Hypertriglyceridemie a riziko aterosklerózy

Rudolf Poledne, Jan Kovář

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Souhrn
Historie studia hypertriglyceridemie jako rizikového faktoru aterosklerózy se táhne celé půlstoletí. Význam tohoto parametru měřeného nalačno není zcela jasný, protože po adjustaci na koncentraci HDL-cholesterolu se statistická významnost mezi koncentrací triglyceridů a kardiovaskulárním rizikem ztrácí. Za riziko spojené s hypertriglyceridemií jsou zřejmě odpovědné remnantní lipoproteiny chylomikronů a částic velmi nízké hustoty (VLDL) měřené postprandiálně. Se stoupající koncentrací triglyceridů měřených v sytém stavu roste riziko infarktu myokardu postupně až na pětinásobek.

Klíčová slova: inzulinová rezistence – játra – riziko aterosklerózy – triglyceridy

Hypertriglyceridemia and atherosclerosis risk

Summary
The history of studying hypertriglyceridemia as a risk factor for atherosclerosis has been going on for a half a century. The significance of this parameter as measured in fasting state is not entirely clear, since the statistical significance between triglyceride concentration and cardiovascular risk is lost after adjustment to HDL-cholesterol concentration. Remnant particles of chylomicrons and very low density lipoproteins measured postprandially appear to be responsible for the risk associated with hypertriglyceridemia. As the concentration of non-fasting triglycerides increases, the risk of myocardial infarction increases gradually up to five times.

Key words: atherosclerosis risk – insulin resistance – liver – triglyceride

Úvod

Studium rizikových faktorů aterosklerózy začíná brzy po skončení 2. světové války, neboť po období dlouhodobého nedostatku za válečných let se v poválečném období zvýšila spotřeba živočišných tuků a celkové energie, což projevilo rychlým nárůstem mortality na klinické komplikace aterosklerózy.

V roce 1953 zjišťuje Gofman [1], že koncentrace triglyceridy bohatých lipoproteinů je zvýšena u pacientů s infarktem myokardu. Už v roce 1973 publikuje Donald Zilversmit [2] rozsáhlý přehled, jak lipoproteiny bohaté na triglyceridy stimulují aterosklerózu. Jejich vliv na aterogenezi je jednoznačně synergní s vlivem molekul cholesterolu v nízkodenzitních lipoproteinech (LDL), který byl ale již v té době mnohem lépe prostudován. V následující přehledné práci Zilversmit podrobně popisuje možný mechanizmus vlivu velkých lipoproteinových částic na arteriální stěnu [3]. Mastné kyseliny uvolněné při hydrolýze triglyceridů těchto částic po jejich navázání na povrch endotelu mohou nepříznivě ovlivnit metabolizmus v endotelu i subendoteliálních buňkách. Navíc Zilversmit [3] dokumentuje, že remnanty chylomikronů a velmi nízko denzitních lipoproteinů (VLDL) – částečně zmenšené částice po hydrolýze části jejich triglyceridů – přímo vstupují do arteriální stěny. Právě tyto zmenšené remnantní částice mají tedy přímý aterogenní vliv.

Triglyceridy a HDL-cholesterol

Po dvou dekádách od pionýrské práce Donalda Zilversmita se objevuje celá řada publikací, které popisují studie analyzující vztah hypertriglyceridemie ke klinickým komplikacím aterosklerózy, zejména infarktu myokardu. Řada z nich asociaci triglyceridů ke vzniku koronárních nemocí potvrzuje [4], ale jiné práce ukazují, že koncentrace triglyceridů po adjustaci na koncentraci HDL-cholesterolu nepředstavuje další riziko. To by znamenalo, že aterogenní vliv částic bohatých na triglyceridy není rizikovým faktorem nezávislým. To je do značné míry pochopitelné, víme-li, že v průběhu lipolýzy triglyceridů částic chylomikronů a VLDL se z nich odštěpuje část povrchů obsahující apolipoproteiny, neesterifikovaný cholesterol a fosfolipidy, a tento materiál je přenesen na částice HDL. V tomto procesu mohou vznikat i malé nespecifické objekty, které mají charakter lipoproteinů a připomínají nascentní částice HDL produkované v játrech. Eficientní hydrolýza triglyceridů chylomikronů a VLDL v cirkulaci tedy snižuje triglyceridemii a současně vede ke zvýšení HDL-chole-

sterolu, což dobře vysvětluje známou negativní korelaci mezi těmito parametry běžně stanovovanými při klinicko-biochemickém vyšetření. Při zvýšené koncentraci chylomikronů a VLDL v cirkulaci je rovněž zvýšena výměna triglyceridů těchto částic za estery cholesterolu z částic HDL zprostředkovaná cholesterol ester transferovým proteinem (CETP).

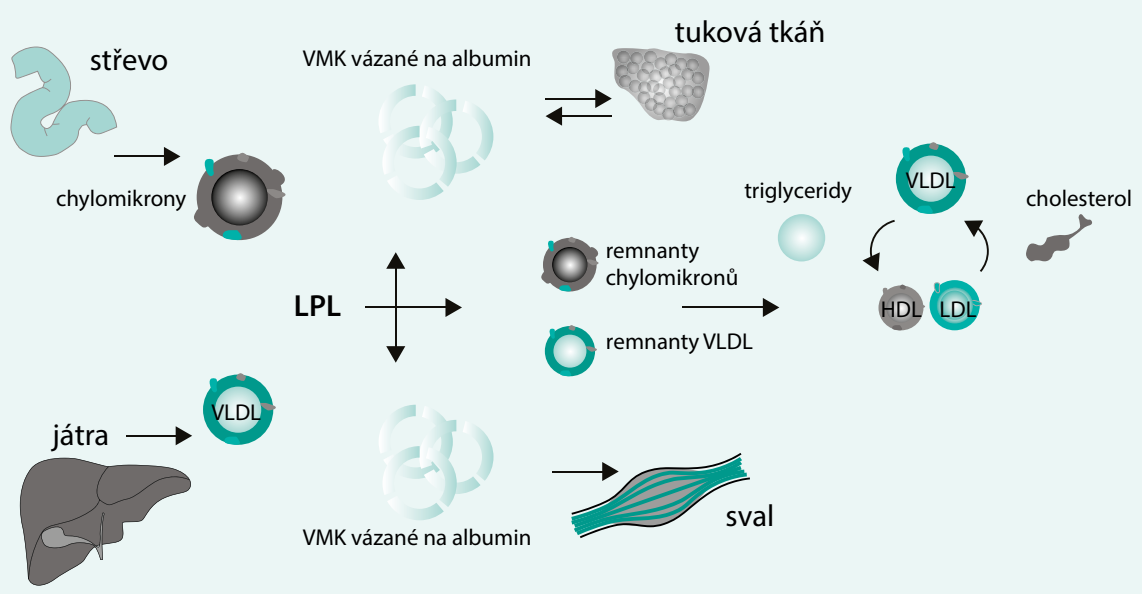
Ve své přelomové práci shrnula Melissa Austin [5] výsledky klinických studií aterogenity vyšších koncentrací triglyceridy bohatých částic a ukázala, že i když je samostatný vliv hypertriglyceridemie ve všech případech signifikantní, jeho význam se postupně snižuje po adjustaci na další rizikové faktory kardiovaskulárních nemocí, zejména na koncentraci HDL-cholesterolu. Krátce poté vydal National Institute of Health své stanovisko, ve kterém konstatoval, že data o aterogenním vlivu triglyceridů nejsou jednoznačná. I když v některých studiích jsou silné asociace prokázány, dosud chybí důkaz kauzality asociace triglyceridy bohatých lipoproteinů k riziku kardiovaskulárních onemocnění [6].

V roce 1996 byla Hokansonem a Austinovou [8] publikována rozsáhlá metaanalýza celkem 17 studií sledujících prospektivně celkem 56 000 jedinců po dobu mezi 7 a 17 roky (hlavními zahrnutými studiemi byly Paris Prospective Study > 6 000, Stockholm Prospective Study > 6 000, Framingham Heart Study > 5 000 a Prospective Cardiovascular Münster Study > 4 000). Ve většině případů bylo zvoleno tvrdé kritérium – kardiovaskulární smrt. Prakticky ve všech studiích univariantní analýza prokazuje významné riziko vyšších koncentrací triglyceridů měřených nalačno. Multivariační analýza – po adjustaci na další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (koncentrace HDL-cholesterolu, celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, BMI a krevní tlak) – pak ukázala, že kardiovaskulární riziko spojené se zvýšením triglyceridemie o 1 mmol/l vzrůstá o 14 % u mužů a dokonce o 37 % u žen. Výsledky této studie lze považovat za definitivní odpověď na otázku, zda zvýšená koncentrace triglyceridů v séru nalačno zvyšuje riziko infarktu myokardu. Navíc demonstrovala, že riziko je překvapivě výrazně vyšší u žen.

Hyperchylomikronemie

Chylomikrony se vyskytují v lidském séru postprandiálně. Po 8 hod lačnění jsou u zdravých jedinců již zcela odbourány působením lipoproteinové lipázy (schéma 1). Tento enzym lokalizovaný na membráně endoteliálních buněk cévy štěpí triglyceridy z vnitřní části lipoproteinů. Jedinci s geneticky podmíněnou ztrátou funkce lipoproteinové lipázy nejsou schopni chylomikrony z cirkulace odstranit a koncentrace triglyceridů může

Schéma 1. Chylomikrony produkované ve střevě nesou do cirkulace exogenní triglyceridy, podobně jako VLDL jaterního původu transportují do cirkulace triglyceridy z endogenních zdrojů. Hydrolýzou triglyceridů chylomikronů a VLDL lipoproteinovou lipázou vznikají volné mastné kyseliny, které jsou vychytány tkáněmi, kde slouží jako zdroj energie (sval, játra) nebo se ukládají znovu jako triglyceridy (tuková tkáň). Menší část mastných kyselin uniká do cirkulace, v níž cirkuluje navázána na albumin. Chylomikrony a VLDL, které ztratily podstatnou část triglyceridů, označujeme jako remnanty. Uvolněné povrchové složky chylomikronů a VLDL (apolipoproteiny, fosfolipidy a neesterifikovaný cholesterol) jsou přeneseny na HDL. Mezi částicemi nesoucími triglyceridy a částicemi nesoucími cholesterol dochází k intenzivní výměně triglyceridů a esterů cholesterolu zprostředkovanou cholesterol ester transferovým proteinem (CETP).



být až o 2 řády vyšší než u zdravých jedinců. Vedle této vzácné autozomálně recesivní poruchy se vyskytuje poněkud častěji i multifaktoriální hyperchylomikronemie, která je způsobena kombinovaným působením několika genů. Hlavní klinickou komplikací hyperchylomikronemie je riziko ataky akutní pankreatitidy.

Metabolizmus VLDL

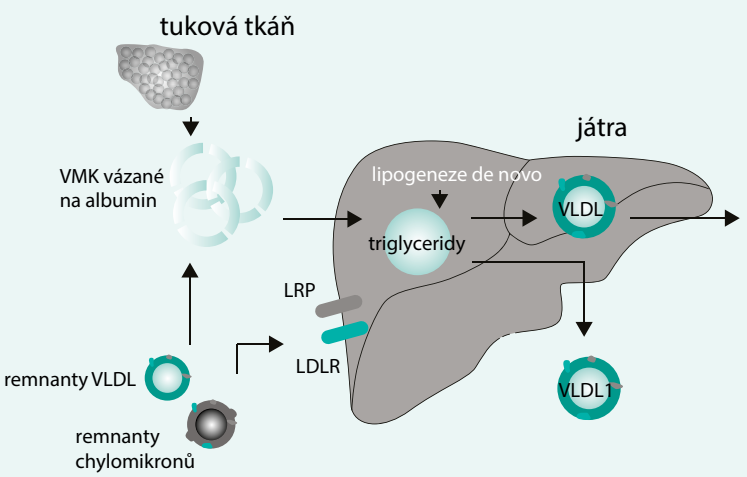
Jak je patrné ze schématu 2, játra získávají volné mastné kyseliny pro tvorbu triglyceridů ze 3 různých zdrojů. Patrně nejdůležitějším zdrojem jsou mastné kyseliny uvolněné z tukové tkáně v procesu lipolýzy katalyzovaném koordinovaným účinkem několika lipáz [7]. Za hladovění jsou mastné kyseliny uvolněné z tukové tkáně zčásti využity jako zdroj energie v mimojaterních tkáních a oxidovány v mitochondriích. Neutilizované volné mastné kyseliny se pak vychytávají v játrech. Lipolýza v buňkách tukové tkáně je aktivována za hladovění a inhibována v postprandiálním stavu inzulinem. U jedinců s nadváhou a obezitou a také u jedinců s nízkou fyzickou aktivitou je tuková tkáň vůči účinkům inzulinu rezistentní a uvolňuje volné mastné kyseliny i v období dostatečného přísunu energie z akutně vstřebávaných živin. Dalším zdrojem mastných kyselin jsou mastné kyseliny triglyceridů remnantních částic vychytávané do jater prostřednictvím lipoproteinových receptorů. K těmto 2 vnějším zdrojům mastných kyselin přispívá ještě tvorba mastných kyselin syntetizovaných z netukových prekurzorů přímo v hepatocytu v procesu označovaném jako de novo lipogeneze. Výsledkem zvýšené aktivity všech těchto 3 cest je hromadění triglyceridů v hepatocytu. V historicky vzdálené minulosti za častého hladovění, při vyšší fyzické aktivitě, a tedy při dostatečné citlivosti k inzulinu byl obsah triglyceridů v játrech nízký. Náš současný životní styl však vede často k hromadění triglyceridů v jaterním parenchymu, což u nás postihuje až 50 % mužské populace. Tento fenomén je intenzivně studován v řadě laboratoří ve světě jako nealkoholové tukové jaterní onemocnění a nealkoholová steatohepatitida (NAFLD a NASH). U nás je výskyt tohoto onemocnění pravděpodobně častější zejména proto, že zvýšená konzumace alkoholu (a především piva) hromadění triglyceridů v hepatocytu výrazně podporuje. Játra za normálních podmínek produkují VLDL rychlostí, která udržuje koncentraci jaterních triglyceridů v rozmezí 2–4 % (váhových). Při zvětšení jaterního poolu triglyceridů je snahou jater se jejich nadbytku zbavit. Játra produkují VLDL částice s vysokým obsahem triglyceridů označované jako VLDL-1 [9]. Vzestup koncentrace větších částic VLDL-1 v cirkulaci vede ke vzniku menších částic LDL. Tyto malé denzní LDL mají výrazně zvýšenou aterogenitu a jsou součástí typické dyslipoproteinemie s vyšší koncentrací triglyceridů a nižší koncentrací HDL-cholesterolu.

Všechny tyto metabolické změny naznačují, že játra hrají mimořádnou úlohu při tvorbě aterogenních lipoproteinů. To je v souladu s již starším stanoviskem Richarda Havla [10], že aterogeneze je chorobou jater.

Koncentrace triglyceridů nalačno a v sytém stavu

Ve všech klinických studiích analyzovaných J. Hokansonem a M. Austinovou [8] byl krevní vzorek pacientů nabírán nalačno, tak jak je běžné pro náběry na klinickou biochemii. To je ale v zásadním rozporu s původními pracemi Donalda Zilversmita, který považuje za aterogenní částice remnanty chylomikronů a VLDL, které jsou v plazmě

Schéma 2. Volné mastné kyseliny uvolněné lipolýzou v tukové tkáni jsou exogenním zdrojem pro játra stejně jako remnantní triglyceridy, které jsou vychytány v játrech specifickými receptory. Třetím zdrojem mastných kyselin je pak jejich syntéza de novo z netukových prekursorů. Všechny tyto 3 zdroje přispívají k poolu jaterních triglyceridů. Za fyziologických podmínek jsou játra schopna udržet normální koncentraci triglyceridů intracelulárně a nadbytku se zbaví produkcí normálních VLDL. Při hromadění jaterních triglyceridů vznikají částice VLDL-1 nesoucí mnohem více triglyceridů.



přítomny především v postprandiální fázi. Jeho experimentální práce jasně dokazují, že aterogenní jsou remnanty, které prostupují endoteliální bariérou artérie a přinášejí cholesterol do subendoteliálního prostoru. Koncentraci remnantů není ovšem možné stanovit standardními metodami klinické biochemie. Ačkoli jsou v současné době k dispozici diagnostické kity japonských výrobců, interpretace získaných výsledků není zcela jednoznačná a problémem je i vysoká cena vyšetření.

V současné době se proto často používá odhad koncentrace cholesterolu remnantních částic výpočtem podle následující rovnice:

cholesterol remnantů = T-C - HDL-C - LDL-C

T-C – celkový cholesterol **HDL-C** – HDL-cholesterol **LDL-C** – LDL-cholesterol

Poučení z kodaňské studie

Poslední rozsáhlá studie o kardiovaskulárním riziku spojeném s vyšší koncentrací triglyceridů byla publikována v roce 2010 [11]. Shrnuje výsledky rozsáhlé prospektivní studie Copenhagen City Heart Study, ve které bylo více než 14 000 mužů a žen vyšetřeno v letech 1976–1978 a sledována mortalita na infarkt myokardu, výskyt ICHS a celková mortalita. Díky sledovanému počtu jedinců a délce projektu bylo možné podrobně analyzovat kardiovaskulární riziko koncentrace cholesterolu a také triglyceridů v sytém stavu. Na začátku studie se autoři rozhodli, že z praktických důvodů nemohou tak velký počet jedinců vyšetřit ráno nalačno, a protože hlavním cílem bylo sledovat riziko cholesterolemie (která není běžným jídlem prakticky ovlivněna), prováděli vyšetřování v průběhu celého dne a podmínka lačnění nebyla vyšetřovaným osobám zdůrazněna. Protože si počátek studie pamatujeme z tehdejších rozhovorů s 2 hlavními autory studie (R. Poledne), víme, že toto rozhodnutí bylo ryze praktické. V současné době je ale tento fakt autory zcela opomíjen. Výsledky studie jsou totiž mimořádně zajímavé. Jak u mužů, tak u žen riziko úmrtí na infarkt myokardu i výskyt ICHS vzrůstá s cholesterolemií v sytém stavu, ale efekt je statisticky významný až od 7 mmol/l u mužů, a dokonce od 8 mmol/l u žen. To je pochopitelné, neboť se kombinuje riziko spojené s LDL-cholesterolem s vlivem koncentrace protektivních HDL-částic. Naopak riziko spojené se zvyšující se koncentrací triglyceridů (v sytém stavu) roste mnohem rychleji. V porovnání s jedinci s triglyceridemií do 1 mmol/l je riziko významně zvýšeno pro všechny další koncentrace triglyceridů. Negativní vliv spojený se vzrůstající triglyceridemií je významný nejen pro úmrtí na infarkt myokardu, ale i pro celkovou mortalitu. Navíc koncentrace cholesterolu měřená v remnantních částicích roste jen velmi pomalu s koncentrací celkového cholesterolu, zatímco s rostoucí koncentrací celkových triglyceridů roste velmi rychle a zvyšuje se v porovnání s kontrolní skupinou (triglyceridy pod 1 mmol/l) až 5násobně. To jednoznačně ukazuje, že vliv remnantních částic na riziko rozvoje aterosklerózy je velmi výrazný. V popsané studii byli jedinci vyšetřeni v různém stavu sytosti, bez ohledu na složení posledního jídla a dobu, která uplynula k vlastnímu náběru krve. Výrazné rozdíly tedy platí pro velký epidemiologický vzorek; v praktické medicíně je ale nelze pro odhad individuálního rizika spojeného s koncentrací remnantních částic využít. Alternativním řešením by bylo vyšetření postprandiální triglyceridemie po definované tukové zátěži. Takové vyšetření není ovšem v běžné klinické praxi z časových a technických důvodů proveditelné, neboť triglyceridemie by měla být hodnocena až 6 hod po podání tukové zátěže. Doporučení panelu evropských odborníků [12], podle kterého se stanovení triglyceridů provádí již po 4 hod, je zřejmě nedostatečné.

Genetika hypertriglyceridemií

Analýzou genetických polymorfizmů v rozsáhlém souboru pacientů R. Hegeleho [13] bylo zjištěno, že koncentrace triglyceridů nad hranicí 1,7 mmol/l až do koncentrace 10 mmol/l je poruchou polygenní. Koncentrace triglyceridů nad 10 mmol/l jsou obvykle poruchou monogenní, u které je největším rizikem atak akutní pankreatitidy. Naopak triglyceridemie v oblasti 2–10 mmol/l představují výrazně zvýšené riziko infarktu myokardu.

Terapie hypertriglyceridemií

Podobně jako terapie zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu je prvním krokem terapie hypertriglyceridemií intervence životního stylu. V případě triglyceridů je tento přístup mnohem důležitější než farmakoterapie. Snížení tělesné hmotnosti, a tedy snížení množství ektopického tuku je hlavní cestou pro snížení koncentrace triglyceridů v cirkulaci. Protože řada dietně indukovaných hypertriglyceridemií je ještě potencovaná spotřebou alkoholu (zejména piva), je abstinence velmi důležitá. U hypertriglyceridemií nad 10 mmol/l je navíc nutné snížit příjem alimentárního tuku. Doporučená farmakoterapie polygenní hypertriglyceridemie představuje podání fibrátů v kombinaci s většími dávkami mastných kyselin řady omega-3 (více než 2–3 g/den). I tento způsob terapie má ale relativně malou účinnost.

Závěr

Po téměř půl století studia aterogenního vlivu hypertriglyceridemie je zřejmé, že se vracíme k původnímu názoru Donalda Zilversmita. Koncentrace triglyceridů zvýšená nad hodnotu 1,7 mmol/l nalačno (na základě současných doporučení evropských odborných společností) je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Podstatou tohoto rizika je zvýšená koncentrace remnantních lipoproteinů v postprandiální fázi. Účinnou terapií je změna životního stylu a zvýšená fyzická aktivita vedoucí ke snížení tělesné hmotnosti, množství ektopického tuku a koncentrace triglyceridů v plazmě. Tato terapie je velmi účinná, ale v praxi poměrně těžce dosažitelná.

Literatura

1. Gofman J, Strisower B, deLalla O et al. Index of coronary artery atherogenesis. Mod Med 1953; 21: 119–140.

2. Zilversmit DB. A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. Circ Res 1973; 33(6): 633–638. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.res.33.6.633>.

3. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. Clin Chem 1995; 41(1): 153–158.

4. Criqui MH, Heiss G, Cohn R et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. NEJM 1993; 328(17): 1220–1225. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199304293281702>.

5. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1991; 11(1): 2–14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.11.1.2>.

6. NIH Consensus conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. JAMA 1993; 269(4): 505–510.

7. Young SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. Genes Dev 2013; 27(5): 459–484. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.209296.112>.

8. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3(2): 213–219

9. Adiels M, Taskinen MR, Packard C et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. Diabetologia 2006; 49(4): 755–765. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–005–0125-z>.

10. Havel RJ. George Lyman Duff memorial lecture. Role of the liver in atherosclerosis. Arteriosclerosis 1985; 5(6): 569–580. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.5.6.569>.

11. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjærg-Hansen A et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. J Intern Med 2011; 270(1): 65–75. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365–2796.2010.02333.x>.

12. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: An expert panel statement. Curr Vasc Pharmacol 2011; 9(3): 258–270. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157016111795495549>.

13. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 2(8): 655–666. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(13)70191–8>.

prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.
✉ **rudolf.poledne@ikem.cz**

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 3. 11. 2019
Přijato po recenzi: 12. 11. 2019