

Dyslipoproteinémie

Jana Čepová

Dyslipoproteinémie

Je metabolické onemocnění, charakterizované změnou koncentrací lipidů a lipoproteinů v krvi.

Často se zvýšení některé frakce krevních lipidů kombinuje se snížením koncentrace HDL cholesterolu.

Frekvence vrozených DLP v ČR je okolo 2%, změnou hladinu krevních lipidů má dle odhadů značná část populace ČR.

Krevní lipidy a lipoproteiny

Lipidy:

- cholesterol
- triglyceridy
- fosfolipidy
- volné mastné kyseliny

Krevní lipidy a lipoproteiny

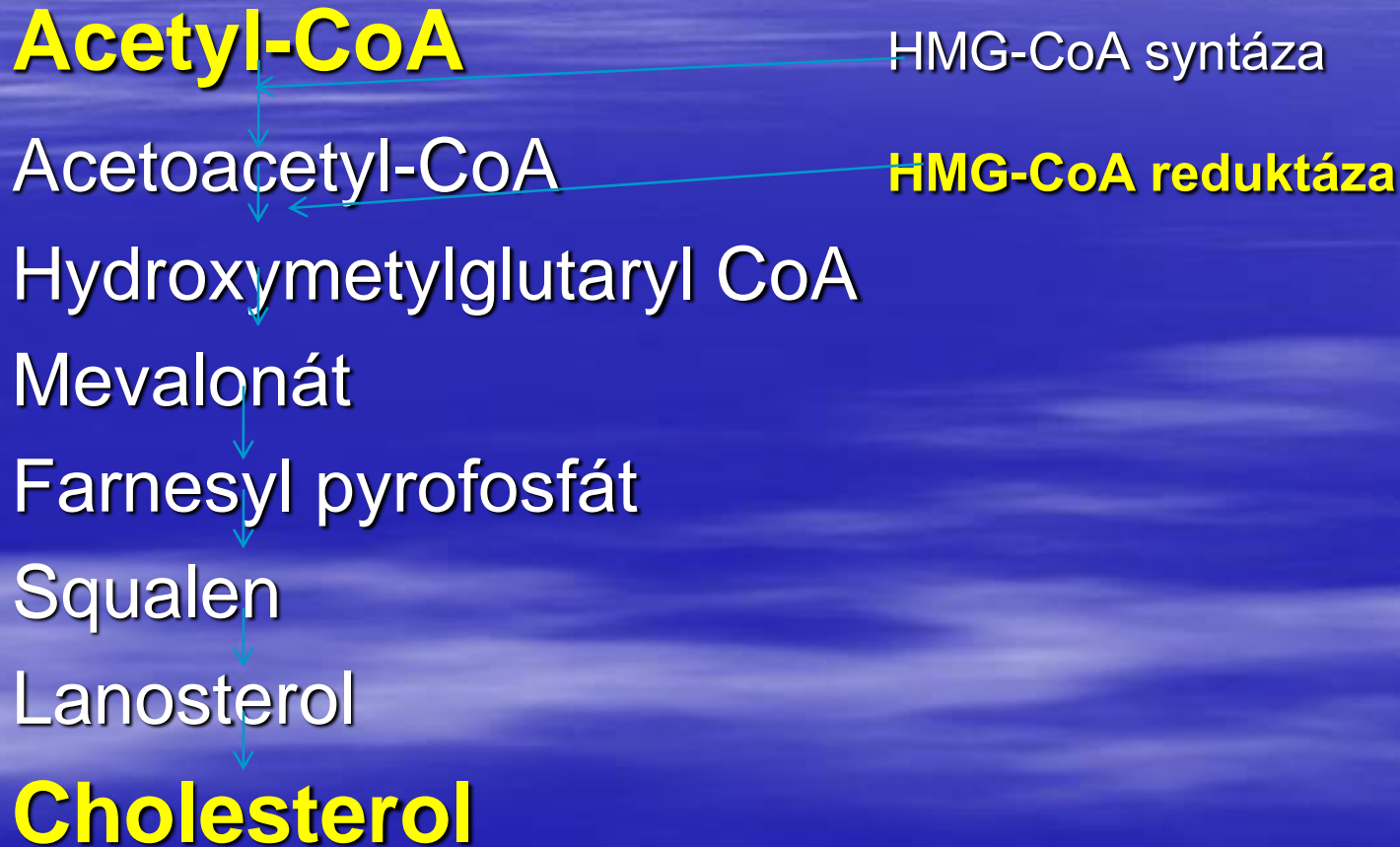
Lipoproteiny:

- chylomikra
- remnanta chylomiker („zbytky“ chylomiker)
- VLDL (lipoproteiny o velmi nízké hustotě)
- IDL (lipoproteiny o střední hustotě)
- LDL (lipoproteiny o nízké hustotě)
- HDL (lipoproteiny o vysoké hustotě)

Cholesterol

- jedna ze základních sloučenin pro živočišnou buňku
- původu jednak exogenního (potrava), jednak endogenního (syntéza)
- syntézy cholesterolu je schopna každá živočišná buňka, syntéza ale probíhá převážně v hepatocytech, v nervové tkáni a v enterocytech

Cholesterol - syntéza



HMG-CoA

= 3- hydroxymetyl-3 glutaryl-coenzym A
reduktáza

- aktivita tohoto enzymu je regulována především zásobami cholesterolu v buňce
- při jeho dostatku (přívodu v potravě) je aktivita enzymu utlumena
- při depleci cholesterolu v buňce je enzym aktivována startuje syntéza cholesterolu

Cholesterol

Existuje v organismu ve 2 formách:
volný a esterifikovaný.

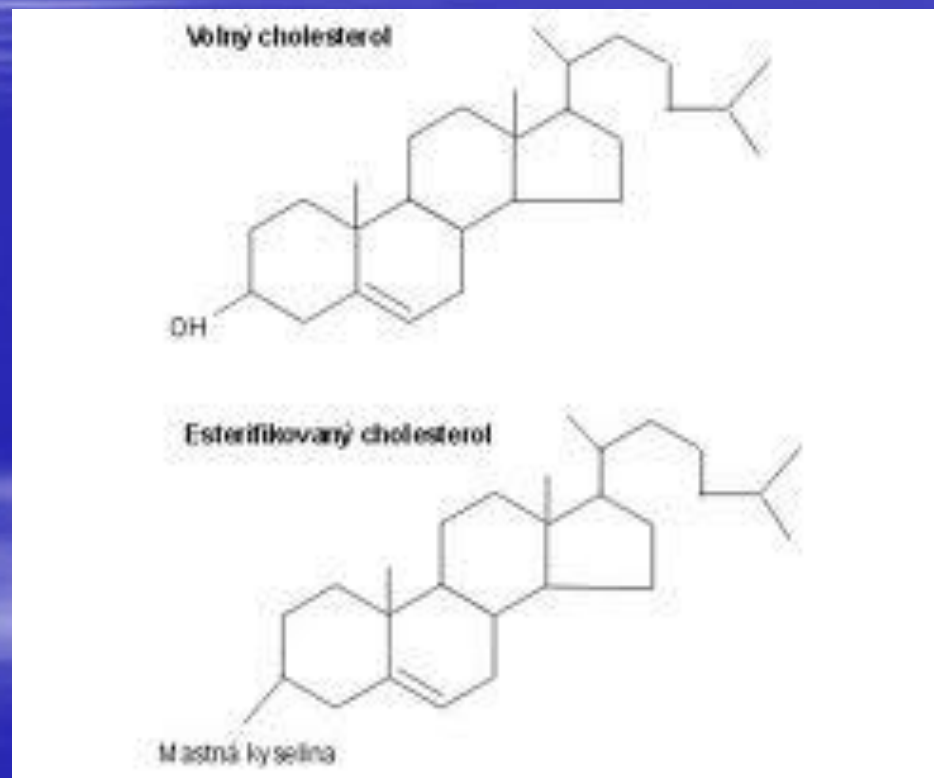
Stanovení cholesterolu v krvi zahrnuje obě formy.

Z hlediska diagnostiky a léčby DLP rozlišení obou typů cholesterolu nemá větší význam.

Volný cholesterol – biologické funkce

- je hlavní strukturální součástí buněčných membrán všech živočišných buněk
- je výchozí látkou pro syntézu steroidních hormonů
- je výchozí látkou pro syntézu žlučových kyselin
- je nezbytný pro syntézu všech lipoproteinů ve střevě a játrech, je zákl. součástí povrchové struktury všech lipoproteinů

Struktura volného a esterifikovaného cholesterolu



Esterifikovaný cholesterol

Aby cholesterol mohl být transportován v lipoproteinech a uložen v buňkách do zásoby, musí být nejprve esterifikován.

Jde o vazbu mastné kyseliny (linolové, linolenové) na OH skupinu cholesterolu.

Esterif. cholesterol je **transportní a zásobní formou cholesterolu.**

Tělesný pool cholesterolu

Rychle směnitelný oddíl: chol. v krevních lipoproteinech, erytrocytech, játrech a střevě (50-65 mmol cholesterolu)

Středně rychle směnitelný oddíl: chol. v tukové tkáni a kůži (asi 25 mmol/l)

Pomalou směnitelný oddíl: chol. v ostatních tkáních, především svalech a také v cévní stěně (90 mmol)

Nesměnitelný oddíl: chol. v CNS (70-80 mmol)

Denní bilance cholesterolu

Cholesterol je z organismu vylučován cestou žluče, a to ve 2 formách: nativní a přeměněný na žlučové kyseliny.

Asi polovina cholesterolu ze žluče a asi 95% žluč. kyselin je opět reabsorbováno.

Denní bilance cholesterolu

Denní bilance cholesterolu je asi 3 mmol.

Na straně příjmu je jeho resorpce ze střeva (potrava, žluč) a jeho syntéza v organismu.

Na straně výdeje je exkrece cholesterolu stolicí, především ve formě neutrálních sterolů.

Cholesterol

Tělesný pool cholesterolu je stálý, změna jeho koncentrace v krvi po omezení příjmu v potravě se projeví až po dlouhé době (3měs.).

Koncentrace chol. v krvi je stálá, ke screen. stanovení koncentrace chol. nemusí být pacient lačný.

Snížení koncentrace chol. lze dosáhnout omezením reabsorbce chol a žluč. Kyselin (dieta, léky- pryskyřice).

Triglyceridy (triacylglyceroly)

Jsou to látky vznikající vazbou 3MK na glycerol.

Tg jsou původu jednak exogenního (potrava, asi 80-170mmol/den), jednak endogenního.

Syntéza Tg „de novo“ probíhá především v játrech (ev. v enterocytech).

Zdrojem štěpů pro MK je hlavně glukóza.

Triglyceridy

Zvýšená koncentrace Tg v krvi je často spojena s nadměrným příjmem energie (i alkoholu) v potravě.

Ke štěpení Tg v tukové tkáni dochází účinkem hormon-senzitivní lipázy. Tento enzym je inhibován inzulínem.



Triglyceridy

Význam:

Tg jsou jedním ze základních energetických substrátů.

1 g tuků = 38 kJ

Má-li člověk např. 15 kg tuků (Tg), tak to odpovídá asi 575 000 kJ, což je zásoba energie na 3 měsíce.

Triglyceridy

Při krátkodobé redukci hmotnosti je přednostně využíván glykogen (celková zásoba asi 4200 kJ), **nemá** tedy jednodenní hladovka velký vliv na odbourávání tělesného tuku.

Tg mají význam v regulaci tělesné teploty (nadbytek těl. tuku u obezity snižuje energetické ztráty do okolí).

Triglyceridy

Biologický poločas je **krátký**, změna koncentrace v krvi je při změně stravování rychlá - projeví se již během jednoho dne.

Po jídle musí být chylomikra fyziologicky odbourána do 10 hodin.

Fosfolipidy

Jsou to sloučeniny kyseliny fosforečné s glycerolem a s dalšími látkami (např. serinem, cholinem).

Jsou lokalizovány na rozhraní vodní a lipidové fáze, skupina kys. fosforečné je hydrofilní, zatímco opačný konec molekuly je hydrofobní.

Fosfolipidy (PL)

Nejčastěji se vyskytuje fosfatidylcholin (lecitin) a sfingomyelin.

Lecitin je obsažen především v buněčných membránách, sfingomyelin se vyskytuje v nervové tkáni.

PL jsou zastoupeny v lipoproteinech, kde umožňují transport Tg a esterifikovaného cholesterolu ve vodné prostředí.

Fosfolipidy

Syntéza fosfolipidů probíhá ve všech tkáních.

Fosfolipidy pocházející z potravy jsou v tenkém střevě prakticky úplně hydrolyzovány na základní složky účinkem pankreatické lipázy. Efekt perorální suplementace potravy lecitinem, jako potravinový doplněk, je tedy sporný.

Mastné kyseliny

- jsou jedním ze základních energetických zdrojů (především pro srdeční a kosterní svalstvo)
- jsou syntetizovány především v játrech
- jsou uloženy ve formě Tg jako zásobní zdroj energie
- mají **extrémně krátký biologický poločas**, během 1min je metabolizována asi 1/3 množství vstupující do krve

Mastné kyseliny

Nenasycené MK (s dvojnými vazbami v molekule) mají v organismu řadu funkcí:

- součástí buněčných membrán
- prekurzory prostaglandinů
- mají vztah k aktivitě řady enzymů a oxidativní fosforylaci
- některé jsou pro člověka esenciální

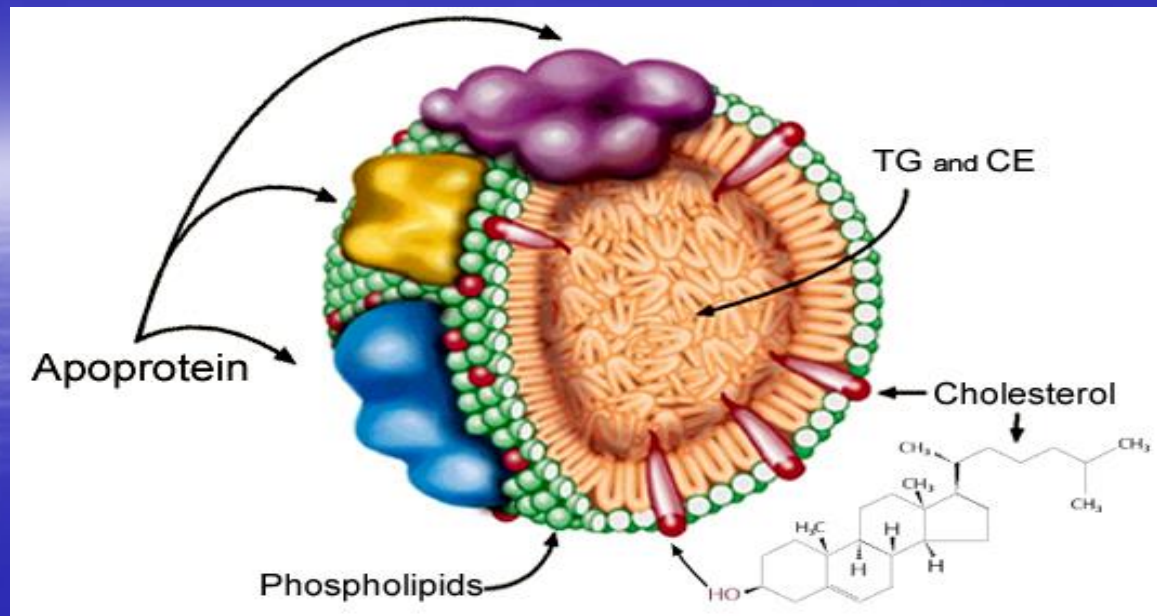
Mastné kyseliny

Název MK	Počet dvojných vazeb	Poloha 1.dvojně vazby od konce molekuly	Syntéza v organismu
Palmitová	16/0		Ano
Stearová	18/0		Ano
Myristová	14/0		Ano
Palmitoolejová	16/1	$\omega - 7$	Ano
Olejová	18/1	$\omega - 9$	Ano
Linolová	18/2	$\omega - 6$	Ne
Arachidonová	20/4	$\omega - 6$	Ne
Linolenová	18/3	$\omega - 3$	Ne
Eicosapentaenová	20/5	$\omega - 3$	Ne
Docosahexaenová	22/6	$\omega - 3$	Ne

Význam MK z hlediska DLP

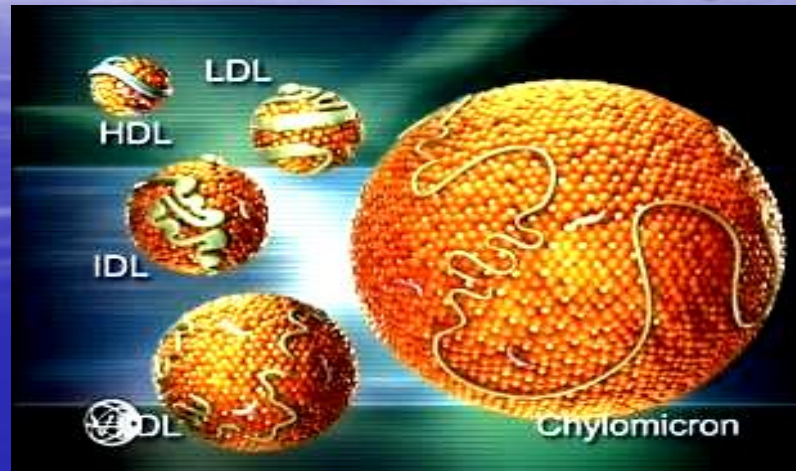
- zvýšený přívod **nasycených MK** zvyšuje koncentraci cholesterolu
- **NMK s 1 a 2 dvojnými vazbami** (obsažené převážně v rostlinných olejích) mají vliv na snížení celkového i LDL cholesterolu a zvýšení HDL cholesterolu
- **MK s 3 a více dvojnými vazbami** (rybí produkty) snižují konc. Tga mají antiagregační a vazodilatační efekt

Lipoproteiny



- Tuky jsou v plazmě (mimo volných MK) transportovány ve formě lipoproteinů
- Tyto částice jsou tvořeny tuky a bílkovinnou složkou, apolipoproteiny
- Rozlišuje se 6 lipoproteinových tříd: chylomikrony, VLDL, IDL, LDL, HDL2, HDL3

Lipoproteiny



Tab. 19.1. Rozdělení a vlastnosti hlavních tříd lipoproteinů

Typ lipoproteinů	Hustota (g/ml)	Elektroforetická pohyblivost	Zdroj	Hlavní apoprotein
chylomikrony	cca 0,980	zůstávají na startu	tenké střevo	B-48
lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL)	cca 1,006	pre β	játra	B-100
lipoproteiny o střední hustotě (IDL)	1,006-1,019	-	katabolismus VLDL	B-100
lipoproteiny o nízké hustotě (LDL)	1,019-1,063	β	katabolismus IDL	B-100
lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL)	1,063-1,210	α	játra, tenké střevo aj.	A-I (A-II)

Lipoproteiny

Typ lipoproteinů	Hustota (g/ml)	Elektroforetická pohyblivost	Zdroj	Hlavní apoprotein
CL (chylomikra)	cca 0,980	zůstávají na startu	tenké střevo	B-48
CL remnants (zbytky chylomiker)				
VLDL (LP o velmi nízké hustotě)	cca 1,006	pre β	Játra	B-100
IDL (LP o střední hustotě)	1,006-1,019		katabolismus VLDL	B-100
LDL (LP o nízké hustotě)	1,019-1,063	β	katabolismus IDL	B-100
HDL (LP o vysoké hustotě)	1,063-1,210	α	játra, tenké střevo...	A-I (A-II)

Lipoproteiny

Lipoproteiny	Cholest. v %	Triglyc. v %	Riziko ICHS
chylomikrony	5	86	neovlivňují
Zbytky CL	8	70	Zvyšují ++
VLDL	19	55	Zvyšují +
IDL	38	23	Zvyšují +++
LDL	50	6	Zvyšují +++
HDL	19	4	Snižují ---

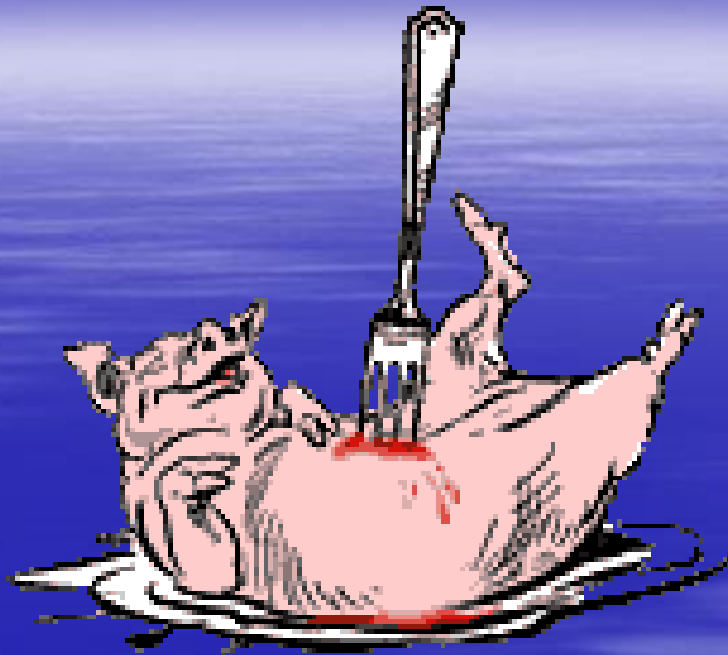
Apolipoproteiny

Mezi krevními LP probíhá intenzivní výměna jednotlivých složek (cholesterol, Tg, PL, apolipoproteiny).

Tento metabolismus regulují jednotlivé apolipoproteiny.

Apolipoproteiny

A	Místo syntézy	Obsaženy v LP	Hlavní funkce
A I	Játra, střevo	HDL, CL	Aktivátor LCAT
A II	Játra	HDL, CL	Aktivátor jaterní lipázy, inhibitor LCAT?
A IV	Játra, střevo	HDL, CL	Aktivátor LCAT
B 48	Střevo	CL	Strukturální LP
B 100	Játra	VLDL, IDL, LDL	Vazba na LDL receptory
C I	Játra, nadledviny	HDL, VLDL, CL	Aktivátor LCAT
C II	Játra, střevo	HDL, IDL, VLDL, CL	Aktivátor LPL
C III	Játra, střevo	HDL, IDL, VLDL, CL	Inhibice LPL, jaterní lipázy
D	Ledviny, pankreas, střevo, mozek, varlata, nadledviny	HDL	Regulace transferu esterů cholesterolu
E	Játra, periferní tkáň	HDL, IDL, VLDL,	Vazba na LDL a apo E



Metabolické cesty lipidů

- Exogenní metabolická cesta
- Endogenní metabolická cesta
- Reverzní transport cholesterolu

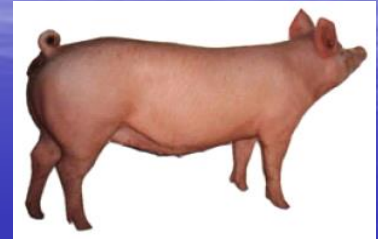
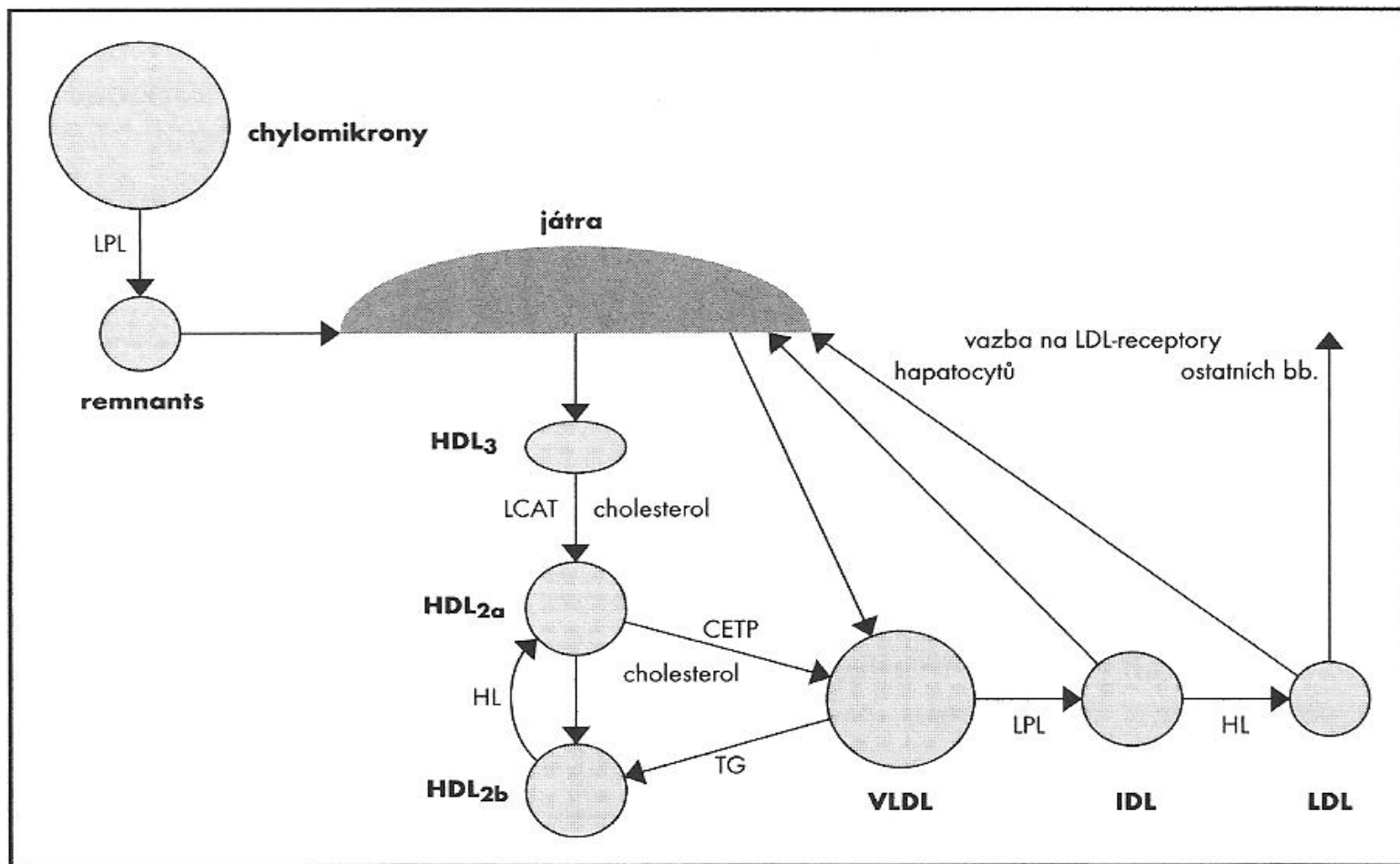
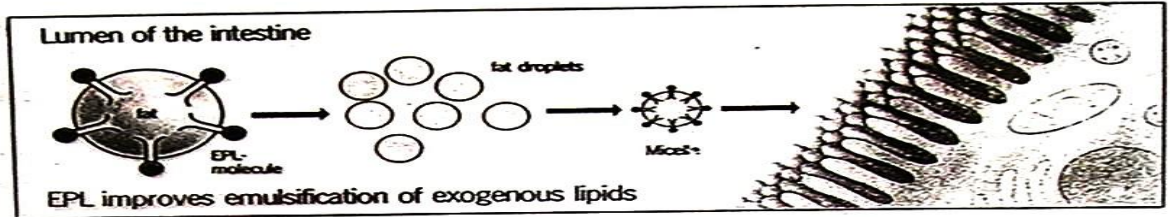
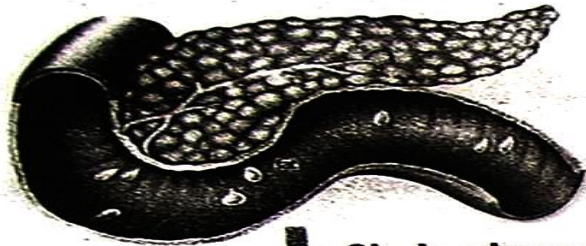


Schéma metabolismu lipidů



EPL* - Influence on Lipoprotein Metabolism

*EPL = main active ingredient in LIPOSTABIL®



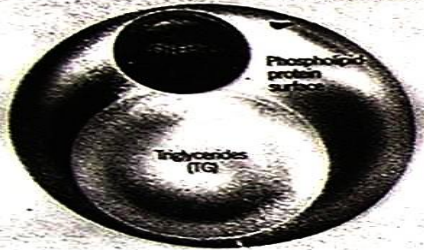
Chylomicron
100-1000 nm

VLDL
30-70 nm

EPL increases LPL concentration

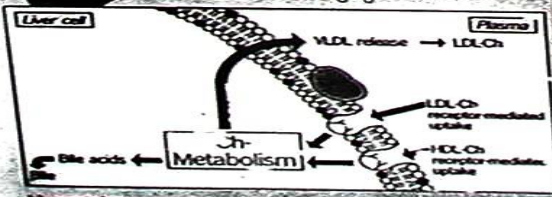
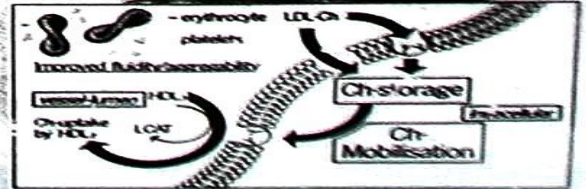
LDL
15-25 nm

IDL



HDL₃
7.5-10 nm

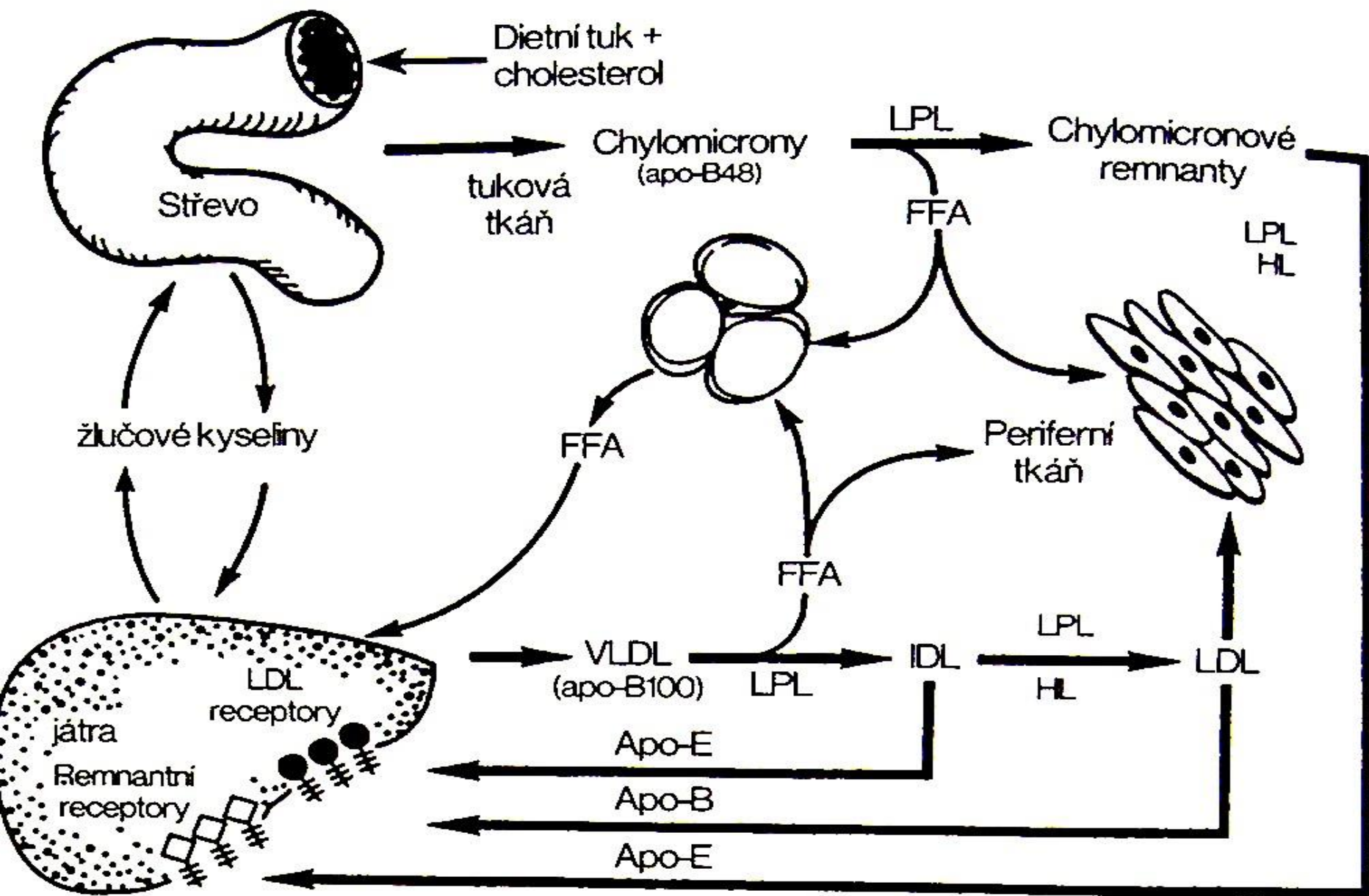
HDL₂
8-11 nm



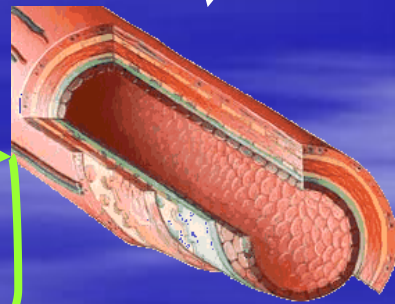
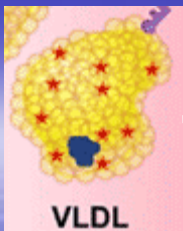
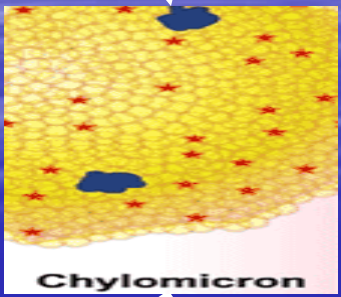
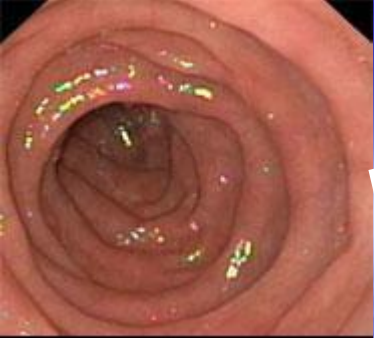
- Very low density lipoproteins
 - Intermediate density lipoproteins
 - Low density lipoproteins
 - High density lipoproteins
- Involved enzymes
- LCAT - lecithin:cholesterol acyltransferase
 - HTGL - hepatic triglyceride lipase
 - LPL - lipoprotein lipase

Y - Body own phospholipids
X - "Extrinsic" phospholipids (EPL)
A - Triglycerides (TG)

Schweizer, Dissertation
Prof. R. Frenkel/Prof. C. Goll
University of Basel



obr. 4: Základní metabolické cesty lipidů a lipoproteinů



Klasifikace HLP

Podle příčiny:

Primární (vrozené, geneticky podmíněné)
HLP

Sekundární – vyvolané jiným akutním či chronickým onemocněním nebo zevními příčinami

Klasifikace HLP

Podle laboratorního nálezu:

Fredricksonova klasifikace (WHO klasifikace)

Terapeutická klasifikace

Terapeutická klasifikace

Primární hypercholesterolémie

Kombinované hyperlipidémie

Primární hypertriglyceridémie

Primární hypercholesterolémie

Familiární hypercholesterolémie – porucha LDL receptoru (mutace genu pro LDL rec.)

Familiární defekt apo B 100

Polygenní hypercholesterolémie (genetické a zevní vlivy)

Familiární smíšené hyperlipidémie

Familiární kombinovaná HLP - zvýšení LDL, VLDL, apo B

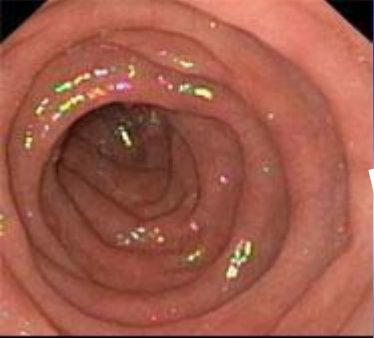
Familiární dysbetalipoproteinémie (typ III) – defekt genu pro apo E

Familiární HLP (typ V) – alkohol, pankreatitidy, kožní projevy

Primární hypertriglyceridémie

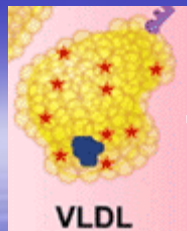
Familiární HLP (typ I) – deficit LPL, deficit apo CII, přítomnost inhibitoru LPL, je přítomna hyperchylomikronémie

Familiární hypertriglyceridémie

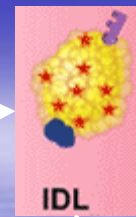


Pryskyřice

Ezetrol



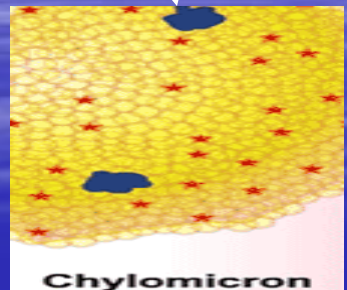
VLDL



IDL



LDL



Chylomicron



LPL



Chylomikronový remnant

Chylomicron

Fibrát



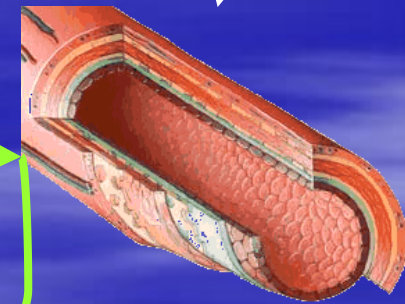
LPL



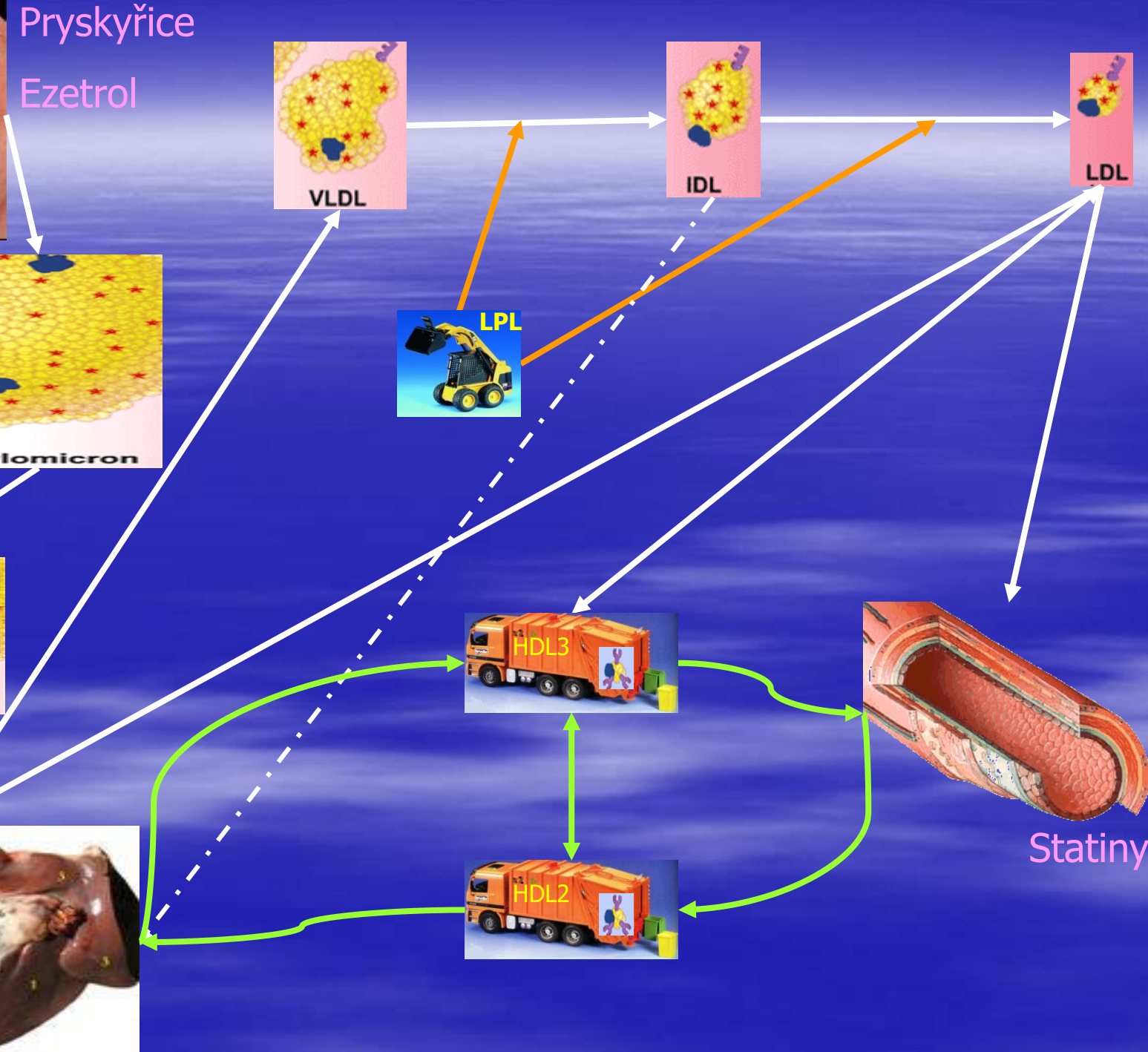
HDL3



HDL2



Statin



Referenční rozmezí

Laboratorní test	Refer.rozmezí (mmol/l)
Cholesterol	3,4 - 5,0
Triglyceridy	0,7 - 1,7
HDL- chol	0,9 - 1,42 / 1,16 - 1,68
LDL- chol	1,5 - 3,0
Apo A	1,2 - 1,6 / 1,4 - 1,8
Apo B	0,7 - 1,3 / 0,65 - 1,05

Cílové hodnoty celkového a LDL cholesterolu

	Populace obecně	Bez KVO, DM2/1, riziko >5%,	Přítomnost KVO
Celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2 mmol/l

Optimální hodnoty HDL-cholesterolu a triglyceridů

	muži	ženy
HDL-cholesterol	> 1,0 mmol/l	> 1,2 mmol/l
Triglyceridy	< 1,7 mmol/l	< 1,7 mmol/l

Rovnice a indexy

- Friedewaldova rovnice

$$\text{LDLchol} = \text{t-chol} - \left(\text{HDL} + \text{Tg} / 2,2 \right)$$

- Indexy

- - apo A1/ apo B ... > 1,3
- - LDL chol/ HDL chol... < 3,0
- - Non-HDL = t-chol - HDL... < 3,8 (primární)
... < 3,0 (sek. prevence)

Biologický variační koeficient a celková chyba měření

Analyt	CVi (%)	CVa (%)	TE (%)	Hodnota	Rozmezí
T-chol	6,0	0,5	16,7	5,0	4,3-5,7
Tg	20,9	0,5	57,9	1,5	0,8-2,2
HDL-ch	7,1	0,5	19,7	1,0	0,8-1,2
LDL-ch	6,5	0,5	18,1	2,0	1,7-2,3
Apo A1	6,5	0,5	18,1	1,5	1,3-1,7
Apo B	6,9	0,5	19,2	1,0	0,8-1,2

LDL-C a HDL-C a změny rizika

1% pokles LDL redukuje riziko ICHS o 1%

1% vzestup HDL redukuje riziko ICHS o 3 %

Bodové hodnoty laboratorních testů

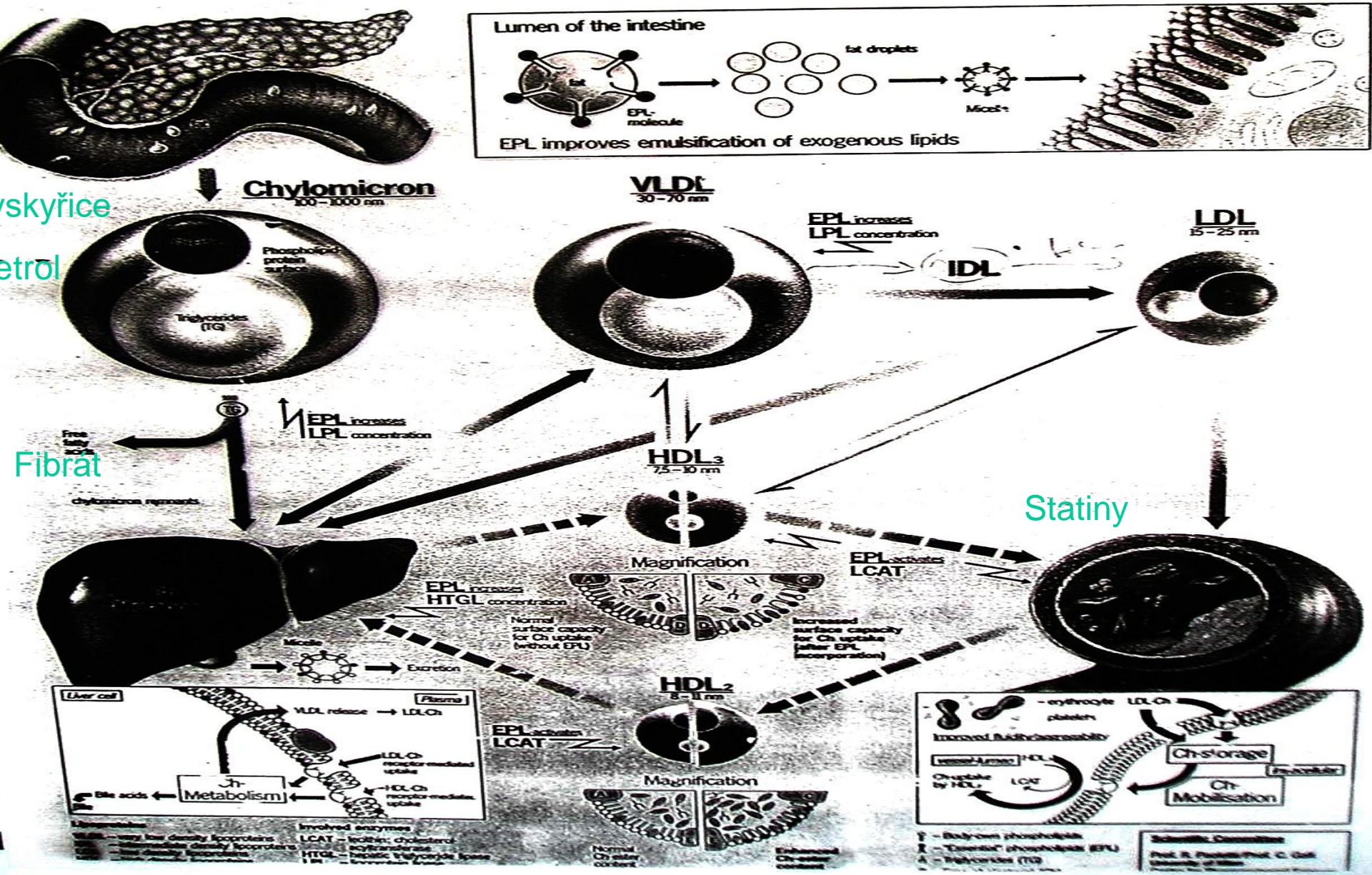
Metoda	Body	Metoda	Body
cholesterol	20	Lp (a)	54
triglyceridy	25	TSH	140
HDL- chol	44	CK	27
LDL- chol	54	AST	15
Apo A	199	ALT	15
Apo B	199	KM	19

Léčba

- Pryskyřice
- Statiny
- Fibráty
- Ezetimib
- Kyselina nikotinová
- Inegy
- Kombinovaná terapie

EPL*-Influence on Lipoprotein Metabolism

EPL = main active ingredient in LIPOSTABIL®



Lipidy modifikující terapie

Terapie	T-chol.	LDL	HDL	Tg
Pryskyřice	pokles 20%	pokles 15-30%	zvýšení 3-5%	beze změn či zvýšení
Fibráty	pokles 15%	pokles 5-15%	zvýšení 20%	pokles 20-50%
Statiny	pokles 19-37%	pokles 25-50%	zvýšení 4-12%	pokles 14-29%
Ezetimib	-	pokles 18%	zvýšení 1%	pokles 8%

Pacient Z.T., muž 63 let, dispenzarizace od 5/1995

OA: 1994 ICHS, AP, dušnost I - II. st., HT, HLP –komb. porucha
RA: matka - ICHS, AP
bratr - HLP

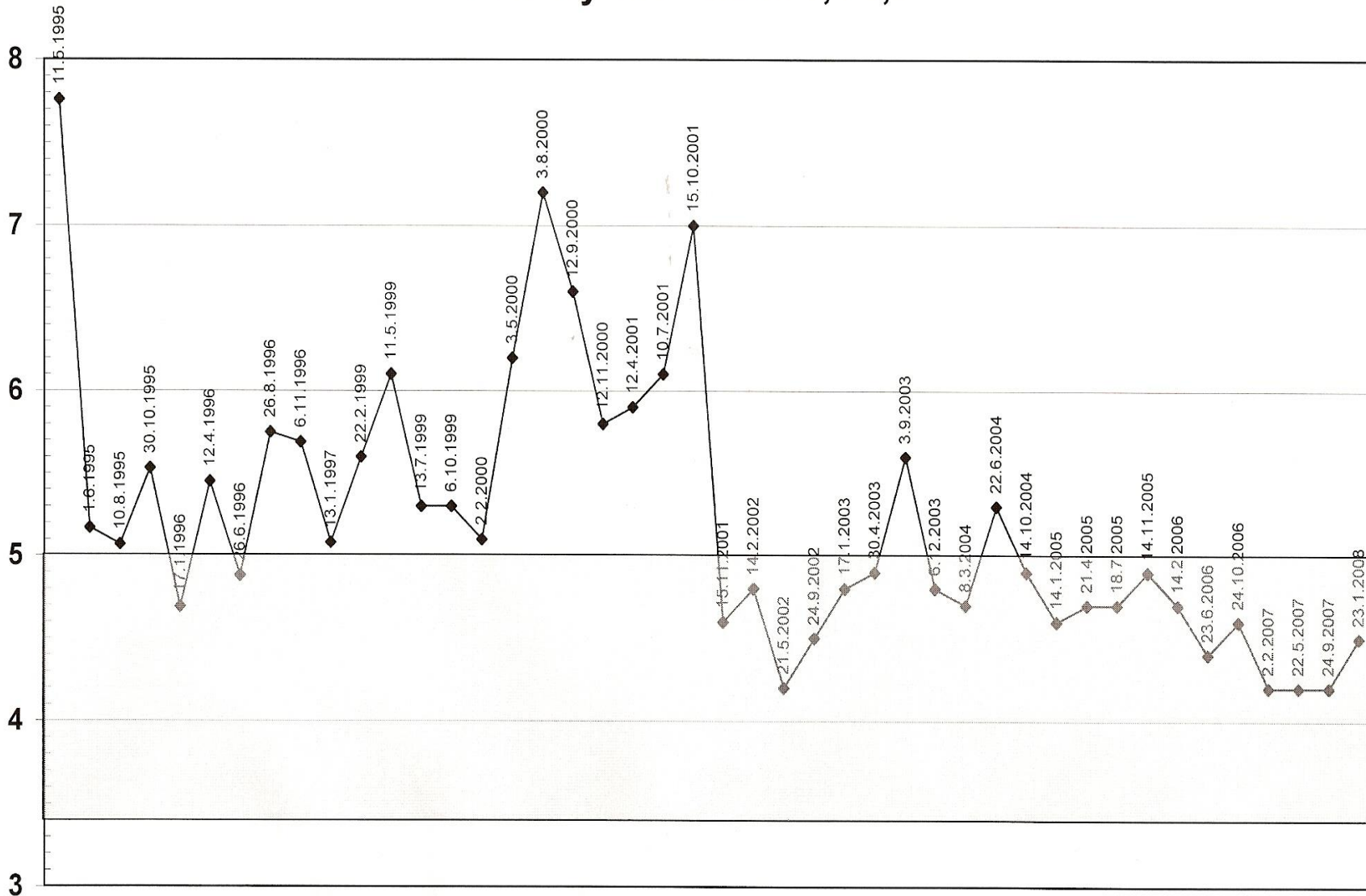
Odeslán z interní ambulance k vyšetření a k úpravě terapie HLP
(pouze na terapii fibráty).

Vstupní laboratorní vyšetření:	cholesterol	7,76 mmol/l
	triacylglyceroly	2,08 mmol/l

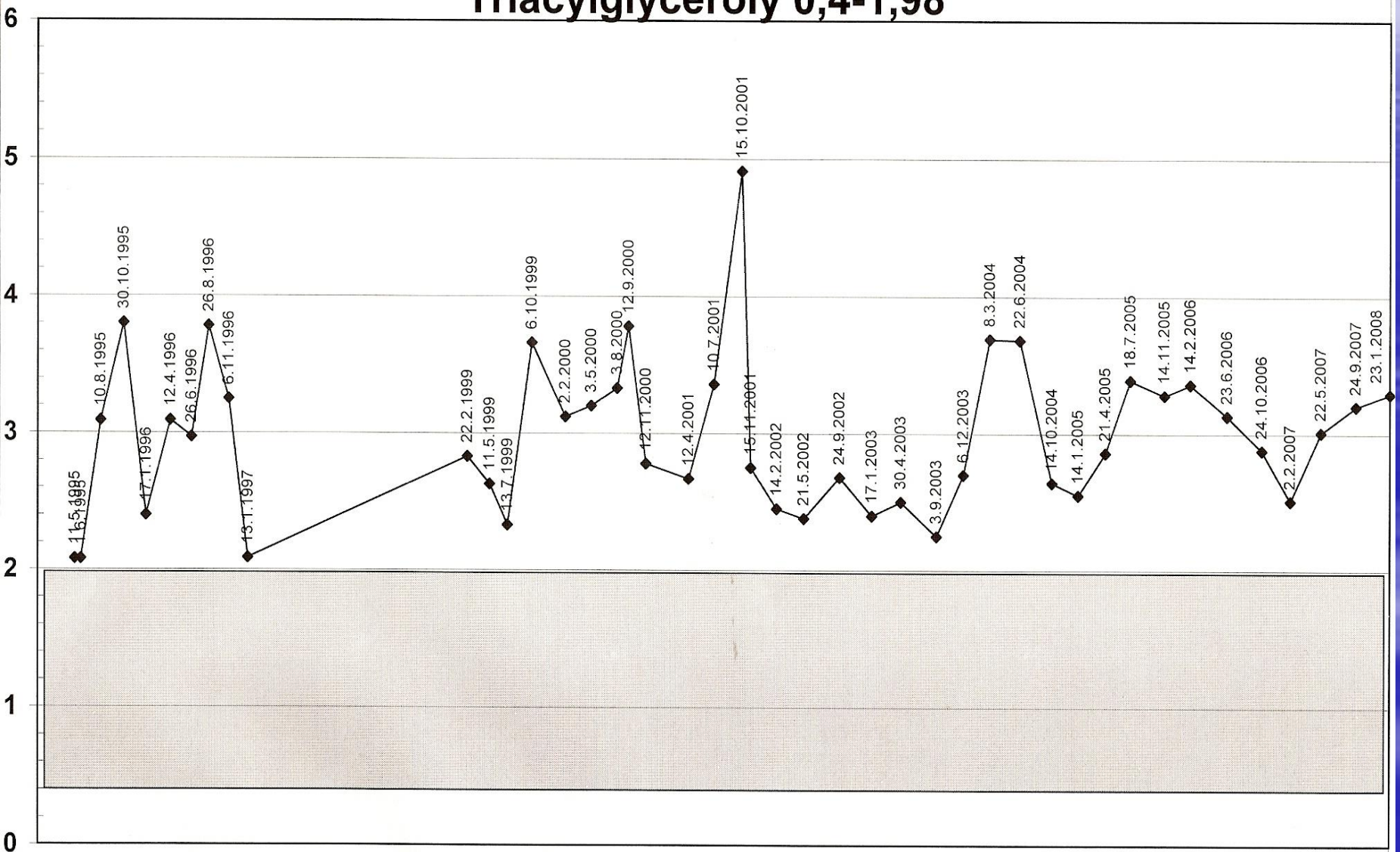
Terapie: kombinovaná = fibráty + statiny

	Cholesterol mmol/l	Triacylglyceroly mmol/l	Terapie
1994	7,48	7,64	fibrát
11.5.1995	7,76	2,08	fibrát + statin
17.1.1996	4,69	2,4	fibrát + statin
13.1.1997	5,08	2,09	fibrát + statin

Celkový cholesterol 3,4-5,0

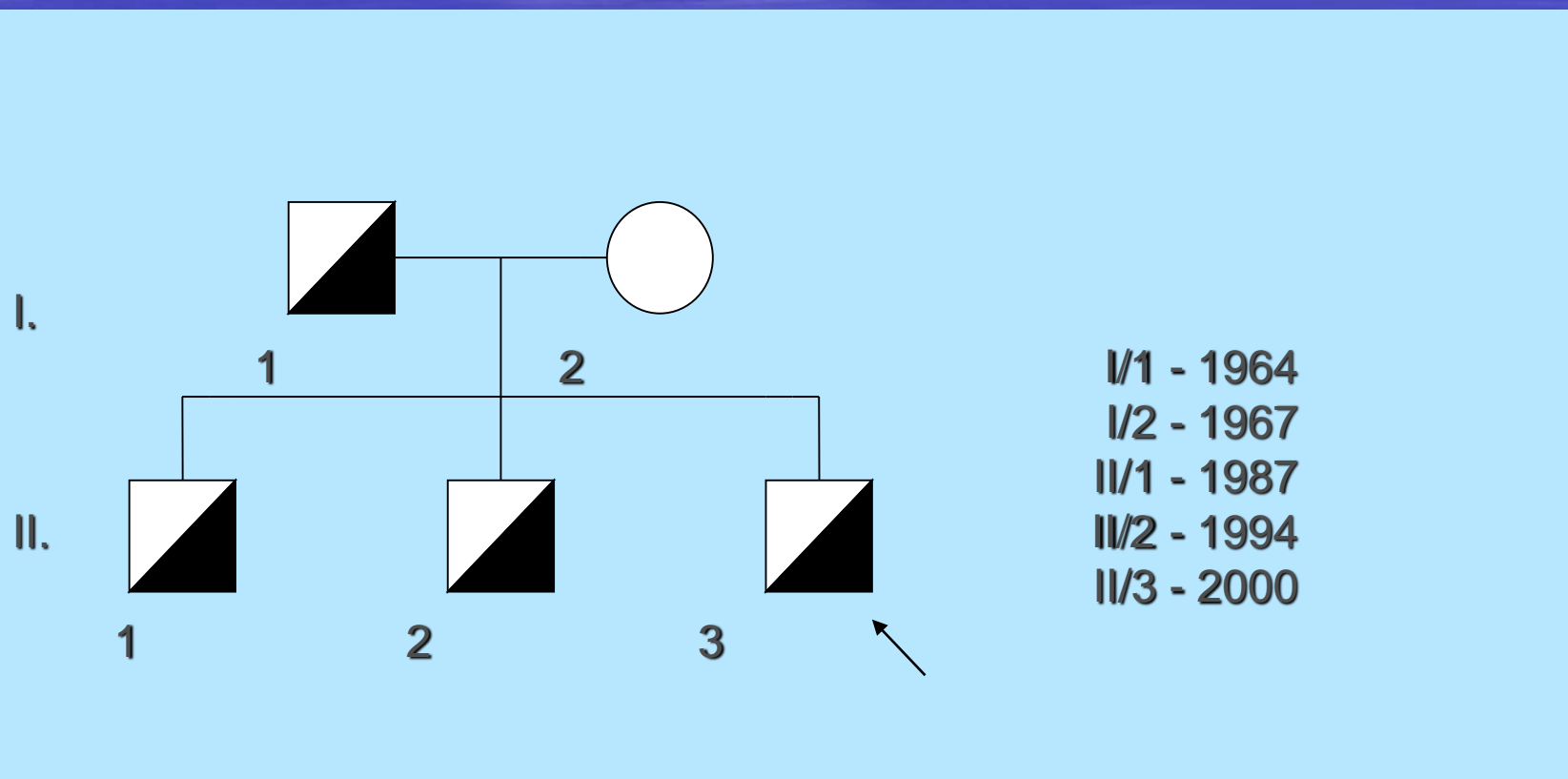


Triacylglyceroly 0,4-1,98



Kazuistika č.2

Rodinný screening mutace R3500Q v genu pro apolipoprotein B u familiární hypercholesterolémie.



Pacient V.H., nar. 2000

Dg: Familiární hypercholesterolémie, fam. defekt apo B-100

DNA analýza:

heterozygot pro mutaci R3500Q v genu pro apolipoprotein B

	Cholesterol mmol/l	Triacylglyceroly mmol/l	Lipoprotein(a) mg/l	Terapie
20.2.04	6,3	0,71	274,76	dieta
12.7.04	6,6	0,54	302,23	dieta
29.11.04	7,2	0,55	-	pryskyřice
1. 3. 05	5,1	0,49	-	pryskyřice
14.11.05	4,6	0,64	-	pryskyřice
12.12.06	5,4	0,74	-	pryskyřice
1.10. 07	7,0	0,64	-	pryskyřice
5. 2. 08	5,5	0,67	-	pryskyřice

Pacient J.H., nar. 1994

Dg: Familiární hypercholesterolémie, fam. defekt apo B-100

DNA analýza:

heterozygot pro mutaci R3500Q genu pro apolipoprotein B

	Cholesterol mmol/l	Triacylglyceroly mmol/l	Lipoprotein(a) mg/l	Terapie
20.2.04	6,7	1,28	331,29	dieta
12.7.04	6,0	1,19	269,09	dieta
1. 3. 05	5,5	0,81	-	dieta
14.11.05	6,2	0,90	254,19	dieta
12.12.06	6,0	0,89	-	dieta
3. 4. 07	5,6	0,62	-	dieta
1.10.07	5,4	0,60	-	dieta
5. 2. 08	5,2	0,72	-	dieta

Pacient P.H., nar. 1987

Dg: Familiární hypercholesterolémie, fam. defekt apo B-100

DNA analýza:

heterozygot pro mutaci R3500Q v genu pro apolipoprotein B

	Cholesterol mmol/l	Triacylglyceroly mmol/l	Lipoprotein(a) mg/l	Terapie
20.2.04	4,9	0,77	250,74	dieta
29.11.04	5,2	1,21	224,88	dieta
1. 3. 05	4,6	1,75	-	dieta
14.11.05	4,6	1,21	172,89	dieta
18.4.06	4,7	0,65	-	dieta
12.12.06	4,8	0,92	-	dieta
5. 2. 08	5,4	0,99	-	dieta

Pacient T.H., nar. 1964

Dg: Familiární hypercholesterolémie, fam. defekt apo B-100

DNA analýza:

heterozygot pro mutaci R3500Q v genu pro apolipoprotein B

	Cholesterol mmol/l	Triacylglyceroly mmol/l	Lipoprotein(a) mg/l	Terapie
12.7. 04	5,7	1,53	599,29	dieta
29.11.04	6,6	2,19	634,90	dieta
1. 3. 05	5,2	1,94	-	dieta
18.4.06	6,3	1,94	-	dieta
22.8.06	5,6	1,52	-	dieta
3. 4. 07	5,9	1,96	-	dieta
1.10. 07	5,3	1,74	-	dieta
5. 2. 08	6,5	2,35	-	dieta !

Kazuistika č. 3

Pacient K.V., 42 let, dispenzarizován od 1996

RA: otec + 57 let na IM (3 x IM), matka HLP

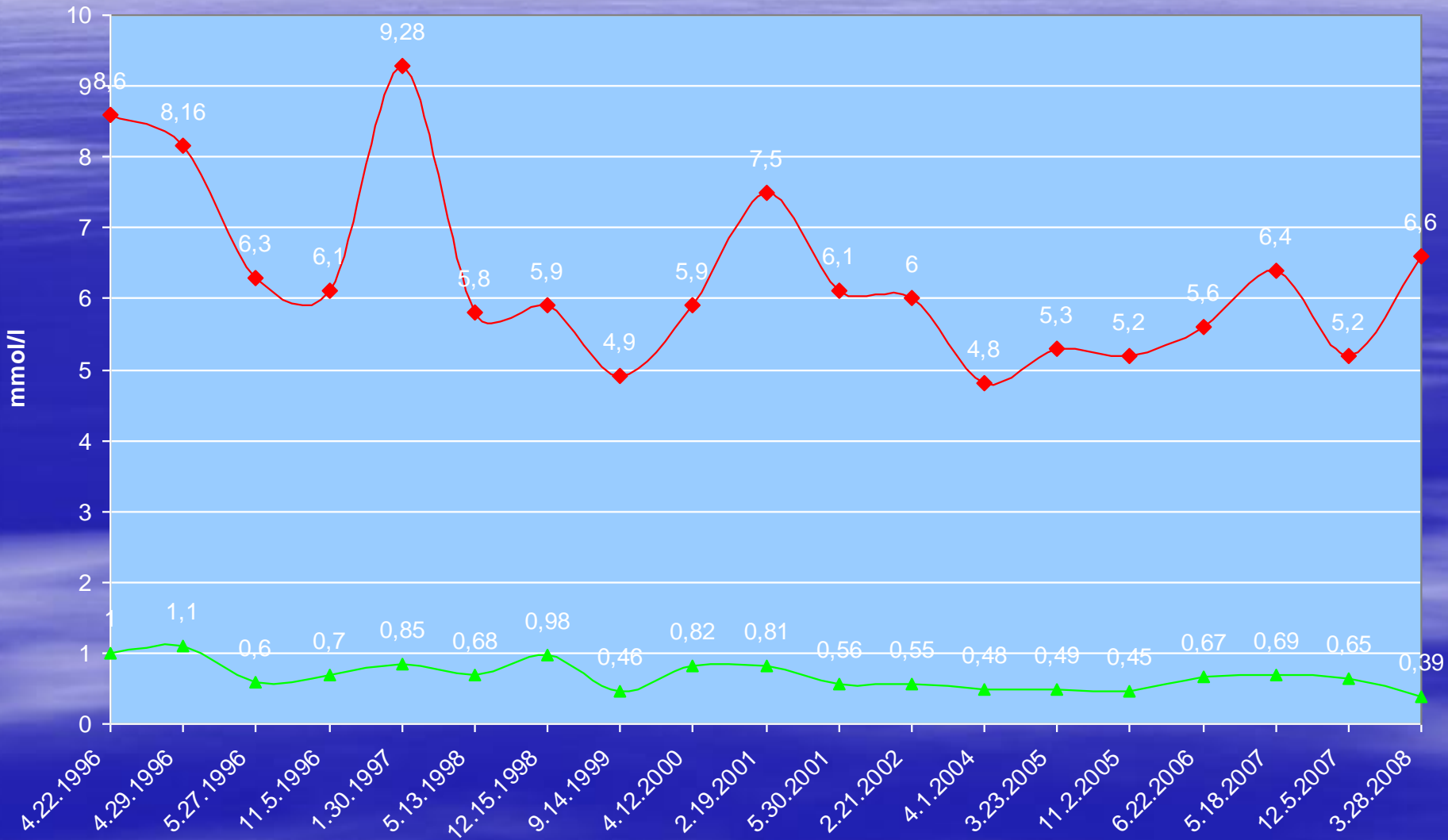
1. syn 10let - hypercholesterolémie (dg. ve 4 letech)
2. syn 2,5 roku - plánované vyšetření

DG: hypercholesterolémie

Genetické vyšetření:

- není mutace R3500Q v genu pro apo B
- probíhá analýza genu pro LDL receptor

◆ Cholesterol ▲ Triacylglyceroly



Pacient K.V., nar. 1998

OA: vyšetřen v rámci rodinného screeningu 2002
(ve 4 letech)

RA: otec 42 let - hypercholesterolémie (od 30 let na terapii statiny)

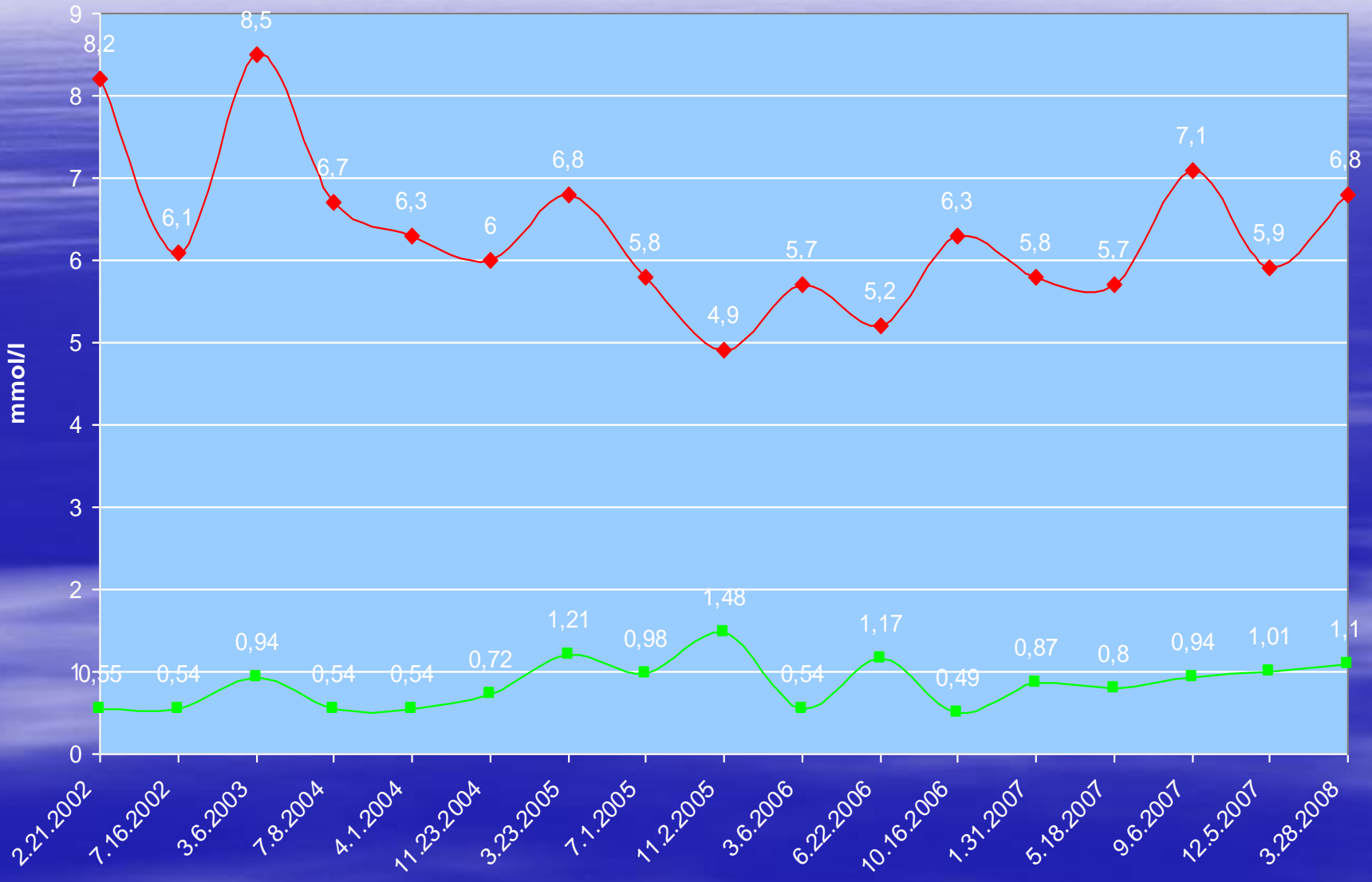
dědeček + 57 let IM (3 x IM),babička HLP

DG: hypercholesterolémie

Genetické vyšetření:

- není mutace R3500Q v genu pro apo B
- probíhá analýza genu pro LDL receptor

◆ Cholesterol ■ Triacylglyceroly



Kazuistika č. 4

Pacient S.B, nar. 1956

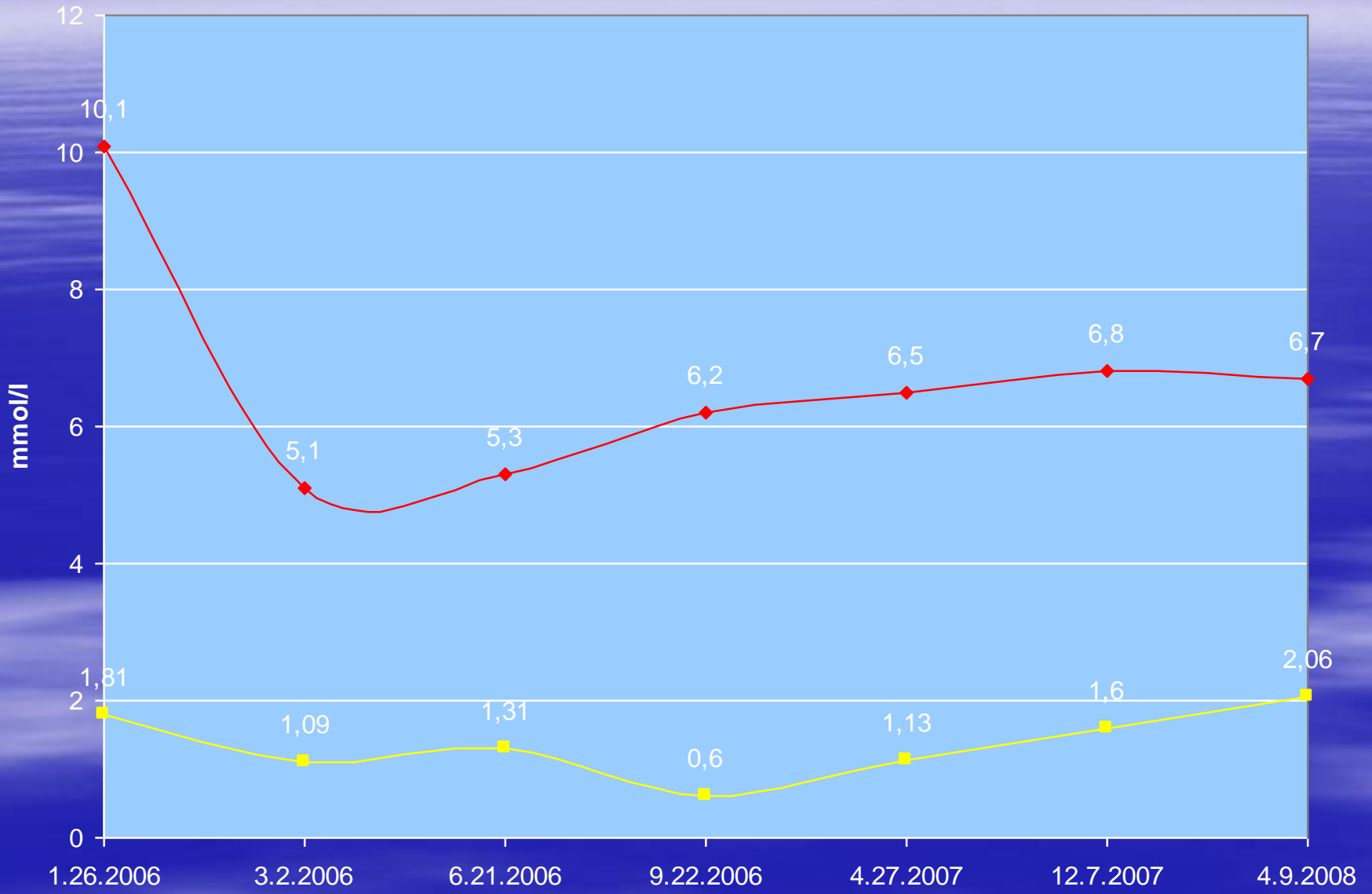
RA: otec + 61 let IM, matka + 72 let CMP

syn – hypercholesterolémie na terapii statiny od 25 let

Dg: kombinovaná HLP

	Cholesterol mmol/l	Triacylglyceridy mmol/l	Změny terapie
9.3.06	7,3	8,99	fenofibrát 2x1
10.4.06	10,0	4,05	fenofibrát 2x1 + statin 20 1x1
11.5.06	7,1	3,27	dtto
29.8.06	7,0	3,08	fenofibrát 2x1 + statin 40 1x1
8.12.06	6,1	2,61	dtto
28.2.07	6,3	2,07	dtto
21.6.07	8,0	3,64	dtto
27.9.07	6,7	2,22	dtto
17.1.08	6,5	1,98	dtto
27.5.08	8,3	2,53	dtto

CHOL TG



Pacient P.B., muž , nar. 1979, dispenzarizován od 25 let

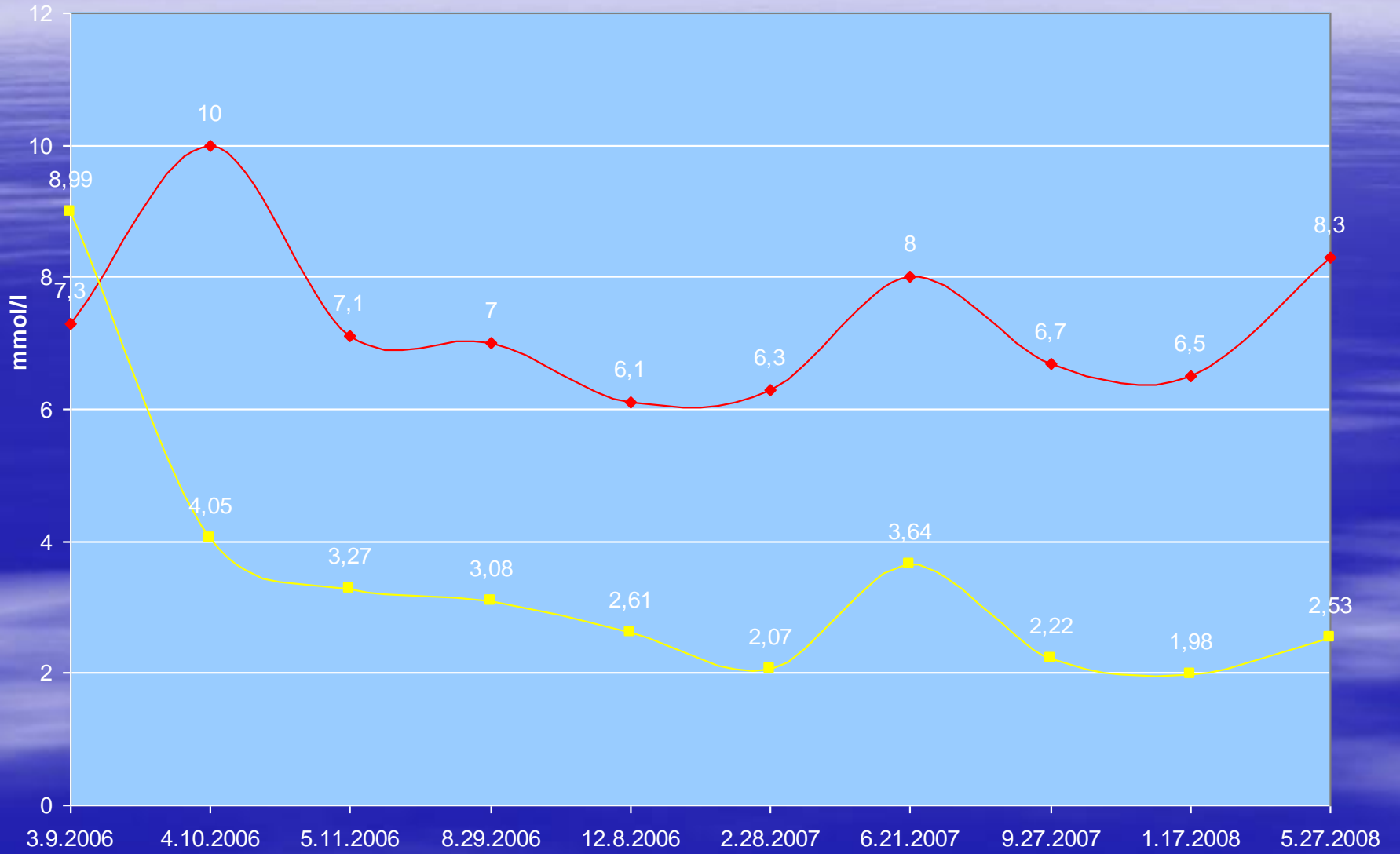
RA: otec – kombinovaná HLP

(otec otce + 61 let IM, matka otce + 72 let CMP)

Dg: hypercholesterolémie

	Cholesterol mmol/l	Triacylglyceridy mmol/l	Terapie
26.1.06	10,1	1,81	simvastatin 40
2.3.06	5.1	1,09	dtto
21.6.06	5,3	1,31	dtto
22.9.06	6,2	0,60	dtto
27.4.07	6,5	1,13	dtto
7.12.07	6,8	1,60	dtto
9.4.08	6,7	2,06	dtto

CHOL TG



Kazuistika č. 5

Pacient B.F., 25.let, dispenzarizován od 9 let

Vyšetřen v rámci rodinného screeningu.

RA: otec, matka HLP

bratr HLP

Terapie: dieta + fibráty (od 18 let)

