

SUBFRAKCIE LIPOPROTEÍNŮV A DYSLIPOPROTEINÉMIA

Lipoprotein subfractions and dyslipoproteinemia

Stanislav ORAVEC

I. Interná klinika, UNB, Bratislava

Abstrakt

Hypercholesterolemia predstavuje jeden z kardinálnych rizikových faktorov rozvoja ochorení kardiovaskulárneho (KV) systému a cievnych ochorení mozgu. V patogenéze vzniku aterosklerotických ochorení má zvýšená koncentrácia celkového cholesterolu a lipoproteínov nízkej hustoty (LDL) v plazme rozhodujúcu úlohu. Práce Castellioho (1988, 1989, 1992) však poukázali na novú skutočnosť, že až 75 % pacientov s koronárnou príhodou malo normálne hodnoty lipidov, a teda normolipémia plazmy nemusí byť vždy garantom ochrany pred vznikom KV ochorení. V subfrakciách lipoproteínov sa identifikovali malé denzné LDL (mdLDL) ako rizikový faktor s vysokou aterogenitou, ktoré sa podieľajú na tvorbe aterogénneho lipoproteínového profilu, fenotypu B.

Naše klinické štúdie u pacientov s artériovou hypertenziou (AH), ischemickou chorobou srdca (ICHS), končatinovo-cievnu ischemickou chorobou (KICH) a pacientov s prekonanou ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (iNCMP) poukázali na vysoké koncentrácie mdLDL v plazme a vysoké, až 80 – 85,5 % zastúpenie aterogénneho lipoproteínového profilu, fenotypu B. U osôb s neaterogénnou hypercholesterolemiou sa zistila prítomnosť mdLDL len v stopách a potvrdil sa neaterogénny lipoproteínový profil, fenotyp A. Zníženie koncentrácie mdLDL v plazme vedie k zníženiu reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s KV ochorením (tab. 8, obr. 19, lit. 27). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

Autor článku navrhuje klasifikáciu dyslipoproteinémií podľa fenotypu:

A. Neaterogénne dyslipoproteinémia s fenotypom A, kam sa radia neaterogénna normolipémia a neaterogénna hyperlipoproteinémia,

B. Aterogénne dyslipoproteinémia s fenotypom B, kam sa radia aterogénna normolipémia a aterogénna hyperlipoproteinémia.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: dyslipoproteinémia, normolipémia, neaterogénny lipoproteínový profil fenotyp A, aterogénny lipoproteínový profil fenotyp B.

Lek Obz 2025, 74 (11): 396-406

Abstract

Hypercholesterolemia represents one of the cardinal risk factors for the development of cardiovascular (KV) and cerebrovascular diseases. In the pathogenesis of atherosclerotic vessel damages play both increased cholesterol level and low density lipoproteins in plasma an important role. However, the research works of Castelli in 1988, 1989, 1992 focused on a new fact: More than 75% patients who survived an acute coronary event had normal level of blood lipids. So, the normolipidemia must not ever protect against the coronary event and cardiovascular disease development. In lipoprotein subfractions were identified small dense LDL (sdLDL) as a risk factor with high aterogenicity, which participates in the formation of aterogenic lipoprotein profile, phenotype B.

Our clinical studies in patients with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), peripheral artery disease (PAD) and in patients who survived an ischemic stroke, were found high plasma concentrations of sdLDL, accompanying with a high 80–85,5% presence of aterogenic lipoprotein profile, phenotype B. In contrary, in individuals with a non-atherogenic hypercholesterolemia, the presence of sdLDL was present in traces only, with nonatherogenic lipoprotein profile, phenotype A. Lowering of concentration of sdLDL in plasma reduces a residual cardiovascular risk in patients with KV disease (Tab. 8, Fig. 19, Ref. 27). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

Author of this article proposes a new classification of dyslipoproteinemias according to phenotype:

A. Nonatherogenic dyslipoproteinemias with phenotype A. Here can be tabled the Nonatherogenic normolipidemia and Nonatherogenic hyperlipoproteinemia (Tab. 8, Fig. 19, Ref. 27). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

B. Atherogenic dyslipoproteinemias with phenotype B, here can be tabled the Atherogenic normolipidemia and Atherogenic hyperlipoproteinemia

KEY WORDS: dyslipoproteinemia, normolipidemia, nonatherogenic lipoprotein profile phenotype A, aterogenic lipoprotein profile phenotype B.

Lek Obz 2025, 74 (11): 396-406

Úvod

V patogenéze vzniku degeneratívnych aterosklerotických poškodení srdca a ciev má zvýšená koncentrácia celkového cholesterolu, triacylglycerolov a lipoproteínov nízkej hustoty (LDL) v plazme rozhodujúcu úlohu (1). Práce Castellioho (1988 – 1992) (4, 5, 6) však poukázali na novú skutočnosť, že až 75 % pacientov s koronárnou príhodou malo normálne hodnoty lipidov. Z nových zistených skutočností možno usudzovať, že normolipémia plazmy nemusí byť vždy garantom ochrany pred vznikom kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Potvrdila sa

výrazná heterogenita nielen v lipoproteínoch bohatých na triacylglyceroly (23, 24, 25), ale aj v lipoproteínovej triede LDL a HDL (13). Heterogenita lipoproteínov v celom lipoproteínovom spektre nemení len ich zloženie, fyzikálno-chemické vlastnosti, biologickú úlohu v organizme, ale aj ich aterogénny potenciál. Identifikovali sa malé denzné LDL (mdLDL) ako nová lipoproteínová subfrakcia v LDL triede s vysokou aterogenitou spojenou s rýchlym aterosklerotickým poškodzovaním ciev (12). Subfrakcia mdLDL sa dominantne podieľa na aterogénnej skladbe lipoproteínov s as-poškodením ciev aj

u osôb s normolipémiou. LDL-receptor nedokáže zmenené mLDL identifikovať, selektovať a odstraňovať z cirkulácie. Prežívajú dlhšiu dobu v krvi, čo uľahčuje ich modifikáciu: oxidáciu (22) a glykáciu (21) LDL subfrakcií (26, 27), s následným spustením lavíny nežiaducich účinkov:

- uvoľňovanie prozápalových cytokínov s následnou apoptózou svalových buniek,
- odbúravanie kolagénu z ateromatóznych čiapečiek s aktivovaním instability ateromatóznych plakov (3, 20),
- aktivovanie scavenger receptorov v makrofágoch s akceleráciou tvorby penových buniek.

Tým dochádza malými denznými LDL k mnohopočetnému poškodzovaniu endotelových buniek, predovšetkým endotelu artérií.

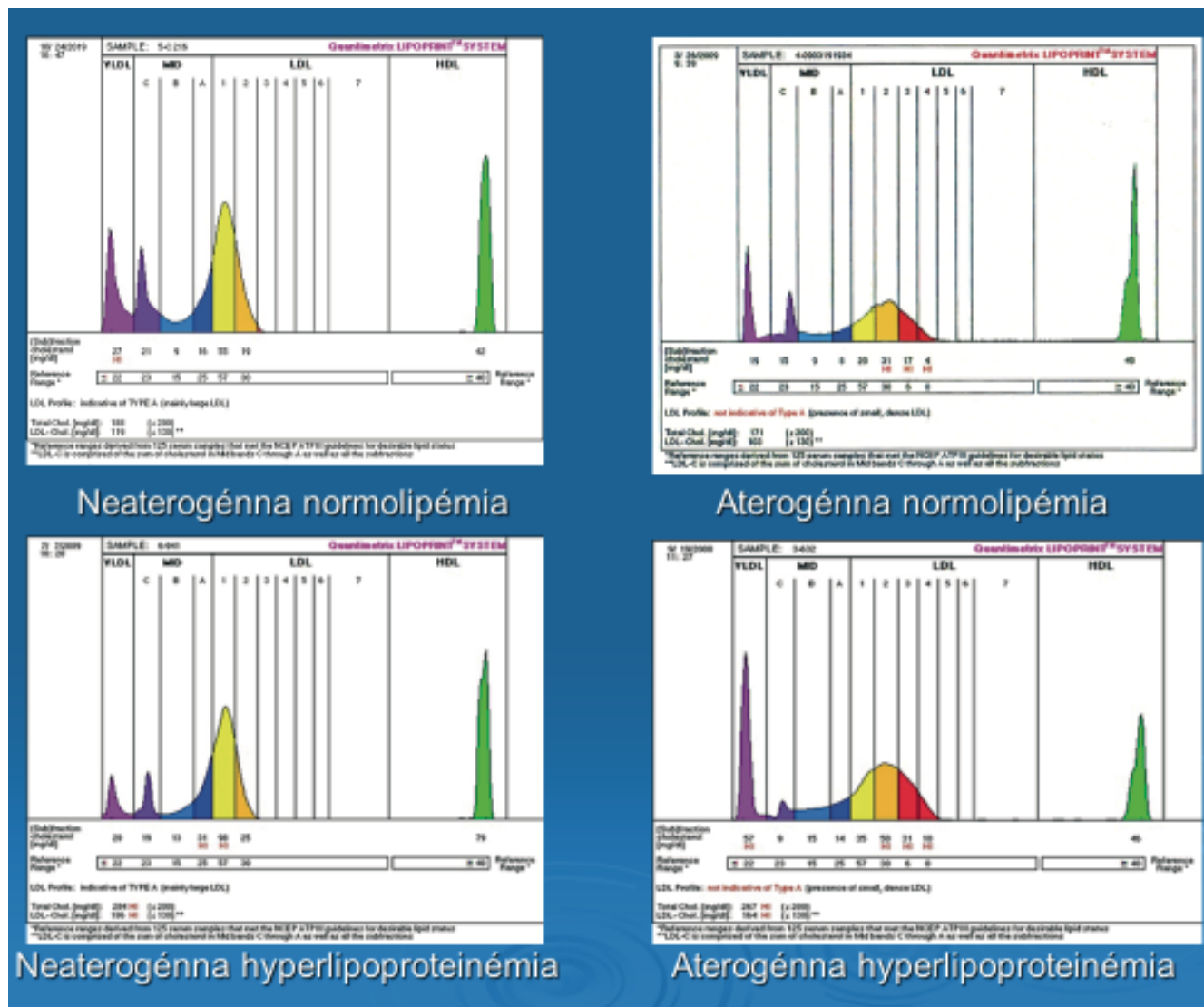
Metóda analýzy subfrakcií lipoproteínov je zásadným prínosom v identifikácii vysokého zastúpenia silne

aterogénnych malých denzných LDL u testovaných osôb s KV ochorením aj u osôb s normolipémiou, u ktorých k manifestácii ochorenia ešte nedošlo (16) (obr. 3).

Cieľ práce

Určiť zastúpenie aterogénneho (fenotyp B) a neaterogénneho (fenotyp A) lipoproteínového profilu pri vybraných ochoreniach kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho systému: artérová hypertenzia, ischemická choroba srdca, končatinovocievna ischemická choroba, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a v skupine probandov s hyperbetalipoproteínémiou LDL1,2 a Gilbertovým syndrómom. V posledných dvoch skupinách probandov sa prítomnosť malých denzných LDL nepotvrdila, resp. bola prítomná len v stopách. Autor článku navrhuje nový typ klasifikácie dyslipoproteínmií podľa fenotypu dyslipoproteínmií (obr. 1).

Obr. 1. Základne lipoproteínové spektrá



Pacienti

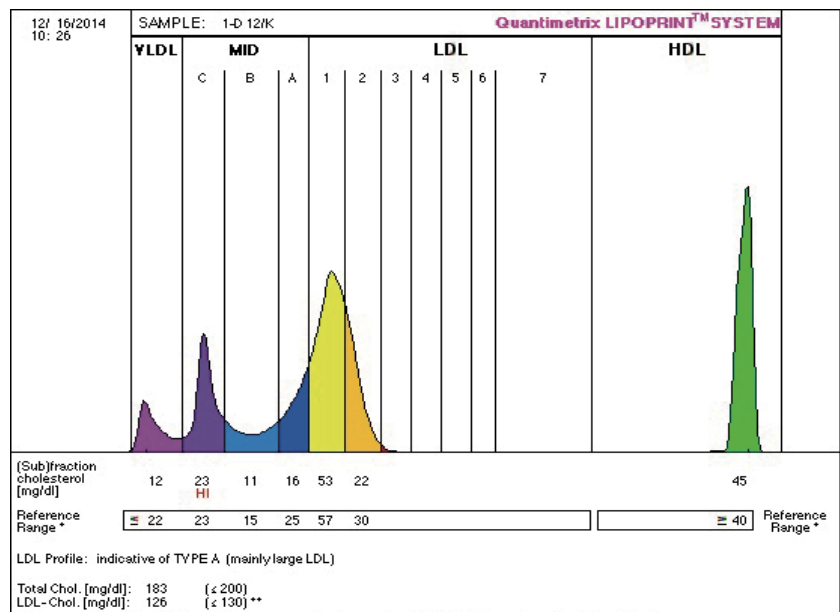
Kontrolnú skupinu tvorilo 165 zdravých normotenzných a normolipemických probandov, nefajčiarov, bez znakov ochorenia kardiovaskulárneho systému a bez znakov porušenia lipidového metabolizmu. Priemerný vek vyšetrených dobrovoľníkov bol 21 rokov \pm 2 roky, 65 mužov a 100 žien (obr. 2, 3, tab. 1).

Súbor testovaných osôb s **artériovou hypertenziou** (AH) (tab. 2) tvorilo 107 pacientov s novodiagnostikovaným ochorením, u ktorých sa opakovaným meraním krvného tlaku (TK) potvrdil zvýšený TK > 150 mm Hg systolický TK a > 90 mm Hg diastolický TK. Priemerný systolický TK v testovanej skupine bol 162 ± 19 mm Hg, priemerný diastolický TK 95 ± 10 mm Hg. Skupinu

s AH: tvorilo 66 mužov a 41 žien. Priemerný vek mužov bol $50 \pm 17,6$ roka, priemerný vek žien bol $51,0 \pm 13,4$ roka (16) (obr. 5).

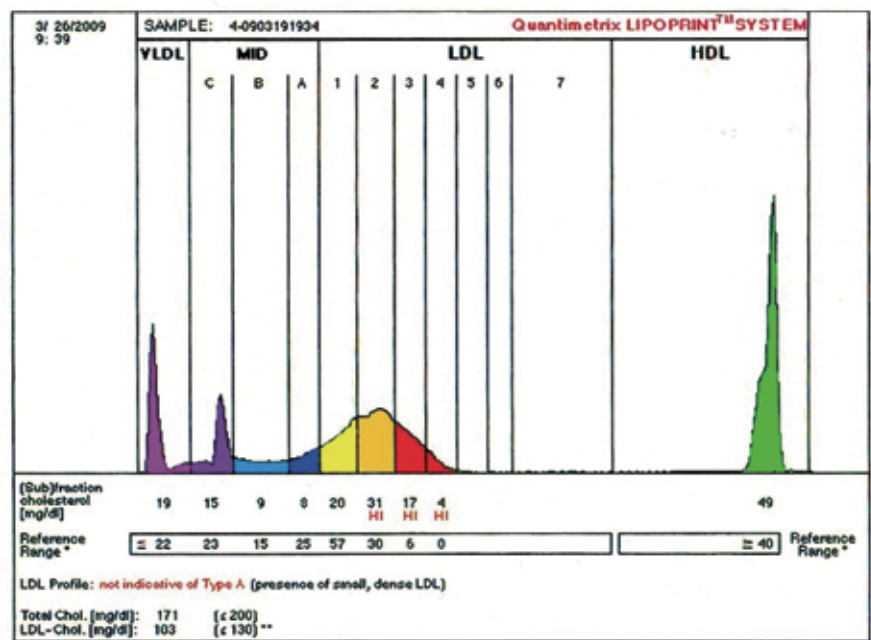
Súbor testovaných osôb s **ischemickou chorobou srdca** (ICHS) (tab. 3) tvorilo 104 pacientov s novodiagnostikovaným ochorením. Diagnóza ICHS (stabilná angina pectoris stupňa I a II) sa určila na základe lekárskeho vyšetrenia, laboratórnych nálezov, nálezu pokojového ekg, výsledkov echokardiografie a duplexnej ultrasonografie karotických artérií. Skupinu s ICHS tvorilo 80 mužov s priemerným vekom $60 \pm 15,6$ roka a 24 žien s priemerným vekom $62,0 \pm 13,2$ roka (7) (obr. 6).

Obrázok 2. Neaterogénna normolipémia.



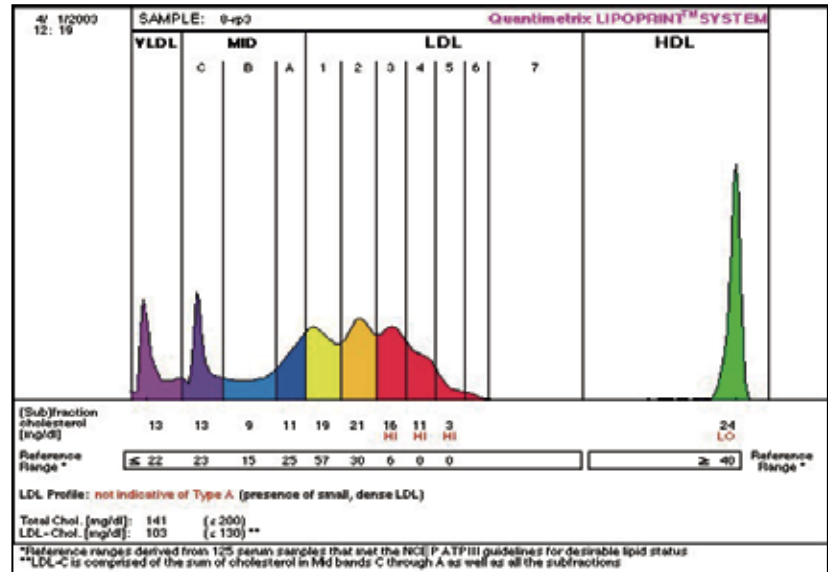
*Reference ranges derived from 125 serum samples that met the NCEP ATPIII guidelines for desirable lipid status
 **LDL-C is comprised of the sum of cholesterol in Mid bands C through A as well as all the subfractions

Obrázok 3. Aterogénna normolipémia.

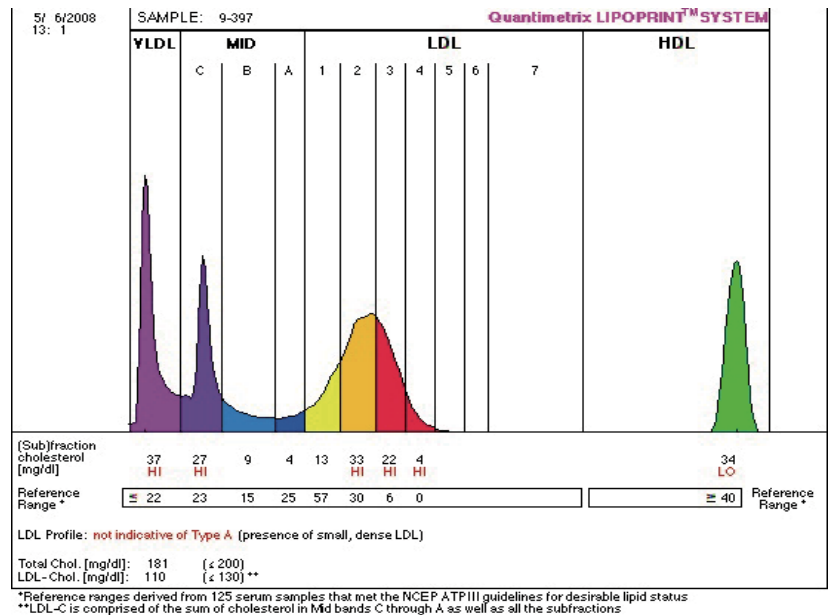


*Reference ranges derived from 125 serum samples that met the NCEP ATPIII guidelines for desirable lipid status
 **LDL-C is comprised of the sum of cholesterol in Mid bands C through A as well as all the subfractions

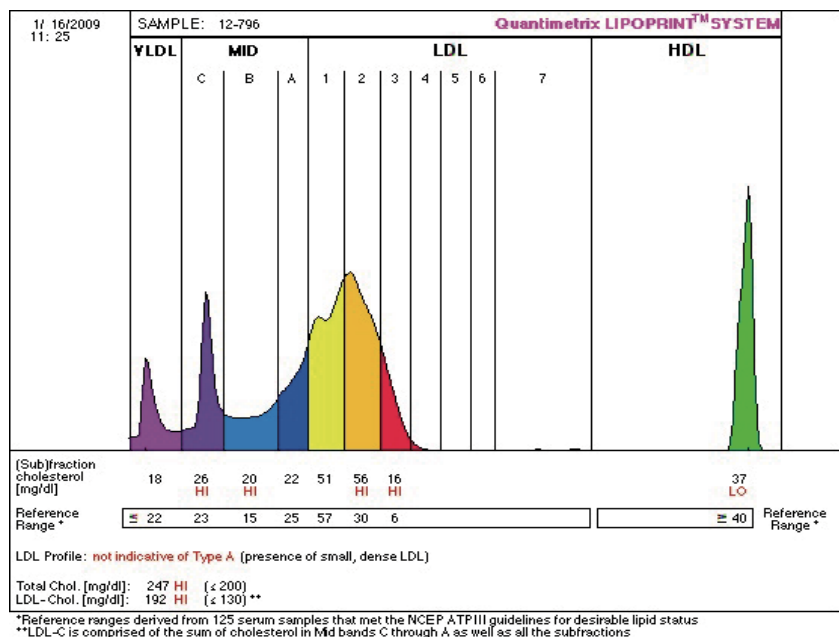
Obrázok 4. Aterogénna normolipémia po hypolipemickej liečbe.



Obrázok 5. Arteriálna hypertenzia.



Obrázok 6. Ischemická choroba srdca.

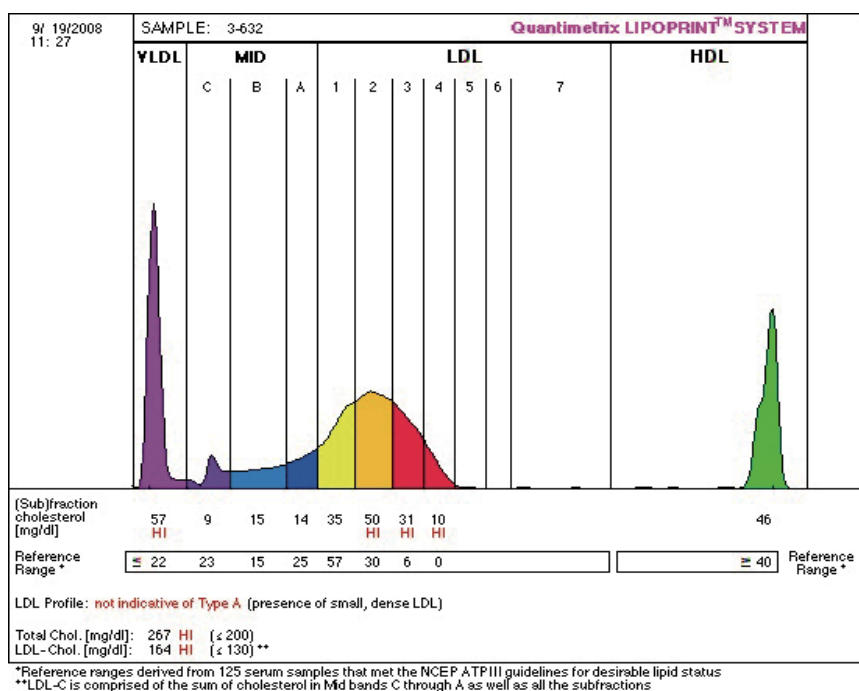


Súbor pacientov s **končatinovocievnu ischemickou chorobou** (KICH) (tab. 4) tvorilo 100 pacientov s novodiagnostikovaným ochorením. Do štúdie bolo zahrnutých 55 mužov a 45 žien. Priemerný vek mužov bol $56,0 \pm 11$ rokov a priemerný vek žien $52,5 \pm 14$ rokov. Pacienti mali C2a stupeň podľa klasifikácie klaudikačných ťažkostí: proximálny typ (AP), P1 stupeň s dyslipidémiou. Pacienti boli exfajčiari. KICH diagnóza sa určila na základe anamnézy ochorenia a s potvrdením intermitentnej klaudikácie. Lekárske vyšetrenie pozostávalo z fyzikálneho vyšetrenia (Ratschow test v modifikácii sec. Linhart) (9, 14), Angiological Section of Slovak Medical Chamber (11) a z vyšetrenia ankle: brachiálneho (tlakového) indexu (ABPI) (obr. 7).

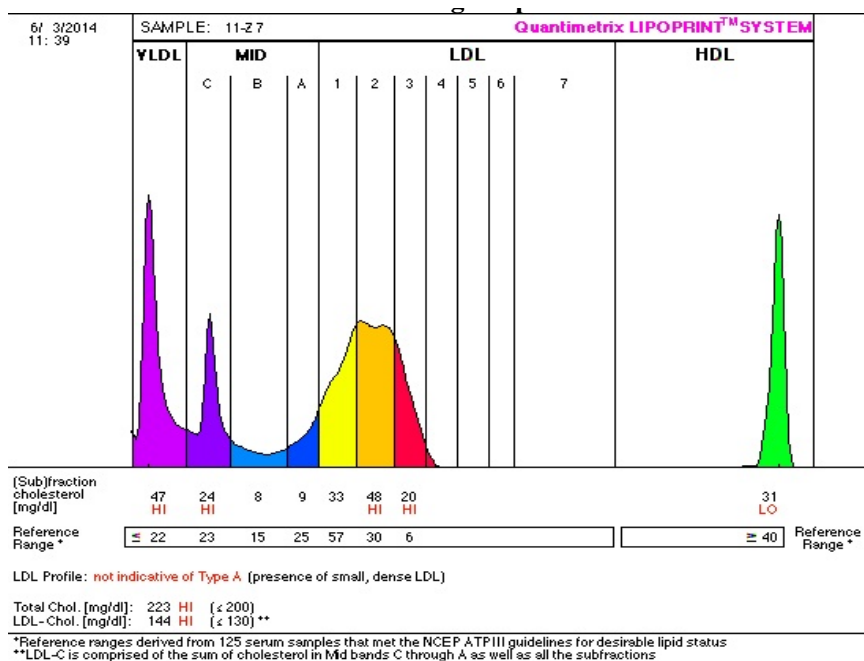
Súbor pacientov s **ischemickou náhlou cievnou mozgovou príhodou** (iNCMP) tvorilo 55 pacientov, 23 mužov s priemerným vekom 64 ± 13 rokov a 32 žien s priemerným vekom 74 ± 13 rokov, ktorí prežili ischemickú cerebrovaskulárnu príhodu.

Na určenie subtypu ischemickej formy NCMP sa použili originálne TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) kritériá (2). Diagnóza subtypu sa zakladala na profile rizikových faktorov, klinických znakov a výsledkov diagnostických testov: CT sken/MRI, duplexná sonografia karotických artérií, eeg – elektroencefalografia, echokardiografia (transezofágová/transtorakálna) a meranie koagulačných faktorov aPTT a INR (obr. 8, tab. 5).

Obrázok 7. Končatinovocievna ischemická choroba.



Obrázok 8. Ischemická náhla cievná mozgová príhoda.



Súbor osôb s **hyperbetalipoproteínómiou LDL_{1,2}** tvorilo 145 osôb s hypercholesterolémiou, u ktorých sa nepotvrdilo poškodenie srdcovocievneho systému (tab. 6). Rodinná anamnéza potvrdzuje viacgeneračný výskyt hypercholesterolémie u jednotlivých členov rodiny bez manifestných znakov poškodenia kardiovaskulárneho systému. Súbor tvorilo 120 žien s priemerným vekom 55 ± 10 rokov a 25 mužov s priemerným vekom 44 rokov ± 8 rokov (17, 18) (obr. 9).

Súbor osôb s **Gilbertovým syndrómom** tvorilo 40 žien, s hyperlipoproteínómiou (20 osôb) a normolipémiou (20 osôb) bez manifestných znakov ochorenia srdca a ciev, s priemerným vekom $29,7 \pm 6,5$ roka. V spektre lipoproteínov séra boli malé denzné LDL prítomné len v stopách, alebo neboli prítomné (15) (obr. 10, 11, tab. 7., 8).

V klinickej štúdii sa vyšetrilo 716 osôb, štúdia bola odsúhlasená etickou komisiou. Štatistické vyhodnotenie sa vykonalo nepárovým Studentovým t-testom. Signifikantnosť v rozdieloch porovnávaných parametrov potvrdila hodnota $p < 0,05$.

Metódy analýzy

Celkový cholesterol a triacylglyceroly sa analyzovali enzymatickou CHOD-PAP metódou fa Roche-Diagnostics (Nemecko). Analýza subpopulácií LDL sa vykonala elektroforetickou metódou delenia lipoproteínov na polyakrylamidovom géli (PAG) (10) fa Quantimetrix, California (USA).

Výsledky

1. V kontrolnej skupine zdravých probandov bez znakov ochorenia a poškodenia kardiovaskulárneho systému sa u 10 vyšetrených osôb (z celkového súboru 165 osôb) potvrdil aterogénny lipoproteínový profil (17).

U všetkých osôb s aterogénnou normolipémiou sa potvrdila pozitívna rodinná anamnéza výskytu kardiovaskulárnej príhody.

Aterogénny lipoproteínový profil fenotyp B, v skupine zdravých probandov bez klinických znakov ochorenia kardiovaskulárneho systému je 6,1 % (tab. 1, obr. 2, 3).

2. **Arteriálna hypertenzia (AH)** sa radí medzi ochorenia kardiovaskulárneho systému. V súbore ($n = 107$) novodiagnostikovaných osôb pred začatím antihypertenzívnej liečby sa vyšetrili sérové koncentrácie celkového cholesterolu, triacylglycerolov a subfrakcie lipoproteínov (tab. 2, obr. 5).

U 78,5 % vyšetrených pacientov s novodiagnostikovanou arteriálnou hypertenziou sa potvrdil aterogénny lipoproteínový profil, fenotyp B.

3. **Ischemická choroba srdca** sa radí medzi ochorenia kardiovaskulárneho systému. V súbore ($n = 104$) novodiagnostikovaných osôb pred začatím antianginózne a kardioprotektívnej liečby sa vyšetrili sérové koncentrácie celkového cholesterolu, triacylglycerolov a subfrakcie lipoproteínov (tab. 3, obr. 6).

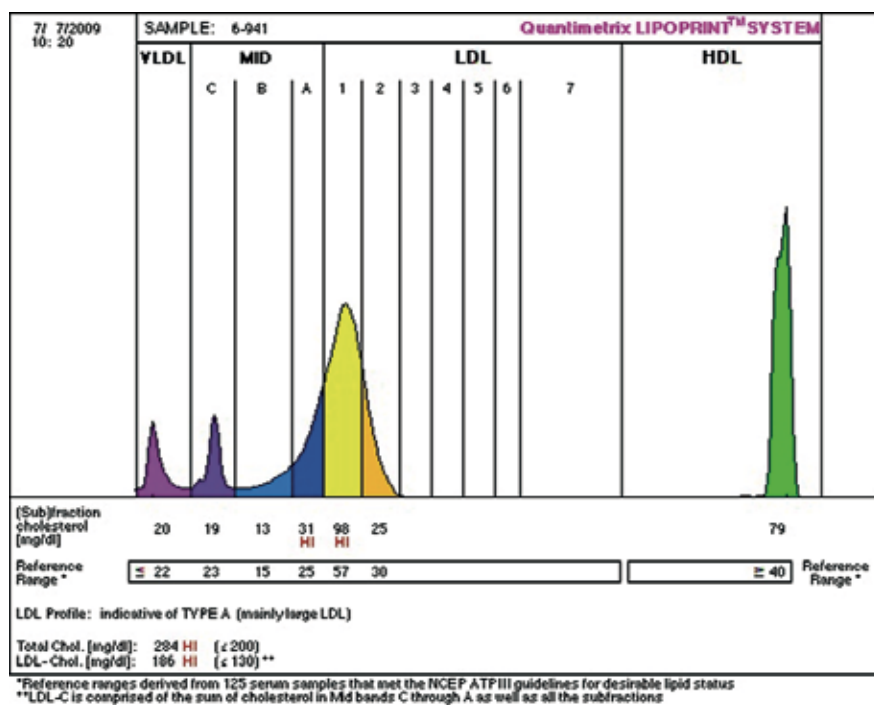
U 81,7 % vyšetrených pacientov s novodiagnostikovanou ischemickou chorobou srdca sa potvrdil aterogénny lipoproteínový profil, fenotyp B.

4. **Končatinovocievna ischemická choroba** je ďalší typ ochorenia kardiovaskulárneho systému. V súbore ($n = 100$) novodiagnostikovaných osôb pred začatím vazodilatujúcej liečby sa vyšetrili sérové koncentrácie celkového cholesterolu, triacylglycerolov a subfrakcie lipoproteínov (9, 14) (tab. 4, obr. 7).

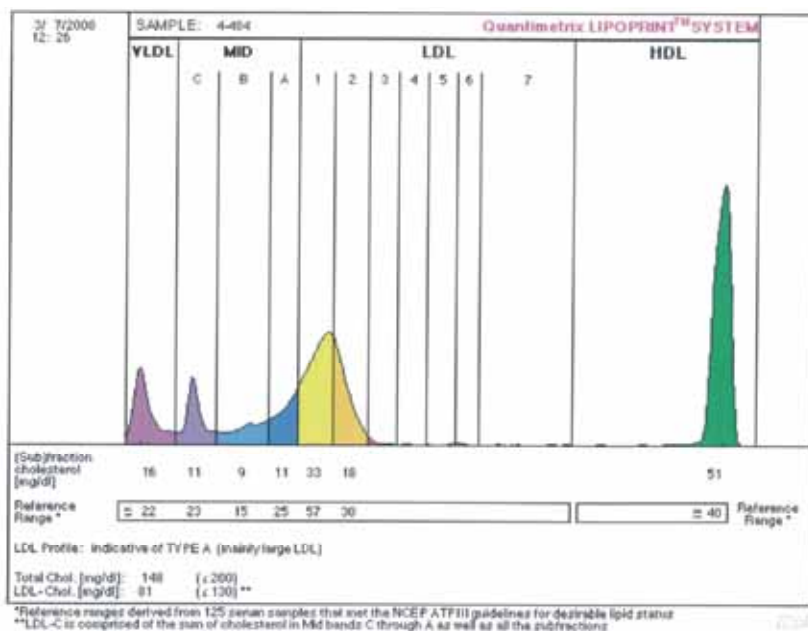
Aterogénny lipoproteínový profil fenotyp B, sa pri končatinovocievnej ischemickej chorobe potvrdil u 80 % vyšetrených osôb.

5. **Ischemická náhla cievna mozgová príhoda (iNCMP)** je závažné aterodegeneratívne ochorenie ciev mozgu

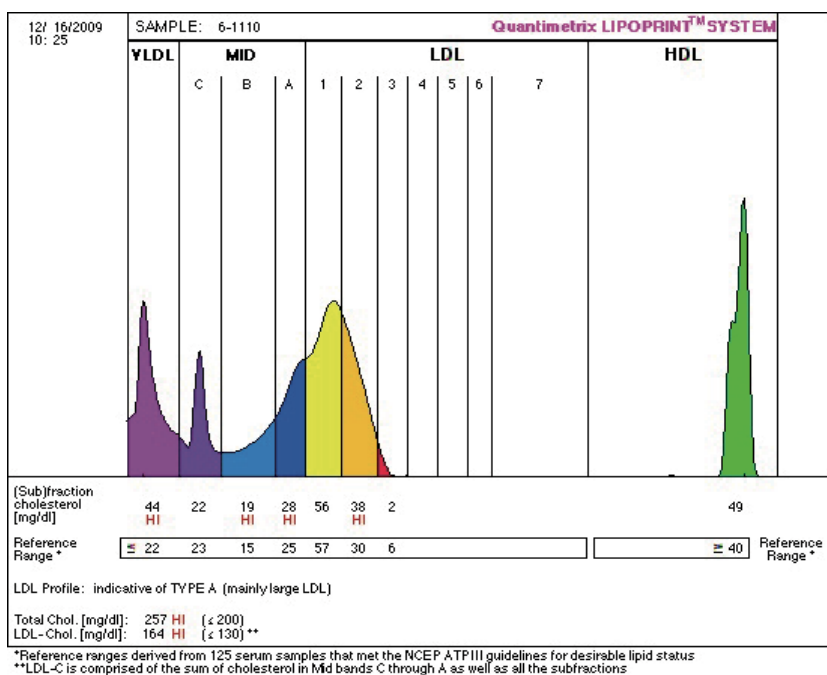
Obrázok 9. Hyperbetalipoproteínómiou LDL_{1,2}.



Obrázok 10. Gilbertov syndróm – normolipémia.



Obrázok 11. Gilbertov syndróm – hyperlipoproteinémia.



Tabuľka 1. Lipidy a lipoproteíny v kontrolnej skupine (n = 165).

	Chol (mmol/l)/SD	TAG	VLDL	LDL1,2	LDL3-7	LDL	HDL	Score
Kontrola (n = 165)	4,31±0,62	1,16±0,39	0,62±0,16	1,30±0,24	0,04±0,04	2,34±0,54	1,33±0,32	36,1±20,6
Kontrola Neaterogénny profil (n = 155)	4,31±0,62	1,12±0,38	0,62±0,16	1,31±0,24	0,03±0,04	2,33±0,54	1,33±0,32	38,1±19,6
Kontrola Aterogénny profil (n = 10)	4,37±1,14	1,63±1,34	0,72±0,14	1,22±0,15	0,25±0,31	2,37±0,34	1,27±0,36	5,3±2,0
Neatero vs. atero		p < 0,001			p < 0,0001			p < 0,0001

Kontrolná skupina: Aterogénny profil 6,1 %.

Tabuľka 2. Lipidy a lipoproteíny pri artériovej hypertenzii (n = 107).

	Chol (mmol/l)/SD	TAG	VLDL	LDL1,2	LDL3-7	LDL	HDL	Score
Kontrola (n = 165)	4,31±0,62	1,16±0,39	0,62±0,16	1,30±0,24	0,04±0,04	2,34±0,54	1,33±0,32	36,1±20,6
AH Neaterogénny profil (n = 23)	5,32±0,98	1,56±0,55	0,84±0,31	1,78±0,44	0,08±0,04	3,02±0,71	1,49±0,34	24,2±13,6
AH Aterogénny profil (n = 84)	5,15±1,14	2,48±1,34	1,01±0,35	1,27±0,58	0,42±0,31	2,99±0,96	1,18±0,34	5,1± 2,0
Neatero vs. atero		p < 0,001		p < 0,01	p < 0,0001		p < 0,001	p < 0,0001

Artériová hypertenzia – aterogénny profil 78,5 %.

Tabuľka 3. Lipidy a lipoproteíny pri ischemickej chorobe srdca (n = 104).

	Chol (mmol/l)/SD	TAG	VLDL	LDL1,2	LDL3-7	LDL	HDL	Score
Kontrola (n = 165)	4,31±0,62	1,16±0,39	0,62±0,16	1,30±0,24	0,04±0,04	2,34±0,54	1,33±0,32	36,1±20,6
ICHS Neaterogénny profil (n = 19)	5,24±0,99	1,44±0,50	0,82±0,27	1,73±0,49	0,13±0,06	3,11±0,80	1,29±0,31	12,7±5,1
ICHS Aterogénny profil (n = 85)	5,27±1,14	2,63±1,34	1,02±0,35	1,47±0,58	0,48±0,31	3,05±0,96	1,16±0,34	4,0± 2,0
Neatero vs. atero		p < 0,01		p < 0,05	p < 0,0001			p < 0,0001

Ischemická choroba srdca – aterogénny profil 81,7 %.

Tabuľka 4. Lipidy a lipoproteíny pri končatinovocievnej ischemickej chorobe (KICH) (n = 100).

	Chol (mmol/l)/SD	TAG	VLDL	LDL1,2	LDL3-7	LDL	HDL	Score
Kontrola (n = 165)	4,31±0,62	1,16±0,39	0,62±0,16	1,30±0,24	0,04±0,04	2,34±0,54	1,33±0,32	36,1±20,6
KICH Neaterogénny profil (n = 20)	5,37±0,95	1,81±0,51	0,86±0,26	1,82±0,54	0,10±0,03	3,18±0,82	1,33±0,29	17,4±6,5
KICH Aterogénny profil (n = 80)	5,28±1,28	2,31±1,18	0,98±0,39	1,52±0,50	0,46±0,34	3,0 ±0,99	1,18±0,32	4,6±4,0
Neatero vs. atero		p < 0,01		p < 0,05	p < 0,0001			p < 0,0001

Končatinovocievna ischemická choroba –aterogénny profil 80,0 %.

často s fatálnymi dôsledkami pre postihnutú osobu. V klinickej štúdií bolo vyšetrených 55 osôb, ktoré prekonali nie fatálnu ischemickú cievnú mozgovú príhodu. Vyšetrenie sa vykonalo zo vzorky krvi odobratej do 24 hodín po mozgovej príhode (tab. 5, obr. 8).

Aterogénny lipoproteínový profil fenotyp B sa u prežívších pacientov s ischemickou náhlou cievnou mozgovou príhodou potvrdil u 85,5 % vyšetrených osôb.

6. **Hyperbetalipoproteinémia LDL1,2** – neaterogénna hypercholesterolémia, aterogénne mdLDL sú prítomné len v stopách, alebo nie sú prítomné vôbec. Podľa predbežných zistení je neaterogénna hyperbetalipoproteinémia prítomná približne u 20 % osôb s hyper-

cholesterolémiou. Viacgeneračný výskyt hypercholesterolémie a dlhovekosť u jednotlivých členov rodiny bez manifestných znakov poškodenia kardiovaskulárneho systému (18) (tab. 6, obr. 9).

7. Súbor osôb s **Gilbertovým syndrómom** tvorilo 40 probandov bez manifestných znakov ochorenia srdca a ciev. V spektre lipoproteínov séra boli malé denzné LDL prítomné len v stopách, alebo neboli prítomné vôbec (15) (obr. 10, 11, tab. 7, 8).

Diskusia

Hypercholesterolémia predstavuje jeden z kardinálnych rizikových faktorov rozvoja ochorení kardio-vaskulárneho (KV) systému a cievnych ochorení mozgu (19).

Tabuľka 5. Lipidy a lipoproteíny u pacientov s ischemickou náhlou cievnou mozgovou príhodou (NCMP) (n = 55).

	Chol (mmol/l)/SD	TAG	VLDL	LDL1,2	LDL3-7	LDL	HDL	Score
Kontrola (n = 165)	4,31±0,62	1,16±0,39	0,62±0,16	1,30±0,24	0,04±0,04	2,34±0,54	1,33±0,32	36,1±20,6
NCMP Neaterogénny profil (n = 8)	5,54±1,30	1,70±0,44	0,93±0,14	2,19±0,86	0,14±0,07	3,33±1,01	1,31±0,35	13,7±1,36
NCMP Aterogénny profil (n = 47)	5,14±1,11	2,29±0,94	1,11±0,37	1,48±0,41	0,31±0,23	2,86±0,72	1,06±0,29	5,3±3,32
Neatero vs. atero		p < 0,002		p < 0,001	p < 0,001			p < 0,0001

Ischemická náhla cievná mozgová príhoda – aterogénny profil 85,5 %.

Tabuľka 6. Lipidy a lipoproteíny pri hyperbetalipoproteinémii LDL1,2 (n = 145).

	Chol (mmol/l)/SD	TAG	VLDL	LDL1,2	LDL3-7	LDL	HDL	Score
Kontrola (n = 165)	4,31±0,62	1,16±0,39	0,62±0,16	1,25±0,24	0,04±0,04	2,34±0,54	1,33±0,32	36,1±20,6
HβLP Neaterogénny profil (n = 145)	6,71±0,90	1,29±0,49	0,74±0,21	2,20±0,33	0,01±0,03	4,09±0,82	1,88±0,29	76,0±6,5
Kontrola vs. HβLP	p < 0,0001			p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001		p < 0,0001

Hyperbetalipoproteinémia LDL1,2 – aterogénny Lp-profil: len stopy mdLDL, identifikoval sa len neaterogénny lipoproteínový profil.

Tabuľka 7. Lipidy, lipoproteíny a bilirubín – Gilbertov syndrom (n = 40).

	Chol (mmol/l)/SD	TAG	VLDL	LDL1,2	LDL3-7	LDL	HDL	Bilirubin.c (μmol/l)/SD	Bilirubin.nk
Kontrola (n = 165)	4,31±0,62	1,16±0,39	0,62±0,16	1,25±0,24	0,04±0,04	2,34±0,54	1,33±0,32	9,73±4,6	4,89±8,26
Gilbertov sy Neaterogénny profil (n = 40)	4,49±0,82	1,01±0,47	0,51±0,19	0,93±0,25	0,01±0,02	2,66±0,60	1,32±0,30	25,91±12,8	16,23±10,05
Kontr. vs. G. sy					p < 0,05			p < 0,001	p < 0,001

Gilbertov syndróm - neaterogénny Lp-profil: len stopy mdLDL.

Tabuľka 8. Biochemické parametre – Gilbertov syndrom (n = 40).

	AST	ALT	GMT	ALP	Bi.celk.	Bi.konj.	Bi.nekonj.
Kontrola (n = 165)	0,39±0,08	0,40±0,12	0,42±0,25	0,99±0,26	9,73±4,60	8,84 ±3,11	4,89±8,26
Gilbertov sy neaterog.profil (n = 40)	0,41±0,14	0,46±0,27	0,35±0,19	0,92±0,26	25,91±12,80	6,98±1,44	16,23±10,05
Kontrola vs. G. sy					p < 0,001		p < 0,001

V patogenéze vzniku aterosklerotických ochorení zohráva zvýšená koncentrácia celkového cholesterolu a lipoproteínov nízkej hustoty (LDL) v plazme rozhodujúcu úlohu. Heterogenita lipoproteínových tried, ktorá je spôsobená jestvovaním početných subpopulácií kreira lipoproteínové entity s diferencovanými biologickými úlohami, ale aj odlišným stupňom aterogenity. Akumulácia práve týchto aterogénnych subfrakcií lipoproteínov znásobuje riziko vzniku akútnej kardiovaskulárnej udalosti (8). Vysoké zastúpenie aterogénneho lipoproteínového

profilu u ochorení kardiovaskulárneho systému s najvyšším zastúpením u pacientov ktorí prežili akútnu cievnú príhodu (85 % zastúpenie aterogénneho lipoproteínového profilu) je toho potvrdením. Možno konštatovať, že hypertriacylglycerolémia je prítomná u všetkých diagnóz s ochorením KVS s vysokou koncentráciou mdLDL a je doprevádzaná poruchou metabolizmu glukózy (21, 23-25, 27).

Určovanie fenotypu lipoproteínového spektra by mal byť imperatívom v diagnostike porúch metabolizmu

lipoproteínov ako guidelinee k usmerneniu hypolipemickej liečby (16). Návrh novej klasifikácie dyslipoproteinémií na aterogénne a neaterogénne a liečiť aj aterogénnu normolipémiu je výzvou k zlepšeniu prognózy postihnutých osôb s poruchou metabolizmu lipoproteínov (obr. 4). U osôb s neaterogénnou hypercholesterolémiou sa zistila prítomnosť mdLDL len v stopách a potvrdil sa neaterogénny lipoproteínový profil, fenotyp A. Zníženie koncentrácie mdLDL v plazme vedie k zníženiu reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s KV ochorením.

Návrh novej klasifikácie dyslipoproteinémií na aterogénne a neaterogénne a liečiť aj aterogénnu normolipémiu je výzvou k zlepšeniu prognózy postihnutých osôb s poruchou metabolizmu lipoproteínov. U osôb s neaterogénnou hypercholesterolémiou sa zistila prítomnosť mdLDL len v stopách a potvrdil sa neaterogénny lipoproteínový profil, fenotyp A. Zníženie koncentrácie mdLDL v plazme vedie k zníženiu reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s KV ochorením. Autor článku navrhuje klasifikáciu dyslipoproteinémií podľa fenotypu (17).

Záver

Identifikácia lipoproteínových subfrakcií predstavuje zásadný prínos v diagnostike ochorení kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho systému.

A. Identifikuje aterogénny lipoproteínový profil – Fenotyp B pri ochoreniach kardio vaskulárneho a cerebrovaskulárneho systému v 80 – 85 %.

Lipoproteínový Fenotyp B tvorí vysoké zastúpenie aterogénnych lipoproteínových subfrakcií pri vysokej koncentrácii mdLDL v sére vyšetovaných pacientov. Analýza subfrakcií lipoproteínov dokáže identifikovať u zdanlivo klinicky zdravých jedincov prítomnosť aterogénnej normolipémie a síce v rodinách s genetickou záťažou pre predčasný vznik ochorení kardiovaskulárneho systému, ale odhalí aj aterogénnu normolipémiu – a to aj pri nevhodnej hypolipemickej liečbe (obr. 4).

B. Identifikuje neaterogénny lipoproteínový profil – Fenotyp A u zdravých jedincov s neaterogénnou hyperbetalipoproteinémiou LDL_{1,2} a pri Gilbertovom syndróme, kde malé denzné LDL v sére sú prítomné len v stopách, resp. nie sú prítomné vôbec.

Návrh novej klasifikácie dyslipoproteinémií

A. Neaterogénne dyslipoproteinémie

1. neaterogénna normolipémia
2. neaterogénna hyperlipoproteinémia

B. Aterogénne dyslipoproteinémie

1. aterogénna normolipémia
2. aterogénna hyperlipoproteinémia*

***Vyhlasenie o ľudských právach:** Autor vyhlasuje, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Informovaný súhlas: Autor publikácie vyhlasuje, že od všetkých účastníkov štúdie bol získaný informovaný súhlas.

Konflikt záujmov: Autor vyhlasuje, že nemá žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. AI M, OTOKOZAWA S, ASZTALOS BF, et al. Small dense LDL-cholesterol and coronary heart disease, results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 2010, 56: 967 – 976.
2. AMARENKO P, BOGOUSLAVSKY J, CAPLAN LR, et al. Classification of stroke subtypes *Cerebrovasc Dis* 2009, 27: 493 – 501.
3. BERNEINS KK, KRAUSS RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002, 43: 1363 – 1379.
4. CASTELLI WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – The Framingham Heart Study. *Canad J Cardiol* 1988, Suppl A: 5A – 10A.
5. CASTELLI WP. Epidemiology of triglycerides; a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992, 70: 43 – 49.
6. CASTELLI WP. The new pathophysiology of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998, 82 (Suppl 2): 60 – 85.
7. DUKAT A. *Kardiológia pre všeobecných lekárov*. Vydavateľstvo Dr. Josef Raabe: Bratislava, 2011, 100 s.
8. HIRAYAMA S, MIIDA T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2012, 414: 215 – 224.
9. HIRSCH AT, HASKAL ZJ, HERTZER NE, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47: 1239 – 1312.
10. HOEFNER DM, HODEL SD, O'BRIEN JF. Development of a rapid quantitative method for LDL subfractions with use of the Quantimetrix Lipoprotein LDL System. *Clin Chem* 2001, 47: 266 – 274.
11. GAVORNÍK P. Etiopatogenéza a nová klinicko-etiológicko-anatomicko-patologická (CEAP) klasifikácia končatinovej choroby. *Interna Med* 2010, 10: 115 – 123.
12. HOOGEVEEN RC, GAUBATZ JW, SUN W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014, 34: 1069 – 1077.
13. KASKO M, GASPAR L, DUKAT A, GAVORNIK P, ORAVEC S. High density lipoprotein profile in newly-diagnosed lower extremity artery disease in Slovak population without diabetes mellitus. *Neuroendocrinol Lett* 2014, 35 (6): 531 – 537.
14. NORNGREN L, HIATT WR, DORMANDY JA, et al. TASC II Working Group. Inter-societal consensus for the management of peripheral arterial disease. *J Vascul Surg* 2007, 45 (1 Suppl): S5 – S67.
15. OČADLIK I, HLINŠŤAKOVÁ S, ORAVEC S. Relationship between unconjugated hyperbilirubinemia and lipoprotein spectrum. *Neuroendocrinol Lett* 2011, 32 (3): 360 – 364.
16. ORAVEC S, DUKAT A, GAVORNIK P, KUCERA M, GRUBER K, GASPAR L, RIZZO M, TOTH PP, MIKHAILIDIS DP, BANACH M. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. Is there a need to change an approach to diagnosing dyslipidemia? *Curr Med Chem* 2014, 21: 2892 – 2901.
17. ORAVEC S, DUKAT A, GAVORNIK P, LOVASOVA Z, GRUBER K. Atherogenic Normolipidemia – a new phenomenon in the lipoprotein of clinically healthy subjects. *Neuroendocrinol Lett* 2011a, 32: 317 – 321.
18. ORAVEC S, GRUBER K, DOSTAL E, MIKL J. Hyperbetalipoproteinemia LDL_{1,2}: a newly identified non-atherogenic

-
- hypercholesterolemia in a group of hypercholesterolemic subjects. *Neuroendocrinol Lett* 2011b, 32: 322 – 327.
19. ORAVEC S, GRUBER K, DUKAT A, GAVORNIK P, GASPAR L, DOSTAL E. The assesment of the atherogenic lipoprotein profile in cardiovascular diseases by Lipoprint System analysis. In: *Lipoproteins – from bench to bedside*. Edited by Gerhard Kostner and Indumathi Chennamesetty. InTech 2015, 87 – 111.
20. PACKARD CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small dense low density lipoprotein. *Biochem Soc Transactions* 2003, 31: 1066 – 1069.
21. SORAN H, SCHOFIELD JD, ADAMS S, DURRINGTON PN. Diabetic dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2016, 27: 313 – 322.
22. STEINBERG D. Lipoproteins and the patogenesis of atherosclerosis *Circulation* 1987, 76: 504 – 507.
23. TANI S, MATSUMORO M, NAGAO K, HIRAYAMA A. Association of triglyceride-rich lipoproteins-related markers and low-density lipoprotein heterogeneity with cardiovascular risk: effectiveness of polyacrylamide-gel electrophoresis as a method of determinimg low-density lipoprotein particles. *J Cardiol* 2014, 63: 60 – 68.
24. TANI S, YAGI T, ATSUMI W, KAWAUCHI K, MATSUO R, HIRAYAMA A. Relation between low-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein B ratio and triglyceriderich lipoproteins in patients with coronary artery disease and type 2 Diabetes mellitu: a cross-sectionally study. *Cardiovasc Diabetol* 2017, 123: 16 – 22.
25. TOTH PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular diesase. *Vasc Health Risk Manag* 2016, 12: 171 – 183.
26. WOLSKA A, REMALEY AT. Lipoprotein subfractionation analysis. The continuing Request for improving cardiovascular risk prediction. *Clin Lab News* 2017, 1: 17 – 20.
27. ZHANG L, LI X, WOLFE CDA, O'CONNELL MDL, WANG Y. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2021, 55: 427 – 435. DOI: 10.1159/000519327.

Do redakcie došlo 1. 10. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:

Prof. MUDr. S. Oravec, PhD.

I. Interná klinika UNB

Mickiewiczova 13

813 69 Bratislava

E-mail: stanislavoravec@yahoo.com