

SYNTÉZA STEROLŮ V PRŮBĚHU POLYTRAUMATU

¹Pavel VYROUBAL, ¹Zdeněk ZADÁK, ¹Radomír HYŠPLER, ¹Alena TICHÁ, ²Jaroslav CERMÁN, ¹Jiří BAJNÁREK,¹Martin HRONEK, ²Eduard HAVEL¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, Gerontologická a metabolická klinika, Hradec Králové²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, Chirurgická klinika, Hradec Králové**Souhrn**

Jedná se o monocentrickou, prospektivní klinickou studii. Cílem práce je snaha o objasnění role hypocholesterolemie vznikající u nemocných v klinicky závažných stavech.

Materiál a metody: Do studie byla zařazena skupina nemocných, kteří utrpěli polytrauma ($n = 19$). Mimo standardní biochemická vyšetření bylo provedeno stanovení plazmatických hladin sterolů (beta-sitosterol, campesterol, lathosterol, skvalen), interleukinu 6 (IL-6), kortizolu. Byl proveden ACTH-test a dále byla stanovena funkční zdatnost granulocytů pomocí testu oxidativního vzplanutí granulocytů. Odběry byly provedeny v den přijetí, první, čtvrtý a osmý den po traumatu.

Výsledky: Ve sledované skupině došlo k statisticky významnému poklesu celkového cholesterolu (TC – total cholesterol) a LDL-cholesterolu s úpravou do výchozích hodnot v průběhu sledovaného období. Společně s poklesem celkového cholesterolu byl zaznamenán pokles v oblasti 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 ukazatele de novo syntézy cholesterolu) s kortizolem po ACTH stimulačním testu. V závislosti na plazmatické hladině TC byla prokázána statisticky významná porucha baktericidie leukocytů pomocí stimulovaného testu oxidativního vzplanutí granulocytů.

Závěr: U nemocných s polytraumatem 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; Hypolipoproteinémie; SIRS; Cytokiny; Polytrauma.

Synthesis of Sterols in Polytrauma Injury

Summary

The study was clinical, monocentric and prospective. The aim of the study was to elucidate the role and importance of hypocholesterolemia in polytrauma.

Material and Methods: A group of patients, who sustained polytrauma ($n = 19$), were recruited to the study. We performed the determination of sterols plasma levels and their precursors (beta-sitosterol, campesterol, lathosterol, skvalen), interleukin 6 (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 TC plasma level.

Conclusion: There was decline of endogenous cholesterol synthesis in polytrauma injury. The cholesterol synthesis rate was 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; Polytrauma.

Úvod

Cholesterol je esenciální komponentou většiny fosfolipidových membrán lidského organismu. Vyskytuje se jednak volný a jednak ve formě esterů cholesterolu a mastných kyselin. V plazmě je přítomen z jedné třetiny volný cholesterol a z dvou třetin ve formě esterů kyseliny linoleové a olejové (22). Cholesterol se dostává do organismu jednak z vnějšího prostředí vstřebáním ze zažívacího traktu a jednak je syntetizován *de novo* z acetylkoenzymu A (acetyl CoA). Absorpce cholesterolu je komplexní proces zprostředkovaný specifickými přenašeči kartáčového lemu enterocytů v jejunu. Rozhodujícím transporterem je Niemann-Pick C1 like 1 protein – NPC1L1 (2). Na kartáčovém lemu enterocytů se exprimují také další transportéry, jako jsou SR-BI (4), CD-36 (23) nebo aminopeptidáza N (21), 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 syntéza *de novo* několiknásobně převyšuje 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 (13). Klíčovým regulačním enzymem je 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktáza (HMG CoA-reduktáza). Kompletní biosyntéza cholesterolu čítá kolem 200 enzymatických procesů, proto vyšší organismy využívají cholesterol syntetizovaný nižšími organismy. Maximální syntéza cholesterolu u zdravých lidí bývá v rozmezí 500–1000 mg/den. V plazmě jsou cílovými přenašeči cholesterolu LDL (low-density lipoprotein) lipoproteiny, které jsou důležitým zdrojem cholesterolu pro mnoho tkání. Některé typy buněk (steroidogenní a jaterní) jsou také schopny získat estery cholesterolu z HDL (high-density lipoprotein) partikulí použitím specifických povrchových receptorů – scavenger receptory třídy B typu I (SR-BI) (1).

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 (TC) pod 3,0 mmol/l) (3, 9, 17, 29). V důsledku zánětu či operačního traumatu dochází k uniformní cytokinové reakci organismu,

kteřá se nazývá SIRS (systemic inflammatory response syndrom). Přibývá důkazů, že zánětlivé cytokiny mohou ovlivňovat syntézu cholesterolu. Cholesterol je také základním stavebním kamenem v tvorbě stresových hormonů. 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 (5). Experimentální studie ukázaly, že HDL je preferovaným cholesterolovým zdrojem steroidogenního substrátu v nadledvinkách (30). Předpokládá se, že pokles substrátu pro syntézu kortizolu by mohl vést k rozvoji nadledvinkové insuficience. Stupeň hypocholesterolemie pravděpodobně koreluje s tíží onemocnění, morbiditou, mortalitou (28). Není však zcela zjevné, jakými mechanismy dochází k poklesu cholesterolu a zda-li nízká hladina cholesterolu je pouze epifenomen závažných stavů, nebo sehrává aktivní roli ve vývoji onemocnění.

Cíle studie

1. Sledovat frekvenci závažné hypocholesterolemie v závislosti na charakteru metabolismu cholesterolu pacientů po prodělaném polytraumu.
2. Ozřejmit vztah předpokládané hypocholesterolemie na funkci nadledvin ve smyslu syntézy stresových hormonů (kortizolu).
3. Ozřejmit vztah předpokládané hypocholesterolemie na baktericidní funkci granulocytů.

Soubor a metoda

Jedná se o monocentrickou, prospektivní studii, do které bylo celkem zařazeno 19 konsekutivně přicházejících pacientů, kteří utrpěli polytrauma v rámci dopravní nehody. Pacienti byli hospitalizováni na JIP Chirurgické kliniky FN Hradec Králové. Charakteristika skupiny je uvedena v tabulce 1.

K porovnání obvyklých koncentrací sterolů za „normálních“ okolností, tj. bez stresové zátěže, byla jednorázově odebrána skupina dárců krve bez kardiovaskulárního onemocnění (celkem 100 probandů). Všichni nemocní udělili s účastí v studii písemný informovaný souhlas. Protokol studie byl schválen etickou komisí FN Hradec Králové.

Vylučující kritéria byla: plánovaná další operace po dobu 8 dnů od zařazení nemocného do studie, jaterní dysfunkce (více než trojnásobný vzestup jaterních testů), diabetes mellitus I typu na inzulínu, šokový stav vyžadující kardiopulmonální resuscitaci.

Tabulka 1

Charakteristika skupiny nemocných

Počet pacientů	19
Muži	13
Ženy	6
Věk (průměr ± SD)	36 ± 17
ICHS	0
Hypertenze	0
DM II typ	0
HLP	0
HLP terapie	0
BMI (průměr ± SD)	24,8 ± 2,2
APACHE II (průměr ± SD)	20 ± 6
NISS (průměr ± SD)	39,2 ± 9,1

(SD – standardní odchylka, ICHS – ischemická choroba srdeční; DM II type – diabetes mellitus II typu; HLP – hyperlipoproteinémie; HLP terapie – hypolipidemická terapie; BMI – body mass index; APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; NISS – New Injury Severity Score)

Odběry pro studii proběhly v den 0 – D0 (bezprostředně po přijetí nemocného do nemocnice, tj. cca 60–90 min po traumatu) – zde byl předpoklad, že poměry koncentrací sterolů budou odpovídat normální situaci pacienta. Následně byl proveden odběr den 1 – D1 (první potraumatický den), den 4 – D4 (čtvrtý potraumatický den) a den 8 – D8 (osmý potraumatický den).

Laboratorně byla provedena následující vyšetření: TC, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, TAG (triacylglyceroly), ukazatele endogenní syntézy cholesterolu (skvalen, latosterol) a ukazatele absorpce cholesterolu (kampesterol, beta-sitosterol), koncentrace C-reaktivního proteinu, celkovou bílkovinu, albumin, prealbumin, stanovení interleukinu 6 (IL-6), test funkční zdatnosti nadledvin bez stimulace a 60 min po stimulaci 0,250 µg ACTH (adrenokortikotropní hormon), test funkční zdatnost granulocytů „oxidative burst test“.

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

synakténového testu. V den 8 byly provedeny stejné odběry jako v den 1.

Statistika

Výsledky byly zpracovány statistickým programem Sigmapstat 3.1 (Systat software, USA). K zpracování dat byla použita parametrická a neparametrická 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 tabulkách 2–5. Všichni pacienti měli vysoce statisticky významně rozdílnou hladinu 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. Hladiny HDL-cholesterolu byly nalezeny nízké již v počáteční fázi sledování a v celém období sledování byl zřejmý sestupný trend, který byl vysoce statisticky významný mezi D0 vs D4, D0 vs D8, D1 vs D4, D1 vs D8. V oblasti prekursorů endogenní syntézy cholesterolu byl nalezen obdobný průběh hladin jako v hodnotách TC a LDL, přičemž statistické významnosti změn bylo dosaženo v hladinách skvalenu mezi D0 vs D1, D4 a D8 a v hladinách latosterolu mezi D0 vs D1 a D1 vs D4. Z pohledu endogenní syntézy cholesterolu nebyla zaznamenána statisticky významná změna v poměru latosterol/cholesterol. V absorpci cholesterolu, vyjádřené hladinami beta-sitosterolu, byl zaznamenán statisticky významný vzestupný trend 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 většina nemocných živěna parenterálně). V poměru beta-sitosterol/cholesterol byla identická změna s hladinami beta-sitosterolu. V sledování závislosti syntézy cholesterolu na baktericidní schopnost leukocytů bylo pomocí stimulovaného burst testu nalezeno statisticky signifikantní snížení schopnosti tvorby kyslíkových radikálů. Dynamika změn v hladinách IL-6 korespondovala se stresovou zátěží a bylo dosaženo statisticky významných změn.

V syntéze bílkovin akutní fáze (CRP) došlo k identickým statisticky významným změnám jako v produkci IL-6 se vzestupem během prvních 4 dnů

Tabulka 2

Bazální koncentrace cholesterolu a prekurzorů cholesterolu – deskriptivní statistika

	Dárci krve			Skupina polytraumata		
	Medián	25%	75%	Medián	25%	75%
TC (mmol/l)	4,848	4,251	5,539	3,13	2,393	3,905
Skvalen (μmol/l)	0,890	0,538	1,515	1,904	0,867	2,810
Latosterol (μmol/l)	6,300	4,768	8,672	4,080	3,041	5,596
Kampesterol (μmol/l)	9,830	7,565	12,502	3,748	2,718	5,025
beta-sitosterol (μmol/l)	5,060	3,315	6,170	2,521	1,853	3,972
Poměr skvalen/TC	0,200	0,105	0,317	0,544	0,353	0,877
Poměr latosterol/TC	1,325	1,015	1,866	1,333	0,988	1,614
Poměr kampesterol/TC	2,095	1,422	2,653	1,141	0,905	1,621
Poměr beta-sitosterol/TC	0,973	0,720	1,281	1,107	0,566	1,226

(data každé skupiny jsou prezentována jako medián a interkvartilový rozptyl)

TC – celkový cholesterol

Tabulka 3

Koncentrace cholesterolu a prekurzorů cholesterolu

	Den 0		Den 1		Den 4		Den 8	
	průměr	± SD	průměr	± SD	průměr	± SD	průměr	± SD
TC (mmol/l)	2,960	0,963	2,428	0,644	3,035	0,703	3,664	0,727
HDL (mmol/l)	0,749	0,252	0,783	0,302	0,572	0,233	0,489	0,254
LDL (mmol/l)	1,789	0,712	1,228	0,661	1,473	0,557	2,136	1,028
TAG (mmol/l)	1,069	0,458	1,139	0,543	1,575	0,848	2,003	1,167
Skvalen (μmol/l)	1,962	1,189	1,471	0,832	1,446	0,596	1,321	0,549
Latosterol (μmol/l)	4,300	1,982	3,154	1,201	4,057	1,758	4,269	1,615
Kampesterol (μmol/l)	3,706	1,544	3,416	0,813	4,347	1,551	5,026	2,162
beta-sitosterol (μmol/l)	2,915	1,517	3,385	1,402	7,415	5,470	10,421	7,454
Poměr skvalen/TC	0,627	0,392	0,605	0,316	0,494	0,232	0,392	0,233
Poměr latosterol/TC	1,423	0,652	1,317	0,470	1,338	0,534	1,181	0,452
Poměr kampesterol/TC	1,250	0,519	1,456	0,396	1,459	0,479	1,422	0,609
Poměr beta-sitosterol/TC	0,970	0,417	1,479	0,772	2,434	1,566	3,025	2,108

(data jsou prezentována jako průměr a ± SD – standardní odchylka)

TC – celkový cholesterol, TAG – triacylglyceroly

Tabulka 4

Koncentrace ukazatelů nutrice a zánětu

	Den 0		Den 1		Den 4		Den 8	
	průměr	± SD	průměr	± SD	průměr	± SD	průměr	± SD
IL-6 (ng/l)			118,976	64,118	88,021	42,833	45,626	35,292
Kortizol I (nmol/l)					515,556	234,292		
Kortizol II (nmol/l)					927,389	229,108		
CRP (mg/l)	20,375	65,151	111,211	78,969	149,895	70,784	102,833	74,577
TP (g/l)	51,519	14,779	46,8	8,784	49,653	8,942	57,511	9,512
Albumin (g/l)	31,050	9,595	28,453	5,324	27,453	5,719	30,478	6,981
Prealbumin (g/l)	0,216	0,105	0,189	0,049	0,129	0,058	0,193	0,084
Stimulovaný burst test (%)			95,5	3,506	84,1	15,747	80,306	15,492

(data jsou prezentována jako průměr a ± SD – standardní odchylka); TP – celková bílkovina)

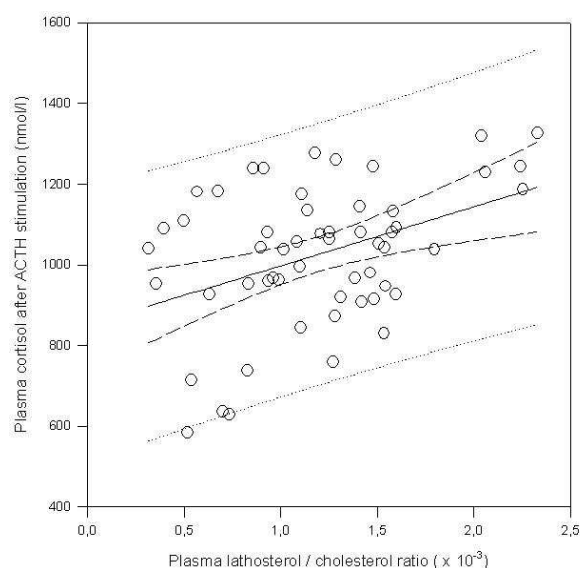
Tabulka 5

Statistické signifikance

	den 0 vs den 1	den 0 vs den 4	den 0 vs den 8	den 1 vs den 4	den 1 vs den 8	den 4 vs den 8
TC (mmol/l)	< 0,001	ns	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
HDL (mmol/l)	ns	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
LDL (mmol/l)	0,001	ns	ns	ns	0,001	0,001
TAG (mmol/l)	ns	ns	< 0,001	ns	< 0,001	ns
Skvalen (μmol/l)	0,004	0,004	0,004	ns	ns	ns
Latosterol (μmol/l)	0,016	ns	ns	0,016	ns	0,016
Kampesterol (μmol/l)	0,006	ns	0,006	ns	ns	ns
beta-sitosterol (μmol/l)	ns	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	ns
Poměr skvalen/TC	ns		0,006		0,006	ns
Poměr beta-sitosterol /TC	ns	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	ns
IL-6 (ng/l)				ns	< 0,001	< 0,001
CRP (mg/l)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	ns	ns	ns
TP (g/l)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Prealbumin (g/l)	ns	0,001	ns	0,001	ns	0,001
Stimulovaný burst test (%)	ns	ns	ns	< 0,001	< 0,001	ns

TC – celkový cholesterol, TP – celková bílkovina, TAG – triacylglyceroly, ns – nesignifikantní

a následným postupným poklesem hladin. Jedním z cílů studie bylo prokázat absolutní či relativní nadledvinkovou insuficienci ve vztahu k syntéze cholesterolu. Toto nebylo v námi naměřených hodnotách synakténového testu měřeného v D4 potvrzeno. Nicméně byla nalezena pozitivní statisticky významná korelace mezi ukazatelem syntézy cholesterolu (latosterol/cholesterol) a ACTH stimulovaným kortizolem (obr. 1).



Obr. 1: Regresní porovnání mezi ukazatelem syntézy cholesterolu (latosterol/TC) a ACTH stimulovaným kortizolem

Diskuse

V naší studii došlo u všech nemocných (a to bez výjimky) k poklesu plazmatických hladin TC v prvních 24 hodinách s postupnou úpravou hladin v průběhu 8denního měření. Při testování vztahu hladiny TC s tíží onemocnění (vyjádřeno jako APACHE II) nebyla nalezena signifikantní závislost. Nicméně byla-li srovnána tíže onemocnění s ukazateli endogenní syntézy cholesterolu (vyjádřeno jako latosterol a poměr latosterol/cholesterol), byla nalezena statisticky signifikantní závislost. Lze tedy říci, že čím těžší vstupní klinický stav, tím pomalejší syntéza cholesterolu a opačně. Lze tedy zjednodušeně říci, že z úrovně endogenní syntézy cholesterolu lze předpovědět závažnost klinického stavu. Při pátrání po příčině prudkého poklesu hladiny TC první den po úrazu jsme testovali závislost na množství podaných tekutin. Nebyla nalezena statisticky významná závislost v hladinách cholesterolu a jeho prekurzorů na kumulativní dávce podaných tekutin. Vysvětlení rozvoje hypocholesterolemie bude pravděpodobně multifaktoriální. Intervenční a epidemiologické studie zabývající se vztahem cholesterolu a aterosklerózy dokládají, že optimální hladina TC v plazmě se pohybuje mezi 3,5–5,0 mmol/l. V době velkého traumatu dochází k zásadním změnám v potřebě steroidů a možnostech jejich syntézy a uvol-

ňování do oběhu. V naší studii jsme pozorovali statisticky významný vzestup hladiny IL-6, a to bezprostředně po vzniku úrazu. 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 IL-6 a hladinou TC. Potvrzuje to předpoklad, že cytokiny jsou jedním s významných faktorů ovlivňujících metabolismus cholesterolu. Zánětlivé cytokiny jsou schopny up-regulace aktivity LDL-receptorů a jsou schopny zvýšit periferní uptake cholesterolu (18). Interleukin IL-6 a TNF- α (tumor necrosis factor – alfa) stimulují *in vivo* jaterní lipogenezi (6), a to cestou vzestupu aktivity lipogenetického enzymu acetyl-CoA karboxylázy a syntetázy mastných kyselin. V souladu s některými literárními údaji (26) v naší studii byl nalezen pokles endogenní syntézy cholesterolu. Naše práce tedy potvrdila předpoklad, že k poklesu TC v prvních dnech po závažném inzultu dochází mimo jiné i v důsledku suprese endogenní syntézy cholesterolu. Navíc jsme prokázali statisticky významnou pozitivní korelaci mezi hladinou IL-6 a poměrem latosterol/cholesterol (jako ukazatelem *de novo* syntézy cholesterolu).

Jednou z významných patofyziologických cest rozvoje hypocholesterémie 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 (10). V klinické studii byla prokázána, u kriticky nemocných na chirurgické JIP, nepřímá korelace mezi IL-6 a apolipoproteinem A1 (APO-A1) (16). Simultánně s poklesem TC došlo v naší studii k poklesu HDL a LDL-cholesterolu. Zatímco LDL-cholesterol se reparaoval v čase symetricky s TC, reparace HDL-cholesterolu nebyla v období měření zaznamenána, resp. spíše trendově hladina klesala. Nízká hladina HDL-cholesterolu je považována za jeden z důležitých rizikových faktorů rozvoje infekčních komplikací chirurgických nemocných (7). Pokles hladiny HDL-cholesterolu může souviset s vysokou koncentrací fosfolipázy A2 (26) či snížením exprese genu pro ATP-binding cassette transporter 1 (25). Lipoproteiny, zvláště pak HDL-cholesterol, váží a neutralizují lipopolysacharidy (LPS). Hypolipidémie snižuje vazebnou kapacitu pro lipopolysacharid – endotoxin vázající lipopolysacharidový protein (LBP – lipopolysacharid binding protein) – vedoucí k vazbě

CD 14 komplexu a aktivaci mononukleárů (12). Naopak vazba LPS na lipoproteiny usnadňuje dodání LPS do hepatocytů k detoxikaci (19). Tyto poznatky by mohly mít své klinické důsledky. Aplikace rekonstituovaného HDL v experimentu na zvířecím modelu snížila produkci TNF- α po podání LPS (20). Podobné výsledky byly i na prasečím modelu se směsí lipoproteinových fosfolipidů včetně zlepšení vybraných hemodynamických parametrů (15) a následně v humánních experimentech sledujících protizánětlivý efekt a vybrané koagulační parametry (24). Kromě výše zmíněné vazby LPS by se hypocholesterémie 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 náález rozšiřuje poznání vztahu hypocholesterémie a snížené obranyschopnosti organismu. Hypocholesterémie v kritickém stavu bývá spojena s hypertriacylglycerolémií. Tento jev je vysvětlován vzestupem VLDL (very low density lipoprotein) v důsledku vzestupu jaterní lipogeneze a jednak snížením clearens TAG. Příčinou vzestupu jaterní lipogeneze je působení cytokinů TNF- α a IL-6 (11). V naší studii byly hladiny TAG pravděpodobně ovlivněny aplikací parenterální výživy s tukovými emulzemi, proto nejsou změny v této skupině tuků reprezentativní a hodnotitelné. Význam literárně popisované hypertriacylglycerolémie není znám, nicméně v současnosti se doporučuje přísná monitorace hladiny TAG a v případě vzestupu hladiny snížení dávky tukových emulzí v parenterální výživě či terapie léky na bázi tukových emulzí (propofol).

Ukazuje se, že hypocholesterémie může být součástí negativní odpovědi akutní fáze onemocnění. V naší studii jsme pozorovali významné změny v hladinách C reaktivního proteinu (CRP), celkové bílkoviny (TP – total protein) a albuminu. Vzestup zánětlivých ukazatelů (CRP) a naopak propad negativních ukazatelů zánětu (TP, albumin) jsou vysvětlovány poklesem syntézy jaterních a plasmatických bílkovin a přesmykem proteosyntetické aktivity ve prospěch zánětlivých bílkovin v důsledku cytokiny zprostředkované zánětlivé odpovědi organismu (14).

Nadledvinky nemohou skladovat kortizol, proto při zvýšené potřebě nadledvinkových hormonů při zátěži organismu dochází ke stimulaci kůry nadledvin vyplaveným ACTH. 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. Nicméně byla nalezena signifikantní pozitivní korelace poměru latosterol/cholesterol (jako ukazatele de novo syntézy cholesterolu) s kortizolem po ACTH stimulačním testu, což dokazuje, že míra tělové syntézy cholesterolu měla pozitivní efekt na syntézu kortizolu v nadledvinkách. K rozvoji nadledvinkové insuficience bude pravděpodobně zapotřebí hlubší pokles v plazmatických hladinách TC a HDL-cholesterolu, jak naznačují práce některých autorů (27). 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 klinice závažných stavech jako podmíněně esenciální nutrient. V rámci řešeného projektu jsme našli statisticky významný pokles TC, LDL i HDL-cholesterolu, a to bez výjimky. Potvrdili jsme kauzální souvislost prozánětlivého cytokinu typu IL-6 na plazmatické hladiny TC, LDL a HDL-cholesterolu. Vysvětlením prudkého poklesu v plazmatických hladinách TC lze mimo jiné vysvětlit supresí endogenní syntézy cholesterolu. Intenzita endogenní syntézy cholesterolu je závislá na tíži onemocnění. Nižší hladiny latosterolu a poměru latosterol/cholesterol (jako ukazatele endogenní syntézy cholesterolu) byly spojeny s vyšším APACHE II. Ačkoli jsme v naší studii neprokázali poruchu syntézy stresových nadledvinkových hormonů (kortizolu), podle námi nalezených výsledků lze jednoznačně potvrdit souvislost mezi mírou endogenní syntézy cholesterolu a syntézou nadledvinkových hormonů.

Jedním z velmi cenných výsledků naší studie je nález suprese baktericidní schopnosti granulocytů. Současně jsme prokázali závislost této baktericidní schopnosti granulocytů na míře endogenní syntézy cholesterolu. Tento nález plně zapadá a rozšiřuje koncepci vztahu hypocholesterolemie se zvýšenou incidencí infekčních komplikací u nemocných v akut-

ním stavu. Z hlediska terapeutického je hypocholesterolemie předmětem výzkumu. Jako léčebná alternativa ovlivnění hypocholesterolemie se jeví časná enterální výživa, která příznivě ovlivňuje hladiny HDL-cholesterolu. Včasné enterální podání cholesterolu nebylo zatím realizováno, i když tento typ nutriční podpory v akutních stavech je v současné době předmětem výzkumu. Jinou formou suplementace cholesterolu u nemocných v akutních stavech by mohlo být obohacení tukových emulzí pro parenterální výživu (8). Přestože bylo experimentálně v této oblasti dosaženo některých pozoruhodných výsledků, zůstává tato možnost zatím v rovině experimentální terapie. Jistě bude zapotřebí dalších studií zabývajících se touto problematikou.

Literatura

1. ACTON, S. – RIGOTTI, A. – LANDSCHULZ, K.T., et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high-density lipoprotein receptor. *Science*, 1996, vol. 271, p. 518–520.
2. ALTMANN, S.W. – DAVIS, H.R. – ZHU, L., et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2004, vol. 303, p. 1201–1204.
3. ALVAREZ, C. – RAMOS, A. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection. *Clin. Chem.*, 1986, vol. 32, p. 142–145.
4. BIETRIX, F. – YAN, D. – NAUZE, M., et al. Accelerated lipid absorption in mice overexpressing intestinal SR-BI. *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, p. 7214–7219.
5. BORKOWSKI, A.J. – 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, vol. 46, p. 797–811.
6. BRASS, E.P. – VETTER, H.V. Interleukin-6, but not tumor necrosis factor – alpha, increases lipogenesis in rat hepatocyte primary cultures. *Biochem. J.*, 1994, vol. 301, p. 193–197.
7. DELGADO-RODRIGUES, M. – MEDINA-CUADROS, M. – MARTINEZ-GALLEGO, G., et al. Total cholesterol, HDL-cholesterol and risk of nosocomial infection: a prospective study in surgical patients. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1997, vol. 18, p. 9–18.
8. DRUML, W. – FISCHER, M. Cholesterol improves the utilization of parenteral lipid emulsions. *Wien Klin. Wochenschr.*, 2003, vol. 115, no. 21/22, p. 767–774.
9. ELLIOT, D.C. – WILES, S.E. Low lipid concentrations in critical illness: hypocholesterolemia among trauma patients. *Crit. Care Med.*, 1997, vol. 25, p. 1437–1439.
10. ETTINGER, W.H. – VARMA, V.K. – SORCI-THOMAS, M., et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler. Thromb.*, 1994, vol. 14, p. 8–13.
11. FEINGOLD, K.R. – 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, vol. 39, p. 1569–1574.
12. FREUDENBERG, MA. – BOG-HANSEN, TC. – BACK, U., et al. Interaction of lipopolysaccharides with plasma high-density lipoprotein in rats. *Infect. Immun.*, 1980, vol. 28, p. 373–380.
 13. GIBBONS, GF. – MITROPOULOS, KA. – MYANT, NB. *Biochemistry of cholesterol*. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier Biomedical Press, 1982.
 14. GIOVANNINI, I. – BOLDRINI, G. – CHIARLA, C., et al. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med.*, 1999, vol. 25, p. 748–751.
 15. 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, vol. 284, p. R550–R557.
 16. 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, vol. 29, p. 1563–1568.
 17. GUI, D. – SPADA, PL. – DE GAETANO, A., et al. Hypocholesterolemia and risk of death in the critically ill surgical patient. *Intensive Care Med.*, 1996, vol. 2, p. 790–794.
 18. HARADA, K. – SHIMANO, H. – KAWAKAMI, M., et al. Effect of tumor necrosis factor/cachectin on the activity of the low density lipoprotein receptor on human skin fibroblast. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1990, vol. 172, p. 1022–1027.
 19. 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, vol. 91, p. 1028–1034.
 20. HUBSCH, AP. – CASAS, AT. – DORAN, JE. Protective effects of reconstituted high-density lipoprotein in rabbit gram-negative bacteremia models. *J. Lab. Clin. Med.*, 1995, vol. 126, p. 548–558.
 21. 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, vol. 280, p. 1306–1320.
 22. MURRAY, RK., et al. *Harper's Biochemistry*. 23rd ed. Appleton and Lange, a Publishing Division of Prentice-Hall International, Connecticut, 1993.
 23. NAULI, AM., et al. CD 36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine. *Gastroenterology*, 2006, vol. 131, p. 1197–1207.
 24. PAKJRT, D. – DORAN, JE. – KOSTER, F., et al. Anti-inflammatory effect of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J. Exp. Med.*, 1996, vol. 184, p. 1601–1608.
 25. 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, vol. 20, p. 1565–1571.
 26. TIETGE, UJ. – MAUGEAIS, C. – CAIN, W., et al. Overexpression of secretory phospholipase A2 caused rapid catabolism and altered tissue uptake of high-density lipoprotein cholesterol ester and lipoprotein A-1. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, p. 10077–10084.
 27. VAN DER VOORT, PH. – GERRITSEN, RT. – BAKKER, AJ., et al. HDL-cholesterol level and cortisol response to synacten in critically ill patients. *Intensive Care Med.*, 2003, vol. 29, p. 2199–2203.
 28. WINDLER, E. – EWERS-GRABOV, U. – THIERY, J., et al. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin. Invest.*, 1994, vol. 72, p. 939–943.
 29. WOLFRAM, G. – ECKARD, J. – OLLNER, N. Disturbances of lipoprotein and fatty acid metabolism in patients with heavy injuries. *Wien Klin. Wochenschr.*, 1980, vol. 58, p. 1327–1337.
 30. YAGUCHI, H. – TSUTSUMI, K. – SHIMONO, K., et al. Involvement of high-density lipoprotein as substrate cholesterol for steroidogenesis by bovine adrenal fasciculoreticular cells. *Life Sci.*, 1998, vol. 62, p. 1387–1395.
- Tato práce byla podpořena grantovým projektem IGA NR/8921-3.*
- Korespondence: MUDr. Pavel Vyroubal
Fakultní nemocnice
Gerontologická a metabolická klinika
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: pavel.vyroubal@seznam.cz
- Do redakce došlo 24. 6. 2009