a VLDL
HDL ₃	CE	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E	1,125-1,210	50-90	HDL ₂
Lp (a)	CE	B-100 + apo(a)	1,050-1,100	250-350	játra

CM – chylomikron, VLDL (very low density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins), IDL (intermediate density lipoprotein), HDL (high density lipoproteins), Lp (a) – lipoprotein (a), PL – fosfolipidy, CE - cholesterylestery – esterifikovaný cholesterol, TAG – triacylglyceroly

2.3 Metabolismus lipoproteinů

2.3.1 Exogenní metabolická cesta

Exogenní metabolická cesta začíná příjmem potravy obsahující tuk, pokračuje jeho štěpením v trávicím traktu a jeho vstřebáním za účasti lipáz trávicího traktu (žaludeční, pankreatické a střevní) s významným účinkem žluči.

Pro udržení hladiny cholesterolu je významný i enterohepatální oběh – sekrece játry a nové vstřebání ve střevě (Svačina, 2008).

Množství resorbovaného cholesterolu závisí na množství cholesterolu v potravě. Neznamená to však, že se množství resorbovaného cholesterolu výrazně změní při nadměře nebo naopak nedostatku cholesterolu dostávajícího se do našeho organismu stravou. Neplatí tedy přímá úměra mezi příjmem cholesterolu a jeho následnou resorpcí v trávicím traktu (Duchoň, 1984). Do enterocytů tenkého střeva se z lipidních látek resorbuje volný cholesterol, mono- a diacylglyceroly a volné mastné kyseliny. Tato cesta se proto označuje za exogenní (střeva – cirkulace - játra). Následuje reesterifikace cholesterolu a reesterifikace mono- a diacylglycerolů mastnými kyselinami většími než C14. Tyto děje probíhají v enterocyty a jejich produkty vytvářejí jádro chylomikronové částice.

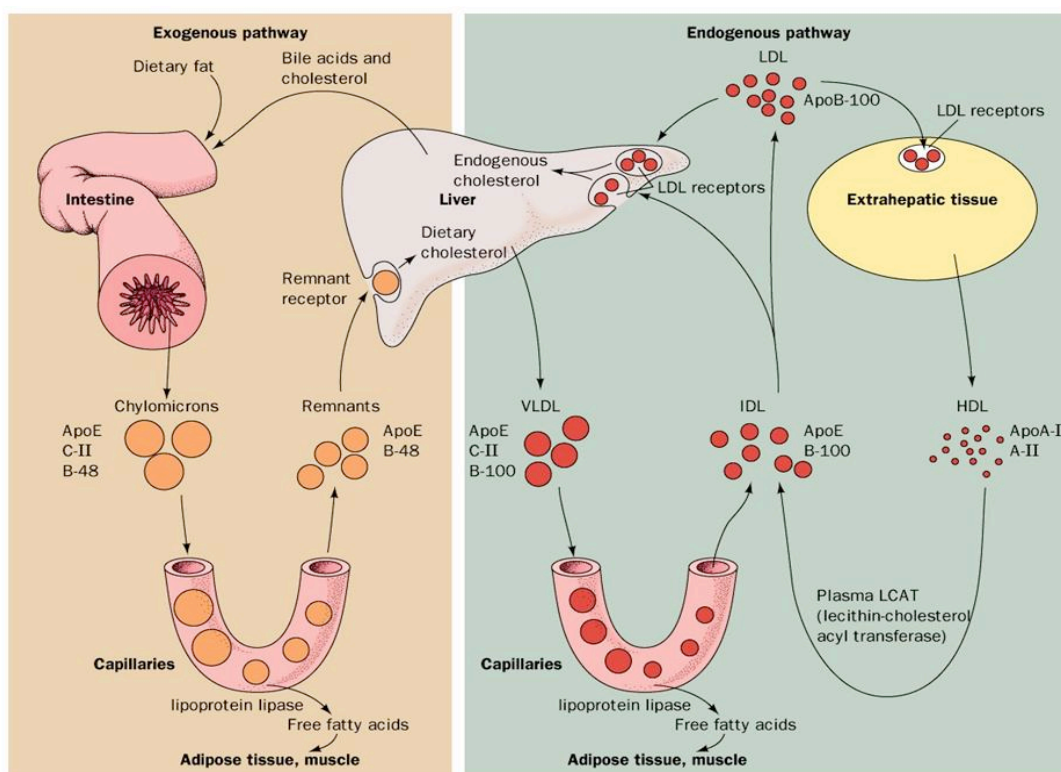
Endogenní triacylglyceroly našeho organismu jsou za normálních podmínek esterifikovány v poloze C1 glycerolu kyselinou palmitovou, na C2 kyselinou stearovou nebo linolovou a na C3 pak kyselinou olejovou. Estery cholesterolu obsahují více kyseliny palmitové a olejové.

Enterocyt syntetizuje současně apoproteiny (A-I, A-II, A-IV, B-48), ty spolu s fosfolipidy a menším množstvím volného cholesterolu pokrývají povrch chylomikronu. Pro chylomikron typickým a funkčně nejdůležitějším apoproteinem je B-48. Na povrchu chylomikronu se sice nachází vždy jen jedna molekula, ta však rozhoduje o jeho sekreci z enterocytu do lymfatického řečiště. Tento apoprotein zůstává v chylomikronu vázán po celou dobu jeho životnosti. K oddělení dochází ve chvíli, kdy je jako chylomikronový zbytek, tzv. remnant, reabsorbován jaterním hepatocytem.

Chylomikron získává od HDL apoproteiny syntetizované v hepatocyty (C-II, C-III, E), fosfolipidy a cholesterol. Zisk apoproteinu C-II umožňuje interakci mezi triacylglycerolová jádra chylomikronové částice a lipoproteinovou lipázou vázanou na povrchu celého endotelu, zvláště v tukové tkáni a ve tkáni svalové. Uvolňují se tak mastné kyseliny pro potřeby tkáňového metabolismu. Jádro chylomikronu se zmenšuje. Stejně tak i povrchové součásti, apoproteiny (C-II,

C-III), fosfolipidy a volný cholesterol. Ty se předávají zpět částici HDL. Z chylomikronu tak zbývá „remnant“, který je bohatý na apoprotein E a estery cholesterolu. „Remnant“ je nakonec pohlcen hepatocytem. Tento mechanismus zachycení „remnantu“ jaterní buňkou spočívá ve vazbě apoproteinu E (remnant) na receptory hepatocytu pro tento apoprotein určené. Navázáním končí exogenní metabolická cesta a začíná cesta (játra – cirkulace – periferní tkáň) endogenní (Racek, 2006; Schneiderka et al., 2004).

Schéma exogenní dráhy cholesterolu v lidském organismu je znázorněna na (Obr. 16).



Obr. 16 Metabolické (endogenní a exogenní) dráhy cholesterolu v lidském organismu (převzato z portálu Quizlet, 2014)

2.3.2 Endogenní metabolická cesta

Značně vydatnějším zdrojem cholesterolu v lidském těle je jeho syntéza v játrech. Z jater je cholesterol vylučován z části do krevního oběhu (Duchoň, 1984), do periferie, dále cholesterol jako HDL-cholesterol z tkání zpět do jater. Játra tvoří VLDL-lipoproteiny obsahující triglyceridy. Ty pocházejí více ze zevního zdroje a částečně jsou v játrech syntetizovány. VLDL-lipoproteiny

obsahují i fosfolipidy, estery cholesterolu, volný cholesterol a apolipoprotein B-100. Lipoproteinová lipáza uvolní z těchto částic volné mastné kyseliny, vznikají lipoproteiny IDL, které jsou částečně metabolizovány játry za pomoci apoE-receptoru a částečně přecházejí na LDL-částice. LDL-částice přenášejí téměř 3/4 celkového cholesterolu. Jsou aterogenní a plní úlohu transportních částic. (Svačina, 2008). Velké procento cholesterolu syntetizovaného játrech se mění na žlučové kyseliny, které jsou hlavním produktem katabolických přeměn cholesterolu. Cholesterol se pak z části odvádí do dvanáctníku (Duchoň, 1984). Detailní znázornění endogenní dráhy cholesterolu je uvedeno na (obr. 16).

3. Dyslipidémie

Hyperlipoproteinémie (HLP) a dyslipoproteinémie (DLP) jsou synonymem k názvu dyslipidémie. Nepřesnější z těchto označení je však dyslipoproteinémie, protože se jedná o nerovnováhu poměrů a nejen o zvýšení nebo snížení jedné lipidové složky.

Hyperlipoproteinémie představují skupinu metabolických onemocnění. Charakteristikou metabolických poruch lipoproteinů je zvýšená koncentrace lipidů nebo lipoproteinů v plazmě. A to v důsledku zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání lipoproteinových částic, které transportují tuky (cholesterol, triacylglyceroly, fosfolipidy, mastné kyseliny) v plazmě. Často se ale zvýšení některé frakce (složky) krevních lipidů kombinuje se snížením koncentrace HDL-cholesterolu. Dyslipidémie jsou jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy a akutní hemoragické nekrotizující pankreatitidy. Manifestují se v různé podobě např. jako akutní infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin, které jako hlavní příčiny předčasné aterosklerózy zaujímají přední místo v příčinách mortality a morbidity nejen u nás, ale prakticky ve všech vyspělých státech světa. Největším problémem u hyperlipoproteinémií je ten fakt, že doba od vzniku onemocnění až po její diagnózu je velmi dlouhá a pacient vůbec netuší, že nějakou poruchou lipidového metabolismu trpí (Češka, 1999).

Nejvýraznější a nejčastější příčinou rozvoje hyperlipoproteinémie je dědičnost. Geneticky podmíněná skupina hyperlipoproteinémií je označovaná jako primární. Pokud se u někoho tato primární hyperlipoproteinémie diagnostikuje, dá se předpokládat, že pacientů s touto poruchou bude v rodině víc. U rodinných příslušníků je pravděpodobnost výskytu podstatně vyšší než u zbytku populace. Primární hyperlipoproteinémie jsou většinou polygenně dědičné, monogenní dědičnost je výjimečná (př. familiární hypercholesterolemie). Většinou je doprovázena vlivy zevního prostředí. Klinický i laboratorní obraz tedy vytváří kombinace obojího, jen u každého pacienta v trochu jiném poměru.

Nezanedbatelný je vliv faktorů zevního prostředí, mezi které patří:

- nevhodná dieta
- nedostatek tělesného pohybu
- nadměrná spotřeba alkoholu
- nadváha
- kouření

Jen menší procento metabolických poruch vzniká v důsledku jiné poruchy nebo choroby, jakými jsou:

- hepatopatie
- etylismus
- dekompenzace diabetu mellitu
- hypotyreóza
- renální insuficience
- nefrotický syndrom

Takové metabolické poruchy pak označujeme jako dyslipidémie sekundární (Češka et al., 2004).

Podle Češky (2012) se začíná ukazovat, že dělení na primární a sekundární hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie vystihuje vznik mechanismu odchylky nepřesně a neúplně. Hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie, mají multifaktoriální etiologii a na většině z nich se podílí v různé míře kombinace genetiky, faktorů zevního prostředí a navíc i vlivu dalšího onemocnění. Proto popisuje třetí kategorii – hyperlipoproteinémie/dyslipoproteinémie smíšené etiologie. Tzn. hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie, jejichž základ tvoří genetická odchylka, ale k jejich manifestaci je potřebný další faktor, např. obezita, inzulinová rezistence nebo alkoholismus (Češka, 2012).

Hranice normy plazmatických lipidů

Pro posuzování typu a závažnosti dyslipidémie je velmi důležitá koncentrace lipidů v krvi. Byla ustanovena hranice normální koncentrace lipidů v krvi, které se právě při hodnocení využívá. Tato hranice se může lišit v jednotlivých zemích nebo spíše různých geografických oblastech naší Země. Navzájem se odlišuje a postupem času se stále zpřísňuje (Češka et al., 2004). V České republice jsou v současné době považovány za hranici normy plazmatických lipidů koncentrace uvedené v tabulce 6.

Tab. 6 Hranice normy plazmatických lipidů (převzato z ČSAT, 2007)

• Celkový cholesterol	< 5,00 mmol/l
• LDL cholesterol	< 3,00 mmol/l
• HDL cholesterol muži	> 1,00 mmol/l
• HDL cholesterol ženy	> 1,20 mmol/l
• Triacylglyceroly	< 1,7 mmol/l

3.1 Klasifikace dyslipidemií

Při studiu poruch metabolismu, dyslipidemií a hyperlipidemií jsem v odborných publikacích narazila na různé pojetí klasifikace dyslipidemií. Schneiderka (2004) se věnuje základnímu rozdělení dyslipidemií na primární a sekundární a uvádí celkový výčet metabolických poruch. Zima (2002) naopak nijak dyslipidémie nerozděluje do tříd a podtříd, ale uvádí postupně jednotlivé poruchy, téměř ve stejném rozsahu jako Schneiderka (2004). Z mého pohledu nejucelenější klasifikaci nabízí Češka (2012), v jehož publikaci jsou uvedeny jednotlivé klasifikace dyslipoproteinemií, se kterými se můžeme setkat. Z této publikace budeme vycházet v následujícím textu.

3.1.1 Klasifikace podle Fredricksona

Klasifikace podle Fredricksona byla vůbec první klasifikací poruch metabolismu lipidů. Založena byla na principu elektroforézy. V současnosti se od ní upouští, přestože je stále doporučována Světovou zdravotnickou

organizací (WHO). Důvod proč se od této klasifikace v dnešní době ustupuje je jednoduchý, neobjasňuje totiž vlastní příčinu choroby. V současné době je nahrazována modernějším přístupem, využívajícím nové poznatky v etiopatogenezi dyslipidémie, tento přístup je pro klinickou praxi lepší (Češka et al., 2004). I když už tato metoda není v dnešní době příliš využívána, jak již bylo zmíněno výše, stále doporučována WHO, proto by bylo dobré si ji alespoň v krátkosti objasnit.

Klasifikace podle Fredricksona spočívá na metodě elektroforézy. Zjistí se koncentrace cholesterolu a triacylglycerolů v séru a následně se provede elektroforetické vyšetření lipoproteinů. Podle této metody byly hyperlipoproteinémie (dnes dyslipidémie) rozděleny do 5 lipoproteinových typů – respektive 6 fenotypů (podle WHO byl totiž typ II později rozdělen na IIA a IIB). Rozlišilo se tak celkem 6 fenotypů HPL - I, IIA, IIB, III, IV, V (Zima, 2002). Lipoproteinový typ je ale pouhým aktuálním obrazem stavu lipidového a lipoproteinového metabolismu. Většina lipoproteinových typů může být způsobena několika genetickými poruchami. Naopak některé geneticky podmíněné dyslipidémie se mohou projevovat jedním nebo více lipoproteinovými typy. A to ať už v závislosti na dietě nebo medikamentózní léčbě (Češka et al., 2004).

3.1.2 Klasifikace hyperlipoproteinémií

Třídění hyperlipoproteinémií byla založena na patologii apolipoproteinů, ukázala se však jako velice nepřehledná a celkově nepraktická, proto se od ní odstoupilo. Dále se proto při třídění hyperlipoproteinémií vychází ze základní klasifikace dyslipidémií na: primární a sekundární (Češka, 20012).

3.1.3 Klasifikace podle EAS

V klinické praxi je nejvíce rozšířena klasifikace podle Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) z roku 1992. Jednoduché a pro praxi v zásadě dostatečné roztřídění dělí DLP do tří skupin:

- **Hypercholesterolemie**, při nichž se u pacienta zjistí zvýšení koncentrace celkového cholesterolu při normální koncentraci triglyceridů a s tím spojené zvýšení LDL částic.
- **Kombinovaná hyperlipoproteinémie**, postižený má současně zvýšenou koncentraci celkového cholesterolu i triglyceridů, s tím souvisí zvýšení LDL i VLDL částic.
- **Hypertriglyceridémie**, dojde ke zvýšení koncentrace triglyceridů při normální koncentraci celkového cholesterolu, pacientovi se naměří zvýšené množství VLDL částic v krvi (Češka, 2012).

Tato klasifikace je jednoduchá a praktická, ale vůbec nebere v úvahu etiopatogenezi (příčinu) onemocnění. Proto se doporučuje výhradně pro klinickou praxi. Vzhledem ke složitosti tématu doporučuje Češka (2012) vycházet ze základního dělení hyperlipoproteinémií – na primární a sekundární.

3.1.4 Moderní (etiopatogenetická) klasifikace

Dělení na primární a sekundární hyperlipoproteinémie je sice základní, ale zároveň se stalo podstatou pro moderní etiopatogenetickou klasifikaci, která zjišťuje etiopatogenezi a zároveň se zabývá i tím, zda se u pacienta náhodou nevyskytuje i nějaká genetická odchylka. Jak bylo zmíněno výše, v poslední době se u většiny hyperlipoproteinémií zjistila multifaktoriálnost.

3.1.4.1 Primární hyperlipoproteinémie

Mezi primární, geneticky podmíněné hyperlipoproteinémie patří:

- Familiární hypercholesterolemie
- Familiární defekt apo B-100
- PCSK 9
- Polygenní hypercholesterolemie
- Familiární dysbetalipoproteinémie
- Familiární hyperlipoproteinémie typ I
- Familiární hyperlipoproteinémie typ V
- Familiární hypertriglyceridémie

Nejčastěji se vyskytujícími primárními hyperlipoproteinémiemi v ČR jsou:

- **Familiární hypercholesterolemie (FH)**

Mezi primárními hyperlipoproteinémiemi hraje významnou roli. Monogenní, autozomálně dominantní porucha, která vede k změně funkce LDL-receptorů. U homozygotů je spojená s výrazným zvýšením celkového cholesterolu. Triacylglyceroly jsou u familiární hypercholesterolemie v normě. Pacienti bývají ohroženi velmi časným rozvojem aterosklerózy, do 20. roku života. Heterozygotní forma se vyskytuje s četností 1:500, což je přibližně 20 000 osob postižených v ČR. Xantomy² a xantelasmata³ se u postižených osob většinou objevují.

Podle Češky (2012) se kromě defektu LDL receptorů a familiárního defektu apolipoproteinu B-100 podílí na vzniku familiární hypercholesterolemie mutace genu pro PCSK9 (protein invertase subtilisin/kexin typ 9). Zvýšená aktivita PCSK9 zvyšuje koncentraci cholesterolu, protože blokuje recyklaci LDL-receptorů. Dochází tak ke snížení počtu LDL-receptorů na povrchu buněk, a tak i vychytávání LDL z plazmy (Češka, 2012).

- **Polygenní hypercholesterolemie**

Jedná se o polygenně podmíněnou poruchu. U pacientů se objevuje mírné zvýšení celkového cholesterolu (5,5-8,0 mmol/l) a LDL-cholesterolu. Hodnoty triacylglyceridů a HDL-cholesterolu jsou v normě. U pacientů je dvoj- až trojnásobně zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění. Diagnostika polygenní hypercholesterolemie je založena na vyšetření hladin lipidů. Xantomy přítomny nejsou a xantelesmata se vyskytnout mohou.

- **Familiární kombinovaná hyperlipidémie (FKH)**

Nejčastější z etiopatogeneticky definovaných DLP. V ČR se vyskyt pohybuje kolem 100 000 až 200 000 nemocných. FKH je polygenně podmíněnou poruchou. Dochází při ní k patologicky zvýšené syntéze

2 Xantom - kožní útvar nažloutlé barvy. Hromadí se v něm tukové látky, nacházejí se na různých částech těla, nejčastěji v okolí kloubů a dlení. Velikost může být různá (viz portál Velký lékařský slovník).

3 Xantelasma - kožní útvar nažloutlé barvy. Obsahuje tukové látky, nejčastěji bývá kolem očí a očních víček (viz portál Velký lékařský slovník).

apoproteinu B. V důsledku toho pak k nadprodukci VLDL částic v játrech. Na rozvoji FKH se významně podílejí faktory zevního prostředí – především nevhodná dieta, nadváha, nadměrná spotřeba alkoholu. Pacienti mají v krvi zvýšenou koncentraci cholesterolu i triacylglyceridů. Často se též objeví současně snížená hladina HDL-cholesterolu (Češka, 2012)

3.1.4.2 Sekundární hyperlipoproteinémie

Mezi sekundární (získané) hyperlipoproteinémie patří:

- hypercholesterolemie, onemocnění objevující se u pacientů s akutní intermitentní porfyrií nebo mentální anorexií.
- kombinovaná hyperlipidémie, vyskytuje se u osob s hypotyreózou, nefrotickým syndromem nebo akromegalií.
- hypertriglyceridémie, vznikají v důsledku diabetes mellitus⁴, urémie, obezity, alkoholismu, atd.

Sekundární hypercholesterolemie jsou důsledkem základního onemocnění, které změní správný chod metabolismu lipidů a lipoproteinů. Vedou buď k izolovanému zvýšení cholesterolu, izolovanému zvýšení triacylglycerolů, nebo ke kombinaci obojího. Přestože jsou důsledkem jiného onemocnění, nemusí to znamenat, že při výskytu základního onemocnění, musí vždy dojít k rozvoji sekundární hyperlipoproteinémie.

Sekundární hyperlipoproteinémie vedou ke stejným komplikacím jako hyperlipoproteinémie primární (Češka, 2012).

4 Vznik poruchy metabolismu lipidů se u diabetu prvního a druhého stupně podstatně liší. Diabetes Mellitus I.typu – u tohoto onemocnění je příčinou vzniku hyperlipoproteinémie u pacienta nedostatek inzulínu, který je aktivátorem lipoproteinové lipázy. Při jeho nedostatku tak dochází k nedostatečnému odbourávání VLDL a CM. U diabetu II.typu, který je naopak charakterizován normální nebo dokonce zvýšenou hladinou inzulínu tedy dochází ke zvýšené syntéze VLDL v játrech, což je základní příčinou vzniku hyperlipoproteinémií a rovněž vysvětlením toho, proč je většina diabetiků II.typu obézních (Češka, 1999).

3.2 Léčba dyslipidemií

Léčba dyslipidémie musí být komplexní tzn. režimová a dietní. Při jejich selhání přichází na řadu léčba farmakologická, která je ovšem velmi nákladná, proto je důležité, aby se striktně dodržovala léčebná kritéria. Hypolipemika mají vliv na metabolismus tuků, zlepšení vazomotoriky koronárních tepen, dochází k normalizaci endoteliální dysfunkce, ke stabilizaci aterosklerotických plátů, klesá mortalita i morbidita na komplikace spojené s aterosklerózou. Po léčbě hypolipidemiky – statiny, klesá i celková mortalita (Assmann, 1996; Betteridge, 1996).

Nezbytné pro primární i sekundární prevenci je pozitivní ovlivňování cholesterolemie (Češka et al., 2004).

3.2.1 Režimová opatření

Mezi režimová opatření patří dostatek vhodné pohybové aktivity a to několikrát týdně. Každý by měl zvážit míru své fyzické zdatnosti a svůj věk. Fyzická aktivita by měla být rozložena rovnoměrně do celého týdne. Dalšími režimovými opatřeními jsou omezení kouření, léčba obezity a vůbec celková změna životního stylu. Posledním režimovým opatřením jsou vzdělávací aktivity.

- **Fyzická aktivita**

Nedostatek fyzické aktivity a pravidelného cvičení je v dnešní době považován za samostatný rizikový faktor ICHS. Bylo prokázáno, že po aerobním cvičení dochází ke zvýšení HDL-cholesterolu a urychlení katabolismu lipoproteinů, ale i příznivý vliv na koncentraci triacylglycerolů a cholesterolu. Fyzická aktivita má příznivý vliv nejen na lipidový metabolismus, ale i na hladinu krevního tlaku a zlepšení psychické kondice. Podle Češky (1999) je k ovlivnění HDL-cholesterolu potřeba pravidelného cvičení např. běhu a to 30 min., 3x týdně – celkem min.16 km za týden. V tabulce 7 je uvedeno, co všechno je potřeba zařadit k před a po vlastní aerobní aktivitě. Doporučení EAS z roku 1992 se detailně zabývá otázkami fyzické aktivity. Mezi asociací vybranými sporty se objevují: rychlá chůze, jogging, běh na lyžích, jízda na kole, plavání,

intenzivní tanec. Lidé, kteří se žádné fyzické aktivitě nikdy nevěnovali, mohou mít s novým režimem z počátku problémy, jelikož zařazení fyzické aktivity do denního plánu, může značně pozměnit zaběhnutý denní režim, vyžaduje totiž dostatek času (EAS, 1992).

Tab. 7 Náležitosti tréninkové jednotky (převzato z EAS, 1992)

Fáze aerobní fyzické aktivity	Potřebný čas
Rozcvičení	5 min
stretching	5-10 min
vlastní cvičení	Záleží na četnosti během týdne, min. 20-30 minut, max. 45-60 minut
stretching	5-10 min

Důležitá je rovněž kontrola tepové frekvence, obzvláště z počátku a u osob, které se cvičením začínají. Tepová frekvence se mění s věkem a samozřejmě i s trénovaností člověka (EAS, 1992).

- **Kouření**

Kouření způsobuje snižování koncentrace HDL-cholesterolu v krvi a navíc má přímý efekt na hladinu tuků. Důležité je, aby postupným snižováním kouření, došlo až k jeho úplnému vyloučení z životního stylu. Zvláště pak je důležité apelovat na pacienty, u nichž se sejde více rizikových faktorů nebo u pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu, popřípadě mají vyšší riziko rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS). Důležité je rovněž nezapomínat na to, že nebezpečné není jen kouření aktivní, ale i to pasivní (Češka, 1999).

- **Celková změna životního stylu**

Celková změna životního stylu se týká pacientů, kteří trpí hyperlipoproteinemií. Zpravidla jde o více členů v rodině, vzhledem k častému dědičnému základu poruchy. Je potřeba, aby tito lidé celkově změnili svůj životní styl. Respektovali dietní pravidla, dodržovali dietní opatření a poměrně často navštěvovali svého

lékaře. Velice často je proto nutné upravit svůj časový harmonogram. Zřídka se stává, že musí pacient změnit i svojí profesi.

- **Vzdělávací aktivity**

Zpočátku pacienti získávají veškeré informace od svého lékaře. Postupně ale začínají sbírat informace sami. Někteří dokonce zcela změni svůj dosavadní zaběhnutý životní styl a hledají pomoc ve východních filozofiích nebo vegetariánství (Češka, 1999).

V mnoha zemích světa tito lidé vytvářejí organizace a spolky, kde se společně scházejí a předávají si svoje poznatky. V ČR byla skupinová edukace na poměrně vysoké úrovni v Mariánských Lázních (Sadílek, Chrástek, Křížek, 1985).

- **Léčba obezity**

Obezita je považována za rizikový faktor ischemické choroby srdeční (ICHS) a jedná se hlavně o androidní typ s maximem tuku uloženým v oblasti břicha. Obezita navíc ještě umocňuje geneticky dané předpoklady. Nejdůležitější je u léčby obezity racionálně volený způsob redukce, kdy se v postupné míře snižuje kalorický příjem a zvyšuje fyzická aktivita. Je potřeba, aby se pacient naučil nahrazovat energeticky vydatné potraviny, potravinami s nižší energetickou hodnotou. Dobré je hned od začátku zařazovat do jídelníčku ovoce, zeleninu a potraviny bohaté na vlákninu. Důležitou roli hraje rovněž pitný režim a s tím spojené doporučení, vynechávat slazené nápoje (Češka, 1999).

3.2.2. Dietní léčba hyperlipoproteinémií

Mezi základní principy dietní léčby patří (Češka, 1999) :

- redukční dieta
- omezení tuku ve stravě
- snížení obsahu cholesterolu ve stravě
- snížení obsahu živočišných tuků, nasycených mastných kyselin

- zvýšení obsahu nenasycených mastných kyselin ve stravě
- zvýšení podílu vlákniny
- zvýšení podílu kvalitních proteinů
- zvýšení konzumace vitamínů, minerálních látek a antioxidantů

Dieta AHA

Podle doporučení americké kardiologické společnosti se uvádí tři stupně diety, kde je procentuelně uvedeno maximální možné množství tuku přijímaného během jednoho dne. Pro první stupeň platí doporučení, že 30% denního příjmu kalorií ve stravě pokrývají tuky. Pro druhý stupeň je hranice příjmu tuků snížena na 25% a nejstříktnější omezení platí pro třetí stupeň, který z celkového denního přísunu vyčleňuje pro tuky pouhých 20% (AHA Special Report, 1984).

Ukázalo se, že tato dieta není úplně vhodná, jelikož při výrazném snížení příjmu tuků ve stravě dojde nejen k žádoucímu snížení LDL, ale i k nežádoucímu snížení HDL-cholesterolu. Bylo rovněž prokázáno, že i při menším snížení tuků ve stravě dochází k dostatečným změnám. Navíc se ukázalo, že při snížení příjmu tuků a zvýšení příjmu sacharidů, může dojít u osob s poruchou metabolismu triacylglycerolů ke zvýšení výskytu aterogenních „small dense LDL“ (Češka, 1999).

Rybí dieta

Tato dieta je založená na zvýšené konzumaci ryb, které obsahují vysoce nenasycené mastné kyseliny – omega 3. Doporučená jsou 3 rybí hlavní jídla týdně. Velký význam má tato dieta i jako prevence vzniku aterosklerózy, protože vede ke snížení aterogenního lipoproteinu (a). Bohužel je dnes prokázán i nepříznivý vzestup LDL (Češka, 1999).

Dieta s vyšším obsahem vlákniny

Vláknina je složka potravy, kterou nenaruší trávicí enzymy ani šťávy trávicího traktu. Obsahuje celulózy, hemicelulózy, legniny, gumy a pektiny, které mají z hlediska vlivu na lipidový metabolismus, největší význam. Vláknina je

obsažena v luštěninách, obilovinách, zelenině a ovoci. Hraje důležitou roli ve snížení výskytu ICHS, triacylglycerolů a celkového i LDL-cholesterolu (Marádová, 2007).

3.2.3 Farmakoterapie

Léky, které ovlivňují hladinu plasmatických lipidů a lipoproteinů se nazývají hypolipidemika. Lze je rozdělit do mnoho kategorií z řady různých hledisek. Nejčastěji se dělí podle působení na cholesterol a triacylglyceroly.

První skupinou jsou léky snižující hladinu cholesterolu v krvi. Patří mezi ně statiny, blokátory nitro-buněčné syntézy cholesterolu, jejichž funkce je jasná ze samotného názvu. Dále sekvestranty žlučových kyselin, pryskyřice a iontoměřiče, léky používající se především k léčbě izolované hypercholesterolemie.

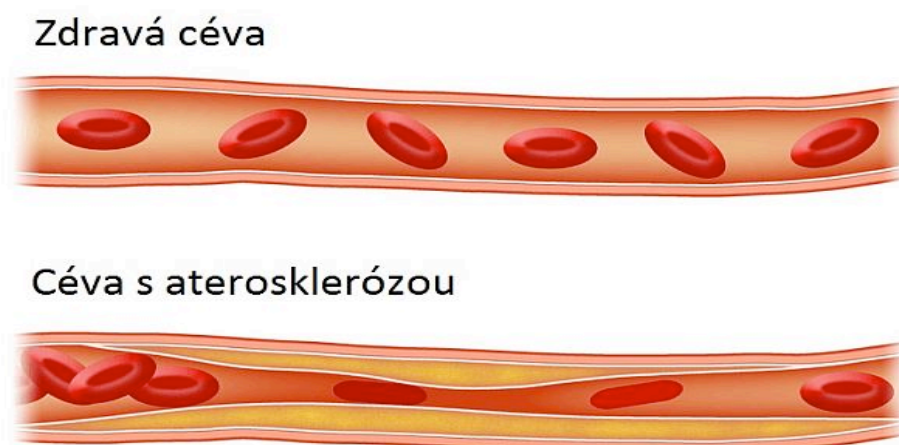
Druhá skupina zahrnuje léky, jejichž úkolem je snížení cholesterolu a zároveň množství triacylglycerolů. Patří sem fibráty a kyseliny nikotinové.

Další již třetí skupinu tvoří léky, které jsou tak trochu na hranici mezi medikamentózní léčbou a léčbou dietní. Jsou to přípravky obsahující vlákninu a rybí tuk.

Poslední skupinou jsou estrogény. Jejich řazení mezi hypolipidemika není zcela jednoznačné. Ale vzhledem k tomu, že se využívají při léčbě hyperlipoproteinémií u žen po menopauze, je možné je mezi hypolipidemiky uvést (Stejskal, 1999).

4. Ateroskleróza

Ateroskleróza je definována jako různorodá kombinace změn arteriální intimy, která vyúsťuje v místní akumulaci lipidů, dalších komponent krve a fibrózní tkáně, provázená současně změnami v médii cévní stěny (obr. 17). Tyto změny jsou výsledkem interakce metabolických i strukturálních vlastností cévní stěny, krevními komponenty a hemodynamickými silami (Češka, 1999, str. 9). Tato definice aterosklerózy vznikla již v roce 1969 a i přesto že je ateroskleróza již od dob dávných egyptských faraonů jednou z nejzávažnějších chorob, je jedinou široce akceptovatelnou definicí. Není zcela přesná a nevystihuje úplně přesně všechny faktory, které aterosklerózu ovlivňují, ale žádná přesnější zatím neexistuje. Tento fakt je dán tím, že dosud není přesně znám mechanismus jejího vzniku. Co ale známé je, jsou faktory, které se na vzniku podílejí. Nazývají se rizikovými faktory a dělíme je do dvou základních skupin. Na rizikové faktory, které během našeho života ovlivnit nemůžeme, neovlivnitelné. A na ty, které svými návyky a životním stylem ovlivnit můžeme a dokážeme, tedy ovlivnitelné (Češka, 1999).



Obr. 17 Porovnání cévy zdravé a cévy postižené aterosklerózou (převzato z portálu Wikipedia Commons, 2011)

4.1 Patologická anatomie aterosklerózy

Rozsah aterosklerotického poškození je různý podle stádia aterosklerózy a počtu aterosklerotických lézí. Klíčovou úlohu hraje v onemocněních kardiovaskulárního systému endotel, přesněji řečeno endotelová dysfunkce, která je prvním stádiem aterosklerózy. Endotel je vnitřní výstelkou všech krevních cév a jeho hlavní funkcí je funkce mechanické bariéry. Z patologicko-anatomického hlediska jsou rozlišovány tři základní formy aterosklerózy.

Nejčastější a zároveň u všech objevující se formou aterosklerózy jsou časné léze, tukové proužky. V lidském těle se nacházejí v intimě velkých cév a to již od dětského věku. Nevstupují do lumina cévy, tzn. že nemohou zamezovat průtoku krve cévou. Buňky tvořící tukové proužky se nazývají pěnové a vznikají dvojitým způsobem buď z makrofágů, nebo také z buněk hladké svaloviny. Tukové proužky nejsou po celý život stejně velké mohou se zvětšovat nebo naopak redukovat.

Větší, tužší někdy až chrupavčitá ložiska cévy, která mohou v hlubších vrstvách až kalcifikovat jsou fibrózní a ateromové pláty. Na rozdíl od tukových proužků se do lumina cévy vyklenují, což průtok krve negativně ovlivňuje. Fibrózní pláty tvoří masa makrofágů a buněk hladké svaloviny v různém stádiu přeměny v pěnové buňky.

Z fibrózních plátů vznikají masivní kalcifikace a těžkými degenerativními změnami, tzv. komplikované léze. Jsou místem, kde dochází k vytváření trombu, který je příčinou ucpání cévy (Češka, 2012).

4.2 Vznik aterosklerózy

Studiem vzniku aterosklerózy se lékaři a vědci zabývají řadu let, přesto není jasná příčina dosud známa. Proto se uvádí, že je etiologie aterosklerózy multifaktoriální a neexistuje pouze jeden faktor, kterým by se dal vznik aterosklerózy objasnit. Existuje však množství hypotéz, které se tímto problémem se zabývají.

První z nich je lipidová hypotéza, která říká, že hlavní příčinou vzniku aterosklerózy je, infiltrace cévní stěny lipidy. Největší význam pro tuto hypotézu mají LDL lipoproteiny, které při zvýšené koncentraci pronikají přímo do endotelu cév.

Jako druhou zmíním Rossovu hypotézu endoteliálního poškození, která je postavena na principu poškození endotelové výstelky. Ta má být základem pro rozvoj aterosklerotické léze.

Ani jedna hypotéza z výše uvedených neobstála v plném rozsahu, a proto došlo ke sjednocení obou. Výsledek vyšel z faktu, že k poškození endotelu může dojít prostřednictvím různých mechanismů. Ať už mechanickým poškozením nebo vlivy imunologickými, působením virů, toxinů, homocysteinu, ale hlavně i vlivem LDL, což spojilo obě dříve vzniklé hypotézy.

Nejnovější teorií vzniku aterosklerózy je teorie infekční. Kde hlavní roli coby etiologické agens hrají viry a bakterie. Z virů jsou uváděny herpes viry a cytomegalovirus. Z bakterií je uváděna zejména *Chlamydia pneumoniae*. Další bakterií, která je se vznikem aterosklerózy spojována je *Helicobacter pylori* a objevují se i zmiňky o *Porphyromonas gingivalis* (Češka, 2012).

4.3 Rizikové faktory aterosklerózy

Rizikové faktory nejsou hlavní a jedinou příčinou, která stojí na začátku vzniku aterosklerózy, ale zásadně ji ovlivňují a to individuálně u každého pacienta. Dělí se do dvou základních skupin: neovlivnitelné a ovlivnitelné rizikové faktory (Češka, 2012).

4.3.1 Neovlivnitelné rizikové faktory

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy patří věk, pohlaví, genetické faktory a to hlavně rodinná anamnéza ischemické choroby srdeční (ICHS) nebo již existující ischemická choroba srdeční (ICHS).

Obecně platí, že riziko vzniku aterosklerózy roste s věkem. Daleko častěji postihuje muže a to ve věku 45 let a vyšším, než ženy do menopauzy. Od 55 let riziko rozvoje aterosklerotických změn u žen narůstá. Neovlivnitelným faktorem je i rodinná anamnéza ICHS, kdy jsou aterosklerózou daleko více

ohrožení příslušníci rodin, kde se vyskytuje infarkt myokardu nebo dojde k náhlému úmrtí otce ve věku nižším než 55 let. Vůbec nejrizikovější je situace, kdy se u pacienta přímo objeví ICHS, prodělá např. infarkt myokardu (Češka, 1999).

4.3.2 Ovlivnitelné rizikové faktory

Druhou skupinou rizikových faktorů aterosklerózy jsou rizikové faktory ovlivnitelné. Je jich podstatně více než faktorů neovlivnitelných. Řadí se mezi ně dyslipidémie (hyperlipoproteinémie), kouření, obezita, ale i arteriální hypertenze a Diabetes Mellitus. Ovlivnitelné jsou rovněž i trombogenní rizikové faktory. Stále více sledovanými faktory jsou metabolický syndrom a lipoprotein (a). Důležitou roli hrají i nízká fyzická aktivita, homocystein a další rizikové faktory. Nesmíme opomenout kombinaci rizikových faktorů, která významně zvyšuje pravděpodobnost vzniku aterosklerózy (Češka, 2012). Při kombinaci dvou a více rizikových faktorů se totiž riziko vzniku aterosklerózy nesčítá, ale násobí. Negativní rizikový faktor, což je HDL > 1,6 mmol/l se odečítá (Assmann et al., 1993).

Vůbec nejdůležitějším rizikovým faktorem je hyperlipoproteinémie, při které může dojít buď ke zvýšené hladině celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, nebo snížení HDL cholesterolu, hypertriglyceridémii, ale i změně LDL částic. Rizikovou se stává, pokud se hodnota vyšplhá nad 6,2 mmol/l, hodnota 5,2-6,2 mmol/l je považována za hraniční. Z hlediska LDL cholesterolu jsou to hodnoty nad 4,1 mmol/l a jako hraniční se uvádí 3,4-4,1 mmol/l. Rizikovost se liší i co se týče jednotlivých lipidových skupin pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) - zvýšený cholesterol celkový a LDL a ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) - zvýšené triglyceridy.

Dalším a z hlediska nebezpečí druhým nejrizikovějším faktorem je kouření, které výrazně zvyšuje výskyt ICHS a úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. Jako zvláštnost můžu uvést, že kouření doutníků a dýmky se zvýšením rizika ICHS nesouvisí, což pro rakovinu neplatí.

Třetím nejdůležitějším rizikovým ovlivnitelným faktorem je arteriální hypertenze při hodnotě 140/90 mmHg. Mimořádný význam ve vzniku aterosklerózy má diabetes mellitus, s ním spojená inzulinová rezistence a hyperinzulinismus.

Klíčovou roli hrají poruchy tukového metabolismu, obezita, hypertenze v rámci metabolického nebo Reavenova syndromu. Z hlediska obezity je důležité zmínit, že očekávaná délka života je vyšší při BMI 20-25. S kardiovaskulární morbiditou je spojen tzv. androidní, trunkální typ obezity s velkým množstvím abdominálního tuku (Češka, 1999).

Metabolický syndrom je rizikový faktor, jemuž je v poslední době věnovaná značná pozornost (syndrom 5H, Reavenův syndrom, nebo také syndrom inzulinové rezistence). Vzniká u geneticky predisponovaných jedinců. Postihuje buňky kosterního svalstva, hladké svaloviny cév, dřeně nadledvin a beta-buňky slinivky břišní. Etiopatogenetickou podstatou syndromu je inzulinová rezistence (Stejskal et al., 1996). Mezi nejčastější projevy metabolického kardiovaskulárního syndromu patří: diabetes mellitus 2. typu, ateroskleróza, obezita, dyslipoproteinémie (poruchy katabolismu VLDL, snížený HDL, malé denzní partikule LDL a zvýšená hladina apoB), hypertenze, trombogenicita, oxidační poškození, polycystický ovariální syndrom (Stejskal, 1996).

U trombogenních rizikových faktorů je problém s vysokou hladinou fibrinogenu v séru. Zajímavou skupinou jsou tzv. další rizikové faktory. V literatuře se dočteme, že existuje možná rizikovost vzniku ICHS spojená se vzděláním, platí, že u vysokoškolsky vzdělaných je riziko rozvoje nižší. V dnešní době velkým a zásadním problémem je životní styl, kdy důležitou roli hraje pohyb. Nedostatek pohybu a sedavý životní styl jsou jasným příkladem velkého rizika (Češka, 1999).

Dalšími možnými faktory jsou typ chování „A“, tzv. manažerský typ, strava, nízká porodní hmotnost, nedostatečná nebo naopak příliš dlouhá doba kojení (Stejskal, 1999).

4.4 Ateroskleróza a volné radikály, oxidační stres

4.4.1 Definice volných radikálů

Volné radikály a další reaktivní formy kyslíku a dusíku se tvoří v lidském těle, a jestliže je endogenní antioxidační ochrana nedostatečně zachytává, dochází k oxidačnímu poškození DNA, lipidů, proteinů a dalších molekul, které se spolupodílí v patologických procesech organismu – nádorová, kardiovaskulární, degenerativní a další onemocnění. Tuto nerovnováhu označujeme jako oxidační stres.

Je popsána řada onemocnění, v jejichž patogenezi a progresi se předpokládá významná účast volných radikálů. Radikálové reakce mohou vést k poškození tkáně (oxidačnímu stresu) a to v případě, že se jejich tvorba nadměrně zvýší, nebo když se oslabí antioxidační ochrana organismu. V některých případech i při porušení nitrobuněčné signalizace (Schneiderka et al., 2004).

4.4.2 Patologické působení radikálů na kardiovaskulární systém

Oxidační stres má být zařazen mezi vedlejší rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění nebo mezi rizikové faktory 3. kategorie, jejichž ovlivnění sníží kardiovaskulární riziko.

Jedná se především o mechanismus endotelové dysfunkce, při které se významnou měrou uplatňují modifikované LDL-částice.

Modifikované LDL jsou rozpoznávány jiným typem receptorů pro apolipoprotein B, které se nacházejí na makrofázích. Nekontrolovaný příjem oxidovaných LDL mění makrofágy v pěnové buňky. Velmi často dochází k sekundárnímu krvácení do aterosklerotického plátu, kde se pak z hemoglobinu uvolní dostatek železa pro Fentonovu reakci.

Oxidace LDL, které nepochybně hraje důležitou roli v patogenezi aterosklerózy, je vždy doprovázena i peroxidací lipidů.

Makroskopicky se změny v cévní stěně projevují nejprve nahromaděním těchto pěnových buněk v intimě velkých cév. Buňky jsou intaktní i rozpadlé, obklopené uvolněnými lipidy, což se označuje jako tukový proužek. Progrese spočívá v dalším hromadění těchto buněk, v postižení medie cévní stěny, přibývání volně uložených lipidů případně i krystaly cholesterolu a dále v prorůstání kolagenních fibril. Ložisko, které může uvnitř nekrotizovat a postupně i kalcifikovat, se nazývá fibrozní plát. Promínuje do nitra cévy, menší cévu může až uzavřít. Velmi vážným nebezpečím je vznik komplikované léze. K tomu dochází ulcerací vnitřního povrchu plátu s vytvořením trombu (trombóza) a jeho možným odplavením do jiných míst cévního řečiště, které uzavře (embolizace). Jinou komplikací je takové oslabení stěny velké cévy fibrózním plátem, že dále už neodolá tlaku krve a praskne, vznikne ruptura (Schneiderka et al., 2004).

5. Laboratorní vyšetření základních lipidových parametrů

Stanovení sérových nebo plazmatických lipidů a lipoproteinů je součástí národní strategie při odhalování a léčbě předčasných komplikací aterosklerózy.

Mezi základní vyšetření v diagnostice aterosklerózy patří: stanovení cholesterolu, triacylglycerolů, HDL a výpočet nebo měření LDL. Důležitým pravidlem je analýza všech těchto parametrů současně a nejen jedné vybrané kategorie (Assmann et al., 1993). Mezi základní testy v lipidologii patří chylomikronový test. Důležitými se stávají v současné době i testy kvalifikující Lp(a) a apolipoproteiny (Betteridge, 2000).

5.1 Základní laboratorní analýzy

5.1.1 Základní parametry

Pro přesnější hodnocení rizika vzniku aterosklerózy je třeba rozlišit podíl jednotlivých typů lipoproteinů. Obvykle se neužívá elektroforetické rozdělení. Stanovují se základní parametry. Koncentrace celkového cholesterolu, koncentrace triacylglycerolů, HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu. Stále častěji nahrazuje koncentraci LDL-cholesterolu měření tzv. non-HDL-cholesterolu. Zjišťují se i koncentrace hlavních apolipoproteinů, tj. apo A-I a apo B-100. Důležitou roli hraje i aterogenní index. Čím vyšší aterogenní index je, tím je riziko aterosklerózy vyšší. Aterogenní index slouží k eliminaci těch pár případů zvýšeného cholesterolu, které jsou způsobeny pouze zvýšeným HDL a nejsou tedy rizikové. Mezi méně často určované parametry patří, stanovení frakce HDL₂ a HDL₃, LDL₃ a genu apo E.

Zatímco koncentrace celkového cholesterolu, triacylglycerolů a HDL-cholesterolu se získávají součtem požadované složky v lipoproteinech. Koncentrace LDL-cholesterolu a aterogenní index se vypočítají pomocí vzorce (Schneiderka et al., 2004; Štejfa, 2007).

Koncentrace LDL-cholesterolu se vypočítá pomocí vzorce (Schneiderka et al., 2004), vše v (mmol/l):

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{celkový cholesterol} - (\text{HDL-cholesterol} + \text{triacylglyceroly} \times 0,37)$$

Dnes se ale čím dál tím častěji nahrazuje stanovením non-HDL-cholesterolu, který se vypočítá podle vzorce (Stejskal, 1999), jednotlivé hodnoty jsou uvedeny v (mmol/l):

$$\text{Non-HDL-cholesterol} = \text{celkový cholesterol} + \text{triacylglyceroly} - \text{HDL-cholesterol}$$

Aterogenní index (AI) získáme výpočtem (Schneiderka et al., 2004), hodnoty jsou uvedeny v (mmol/l):

$$\text{AI} = \text{celkový cholesterol} / \text{HDL-cholesterol}$$

5.1.2 Metody stanovení

Metody stanovení parametrů při laboratorní analýze lipidů a lipoproteinů se u jednotlivých lipidových složek liší. Celkový cholesterol se může stanovit buď metodou enzymatickou, chromatografickou, chemickou, nebo potom metodami jinými např. suchou chemií nebo elektrochemií. Stanovení triacylglycerolů je podobné, rovněž se používají metody enzymatická a chromatografická. Dalšími vhodnými metodami pro stanovení triacylglycerolů je metoda extrakčně-fotometrická, definitivní a referenční.

Největší počet metod existuje pro stanovení HDL-cholesterolu. Precipitace, ultracentrifugace, agarózová elektroforéza, elektroforéza na polyacrylamidu, izotachoforéza, imunoafinitní chromatografie nebo přímé stanovení bez precipitace. Oproti tomu ke stanovení LDL-cholesterolu existují metody čtyři, z nichž jednoznačně nejpoužívanější je výpočet. Koncentrace LDL-cholesterolu je stále častěji nahrazována stanovením koncentrace non-HDL-cholesterolu, která je dána rovněž výpočtem.

Co se týče apolipoproteinů, existuje celá řada metod, které se dají použít, pro hlavní apolipoproteiny apo A-I a apo B-100 jsou téměř shodné. Patří mezi ně imunochemické metody, izoelektrická fokusace v PAAG, elektroforéza na PAAG⁵, ultracentrifugace, chromatografie a molekulární biochemie.

5 PAAG – polyacrylamid hydrogel

6. Závěr

Cílem mé práce bylo popsat základní fakta týkající se cholesterolu, lipoproteinů, jejich metabolismu a vlivu na zdraví člověka. Hlavně pak objasnění toho, jak cholesterol v našem těle funguje. Ukázat proč je tak důležité věnovat alespoň malou pozornost tomu, co všichni ti, kteří na nás ohledně cholesterolu apelují, říkají. Ukázat, že zdravý životní styl není jenom módní trend, ale je důležitou prevencí před tak závažným onemocněním, jako je ateroskleróza, obezita nebo Diabetes Mellitus.

Snažila jsem se zachytit souvislosti, které se dané problematiky týkají. Ukázat, že cholesterol není jenom špatný, že má mnoho funkcí, ve kterých je nenahraditelný. Zároveň jsem rozebrala jeho fungování v organismu, aby bylo zřejmé, že lidské tělo je spojenou nádobou a spousta věcí, na první pohled neslučitelných, spolu souvisí, aniž by nás to vůbec napadlo.

Chtěla jsem rovněž popřít mylnou představu běžné populace, že cholesterol je látkou, která se do stěn našich cév dostane tak, že sníme tučnou potravinu. Proto je kapitola druhá věnovaná lipoproteinům, jejich třídám a metabolismu. Vysvětluje, jak cholesterol v těle vzniká, jak je transportován, jak je odbouráván.

Za důležité jsem považovala rovněž přiblížit problematiku poruch lipidového metabolismu a aterosklerózy, aby bylo jasné, jak nebezpečný cholesterol může být a tím pádem, jak důležitá je prevence. V závěru práce jsem stručně shrnula laboratorní analýzy, které se v ČR provádějí ve spojitosti s lipidovým metabolismem. Jaké parametry se zjišťují a jakými metodami.

7. Seznam použité literatury

7.1 Literatura

AHA Special Report: Recommendation for treatment of hyperlipidemia in adults, *Circulation*, 69, 1984, 1065A-1090A).

ASSMANN, G. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: primary prevention, diagnosis, and therapy guidelines for general practice. 2nd completely revised and enlarged ed. München: MMV Medizin, 1993, 284 s. ISBN 3-8208-1208

BADGE, Peter. *Nobel Faces: A Gallery of Nobel Prize Winners: Joseph Goldstein*. 1st ed. Berlin: Vch Verlagsgesellschaft Mbh, 2007, 300 s. ISBN 9783527406784.

BETTERIDGE, John, D ILLINGWORTH a J SHEPHERD. *Lipoproteins in health and disease*. 1st ed. London: Arnold, 1999, xviii, 1302 s. ISBN 0-340-55269-7.

BETTERIDGE, John. *Lipids and vascular disease: current issues*. [1st ed.]. London: Dunitz, c2000, ix, 262 s. ISBN 1-85317-627-3.

ČEŠKA, Richard. *Cholesterol a ateroskleróza: léčba hyperlipidemií*. 2. přeprac. vyd. Praha: Maxdorf, 1999, 226 s., xvi s. obr. příl. ISBN 80-85800-95-0.

ČEŠKA, Richard et al. *DYSLIPIDEMIE: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2004, 10 s. ISBN 80-903573-4-2.

ČEŠKA, Richard. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*. Vyd. 4., V Tritonu 2. Praha: Triton, 2012, 406 s. ISBN 978-80-7387-599-2.

DUCHOŇ, Jiří. *Lékařská chemie a biochemie: učebnice pro lékařské fakulty*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1985, 716 s.

HOLEČEK, Milan. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. Praha: Grada, 2006, 286 s. ISBN 80-247-1562-7

KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. *Barevný atlas biochemie*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2012, xiv, 498 s. ISBN 978-80-247-2977-0

KUNOVÁ, Václava. *Zdravá výživa*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2004, 136 s. ISBN 80-247-0736-5.

KUNOVÁ, Václava. *Zdravá výživa*. 2., přeprac. vyd. Praha: Grada, 2011, 140 s. ISBN 978-80-247-3433-0.

MARÁDOVÁ, Eva. *Výživa a hygiena ve stravovacích službách*. Vyd. 2. Praha: Vysoká škola hotelová v Praze 8, 2007, 196 s. ISBN 978-80-86578-69-9.

MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 379 s. ISBN 978-80-247-1356-4.

PÍŤHA, Jan a Rudolf POLEDNE. *Zdravá výživa pro každý den*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2009, 143 s. ISBN 978-80-247-2488-1

RACEK, Jaroslav. *Klinická biochemie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Galén, c2006, 329 s. ISBN 80-7262-324-9.

RYBKA, Jaroslav. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 317 s. ISBN 978-80-247-1671-8.

SADÍLEK, L., CHRÁSTEK, J., KRÍŽEK, V. *Lázeňské léčení primární hyperlipoproteinémie*. Balneologické listy XIII. VÚB Mariánské lázně, 1985.

SCHNEIDERKA, Petr. *Kapitoly z klinické biochemie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Karolinum, 2004, 365 s. ISBN 80-246-0678-x.

STEJSKAL, David. *Ateroskleróza: etipatogeneze, diagnostika a léčba*. 1. vyd. Praha: Bristol-Myers Squibb, 1999, 229 s.

STEJSKAL, David. *Metabolická onemocnění hromadného výskytu*. Díl I., Metabolický kardiovaskulární syndrom, osteoporóza, urolitiáza, preskripce pohybové aktivity. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, Lékařská fakulta, Katedra patologické fyziologie, 1996. 192 s.

SVAČINA, Štěpán. *Klinická dietologie*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2008, 381 s. ISBN 978-80-247-2256-6.

ŠPINAR, Jindřich a Jiří VÍTOVEC. *Jak dobře žít s nemocným srdcem*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 256 s. ISBN 978-80-247-1822-4.

ŠTEJFA, Miloš. *Kardiologie*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2007, xxxiii, 722 s., 16 s. barev. obr. příl. ISBN 978-80-247-1385-4.

ŠTEJFA, Miloš. *Kardiologie*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2007, xxxiii, 722 s., 16 s. barev. obr. příl. ISBN 978-80-247-1385-4.

TESAŘ, Vladimír a Otto SCHÜCK. *Klinická nefrologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 650 s. ISBN 80-247-0503-6.

TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přepracované a doplněné. Praha: Grada, 2003, 771 s. ISBN 80-247-0512-5.

VÍTEK, Libor. *Jak ovlivnit nadváhu a obezitu*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2008, 148 s. ISBN 978-80-247-2247-4.

ZIMA, Tomáš. *Laboratorní diagnostika*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002, xxxii, 728 s. ISBN 80-7262-201-3.

7.2 Elektronické zdroje

Berkeley HeartLab a Quast Diagnostics. *Reference manual: Lipoprotein Composition*. Dostupné z: <<http://www.bhlinc.com/clinicians/clinical-references/reference-manual/chapter4>> [Cit. 2014-03-25]

ČSAT. *Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti*. Dostupné z: <<http://www.athero.cz/cze/odborna-doporuceni/doporuceni-pro-diagnostiku-a-lecbu-dyslipidemii.php>>. [Cit. 2014-04-10]

Encyclopedia Britannica Kids. Lipoprotein: LDL komplex. Dostupné z: <<http://kids.britannica.com/comptons/art-149526/Cutaway-view-of-a-low-density-lipoprotein-complex-The-LDL>> [Cit. 2014-03-25]

Hive Health Media. *The truth about cholesterol and your health*. Dostupné z: <<http://www.hivehealthmedia.com/truth-cholesterol-health/>> [Cit. 2014-03-20]

Chemie a biochemie k maturitě. Dostupné z: <<http://media0.webgarden.cz/images/media0:5109fdcf069bf.jpg/01.jpg>> [Cit. 2014-03-25]

Chemie a biochemie k maturitě. Dostupné z: <<http://media0.webgarden.cz/images/media0:5109fdcf2739a.jpg/02.jpg>> [Cit. 2014-03-25]

Cholesterol: The good, the bad and the average. Zveřejněno 07.2008. Dostupné z: <<http://www.eufic.org/article/en/diet-related-diseases/cardiovascular/artid/Cholesterol-good-bad-average/>>. [Cit. 2014-04-05]

Izip. Internetový přístup ke zdravotním informacím pacienta. Dostupné z: <<http://oldweb.izip.cz/ds3/hypertext/SVAAP.htm>> [Cit. 2014-04-10]

MLA style. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985*. Dostupné z: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985> [Cit. 2014-04-07]

MUDr. Zbyněk Mlčoch. *Ateroskleróza, arterioskleróza - příčina, léčba, rizika, faktory, otázky, odpovědi*. Dostupné z: <<http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/nemoci-lecba/aterosklerozarteriosklerozapricina-lecba-rizika-faktory-otazky-odpovedi>> [Cit. 2014-04-10]

Nature Reviews Cardiology. *Schematic diagram of lipoprotein(a)*. Dostupné z: <http://www.nature.com/nrcardio/journal/v6/n9/fig_tab/nrcardio.2009.138_F1.html> [Cit. 2014-03-30]

Ordinace.cz. *Co na talíř? Napoví pyramida*. Dostupné z: <<http://www.ordinace.cz/clanek/co-na-talir-napovi-pyramida>> [Cit. 2014-04-07]

Paul Wissmann's Home Page. *Cholesterol, Phospholipids, Triglycerides and Lipoproteins*. Dostupné z: <http://homepage.smc.edu/wissmann_paul/anatomy2textbook/1cholesterol.html> [Cit. 2014-04-04]

Přírodovědci.cz. *Strašák jménem cholesterol*. Dostupné z: <<https://www.prirodovedci.cz/chemik/clanky/strasak-jmenem-cholesterol>> [Cit. 2014-03-25]

Quizlet. *Exogenous Pathway*. Dostupné z: <<http://quizlet.com/30166421/b-lipid-transport-flash-cards/>> [Cit. 2014-04-08]

The Medical Biochemistry Page. *Cholesterol*. Dostupné z: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/cholesterol.html>>. [Cit. 2014-04-07]

UC DAVIS.Foods for health institute. *HDL composition project*. Dostupné z: <<http://ffhi.ucdavis.edu/prog/lnp/proj/comp>> [Cit. 2014-04-04]

Velký lékařský slovník. *Dostupné z:* <<http://www.lekarske.slovníky.cz>> [Cit. 2014-04-16]

Vydavatelství VŠCHT. ECHO. Organická chemie. *Dostupné z:* <<http://vydavatelstvi.vscht.cz/echo/organika/T0049.html>> [Cit. 2014-3-27]

WHO. Global infobase online. *Dostupné z:* <<http://www.who.int/infobase/report.aspx?rid=112&ind=CHO>>. [Cit. 2014-04-05]

Wikipedia Commons. *Structure of a Lipoprotein*. *Dostupné z:* <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Structure_of_a_Lipoprotein.jpg> [Cit. 2014-03-15]

Wikipedia Commons. *Ateroskleróza*. *Dostupné z:* <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:AP_Ateroskleróza.png> [Cit. 2014-03-15]

**Univerzita Karlova v Praze, Pedagogická fakulta
M.D. Rettigové 4, 116 39 Praha 1**

Prohlášení žadatele o nahlédnutí do listinné podoby závěrečné práce před její obhajobou

Závěrečná práce:

Druh práce	
Název práce	
Autor práce	

Jsem si vědom/a, že závěrečná práce je autorským dílem a že informace získané nahlédnutím do zveřejněné závěrečné práce nemohou být použity k výdělečným účelům, ani nemohou být vydávány za studijní, vědeckou nebo jinou tvůrčí činnost jiné osoby než autora.

Byl/a jsem seznámen/a se skutečností, že si mohu pořizovat výpisy, opisy nebo rozmnoženiny závěrečné práce, jsem však povinen/povinna s nimi nakládat jako s autorským dílem a zachovávat pravidla uvedená v předchozím odstavci tohoto prohlášení.

Jsem si vědom/a, že pořizovat výpisy, opisy nebo rozmnoženiny dané práce lze pouze na své náklady a že úhrada nákladů za kopírování, resp. tisk jedné strany formátu A4 černobíle byla stanovena na 5 Kč.

V Praze dne

Jméno a příjmení žadatele	
Adresa trvalého bydliště	

podpis žadatele

**Univerzita Karlova v Praze, Pedagogická fakulta
M.D. Rettigové 4, 116 39 Praha 1**

**Prohlášení žadatele o nahlédnutí do listinné podoby závěrečné práce
Evidenční list**

Jsem si vědom/a, že závěrečná práce je autorským dílem a že informace získané nahlédnutím do zveřejněné závěrečné práce nemohou být použity k výdělečným účelům, ani nemohou být vydávány za studijní, vědeckou nebo jinou tvůrčí činnost jiné osoby než autora.

Byl/a jsem seznámen/a se skutečností, že si mohu pořizovat výpisy, opisy nebo rozmnoženiny závěrečné práce, jsem však povinen/povinna s nimi nakládat jako s autorským dílem a zachovávat pravidla uvedená v předchozím odstavci tohoto prohlášení.

Poř. č.	Datum	Jméno a příjmení	Adresa trvalého bydliště	Podpis
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

