

PŮVODNÍ PRÁCE

Hypocholesterolémie u interních pacientů na jednotce intenzivní péče – porušená syntéza i absorpce cholesterolu v akutním stadiu nemoci

Hrabovský Vladimír¹, Zadák Zdeněk², Bláha Vladimír², Hyšpler Radomír², Mendlová Alice¹

¹Interní klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Hradec Králové

Souhrn

Cíl studie: Hypocholesterolémie je typickým nálezem u kriticky nemocných pacientů a je spojena s jejich horší prognózou. Stanovením ukazatelů cholesterolové syntézy (lathosterol, skvalen) a absorpce (sitosterol, campesterol) lze kvantifikovat změny v obou těchto procesech získávání cholesterolu. Cílem studie bylo zjistit, jak je změněn metabolismus cholesterolu u pacientů s akutním interním onemocněním.

Typ studie: Prospektivní.

Typ pracoviště: Metabolická jednotka intenzivní péče, Fakultní nemocnice.

Materiál a metoda: Do studie bylo zařazeno 60 pacientů s akutním interním onemocněním, kteří byli živeni pouze umělou výživou. Plasmatické koncentrace celkového, HDL a LDL cholesterolu byly stanovovány při přijetí, třetí a sedmý den. Hladiny lathosterolu, skvalenu, campesterolu a sitosterolu byly vyšetřovány třetí a sedmý den po přijetí. Výsledky byly srovnány s kontrolním souborem.

Výsledky: Ve sledovaném souboru byly snižené hladiny LDL a HDL cholesterolu, u celkového cholesterolu pak statisticky významně. Koncentrace lathosterolu a campesterolu byly rovněž statisticky významně snižené. Hladiny sitosterolu byly snižené nesignifikantně. Naměřené hodnoty skvalenu byly vyšší než u kontrol. **Závěr:** U pacientů v aktivní fázi interního onemocnění byly detekovány významné změny v cholesterolovém metabolismu včetně poruchy obou procesů jeho získávání.

Klíčová slova: lipidy – cholesterol – hypocholesterolémie – necholesterolové steroly

Abstract

Hypocholesterolaemia on the medical intensive care unit: The process of cholesterol synthesis and absorption is altered in the acute phase of disease

Objective: Hypocholesterolaemia has been described as a common feature in patients with acute disease and is associated with poor prognosis. By using cholesterol synthesis (lathosterol, squalene) and absorption (sitosterol, campesterol) markers it is possible to determine the changes in both the processes of cholesterol acquisition. The aim of this study is to describe the changes of cholesterol metabolism in patients with acute medical disease.

Design: Prospective study.

Setting: Department of Medicine, Teaching Hospital.

Materials and methods: The study included 60 patients with acute medical disease solely on artificial nutrition. Plasma concentrations of total cholesterol, HDL and LDL cholesterol were measured on days 0, 3 and 7. Lathosterol, squalene, sitosterol and campesterol concentrations were determined on days 3 and 7. The metabolic parameters were compared with a control group.

Results: We detected a statistically significant decrease in total cholesterol concentration, and lower plasma levels of LDL and HDL cholesterol. A statistically significant decrease in lathosterol and campesterol plasma levels was detected. Sitosterol concentrations were lower but not significantly. The concentration of squalene was noted to be higher than in the control group.

Conclusion: Our results show abnormalities in the cholesterol metabolism, including both arms of the cholesterol acquisition process, in patients with acute medical disease.

Keywords: lipids – cholesterol – hypocholesterolemia – non-cholesterol steroids

Anest. intenziv. Med., 20, 2009, č. 2, s. 96–101

Úvod

Pochopení metabolických změn během akutní stresové reakce, paralelních změn v uvolňování zánětlivých cytokinů a dalších tkáňových působků nebo dysregulace neurohumorálních mechanismů umožňuje lé-

pe poznat patofyziologii kritického stavu a účelně zasahovat do jeho průběhu. V několika posledních dekádách vstoupil do intenzivní medicíny nový fenomén: hypocholesterolémie. Je to stav, kdy sérová koncentrace cholesterolu klesá pod 3,5 mmol . l⁻¹ (135 mg . dl⁻¹). Tato metabolická abnormalita byla postupně popsána u mnoha onemocnění v oblasti péče o kriticky nemoc-

né, např. u pacientů po operacích, traumatech, s popáleninami nebo v sepsi [1]. Významné je zjištění, že u kriticky nemocných pacientů je hypocholesterolémie spojena s jejich horší prognózou [2]. Také v oblasti interní medicíny byly popsány snížené plasmatické koncentrace cholesterolu, např. u akutního infarktu myokardu nebo pacientů závislých na dialýze [3].

Cholesterol je amfipatický lipid, který tvoří základní strukturu membrán a vnější vrstvy plasmatických lipoproteinů. Je to metabolit potřebný k ochraně, reparaci a obnově poškozených buněk a tkání. Z podstaty akutního/kritického stavu vyplývá potřeba cholesterolu pro syntézu steroidních hormonů. Bakalář et al. prokázali spojitost mezi hypocholesterolémií a sníženou sekrecí hormonů nadledvin [4]. Van der Voort et al. pak ve své studii dále rozvíjejí tuto teorii a přehledně demonstrují vzájemnou souvislost mezi nízkými hladinami HDL cholesterolu a sníženou nadledvinkovou odpovědí na stimulační synaktenový test [5].

Příčiny hypocholesterolémie nejsou stále jednoznačně stanoveny. Do etiologie hypocholesterolémie vstupuje jako nejsilnější faktor vliv zánětlivých cytokinů [6]. Dále jaterní insuficience v rámci preexistujících jaterních chorob nebo akutního poškození jaterního parenchymu, např. vlivem ischemického nebo toxického poškození. Popsán byl také vliv hemodiluze, zejména po krevní ztrátě spojené s vysokou náloží tekutin [7]. U pacientů s popáleninami je nízká hladina cholesterolu vysvětlována ztrátami apoproteinu rannými plochami [8]. Snížená syntéza apoproteinů pak vede ke sníženému vylučování lipoproteinů z jater. Dalším faktorem je závislost kriticky nemocných na umělé výživě a fakt, že syntéza cholesterolu je složitý a energeticky náročný proces, což může hrát během akutního onemocnění významnou roli.

Cílem této studie bylo zjistit, do jaké míry je hypocholesterolémie přítomna u pacientů s akutními formami interních chorob, kteří byli hospitalizováni na metabolické jednotce intenzivní péče (JIP) Interní kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě (FNO). Současně jsme se snažili určit, jak jsou narušeny procesy získávání cholesterolu během akutního stadia onemocnění. Cholesterol totiž lidský organismus získává dvěma způsoby: jednak absorpcí z potravy, jednak jeho syntézou. Cholesterolová absorpce probíhá v tenkém střevě a předpokládá se, že v populaci existuje značný polymorfismus intenzity tohoto procesu. Druhým zdrojem cholesterolu je syntéza *de novo*, které jsou schopny prakticky všechny tkáně. Nejvýznamnější jsou játra a buňky střeva. Kvantifikovat proces syntézy a/nebo absorpce cholesterolu lze několika způsoby. Jedním z nejčastějších je stanovování koncentrací tzv. necholesterolových sterolů v krevním séru. Plasmatické koncentrace prekurzorů cholesterolové syntézy (lathosterolu, méně často skvalenu) a rostlinných sterolů, též zvaných fytosteroly (sitosterolu a campesterolu), umožňují relativně přesně posoudit intenzitu a změny obou procesů získávání cholesterolu v lidském těle [9].

Soubor pacientů a metody

Výzkum probíhal v rámci pravidelných vyšetření u náhodně vybraných pacientů, kteří byli přijati s akutním interním onemocněním na metabolickou JIP Interní kliniky FNO. Pacienti, kteří byli při vědomí, dali v úvodu písemný souhlas se zařazením do sledování. Zařazeno bylo celkem 60 dospělých nemocných, u kterých se dala předpokládat hospitalizace delší než 7 dní. Současně nebyl žádný z nich od přijetí krměn kuchyňskou stravou a byli tedy plně závislí na umělé výživě po celou dobu sledování (parenterálně: OliClinomel, Baxter; enterálně: Peptisorb nebo Nutrison standard, Nutricia). Do výzkumu nebyli zařazeni pacienti s jinou než interní diagnózou a ti nemocní, u kterých byla během sledovaného období vysoká pravděpodobnost, že mohou podstoupit akutní chirurgický výkon. Tím by se totiž mohl významně ovlivnit přirozený vývoj nemoci včetně průvodních metabolických změn. Osm pacientů bylo během sledování napojeno na umělou plicní ventilaci, jedenáct dostávalo během sledování vazopresorickou farmakologickou podporu. Mužů bylo 28 a žen 32. Průměrný věk sledovaného souboru byl 46 let. Všichni nemocní sledování ukončili. Základní charakteristiku celého souboru shrnují tabulky 1 a 2.

Tabulka 1. Zastoupení jednotlivých diagnóz ve sledovaném souboru

Diagnóza	Počet
Akutní pankreatitida	11
Aktivní ulcerózní kolitida	5
Aktivní Crohnova choroba	24
Akutní infarkt myokardu	2
Akutní embolie do plic	2
Septický stav	4
Akutní kardiorepirační selhání	6
Akutní selhání ledvin	5
Akutní jaterní selhání	1

Tabulka 2. Základní metabolická data u sledované skupiny

Údaj	Medián ($\pm$ Q 25–75)
Věk	44,5 (24,5–64)
HT	0,321 (0,27–0,375)
ApLy	1,085 (0,6–1,4)
ALB (g/l)	28,9 (24,85–33,6)
PREA (g/l)	0,13 (0,08–0,178)
CRP (mg/l)	79 (40,25–147,75)

HT – hematokrit, ApLy – absolutní počet lymfocytů, ALB – albumin, PREA – prealbumin

Bez ohledu na charakter onemocnění a závažnost stavu při přijetí byly u těchto pacientů v rámci běžných a plánovaných odběrů stanoveny základní parametry lipidového metabolismu: celkový cholesterol (tCH), LDL cholesterol (LDL) a HDL cholesterol (HDL). Odběry výzkumného projektu byly odebírány 3. a 7. den od přijetí. Kromě výše uvedených lipidových parametrů byly získávány vzorky krve pro stanovení hladin necholesterolových sterolů, které měly charakterizovat

oba základní procesy získávání cholesterolu – syntézu prostřednictvím hladiny lathosterolu a skvalenu, absorpci hladinami sitosterolu a campesterolu. Odebrané vzorky krve s EDTA byly centrifugovány a získaná EDTA-plasma byla následně zmrazena a uskladněna při teplotě -80°C . Zmražené vzorky byly postupně transportovány do laboratoří Kliniky gerontologické a metabolické ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, kde byly stanovovány hladiny skvalenu, lathosterolu, sitosterolu a campesterolu.

Hladiny celkového cholesterolu, LDL a HDL cholesterolu byly stanovovány enzymaticky (Olympus AU 2700, Japonsko). Hladiny skvalenu, lathosterolu, sitosterolu a campesterolu byly stanovovány plynovou chromatografií a hmotnostní spektrometrií (Turbo mass, Perkin-Elmer, Wellesley, USA). Výsledky byly srovnány s kontrolním souborem 100 dobrovolných dárců krve. Data byla zpracována pomocí statistického softwaru Sigma-stat 3.1. Výsledky byly hodnoceny metodou analýzy rozptylu (ANOVA) a výsledky jednotlivých skupin srovnávány Dunnovou metodou. Rozdíl byl považován za signifikantní, pokud byla hodnota $p < 0,05$. Výsledky v tabulkách jsou prezentovány jako medián (25–75 %).

Výsledky

Při statistickém hodnocení souboru ($n = 60$) byly detekovány signifikantní změny v plasmatických kon-

centracích jak základních ukazatelů lipidového metabolismu, tak necholesterolových sterolů.

Ve sledovaném souboru pacientů byly v úvodu opakovaně detekovány snížené hodnoty celkového cholesterolu, LDL i HDL cholesterolu. Minima dosahovaly 3. den po přijetí, s následným vzestupem při kontrole 7. den. Změny naměřených sérových koncentrací základních lipidových ukazatelů a vyjádření statistické významnosti shrnuje tabulka 3.

Celkový cholesterol

Ve sledované skupině byly sérové koncentrace t-CH při přijetí, 3. i 7. den ve srovnání s kontrolní skupinou snížené, a to statisticky významně ($p < 0,001$). Hodnota 3. den byla nejnižší.

LDL a HDL cholesterol

Pro tyto sledované veličiny nebyla dostupná kontrolní skupina. Přesto byly hodnoty obou ukazatelů snížené, s nejnižší hodnotou 3. den. Uvnitř sledované skupiny byly však detekovány statisticky významné změny ($p < 0,05$) při srovnání nejnižší a nejvyšší sérové koncentrace LDL-CH. U HDL-CH jsme signifikantní odlišnosti při stejném srovnání uvnitř skupiny nezaznamenali (graf 1).

Necholesterolové steroly

Ve sledovaném souboru pacientů byly detekovány při srovnání s kontrolní skupinou vyšší hodnoty skva-

Tabulka 3. Naměřené hodnoty sledovaných veličin a jejich změny v čase

Parametr	Výsledky	Kontrolní skupina
t-CH 0 (mmol/l)	3,195 (2,4–4,2)*	4,832 (4,207–5,524)
t-CH 3 (mmol/l)	2,7 (2,3–3,607)*	4,832 (4,207–5,524)
t-CH 7 (mmol/l)	3,8 (2,997–4,563)*	4,832 (4,207–5,524)
LDL-CH 0 (mmol/l)	1,53 (1,1–2,4)	
LDL-CH 3 (mmol/l)	1,22 (0,905–2,02)	
LDL-CH 7 (mmol/l)	1,86 (1,313–2,735)	
HDL-CH 0 (mmol/l)	0,98 (0,73–1,23)	
HDL-CH 3 (mmol/l)	0,86 (0,725–1,13)	
HDL-CH 7 (mmol/l)	0,98 (0,765–1,165)	

*statistická významnost při srovnání s kontrolou ($p < 0,001$)

tCH – celkový cholesterol, LDL-CH – LDL cholesterol, HDL-CH – HDL cholesterol,

CG – kontrolní skupina

Tabulka 4. Naměřené hodnoty sledovaných veličin a jejich změny v čase

Parametr	Výsledky	Kontrolní skupina
SQ3 ($\mu\text{mol/l}$)	1,515 (0,785–2,715)*	0,89 (0,535–1,52)
SQ7 ($\mu\text{mol/l}$)	1,47 (0,873–3,208)*	0,89 (0,535–1,52)
LTH3 ($\mu\text{mol/l}$)	2,735 (1,29–4,905)**	6,35 (4,85–8,705)
LTH7 ($\mu\text{mol/l}$)	3,36 (1,18–5,353)**	6,35 (4,85–8,705)
SIT3 ($\mu\text{mol/l}$)	4,9 (2,33–9,892)	4,995 (3,31–6,165)
SIT7 ($\mu\text{mol/l}$)	4,47 (3,055–9,14)	4,995 (3,31–6,165)
CAM3 ($\mu\text{mol/l}$)	3,22 (1,94–4,99)**	9,76 (7,46–12,51)
CAM7 ($\mu\text{mol/l}$)	3,28 (1,95–5,985)**	9,76 (7,46–12,51)

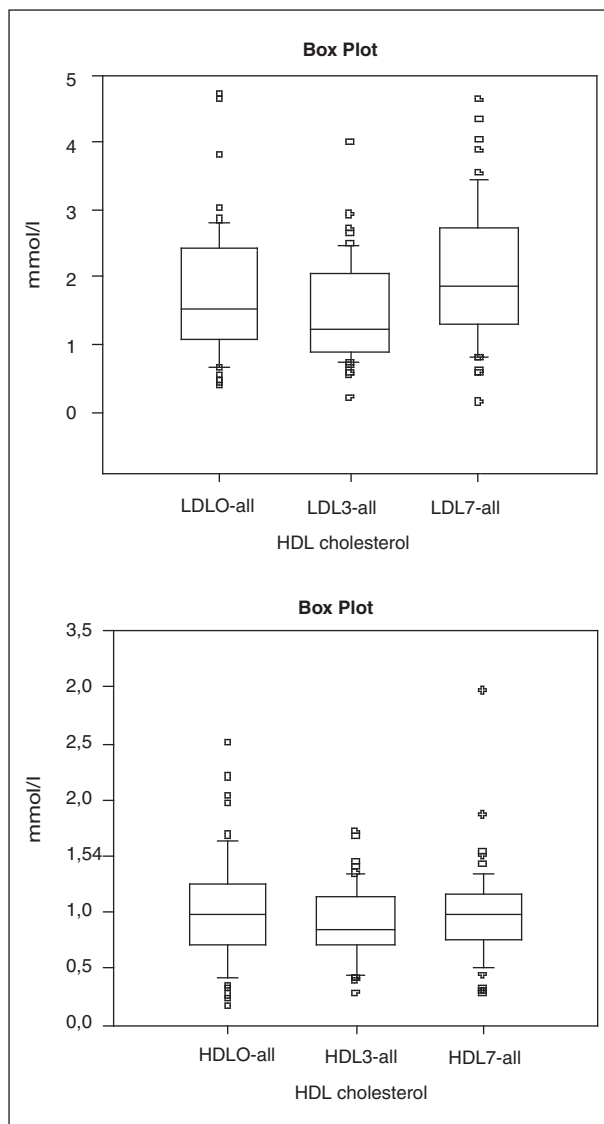
SQ – skvalen, LTH – lathosterol, CAM – campesterol, SIT – sitosterol,

číslo za zkratkou – den od přijetí,

CG – kontrolní skupina

*statistická významnost při srovnání s kontrolou ($p < 0,05$)

**statistická významnost při srovnání s kontrolou ($p < 0,001$)



Graf 1. Box plot grafy naměřených hodnot LDL a HDL cholesterolu (medián ± Q25–75)

lenu (SQ) a nižší hladiny lathosterolu (LTH) a campesterolu (CAM). Koncentrace sitosterolu (SIT) se pohybovaly na úrovni kontrolní skupiny. Naměřené hodnoty necholesterolových sterolů a vyjádření statistické významnosti ukazuje tabulka 4.

• Skvalen

Sérové koncentrace SQ byly vyšší než v kontrolním souboru a navzájem se od sebe významně nelišily. Srovnání naměřených hodnot s kontrolní skupinou bylo ale statisticky významné ($p < 0,05$).

• Lathosterol

Hodnoty LTH byly sniženy, přitom byl pokles 3. den po přijetí větší než při kontrole 7. den. Porovnání s kontrolní skupinou verifikovalo signifikantní změny v obou sledovaných termínech ($p < 0,001$).

• Sitosterol

Ve sledovaném souboru pacientů se hodnoty SIT pohybovaly na úrovni kontrol a nebyly při srovnání

s kontrolním souborem detekovány signifikantní změny. Hodnoty se v obou vyšetřovaných termínech, 3. a 7. den, významněji nelišily.

• Campesterol

Ve sledovaném souboru pacientů byly detekovány signifikantní změny při srovnání hodnot CAM s kontrolní skupinou v obou vyšetřovaných termínech ($p < 0,001$). Naměřené koncentrace byly nižší než u kontrol. Přitom hodnota 3. den byla nižší než 7. den, ale rozdíl nebyl významný.

Diskuse

První zmínky o metabolických změnách u akutně nemocných pacientů, zejména v oblasti proteokatabolismu, sahají až do první poloviny 20. století. V následujících letech bylo popsáno mnoho dalších metabolických abnormalit, které se u těchto nemocných objevovaly. Patří mezi ně také hypocholesterolemie. Cholesterol je aktuálně uznáván jako reaktant akutní fáze a bylo prokázáno, že snížená koncentrace cholesterolu je během kritického stavu spojena s horší prognózou těchto nemocných [2]. Publikovaná data se opírají o průkaz delší doby hospitalizace, delší doby umělé plicní ventilace a vyššího počtu septických komplikací [10]. Současně byla u těchto pacientů prokázána zvýšená mortalita [11].

Cílem naší práce bylo zjistit, zda je fenomén hypocholesterolemie přítomen také u akutně nemocných pacientů, kteří jsou přijímáni k léčbě na interní metabolickou JIP. V konkrétních podmínkách struktury nemocných, kteří jsou přijímáni na naši JIP, jsou to pacienti s diagnózami kardiopulmonálními, gastroenterologickými, nefrologickými, hepatologickými nebo nemocní intoxikovaní různými drogami. Nezřídka jsou to také chirurgičtí pacienti nebo nemocní se sepsí s multiorgánovou dysfunkcí. Variabilitu diagnóz ostatně dokazuje náš soubor pacientů (viz tab. 1). Výběr pacientů pro naše sledování byl velmi jednoduchý. Chtěli jsme sledovat nemocné s akutní interní diagnózou, kteří splňovali pouze kritérium, že naše týdenní sledování dokončí a že nebudou přijímat jinou než arteficiální výživu. Vyloučili jsme pouze pacienty, u kterých se předpokládal chirurgický výkon v době probíhajícího sledování. Ten by totiž představoval další významný negativní vliv na cholesterolový metabolismus a přerušil by přirozenou kontinuitu nemoci, pro kterou byli naši nemocní přijati a léčeni. Navzdory velké nehomogenitě souboru byly přesto prokázány významné abnormality v cholesterolovém metabolismu. Naše výsledky ukazují, že u sledovaného souboru nemocných byly hladiny celkového cholesterolu signifikantně sniženy. Přitom 3. den byla hodnota nejnižší. Stejný nálezn včetně dynamiky změn byl detekován také u HDL a LDL cholesterolu. Pro tyto parametry jsme neměli kontrolní skupinu, ale srovnání nejnižší hodnoty LDL s nejvyšší přineslo statisticky významný rozdíl. Lze tedy říct, že hodnoty celkového, LDL i HDL cholesterolu jsou u pacientů přijatých pro akutní onemocnění

ní na JIP interního typu významně sníženy, a to i v případě, že nebyla určena prakticky žádná kritéria pro selekci sledovaného souboru.

Předpokládáme, že na etiologii hypocholesterémie u našich nemocných se ve větší či menší míře podílely všechny výše uvedené příčiny. Jejich přesný rozbor by však vyžadoval homogenní a hlavně větší, statisticky významný soubor jednotlivě zastoupených diagnóz. Přesto se domníváme, že stěžejní roli v alteraci cholesterolového metabolismu v našem souboru sehrál negativní vliv systémové zánětlivé reakce, protože u většiny pacientů dominovala zánětlivá povaha onemocnění. Přehledně popsal tuto vzájemnou souvislost Hudgins et al. [12]. Prokázal, že u zdravých dobrovolníků dochází po jedné intravenózní dávce endotoxinu k úvodnímu vyplavení cytokinů, kortizolu a katecholaminů a po něm následují rapidní změny v metabolismu lipidů včetně hypocholesterémie.

Vztah lipidů (lipoproteinů) k zánětlivé reakci je však intenzivně sledován i z opačného pohledu. Byly totiž publikovány první experimentální i klinické práce, dokumentující příznivý vliv lipoproteinů na průběh systémové zánětlivé reakce [13, 14]. Lipoproteiny, zejména HDL, jsou transportním médiem pro přenos a neutralizaci endotoxinu a bakteriálních lipopolysacharidů [15, 16]. Vazba komplexu lipopolysacharid (LPS)-lipopolysacharid binding protein (LBP) na CD14 receptor povrchu buněk monocytomakrofágového systému spouští produkci a uvolňování zánětlivých mediátorů jako TNF-alfa nebo interleukinů 1 a 6. Naopak vazba LPS, zejména na HDL, redukuje intenzitu uvolňovaných mediátorů. V současné době se ví, že pozitivní vliv HDL lipoproteinů na systémovou zánětlivou reakci je zprostředkován také dalšími aktivitami. Například schopností tlumit aktivaci a translokaci nukleárního faktoru κ B (NF- κ B) a aktivačního proteinu 1 (AP1), které jsou indukovány tumor-necrosis faktorem α (TNF- α). Současně ovlivňuje expresi endoteliálních adhesivních molekul a má vliv na aktivaci endoteliální NO-syntázy (eNOS). Zjištění, že během kritického stavu je hladina lipoproteinů snižena, je proto významné nejen jako závažný následek působení systémové zánětlivé reakce, ale také z pohledu dalšího poškození imunitních funkcí organismu.

Nízká hladina cholesterolu v krevním séru během akutního stavu je výsledkem nerovnováhy mezi nabídkou a poptávkou po tomto metabolitu. Přesněji řečeno se jako vysvětlení akceptuje neschopnost zvýšit syntézu cholesterolu v souladu s potřebami akutního stavu. To vše je umocňováno stresovým metabolismem, nedostatkem metabolického i energetického substrátu a sekundární malnutricí. Navíc, přísun živin prostřednictvím umělé výživy může znamenat další negativní vliv, protože tyto přípravky cholesterol standardně neobsahují. Zadák et al. už v roce 2002 popsali významné změny v hladinách prekurzorů syntézy cholesterolu u kriticky nemocných pacientů na totální parenterální výživě [17]. Všechny tyto nálezy vedly později ke snaze vyvinout takové přípravky, které by cholesterol obsahovaly a sérové koncentrace optima-

lizovaly. Druml et al. sice popsali první podání lipidové emulze obohacené o cholesterol a zlepšení utilizace tuků z podávané emulze [18]. Ovlivnění hladin cholesterolu v plasmě však nezaznamenali. V literatuře však existují experimentální práce, které dokumentují zvýšení hladin cholesterolu po podání parenterální nutriční podpory [19]. Vysvětluje se to pravděpodobnou výměnou za cholesterol z membrán červených krvinek a současně indukcí syntézy cholesterolu adekvátním přísunem energetického substrátu. U našeho souboru byl proces syntézy cholesterolu významně změněn. Stanovení plasmatických koncentrací lathosterolu je v současnosti uznávaným ukazatelem cholesterolové syntézy. Jeho hladiny byly během sledování sníženy a srovnání s kontrolní skupinou prokázalo, že statisticky významně.

V české literatuře se objevuje jako další ukazatel cholesterolové syntézy také skvalen. V práci Bakaláře et al. se uvádí, že pacienti po závažném traumatu mají hladiny skvalenu snižené [20] a autor to dává do souvislosti s alterací zmiňovaného procesu. Nicméně pokles skvalenu byl v jeho práci statisticky nevýznamný. Autoři současně rozvíjejí teorii, že místem, kde dochází k blokádě syntézy cholesterolu, je pravděpodobně skvalensyntetáza. V naší práci byly hladiny skvalenu zvýšené. Je nutno podotknout, že v současnosti již není užívání skvalenu k detekci změn v cholesterolové syntéze uznáváno. Důvodem je fakt, že tato substance se v organismu nachází ve více poolech. Jeho výskyt v játrech, lipoproteinech a zejména v adipocytech nebo v kůži umožňuje jeho uvolňování během stresové reakce. Stává se tak rychlým zdrojem pro syntézu cholesterolu, která, jak bylo uvedeno dříve, je energeticky velmi náročná. Navíc bylo experimentálně zjištěno, že koncentrace skvalenu se syntézou cholesterolu zjištěnou jinými metodami nekoreluje. V souhrnu lze tedy říct, že jeho zvýšené koncentrace dokumentované v naší práci jsou výsledkem jednak porušení procesu cholesterolové syntézy a současně důsledkem vyplavování skvalenu z tukových zásob během akutní stresové reakce.

Druhý způsob získávání cholesterolu je jeho absorpce z potravy. V naší práci jsme k tomu využili metodu stanovení plasmatických koncentrací fytoosterolů. Campesterol i sitosterol se totiž za normálních podmínek dostávají do organismu pouze z diety. Jejich koncentrace v séru jsou pak závislé na jejich obsahu v potravě a dále na účinnosti vstřebávání cholesterolu. U pacientů živěných umělou výživou je nutno zdůraznit, že tyto přípravky obsahují fytoosteroly ve vysokých koncentracích. Díky využívání rostlinných olejů pro jejich přípravu, nacházíme tyto substance jak v enterálních přípravcích, tak zejména v tukových emulzích, určených pro výživu parenterální. Současně přípravky arteficiální výživy standardně neobsahují cholesterol. Přesto (a právě proto) byly u našich nemocných sledovány poklesy v obou sledovaných parametrech a v souladu s výše uvedeným lze tvrdit, že i proces absorpce cholesterolu byl významně narušen. Hladina campesterolu byla přitom změněna vý-

znamněji než u sitosterolu. Dáváme to do souvislosti s prokázanou větší korelací campesterolu s cholesterolem absorpcí a dále s faktem, že výše uvedené tukové emulze, které dostávali naši pacienti, obsahují z fytoosterolů hlavně sitosterol. Závislost na umělé výživě tedy hraje významnou úlohu v rozvoji hypocholesterolemie během akutního stavu. Tato skutečnost nastoluje otázku, zda v případě, kdy je v akutním stadiu narušen energeticky náročný proces syntézy, nezajistit zlepšení cholesterolového profilu dodávkou cholesterolu prostřednictvím enterálního přístupu. Podporuje to také fakt, že v české literatuře existuje práce, která dokumentuje příznivý vliv enterální výživy na zvýšení hladin HDL [21].

Závěr

V minulých dekádách byla hypocholesterolemie popsána u mnoha konkrétních diagnóz v oblasti péče o kriticky nemocné. Naše výsledky potvrzují, že také u pacientů s akutními interními chorobami dochází k významné alteraci metabolismu cholesterolu. Současně bylo detekováno narušení obou procesů jeho získávání. V souladu s literárními prameny je stanovování sérových koncentrací lathosterolu jedním z nejcitlivějších ukazatelů změn v syntéze cholesterolu a díky tomu byla prokázána porucha tohoto procesu také v průběhu našeho sledování. Využitím metody stanovení hladiny fytoosterolů v krevní plasmě jsme navíc potvrdili narušení procesu absorpce, které způsobila nepřítomnost tohoto metabolitu v přípravcích umělé výživy. Diskutabilní zůstává využití hladin skvalenu k hodnocení cholesterolové syntézy. Jeho využívání v tomto případě není – bez znalosti stupně jeho uvolňování z jednotlivých zásobních poolů během akutní stresové reakce – doporučováno.

Literatura

- Giovannini, I., Chiarla, C., Giuliano, F., Vellone, M., Zádák, Z., Nuzzo, G. Hypocholesterolemia in surgical trauma, sepsis, other acute conditions and critical illness. In Kramer, M. A. *Trends in cholesterol research*. Nova Biomedical 2005, p. 137–161. ISBN 1-59454-378-X.
- Vanni, H. E., Gordon, B. R., Levine, D. M., Sloan, B. J., Stein, D. R., Yurt, R. W. et al. Cholesterol and interleukin-6 concentrations relate to outcomes in burn-injured patients. *J. Burn Care Rehabil.*, 2003, 24, p. 133–141.
- Tsinparlis, G., Chatzipanagiotou, S., Boufidou, F., Kordinas, V., Alevyzaki, F., Zoga, M. et al. Release of interleukin-6 and its soluble receptors by activated peripheral blood monocytes is elevated in hypocholesterolemic hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 2005, 25, p. 484–490.
- Bakalář, B., Zádák, Z., Páchl, J., Hyšpler, R., Chřová, Š., Karásek, J., Čapek, V. Severe hypocholesterolemia is associated with adrenal insufficiency in multiple trauma patients. *Int. Care Med.*, 2001, 27, p. S253–S253.
- Van der Voort, P. H. J., Gerritsen, R. T., Bakker, A. J., Boerma, E. C., Kuiper, M. A., deHeide, L. HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients. *Int. Care Med.*, 2003, 29, p. 2199–2203.
- Akgün, S., Ertel, N. H., Mosenthal, A., Oser, W. Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and acute-phase response. *J. Lab. Clin. Med.*, 1998, 131, 1, p. 103–108.
- Giovannini, I., Chiarla, C., Greco, F. et al. Characterization of biochemical and clinical correlates of hypocholesterolemia after hepatectomy. *Clin. Chemistry*, 2003, 49, p. 317–320.
- Coombes, E. J., Shakespeare, P. G., Batstone, G. F. Lipoprotein changes after burn injury in man. *J. Trauma*, 1980, 20, p. 971–975.
- Kuksis, A. Plasma non-cholesterol sterols. *J. Chromatogr.*, 2001, 935, p. 203–236.
- Gui, D., Spada, P. L., De Gaetano, A. et al. Hypocholesterolemia and risk of death in critically ill surgical patient. *Int. Care Med.*, 1996, 22, p. 790–794.
- Schatz, I. J., Masaki, K., Yano, K. et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from Honolulu Heart Program: A cohort study. *Lancet*, 2001, 358, p. 351–355.
- Hudgins, L. C., Parker, T. S., Levine, D. M., Gordon, B. R., Saal, S. D., Jiang, X. et al. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers. *J. Lipid Research*, 2003, 44, p. 1489–1498.
- McDonald, M. C., Dhadly, P., Cockerill, G. W., Cuzzocrea, S., Mota-Filipe, H., Hinds, C. J. et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates organ injury and adhesion molecule expression on a rodent model of endotoxic shock. *Shock*, 2003, 20, p. 551–557.
- Gordon, B. R., Parker, T. S., Levine, D. M., Feuerbach, F., Saal, S. D., Sloan, B. J. et al. Neutralization of endotoxin by a phospholipid emulsion in healthy volunteers. *J. Infect. Dis.*, 2005, 191, p. 1515–1522.
- Levels, J. H. M., Marquart, J. A., Abraham, P. R., van den Ende, A. E., Molhuizen, H. O. F., van Deventer, S. J. H., Meijers, J. C. M. Lipopolysaccharide is transferred from high-density to low-density lipoproteins by lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein. *Infect. Immun.*, 2005, 73, p. 2321–2326.
- von Erckardstein, A., Hersberger, M., Rohrer, L. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Cur. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2005, 8, p. 147–152.
- Zádák, Z., Hyšpler, R., Havel, E. et al. Changes in metabolism of cholesterol and its precursors in critical patients on total parenteral nutrition. *Nutrition*, 2002, 18, p. 214.
- Druml, W., Fischer, M. Cholesterol improves the utilization of parenteral lipid emulsion. *Wien Klin Wochenschr*, 2003, 115, p. 767–774.
- Ney, D. M., Yang, H., River, J., Lasekan, J. B. Total parenteral nutrition containing medium vs. long chain triglyceride emulsions elevates plasma cholesterol concentrations in rats. *J. Nutr.*, 1993, 123, p. 883–892.
- Bakalář, B., Zádák, Z., Páchl, J., Hyšpler, R., Pažout, J. Změny v metabolismu cholesterolu v prvních dnech po závažném traumatu. *Anest. neodklad. Péče*, 2002, 13, p. 10–11.
- Havel, E., Sobotka, L., Bláha, V., Maňák, J., Solichová, D., Hyšpler, R., Zádák, Z. Vliv zahájení enterální výživy na zvýšení hladin HDL. Abstract in: Zádák, Z. Nutriční a metabolická podpora u kritických stavů a orgánového selhání. Losenický: Nové Město nad Metují, 2001, p. 19–21.

Podporováno grantem IGA MZ číslo: NR 7854-3.

Došlo 6. 10. 2008.
Přijato 20. 1. 2009.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Vladimír Hrabovský
Metabolická JIP interní kliniky
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: vladimir.hrabovsky@fnspo.cz