

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

ONDŘEJ SMRČEK

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Poruchy lipidového metabolismu
Bakalářská práce

2023

Ondřej Smrček

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Disorders of lipid metabolism
Bachelor thesis

2023

Ondřej Smrček

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Ondřej Smrček**
Osobní číslo: **C20193**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Poruchy lipidového metabolismu**
Téma práce anglicky: **Disorders of Lipid Metabolism**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se lipidů a poruch jejich metabolismu
2. V úvodu krátce uvést charakteristiku lipidů, jejich rozdělení a význam
3. Dále stručně popsat fyziologický proces odbourávání a syntézy lipidů
4. Stěžejní část práce věnovat vybraným poruchám lipidového metabolismu, popisu etiologie, klinickému a laboratornímu vyšetření a možnostem léčby

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem *Poruchy lipidového metabolismu* jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 9.6. 2023

.....
Ondřej Smrček

PODĚKOVÁNÍ

Mé díky patří moji vedoucí bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové Ph.D. za její laskavý a vždy pozitivní přístup a ochotu s čímkoliv poradit.

ANOTACE

Začátek bakalářské práce pojednává o stručném popisu lipidů, lipoproteinů a příslušných apoproteinů, cirkulujících v krevní plazmě. Následuje elementární popis nejdůležitějších metabolických drah. Hlavní část práce je věnována poruchám metabolismu lipidů se zaměřením na jejich charakterizaci, vysvětlení příčin vzniku daných poruch a zmínění průměrně dosažených hodnot lipidů v krvi při daném onemocnění. Jsou zahrnuty příslušné metody vyšetření a léčby poruch a následků s nimi spojenými. Jsou krátce zmíněny i závažné nemoci jako ateroskleróza či diabetes mellitus, jež jsou s danými poruchami často spojovány.

KLÍČOVÁ SLOVA

Lipidy, krevní plazma, lipoproteiny, dyslipidémie, kardiovaskulární onemocnění, tuková tkáň

TITLE

Disorders of lipid metabolism

ANNOTATION

The beginning of the thesis briefly deals with a description of lipids, lipoproteins and apoproteins circulating in blood plasma. A simple description of the most important metabolic pathways follows. The main part consists of disorders of lipidic metabolism, focusing on their characterization, explanation of causes of the given faults and mention of the average values of blood lipids for the given disease. Appropriate methods of examination and treatment of consequences associated with them are included. Severe diseases like atherosclerosis and diabetes mellitus, which are often associated with given disorders, are also briefly mentioned.

KEYWORDS

Lipids, blood plasma, lipoproteins, dyslipidemia, cardiovascular disease, adipose tissue

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
1 ÚVOD	12
2 PLAZMATICKÉ LIPIDY A JEJICH VÝZNAM.....	13
2.1 Masné kyseliny	13
2.1.1 Eikosanoidy	14
2.2 Triglyceridy.....	15
2.3 Cholesterol	16
2.4 Fosfolipidy	17
2.5 Sfingolipidy.....	18
2.6 Lipoproteiny	20
2.6.1 Klasifikace lipoproteinů.....	20
2.6.1.1 Chylomikrony	21
2.6.1.2 VLDL.....	21
2.6.1.3 LDL.....	22
2.6.1.4 IDL	22
2.6.1.5 HDL.....	22
2.6.2 Apoproteiny	22
2.6.2.1 Lipoprotein(a)	23
2.6.3 LDL-receptor	24
3 METABOLICKÉ DRÁHY LIPIDŮ.....	25
3.1 Exogenní metabolická dráha	25
3.2 Endogenní metabolická dráha	26
3.3 Reverzní transport cholesterolu.....	27
4 PORUCHY METABOLISMU LIPIDŮ	29
4.1 Rizikové faktory.....	29
4.2 Poruchy transportu lipidů	30
4.2.1 Fredricksonova klasifikace	30
4.2.2 Terapeutická klasifikace	31
4.2.3 Klinicko-genetická klasifikace	31
4.2.3.1 Hyperlipoproteinémie	32
4.2.3.1.1 Familiární hypercholesterolémie	32
4.2.3.1.2 Polygenní hypercholesterolémie.....	33
4.2.3.1.3 Primární smíšené hyperlipidémie	34

4.2.3.1.4	Primární hypertriglyceridémie	36
4.2.3.1.5	Familiární hyper- α -lipoproteinémie	37
4.2.3.2	Hypolipoproteinémie	37
4.2.3.2.1	A- β -lipoproteinémie	38
4.2.3.2.2	Familiární hypo- β -lipoproteinémie	38
4.2.3.2.3	Familiární hypo- α -lipoproteinémie	38
4.2.3.3	Sekundárně podmíněné poruchy metabolismu lipidů	39
4.2.3.3.1	Hypotyreóza	40
4.2.3.3.2	Diabetes mellitus	41
4.2.3.3.3	Nefrotický syndrom	43
4.3	Poruchy ukládání lipidů	44
4.3.1	Sfingolipidózy	44
4.3.2	Poruchy z ukládání cholesterolu	46
4.4	Diagnostika	46
4.4.1	Anamnéza	47
4.4.2	Fyzikální vyšetření	47
4.4.3	Laboratorní vyšetření	47
4.5	Léčebné postupy	49
4.5.1	Léčba sekundární dyslipidémie	50
4.5.2	Nefarmakologická řešení	51
4.5.3	Farmakologická řešení	51
5	ZÁVĚR	54
6	POUŽITÁ LITERATURA	55

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obr. 1: Chemická struktury molekuly cholesterolu.....	16
Obr. 2: Chemická struktura zástupce glycerofosfolipidů fosfatidylcholinu	18
Obr. 3: Vzorová chemická struktura molekuly ceramidu.....	19
Obr. 4: Prostorové zobrazení struktury vzorového LP	20
Obr. 5: Jednoduché schéma exogenní metabolické dráhy.....	26
Obr. 6: Jednoduché schéma endogenní metabolické cesty.....	27
Obr. 7: Snímek zobrazující erupční xantomatózu.....	35
Obr. 8: Tabulky SCORE2 zobrazující rizikové indexy pro ženy a muže v oblasti vysokého rizika.....	49
Obr. 9: Schematicky znázorněný léčebný postup s využitím hypolipidemik.....	52
Tab. 1: Přehled složení jednotlivých tříd lipoproteinů.....	21
Tab. 2: Stručný přehled apoproteinů u příslušných lipoproteinů.....	23
Tab. 3: Přehled charakteristik jednotlivých typů Fredricksonovy klasifikace.....	30
Tab. 4: Referenční hodnoty krevních lipidů dle společného doporučení České společnosti klinické biochemie a České společnosti pro aterosklerózu	32
Tab. 5: Výpis nejčastějších příčin jednotlivých sekundárních poruch	40
Tab. 6: Přehled základních charakteristik jednotlivých lipidů pro kompenzované i dekompenzované formy diabetes mellitus.....	42
Tab. 7: Přehled jednotlivých poruch ukládání sfingolipidů.....	45
Tab. 8: Přehled cílových hodnot LDL-C, non-HDL a apo B.....	50

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

BMI – index tělesné váhy (body mass index)

CETP – cholesterol ester transferový protein

CNS – centrální nervová soustava

DM – diabetes mellitus

EAS – Evropská společnost pro aterosklerózu (European atherosclerosis society)

FH – familiární hypercholesterolemie (familial hypercholesterolemia)

HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high-density lipoprotein)

HSL – hormon-senzitivní lipáza

ICHS – ischemická choroba srdeční

LCAT – lecitin-cholesterol acyltransferáza

LCFA – mastné kyseliny s dlouhým uhlovodíkovým řetězcem (long chain fatty acid)

LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low-density lipoprotein)

LPL – lipoproteinová lipáza

MAG – monoacylglycerol

PL – fosfolipid (phospholipid)

PUFA – polynenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)

SR-BI – scavenger receptor třídy B typ I (scavenger receptor class B type I)

TAG – triacylglycerol, triglycerid

TSH – thyreotropní hormon (thyroid-stimulating hormone)

VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low-density lipoprotein)

1 ÚVOD

Poruchy metabolismu lipidů, souhrnně dyslipidémie, představují každým rokem čím dál větší riziko z hlediska vzniku zdravotních komplikací. Jedním z důvodů nárůstu je skutečnost toho, že životní úroveň ve většině zemí se konstantně zvyšuje. Důsledkem toho může být určitá alterace životního stylu člověka, jenž může vést k obezitě, a tedy ke zvýšení množství plazmatických lipidů v krvi. Vyjma životního stylu či stravovacích návyků jsou dalším hlavním důvodem genetické predispozice.

Dyslipidémie je ve většině případů spojována se zvýšeným obsahem plazmatických lipidů v krvi, vzácněji se objevují případy sníženého obsahu. Výchozím bodem pro vznik dalších komplikací je tedy nadpřirozeně velká odchylka v obsahu cholesterolu, triglyceridů, mastných kyselin a lipoproteinů přenášených v krvi. Příčin těchto změn je velmi mnoho, proto také nomenklatura poruch metabolismu lipidů zaujímá značnou část této práce. Z hlediska metabolismu je dyslipidémie rozdělena na dvě základní skupiny popisující buď poruchy transportu lipidů nebo poruchy ukládání lipidů.

Dyslipidémie je jednou z hlavních příčin vzniku chronického onemocnění zvané ateroskleróza, které může vést k ischemii a kardiovaskulárním onemocněním. Dalším potenciálním následkem může být vznik onemocnění diabetes mellitus II. typu.

Tato práce je primárně rozdělena na dvě části. Ta první popisuje ve stručnosti základy metabolismu lipidů a charakterizuje jednotlivé plazmatické lipidy s cílem vybudovat teoretický základ pro popis poruch metabolismu lipidů, o kterých se pojednává v části druhé. Práce mimo to obsahuje základní informace o možnostech vyšetření a léčby, kterých je v současnosti využíváno.

2 PLAZMATICKÉ LIPIDY A JEJICH VÝZNAM

Mezi plazmatické lipidy, tedy lipidy nacházející se v plazmě krve, patří cholesterol, triglyceridy, fosfolipidy, sfingolipidy, některé mastné kyseliny a lipoproteiny. Společnou charakteristikou je pro ně jejich nerozpustnost ve vodě, stejně jako pro většinu lipidů. [1]

Všechny tyto lipidy s výjimkou mastných kyselin spolu s proteiny (apoproteiny) tvoří komplexní struktury zvané lipoproteiny, kterými jsou v krvi transportovány. Mastné kyseliny s dlouhým uhlíkovým řetězcem využívají proteinu albumin k transportu krví. [2]

2.1 Mastné kyseliny

Mastné kyseliny představují základní komponentu všech molekul lipidů vyjímaje odvozených lipidů. Po chemické stránce to jsou karboxylové kyseliny (polární) s alifatickým uhlovodíkovým řetězcem (nepolární).

Mastné kyseliny lze dělit na základě několika charakteristik. Jsou dělitelné podle délky uhlovodíkového řetězce. Pro lidský metabolismus jsou nejdůležitější mastné kyseliny s řetězcem o délce mezi 12 až 20 uhlíky. Ty se řadí mezi mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (LCFA). Dále mohou být děleny podle přítomnosti a počtu násobných vazeb v molekule. Nasycené mastné kyseliny obsahují pouze jednoduché vazby. Nenasycené obsahují v molekule jednu či více dvojných vazeb, podle kterých se ještě rozdělují na mononenasycené a polynenasycené. [3–5]

Poloha dvojných vazeb se v molekulách mastných kyselin nejčastěji označuje znaménkem ω (omega). Indikuje, na jakém uhlíku od opačného konce molekuly se dvojná vazba nachází, tedy od konce, kde se nachází metylová skupina. [5]

Nenasycené mastné kyseliny i s pouze jednou dvojnou vazbou mají dvě možné konformace na základě pozic alkylových skupin. Tato omezenost prostorové orientace molekul je dána přítomností π -elektronů ve dvojných vazbách. Rozlišuje se konformace *cis*, u které se nachází alkylové skupiny ve stejné rovině. U konformace *trans* jsou alkylové skupiny lokalizované každé v jiné rovině. Většina přirozeně nacházejících se nenasycených mastných kyselin jsou ve formě *cis*. Molekuly s konformací *trans* se v přírodě nacházejí pouze stopově. [5, 6]

Zdrojem nasycených mastných kyselin jsou primárně zvířecí tukové tkáně, ve kterých se nacházejí ve formě triglyceridů. Zdrojem nenasycených mastných kyselin jsou primárně

rostliny. U obou skupin dle původu se ovšem vyskytují výjimky. Mastné kyseliny mohou být kromě potravy získávány lipolýzou TAG v tukových tkáních. Přijímané mastné kyseliny jsou obvykle ty, které si lidský organismus sám nedokáže syntetizovat (esenciální). [1, 3]

Mastné kyseliny se mohou v krvi vyskytovat ve formě volných (neesterifikovaných) molekul přenášených proteinem albumin. Neesterifikované molekuly vstupují do krevního řečiště pouze z tukové tkáně uvolněním z TAG. Druhou formou jsou esterifikované mastné kyseliny přenášené na molekulách triglyceridů. [1, 7]

Lipidy představují největší zdroj energie (9 kcal/g). Ve formě mastných kyselin jsou transportovány do jater, srdce či svalů, kde podléhají oxidaci v procesu zvaném β -oxidace. V této katabolické dráze dochází k opakovanému zkracování uhlovodíkového řetězce za produkce acetyl-CoA, který je dále využit na produkci velkého množství energie. Tato reakce probíhá do té doby, dokud nejsou vyčerpány všechny uhlíky v alifatickém řetězci s výjimkou primárního uhlíku. [1, 3, 4]

V souvislosti s rizikem vzniku srdečních onemocnění hrají nejvýznamnější roli *trans* nenasycené mastné kyseliny. Podle Grofové [4] existuje spojitost mezi tuhostí tuků a jejich škodlivostí. Čím více jsou tuky tuhé, tím více zvětšují riziko vzniku aterosklerózy či diabetu. Jedním ze zdrojů těchto tuků je průmyslová úprava (hydrogenace) dvojných vazeb nenasycených mastných kyselin, jinak nazývané ztužování. Při tomto procesu může ale také docházet mezi dvojnými vazbami k záměněm *cis* konformací na *trans*. *Trans* mastné kyseliny se také minoritně až stopově nacházejí ve zvířecí tukové tkáni a rostlinných olejích [6].

2.1.1 Eikosanoidy

Eikosanoidy jsou skupinou mastných kyselin specifických svojí délkou uhlovodíkového řetězce dosahující počtu 20 uhlíků. Do této skupiny spadají prostaglandiny, tromboxany a leukotrieny, které mají dopad na imunitní systém, reprodukční funkce, funkci svalů a metabolismus cholesterolu. Hlavním prekurzorem těchto látek je u živočichů kyselina arachidonová. Proto je proces vedoucí ke vzniku eikosanoidů častěji zmiňován jako arachidonová kaskáda. [2, 3]

Eikosanoidy jsou skupinou látek, u kterých je jejich nerovnováha v organismu označována jako jeden z rizikových faktorů vzniku aterosklerózy podobně jako kouření,

hypertenze či diabetes mellitus, které jsou spojovány se změnami produkce eikosanoidů. [3]

Esenciální mastné kyseliny patřící do skupiny polynenasycených ω -3 a ω -6 (omega-3, omega-6) mastných kyselin s 20 uhlíky mohou tvořit prostaglandiny a leukotrieny. Omega-3 mastné kyseliny mohou tvořit leukotrieny 3. a 5. třídy, které mají antiinflatorní, antitrombotické a bronchodilatační účinky. Naopak leukotrieny 2. a 4. třídy, které jsou produkovány omega-6 mastnými kyselinami mají účinky přesně opačné. Z toho lze odvodit, že zvýšená konzumace potravin obsahujících omega-6 mastné kyseliny může působit negativně a zvýšená konzumace omega-3 mastných kyselin naopak pozitivně. Ideální poměr těchto mastných kyselin v celkovém příjmu by měl být 1:2 až 1:4 (ω -3: ω -6). V zemích západního světa tyto poměry dosahují hodnot 1:20 až 1:30, což představuje enormní rozdíl oproti doporučeným hodnotám a tedy značně zvýšené riziko vzniku srdečních onemocnění. [4]

2.2 Triglyceridy

Triglyceridy jsou látky, jejichž základem je molekula glycerolu, ke které jsou esterifikací připojeny 3 dlouhé řetězce mastných kyselin. Triglyceridy přítomné ve zvířatech a lidech většinou obsahují nasycené mastné kyseliny, tedy ty, ve kterých jsou uhlíky vázány pouze jednoduchými vazbami. Naopak nenasycené mastné kyseliny (násobné vazby) jsou častěji přítomné v rostlinách. [8, 9]

Dle Češky [1] se pro složení triglyceridů v organismech savců uplatňuje pravidlo, které stanovuje, že na *sn-1* uhlíku je přednostně vázána kyselina palmitová, na *sn-2* kyselina linolová a na *sn-3* kyselina olejová. Mastné kyseliny jsou u triglyceridů hlavními determinanty fyzikálních vlastností. Představují také přibližně 90 % jejich molární hmotnosti [10].

Triglyceridy mohou být podobně jako cholesterol získány 2 cestami. Triglyceridy syntetizované v játrech, tukové tkáni či tenkém střevě (endogenní) jsou první cestou. Druhou je příjem TAG z potravy (exogenní). [1]

Triglyceridy přijaté z potravy jsou nejprve hydrolyticky enzymem lipázou rozptýleny na malé částice poskytující dostatečně velký povrch. Tato emulze je poté v tenkém střevě vystavena působení pankreatické lipázy (směs lipázy a ko-lipázy, molární poměr 1:1), která štěpí triglyceridy na mastné kyseliny a monoacylglycerol (MAG). Cílem štěpení

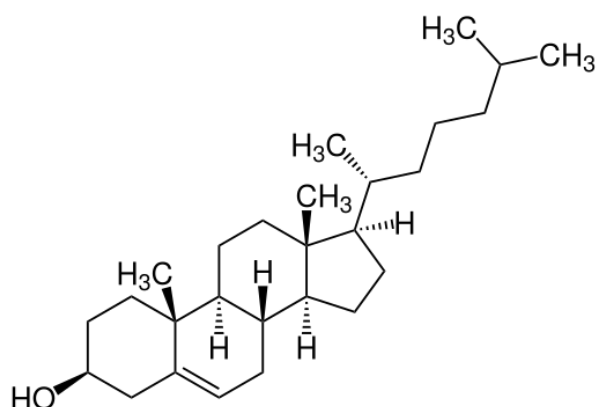
TAG je rozrušení jeho hydrofobního charakteru. Směs MAG a mastných kyselin je následně vstřebávána enterocyty tenkého střeva, ve kterých dochází v endoplazmatickém retikulu k resyntéze TAG. Vzniklé molekuly triglyceridů jsou posléze společně s cholesterolem a fosfolipidy zaváděny do chylomikronů nebo lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL). VLDL částice jsou následně uvolňovány z epitelu tenkého střeva. Chylomikrony jsou přepravovány do Golgiho aparátu, odkud jsou jako deriváty uvolňovány do lymfatického systému. [9, 10]

Mastné kyseliny triglyceridů mohou být oxidovány za vzniku energie, metabolizovány na biologicky aktivní molekuly či být ukládány v tukové tkáni ve formě TAG jako zásoba energie. Mastné kyseliny tukové tkáně mohou být uvolněny hormon-senzitivní lipázou (HSL), která může být aktivována hormony jako glukagon a adrenalin nebo inhibována inzulinem. [3, 10]

Skupina vědců [11] vytvořila studii analyzující roli triglyceridů v závislosti na riziku vzniku ischemické choroby srdeční (IČS), kde bylo dokázáno, že různé hladiny TAG spolu s proměnnými faktory (věk, pohlaví) mají podobnou spojitost se vznikem kardiovaskulárních onemocnění jako jiné rizikové faktory, např. kouření, diabetes mellitus, hypertenze nebo genetická predispozice.

2.3 Cholesterol

Cholesterol je hlavní látkou ze skupiny sterolů nacházející se v lidském těle. Je tvořen ze čtyř uhlovodíkových cyklů spojených do sebe, hydroxylové skupiny a alifatického uhlovodíkového řetězce, viz Obr. 1. [1, 3]



Obr. 1: Chemická struktury molekuly cholesterolu

Je přítomen ve všech tělních buňkách, kde představuje jednu ze složek buněčné stěny. Napomáhá ji v opravách a růstu. Je to zároveň výchozí látka pro tvorbu steroidních hormonů, vitamínu D a žlučových kyselin. [12]

Cholesterol se v organismu vyskytuje buď ve volné formě, většinou jako součást buněk, či jako jeho ester s mastnými kyselinami v krevní plazmě, kde je přenášen lipoproteiny. [1]

Existují dvě cesty k získání cholesterolu. Převážnou většinu zajišťuje organismus syntézou z acetyl-CoA v játrech nebo střevech za využití HMG-CoA reductázy, která je klíčovým enzymem, jenž přeměňuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A na mevalonát. Přibližně 40 % denní potřeby je zajištěno příjmem potravy. [13]

Játra, jakožto klíčový orgán v tvorbě cholesterolu, zajišťují i jeho regulaci. Při nadměrném množství v těle je játry vylučován ven z těla žlučí buď jako volná molekula nebo jako žlučová kyselina. [3]

„Cholesterol si pod vlivem popularizující literatury získal u veřejnosti „špatnou pověst“ [13]. Baigent a Clarke [12] tvrdí, že na základě pozorování byla prokázána souvislost mezi zvýšenou hladinou celkového cholesterolu a zvyšujícím se rizikem vzniku ICHS a aterosklerózy.

Převážná většina cholesterolu nacházejícího se v krevní plazmě je transportována lipoproteiny o nízké hustotě (LDL), jejichž úkolem je přepravovat částice z jater do buněk. Zbytek cholesterolu je přepravován lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL), které jsou defacto antagonisty LDL částic. Mají za úkol je transportovat z buněk do jater. [12]

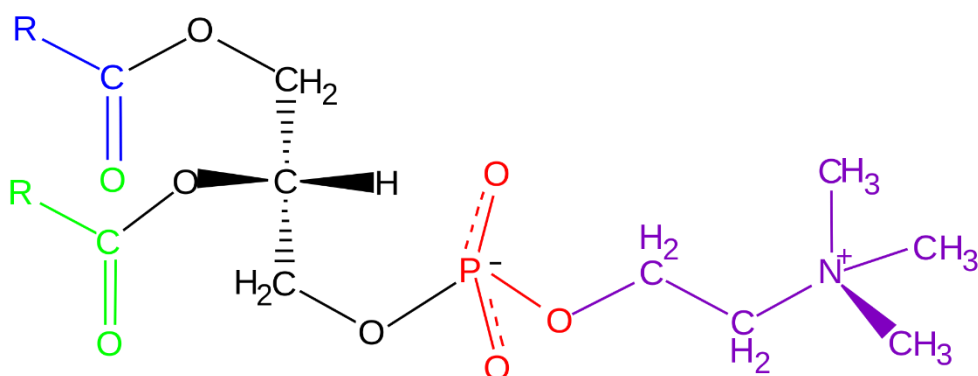
Na základě jejich funkcí si pro ně široká veřejnost vytvořila jednotlivá označení. LDL cholesterol jsou „ty špatné“ a HDL „ty dobré“. [12]

2.4 Fosfolipidy

Fosfolipidy jsou skupinou látek spadající pod složené lipidy obsahující kromě lipidu další substituent. Jsou to amfipatické molekuly mající jak hydrofobní charakter, který je určen dvěma alifatickými uhlovodíkovými řetězci, tak i hydrofilní charakter, který je dán látkou představující „hlavu“ celé molekuly. [14]

Fosfolipidy jsou rozdělovány na dvě skupiny podle jejich chemické stavby. První skupinou jsou glycerofosfolipidy skládající se z esteru glycerolu se dvěma mastnými

kyselinami na pozicích *sn-1* a *sn-2*. Mastné kyseliny napojené na glycerol bývají ve většině případů nenasycené. Na pozici *sn-3* se nachází zbytek kyseliny fosforečné, na kterou je ještě dále připojena další sloučenina jako např. cholin, serin či inositol. Nejznámějším a nejvýznamnějším zástupcem glycerofosfolipidů je fosfatidylcholin (Obr. 2), který je důležitou strukturální součástí biologických membrán a lipoproteinových částic (fosfolipidová (dvoj)vrstva). [1, 10, 14]



Obr. 2: Chemická struktura zástupce glycerofosfolipidů fosfatidylcholinu

Druhou skupinou fosfolipidů jsou sfingofosfolipidy, jejichž základem je molekula sfingosinu, na kterou je navázán zbytek kyseliny fosforečné společně s dalším příslušným substituentem a jedna mastná kyselina. Nejvýznamnějším zástupcem této skupiny je sfingomyelin, který je unikátní tím, že je na zbytek kyseliny fosforečné navázána molekula cholinu. Tato sloučenina je například přítomna ve větší míře v centrální nervové soustavě. [1, 14, 15]

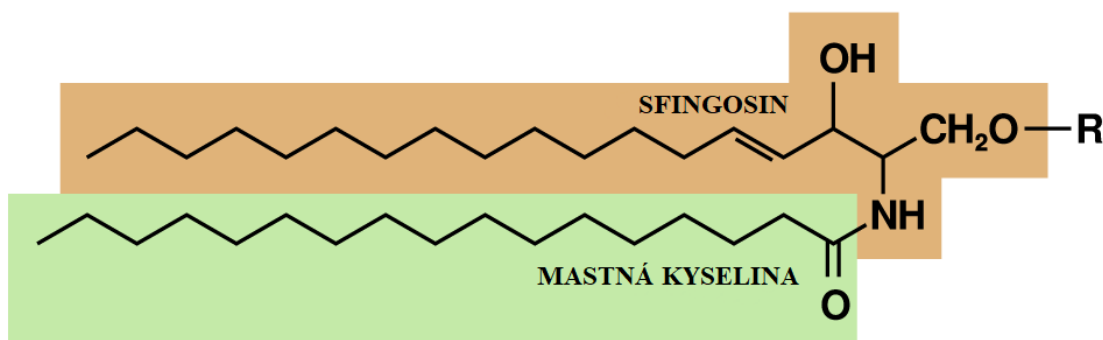
Fosfolipidy jako celek jsou skupinou, která tvoří základ membrán buněk. Tvoří takzvanou fosfolipidovou dvojvrstvu u např. plazmatické membrány, mitochondrií, endoplazmatického retikula a jiných organel. Jsou také důležitou součástí lipoproteinových částic, kde tvoří fosfolipidovou vrstvu, která uzavírá obsah triglyceridů a cholesterolu. [14]

2.5 Sfingolipidy

Sfingolipidy jsou amfipatické molekuly, jejichž základem (páteří) je molekula sfingosinu či jiná molekula o stejné délce uhlovodíkového řetězce. Sfingosin je tvořen kondenzací molekuly palmitoylu-CoA se serinem a dosahuje délky 18 uhlíků. U sfingolipidů je délka uhlovodíkového řetězce v intervalu od 14 do 20 uhlíků. [3, 16]

Navázáním další mastné kyseliny na dusík pocházející ze serinu vzniká acylový derivát zvaný ceramid (N-acylace, Obr. 3). Tato molekula se vyznačuje svojí výraznou hydrofobitou (nepolaritou). Tato vlastnost je úměrná v závislosti na délce řetězce mastné kyseliny. Čím delší je uhlovodíkový řetězec, tím víc je daný sfingolipid hydrofobní. Možná délka tohoto řetězce se může pohybovat od 14 do 32 atomů uhlíku. [3, 16]

Ceramidy obsahují na *C-1* uhlíku volnou hydroxylovou skupinu, která umožňuje molekule reagovat s dalšími substituenty. Na základě příchozí látky, navazující se na kyslík hydroxylové skupiny, se ceramidy dále rozdělují na fosfosfingolipidy (zbytek kyseliny fosforečné), které mohou být dále specifikovány navázáním molekuly cholinu na kyselinu fosforečnou (sfingomyelin) a glykosfingolipidy (glukóza, galaktóza), které jsou dále diverzifikovány na např. cerebrosidy či gangliosidy. [3, 16]



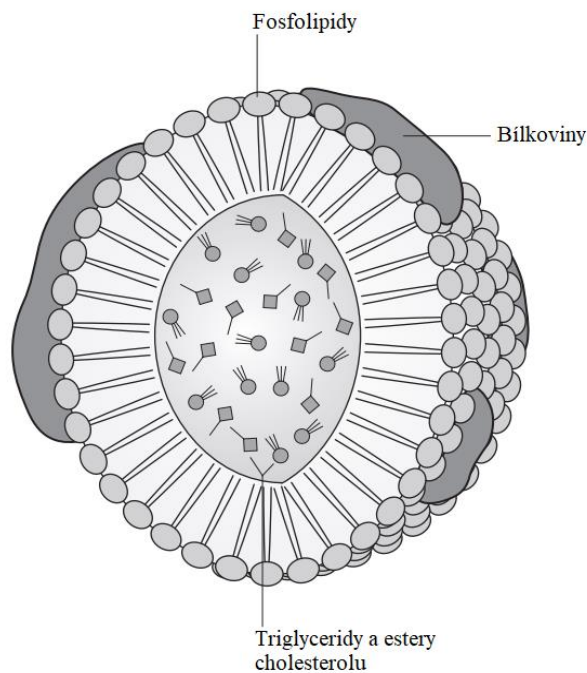
Obr. 3: Vzorová chemická struktura molekuly ceramidu

Sfingolipidy zastávají několik důležitých funkcí. Jsou jednou ze složek buněčných membrán, kde mohou představovat až 30% podíl všech lipidů. Podílí se mimo jiné i na struktuře lipoproteinů (HDL, LDL, VLDL), kterými jsou přenášeny plazmou a jejich buněčná koncentrace může být daným transportem ovlivněna. Ceramidy jsou bioaktivní látky schopné regulovat apoptózu, autofagii nebo stárnutí. Cerebrosidy jsou obsaženy ve vysokých koncentracích v mozku. [3, 16, 17]

Metabolismus sfingolipidů a s ním spojená potenciální změna množství těchto látek obsažených v organelách, membránách či buněčných kompartmentech může zásadně ovlivňovat biologické funkce buňky a dále vést (přispívat) ke vzniku patologických stavů jako obezita, cukrovka (diabetes mellitus), srdeční onemocnění, oxidativní stres, neurodegenerativní poruchy nebo stárnutí. [17]

2.6 Lipoproteiny

Lipoproteiny (LP) jsou makromolekulární komplexy proteinů a lipidů výše zmíněných. Jsou drženy pohromadě nekovalentními (slabými) vazbami. Základní strukturu tvoří hydrofobní střed skládající se z esterů cholesterolu a TAG. Střed je obklopen amfipatickým obalem tvořeným z fosfolipidů, proteinů (apoproteinů) a cholesterolu (viz Obr. 4). Hlavní funkcí lipoproteinů je transport lipidů krevní plazmou s výjimkou mastných kyselin, jak již bylo výše uvedeno. [3, 18]



Obr. 4: Prostorové zobrazení struktury vzorového LP s popisem jednotlivých komponent.

Převzato a přeloženo z [3]

2.6.1 Klasifikace lipoproteinů

Lipoproteiny lze rozřadit na základě několika hledisek jako je např. zastoupení tuků či zastoupení apoproteinů. Nejčastěji se ovšem využívá dělení podle fyzikálně-chemických vlastností. V této práci jsou lipoproteiny rozřazeny na 5 tříd podle odlišné schopnosti pohybovat se při preparativní ultracentrifugaci různou rychlostí. Těmito třídami jsou chylomikrony, VLDL, IDL, LDL a HDL. Jsou vzájemně odlišné podle jejich hustoty, velikosti a složení [18]. V Tab. 1 je uveden přehled LP a jejich složení.

Je důležité podotknout, že složení jednotlivých tříd lipoproteinů není vždy stejné. Obsahy jednotlivých složek jsou proměnlivé kvůli nepřetržité výměně komponent LP mezi třídami. [8]

Tab. 1: Přehled složení jednotlivých tříd lipoproteinů [18]

Třída	Chylomikrony	VLDL	IDL	LDL	HDL
Elfo	Chylomikrony	pre β -	β -	β -	α -
Hustota (g/ml)	< 0,94	1,006	< 1,019	< 1,063	> 1,21
Velikost (nm)	75–1200	28–75	31	22	7–10
Cholesterol (%)	3	17	41	59	38–43
Triacylglyceroly (%)	88	56	32	7	6–7
Fosfolipidy (%)	9	19	27	28	41–42
Proteiny (%)	1–2	10	18	25	40–55

VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě, IDL – lipoprotein o střední hustotě, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, HDL – lipoprotein o vysoké hustotě

2.6.1.1 Chylomikrony

Chylomikrony jsou skupinou lipoproteinů o největší velikosti a zároveň nejmenší hustotě. Vznikají ve střevech a jsou tvořeny hlavně z triacylglycerolu (cca 90 %) a cholesterolu. Jsou hlavními transportéry exogenního tuku přijímaného z potravy (TAG, cholesterol, vitaminy rozpustné v tucích). Triacylglycerol je z chylomikronů uvolňován rozkladem komplexu pomocí enzymu lipoproteinová lipáza (LPL), který je podmíněn přítomností apoproteinu C-II. [3, 8, 18]

2.6.1.2 VLDL

Lipoproteiny o velmi nízké hustotě jsou skupinou druhých největších částic přenášející lipidy vznikající v organismu (endogenní). Převážnou většinu těchto částic tvoří triglyceridy, které jsou syntetizovány v játrech a tukové tkáni cestou *de novo* nebo reesterifikací volných mastných kyselin. VLDL částice podléhají stejné katabolické přeměně, podobně jako chylomikrony, rozkladem enzymem LPL. Při této katabolické reakci dochází k uvolňování jednotlivých komponent lipoproteinů a tím k jeho zahušťování a postupné konverzi na IDL. IDL částice jsou následně vychytávány a přeměňovány jaterní lipázou na LDL částice. [3, 8]

2.6.1.3 LDL

LDL částice jsou hlavními transportéry esterů cholesterolu. Představují konečný produkt katabolické přeměny VLDL lipoproteinů. Tato skupina částic není zcela homogenní a může se ještě rozdělovat na tři podtřídy (LDL-I, LDL-II, LDL-III) na základě minimálních rozdílů ve velikosti a hustotě. S klesající velikostí a stoupající hustotou se zvyšuje jejich aterogenní potenciál. LDL-III lipoproteiny jsou ty s největším potenciálem, jelikož nejnápadněji pronikají cévní stěnou, kde se mohou usazovat a podléhat oxidaci, což jejich aterogenitu dále zvyšuje. [1, 3]

2.6.1.4 IDL

Lipoproteiny se střední hustotou se vyskytují v krevním řečišti pouze krátkodobě a v malých koncentracích jako meziproducty metabolického rozkladu VLDL částic lipoproteinovou lipázou. Část IDL je vychytávána LDL-receptory a část je přeměňována hepatickou lipázou na LDL lipoproteiny. [8]

2.6.1.5 HDL

HDL lipoproteiny patří mezi ty s největší hustotou a nejmenší velikostí. Až 50 % jejich celkové hmotnosti zaujímají apoproteiny. Obsahují téměř vyvážený podíl cholesterolu a fosfolipidů a pouze stopová množství triacylglycerolu. Podobně jako LDL částice jsou heterogenní a jsou rozlišitelné dle hustoty a velikosti na HDL-2 a HDL-3 [1, 16, 18]. Podle Češky [1] je určitý poměr mezi HDL-2 a HDL-3 teoreticky využitelný jako rizikový faktor pro vznik ischemických srdečních chorob. Hlavní funkcí HDL je přeprava nadbytečného cholesterolu, který nemůže být katabolicky využit jako zdroj energie [16].

2.6.2 Apoproteiny

Apoproteiny (zkráceně apo) jsou definovány jako amfipatické bílkoviny, jejichž hydrofobní část je schopná interagovat s lipidy a hydrofilní část s okolním prostředím. Mezi jejich hlavní funkce spadá přenos nebo výměna lipidů mezi lipoproteiny. Dále mohou být zprostředkovateli vazeb LP na receptory, jsou strukturální součástí LP a jsou kofaktory enzymů nacházejících uplatnění v metabolismu LP. [3, 18]

Apoproteinů je poměrně velké množství, proto jsou v této práci sdružovány do skupin podle jejich abecedního označení. Do skupiny apoproteinů A patří zástupci A-I, A-II a A-IV vznikající ve střevech či játrech. A-I je aktivátorem enzymu lecitin-cholesterol

acyltransferázy (LCAT) nebo může být při nízkých plazmatických hladinách indikátorem rizika ICHS. A-II je aktivátorem jaterní lipázy. [1, 3]

Skupinu B tvoří apoproteiny B-48 a B-100. Oba nacházejí uplatnění jako strukturální proteiny v LP. B-100 může být při vysokých hladinách, podobně jako A-I, využit jako indikátor rizika vzniku ICHS. [1, 3]

Třetí skupinu představuje skupina C sestávající z C-I, C-II a C-III. Všechny společně vznikají v játrech a nacházejí uplatnění jako aktivátory LCAT (C-I) nebo LPL (C-II) s výjimkou C-III, který je antagonistou C-II. [1, 3]

Posledním apoproteinem, jenž stojí za zmínku, je apo-E vznikající v játrech a periferní tkáni. Může se vyskytovat ve třech izoformách (E-2, E-3 a E-4). Zastává funkci strukturálního proteinu a zprostředkovatele vazeb na receptory. Ovšem jeho nejdůležitější funkcí je schopnost ovlivnění odbourávání chylomikronů a VLDL částic z krevního oběhu [1, 3]. Tab. 2 shrnuje výskyt apoproteinů u jednotlivých tříd LP.

Tab. 2: Stručný přehled apoproteinů u příslušných lipoproteinů [1, 3]

Lipoprotein	Apoprotein
Chylomikrony	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E
VLDL	B-100, C-I, C-II, C-III, E
LDL	B-100
IDL	C-I, C-II, C-III, E
HDL	A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, E
Lp(a)	(a), B-100

VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, IDL – lipoprotein o střední hustotě, HDL – lipoprotein o vysoké hustotě, Lp(a) – lipoprotein(a)

2.6.2.1 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) je částice strukturálně téměř podobná LDL, od které se liší přítomností apoproteinu(a) navázaného na apoprotein B-100. Syntéza těchto částic probíhá v játrech podobně jako u většiny jiných apo. Apoprotein(a) je glykoprotein podobný plazminogenu. Následkem této podobnosti může docházet k interferenci ve fibrinolytické kaskádě ovlivňující srážlivost krve. [19, 20]

Zvýšené koncentrace lipoproteinu(a) v krvi přesahující hodnoty 20–30 mg/dl jsou spjaty s rizikem vzniku srdečních chorob [19]. Těchto zvýšených koncentrací podle Bláhy [20]

dosahuje ve společnosti až 20 % populace. Lipoprotein(a) může pronikat cévní stěnou do krevního řečiště, kde může společně s fibrinem nebo jinými faktory srážlivosti napomáhat k akumulaci cholesterolu. Je proto považován za částici mající nejen trombogenní, ale i aterogenní potenciál. Lipoprotein(a), jakožto faktor pro rozvoj ICHS, je na ostatních parametrech zcela nezávislý [18].

2.6.3 LDL-receptor

LDL-receptor je látka hrající velmi důležitou roli v katabolické přeměně VLDL na LDL, která už byla popsána výše. Kromě toho je jeho další funkcí poskytování cholesterolu buňkám pro syntézu membrán. Je důležitým prekurzorem látek jako jsou žlučové kyseliny a steroidy. LDL-receptory se nejčastěji nachází v buňkách jater, nadledvin nebo gonád. [1, 8, 18]

3 METABOLICKÉ DRÁHY LIPIDŮ

Vzhledem k hlavnímu tématu této práce je vhodné popsat metabolické cesty lipoproteinů, ačkoliv jejich některé části byly již popsány v předchozí kapitole. Tato kapitola je věnována stručnějšímu popisu exogenní a endogenní metabolické dráhy společně s reverzním transportem cholesterolu, tvořící základ metabolismu lipidů.

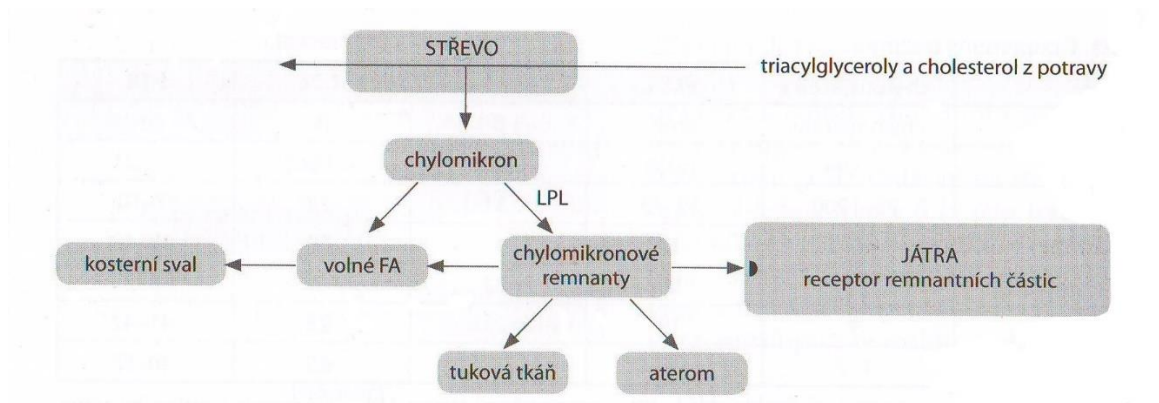
3.1 Exogenní metabolická dráha

Exogenní metabolická dráha (Obr. 5) představuje cestu přeměny a transportu lipidů přijatých z potravy. Tyto lipidy jsou v enterocytech tenkého střeva přepracovávány na chylomikrony obsahující apoproteiny B-48 a A-I. Poté, co jsou přes lymfatickou tkáň uvolňovány do krevního oběhu, interagují s HDL částicemi a vyměňují si navzájem komponenty. Zde chylomikrony získávají další apoproteiny (apo E, apo C-II). Obsah chylomikronů vstupujících nebo nacházejících se v krvi je úměrný příjmu tuků z potravy. Do krve mohou vstupovat až do čtrnácti hodin po posledním jídle. [18, 21]

Při pohybu v krevním řečišti mohou chylomikrony dosedat na povrch endotelu buněk, jejichž původ není hepatický (svalové, tukové). Zde potom vstupují do reakce s enzymem LPL, jehož aktivace je podmíněna apoproteinem C-II. Dochází k hydrolýze TAG a vzniku glycerolu a volných mastných kyselin, které se z chylomikronu uvolňují. Chylomikron, který ztratil většinu svého obsahu TAG (až 80 %) se nazývá remnant (česky zbytek). [18, 21, 22]

Chylomikronové remnanty poté znovu vstupují do cirkulace, kde se setkávají s jinými lipoproteiny a získávají další komponenty. ‚Zbytkové‘ chylomikrony mající apoproteiny B-48, E a C-III bohaté na estery cholesterolu se finálně navazují na apoprotein E LDL-receptoru nacházející se na povrchu hepatocytů. [18, 21, 22]

V buňkách jater jsou pod vlivem jaterní lipázy chylomikrony odbourávány. Opět dochází k hydrolýze TAG a PL za vzniku cholesterolu a mastných kyselin. Volné mastné kyseliny následně putují do svalů nebo tukové tkáně, kde plní funkci zdroje energie. Cholesterol může být při nadměrné koncentraci vylučován ven z těla. [21, 22]



FA – mastné kyseliny (fatty acids), LPL – lipoproteinová lipáza

Obr. 5: Jednoduché schéma exogenní metabolické dráhy. Převzato z [18]

3.2 Endogenní metabolická dráha

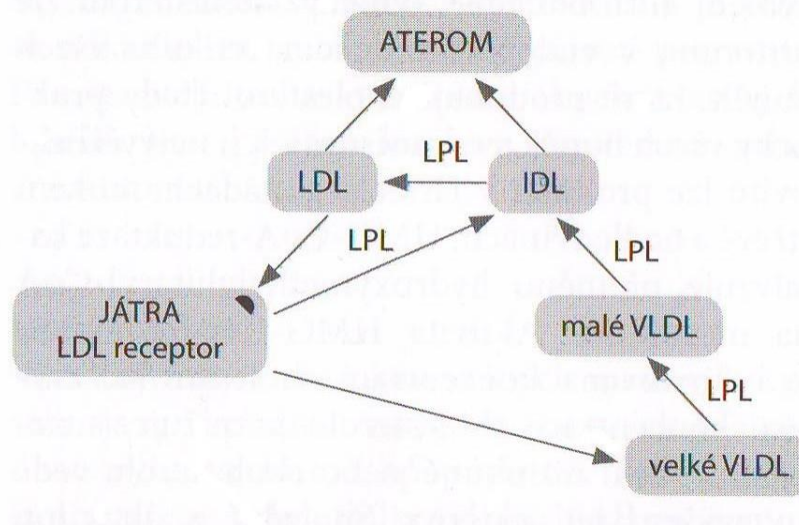
Celý proces, zahrnující lipidy syntetizované čistě v organismu, probíhá v játrech. Hepatocyty mají omezenou schopnost skladovat TAG. Aby se játra vyhnula nadbytečné koncentraci v hepatocytech, neustále přesouvá TAG do periferní tkáň ve formě VLDL částic, které jsou primárně tvořeny v játrech podobným způsobem jako již zmíněné chylomikrony. Hlavním strukturálním proteinem VLDL částic jsou apoproteiny B-100, které představují klíčový komponent v navazování LDL na LDL-receptory. [21]

VLDL částice jsou po vytvoření uvolňovány do krve, kde reagují s lipoproteinovou lipázou, pomocí které jsou rozkládány TAG na monoacylglycerol a volné mastné kyseliny. Jak se postupně z VLDL uvolňuje více volných mastných kyselin a MAG, dochází ke zmenšení molekuly, zvýšení hustoty, a tak k postupnému vzniku IDL. Až 50 % vzniklého IDL je za opětovného působení LPL v prostorech svalových či tukových buněk hydrolyzováno na LDL. Zbytková část IDL je navazována na LDL-receptor buněk jater, kde je odbourávána. LDL vstupují zpět do krve. [18, 21]

Převážná většina LDL (cca 70–80 %) je odbourávána v játrech. Zde v hlavní roli opět figuruje LDL-receptor, na který se LDL navazuje prostřednictvím apo B-100. Rychlost odbourávání LDL z krve ovlivňuje počet LDL-receptorů. Čím větší počet, tím větší rychlost. Množství těchto receptorů může být ovlivněno příjmem tuků. Nasycené a *trans* mastné kyseliny snižují jejich počet, naopak fytoosteroly a karbohydráty mají opačný efekt. [18, 21]

Zbytkové množství LDL může být odbouráváno prostřednictvím interakce se scavenger receptory nacházejícími se hlavně na makrofázích. Bylo dokázáno, že zvýšení přeměny

LDL touto cestou zvyšuje riziko vzniku aterosklerotického plátu [18]. Schematické znázornění endogenní cesty je uvedeno na Obr. 6.



LPL – lipoproteinová lipáza, VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, IDL – lipoprotein o střední hustotě

Obr. 6: Jednoduché schéma endogenní metabolické cesty. Převzato z [18]

3.3 Reverzní transport cholesterolu

Reverzní transport cholesterolu může být chápán jako evolučně vyvinutá cesta, pomocí které se může tělo zbavovat přebytečného cholesterolu, protože lidský organismus postrádá schopnost rozložit molekulu cholesterolu na základní komponenty (oxid uhličitý a voda). Kromě samotného vyloučení může být cholesterol také využit pro syntézu hormonů. Tato tvorba ale spotřebovává pouze malý podíl celkového množství. [21, 23]

Podstatou tohoto transportu je přenos molekul cholesterolu z periferní tkáně do jater, kde jsou následně vylučovány žlučí ve volné formě nebo jako žlučové kyseliny. Hlavní funkci přenašečů zde vykonávají částice HDL. [23]

HDL částice se od ostatních liší svým vznikem. Na začátku HDL *de facto* existuje pouze jako apoprotein A-I, také označován pre β -HDL. Tyto základní komponenty jsou produkovány ve střevech a játrech, vznikají také při hydrolytických přeměnách VLDL a chylomikronů. Apoprotein A-I se navazuje na receptor ABCA1 lokalizovaný v játrech a vzniká tzv. nascentní (vznikající) HDL. Tyto prekurzory HDL ze svého okolí přijímají cholesterol a fosfolipidy. Získávají také LCAT enzym, který bere molekulám fosfatidylcholinu z pozice *sn*-2 mastnou kyselinu a přesouvá ji na pozici *sn*-3

cholesterolu, který je touto reakcí esterifikován. Cholesterol, který se postupně v HDL akumuluje je kontinuálně přesouván na okolní VLDL a LDL působením cholesterol ester transferového proteinu (CETP). [21, 23]

Posledním krokem reverzního transportu cholesterolu je navázání HDL na receptor SR-B1 nacházející se na povrchu hepatocytů. V jaterních buňkách je následně ester cholesterolu z HDL uvolňován nebo je částice rozložena celá. Ester cholesterolu je následně vylučován ven z těla žlučí, jak již bylo výše zmíněno. [21]

4 PORUCHY METABOLISMU LIPIDŮ

Dyslipidémie, také jinak nazývána dyslipoproteinémie, je metabolické onemocnění, které se dá obecně charakterizovat změněnou hladinou (koncentrací) cholesterolu, triglyceridů a fosfolipidů přenášených lipoproteiny přes krevní plazmu [1, 24]. Dá se tedy říci, že jde o změnu obsahu mastných kyselin, jak už vázaných, tak i volných nacházejících se v krvi.

Tato skupina závažných onemocnění představuje pro lidstvo postupem času stále větší hrozbu kvůli jejímu masovému výskytu. Jen ve Spojených státech amerických bylo do roku 2019 touto nemocí v průměru postiženo přes 30 % dospělých obyvatel. [24, 25]

Dyslipidémie je příčinou řady dalších onemocnění, z nichž nejzávažnější je předčasná ateroskleróza, u které figuruje jako primární faktor. Ateroskleróza je výchozím bodem pro vznik ischemické srdeční choroby, infarktu myokardu a dalších chorob postihujících krevní řečiště. [1]

4.1 Rizikové faktory

Příčin vzniku dyslipidémie je mnoho. Je jich zde vyjmenováno jen omezené množství a je rozděleno na ty, které jsou námi ovlivnitelné z hlediska vlastního rozhodování a životního stylu samotného člověka a na ty, které jsou námi neovlivnitelné i přesto, že by daná osoba vedla život podle přednastavených preventivních opatření a tím minimalizovala riziko vzniku těchto onemocnění.

Mezi námi ovlivnitelné rizikové faktory patří životní styl, pod který nejvíce spadají stravovací návyky. Nepříliš časté sportování, kouření nebo častý stres způsobený jakýmkoliv důvody může být příčinou vzniku těchto onemocnění. Strava primárně založená na velkém obsahu nasycených a *trans* mastných kyselin je také významným faktorem. Dalším ovlivnitelným rizikovým faktorem, do jisté míry související i s těmi již výše vyjmenovanými, je obezita. S ohledem na limitaci podle pohlaví je u žen mezi rizikové faktory řazeno užívání orální antikoncepce, hormonální terapie či těhotenství. Lipidemická onemocnění mohou také převládat u příjemců transplantovaných ledvin. [25, 26]

Mezi námi neovlivnitelné příčiny vzniku dyslipidémie patří pohlaví, stáří a také etnicita jak uvádí data sesbíraná programem Národního průzkumu pro zdraví a výživu NHANES. [25]

4.2 Poruchy transportu lipidů

Metabolická onemocnění založená na principu vzniku poruchy v oblasti přenosu lipidů (plazmatické lipidy) jsou v rámci dyslipidémie nejobsáhlejší skupinou. Druhou skupinou jsou poruchy v ukládání lipidů, o které pojednává kapitola 4.3. K dnešnímu dni je k dispozici hned několik způsobů kategorizace této obsáhlé skupiny onemocnění. V této práci budou stručně popsána pouze tři z nich nejvýznamnější.

4.2.1 Fredricksonova klasifikace

Tato úplně první klasifikace rozdělující dyslipidémie do pěti kategorií byla vytvořena roku 1967 Donaldem Sharp Fredricksonem ve spolupráci s kolegy Levy a Lees. Tato kategorizace byla zpočátku založena na principu papírové elektroforézy. Později se od této metody upustilo a začala se využívat elektroforéza za využití agarozového gelu. Roku 1972 byla tato klasifikace přijata WHO a následně rozšířena na šest kategorií (IIa, IIb) [27, 28]. Stručný přehled této klasifikace je uveden v Tab. 3.

Tab. 3: Přehled charakteristik jednotlivých typů Fredricksonovy klasifikace. Převzato, přeloženo a upraveno z [1; 29]

Typ	Zvýšený/é lipoprotein(y)	Zvýšený/é lipid(y)	Plazmatické koncentrace (mmol/l)	Aterogenicita	Prevalence
Typ I	Chylomikrony	TAG	TAG > 23	Nepozorována	Vzácné
Typ IIa	LDL	Cholesterol	TC > 5	+++	Běžné
Typ IIb	LDL, VLDL	Cholesterol, TAG	TC > 5 TAG > 2,3	+++	Běžné
Typ III	Chylomikronové remnanty, IDL	Cholesterol, TAG	TC = TAG	+++	Střední
Typ IV	VLDL	TAG	TAG > 8,5	+	Běžné
Typ V	Chylomikrony, VLDL	Cholesterol, TAG	TC > 8 TAG > 8,5	+	Vzácné

TAG – triglycerid (triacylglycerol), TC – celkový cholesterol (total cholesterol), VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, IDL – lipoprotein o střední hustotě

Tato klasifikace je dnes již v praxi nevyužívána kvůli její značné limitaci v tom, že popisuje pouze hodnoty lipoproteinů obsahující apoproteiny B (LDL, VLDL, chylomikrony). Neobsahuje žádné indikace ohledně genetických predispozicí

a zanedbává souvislosti s jinými onemocněními a užíváním medikamentů, které mohou být možnými proměnlivými faktory. Fredricksonova klasifikace mimo jiné také nezahrnuje onemocnění týkající se změn v hodnotách HDL, chylomikronů a lipoproteinů(a). [1, 3, 27]

4.2.2 Terapeutická klasifikace

Tato klasifikace byla vytvořena roku 1992 Evropskou společností pro aterosklerózu (EAS) a je ze tří, zde popsaných klasifikací, v klinické praxi nejpoužívanější i přes její značnou jednoduchost. Rozděluje dyslipidémie na tři třídy. První z nich je izolovaná hypercholesterolemie, která se projevuje zvýšenou koncentrací LDL ovlivňující množství celkového cholesterolu za normální hladiny TAG. Druhou je smíšená (kombinovaná) hyperlipidémie projevující se zvýšenou koncentrací LDL a VLDL mající dopad současně jak na cholesterol, tak i na TAG. Poslední kategorií je izolovaná hypertriglyceridémie, jež se projevuje zvýšeným obsahem VLDL ovlivňující pouze TAG. [1, 30]

Toto rozdělení onemocnění metabolismu lipidů je limitováno pouze na stanovení cholesterolu a triglyceridů a zanedbává stejně jako Fredricksonova klasifikace etiopatogenezi jiných onemocnění a genetické predispozice. [1]

4.2.3 Klinicko-genetická klasifikace

Klinicko-genetická klasifikace, alternativně nazývána etiopatogenetická, je členění založené na diferenciaci dyslipidémie podle různého genetického podkladu ovlivněného okolním prostředím, zároveň neopomíjející ty, které vznikají kvůli jiným, již přítomným nemocem nebo např. léčivům. [1, 30]

Většina metabolických poruch je polygenních, což znamená, že k jejich rozvoji přispívá násobné množství genů. A i proto, že je na diagnostiku těchto chorob vykazováno značné úsilí, je stále řada poruch, jejichž příčinu nebylo možné určit. [1, 30]

Toto rozdělení zahrnuje zvláště popis hyperlipoproteinémie a hypolipoproteinémie primárně podmíněných. Sekundárně podmíněným poruchám je speciálně věnována kapitola 4.2.3.3 jelikož se jedná o výčet příčin, které mohou být spouštěči poruch vyvolávající jak zvýšenou, tak i sníženou hladinu lipidů.

Pro lepší představení rozdílnosti mezi plazmatickými koncentracemi u zdravých a nemocných jedinců postižených níže uvedenými poruchami, je zde uvedena Tab. 4

zahrnující přehled referenčních hodnot lipidů, lipoproteinů a apoproteinů běžně stanovovaných v laboratorní praxi.

Tab. 4: Referenční hodnoty krevních lipidů dle společného doporučení České společnosti klinické biochemie a České společnosti pro aterosklerózu. Převzato a upraveno z [31]

Analyt	Dolní mez	Horní mez
Celkový cholesterol	2,9 mmol/l	5 mmol/l
LDL-cholesterol	1,2 mmol/l	3 mmol/l
HDL-cholesterol (muži)	1 mmol/l	2,1 mmol/l
HDL-cholesterol (ženy)	1,2 mmol/l	2,7 mmol/l
Triacylglyceroly	0,45 mmol/l	1,7 mmol/l
apoprotein B	0,5 mmol/l	1 mmol/l
apoprotein A-I (muži)	1 g/l	1,7 g/l
apoprotein A-I (ženy)	1,1 g/l	1,9 g/l

LDL – lipoprotein o nízké hustotě, HDL – lipoprotein o vysoké hustotě

4.2.3.1 Hyperlipoproteinémie

Jak název kapitoly naznačuje, jedná se o skupinu poruch, jejichž následkem dochází ke zvýšení hladiny určitých lipoproteinů nebo lipidů v krevní plazmě. Rozdělení je založené na lipidech, jejichž zvýšená hladina je pro dané onemocnění typická (cholesterol a/nebo TAG). Je zde také rozlišitelné, zda se jedná o monogenně či polygenně podmíněnou poruchu.

4.2.3.1.1 Familiární hypercholesterolémie

Jedná se o monogenní, autozomálně dominantní genetickou chorobu nejčastěji spojovanou s poruchou LDL-receptorů. Tato deficiencie je způsobena mutací genu nacházející se na krátkém rameni 19. chromozomu. Výsledkem je buď špatná tvorba těchto receptorů nebo celková neschopnost je dopravit na povrch buňky, což znamená, že se nikdy tento receptor neuplatní. Alternativně může docházet ke genetické odchylce pro apoprotein B-100 zapříčiněnou bodovou mutací, jenž je založena na záměně aminokyseliny glutaminu za arginin v pozici 3500. To následně znemožňuje, aby došlo k vazebné interakci mezi apo B-100 dané lipoproteinové částice a LDL-receptorem. Poslední možnou variantou poruchy pro familiární hypercholesterolémie (FH) je mutace genu pro proprotein konvertáza subtilisin/Kexin 9 (PCSK9), která ve výsledku způsobuje rapidnější navazování PCSK9 na LDL-receptory a tedy nadměrnou intracelulární

degradaci těchto receptorů. V extracelulárním prostoru se tedy nachází méně LDL-receptorů, na které by se mohly navázat LDL částice. [1, 32–36]

Běžnými diagnostickými ukazateli této poruchy jsou zvýšené hodnoty celkového a LDL cholesterolu za současně standardních či prahových hodnot TAG. Vedlejším ukazatelem této choroby mohou být nálezy xantomů a xanthelasmat [30, 34]. FH lze na základě rozdílných genetických mutací rozdělit na heterozygotní a homozygotní.

Heterozygotní forma familiární hypercholesterolémie

Jedná se o podstatně častější formu než homozygotní s frekvencí výskytu přibližně 1:250 až 1:500. Hladina cholesterolu vykazuje zvýšenou hladinu již od narození, pohybující se v hodnotách 1,7–2,0 mmol/l. S postupným růstem postiženého jedince dochází ke zvyšování hladiny stejně jako u zdravých osob. U dospělých osob se cholesterol běžně vyskytuje v rozmezích 9,0–14,0 mmol/l i s možnými přesahy nad 15 mmol/l. U jedinců s touto formou v přibližném věku kolem 30 let jsou prokazatelné výskyty šlachových xantomatóz a xanthelasmat. [1, 36]

Homozygotní forma familiární hypercholesterolémie

Homozygotní familiární hypercholesterolémie je považována za velmi vzácnou s intervalem výskytu 1:250 000 až 1:1 000 000. Ve většině případů je spojována se závažnými zdravotními komplikacemi postihujícími jedince už od narození. Očekávaná délka života je u těchto osob přibližně 20 let. Hladina cholesterolu je oproti zdravému jedinci velmi vysoká, pohybující se v mezích hodnot 15–30 mmol/l (u dospělých). Už od dětství je prokázán výskyt šlachových a kožních xantomatóz. Na rozdíl od heterozygotní formy je tato velmi obtížně léčitelná. [1, 36]

4.2.3.1.2 Polygenní hypercholesterolémie

Pokud je daná choroba nebo nemoc polygenní, znamená to, jak už bylo i dříve vysvětleno, že je způsobena poruchou či mutací hned několika genů, které se mohou v jedinci „hromadit“ a být dále ovlivňovány okolním prostředím. Polygenní hypercholesterolémie je založena na mírném zvýšení hladiny celkového cholesterolu způsobeném elevací LDL-cholesterolu (HDL-cholesterol bývá neovlivněn). Hodnoty molární koncentrace pro celkový cholesterol mohou dosahovat rozmezí 5,5–8 mmol/l. Ačkoliv tato porucha nemusí ovlivňovat množství cholesterolu v krvi do takové míry jako FH, může být riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění až trojnásobné. Co se týče

vedlejších klinických příznaků, u těchto typů poruch je zřídka pozorovaný výskyt xanthelasmat. [1, 30, 34]

4.2.3.1.3 Primární smíšené hyperlipidémie

Tato skupina onemocnění se vyznačuje tím, že jejím následkem může být zvýšení obsahu vícero lipidů v krvi. Nemusí to ovšem platit pro všechny případy. Podle Thompsona a kol. [34] se jedná o skupinu poruch sdílející zároveň charakteristiky hypercholesterolemie a hypertriglyceridémie, o které je pojednáváno v následující kapitole 4.2.3.1.4.

Familiární kombinovaná hyperlipoproteinémie

Familiární kombinovaná hyperlipoproteinémie je polygenní, autozomálně dominantní dědičná choroba, která je z etiopatogenetického hlediska nejčastěji identifikovanou poruchou, mající zastoupení až u 0,5 % celkové populace s přibližnou frekvencí výskytu v rozmezí od 1:50 do 1:100. [3, 30, 33, 34]

Hlavním průkazem této choroby je zvýšený nálezný apoproteinů B-100 v krvi, jejichž syntéza je podmíněna produkcí VLDL s následnou metabolizací na LDL. V krvi je tak kromě apo B-100 prokazatelný nálezný zvýšené hladiny VLDL a LDL částic, u kterých byla většina jejich cholesterolového obsahu vyčerpána a jsou tak výrazně menší. Zjednodušeně dochází ke zvýšení obsahu LDL-cholesterolu a TAG, jehož výskyt je závislý na kompozici VLDL, tudíž je možné, že jeho hladina může zůstat téměř nezměněna (obvyklý přesah 1,5 mmol/l). Obsah HDL-cholesterolu v plazmě je obvykle snížený, což může být následkem nadměrného přenosu esterů cholesterolu z HDL na chylomikrony nebo VLDL. [3, 30, 33, 36]

Ke vzniku tohoto onemocnění mohou také částečně přispívat i okolní faktory jako je nadváha, nezdravé stravování nebo nadměrné pití alkoholu. Riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění je vysoké především u lidí kolem věkové hranice 60 let a je společně s polygenní hypercholesterolémií považována za nejčastější poruchu spojenou se vznikem aterosklerózy. [30, 33, 36]

Familiární dysbetalipoproteinémie

Familiární dysbetalipoproteinémie, jinak hyperlipoproteinémie typ III, může být buď recesivně nebo dominantně autozomálně dědičnou chorobou v závislosti na poruše genu pro apoprotein E (nejčastěji E-2, kolem 90 %), který je podkladem pro toto onemocnění.

Familiární dysbetalipoproteinémie je považována za poměrně vzácnou s frekvencí výskytu 1:5000 až 1:10000. [1, 35, 36]

Mutací způsobená porucha apoproteinu E, který za normálních podmínek plní funkci zprostředkovatele vazby mezi lipoproteinovou částicí (v tomto případě VLDL a chylomikronů) a LDL-receptorem, znemožní navázání lipoproteinu na receptor, a tak zamezí jeho vyloučení z krve. Následkem je zvýšení obsahu chylomikronových a VLDL remnantů (označovány také jako β VLDL) v krvi. Familiární dysbetalipoproteinémie z obecného hlediska tedy zvyšuje plazmatickou koncentraci celkového cholesterolu a TAG. [1, 33, 34, 36]

Hodnoty molární koncentrace pro cholesterol obvykle dosahují 7–12 mmol/l a pro triglyceridy 5–20 mmol/l. Pro diagnostiku je zpravidla nejvíce využíváno měření apoproteinu B, kde při této poruše může dosahovat normálních či dokonce snížených hodnot. U pacientů s familiární dysbetalipoproteinémií se běžně vyvíjí erupzivní xantomatóza v oblasti kolen a loktů a palmární xantomatóza (žluté zbarvení) [1, 34–36]. Příklad výskytu erupzivní xantomatózy v oblasti dolních končetin je viditelný na Obr. 7. Thompson a kol. [34] tvrdí, že prevalence kardiovaskulárních onemocnění v souvislosti s touto poruchou je přes 50 %.



Obr. 7: Snímek zobrazující erupzivní xantomatózu v oblasti kolen a dolních končetin.

Převzato z [37]

4.2.3.1.4 Primární hypertriglyceridémie

Pod tuto skupinu spadá rozdělení poruch, jejichž hlavním indikátorem je zvýšená hladina chylomikronů a/nebo VLDL částic, způsobující zvýšení koncentrace TAG v krevní plazmě [34]. Do této skupiny je teoreticky zařaditelná i familiární dysbetalipoproteinémie.

Familiární hyperchylomikronémie

Familiární hyperchylomikronémie je poměrně vzácnou poruchou s autozomálně recesivní dědičností. Prevalence je odhadována na 1–10 případů na 1 000 000 obyvatel, jiné zdroje uvádí 1:1000 dospělých jedinců. [29, 33, 36]

Na základě diagnostické podobnosti je toto onemocnění přirovnáváno k hyperlipoproteinemii typu I dle Fredricksonova řazení. Můžeme se setkat i s označením jako syndrom familiární chylomikronémie (familial chylomicronemia syndrome). [29]

Základní charakteristikou je u této nemoci výrazně zvýšená hladina triglyceridů, která zpravidla běžně přesahuje hodnoty 10 mmol/l. Výjimkou není ani dosáhnutí, v extrémních případech i přesáhnutí, plazmatické koncentrace 100 mmol/l. Přesnější rozsahy mohou být mírně rozdílné v závislosti na příčině vzniku tohoto onemocnění. [3, 34, 36]

Mezi hlavní příčiny vzniku nadměrného množství TAG v krvi jsou nejčastěji uváděny mutace genů pro enzym LPL nebo apoprotein C-II. V obou případech dochází k poruše v důležitém kroku exogenní metabolické dráhy, kdy se za běžného stavu chylomikron lipolyticky štěpí na remnant uvolňováním TAG. Vlivem této vady dochází tedy k hromadění chylomikronů, ale i VLDL částic v krvi. [3, 29, 34, 38]

Tato deficience nepředstavuje pro pacienta zvýšené riziko vzniku aterosklerózy, je tu ovšem poměrně velké riziko vzniku akutní pankreatitidy, která je spojována s nálezem hodnot TAG nad 20–30 mmol/l. Nejohroženější skupinou jsou v tomto případě malé děti a ženy v období laktace. [33, 36, 38]

Familiární hypertriglyceridémie

Familiární hypertriglyceridémii lze rozdělit do dvou fenotypů, s řazením podle Fredricksona, na typ IV a typ V. Typ IV je charakteristický zvýšenou hladinou VLDL a typ V zase VLDL společně s chylomikrony. [34]

Familiární hypertriglyceridémii typu IV lze popsat jako autozomálně dominantní chorobu s běžným nástupem klinických projevů až v dospělém věku. Touto poruchou v odhadu trpí asi 0,2 až 0,3 % dospělé světové populace. Hodnoty cholesterolu a TAG při lačnění dosahují v průměru 6,2 mmol/l (cholesterol) a 3 mmol/l (TAG). Zvýšená koncentrace VLDL v plazmě je přičítána buď snížení jejich katabolického procesu anebo zvýšení jejich syntézy. Je zde zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu. [33, 34]

Familiární hypertriglyceridémie typu V je podobně jako ta typu I spojována s enormními navýšeními plazmatické koncentrace TAG s běžným dosahem 10–20 mmol/l pro TAG a 7–13 mmol/l pro cholesterol. Její výskyt je častější než typ IV s frekvencí 1:5000 dospělých jedinců. Je zde velké riziko vzniku akutní pankreatitidy. [33, 34, 36]

4.2.3.1.5 Familiární hyper- α -lipoproteinémie

Jedná se s nejvyšší pravděpodobností o autozomálně dominantní dědičnou poruchu, která bývá spojována s výskytem abnormální dlouhověkosti s rozdílem 8 až 12 let oproti světovému průměru obyvatelstva. Jejím následkem bývá výrazné zvýšení obsahu HDL-cholesterolu za současně normální koncentrace TAG v krvi. [33, 39]

Familiární hyper- α -lipoproteinémie může být jak monogenně, tak i polygenně podmíněná. Mezi nejčastější příčiny této poruchy patří mutace genu pro CETP, jaterní lipázu, apoprotein C-III, scavenger receptor třídy B typ I (SR-BI) nebo endoteliální lipázu. CETP je plazmatický protein, jenž katalyzuje výměnu TAG a esterů cholesterolu mezi lipoproteiny. Jaterní lipáza se účastní metabolismu HDL a TAG. Účel apoproteinu C-III byl již zmíněn v kapitole 2.6.2. SR-BI se nachází na HDL částicích, kterým zajišťuje příjem esterů cholesterolu v játrech. Poslední endoteliální lipáza je enzym, který se účastní hydrolýzy fosfolipidů v HDL. [39]

Souvislost mezi zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a familiární hyper- α -lipoproteinémií je podle některých epidemiologických studií nepřímá [39]. Giammanco a kol. [39] tvrdí, že spojitost mezi poruchou CETP a kardiovaskulárními onemocněními je stále nejasná a pro potvrzení vyžaduje další pozorování.

4.2.3.2 Hypolipoproteinémie

Hyperlipoproteinémie je skupinou onemocnění, u kterých je výsledkem nějaké dědičně přenosné poruchy mírně či více snížená hladina specifických lipidů. Následující výčet poruch je čistě primární stejně jako u hyperlipoproteinémie.

4.2.3.2.1 A- β -lipoproteinémie

A- β -lipoproteinémie představuje vzácnou autozomálně recesivní dědičnou chorobu, která je diagnosticky rozdělitelná na heterozygotní a homozygotní formu. Heterozygoti neprojevují žádné pozorovatelné klinické příznaky. Jediná měřitelná rozdílnost je v plazmatické koncentraci LDL-cholesterolu, jelikož může být mírně snížena. [33, 34]

To stejné ovšem nelze říci o homozygotních jedincích, kteří mohou již od kojeneckého věku vykazovat známky malabsorpce tuku a opožděného růstu. Pokud se těmto jedincům nedostane suplementace vitamínu E, může se u nich projevit progresivní degenerace centrální nervové soustavy (CNS). Tato forma je typická svojí téměř neměřitelnou koncentrací apoproteinu B, což je důsledkem absence chylomikronů, VLDL a LDL v krvi. To je způsobeno mutací genu pro mikrosomální triglyceridový transferový protein, který za běžných okolností napomáhá vnášení nepolárních lipidů do lipoproteinů obsahujících apoprotein B. Koncentrace cholesterolu a TAG se obvykle pohybují v intervalu 0,5–2,2 mmol/l. [33, 34]

4.2.3.2.2 Familiární hypo- β -lipoproteinémie

Jedná se o autozomálně dominantní dědičnou poruchu, která se stejně jako A- β -lipoproteinémie může diferenciovat na jak homozygotní, tak i heterozygotní formu. Homozygotní forma se může projevovat téměř stejně nebo podobně jak A- β -lipoproteinémie. U heterozygotní formy je distinktivní nízká hladina LDL běžně klesající na 25% hodnotu normálního stavu. Důvodem této rozdílnosti je uváděna mutace genu pro apoprotein B. Podobně jako u hyper- α -lipoproteinémie je pozorována dlouhověkost. [18, 33, 34]

4.2.3.2.3 Familiární hypo- α -lipoproteinémie

Familiární hypo- α -lipoproteinémii lze řadit na základě příčiny do několika subkategorií, mezi než například patří mutace genu pro apoprotein A-I nebo Tangierská choroba, o kterých je níže krátce pojednáváno. Další příčinou může být nedostatek lecitin-cholesterol acyltransferázy. Nehledě na zastoupení, všechny tyto vyjmenované příčiny vedou k deficienci nebo dokonce k úplnému nedostatku HDL v plazmě. [34]

Mutace genu pro apo A-I

Mutacemi může být ovlivněna jak tvorba těchto apoproteinů, tak i jejich samotná integrita. V obou případech je důsledkem narušení tvorby HDL částic, což má následně

za výsledek jejich snížené množství cirkulující v krevní plazmě. Kvůli tomu nemohou být dostatečně rychle přenášeny apoproteiny C-II pocházející z odbourávaných VLDL částic, proto je také současně prokazatelná nízká hladina výše zmíněného apoproteinu a zvýšená hladina VLDL v krvi. Ve většině případů se jedná o bezpříznakové onemocnění. Nicméně u určité části pacientů může být předčasná manifestace ischemické choroby srdeční. [18, 33, 34]

Tangierská choroba

Tangierská choroba (An- α -lipoproteinémie) je autozomálně recesivně přenositelnou nemocí poprvé popsanou roku 1961 u pětiletého chlapce na ostrově Tangier. Je charakteristická nízkou hladinou celkového cholesterolu v krevní plazmě (pod 3,9 mmol/l). Snížení hladiny celkového cholesterolu je způsobeno abnormálním vychytáváním a akumulací jejich esterů v makrofázích. Mimo to je dalším důvodem téměř neměřitelná koncentrace HDL-cholesterolu (pod 0,13 mmol/l). Jeho velmi nízký stav je podmíněn mutací genu pro fosfolipidy transportující ATPasa-ATP binding cassette transporter, zkráceně ABCA1. Mutace tohoto proteinu přímo ovlivňuje eflux cholesterolu z makrofágů nacházejících se ve tkáních a cévních stěnách do HDL. Kromě nízkého obsahu cholesterolu je choroba také doprovázena výrazně sníženou hladinou apoproteinu A-I s běžnou koncentrací okolo 0,16 g/l. Koncentrace TAG v plazmě může být v normě nebo pouze mírně zvýšená, dosahující hodnot v rozmezí 2–4,5 mmol/l. Častou komplikací bývá vznik periferní neuropatie a zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění. [18, 33, 34, 40]

4.2.3.3 Sekundárně podmíněné poruchy metabolismu lipidů

Sekundární dyslipidémie, též nazývána jako získaná, zahrnuje širokou škálu onemocnění a dalších faktorů jako např. užívání léčiv nebo životní styl, které mohou u pacienta podněcovat vznik specifické poruchy metabolismu lipidů, jejíž následky mohou být prakticky stejné jako u těch primárně podmíněných. Na sekundární příčiny vzniku dyslipidemických onemocnění mají do jisté míry vliv také genetické predispozice, které určují, jak může být daný jedinec vnímavý na určité onemocnění nebo jiný vnější vliv. [3, 18, 41]

Sekundárně podmíněné dyslipidémie odpovídají přibližně 30–40 % všech prokázaných dyslipidemií. Z hlediska diagnostiky představují důležitou diferenciací pomůcku při stanovování léčebného postupu. Na samotném počátku identifikace je určováno, zda je

daná choroba manifestující se v pacientovi podmíněná vedlejším faktorem, který by projevy mohl indukovat, nebo je čistě geneticky podmíněná. V případě průkazu přítomnosti např. jiné nemoci, s níž dyslipidémie souvisí, je nastavována léčebná procedura, která by měla mít za cíl zvrácení jak následku, tak i samotné příčiny zdravotních problémů. [18, 41, 42]

Nejběžnější formou rozřazování sekundárních dyslipidemií je dle Vráblíka a Češky [43] rozdělení na základě převládající plazmatické lipidové anomálie, která se dá považovat jako finální následek onemocnění. Tato klasifikace je znázorněna v Tab. 5.

Tab. 5: Výpis nejčastějších příčin jednotlivých sekundárních poruch odpovídající terapeutické klasifikaci dyslipidemií. Převzato, přeloženo a upraveno z [3, 18, 43]

Hypercholesterolémie (↑TC)	Hypertriglyceridémie (↑TAG)	Smíšená hyperlipidémie (↑TC a TAG)
Hypotyreóza Nefrotický syndrom Dysgamaglobulinémie Cholestáza Mentální anorexie Cushingův syndrom Primární biliární cirhóza Akutní intermitentní porfyrie Léky (např. antiepileptika)	Diabetes mellitus (1. a 2. typ) Hypotyreóza Obezita Léky (beta-blokátory, glukokortikoidy, estrogeny) Alkohol Lipodystrofie Bulimie Pankreatitida Chronické onemocnění ledvin	Hypotyreóza Nefrotický syndrom Imunoglobuliny Diuretika Akromegalie Kortikoidy

TC – celkový cholesterol (total cholesterol), TAG – triglycerid (triacylglycerol)

Jelikož je příčin jednotlivých dyslipidemických onemocnění značné množství, je v této práci věnován větší prostor pouze popisu hypotyreózy, diabetes mellitus a nefrotického syndromu jakožto nejvýznamnějším příčinám sekundárních poruch metabolismu lipidů. I přesto, že se jedná o skupinu, do které lze zahrnout poruchy spojené jak se zvýšením, tak i se snížením plazmatických lipidů, jsou zde zahrnuty popisy pouze těch, které se týkají zvýšených hladin. Je to z důvodu toho, že hypolipidémie jsou značně vzácnější, než jejich protiklad a je tedy zahrnuta známější choroba nežli např. léky způsobená hypolipidémie (fibráty, tyroxin). [3]

4.2.3.3.1 Hypotyreóza

Hypotyreóza je onemocnění ze skupiny endokrinopatií postihující žlázy s vnitřní sekrecí, v tomto případě především štítnou žlázu. Je považována za nejčastější sekundární příčinu

dyslipidémie [44; 45]. Šatný a Vrablík [41] tvrdí, že přes 90 % pacientů s prokázanou hypotyreózou má dyslipidémii, přičemž z celkového počtu osob s dyslipidémií má hypotyreózu 4 %. Hypotyreózu lze na základě diagnostického průkazu rozdělit na klinicky manifestní (zjevnou) a subklinickou [18].

Subklinická hypotyreóza je definována jako bezpříznaková forma onemocnění s průkazem normálních hodnot volného hormonu tyroxinu a zvýšeného thyreotropního hormonu (TSH) v krvi. Prevalence této formy se v běžné populaci v souvislosti s dyslipidémií pohybuje mezi 4–10 %, přičemž u žen starších 60 let to může být až 20 % [42, 44, 46]. Dle Svačiny [18] se může subklinická forma na základě Fredricksonova způsobu dělení dyslipidémií manifestovat buď jako typ IIa nebo IIb, vzácněji i jako typ III nebo IV (viz Tab. 3). Subklinická hypotyreóza s arbitrární látkovou koncentrací TSH přesahující 10 $\mu\text{U/ml}$ je spojena se zvýšenou hladinou celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, TAG a cIMT [42]. Na základě studie [46] provedené v Rotterdamu roku 2000 bylo zjištěno, že existuje souvislost mezi subklinickou hypotyreózou a zvýšeným rizikem vzniku aterosklerózy u žen nad 60 let.

Zjevná forma je typická nízkou hladinou volného tyroxinu v krvi. Je zde více zřejmá zvýšená hladina celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu společně s apoproteinem B a lipoproteinem(a). Byla u ní také prokázána spojitost s kardiovaskulárními onemocněními. [41, 42, 46]

4.2.3.3.2 Diabetes mellitus

Onemocnění diabetes mellitus (DM) je jedna z dalších nejčastějších příčin vzniku sekundární dyslipidémie. Obecně je popisováno jako nemoc, jehož příčinou je nedostatečné množství inzulínu v krvi. Rozeznává se diabetes mellitus 1. typu, u kterého se uplatňuje absolutní nedostatek inzulínu jako důsledek poškození β -buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní a diabetes mellitus 2. typu, který je popisován jako působení inzulínové rezistence a jeho současný relativní nedostatek kvůli poruše sekrece vlivem metabolického syndromu [3, 18, 47]. Jejich základní charakteristika je uvedena v Tab. 6.

Tab. 6: Přehled základních charakteristik jednotlivých lipidů pro kompenzované i dekompenzované formy diabetes mellitus. Převzato a upraveno z [18]

Parametr	DM 1. typu		DM 2. typu	
	kompenzovaný	dekompenzovaný	kompenzovaný	dekompenzovaný
TAG	N	↑↑↑	↑	↑↑
TC	↓	↑	↑ x N	↑
Apo B	↓	↓	N x ↑	↑
Apo A-I	↓	↓	N x ↓	↓
CM	-	+	-	+/-
VLDL	N	↑↑	↑	↑↑
LDL	↓	↑	N	N x ↑
HDL	↑	↓	N x ↓	↓
Typ HLP	N	IV/V	IV	ALP

ALP – aterogenní lipoproteinový fenotyp, CM – chylomikrony, DM – diabetes mellitus, HDL – lipoprotein o vysoké hustotě, HLP – hyperlipoproteinémie, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, N – normální, TC – celkový cholesterol, TAG – triglycerid (triacylglycerol), VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě, + – přítomnost, x – nebo

Bylo prokázáno, že u pacientů zejména s dekompenzovaným, či špatně kontrolovaným diabetes mellitus je značná korelace s průkazem zvýšených hladin specifických lipidů. Až 65 % pacientů s prokázaným diabetes mellitus umírá na komplikace spojené s kardiovaskulárními onemocněními, přičemž bylo zjištěno, že z hlediska jak morbidity, tak i mortality, jsou ženy ohroženější skupinou. [41, 48]

Diabetes mellitus 1. typu

U diabetes mellitus 1. typu se jako projev absolutního nedostatku inzulínu snižuje koncentrace enzymu lipoproteinové lipázy a zvyšuje aktivita enzymu hormon-senzitivní lipázy. LPL je současně inhibována přítomností nadměrného množství apoproteinů C-III, které představují důležitou součást VLDL částic. Ve výsledku dochází k nadměrnému uvolňování volných mastných kyselin do krevního oběhu z tukové tkáně vlivem lipolytického rozkladu TAG podmíněného aktivitou HSL. Vlivem nadměrné přítomnosti volných mastných kyselin v krvi dochází v játrech k nadměrné tvorbě VLDL částic, které lze dále metabolizovat na IDL a LDL. Nadměrná koncentrace VLDL v krvi je dále propagována tím, že LPL je není v již přítomné, nižší koncentraci schopna dostatečně rychle vychytávat. Následkem sníženého množství a aktivity LPL je také negativně

ovlivněna hladina HDL, která je oproti normální situaci snižena. Dle výše popsaných následků absolutního nedostatku inzulínu v organismu tedy dochází k nárůstu množství částic bohatých na triglyceridy, proto se tedy u DM 1. typu manifestuje hlavně hypertriglyceridémie, alternativně typ IV nebo typ V dle Fredricksonovy klasifikace. U pacientů s tímto onemocněním nebyla prokázána souvislost s akcelerací vzniku aterosklerózy. [1, 3, 18, 42, 43, 48, 49]

Diabetes mellitus 2. typu

Tento typ představuje poměrně heterogenní onemocnění, které lze charakterizovat jako kombinaci působení inzulínové rezistence a nedostatečné sekrece inzulínu. Podkladem pro tento typ, stejně jako pro DM 1. typu, je zvýšená produkce VLDL podmíněná nadměrnou koncentrací volných mastných kyselin v krvi kvůli abnormálně vysokému uvolňování z TAG tukové tkáně působením enzymu HSL. Je také narušena clearance VLDL částic kvůli nízké koncentraci LPL. Typickým nálezem je zde zvýšená hladina VLDL a LDL za současného snížení HDL o 20–30 %. Tato trojice diagnosticky prokazatelných abnormalit je pojmenována jako ‚lipoproteinová trias‘. Pro DM 2. typu je také charakteristický nález zvětšených a malých denzních LDL (LDL-III). Malé denzní LDL snadno podléhají oxidaci, což jejich aterogenní potenciál ještě dále prohlubuje. Vlivem hyperglykémie také dochází k modifikaci apoproteinů LDL a HDL částic. Ty vlivem neenzymatické glykace vykazují menší afinitu k LDL-receptorům a jsou více vychytávány scavenger receptory, což má za výsledek jejich přeměnu na pěnové buňky. Diabetes mellitus 2. typu, zvláště dekompenzovaný, významně akceleruje vznik aterosklerózy. Kardiovaskulární onemocnění jsou až u 80 % procent pacientů s diabetes mellitus 2. typu hlavní příčinou smrti. [1, 18, 41–43, 48, 49]

4.2.3.3 Nefrotický syndrom

Nefrotický syndrom je popisován jako jedna z nejčastějších chorob postihujících ledviny jak u dětí, tak i dospělých. Příčina nefrotického syndromu tkví v poškození podocytů a glomerulů ledvin. Je běžně doprovázen vedlejšími komplikacemi jako jsou infekce, tromboembolická nemoc nebo akutní poškození jater. Běžně uváděnými následky této nemoci jsou nadměrný obsah proteinů v moči (proteinurie), nízká hladina albuminu (hypoalbuminémie) a edémy. Výskyt této nemoci je běžnější u dětí (16:100 000) nežli u dospělých (3:100 000). [50]

V souvislosti s lipidy je spojitost mezi dlouhodobě přetrvávajícím nefrotickým syndromem a dyslipidemií takřka univerzální, ačkoliv je mnohdy podceňována. Častým diagnostickým průkazem je elevace hladiny celkového cholesterolu (LDL-cholesterol nad 3,4 mmol/l u 80 % nemocných), TAG, VLDL, IDL a lipoproteinu(a) (běžně u cca 60 % nemocných). Tyto výkyvy jsou pravděpodobně způsobeny abnormalitami ve fungování enzymů LPL, PCSK9 a jaterní lipázy. Koncentrace HDL a jeho nejvíce zastoupených apo A-I a A-II bývají většinou v normě. [18, 41, 50, 51]

Nefrotický syndrom ve spojitosti s dyslipidemií může představovat vážné zdravotní riziko. Mezi možnými dopady je akcelerace aterosklerózy, zvětšené riziko vzniku trombózy a progresivního onemocnění ledvin. [50, 51]

4.3 Poruchy ukládání lipidů

Druhou formou lipidových metabolických onemocnění je skupina zahrnující nepřirozené hromadění lipidů v buňkách tkáně. Z hlediska nomenklatury se zařazují pod lyzozomální strádavá onemocnění. Hlavní příčinou akumulace specifických lipidů je ve většině případů deficiencie různých enzymů zastávající důležitou roli v jejich katabolických procesech. Lipidy se akumulují v lyzozomech až do momentu narušení integrity buněk. Většina níže popsanych chorob se projevuje nejčastěji a nejzávažněji u dětí, není ovšem výjimkou pokud se vyskytne případ manifestace u dospělého jedince. [52, 53]

4.3.1 Sfingolipidózy

Jedná se o nejpočetnější uskupení poruch v ukládání lipidů. Namísto vypsání jednotlivých onemocnění je zde uvedena Tab. 7, ve které lze najít stručný popis zahrnující příčiny, následky a příznaky jednotlivých chorob.

Tab. 7: Přehled jednotlivých poruch ukládání sfingolipidů. Převzato a upraveno z [33, 52–58]

Název		Enzymový defekt	Následek ED	Příznaky	
Gangliosidóza	GM1	Norman-Landig	β -Galaktosidáza	Akumulace GM1 v nervové tkáni	Mentální retardace, degenerace NS, hepatosplenomegalie, třešňově červená makula na očním pozadí
	GM2	Tay-Sachs	β -Hexosaminidáza A	Akumulace GM2 v nervové tkáni	
		Sandhoff	β -Hexosaminidáza A, B		
Glukocerebrosidóza	Gaucher	Typ 1 Typ 2 Typ 3	Cerebrosyl- β -glukosidáza	Akumulace glukosylceramidu	Eroze na kortexu dlouhých kostí a pánve, mentální retardace, hepatosplenomegalie
Galaktosylceramidóza	Krabbe		Cerebrosyl- β -galaktosidáza	Akumulace psychosinu – apoptóza buněk tvořících myelin	Mentální retardace, degenerace CNS a PNS (globoidní tělesa)
	Scholz		Arylsulfatáza A	Akumulace sulfatidů v tkáni	Degenerace CNS a PNS
Ceramidtrihexosidóza	Fabry		α -galaktosidáza A	Akumulace globotriaosylcermid (Gb3) v nervové tkáni, orgánech atd.	Difúzní angiokeratom, poškození rohovky, edémy končetin, slabý růst vlasů
Ceramidóza	Farber		Ceramidáza	Akumulace ceramidu v tkáni	Mentální retardace, degradace NS
Sfingomyelinóza	Niemann-Pick	Forma A Forma B	Sfingomyelináza	Akumulace sfingomyelinu v tkáni	Xantomy, pěnové buňky v kostní dřeni
		Forma C1 Forma C2 (D)	NPC1 NPC2	Akumulace sfingomyelinu a cholesterolu	Degenerace NS, cholestatická forma žloutenky
		Forma E	Neznámo	Neznámo	Degenerace nervového systému

CNS – centrální nervová soustava, ED – enzymový defekt, GM1 – monosialogangliosid, GM2 – disialogangliosid, NS – nervová soustava, NPC1 – Niemann-Pick intracelulární transportér cholesterolu 1, NPC2 – Niemann-Pick intracelulární transportér cholesterolu 2, PNS – periferní nervová soustava

4.3.2 Poruchy z ukládání cholesterolu

Hlavní příčinou je opět dědičná porucha, která alteruje metabolismus tak, že následkem je akumulace cholesterolu a jeho esterů s případně dalšími lipidy v lyzozomech. Nejznámější nemocí je zde Wolmanova choroba. Jedná se o autozomálně recesivní poruchu, při které dochází k nahromadování cholesterolu a TAG v hepatocytech, buňkách ledvin, nadledvin, hematopoetického systému a tenkého střeva. Příčinou je mutace genu, která ve výsledku způsobuje deficit či absenci kyselý lipázy v lyzozomech. Při 1–20% hodnotě normální aktivity tohoto enzymu se může projevovat mírnější forma Wolmanovy choroby. Klinické příznaky se mohou začít objevovat již několik týdnů po narození daného jedince. Mezi ně patří například kalcifikace nadledvin, hepatosplenomegalie, průjmy či zvracení. [33]

4.4 Diagnostika

Pro vyšetření pacienta na přítomnost manifestace dyslipidémie je v klinické praxi nejčastěji využíváno laboratorního stanovení lipidogramu s doprovodnými testy. Každé vyšetření začíná u lékaře, který provádí celkovou diagnózu porovnáním výsledků laboratorních testů společně s výsledky fyzikálního vyšetření a dostupnými anamnestickými informacemi, které pacient sám poskytl nebo je o nich veden příslušný záznam v laboratorním informačním systému. Kvalitní a podrobná diagnóza je nutná pro správné nastavení léčby dané poruchy. Diagnózu lipidového profilu by měl absolvovat každý člověk v rámci preventivního opatření alespoň jednou za život. U dětí ve věku 5–13 let v rodině s pozitivní anamnézou na manifestaci kardiovaskulárních onemocnění je kladen důraz na pravidelnost vyšetření jako forma předčasného záchytu. To samé platí pro pacienty s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem jako jsou například diabetici, hypertonici a lidé trpící nefropatií. Diagnostika lipidového profilu je také běžně prováděna u preventivních prohlídek ve věku 18, 40 a 60 let. [1, 30, 59]

V této práci jsou stručně zmíněny jednotlivé metody vyšetření zahrnující stanovení anamnézy, fyzikální a laboratorní vyšetření, které jsou základem pro stanovení typu poruch metabolismu lipidů. Většina informací, zvláště u laboratorního stanovení, se opírá o písemná doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu a Evropské kardiologické společnosti k diagnostice a léčbě dyslipidemií z roku 2019.

4.4.1 Anamnéza

Lékař shromažďuje informace o pacientovi vypovídající o jeho životním stylu, již přítomných zdravotních problémech či dřívějších komplikacích. Hlavním úkolem je nalezení určitých souvislostí, které by mohly předčasně indikovat nebo naopak vyvracet přítomnost dyslipidémie. Jsou také zohledňovány geneticky přenosné predispozice k daným chorobám. U průkazu dyslipidémie je hlavně brán ohled na faktory s největším dopadem na aterosogenezi jako je například diabetes mellitus, hypertenze, kouření, stravování, fyzická aktivita, dřívější infarkty myokardu, angina pectoris, užívaná léčiva a dříve prodělaná závažná onemocnění. Získané anamnestické informace by měly být využity pouze jako předčasné indikátory nebo jako doplněk k údajům z laboratorního vyšetření. Nikdy by neměly být nastavovány léčebné postupy bez laboratorního vyšetření lipidogramu. [1, 30, 60]

4.4.2 Fyzikální vyšetření

U pacientů s možnou dyslipidémií je kladen důraz na co nejpřesnější změření jejich fyzických parametrů. Jsou získávány údaje o tělesné váze, výšce, obvodu pasu a poměru pas/boky. Je vypočítáván index tělesné hmotnosti (BMI). Dále je měřen krevní tlak pro možný průkaz hypertenze (zvýšení nad 140/90 mm Hg). Je pátráno po preklinických projevech aterosklerózy jako jsou například xanthelasma, xantomata nebo arcus senilis corneae. V případě potřeby může lékař nařídit podstupování dalších pomocných vyšetření jako je elektrokardiogram (EKG), ultrazvukové vyšetření, výpočetní tomografie (CT) nebo angiografie. [30, 60, 61]

4.4.3 Laboratorní vyšetření

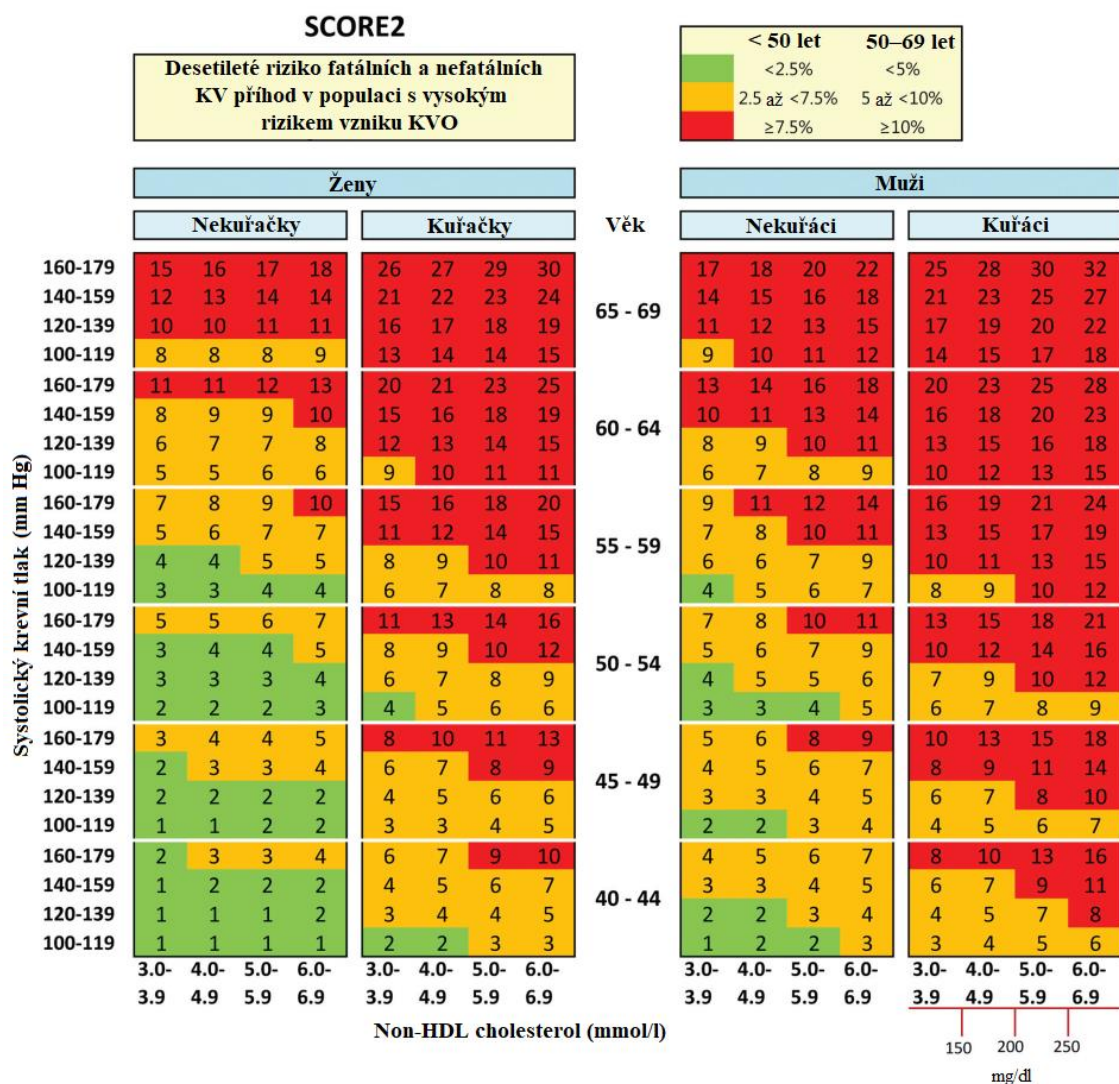
Laboratorní vyšetření lipidového profilu ze vzorku krevní plazmy či séra jsou dnes běžně prováděnou praxí, kterou lze získat přesné informace vitální pro správné určení diagnózy. S vyšetřením lipidogramu se běžný člověk setká několikrát za život v rámci preventivních lékařských kontrol, jak již bylo dříve zmíněno. Při vyšetření podstupovaném na základě domněnky, že by se mohlo u pacienta jednat o dyslipidémii nebo pokud jedinec trpí jedním z rizikových faktorů, je doporučováno dvojité vyšetření krevních lipidů s časovým rozestupem 1–8 týdnů. Za předpokladu, že by se hodnoty jednotlivých stanovení lišily o cca 15–20 %, je prováděno ještě třetí vyšetření. Je běžně zavedeným pravidlem podstupovat odběr krve na analýzu až po 12 hodinách lačnění, aby byly zaručeny co nejpřesnější výsledky. Je tu i ovšem možnost screeningových vyšetření,

u kterých není nutné dodržovat toto pravidlo, jelikož není nutné co nejpřesnější určení výsledků. [30, 59, 62]

Základem každého laboratorního stanovení lipidů je určení koncentrace celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a TAG, přičemž LDL-cholesterol bývá běžně dopočítáván pomocí Friedewaldovy rovnice. Tato rovnice je ovšem limitována koncentrací TAG, která by pro výpočet neměla přesahovat 4,5 mmol/l. Pro ještě přesnější posouzení je také stále více doporučováno proměřit hladiny apoproteinů B-100 a A-I. Apoprotein B-100 lze využít jako alternativní ukazatel koncentrace aterogenních částic (LDL). Je také vhodné doplnit informace o lipoproteinu(a), který je považován za indikátor celoživotního kardiovaskulárního rizika. [1, 30, 59–63]

Nejpoužívanějšími metodami stanovení krevních lipidů jsou ty enzymatické. Stanovení celkového cholesterolu a TAG se opírá o několikakrokovou reakci, jejímž závěrem je přeměna vzniklého peroxidu vodíku na chinoniminové barvivo, které je spektrofotometricky proměřitelné. HDL-cholesterol je možné stanovit homogenními metodami, u kterých nedochází k fyzické separaci HDL částic od ostatních lipoproteinů, ale dochází ke „zastínění“ pomocí protilátek, polymerů nebo komplexních agens, např. cyklodextrin. LDL-cholesterol lze stanovit různými imunochemickými metodami. Pro stanovení apoproteinů (B-100, A-I, C) a lipoproteinu(a) je využívána nefelometrie, turbidimetrie nebo imunochemické metody jako ELISA či RIA. [61, 64]

Získané hodnoty koncentrací pro jednotlivé lipidy, lipoproteiny a apoproteiny jsou dále využívány pro výpočet specifických rizikových parametrů, ať už jednoduchých (aterogenní index, poměr apo B/apo A-I a non-HDL), tak i komplexních, jako je například dnes často citovaný algoritmus SCORE od Evropské kardiologické společnosti. Algoritmus SCORE, dnes již rozšířený o SCORE2 a SCORE2-OP, je matematickou kompilací několika parametrů, jako je například věk, pohlaví, krevní tlak a také hodnoty celkového cholesterolu, pomocí kterých jsou vytvořeny tabulky predikující 10leté riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. Níže je uveden Obr. 8 zobrazující hodnoty 10letého rizika vzniku fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod na základě algoritmu SCORE2, který je novější a přesnější verzí SCORE. Tabulka je specifická pro evropské země s vysokým rizikem, mezi které se Česká republika řadí. [63, 65]



Obr. 8: Tabulky SCORE2 zobrazující rizikové indexy pro ženy a muže v oblasti vysokého rizika. Převzato a přeloženo z [65]

Cílem laboratorní diagnostiky je také určení souvislosti dané dyslipidémie se sekundární podmíněností, což by mělo být provedeno vždy před nastavením léčebného programu, jelikož u sekundární dyslipidémie je nutno zaujmout značně odlišný postup, který je pro každé onemocnění specifické. Pro diagnostiku je vyjma krevního obrazu využíváno také vyšetření moči, iontogram, jaterní testy nebo posouzení renální funkce s odhadem glomerulární filtrace. [41]

4.5 Léčebné postupy

Při výběru formy léčby dyslipidémie je vybíráno mezi nefarmakologickými a farmakologickými postupy, přičemž ty farmakologické jsou uplatňovány takřka ve všech případech, kdy je u pacienta diagnostikována nadstandardní koncentrace

LDL-cholesterolu (> 6,0 mmol/l) a celkového cholesterolu (> 8,0 mmol/l) v krvi anebo pokud je jeho desetileté riziko kardiovaskulárního úmrtí (SCORE) vyšší než 5 %. Metody nefarmakologické jsou běžně zaváděny u všech diagnóz a jejich dodržování je doporučované jako forma prevence před zhoršením stavu. Před začátkem nastavení léčebného postupu je nutné vyloučit či potvrdit, zda se jedná o sekundárně podmíněnou formu onemocnění. Léčba dyslipidémie je v klinické praxi sledována skrz plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu, dále také TAG, non-HDL a apo B. Jsou stanoveny specifické hodnoty, které jsou označeny za cíle, kterých by mělo být při léčbě dosaženo, viz Tab. 8. [30, 60, 63, 66]

Tab. 8: Přehled cílových hodnot LDL-C, non-HDL a apo B. Převzato a upraveno z [63]

Riziko	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení nejméně o 50 % původní hodnoty	< 1,8 a snížení nejméně o 50 % původní hodnoty	< 1,4 a snížení nejméně o 50 % původní hodnoty	< 1,0
non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apo B (g/l)	-	< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55

4.5.1 Léčba sekundární dyslipidémie

Jak již bylo zmíněno, určení, zda se jedná o sekundární formu je základem diagnostiky, jelikož je nutné, aby pacient podstoupil kauzální léčbu, jejímž cílem je odstranění či znegování příčiny dyslipidémie. Nastavení hypolipidemické léčby je obvykle druhým krokem, v některých případech je možné využít léčiva i jako metody potlačení sekundární příčiny. Níže jsou zmíněny ty sekundární příčiny, o které jsou zmíněny v kapitole 4.2.3.3. [41, 66]

Hypotyreóza

Pro léčbu hypotyreózy je využíváno léčivo levotyroxin. Je tu také možnost využití substituční terapie hormonů štítné žlázy, u které je prokázáný pozitivní účinek proti vzniku aterosklerózy. [41, 66]

Diabetes mellitus

U DM je především nutné dosáhnout adekvátní kompenzace pomocí režimových opatření a správnou dietou. Mohou být také využita hypolipidemika pro dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu. [41]

Nefrotický syndrom

Jsou zaváděna dietní opatření. Je například prokázáno, že pomocí sójové diety lze výrazně snížit koncentraci celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apo B, apo A, proteinů v moči, ale také HDL-cholesterolu. Je doporučován zvětšený přísun omega-3 mastných kyselin, který je schopný snižovat především hladinu TAG. Hypolipidemika jako statiny či fibráty mohou snižovat koncentrace lipidů v krvi, jejich účinek na změnu množství proteinů vylučovaných močí je ovšem sporný. [41, 66]

4.5.2 Nefarmakologická řešení

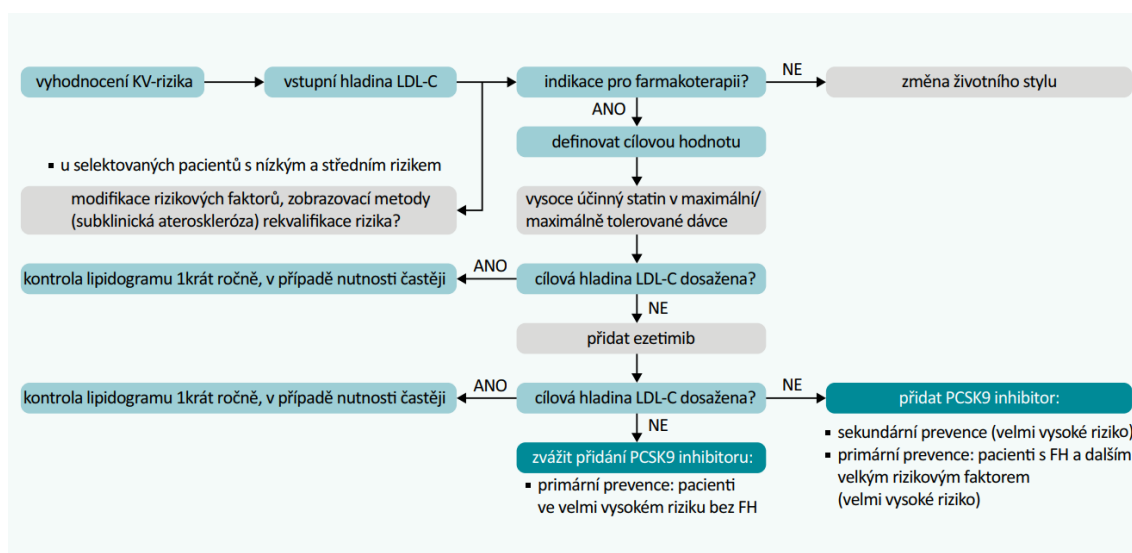
Pod nefarmakologická řešení spadají režimová opatření zahrnující například vyvarování se kouření, pravidelné vykonávání tělesné aktivity bez ohledu na váhu pacienta (4–5 krát týdně po dobu 30–45 minut). Nejdůležitější je ovšem dietní léčba, u které je samozřejmostí vyvarování se konzumaci alkoholu (tolerance 10–20 g/24h) a omezení užití kuchyňské soli (5–7 g/24h). U dietního jídelníčku by měly tuky zpravidla zahrnovat pouze 25–35 % denního energetického příjmu. Trans nasycené mastné kyseliny by měly maximálně tvořit 7 % celkového denního energetického příjmu. Doporučuje se nahradit stravu, především červené maso a další masné výrobky, rybami, ořechy, sójou, zeleninou a ovocem (400 g/24h), ve kterých lze nalézt nenasycené mastné kyseliny. V některých případech je doporučována konzumace tzv. nutraceutik, mezi které spadá monakolin (extrakt z červené fermentované rýže) a fytoosteroly. Při pozorovatelné neúspěšnosti této formy léčby je dalším krokem využití buď ‚agresivnějších‘ řešení jako je například LDL-aferéza anebo nastavení správné farmakoterapie. [18, 30, 60, 63, 67]

4.5.3 Farmakologická řešení

Pro farmakoterapie jsou využívána hypolipidemika, jenž na základě účinnosti proti specifickým lipidům a lipoproteinům mohou být rozlišena na dvě skupiny. První skupinou jsou ta léčiva, která jsou efektivní ve snížení hladiny LDL-cholesterolu (statiny, ezetimib, PCSK9 inhibitory a pryskyřice). Druhou jsou ty, které účinkují zvláště proti TAG (fibráty a niacin). [30]

Statiny

Jedná se o hypolipidemikum, které je z hlediska snížení koncentrace LDL-cholesterolu a dalších lipidů první možností. Fungují na principu zpomalení syntézy cholesterolu v játrech inhibicí enzymu HMG-CoA reduktázy. Tím tedy dokážou efektivně snížit hladinu LDL-cholesterolu v krvi o 30–50 % v závislosti na dávce. Hladina TAG je také snížena o 10–20 % a hladina HDL-cholesterolu je zvýšena až o 10 %. Pokud není možné statinovou léčbou dosáhnout cílových hodnot, je zapotřebí využít kombinační léčby s ezetimibem (pokles o dalších 21–27 %) či s PCSK9 inhibitory (pokles o dalších 30 % oproti kombinaci statin + ezetimib). Tento schématický postup je zachycen na Obr. 9 v kompozici s nefarmakologickými opatřeními. Dnes jsou nejpoužívanějšími statinovými léčivy Atorvastatin a Rosuvastatin. V případě výskytu statinové intolerance se u pacienta používají alternativy (ezetimib, PCSK9 inhibitor) jak samostatně, tak i kombinovaně. [60, 63, 67–69]



Obr. 9: Schématicky znázorněný léčebný postup s využitím hypolipidemik. Převzato z [63]

Ezetimib

Ezetimib je léčivo jehož účinek spočívá v inhibici vychytávání cholesterolu v oblasti kartáčového lemu tenkého střeva bez ovlivnění absorpce dalších lipofilních látek. Monoterapie prokazatelně dokáže snížit hladinu LDL-cholesterolu o 15–22 %. Pro větší efektivitu lze využít kombinace s pryskyřicemi (pokles LDL-cholesterolu o 10–20 % větší než u samotných pryskyřic). [60, 63, 67]

PCSK9 inhibitory

Jedná se o monoklonální protilátky schopné zabránit PCSK9 v navázání se na LDL-receptory a tím tak zvýšit degradaci LDL částic. V současnosti jsou nejužívanějšími PCSK9 inhibitory Alirocumab a Evolocumab, které při monoterapii umožňují LDL-cholesterolu klesnout až o 60 % v závislosti na dávce. Dále je prokázán pokles TAG o přibližně 26 %, zvýšení HDL-cholesterolu o 9 % a apo A-I o 4 %. Dále byla prokázána redukce lipoproteinu(a) o 30–40 %. [60, 63, 67]

Fibráty

Fibráty nacházejí uplatnění primárně jako léčiva efektivní ve snižování hladiny TAG v krvi. Fibráty jsou agonisté receptoru PPAR- α , který je schopný regulovat genovou expresi lipidů. Fibráty způsobují přibližný pokles TAG o 50 %, u LDL-cholesterolu o 20 % a HDL-cholesterol je navýšen o 20 %. [60, 67]

Kyselina bempedová

Kyselina bempedová je poměrně nové léčivo, které je inhibicí enzymu ATP citrát lyázy schopné ovlivňovat syntézu cholesterolu metabolicky o několik kroků dříve než statiny. Nachází využití u pacientů s intolerancí proti statinu a kombinuje se často s ezetimibem (přibližný pokles koncentrace LDL-cholesterolu o 30 % vyšší než u ezetimibu). [70]

5 ZÁVĚR

Poruchy metabolismu lipidů představují skupinu onemocnění široce členěnou a rozmanitou, ve které se může být mnohdy náročně zorientovat i z hlediska toho, že řada starších i novějších publikací a knih používá lehce odlišná rozdělení. V klinické praxi se dnes neseťkáme takřka s jinou klasifikací než s tou terapeutickou kvůli její přehlednosti, jednoduchosti a ve velké většině případů i dostačující podrobnosti pro praktické využití. Ovšem i v tomto případě se mohou vyskytnout výjimky, u kterých využití této klasifikace nebude vhodné pro identifikaci onemocnění daného pacienta. Proto je značná část práce věnována dělení poruch metabolismu lipidů, kde jsou zmíněny všechny formy dělení, včetně i té prvotní, Fredricksonovy. Největší důraz je kladen na podrobnost klinicko-genetické klasifikace. Další klíčovou součástí bakalářské práce je věcný popis postupu diagnózy dyslipidémie či vyšetření lipidů samotných. Jsou zmíněny některé metody posuzování kardiovaskulárního rizika, především algoritmus SCORE a jeho novější verze SCORE2. Informace o diagnostice jsou doplněny léčebnými postupy se zaměřením na použití nejmodernějších hypolipidemik jako jsou například PCSK9 inhibitory, kyselina bempedová a další. Nejsou opomenuta i léčiva první volby jako jsou statiny, fibráty či ezetimib.

Hlavní podstatou této práce bylo stručně vysvětlit exogenní a endogenní metabolickou dráhu a reverzní transport cholesterolu opírající se o znalosti získaných v prvních kapitolách pojednávajících o lipidech a lipoproteinech. Práce je takto strukturalizovaná z důvodu nastolení určité kontinuity textu, počítající s předpokladem toho, že by tento text mohl být v budoucnu potenciálně využit studentem či jinou osobou, která by si chtěla rozšířit obzory o této problematice či si pouze ujasnit některé detaily. Vytvoření této práce do formy podobající se studijnímu materiálu bylo mým hlavním cílem.

Vedlejšími cíli bylo, jak již bylo zmíněno v prvním odstavci, zahrnout dostatečně podrobné a nejnovější informace o dělení dyslipidémie, formách vyšetření a farmakologických řešeních léčby dyslipidémie se zaměřením na statistické údaje, jako je například prevalence onemocnění, průměrně dosažené hodnoty krevních lipidů při daném onemocnění nebo procentuální snížení hladiny daných lipidů za využití konkrétního léčiva či kombinace léčiv.

6 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] ČEŠKA, Richard. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*. Vydání 1. Praha: TRITON, 2005, 343 s. ISBN 80-7254-738-0.
- [2] GUNSTONE, Frank, John HARWOOD a Albert DIJKSTRA, ed. *The Lipid Handbook with CD-ROM* [online]. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2007. ISBN 9781420009675. Dostupné z: <https://www.perlego.com/book/1628253/the-lipid-handbook-with-cdrom-pdf>.
- [3] MARSHALL, William, Marta LAPSLEY, Andrew DAY a Ruth AYLING. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*. 3rd ed. Great Britain: Elsevier Health Sciences, 2014. ISBN 978-0-7020-5140-1.
- [4] GROFOVÁ, Zuzana. Mastné kyseliny. *Medicína pro praxi* [online]. 2010, **7**(10), 388-390. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/08/10.pdf>.
- [5] CHOW, Ching Kuang, ed. *Fatty Acids in Foods and their Health Implications* [online]. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2007, 1296 s. ISBN 9781420006902. Dostupné z: <https://www.perlego.com/book/1710638/fatty-acids-in-foods-and-their-health-implications-pdf>.
- [6] DIJKSTRA, Albert, Richard HAMILTON a Wolf HAMM, ed. *Trans Fatty Acids* [online]. 1st ed. Wiley-Blackwell, 2008, 256 s. ISBN 978-0-470-69807-5. Dostupné z: <https://www.perlego.com/book/2786603/trans-fatty-acids-pdf>.
- [7] FRAYN, Keith a Rhys EVANS. *Human Metabolism: A Regulatory Perspective* [online]. 4th ed. Wiley-Blackwell, 2019, 392 s. ISBN 978-1-119-33146-9. Dostupné z: <https://www.perlego.com/book/992145/human-metabolism-a-regulatory-perspective-pdf>.
- [8] MARSHALL, William a Marta LAPSLEY. *Clinical chemistry*. 7th ed. Great Britain: Elsevier Health Sciences, 2012. ISBN 9780723437031.
- [9] JOHNSON, Leonard R., ed. *Encyclopedia of Gastroenterology*. 1st ed. Academic Press, 2003. ISBN 978-0-12-386860-2.

- [10] CABALLERO, Benjamin, Lindsay ALLEN a Andrew PRENTICE, ed. *Encyclopedia of Human Nutrition*. 3rd ed. Harlow: Emerald Group Publishing Limited, 2013. ISBN 978-0-12-384885-7. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-375083-9.00097-0.
- [11] KRISHNASWAMI, S., George JOSEPH a Sunil CHANDY. Triglyceride expression. *International journal of cardiology* [online]. Shannon: Elsevier Ireland Ltd, 1996, **57**(2), 167-171. ISSN 0167-5273. Dostupné z: doi:10.1016/S0167-5273(96)02804-5.
- [12] BAIGENT, Colin a Robert CLARKE. Cholesterol and Lipids. In: *International Encyclopedia of Public Health*. 1. Elsevier Inc, 2008, , s. 693-704. ISBN 0122272250. Dostupné z: doi:10.1016/B978-012373960-5.00428-7.
- [13] DRŠATA, Jaroslav a Iva BOUŠOVÁ. Metabolismus lipoproteinů, dyslipoproteinemie. In: *DocPlayer* [online]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Dostupné z: <https://docplayer.cz/229466737-Metabolismus-lipoproteinu-dyslipoproteinemie.html>.
- [14] MORITA, Shin-ya a Yoshito IKEDA. Regulation of membrane phospholipid biosynthesis in mammalian cells. *Biochemical pharmacology* [online]. England: Elsevier Inc, 2022, **206**. ISSN 0006-2952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2022.115296.
- [15] CEVC, Gregor, ed. *Phospholipids Handbook* [online]. 1st ed. CRC Press, 2018, 1004 s. ISBN 9781351424967. Dostupné z: <https://www.perlego.com/book/1522554/phospholipids-handbook-pdf>.
- [16] RIDGWAY, Neale a Roger MCLEOD, ed. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. 6th ed. Amsterdam: Elsevier Science & Technology, 2015. ISBN 978-0-444-63438-2. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1016/C2013-0-18457-7>.
- [17] FUGIO, Lais, Fernanda COELI-LACCHINI a Andréia LEOPOLDINO. Sphingolipids and Mitochondrial Dynamic. *Cells (Basel, Switzerland)* [online]. Switzerland: MDPI, 2020, **9**(3), 581. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells9030581.

- [18] SVAČINA, Štěpán. *Poruchy metabolismu a výživy*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-676-2.
- [19] MARANHÃO, Raul, Priscila CARVALHO, Celia STRUNZ a Fulvio PILEGGI. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [online]. Brazil: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2014, **103**(1), 76-84. ISSN 0066-782X. Dostupné z: doi:10.5935/abc.20140101.
- [20] BLÁHA, Vladimír. Lipoprotein(a) - kardiovaskulární rizikový faktor: význam a možnosti terapie. *Vnitřní lékařství* [online]. 2018, **64**(12), 1160-1168. Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2018/12/09.pdf>.
- [21] GROPPER, Sareen, Jack SMITH a Timothy CARR. *Advanced Nutrition and Human Metabolism* [online]. 7th ed. Cengage Learning EMEA, 2017, 613 s. ISBN 9781337514217. Dostupné z: <https://www.perlego.com/book/2728613/advanced-nutrition-and-human-metabolism-pdf>.
- [22] POLEDNE, Rudolf a Jan KOVÁŘ. Hypertriglyceridemie a riziko aterosklerózy. *Vnitřní lékařství* [online]. 2019, **65**(12), 783-787. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2019.136.
- [23] MAHLEY, Robert, Yadong HUANG a Karl WEISGRABER. Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. *The Journal of clinical investigation* [online]. United States: American Society for Clinical Investigation, 2006, **116**(5), 1226-1229. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI28632.
- [24] KARÁSEK, David a Helena VAVERKOVÁ. Smíšená dyslipidemie - současné možnosti léčby. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, **13**(1), 7-12. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/01/02.pdf>.
- [25] MCFARLANE, Samy I. *Dyslipidemia* [online]. United Kingdom: IntechOpen, 2019, 180 s. ISBN 978-1-83968-005-2. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.76825.
- [26] GEBREEGZIABIHER, Gebremedhin, Tefera BELACHEW, Kibrti MEHARI a Dessalegn TAMIRU. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among adult residents of Mekelle City, Northern Ethiopia. *PloS one* [online]. United States:

- Public Library of Science, 2021, **16**(2). ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0243103.
- [27] SAMPSON, Maureen, Rami BALLOUT, Daniel SOFFER et al. A new phenotypic classification system for dyslipidemias based on the standard lipid panel. *Lipids in health and disease* [online]. England: BioMed Central Ltd, 2021, **20**(1). ISSN 1476-511X. Dostupné z: doi:10.1186/s12944-021-01585-8.
- [28] WYNGAARDEN, James B. Donald Sharp Fredrickson. *Proceedings of the American Philosophical Society* [online]. United States: American Philosophical Society, 2004, **148**(3), 383-391. ISSN 0003-049X. Dostupné z: databáze Proquest.
- [29] DAVIDSON, Michael, Lane BENES a Anthony WIERZBICKI. *Fast Facts: Familial Chylomicronemia Syndrome: Raising awareness of a rare genetic disease* [online]. S. Karger, 2021, 72 s. ISBN 978-3-318-06985-3. Dostupné z: doi:10.1159/isbn.978-3-318-06985-3.
- [30] ČEŠKA, Richard, Otto HERBER, Jana SKOUPÁ et al. *Dyslipidemie: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2004, 15 s. ISBN 80-903573-4-2.
- [31] Společné doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP a České společnosti pro aterosklerózu ČLS JEP ke sjednocení hodnoticích mezí krevních lipidů a lipoproteinů pro dospělé populaci. *Klinická biochemie a metabolismus: časopis České společnosti klinické biochemie* [online]. 2010, **18**(1), 45-46. ISSN 1210-7921. Dostupné z: <https://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2010/2010-1/dop-lipidy.pdf>.
- [32] TADA, Hayato, Nobuko KOJIMA, Kan YAMAGAMI et al. Impact of variants of uncertain significance of LDL receptor on phenotypes of familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology* [online]. United States: Elsevier Inc, 2022, **16**(6), 863-869. ISSN 1933-2874. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacl.2022.09.007.

- [33] MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 1. vyd. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, 1999, 182 s. ISBN 80-238-4589-6.
- [34] THOMPSON, Gilbert, Jonathan MORRELL a Peter WILSON. *Dyslipidaemia in Clinical Practice* [online]. 2nd ed. London: CRC Press, 2006, 128 s. ISBN 9781466597556. Dostupné z: <https://www.perlego.com/book/1601790/dyslipidaemia-in-clinical-practice-pdf>.
- [35] CATAPANO, Alberico, Zeljko REINER, Serap ERDINE et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* [online]. Amsterdam: Elsevier, 2011, **217**(1), 3-46. ISSN 0021-9150. Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.028.
- [36] SNIDERMAN, Allan a Paul DURRINGTON. *Fast Facts: Hyperlipidemia: Bringing clarity to lipid management* [online]. 6th ed. S. Karger, 2021. ISBN 9783318067873. Dostupné z: <https://www.perlego.com/book/2375058/fast-facts-hyperlipidemia-bringing-clarity-to-lipid-management-pdf>.
- [37] MOTYKOVÁ, Eva a Michal VRÁBLÍK. Eruptivní xantomatóza. *Medicína pro praxi* [online]. 2012, **9**(2), 82. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2012/02/12.pdf>.
- [38] HUANG, Yunhua, Yuanyuan QIN, Lin LIAO a Faquan LIN. Familial chylomicronemia syndrome caused by compound heterozygous mutation of lipoprotein lipase gene: A case report and review of literature. *Clinica chimica acta* [online]. Elsevier B.V, 2022, **537**, 112-117. ISSN 0009-8981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2022.10.001.
- [39] GIAMMANCO, Antonina, Davide NOTO, Carlo BARBAGALLO, Emilio NARDI et al. Hyperalphalipoproteinemia and Beyond: The Role of HDL in Cardiovascular Diseases. *Life (Basel, Switzerland)* [online]. Basel: MDPI AG, 2021, **11**(6), 581. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life11060581.

- [40] URBÁNEK, Robin, Lukáš TICHÝ a Tomáš FREIBERGER. Tangierská nemoc v rodině s fenotypem familiární hypercholesterolemie. *Vnitřní lékařství* [online]. 2020, **66**(7), 443-446. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2020.125.
- [41] ŠATNÝ, Martin a Michal VRÁBLÍK. Sekundární dyslipidemie – přehled pro praktické lékaře. *Medicína pro praxi* [online]. 2019, **16**(5), 332-335. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2019/05/11.pdf>.
- [42] YANAI, Hidekatsu a Hiroshi YOSHIDA. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Global Health & Medicine* [online]. 2021, **3**(1), 15-23. ISSN 2434-9194. Dostupné z: doi:10.35772/ghm.2020.01078.
- [43] VRÁBLÍK, Michal a Richard ČEŠKA. Sekundární dyslipoproteinémie. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2003, **5**(6), 285-290. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/06/04.pdf>.
- [44] BLOM, Dirk. Secondary dyslipidaemia. *South African Family Practice* [online]. Medpharm, 2011, **53**(4), 317-323. ISSN 2078-6204. Dostupné z: doi:10.1080/20786204.2011.10874107.
- [45] ZAMRAZIL, Václav. Štítná žláza - nemoci. In: *Zdrav.cz* [online]. Praha, c1998-2003. Dostupné z: <http://www.zdrav.cz/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=2237&mode=thread&order=0>.
- [46] POLS, Huibert, Theo VISSER, Hemmo DREXHAGE, Albert HOFMAN a Jacqueline WITTEMAN. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Annals of internal medicine* [online]. 2000, **132**(4), 270-278. ISSN 1539-3704. Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000085372900003>.
- [47] PÍTHOVÁ, Pavlína. Diabetik v ordinaci praktického lékaře - 1. část: Diabetes mellitus 2. typu a jeho léčba. *Medicína pro praxi* [online]. 2021, **18**(2), 104-111. Dostupné z: doi:10.36290/med.2021.017.

- [48] FRUCHART, Jean-Charles a James SHEPHERD, ed. *Human Plasma Lipoproteins* [online]. 1st ed. De Gruyter, 2019, 417 s. ISBN 9783110873665. Dostupné z: <https://doi.org/10.1515/9783110873665>.
- [49] TASKINEN, Marja-Riitta. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* [online]. Berlin: Springer, 2003, **46**(6), 733-749. ISSN 0012-186X. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-003-1111-y.
- [50] AGRAWAL, Shipra, Joshua J. ZARITSKY, Alessia FORNONI a William E. SMOYER. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews. Nephrology* [online]. England: Nature Publishing Group, 2018, **14**(1), 57-70. ISSN 1759-5061. Dostupné z: doi:10.1038/nrneph.2017.155.
- [51] TESAŘ, Vladimír. Nefrotický syndrom - patogeneze, diagnostika, komplikace, léčba. *Medicína pro praxi* [online]. 2008, **5**(2), 62-64. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/02/04.pdf>.
- [52] RIEGER, Deborah, Sarah AUERBACH, Paul ROBINSON a Andrea GROPMAN. Neuroimaging of lipid storage disorders. *Developmental disabilities research reviews* [online]. United States: Wiley Subscription Services, Inc, 2013, **17**(3), 269-282. ISSN 1940-5510. Dostupné z: doi:10.1002/ddrr.1120.
- [53] FUTERMAN, Anthony H. a Gerrit VAN MEER. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nature reviews. Molecular cell biology* [online]. England: Nature Publishing Group, 2004, **5**(7), 554-565. ISSN 1471-0072. Dostupné z: doi:10.1038/nrm1423.
- [54] JAMES, William D., Dirk M. ELSTON a Timothy G. BERGER. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 12th ed. Elsevier, 2016, 968 s. ISBN 978-0-323-31967-6.
- [55] NICOLI, Elena-raluca, Ida ANNUNZIATA, Alessandra D'AZZO, Frances M. PLATT, Cynthia J. TIFFT a Karolina M. STEPIEN. GM1 Gangliosidosis-A Mini-Review. *Frontiers in genetics* [online]. Switzerland: Frontiers Media S.A, 2021, **12**. ISSN 1664-8021. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2021.734878.

- [56] CACHON-GONZALEZ, Maria Begona, Eva ZACCARIOTTO a Timothy Martin COX. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Current Gene Therapy* [online]. 2018, **18**(2), 68-89. ISSN 1875-5631. Dostupné z: doi:10.2174/1566523218666180404162622.
- [57] DEANE, Janet E., Stephen C. GRAHAM, Nee Na KIM et al. Insights into Krabbe disease from structures of galactocerebrosidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS* [online]. United States: National Academy of Sciences, 2011, **108**(37), 15169-15173. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1105639108.
- [58] EHLERT, Karoline, Michael FROSCHE, Natalja FEHSE, Axel ZANDER, Johannes ROTH a Josef VORMOOR. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatric rheumatology online journal* [online]. England: BioMed Central Ltd, 2007, **5**(1), 15-15. ISSN 1546-0096. Dostupné z: doi:10.1186/1546-0096-5-15.
- [59] NUSSBAUMEROVÁ, Barbora. Praktický pohled na dyslipidemie. *Medicína pro praxi* [online]. 2021, **18**(5), 303-310. Dostupné z: doi:10.36290/med.2021.051.
- [60] VISSEREN, Frank L.J., François MACH, Yvo M. SMULDERS et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* [online]. 2021, **42**(37), 3227-3337. ISSN 1522-9645. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- [61] DAVIDSON, Michael H. a Vishnu Priya PULIPATI. Dyslipidemia. In: *MSD Manual Professional* [online]. NJ, USA: Merck & Co., 2023. Dostupné z: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/dyslipidemia>.
- [62] VAVERKOVÁ, Helena, Vladimír SOŠKA, Hana ROSLOVÁ et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitřní lékařství* [online]. 2007, **53**(2), 181-197. Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2007/02/13.pdf>.

- [63] VRÁBLÍK, Michal, Jan PÍTHA, Vladimír BLÁHA et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* [online]. 2019, **4**(3), 126-137. Dostupné z: <https://athero.cz>.
- [64] BURTIS, Carl A. a David E. BRUNS. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* [online]. 7th ed. United States of America: Saunders, 2014, 1104 s. ISBN 978-1-4557-4165-6.
- [65] SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal* [online]. 2021, **42**(25), 2439-2454. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
- [66] YANAI, Hidekatsu a Hiroshi YOSHIDA. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Global Health & Medicine* [online]. 2021, **3**(1), 15-23. ISSN 2434-9194. Dostupné z: doi:10.35772/ghm.2020.01078.
- [67] FRANÇOIS, Mach, Colin BAIGENT, Alberico L. CATAPANO et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* [online]. 2019, **41**(1), 111-188. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- [68] FITCHETT, David H., Robert A. HEGELE a Subodh VERMA. Statin Intolerance. *Circulation* [online]. 2015, **131**(13), 389-391. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013189.
- [69] VRÁBLÍK, Michal, Martin ŠATNÝ a Jiří LAŠTŮVKA. Význam a léčba dyslipidemie u mladých dospělých. *Kardiologická revue - Interní medicína* [online]. 2018, **20**(2), 112-116. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz>.
- [70] VRÁBLÍK, Michal. Současné a budoucí trendy v léčbě dyslipidemií. *Vnitřní lékařství* [online]. 2019, **65**(10), 643-650. ISSN 1801-7592. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2019.112.