

Porucha syntézy cholesterolu a jeho prekurzorů u klinicky závažných stavů

P. Vyroubal¹, R. Hyšpler¹, A. Tichá¹, J. Samek², J. Cerman³, E. Havel³, J. Bajnárek¹, Z. Zadák¹

¹ Gerontologická a metabolická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

² Kardiochirurgická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Hamer, CSc.

³ Chirurgická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Alexander Ferko, CSc.

Souhrn: Cíl studie: Cílem předkládané práce byla snaha o objasnění role a významu hypocholesterolemie vznikající u nemocných v klinicky závažných stavech. Jedná se o monocentrickou, prospektivní klinickou studii. **Materiál a metody:** Do studie byly zařazeny 2 skupiny nemocných – jednak skupina pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, u kterých byla plánována revaskularizační operace bez použití mimotělního oběhu (n = 17), a jednak skupina nemocných, kteří utrpěli polytrauma (n = 19). Celkem bylo do studie zařazeno 36 nemocných. Mimo standardní biochemická vyšetření (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, C-reaktivní protein, total protein, albumin, prealbumin) bylo provedeno stanovení sterolů (β-sitosterol, campesterol, lathosterol, skvalen), interleukinu IL-6 a kortizolu. Dále byl proveden ACTH test a stanovena funkční zdatnost granulocytů pomocí testu oxidativního vzplanutí granulocytů. Odběry byly provedeny v den přijetí, 1., 4. a 8. den po výkonu. **Výsledky:** Ve sledovaných skupinách došlo k statisticky významnému poklesu celkového cholesterolu (TC) a LDL-cholesterolu s úpravou do výchozích hodnot v průběhu sledovaného období. Společně s poklesem celkového cholesterolu byl zaznamenán pokles jeho syntézy (lathosterol a poměr lathosterol/cholesterol). Byla pozorována vysoce signifikantní negativní korelace mezi IL-6 a celkovým cholesterolem. Přestože nebyla zjištěna porucha funkce nadledvin, byla nalezena signifikantně pozitivní korelace poměru lathosterol/cholesterol (jako markeru *de novo* syntézy) s kortizolem po ACTH stimulačním testu. V závislosti na hladině cholesterolu byla prokázána statisticky významná porucha baktericidie leukocytů pomocí stimulovaného testu oxidativního vzplanutí granulocytů. **Závěr:** U nemocných v akutních stavech dochází k poklesu endogenní syntézy cholesterolu. Míra syntézy cholesterolu negativně koreluje s plazmatickou hladinou IL-6. Míra endogenní syntézy cholesterolu pozitivně koreluje se syntézou kortizolu v nadledvinách a s baktericidní schopností granulocytů.

Klíčová slova: hypocholesterolemie – hypolipoproteinemie – SIRS – cytokiny – revaskularizace

Disturbance of synthesis of cholesterol and its precursors in clinically serious conditions

Summary: *Objective:* The aim of the study was to elucidate the role and importance of hypocholesterolemia in clinically serious conditions. It was a monocentric, prospective clinical study. *Material and Methods:* Two groups of patients were recruited to the study – one group were patients with coronary heart disease (CHD), who underwent miniinvasive cardiosurgical operation without extracorporeal circulation (n = 17) and one group of patients, who sustain polytrauma (n = 19). Thirty six patients were recruited into the study. We performed the determination of sterols (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglycerols), and their precursors (β-sitosterol, campesterol, lathosterol, skvalen), interleukin IL-6 and cortisol in the blood serum. The short version of ACTH stimulation test was performed. The oxidative burst of granulocytes was evaluated. The blood samples were taken on the day of admission, the first, the fourth and the eighth post-operative and post-traumatic day. *Results:* There was a significant decline of total cholesterol (TC) and LDL-cholesterol level with full recovery during observed period. There was a decline of cholesterol synthesis (lathosterol and lathosterol/cholesterol ratio) together with a decline of total cholesterol. There was a significantly negative correlation between IL-6 level and total cholesterol. Despite no confirmation of disturbance of adrenal function, there was a significantly positive correlation between lathosterol/cholesterol ratio (a *de novo* cholesterol synthesis marker) and cortisol level after the ACTH stimulation test. There was a significant breakdown of bactericidal function of granulocytes along with a decline of cholesterol level. *Conclusion:* There was decline of endogenous cholesterol synthesis in clinically serious conditions. The cholesterol synthesis rate is negatively influenced by IL-6 level. The rate of endogenous cholesterol synthesis positively correlated with cortisol production by the adrenals and with bactericidal function of granulocytes.

Key words: hypocholesterolemia – hypolipoproteinemia – SIRS – cytokine – cardiosurgery

Úvod

Cholesterol je esenciální komponentou většiny fosfolipidových membrán lidského organismu. Vyskytuje se jednak jako volný, jednak ve formě esterů cholesterolu a mastných kyselin. V plazmě je přítomen z 1/3 jako volný cholesterol a ze 2/3 ve formě esterů kyselin linole-

ové a olejové [1]. V některých buňkách jsou intracelulární zásoby cholesterolu tvořeny z jeho esterů s kyselinami olejovou, palmitovou a linolenovou. Cholesterol se dostává do organismu jak z vnějšího prostředí vstřebáním ze zažívacího traktu, tak jako produkt *de novo* syntézy z acetylkoenzymu

A (acetyl CoA). Absorpce cholesterolu je komplexní proces zprostředkovaný specifickými přenašeči kartáčového lemu enterocytů v jejunu. Rozhodujícím transportérem je Niemann-Pick C1 like 1 protein – NPC1L1 [2]. Na kartáčovém lemu enterocytů se exprimují také další transportéry, jako jsou

SR-BI [3], CD-36 [4] nebo aminopeptidáza N [5]. Jejich role však není dostatečně objasněna. Efektivita absorpce cholesterolu se pohybuje kolem 50–60 %, v závislosti na druhu potravy, a za den je absorbováno kolem 250–500 mg cholesterolu.

Za fyziologických okolností převyšuje syntéza *de novo* několikanásobně absorpci cholesterolu z potravy. Syntetizovat cholesterol dokáže, kromě bezjaderných erytrocytů, každá buňka lidského těla a produkt je obvykle vyhrazen k intracelulárnímu užití. Cholesterol vytvářený pro plazmatické lipoproteiny je syntetizován v játrech a v distální části tenkého střeva [6]. Klíčovým regulačním enzymem je 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktáza (HMG CoA-reduktáza). Kompletní biosyntéza cholesterolu čítá kolem 200 enzymatických procesů, proto využívají vyšší organismy cholesterol syntetizovaný nižšími organismy. Maximální syntéza cholesterolu se u zdravých lidí pohybuje v rozmezí 500–1 000 mg/den. V plazmě jsou cílovými přenašeči cholesterolu LDL lipoproteiny, které jsou důležitým zdrojem cholesterolu pro mnoho tkání. Některé typy buněk (steroidogenní a jaterní) jsou také schopné získat estery cho-

lesterolu z HDL partikulí použitím specifických povrchových receptorů – scavenger receptory třídy B typu I (SR-BI) [7].

Ve chvíli, kdy se organismus dostane do stresové situace (trauma, zánět apod.), jsou zvýšeny nároky na přísun cholesterolu. U řady onemocnění (infekce, popáleniny, trauma) byl pozorován prudký pokles hladin cholesterolu v plazmě (hladina celkového cholesterolu pod 3,0 mmol/l) [8–11]. V důsledku zánětu či operačního traumatu dochází k uniformní cytokinové reakci organismu – vyplavení prozánětlivých cytokinů typu TNF- α (tumor necrosis factor α), interleukinu IL-1, IL-6 apod., která se nazývá SIRS (systemic inflammatory response syndrom). Přibývá důkazů pro tvrzení, že zánětlivé cytokiny mohou ovlivňovat syntézu cholesterolu. Cholesterol je také základním stavebním kamenem v tvorbě stresových hormonů. Prvním krokem v biosyntéze steroidních hormonů je vytvoření pregnenolonu z cholesterolu. V klidu a během stresu je plazmatický cholesterol z 80 % donorem substrátu pro tvorbu kortizolu, zbývajících 20 % je syntetizováno *in situ* z acetátu a ostatních prekurzorů [12]. Experimentální studie ukázaly, že HDL je preferovaným cholesterolovým

zdrojem steroidogenního substrátu v nadledvinkách [13]. Předpokládá se, že pokles substrátu pro syntézu kortizolu by mohl vést k rozvoji nadledvinové insuficience. Hladinu cholesterolu mohou ovlivňovat i terapeutická aktivita a jiné situace. O hemodiluci bylo opakovaně diskutováno jako o příčině hypocholesterolemie. V nedávné studii nebyla nalezena žádná souvislost mezi hemodilucí a hypocholesterolemií u polytraumatizovaných nemocných [14]. Jinými způsoby pak může hladinu cholesterolu ovlivňovat terapie statiny [15], hypotermie, druh aplikované sedace, arteficiální nutrice či kontinuálně aplikovaný inzulin [16]. Stupeň hypocholesterolemie pravděpodobně koreluje se závažností onemocnění, morbiditou a mortalitou [17]. Není však zcela jasné, jakými mechanismy dochází k poklesu cholesterolu a zda je nízká hladina cholesterolu pouze epifenomenem závažných stavů či sehrává aktivní roli ve vývoji onemocnění.

Cíl studie

Cílem naší studie bylo:

1. sledovat trend vývoje závažných hypocholesterolemií v závislosti na charakteru metabolismu cholesterolu pacientů v akutních stavech,
2. objasnit vliv předpokládané hypocholesterolemie na funkci nadledvin ve smyslu syntézy stresových hormonů (kortizolu),
3. objasnit vliv předpokládané hypocholesterolemie na baktericidní funkci granulocytů.

Soubor a metoda

Jedná se o monocentrickou, prospektivní studii, do které bylo zařazeno celkem 36 konsekutivně přicházejících pacientů a ve které byly sledovány předem vybrané 2 skupiny nemocných. První skupinu tvořili pacienti s koronární aterosklerózou, kteří podstoupili miniinvasivní revaskularizační kardiologický výkon bez použití mimotělního oběhu (zde byl stresovou zátěží chirurgický výkon). Celkem bylo zapo-

Tab. 1. Charakteristika skupin.

	Skupina traumat	Skupina kardiochirurgie
počet pacientů	19	17
muži	13	15
ženy	6	2
věk (průměr $\pm$ SD)	36 $\pm$ 17	65,7 $\pm$ 8,7
ICHs	0	17
hypertenze	0	12
DM 2. typu	0	4
HLP	0	17
HLP terapie	0	17
BMI (průměr $\pm$ SD)	24,8 $\pm$ 2,2	26,7 $\pm$ 2,5
APACHE II (průměr $\pm$ SD)	20 $\pm$ 6	14 $\pm$ 2,4
NISS (průměr $\pm$ SD)	39,2 $\pm$ 9,1	0

SD – standardní odchylka, ICHs – ischemická choroba srdeční, DM 2. typu – diabetes mellitus 2. typu, HLP – hyperlipoproteinemie, HLP terapie – hypolipidemická terapie, BMI – body mass index, APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, NISS – New Injury Severity Score

jeno 17 kardiologických nemocných, kteří byli po celou dobu studie hospitalizováni. Druhou skupinu představovalo 19 nemocných, kteří utrpěli polytrauma v rámci dopravní nehody. Pacienti byli hospitalizováni na JIP Kardiologické kliniky FN Hradec Králové a na JIP Chirurgické kliniky FN Hradec Králové. Charakteristika jednotlivých skupin je uvedena v tab. 1. Předpokladem bylo, že se nemocní uvedených skupin budou, z hlediska vývoje trendů změn parametrů metabolismu cholesterolu, chovat podobně. Ve skupině kardiologických nemocných se předpokládalo, že u nich bude zajištěna nutrice p.o. příjmem stravy následující den po operaci (to bylo u všech nemocných dosaženo aplikací diety s regulovaným příjmem cholesterolu – dieta č. 9 diabetická), u nemocných ve skupině polytraumat nebylo možné dopředu naplánovat způsob zajištění nutrice, takže byla realizována kombinovaným způsobem parenterálně a enterálně [v průměru byla většina nemocných od 2. dne ($2,1 \pm \text{SD } 0,74$ dne) zajištěna parenterální výživou s tukovou emulzí, od 4. dne ($4,36 \pm \text{SD } 1,61$ dne) k ní pak byla postupně přidávána p.o. strava s postupným přechodem na plný p.o. příjem].

K porovnání obvyklých koncentrací sterolů za tzv. „normálních“ okolností, tj. bez stresové zátěže, byla jednorázově odebrána krev skupině dárců bez kardiovaskulárního onemocnění (celkem 100 probandů). U pacientů kardiologické skupiny bylo již na vstupu počítáno s konkomitantní terapií ovlivňující metabolismus cholesterolu (statiny) a dle protokolu užívali nemocní tuto terapii do posledního dne před operací. Následně byla tato medikace navracena do terapie, a to 2. pooperační den. Všichni kardiologičtí nemocní užívali bez výjimky statiny (terapie byla nasazena odborným kardiologem řádově řadu týdnů před přijetím do nemocnice, tato terapie nebyla měněna v průběhu studie), a to atorvastatin v průměrné dávce

20 mg/den anebo simvastatin v průměrné dávce 25 mg/den. Všichni nemocní udělili písemně tzv. informovaný souhlas s účastí v studii. Protokol studie byl schválen etickou komisí FN Hradec Králové.

Vylučující kritéria byla následující: plánovaná další operace po dobu 8 dnů od zařazení nemocného do studie, jaterní dysfunkce (více než trojnásobný vzestup hodnot jaterních testů), přechod miniinvasivního výkonu na operaci v mimotělním oběhu, diabetes mellitus 1. typu na inzulínu, šokový stav vyžadující kardiopulmonální resuscitaci.

Odběry pro studii proběhly v den 0 – D0 (příjem na kardiologickou kliniku, den traumatu – odběry byly provedeny bezprostředně po přijetí do nemocnice, tj. do 60 min od vzniku úrazu). Předpokládalo se, že poměry koncentrací sterolů budou odpovídat normální situaci pacienta (u traumatu se vzhledem ke krátké době od vzniku neočekává ovlivnění plazmatických hladin sterolů stresovou zátěží). Následně byl proveden odběr v den 1 – D1 (1. pooperační a potraumatický den), v den 4 – D4 (4. pooperační a potraumatický den) a v den 8 – D8 (8. pooperační a potraumatický den).

Laboratorně byla provedena následující vyšetření: celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, TAG

(triacylglyceridy), koncentrace C-reaktivního proteinu, celkový protein, albumin, prealbumin (analýzátor Modular – F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilej, Švýcarsko), dále byly analyzovány markery syntézy cholesterolu (skvalen, lathosterol) a markery absorpce cholesterolu (campesterol, sitosterol) po Abell-Kendallově extrakci a derivatizaci na trimetylsilylery, a to pomocí plynové chromatografie s hmotnostní detekcí (GS-MS přístroj TurboMass, Perkin Elmer, Waltham, USA). Stanovení interleukinu IL-6 bylo provedeno pomocí metody ELISA (Quantikine HS Heman IL-6), následoval test funkční zdatnosti nadledvin bez stimulace a 60 min po stimulaci 0,250 µg ACTH (Synacten, Novartis, Švýcarsko; analýzátor Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, USA) a test funkční zdatnosti granulocytů „oxidative burst test“ (průtokový cytometr Beckman Coulter, Inc., Brea, USA).

V den 0 byl analyzován vzorek na koncentrace sterolů, C-reaktivní protein, albumin, total protein a prealbumin. V den 1 byly provedeny odběry stejné jako v den 0, navíc byly stanoveny hladiny inzulínu a IL-6 a byl proveden test oxidativního vzplanutí leukocytů. V den 4 byl proveden odběr ve stejném rozsahu jako v den 1 a test funkce nadledvin za pomoci synacte-

Tab. 2. Výchozí koncentrace cholesterolu a prekurzorů cholesterolu – deskriptivní statistika (data jsou prezentována jako průměr a $\pm$ SD – standardní odchylka).

	dárci krve	skupina kardiologie	skupina traumat
	průměr $\pm$ SD	průměr $\pm$ SD	průměr $\pm$ SD
TC (mmol/l)	4,93 $\pm$ 1,1	3,56 $\pm$ 1,13	2,96 $\pm$ 0,97
skvalen (µmol/l)	1,17 $\pm$ 0,91	2 $\pm$ 0,95	1,97 $\pm$ 1,19
lathosterol (µmol/l)	7,77 $\pm$ 4,9	3 $\pm$ 1,74	4,3 $\pm$ 1,99
campesterol (µmol/l)	10,26 $\pm$ 4,25	4,52 $\pm$ 1,87	3,71 $\pm$ 1,55
β-sitosterol (µmol/l)	5,05 $\pm$ 2,56	3,41 $\pm$ 1,39	2,92 $\pm$ 1,52
poměr skvalen/TC ($\times 10^{-3}$)	0,24 $\pm$ 0,18	0,62 $\pm$ 0,37	0,63 $\pm$ 0,4
poměr lathosterol/TC ($\times 10^{-3}$)	1,63 $\pm$ 1,03	0,87 $\pm$ 0,41	1,43 $\pm$ 0,66
poměr campesterol/TC ($\times 10^{-3}$)	2,15 $\pm$ 0,91	1,34 $\pm$ 0,59	1,25 $\pm$ 0,52
poměr β-sitosterol/TC ($\times 10^{-3}$)	1,05 $\pm$ 0,53	1,03 $\pm$ 0,49	0,97 $\pm$ 0,42
TC – celkový cholesterol			

Tab. 3. Koncentrace cholesterolu a prekurzorů cholesterolu ve skupině traumat (data jsou prezentována jako průměr a $\pm$ SD – standardní odchylka).

	Den 0 průměr $\pm$ SD	Den 1 průměr $\pm$ SD	Den 4 průměr $\pm$ SD	Den 8 průměr $\pm$ SD	Statistické signifikance
TC (mmol/l)	2,96 $\pm$ 0,97	2,43 $\pm$ 0,65	3,04 $\pm$ 0,71	3,67 $\pm$ 0,73	a, c, d, e, f
HDL (mmol/l)	0,75 $\pm$ 0,26	0,79 $\pm$ 0,31	0,58 $\pm$ 0,24	0,49 $\pm$ 0,26	b, c, d, e
LDL (mmol/l)	1,79 $\pm$ 0,72	1,23 $\pm$ 0,67	1,48 $\pm$ 0,56	2,14 $\pm$ 1,03	a, e, f
TAG (mmol/l)	1,07 $\pm$ 0,46	1,14 $\pm$ 0,55	1,58 $\pm$ 0,85	2,01 $\pm$ 1,17	c, e
skvalen (μ mol/l)	1,97 $\pm$ 1,19	1,48 $\pm$ 0,84	1,45 $\pm$ 0,6	1,33 $\pm$ 0,55	a, b, c
lathosterol (μ mol/l)	4,3 $\pm$ 1,99	3,16 $\pm$ 1,21	4,06 $\pm$ 1,76	4,27 $\pm$ 1,62	a, d, f
campesterol (μ mol/l)	3,71 $\pm$ 1,55	3,42 $\pm$ 0,82	4,35 $\pm$ 1,56	5,03 $\pm$ 2,17	a, c
β -sitosterol (μ mol/l)	2,92 $\pm$ 1,52	3,39 $\pm$ 1,41	7,42 $\pm$ 5,47	10,43 $\pm$ 7,46	b, c, d, e
poměr skvalen/TC ($\times 10^{-3}$)	0,63 $\pm$ 0,4	0,61 $\pm$ 0,32	0,5 $\pm$ 0,24	0,4 $\pm$ 0,24	c, e
poměr lathosterol/TC ($\times 10^{-3}$)	1,43 $\pm$ 0,65	1,31 $\pm$ 0,47	1,34 $\pm$ 0,7154	1,18 $\pm$ 0,45	
poměr campesterol/TC ($\times 10^{-3}$)	1,25 $\pm$ 0,52	1,46 $\pm$ 0,4	1,46 $\pm$ 0,48	1,43 $\pm$ 0,61	
poměr β -sitosterol/TC ($\times 10^{-3}$)	0,97 $\pm$ 0,42	1,48 $\pm$ 0,78	2,44 $\pm$ 1,56	3,03 $\pm$ 2,11	b, c, d, e

TC – celkový cholesterol, TAG – triacylglyceroly

Statistické signifikace ($p < 0,05$): **a** – den 0 vs den 1, **b** – den 0 vs den 4, **c** – den 0 vs den 8, **d** – den 1 vs den 4, **e** – den 1 vs den 8, **f** – den 4 vs den 8

nového testu. V den 8 byly provedeny stejné odběry jako v den 1. U nemocných na totální parenterální výživě byly odběry provedeny 1 hod po přerušení aplikace výživy.

Statistika

Výsledky byly zpracovány statistickým programem Sigmapstat 3.1 (Systat software, USA). Ke zpracování dat byla použita One Way Anova repeated measures (Holm-Sidak test), dále test lineární regrese se stanovením koeficientu determinace. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v tab. 2–6.

Všichni pacienti v obou sledovaných skupinách měli vysoce statisticky významné rozdíly v hodnotách hladiny celkového cholesterolu (TC) ve všech sledovaných dnech, a to tak, že v D1 došlo k prudkému poklesu hladiny TC s postupnou úpravou hladin v průběhu 8 sledovaných dnů. Obdobné byly výsledky i v měřených hodnotách LDL-cholesterolu (low-density lipoprotein cholesterol). Hladiny HDL-cholesterolu (high-density lipoprotein cholesterol) byly nízké již v počáteční fázi sledování a v celém období sledování

byl zřejmý sestupný trend ve skupině traumat, který byl vysoce statisticky významný mezi D0 vs D4, D0 vs D8, D1 vs D4 a D1 vs D8. Ve skupině kardiochirurgické byly zaznamenány statisticky významné změny v HDL-cholesterolu mezi D0 vs D8 a D1 vs D8. I zde byl znatelný sestupný trend v hladinách HDL-cholesterolu. V oblasti prekurzorů endogenní syntézy cholesterolu byl v obou skupinách pozorován obdobný průběh hladin jako v hodnotách celkového a LDL-cholesterolu, přičemž statistické významnosti změn bylo dosaženo v kardiochirurgické skupině v hladinách skvalenu D0 vs D8,

Tab. 4. Koncentrace markerů nutrice a zánětu ve skupině traumat (data jsou prezentována jako průměr a $\pm$ SD – standardní odchylka).

	Den 0 průměr $\pm$ SD	Den 1 průměr $\pm$ SD	Den 4 průměr $\pm$ SD	Den 8 průměr $\pm$ SD	Statistické signifikance
IL-6 (ng/l)		118,98 $\pm$ 64,12	88,03 $\pm$ 42,84	45,63 $\pm$ 35,3	e, f
kortizol I (nmol/l)			515,56 $\pm$ 234,3		
kortizol II (nmol/l)			927,39 $\pm$ 229,11		
CRP (mg/l)	20,38 $\pm$ 65,16	111,22 $\pm$ 78,97	149,9 $\pm$ 70,79	102,84 $\pm$ 74,58	a, b, c
TP (g/l)	51,52 $\pm$ 14,78	46,8 $\pm$ 8,79	49,66 $\pm$ 8,95	57,52 $\pm$ 9,52	
albumin (g/l)	31,05 $\pm$ 9,6	28,46 $\pm$ 5,33	27,46 $\pm$ 5,72	30,48 $\pm$ 6,99	
prealbumin (g/l)	0,22 $\pm$ 0,11	0,19 $\pm$ 0,05	0,13 $\pm$ 0,06	0,2 $\pm$ 0,09	b, d, f
stimulovaný burst test (%)		95,5 $\pm$ 3,51	84,1 $\pm$ 15,75	80,31 $\pm$ 15,5	d, e

TP – celkový protein

Statistické signifikace ($p < 0,05$): **a** – den 0 vs den 1, **b** – den 0 vs den 4, **c** – den 0 vs den 8, **d** – den 1 vs den 4, **e** – den 1 vs den 8, **f** – den 4 vs den 8

Tab. 5. Koncentrace cholesterolu a prekurzorů cholesterolu ve skupině kardiocirurgické (data jsou prezentována jako průměr a ± SD – standardní odchylka).

	Den 0 průměr ± SD	Den 1 průměr ± SD	Den 4 průměr ± SD	Den 8 průměr ± SD	Statistické signifikance
TC (mmol/l)	3,56 ± 1,13	2,69 ± 0,79	3,53 ± 0,71	4,1 ± 0,56	a, c, d, e, f
HDL (mmol/l)	0,86 ± 0,32	0,88 ± 0,23	0,81 ± 0,23	0,69 ± 0,15	c, e
LDL (mmol/l)	2,18 ± 0,69	1,4 ± 0,71	1,9 ± 0,69	2,66 ± 0,58	a, c, d, e, f
TAG (mmol/l)	1,58 ± 0,78	1 ± 0,42	1,52 ± 0,36	1,81 ± 0,66	a, d, e
skvalen (μmol/l)	2 ± 0,95	1,9 ± 0,64	1,93 ± 0,73	1,84 ± 0,94	c, e
lathosterol (μmol/l)	3 ± 1,74	2,9 ± 1,19	3,97 ± 1,95	5,97 ± 3,72	a, e
campesterol (μmol/l)	4,52 ± 1,87	3,66 ± 1,6	4,07 ± 1,54	4,51 ± 1,79	e
β-sitosterol (μmol/l)	3,41 ± 1,39	3,08 ± 1,24	3,31 ± 1,28	3,25 ± 1,49	c
poměr skvalen/TC (× 10 ⁻³)	0,62 ± 0,37	0,73 ± 0,22	0,56 ± 0,2	0,46 ± 0,23	c, d, e
poměr lathosterol/TC (× 10 ⁻³)	0,87 ± 0,4	1,12 ± 0,43	1,11 ± 0,48	1,44 ± 0,93	a, c, d, e
poměr campesterol/TC (× 10 ⁻³)	1,33 ± 0,59	1,43 ± 0,71	1,19 ± 0,52	1,12 ± 0,47	
poměr β-sitosterol/TC (× 10 ⁻³)	1,03 ± 0,49	1,23 ± 0,61	0,97 ± 0,45	0,8 ± 0,38	

TC – celkový cholesterol, TAG – triacylglyceroly

Statistické signifikace (p < 0,05): **a** – den 0 vs den 1, **b** – den 0 vs den 4, **c** – den 0 vs den 8, **d** – den 1 vs den 4, **e** – den 1 vs den 8, **f** – den 4 vs den 8

D1 vs D8 a v hladinách lathosterolu v D0 vs D1 a D1 vs D8. Ve skupině polytraumat bylo dosaženo statisticky významné změny v hladinách skvalenu mezi D0 vs D1, D4 a D8 a v hladinách lathosterolu mezi D0 vs D1 a D1 vs D4. Z pohledu endogenní syntézy cholesterolu nebyla zaznamenána statisticky významná změna v poměru lathosterol/cholesterol ve skupině polytraumat, ve skupině kardiocirurgické bylo dosaženo statistické významnosti D0 vs D1 a D8, D1 vs D4 a D8. V absorpci cholesterolu, vyjádřené hladinami β-sitosterolu, byl zaznamenán statisticky významný vzestupný

trend ve skupině polytraumat mezi D0 vs D4 a D8 a D1 vs D4 a D8 (nemocní byli zatíženi p.o. příjmem dietou č. 0 v průměru od 6. dne po traumatu, do té doby byla drtivá většina nemocných živena parenterálně). Ve skupině kardiocirurgické nebyla zaznamenána žádná statisticky významná změna v hladinách β-sitosterolu (nemocní byli zatíženi p.o. příjmem diety č. 9 od 2. pooperačního dne). V poměru sitosterol/cholesterol se projevila změna identická s hladinami β-sitosterolu u skupiny polytraumat. V sledování závislosti syntézy cholesterolu na baktericidní

schopnost leukocytů bylo pomocí stimulovaného burst testu zjištěno statisticky signifikantní snížení schopnosti tvorby kyslíkových radikálů v obou sledovaných skupinách. Dynamika změn v hladinách interleukinu IL-6 korespondovala se stresovou zátěží a bylo dosaženo statisticky významných změn v obou skupinách nemocných.

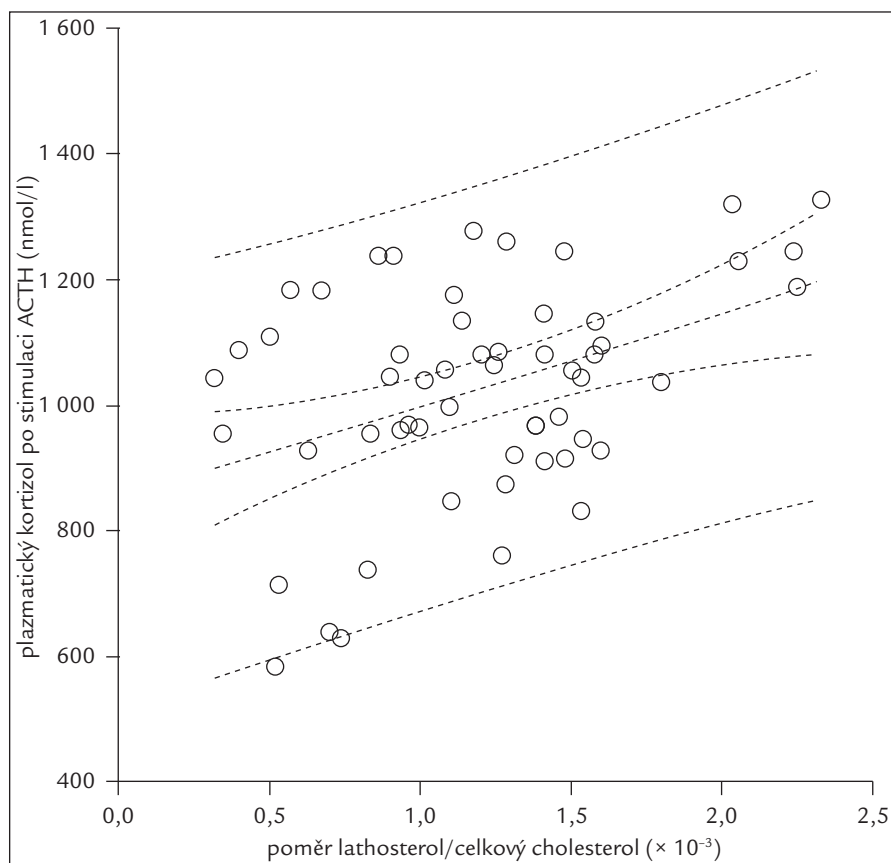
V syntéze bílkovin akutní fáze (CRP) došlo k identickým statisticky významným změnám jako v produkci IL-6 s vzestupem během prvních 4 dnů a následným postupným poklesem hladin. Jedním z cílů studie bylo prokázat absolutní či relativní nadledvin-

Tab. 6. Koncentrace markerů nutrice a zánětu ve skupině kardiocirurgické (data jsou prezentována jako průměr a ± SD – standardní odchylka).

	Den 0 průměr ± SD	Den 1 průměr ± SD	Den 4 průměr ± SD	Den 8 průměr ± SD	Statistické signifikance
IL- (ng/l)	8,84 ± 13,02	130,2 ± 65,07	70,32 ± 64,09	16,27 ± 19,69	a, b, d, e, f
kortizol I (nmol/l)			671,1 ± 186,33		
kortizol II (nmol/l)			515,56 ± 234,3		
CRP (mg/l)	6,75 ± 18,53	90 ± 42,78	145,71 ± 92,54	36,77 ± 21,55	a, b, d, e, f
TP (g/l)	60,44 ± 9,25	56,88 ± 4,53	62,26 ± 5,22	67,05 ± 5,01	c, d, e, f
albumin (g/l)	37,25 ± 5,13	33,34 ± 2,95	35,03 ± 3,62	37,38 ± 4,26	a, e
prealbumin (g/l)	0,25 ± 0,07	0,22 ± 0,06	0,21 ± 0,26	0,22 ± 0,07	
stimulovaný burst test (%)	96,3 ± 0,01	93,76 ± 3,18	89,3 ± 7,91	82,6 ± 6,21	e, f

TP – celkový protein

Statistické signifikace (p < 0,05): **a** – den 0 vs den 1, **b** – den 0 vs den 4, **c** – den 0 vs den 8, **d** – den 1 vs den 4, **e** – den 1 vs den 8, **f** – den 4 vs den 8



Obr. 1. Regresní porovnání mezi markerem syntézy cholesterolu (plazmatický lathosterol/celkový cholesterol) a ACTH (adrenokortikotropním hormonem) stimulovaným kortizolem.

kovou insuficienci ve vztahu k syntéze cholesterolu. To nebylo v námi naměřených hodnotách synactenového testu, prováděného v D4, potvrzeno. Nicméně byla nalezena pozitivní statisticky významná korelace mezi markerem syntézy cholesterolu (lathosterol/cholesterol) a ACTH stimulovaným kortizolem (obr. 1).

Diskuze

V naší studii došlo u všech nemocných k poklesu plazmatických hladin celkového cholesterolu v prvních 24 hod s postupnou úpravou hladin v průběhu 8denního měření. Při testování vztahu hladiny cholesterolu k závažnosti onemocnění (vyjádřeno jako APACHE II) nebyla nalezena signifikantní závislost. Nicméně byla-li srovnána závažnost onemocnění s markery endogenní syntézy cholesterolu (vyjádřeno jako lathosterol a poměr lathosterol/cholesterol), byla statisticky signifikantní závislost nalezena. Lze

tedy říci, že čím je závažnější vstupní klinický stav, tím pomaleji se cholesterol syntetizuje a opačně, z úrovně endogenní syntézy cholesterolu lze předpovědět závažnost klinického stavu. Přestože se obě sledované skupiny zásadně lišily věkovou strukturou, byl zaznamenán stejný výše zmíněný trend ve vývoji jednotlivých parametrů. Tento fakt dokládá univerzálnost této reakce bez ohledu na úroveň vstupních hodnot a s tím spojených věkově závislých rozdílů v metabolismu cholesterolu. Vstupní plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů (TAG) byly v obou sledovaných skupinách nízké ve srovnání s běžnými plazmatickými hladinami v české populaci. Ve skupině kardiokirurgických nemocných se zdá být vysvětlením nízkých vstupních hladin souběžná terapie statiny (100% konsekutivně přijatých nemocných bylo léčeno hypolipidemikem). Ve srovnání s daty ze sledování kardio-

vaskulární farmakoterapie v České republice by se dalo vyvodit, že došlo ke zlepšení adherence k hypolipidemické terapii jak nemocných, tak spádových internistů či kardiologů [18]. Jedním z možných faktorů, ovlivňujících nízké vstupní plazmatické hladiny celkového, LDL-, HDL-cholesterolu a TAG ve skupině polytraumatizovaných, byla hemodiluce, užívaná v přednemocniční péči u těchto nemocných, a posthemoragická anémie. Hodnoty hematokritu (HKT) v den přijetí byly ve skupině traumat u mužů v průměru 0,315 ($\pm$ SD 0,08), což činilo 67% fyziologických hodnot HKT (tj. průměr 0,47), a u žen v průměru 0,254 ($\pm$ SD 0,07), což činilo 60,4% z fyziologického rozmezí (tj. 0,42). Při kompenzaci cholesterolemie na normální hodnoty hematokritu (tj. celkový cholesterol by byl ve skupině traumat u mužů 4,8 mmol/l a u žen 3,8 mmol/l) lze konstatovat, že vstupní hypocholesterolemie ve skupině traumat byla způsobena hemodilucí. Nicméně při pátrání po příčině prudkého poklesu hladiny celkového cholesterolu 1. den po operaci či úrazu jsme testovali závislost na množství podaných tekutin. Nebyla nalezena statisticky významná hodnota závislosti v hladinách cholesterolu a jeho prekurzorů na kumulativní dávce podaných tekutin. Vysvětlení rozvoje hypocholesterolemie bude pravděpodobně multifaktoriální.

Ve skupině kardiokirurgických nemocných bylo jistě jednou z příčin poklesu hladin cholesterolu na začátku sledovaného období přerušeni p.o. příjmu stravy, a tím i dodávky exogenního cholesterolu (to bylo v den operace a den následující bezprostředně po operaci). Skupina polytraumatizovaných nemocných již nebyla tak homogenní a kromě přerušeni p.o. příjmu na více než 4 dny mohla sehrát svoji roli i aplikace parenterální výživy s nízkým obsahem cholesterolu.

Intervenční a epidemiologické studie, zabývající se vztahem cholesterolu a aterosklerózy, dokládají, že optimální hladina celkového cholesterolu

v plazmě je do 4,5–5,0 mmol/l. V době působení infekce, velkého traumatu či operace dochází k zásadním změnám v potřebě steroidů a možnostech jejich syntézy a uvolňování do oběhu. V naší studii jsme pozorovali statisticky významný vzestup hladiny interleukinu 6 (IL-6), a to bezprostředně po vzniku úrazového či operačního infarktu. U nekomplikovaných stavů vrcholila tato cytokinová aktivita 1. den měření s postupným poklesem směrem k normálním hladinám na konci sledovaného období. Současně jsme našli statisticky významnou negativní korelaci mezi interleukinem IL-6 a hladinou celkového cholesterolu. Potvrzuje to předpoklad, že cytokiny jsou jedním z významných faktorů ovlivňujících metabolismus cholesterolu. Zánětlivé cytokiny jsou schopny up-regulace aktivity LDL receptorů na hepatocytech, což vede ke snížení koncentrace LDL lipoproteinů v důsledku zvýšeného katabolismu LDL částic [19,20]. Interleukin IL-6 a TNF- α stimulují *in vivo* jaterní lipogenezi [21], a to cestou vzestupu aktivity lipogenetického enzymu acetyl-CoA karboxylázy a syntézy mastných kyselin. V souladu s některými literárními údaji [22] v naší práci byl také nalezen pokles endogenní syntézy cholesterolu, čímž se potvrdil předpoklad, že k poklesu cholesterolu v prvních dnech po závažném infarktu dochází mimo jiné (zmíněno výše) i v důsledku suprese endogenní syntézy cholesterolu. Tento závěr podporuje námi prokázaná statisticky významně pozitivní korelace mezi hladinou IL-6 a poměrem lathosterol/cholesterol (jakožto markeru *de novo* syntézy cholesterolu).

Jednou z významných patofyziologických cest rozvoje hypocholesterolemie u akutně nemocných může být snížení proteosyntézy bílkovin, tj. proteosyntézy apoproteinů, stavebních kamenů lipoproteinů. Pokles syntézy apoproteinů byl prokázán na populaci jaterních buněk, které byly vystaveny působení TNF- α , IL-1 a IL-6 [23]. V klinické studii byla prokázána, u kriticky ne-

mocných na chirurgické JIP, nepřímá korelace mezi IL-6 a apolipoproteinem A1 (APO-A1) [24].

Předpokladem naší studie bylo, že vstupní hladina cholesterolu bude v kardiokirurgické skupině ovlivněna souběžnou terapií hypolipidemiky. Hypolipidemika užívala 100 % nemocných, a to do posledního dne před 1. měřením v D0, a dle protokolu se tato terapie vracela 2. pooperační den. Pacienti užívali bez výjimky statiny, z toho byl v 82 % atorvastatin v průměrné dávce 20 mg/den a v 18 % simvastatin v průměrné dávce 25 mg/den. Nicméně z pohledu dynamiky změn v hladinách cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a v markerech endogenní syntézy cholesterolu nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v jednotlivých dnech mezi kardiokirurgickou skupinou a skupinou s polytraumaty. Prudký pokles 1. den s postupným vzestupem k výchozím hodnotám byl zaznamenán bez výjimky u všech nemocných bez ohledu na užívání hypolipidemické terapie. Vzhledem ke krátké době vysazení hypolipidemika (dle protokolu užívali nemocní hypolipidemikum do posledního dne před operací a medikace byla vrácena 2. pooperační den) a biologickému poločasům statinů (střední eliminační poločas atorvastatinu z plazmy je u člověka přibližně 14 hod, poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20–30 hod, biologický poločas simvastatinu 2,0 hod – zdroj Summary of product characteristics) není pravděpodobné, že by tento fakt zásadně ovlivnil metabolismus cholesterolu. Navíc, pakliže by se mělo vysazení hypolipidemické terapie projevit na plazmatických hladinách sterolů, pak by došlo k přesně opačnému trendu, než byl pozorován – tedy ke vzestupu syntézy cholesterolu a jeho prekurzorů. Data dostupná v literatuře naznačují, že pacienti užívající statiny (inhibitory hydroxymetyl glutaryl CoA-reduktázy) mohou z této terapie v době závažného profitovat. Vzhledem k tomu, že velké operační trauma, stejně tak jako

úrazové trauma, navozuje podobnou cytokinovou reakci se SIRS, dal by se očekávat příznivý vliv na obě skupiny nemocných. Za tzv. pleiotropní efekt statinů je považován jejich protizánětlivý, antioxidační, imunomodulační, antiapoptotický, antiproliferativní, antitrombotický a konečně i endotel protektivní efekt [15]. Literatura uvádí, že přestože pacienti se sepsí vstupující do studie se statinem měli více komorbidit, stupeň závažnosti sepse byl ve skupině léčené statinem menší než v té, která statin neužívala [25].

Ve studii byla kromě hypolipidemik užitá ještě konkomitantní terapie antikoagulancii (nízkomolekulární heparin – low molecular weight heparin – LMWH), a to v jednotné preventivní dávce 0,4–0,6 mg Clexane 1krát denně od 1. pooperačního dne po dobu 3 dnů od operace, během výkonu 5 000–8 000 j. nefrakcionovaného heparinu. Přestože je v literatuře popisována interference metabolismu, resp. hladin cholesterolu s terapií antikoagulancii [26] (může docházet ke vzestupu internalizace LDL a VLDL lipoproteinů, který je následován poklesem v hladině sérového cholesterolu), domníváme se, že dávka podaná periprocedurálně byla natolik nízká, že je nepravděpodobné, aby zásadním způsobem ovlivnila metabolismus cholesterolu. Toto tvrzení podporuje i fakt, že průběh hladin sterolů byl v obou sledovaných skupinách identický, byť jedna ze skupin nedostávala antikoagulační terapii. Simultánně s poklesem celkového cholesterolu došlo v naší studii k poklesu HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu. Zatímco LDL-cholesterol se reparaoval v čase symetricky s celkovým cholesterolem, reparace HDL-cholesterolu nebyla v období měření zaznamenána, respektive hladina spíše trendově klesala. Nízká hladina HDL-cholesterolu je považována za jeden z důležitých rizikových faktorů rozvoje infekčních komplikací chirurgických nemocných [27]. Pokles hladiny HDL-cholesterolu může souviset s vysokou koncentrací fosfo-

lipázy A2 [22] nebo snížením exprese genu pro ATP-binding cassette transporter 1 [28]. Lipoproteiny, zvláště pak HDL-cholesterol, váží a neutralizují lipopolysacharidy. Hypolipidemie snižuje vazebnou kapacitu pro lipopolysacharid (LPS) – endotoxin vázající lipopolysacharidový protein (LBP – lipopolysacharid binding protein) – vedoucí k vazbě CD 14 komplexu a aktivaci mononukleárů [29]. Naopak vazba LPS na lipoproteiny usnadňuje dodání LPS do hepatocytů k detoxikaci [30]. Tyto poznatky by mohly mít klinické důsledky. Aplikace rekonstituovaného HDL v experimentu na zvířecím modelu snížila produkci TNF- α po podání LPS [31]. Podobné výsledky zaznamenány i na prasečím modelu se směsí lipoproteinových fosfolipidů, včetně zlepšení vybraných hemodynamických parametrů [32], a následně při humánních experimentech sledujících protizánětlivý efekt a vybrané koagulační parametry [33]. Kromě výše zmíněné vazby lipopolysacharidů by se hypocholesterolemie mohla uplatňovat i ve vztahu k nespecifickým obranným mechanismům proti bakteriím.

Jednou z hypotéz naší studie byl předpoklad, že v průběhu velké stresové zátěže organismu dochází ke změně schopnosti tvorby superoxidových iontů fagocytárních buněk, jejichž konečné produkty jsou vysoce toxické pro mikroorganismy a jsou podstatou baktericidie. Výsledky ukázaly signifikantně sníženou schopnost oxidativního vzplanutí, tj. sníženou baktericidii fagocytárních buněk. Tento nálezný zvyšuje míru pochopení vztahu hypocholesterolemie a snížené obranyschopnosti organismu.

Hypocholesterolemie v kritickém stavu bývá spojena s hypertriacylglycerolemií. Tento jev je vysvětlován vzestupem VLDL (very low density lipoprotein) v důsledku vzestupu jaterní lipogeneze a snížením clearance triacylglycerolů (TAG). Příčinou vzestupu jaterní lipogeneze je působení cytokinů TNF- α a IL-6 [34]. V naší studii byl zaznamenán statisticky významný po-

kles hladiny TAG 1. den po operaci ve skupině kardiochirurgické s postupnou normalizací hladiny bez toho, že by hladina TAG přesáhla předepsanou normu. Hladiny TAG ve skupině polytraumat byly pravděpodobně ovlivněny aplikací parenterální výživy s tukovými emulzemi, proto nejsou změny v této skupině reprezentativní a hodnotitelné. V naší studii nebyla používána žádná liposolubilní konkomitantní terapie, která by ovlivnila konečné hladiny TAG. Význam literárně popisované hypertriacylglycerolemie není znám, nicméně v současné době se doporučuje přísná monitorace hladiny TAG a v případě jejího vzestupu snížení dodávky propofolu nebo tukových emulzí v parenterální výživě.

Ukazuje se, že hypocholesterolemie může být součástí negativní odpovědi akutní fáze onemocnění. V naší studii jsme pozorovali významné změny v hladinách C-reaktivního proteinu (CRP), celkového proteinu (TP – total protein) a albuminu. Vzestup zánětlivých markerů (CRP) a naopak propad negativních markerů zánětu (TP, albumin) jsou vysvětlovány poklesem syntézy jaterních a plazmatických bílkovin a přesmykem proteosyntetické aktivity ve prospěch zánětlivých bílkovin v důsledku cytokiny zprostředkované zánětlivé odpovědi organismu [35].

Nadledvinky nemohou skladovat kortizol, proto při zvýšené potřebě nadledvinkových hormonů při zátěži organismu dochází ke stimulaci kůry nadledvin vyplaveným ACTH (adrenokortikotropní hormon). Cholesterol je hlavním prekurzorem steroidní biosyntézy. Předpokládá se, že pokles substrátu pro syntézu kortizolu v době zvýšené poptávky vede k rozvoji relativní nadledvinkové insuficience. V naší studii jsme nezaznamenali ani absolutní ani relativní nadledvinkovou insuficienci. Byla nicméně nalezena signifikantní pozitivní korelace poměru lathosterol/cholesterol (jako markeru *de novo* syntézy cholesterolu) s kortizolem po ACTH stimulačním testu, což

dokazuje, že míra syntézy cholesterolu v těle měla pozitivní efekt na syntézu kortizolu v nadledvinkách. K rozvoji nadledvinkové insuficience bude pravděpodobně zapotřebí hlubší pokles v hladinách celkového a HDL-cholesterolu, jak naznačují práce některých autorů [36]. Jako diskriminační hladinu celkového plazmatického cholesterolu pro rozvoj nadledvinkové insuficience lze považovat hodnotu kolem 2,5 mmol/l.

Závěr

Závěrem lze říci, že cholesterol se jeví v klinicky závažných stavech jako podmiňně esenciální nutrient. V rámci řešeného projektu jsme našli ve všech testovaných skupinách statisticky významný pokles celkového, LDL- i HDL-cholesterolu, a to bez výjimky.

Potvrdili jsme kauzální souvislost prozánětlivého cytokinu typu IL-6 s plazmatickou hladinou celkového, LDL- a HDL-cholesterolu. Vysvětlením prudkého poklesu v plazmatických hladinách celkového cholesterolu lze mimo jiné vysvětlit supresi endogenní syntézy cholesterolu. Intenzita endogenní syntézy cholesterolu je závislá na závažnosti onemocnění. Nižší hladiny lathosterolu a poměru lathosterol/cholesterol (jako markeru endogenní syntézy cholesterolu) byly spojeny s vyšším APACHE II. Ačkoli jsme v naší studii neprokázali poruchu syntézy stresových nadledvinkových hormonů (kortizolu), dle námi nalezených výsledků lze jednoznačně potvrdit souvislost mezi mírou endogenní syntézy cholesterolu a syntézou nadledvinkových hormonů.

Za jeden z velmi cenných výsledků naší studie lze považovat nálezný suprese baktericidní schopnosti granulocytů. Současně jsme prokázali závislost této baktericidní schopnosti granulocytů na míře endogenní syntézy cholesterolu. Tento nálezný plně zapadá do konceptu vztahu hypocholesterolemie a zvýšené incidence infekčních komplikací u nemocných v akutním stavu a rozšiřuje ho. Z hle-

diska terapeutického je hypocholesterolemie předmětem výzkumu. Doposud lze klinicky závažnou hypocholesterolemii u akutních stavů ovlivnit těsnou kontrolou glykemie, která byla prezentována jako jeden z faktorů vedoucích k zvýšení hladin HDL- a LDL-cholesterolu. Jako další, běžně dostupná léčebná alternativa ovlivnění hypocholesterolemie se jeví časná enterální výživa, která příznivě ovlivňuje hladiny HDL-cholesterolu. Včasná enterální podávání cholesterolu nebylo zatím realizováno, i když je tento typ nutriční podpory v akutních stavech v současné době předmětem výzkumu. Jinou formou suplementace cholesterolu u nemocných v akutních stavech by mohlo být obohacení tukových emulzí pro parenterální výživu. Přestože bylo v dané oblasti experimentálně dosaženo některých pozoruhodných výsledků, zůstává tato možnost zatím pouze v rovině experimentální terapie. Jistě bude zapotřebí dalších studií zabývajících se touto problematikou.

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Murray RK, Granner DK, Mayes PA et al. Harper's Biochemistry. 23. Ed. Connecticut: Appleton and Lange 1993.
2. Altmann SW, Davis HR, Zhu I et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204.
3. Bietrix F, Yan D, Nauze M et al. Accelerated lipid absorption in mice overexpressing intestinal SR-BI. *J Biol Chem* 2006; 281: 7214–7219.
4. Nauli AM, Nassir F, Zheng H et al. CD 36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine. *Gastroenterology* 2006; 131: 1197–1207.
5. Kramer W, Girbig F, Corsiero D et al. Aminopeptidase N (CD13) is a molecular target of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in the enterocyte brush border membrane. *J Biol Chem* 2005; 280: 1306–1320.
6. Gibbons GF, Mitropoulos KA, Myant NB. Biochemistry of cholesterol. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier Biomedical Press 1982.
7. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high-density lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271: 518–520.
8. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986; 32: 142–145.
9. Elliot DC, Wiles CE 3rd. Low lipid concentrations in critical illness: hypocholesterolemia among trauma patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1437–1439.
10. Gui D, Spada PL, De Gaetano A et al. Hypocholesterolemia and risk of death in the critically ill surgical patient. *Intensive Care Med* 1996; 22: 790–794.
11. Wolfram G, Eckard J, Zöllner N. Disturbances of lipoprotein and fatty acid metabolism in patients with heavy injuries (author's transl). *Wien Klin Wochenschr* 1980; 58: 1327–1337.
12. Borkowski AJ, Levin S, Delcroix C et al. Blood cholesterol and hydrocortisone production in man: quantitative aspects of the utilization of circulating cholesterol by the adrenals at rest and under adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Invest* 1967; 46: 797–811.
13. Yaguchi H, Tsutsumi K, Shimono K et al. Involvement of high-density lipoprotein as substrate cholesterol for steroidogenesis by bovine adrenal fasciculo-reticularis cells. *Life Sci* 1998; 62: 1387–1395.
14. Bakalar B, Hyspler R, Pacht J et al. Changes in cholesterol and its precursors during the first days after major trauma. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 775–779.
15. Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effect of statins. *Kidney Int* 2003; 63: 12–23.
16. Cailleux A, Cogny M, Allain P. Decrease of isoprene concentrations in humans and in some animal species. *Biochem Med Metab Biol* 1992; 47: 157–160.
17. Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J et al. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Invest* 1994; 72: 939–943.
18. Widimský J, Juráš F, Vaněk P et al. Výrazné zlepšení stavu kardiovaskulární farmakoterapie u nemocných po infarktu myokardu a/nebo revaskularizaci myokardu v roce 1999/2000 v ČR oproti stavu v roce 1995. *Cor Vasa* 2001; 43: 34–40.
19. Harada K, Shimano H, Kawakami M et al. Effect of tumor necrosis factor/α-cathectin on the activity of the low density lipoprotein receptor on human skin fibroblast. *Biochem Biophys Res Comm* 1990; 172: 1022–1027.
20. Moran CS, Campbell JH, Campbell GR. Human leukemia inhibitory factor upregulates LDL receptors on liver cells and decreases serum cholesterol in the cholesterol-fed rabbit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1267–1273.
21. Brass EP, Vetter HV. Interleukin-6, but not tumor necrosis factor-α increases lipogenesis in rat hepatocyte primary cultures. *Biochem J* 1994; 301: 193–197.
22. Tietge UJ, Maugeais C, Cain W et al. Overexpression of secretory phospholipase A(2) caused rapid catabolism and altered tissue uptake of high-density lipoprotein cholesterol ester and lipoprotein A-I. *J Biol Chem* 2000; 275: 10077–10084.
23. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 8–13.
24. Gordon BR, Parker TS, Levine DM et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1563–1568.
25. Almog Y, Shefer A, Novack V et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880–885.
26. Mulder M, Lombardi P, Jansen H et al. Low density lipoprotein receptor internalizes low density and very low density lipoproteins that are bound to heparan sulfate proteoglycans via lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 1993; 268: 9369–9375.
27. Delgado-Rodríguez M, Medina-Cuadros M, Martínez-Gallego G et al. Total cholesterol, HDL-cholesterol and risk of nosocomial infection: a prospective study in surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 9–18.
28. Panousis CG, Zuckerman SH. Interferon-gamma induces downregulation of Tangier disease gene (ATP-binding-cassette transporter-1) in macrophage-derived foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1565–1571.
29. Freudenberg MA, Bøg-Hansen TC, Back U et al. Interaction of lipopolysaccharides with plasma high-density lipoprotein in rats. *Infect Immun* 1980; 28: 373–380.
30. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR et al. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993; 91: 1028–1034.
31. Hubsch AP, Casas AT, Doran JE. Protective effects of reconstituted high-density lipoprotein in rabbit gram-negative bacteremia models. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 548–558.
32. Goldfarb RD, Parker TS, Levine DM et al. Protein-free phospholipid emulsion treatment improved cardiopulmonary

function and survival in porcine sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R550–R557.

33. Pakjrt D, Doran JE, Koster F et al. Antiinflammatory effect of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med* 1996; 184: 1601–1608.

34. Feingold KR, Soued M, Adi S et al. Tumor necrosis factor increased hepatic

very-low-density lipoprotein production and increased serum triglyceride levels in diabetic rats. *Diabetes* 1990; 39: 1569–1574.

35. Giovannini I, Boldrini G, Chiarla C et al. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 748–751.

36. van der Voort PH, Gerritsen RT, Bakker AJ et al. HDL-cholesterol level and cortisol re-

sponse to synacten in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2199–2203.

MUDr. Pavel Vyroubal

www.lfhk.cuni.cz

e-mail: pavel.vyroubal@seznam.cz

Doručeno do redakce: 9. 5. 2009

Přijato po recenzi: 4. 12. 2010

www.ambitmedia.cz