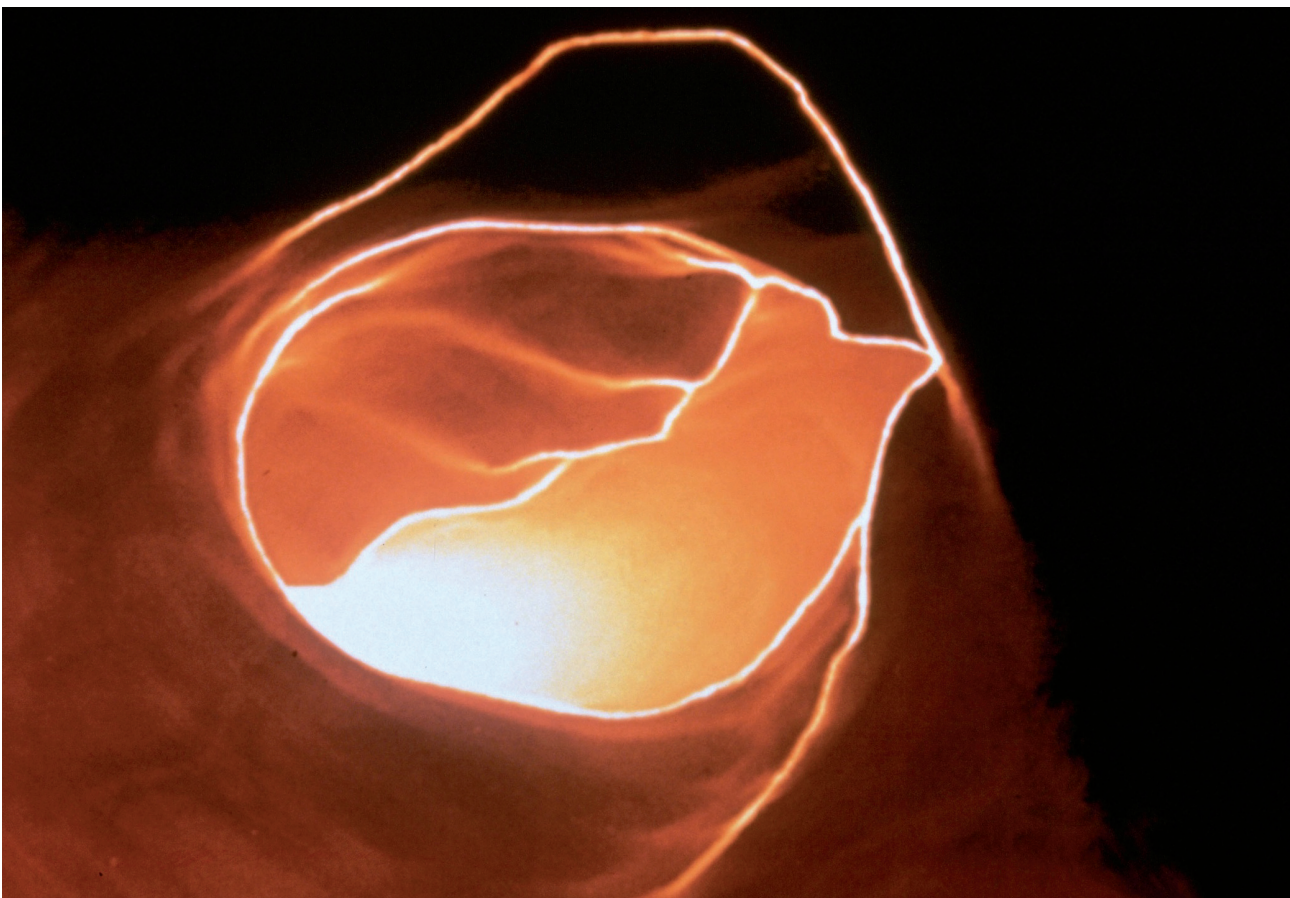


Aleš Žák a kolektiv

Ateroskleróza

Nové pohledy





Aleš Žák a kolektiv

Ateroskleróza

Nové pohledy

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc., a kolektiv

ATEROSKLERÓZA

Nové pohledy

Kolektiv autorů:

MUDr. Jaroslav Macášek – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Adolf Slabý, DrSc. – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Mgr. Barbora Staňková – Laboratoř pro výzkum aterosklerózy*

RNDr. Eva Tvrzická, CSc. – Laboratoř pro výzkum aterosklerózy*

MUDr. Tomáš Vařeka – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

RNDr. Marek Vecka, Ph.D. – Laboratoř pro výzkum aterosklerózy*

Prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D. – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc. – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc. – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha a Laboratoř pro výzkum aterosklerózy*

* společné pracoviště IV. interní kliniky a Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Recenzenti:

Doc. MUDr. Marie Kunešová, CSc., prof. MUDr. Daniel Pella, Ph.D., prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2011

Cover Photo © fotobanka allphoto, 2011

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4629. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Hlavní ilustrátor RNDr. Marek Vecka, Ph.D.

Sazba a zlom Václav Juda

Obrázky, grafy a schémata podle předloh dodaných autory upravil Václav Juda.

Počet stran 192 + 8 stran barevné přílohy

1. vydání, Praha 2011

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Publikace byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620820.

Autoři a nakladatelství děkují společností Servier s.r.o., SVUS Pharma a.s., Merck Sharp & Dohme s.r.o. a Sandoz s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-3052-3 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-7562-3 (elektronická verze ve formátu PDF)

ISBN 978-80-247-7563-0 (elektronická verze ve formátu EPUB)

OBSAH

Seznam zkratek	9
Seznam autorů	16
Úvod	17
1 Nové rizikové faktory aterosklerózy (M. Zeman, A. Žák, M. Vecka, E. Tvrzická)	19
1.1 Klasické rizikové faktory aterosklerózy	19
1.2 Nové rizikové faktory	21
1.2.1 C-reaktivní protein	22
1.2.2 Homocystein	23
1.2.3 Fibrinogen	24
1.2.4 Adiponektin	25
1.2.5 Leptin	25
1.2.6 Myeloperoxidáza	26
2 Současné názory na význam mírné hyperhomocysteinémie v patogenezi aterosklerózy a její léčbu (M. Zeman, A. Žák)	31
2.1 Úvod	31
2.2 Metabolismus homocysteinu	31
2.3 Klasifikace a příčiny hyperhomocysteinémie	32
2.4 Vztah hyperhomocysteinémie ke kardiovaskulárním onemocněním	32
2.5 Patogenní působení homocysteinu	33
2.6 Hyperhomocysteinémie a další onemocnění	33
2.7 Současné pohledy na význam a léčbu mírné hyperhomocysteinémie	34
2.8 Závěr	35
3 Apolipoproteiny – současný pohled (J. Macášek, E. Tvrzická, A. Žák)	39
3.1 Úvod	39
3.2 Přehled apolipoproteinů	41
3.3 Závěr	47
4 Mastné kyseliny (E. Tvrzická, B. Staňková, M. Vecka, A. Žák)	49
4.1 Úvod	49
4.2 Fyzikálně-chemické vlastnosti mastných kyselin	51
4.3 Biosyntéza mastných kyselin	51
4.4 Klasifikace a biologické funkce mastných kyselin	53
4.4.1 Nasycené mastné kyseliny	53
4.4.2 Mononenasycené mastné kyseliny	55
4.4.3 Vícenenasycené mastné kyseliny	56
4.5 Mastné kyseliny jako strukturální komponenty lipidů	57

4.6	Fyziologická úloha mastných kyselin	61
4.6.1	Zdroj energie	61
4.6.2	Izolátory	61
4.6.3	Chemická struktura buněčných membrán	62
4.6.4	Chemická struktura druhých posílů	62
4.6.5	Prekurzory eikosanoidů a substrát pro lipoperoxidaci	63
4.6.6	Acylace proteinů	65
4.6.7	Signální funkce a modulátory genové transkripce	65
4.6.8	Ligandy receptorů	67
4.6.9	Nereceptorové interakce mezi proteiny a mastnými kyselinami	67
4.7	Patofyziologie mastných kyselin	67
4.8	Terapeutické využití vícenenasycených mastných kyselin	70
4.9	Analytické přístupy	71
4.10	Závěr	71
5	Diabetes, oxidační stres, antioxidanty (M. Zeman, A. Žák, M. Vecka, E. Tvrzická)	75
5.1	Úvod	75
5.2	Definice oxidačního stresu, volné radikály, antioxidanty	75
5.3	Mechanismy vzniku oxidačního stresu u diabetu	76
5.4	Oxidační stres a úloha antioxidantů	79
5.5	Klinické studie s antioxidanty	79
5.6	Závěr	80
6	Metabolický syndrom: novější aspekty etiopatogeneze (A. Žák, M. Zeman, E. Tvrzická, M. Vecka, A. Slabý)	83
6.1	Definice a význam metabolického syndromu	83
6.2	Diagnostika a epidemiologie metabolického syndromu	83
6.3	Příčiny metabolického syndromu	84
6.3.1	Genetické faktory	84
6.3.2	Faktory zevního prostředí	85
6.4	Patogeneze metabolického syndromu	86
6.4.1	Inzulinová rezistence	86
6.4.2	Význam viscerální tukové tkáně	87
6.4.3	Význam kosterního svalstva	88
6.4.4	Význam jater	89
6.4.5	Dyslipidémie a hormonální změny	89
6.4.6	Slinivka břišní a tenké střevo	91
6.4.7	Endotelová dysfunkce a arteriální hypertenze	91
6.5	Závěr	92
7	Sekundární hyperlipidémie (A. Žák, M. Zeman, E. Tvrzická)	95
7.1	Definice a charakteristika hyperlipidémie	95
7.2	Výskyt hyperlipidémie	96
7.3	Klasifikace hyperlipidémie	96
7.4	Etiologie a patogeneze hyperlipidémie	98
7.5	Sekundární dyslipidémie u endokrinopatií	98
7.5.1	Hypothyreóza	98
7.5.2	Hyperkortikalismus (Cushingův syndrom)	99

7.5.3	Hyperestrismus	99
7.5.4	Diabetes mellitus	100
7.5.5	Androgenní deficit	101
7.6	Choroby jater a žlučových cest	102
7.6.1	Hepatocelulární onemocnění	102
7.6.2	Cholestáza	102
7.7	Chronická onemocnění ledvin	103
7.7.1	Nefrotický syndrom	103
7.7.2	Renální nedostatečnost	104
7.7.3	Hemodialýza	104
7.7.4	Transplantace ledvin	104
7.8	Malnutrice, infekce a zánětlivá onemocnění	105
7.8.1	Mentální anorexie	105
7.8.2	Infekce a zánětlivá onemocnění	105
7.9	Autoimunitní hyperlipidémie (DLP u dysgamaglobulinémii)	107
7.10	Dietní faktory	107
7.10.1	Nadváha a obezita	107
7.10.2	Zvýšený příjem sacharidů a potravin s vysokým glykemickým indexem	108
7.10.3	Sacharóza	108
7.10.4	Alkohol	108
7.10.5	Zvýšený přísun mastných kyselin potravou	108
7.11	Xenobiotika	109
7.11.1	Dioxiny	109
7.11.2	Vliv léků	109

8 Prevence a léčba metabolického syndromu a jeho hlavních komponent

	<i>(M. Zeman, A. Žák, M. Vecka)</i>	113
8.1	Úvod	113
8.2	Dietní opatření a úprava životního stylu	113
8.3	Farmakologická opatření	114
8.3.1	Statiny	114
8.3.2	Fibráty	114
8.3.3	Kombinační hypolipidemická léčba	115
8.3.4	Thiazolidindiony	116
8.3.5	Metformin	117
8.3.6	Inhibitory ACE, blokátory angiotenzinových receptorů typu 1	117
8.3.7	Orlistat	118
8.3.8	Akarbóza	118
8.3.9	Polyenové mastné kyseliny řady n-3	118
8.3.10	Ovlivnění protrombotického stavu	119
8.3.11	Nové léky	119

9 Homeostáza cholesterolu, léčba dyslipidémie a riziko cholelitiázy

	<i>(A. Žák, M. Zeman, M. Vecka, E. Tvrzická, L. Vitek)</i>	123
9.1	Úvod	123
9.2	Sekrece žlučových lipidů	123
9.3	Homeostáza cholesterolu a sekrece žlučových lipidů	128
9.3.1	Nukleární faktory, receptory a metabolismus žlučových lipidů	131

9.4	Žlučové kyseliny a metabolismus triglyceridů	134
9.5	Žlučové kyseliny a inkretiny	135
9.6	Etiologie a patogeneze cholelitiázy	135
9.6.1	Úvod	135
9.6.2	Fyzikálně-chemické předpoklady rozpustnosti a krystalizace cholesterolu	138
9.7	Rizikové faktory cholesterolové cholelitiázy	139
9.8	Léčba dyslipidémie a riziko cholesterolové cholelitiázy	142
9.8.1	Nefarmakologická léčba dyslipidémie a ovlivnění litogenity žluče	142
9.8.2	Farmakologická léčba dyslipidémie a cholelitiáza	143
9.9	Závěr	147
10	Omega-3 mastné kyseliny v léčbě diabetu a dyslipidemií (T. Vařeka, M. Zeman)	151
10.1	Úvod	151
10.2	Pleiotropní účinky PUFA n-3	151
10.3	Užití PUFA n-3 u diabetu	152
10.4	Závěr	153
11	Rostlinné steroly jako funkční potraviny (M. Vecka, A. Žák, E. Tvrzická)	157
11.1	Úvod	157
11.2	Zdroje a příjem fytosterolů a fytostanolů	157
11.3	Mechanismus účinku a absorpce fytosterolů a fytostanolů	158
11.3.1	Mechanismus absorpce sterolů z potravy	158
11.3.2	Mechanismus hypocholesterolemického účinku	159
11.3.3	Vliv na plazmatickou hladinu cholesterolu	159
11.3.4	Další příznivé účinky fytosterolů a fytostanolů	160
11.4	Kombinace fytosterolů a fytostanolů s jinými látkami snižujícími plazmatický cholesterol	160
11.5	Nepříznivé účinky fytosterolů	161
12	Konjugovaná kyselina linolová (E. Tvrzická, M. Vecka, A. Žák)	165
12.1	Úvod	165
12.2	Vliv konjugované kyseliny linolové na tělesnou hmotnost a obsah tuku	166
12.3	Suplementace konjugované kyseliny linolové a rizikové faktory aterosklerózy	167
12.4	Suplementace konjugované kyseliny linolové a mediátory zánětlivé odpovědi	168
12.5	Závěr	169
13	Mastné kyseliny v dietních doplňcích s rybím olejem (B. Staňková, E. Tvrzická, M. Vecka, A. Žák)	173
13.1	Úvod	173
13.2	Materiál a metodika	173
13.3	Výsledky a diskuse	174
	Rejstřík	177
	Souhrn	181
	Summary	183

SEZNAM ZKRATEK

AA	kyselina arachidonová (arachidonic acid)
ABC	transportní protein vázající ATP (ATP binding cassette transporter protein)
ABCA1	ATP-binding cassette transporter A1
ABCB4	ATP-dependenční hepatikokanalikulární kazetový transportér fosfolipidů, synonymum MDR-3
ABCB11	ATP-dependenční hepatikokanalikulární transportér žlučových kyselin (viz BSEP)
ABCG5/G	ATP-dependenční kazetový hepatikokanalikulární transportér cholesterolu
AC	afinitní chromatografie (affinity chromatography)
ACAT	acylcholesterol-O-acyltransferáza
ACE	angiotenzin konvertující enzym
ACEI	inhibitor ACE
ACP	přenašeč acylových skupin (acyl carrier protein)
ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADMA	asymetrický dimetylgarginin
ADP	adenozindifosfát
AGE	produkty pokročilé glykace (advanced glycosylation end-products)
AI	aterogenní index
AIH	autoimunitní hyperlipidémie
AKS	akutní koronární syndrom
ALA	kyselina α -linolenová (α -linolenic acid)
ALP	aterogenní lipoproteinový genotyp, synonymum: aterogenní dyslipidémie
AMP	adenozinmonofosfát
AN	mentální anorexie (anorexia nervosa)
ANP	atriální natriuretický peptid
AP-1	transkripční faktor AP-1 (aktivátorový protein 1)
apo	apolipoprotein
apoB/E rec	LDL-receptor
ARDS	syndrom dechové tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome)
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASBT	apikální transportér pro žlučové kyseliny (apical sodium bile acid transporter)
ASOB-2	protein 2 vázající adipokrinní pachové sekrece (apocrine secretion odour-binding protein 2); též apolipoprotein D
ATGL	adipocytární triacylglycerolová lipáza
ATP	adenozintrifosfát
B ₁	thiamin (vitamin B ₁)
B ₂	riboflavin (vitamin B ₂)
BA	žlučové kyseliny (bile acids)
BH ₄	tetrahydrobiopterin
BHMT	betain-homocysteinmetyltransferáza

β -VLDL	lipoprotein VLDL s pohyblivostí β -lipoproteinu (na agaróze, která je vlastní LDL)
β_2 GPI	β_2 -glykoprotein I
BMI	body mass index
BSEP	hepatosinusoidální transportér žlučových kyselin (bile salt export pump, synonymum <i>ABCB11</i>)
BW	tělesná hmotnost (body weight)
C	cholesterol
CA	kyselina cholová (cholic acid)
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CAT	kataláza
CB1	kannabinoidní receptor, izoforma 1
CBS	cystationin- β -syntáza
CCK	cholecystokinin
CD	diferenční antigen (cluster of determination)
CDCA	kyselina chenodesoxycholová (chenodesoxycholic acid)
CE	cholesterolester
CETP	transferový protein pro estery cholesterolu (cholesterol ester transfer protein)
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CLA	konjugovaná kyselina linolová (conjugated linoleic acid)
CM	chylomikrony
CMP	cévní mozková příhoda
CM _R	remnantní CM
<i>c</i> -MUFA	<i>cis</i> - mononenasyčené mastné kyseliny
CN	uhlíkové číslo (carbon number)
CoA	koenzym A
COM	cévní onemocnění mozku
COX	cyklooxygenáza
CPF/LRH-1	Cyp7A1 promoter factor/liver related homolog 1
CRP	C-reaktivní protein
Csp	cyklosporin
Cyp7A1	7 α -hydroxyláza cholesterolu (gen <i>CYP7A1</i>)
Cyp27A1	27 α -hydroxyláza cholesterolu (gen <i>CYP27A1</i>)
Cys	cystein
DAG	diacylglycerol
DART	klinická studie „Diet And Reinfarction Trial“
DCA	kyselina desoxycholová (desoxycholic acid)
DDT	chlороvané uhlovodíky a insekticidy
DAG	diacylglycerol
DLP	dyslipoproteinémie
DHA	kyselina dokosahexaenová (docosahexaenoic acid)
DHGLA	kyselina dihomο- γ -linolenová (dihomο- γ -linolenic acid)
DM	diabetes mellitus
DM2	diabetes mellitus 2. typu
DN	diabetická neuropatie
DNA	kyselina deoxyribonukleová (deoxyribonucleic acid)
DPA	kyselina dokosapentaenová (docosapentaenoic acid)
EFA	esenciální mastné kyseliny (essential fatty acids)
EHC	enterohepatální cyklus
ELAM	endotelová leukocytová adhezní molekula

eNOS	endotelová izoforma syntázy oxidu dusnatého
ED	endotelová dysfunkce
EPA	kyselina eikosapentaenová (eicosapentaenoic acid)
ET-1	endotelin 1
F-6-P	fruktózo-6-fosfát
FA	mastné kyseliny (fatty acids)
FABP-2	izoforma 2 proteinu vázajícího mastné kyseliny (střevní izoforma)
FAD	flavinadenindinukleotid
FADS2	Δ 6-desaturáza mastných kyselin (fatty acid desaturase 2)
FFA	volné mastné kyseliny (free fatty acids)
FIELD	klinická studie „Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes“
FGF-19	fibroblastový růstový faktor 19
FL	fruktózolyzin
FMN	flavinmononukleotid
FoxO1	forkhead box, třída O
FXR	farnezoidní X-receptor
GAPDH	glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenáza
GCDFP-24	protein 24 spojovaný s cystickým onemocněním (gross cystic disease fluid protein 24)
GHb	glykovaný hemoglobin
GLA	kyselina γ -linolenová (γ -linolenic acid)
GLP-1	inkretinový peptid podobný glukagonu (glukagon-like peptide-1)
GLUT-4	izoforma 4 glukózového transportéru
GMP	guanozinmonofosfát
GPx	glutathionperoxidáza
GFAT	glutamin-fruktózo-6-fosfátamidotransferáza
GSH	redukovaný glutathion
GS	glykogensyntáza
HADL	dyslipidemická lipodystrofie spojená s vysoce účinnou antiretrovirovou léčbou (HIV/HAART associated dyslipidemic lipodystrophy)
HAK	hormonální antikoncepce
HbA1c	glykovaný hemoglobin A1c
Hcy	homocystein
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoproteins)
HDL-C	cholesterol v lipoproteinu o vysoké hustotě (high density lipoprotein cholesterol)
HETE	kyselina hydroxyeikosatetraenová
HEPE	kyselina hydroxyeikosapentaenová
hHcy	hyperhomocysteinémie
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (human immunodeficiency virus)
HL	jaterní lipáza (hepatic lipase)
HLP	hyperlipoproteinémie
H ₂ O ₂	peroxid vodíku
HLP	hyperlipoproteinémie
HODE	kyselina hydroxyoktadekadienová
HMG-CoA	hydroxymetylglutarylCoA
HMG-CoAR	hydroxymetylglutarylCoA-reduktáza
HNF	jaterní nukleární faktor (hepatic nuclear factor)
HPA	hypotalamo-hypofýzo-adrenální osa (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
HPETE	kyselina hydroperoxyeikosatetraenová

HPODE	kyselina hydroperoxyoktadekadienová
HRO ₂	hydroperoxyl
HRT	hormonální substituční léčba (hormone replacement therapy)
HSL	hormon-senzitivní lipáza
HSPG	heparansulfátové proteoglykany
HTG	hypertriglyceridémie (hypertriacylglycerolémie)
MTHF	metylentetrahydrofolát
HTN	hypertenze
CHRO	chronické renální onemocnění
CHSS	chronické srdeční selhání
ICAM	intercelulární adhezní molekula
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IDF	Mezinárodní diabetologická federace
IDL	lipoprotein o intermediární hustotě (intermediary density lipoprotein)
IE-FPLC	iontově výměnná chromatografie ve střednětlakém uspořádání (ion exchange fast protein liquid chromatography)
IFG	porušená glykémie nalačno (impaired fasting glucose)
IgA, -G, -M	imunoglobulin A, -G, -M
IGT	porušená glukózová tolerance (impaired glucose tolerance)
IL	interleukin
IM	infarkt myokardu
IMC	intramyocelulární
IMP	inozitolmonofosfát
IMT	tloušťka intima-media (intima-media thickness)
iNOS	indukovatelná izoforma syntázy oxidu dusnatého
INT-777	firemní nálev kyseliny metylcholové
IP3	inozitoltrifosfát
IR	inzulinová rezistence
IRS-1	substrát inzulinových receptorů
ITT	tranzitní střevní čas (intestinal transit time)
JNK	c-Jun-kináza
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KO	knock-out
KV	kardiovaskulární onemocnění
LA	kyselina linolová (linoleic acid)
LCA	kyselina lithocholová
LCAT	lecitin:cholesterolacyltransferáza
LCFA	masné kyseliny s dlouhým řetězcem (long chain fatty acids)
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoproteins)
LDL-C	cholesterol v lipoproteinu o nízké hustotě (low density lipoprotein cholesterol)
LDL-R	receptor pro LDL
LOX	lipoxygenáza
LP	lipoprotein
Lp(a)	lipoprotein (a)
LPC	lyzofosfatidylcholin
Lp-X	lipoprotein X (charakteristický pro cholestázu a deficit LCAT)
LPE	lyzofosfatidyletanolamin
LPL	lipoproteinová lipáza
LRH-1	viz CPF/LRH-1

LRP	receptor pro remnantní chylomikrony (LDL-receptor related protein)
LT	leukotrieny
LTIP	protein inhibující výměnu lipidů (lipid transfer inhibitor protein)
LX	lipoxiny
LXR	jaterní receptor X (liver X receptor)
MARTA	Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics
MCFA	masné kyseliny se středním řetězcem (medium chain fatty acids)
MCT	triacylglyceroly se středním řetězcem (medium chain triacylglycerols)
MCP-1	monocytní chemoatraktantový protein 1
MDR3	viz ABCB4
Met	methionin
MFA	mononenasyčené masné kyseliny (monounsaturated fatty acids)
c-MFA	<i>cis</i> -MFA
t-MFA	<i>trans</i> -MFA
MAG	monoacylglyceroly
MN	malnutrice
MODY	diabetes zapříčiněný genetickými defekty β -buněk (maturity onset diabetes of youth)
MP	menopauza
MPO	myeloperoxidáza
mRNA	mikrozomální ribonukleová kyselina
MS	metabolický syndrom
MTHF	metyltetrahydrofolát
MTHFR	metylentetrahydrofolátreduktáza
MTP	mikrozomální TAG transferový protein (event. MTTP)
NADH	nikotinamidadeninukleotid – redukováná forma
NADPH	nikotinamidadeninukleotidfosfát – redukováná forma
NAFLD	nealkoholová steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease)
NCEP	Národní cholesterolový program (National Cholesterol Education Program)
NCEP ATP	Národní výukový program pro cholesterol, Panel pro léčbu dospělých (National Education Cholesterol Program, Adult Treatment Panel)
NEFA	neesterifikované masné kyseliny (nonesterified fatty acids)
NHANES I	studie „First National Health and Nutrition Examination Survey“
NIDDM	inzulin-independentní diabetes mellitus
NF- κ B	nukleární faktor κ B
NKF	National Kidney Foundation
Non-HDL-C	cholesterol transportovaný v LDL, IDL a VLDL částicích
NO	oxid dusnatý
NOS	syntáza NO
NPC1L1	Niemann-Pick C1 like protein 1
NPRA	receptor A pro atriový natriuretický peptid (též NPR1)
NSAID	nesteroidní antirevmatika (nonsteroidal antiinflammatory drugs)
O ₂	kyslík (molekula kyslíku)
OH	hydroxylový radikál
PAF	faktor aktivující destičky (platelet activating factor)
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
PAK	proteinová kináza A
PARP	polymeráza polyADP ribózy
PBC	primární biliární cirhóza
PC	fosfatidylcholin

PDGF	destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor)
PE	fosfatidyletanolamin
PEM	proteinoenergetická malnutrice
PG	prostaglandiny
PGE ₂	prostaglandin E ₂ ; dinoproston
PGT	porušená glukózová tolerance
PI	inhibitory proteáz
PI3K	fosfoinozid-3-fosfátkináza
PIF	faktor indukující proteolýzu (proteolysis inducing factor)
PIP ₂	fosfatidylinozitol-4,5-bisfosfát
PIP ₃	fosfatidylinozitol-1,4,5-trifosfát
PKC	proteinkináza C
PL	fosfolipidy
PLA ₂	sekreční fosfolipáza A ₂
POMC	pro-opiomelanokortin
PON1	paraoxonáza 1
PPAR	receptory aktivované peroxizomovými proliferátory (peroxisome proliferator activated receptor)
PS	fosfatidylserin
PUFA	vícenenasyčené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
PUFA n-3	vícenenasyčené mastné kyseliny řady n-3 (polyunsaturated fatty acids of n-3 family)
Q ₁₀	koenzym Q ₁₀
RAP3	regeneration associated protein 3
RCT	zpětný transport cholesterolu (reverse cholesterol transport)
RF	rizikový faktor
REE	klidový energetický výdej (resting energy expenditure)
RNA	kyselina ribonukleová
RO ₂	peroxyl
RONOO	alkylperoxyinitrát
RONS	reaktivní kyslíkaté a dusíkaté sloučeniny (reactive oxygen and nitrogen substance)
RP-HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie s tzv. obrácenými fázemi (reversed-phase high performance liquid chromatography)
Rv	resolviny
RXR	retinoidní X-receptor
SAA	sérový amyloid A
SAH	S-adenosylhomocystein
SAM	S-adenosylmethionin
SCAP	protein aktivující štěpení SREBP (SREBP cleavage activating protein)
SCFA	mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids)
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SCI	saturační index pro cholesterol
SCS	subklinický Cushingův syndrom
sd-LDL	malé denzní LDL (small dense LDL)
SEC	vylučovací chromatografie (size exclusion chromatography)
SEM	střední chyba průměru
SFA	nasyčené mastné kyseliny (saturated fatty acids)
SHBG	globulin vázající pohlavní hormony (sex hormone binding globulin)
SHP	small heterodimer partner

SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
<i>sn</i> -1 pozice	stereospecifická pozice C1 glycerolfosfátu (stereospecific number)
<i>sn</i> -2 pozice	stereospecifická pozice C2 glycerolfosfátu
SNP	jednonukleotidový polymorfismus
SNS	sympatický nervový systém
SOD	superoxiddismutáza
SM	sfingomyelin
SR-B1	zametací receptor B1 (scavenger receptor class B member 1)
SREBP	vazebná bílkovina pro sterol regulující elementy (sterol regulatory element binding protein)
SREBP-1a, 1c, 2	izoformy SREBP
SZO	Světová zdravotnická organizace
T3I	trijodtyronin
T4I	tyroxin
TC	celkový cholesterol (total cholesterol)
TEN	tromboembolická nemoc
TF	tkáňový faktor
TAG	triacylglycerol
TGFβ1	transformační růstový faktor β1
TGR5	metabotropní receptor pro žlučové kyseliny (též M-BAR, BG-37, GPBAR-1)
tHcy	celkový homocystein (total homocysteine)
TI	trombogenní index
TK	krevní tlak
TM	transmembránový
t-MUFA	<i>trans</i> -mononenasycené mastné kyseliny
TNF-α	tumor nekrotizující faktor α
TRL	lipoproteinové částice bohaté na triacylglyceroly (triglyceride-rich lipoproteins)
TSH	tyroideu stimulující hormon
TX	tromboxan
UCP	odpřahující protein (uncoupling protein)
UDCA	kyselina ursodesoxycholová (ursodesoxycholic acid)
UDP-GlcNAc	uridindifosfát- <i>N</i> -acetylglukozamin
VCAM	adhezivní molekuly vaskulárního endotelu (vascular cell adhesion molecule)
VLCFA	mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem (very long chain fatty acids)
VLDL	lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)
w/w	hmotnostní poměr

ÚVOD

Zájem o aterosklerózu má na IV. interní klinice dlouhou tradici. Již zakladatel kliniky profesor Bohumil Prusík a jeho žák profesor Zdeněk Reiniš zahájili experimentální, klinické a epidemiologické studie zaměřené na vznik aterosklerotických cévních lézí. Pro mladou generaci lékařů je dobré připomenout, že v roce 1929 Prusík publikoval práci o biologické úloze lipidů a Reiniš před padesáti lety předpokládal účast zánětu a imunitních reakcí v aterogenezi. Profesor Prusík a profesor Reiniš jsou považováni za zakladatele epidemiologického výzkumu neinfekčních chorob v Československu. Významnou osobností IV. interní kliniky s vyhraněným zájmem o studium lipidů byl profesor Jiří Skořepa, který orientoval Lipidologickou laboratoř kliniky na výzkum metabolismu mastných kyselin ve vztahu k aterogenezi i nádorovým onemocněním. Lipidologická laboratoř IV. interní kliniky byla jedním z prvních pracovišť, kde se prováděly analýzy lipoproteinů elektroforetickými a ultracentrifugačními metodami, později zde byly zavedeny metody chromatografické a nejnověji též molekulárně biologické.

Od roku 1996 pořádá IV. interní klinika každý rok v září sympozium o ateroskleróze, ve spolupráci se Společností patologické a klinické fyziologie, Českou pediatrikou společností, Slovenskou lékařskou společností a několika dalšími institucemi. Z iniciativy nakladatelství Grada Publishing bylo vybráno několik přehledových přednášek, které na sympozii prezentovali autoři ze IV. interní kliniky a z Lipidové laboratoře v letech 2003–2008, a z nich připravena publikace ve formě monografie. Pokud od zveřejnění ve sbornících uplynul delší čas, byly provedeny úpravy zohledňující aktuální stav poznání.

Záměrem autorů bylo, aby monografie zahrnuła recentní výsledky základního a klinického výzkumu aterosklerózy, zaměřené na rizikové faktory, patofyziologické mechanismy, diagnostiku, prevenci a léčbu. Jednotlivé kapitoly jsou věnovány tématům, která jsou stále vysoce aktuální a přinášejí též některé informace, které dosud v domácím českém a slovenském písemnictví chyběly, nebo jim nebyla věnována dostatečná pozornost.

První oddíl monografie začíná přehledem nových rizikových faktorů aterosklerózy. Zatímco některé z nich mají nesporný podíl v patogenezi, jiné slouží jako ukazatele aktuálního stavu cévních lézí. Z hlediska predikce kardiovaskulárních příhod je důležité zjistit, do jaké míry mohou nové rizikové faktory upřesnit informace, které lze získat vyšetřením faktorů klasických. V tomto směru je poučná kritická analýza dosud publikovaných prací o prognostickém významu mírného vzestupu plazmatické koncentrace homocysteinu. Přes jednoznačně prokázané patogenní účinky (zejména na mitochondrie) nebylo dosaženo jednoty v názorech, zda terapeutickým ovlivněním hyperhomocysteinémie lze snížit kardiovaskulární riziko. Se zvláštním zřetelem k aterogenezi byla zpracována též kapitola, která podrobně referuje o apolipoproteinech.

V současné době již nikdo nemůže pochybovat o tom, že klíčovou úlohu v aterogenezi mají poruchy metabolismu lipidů a lipoproteinů. Tato problematika je předmětem několika kapitol, z nichž nejrozsáhlejší podává fundovaný přehled struktury a funkcí mastných kyselin. K lipidům má úzký vztah oxidační stres; samostatná kapitola je věnována jeho úloze v patogenezi cévních komplikací diabetu a dosavadním zkušenostem s léčbou antioxidanty a nenasycenými mastnými kyselinami řady n-3.

Přes významný pokles úmrtnosti na kardiovaskulární choroby v České republice, který byl podmíněn především účinnou farmakologickou léčbou arteriální hypertenze a hypercholesterolemie, nelze podceňovat riziko vyplývající z rostoucí prevalence aterogenní dyslipidémie, obezity a diabetes mellitus 2. typu. Na IV. interní klinice se již dlouho věnuje mimořádná pozornost problematice metabolického syndromu, a proto byly ve dvou kapitolách podrobně probrány faktory, které se uplatňují v patogenezi tohoto syndromu, a shrnuty metody používané k prevenci a léčbě jeho hlavních komponent.

Z dosud poměrně opomíjených témat byly v dalším oddíle monografie vysvětleny patogenetické mechanismy sekundárních hyperlipidemií, zvláště těch, které pravidelně provázejí některé endokrinopatie, choroby jater a žlučových cest, chronická onemocnění ledvin a malnutriční stavy. Pro lékařskou praxi je cenná kapitola, která se zabývá homeostázou cholesterolu a vlivem hypolipidemické léčby (především fibrátů) na složení žluče, vzhledem k potenciálnímu riziku cholesterolové cholelitiázy.

V posledním oddílu monografie jsou kriticky zhodnoceny současné možnosti příznivého ovlivnění některých rizikových faktorů aterosklerózy, a to vícenenasycenými mastnými kyselinami řady n-3, konjugovanou kyselinou linolovou a podáváním fytoosterolů jako výživového doplňku. Na základě vlastních analýz bylo porovnáno složení různých preparátů rybího oleje, které jsou dodávány na náš trh, a byly zjištěny velké rozdíly v obsahu nenasycených mastných kyselin.

Z těchto úvodních poznámek je zřejmé, že monografie zahrnuje rozsáhlé spektrum témat, a proto může oslovit nejen výzkumné pracovníky, lékaře a odborníky jiných zdravotnických profesí, ale též laiky, kteří hledají poučení o aktuálních biomedicínských otázkách. Autoři by si přáli, aby jejich práce přinesla užitečné podněty k novým studiím, které by umožnily hlubší vhled do složité problematiky. K takovému poslání bychom chtěli předkládané monografii popřát plný zdar.

Aleš Žák, Adolf Slabý

1 Nové rizikové faktory aterosklerózy

Miroslav Zeman, Aleš Žák, Marek Vecka, Eva Tvrzická

1.1 Klasické rizikové faktory aterosklerózy

Rizikový faktor lze definovat jako určitý klinický nebo laboratorní znak (biochemický, hematologický, EKG, psychologický atd.), zjištěný u jedinců bez manifestních příznaků onemocnění, jehož přítomnost je sdružena se statisticky významně vyšším relativním rizikem, že k onemocnění v budoucnu dojde. Statistická asociace ještě nedokazuje kauzalitu a význam rizikového faktoru (RF) v patogenezi onemocnění. Schopnost rizikového faktoru předpovídat manifestaci aterosklerózy by měla být prokázána v prospektivní studii, kde na začátku studie jsou měřeny hladiny sledovaných faktorů, které jsou pak korelovány s následnou incidencí příslušné komplikace aterosklerózy nebo mortalitou na ni. Asociace by měla být nezávislá, stupňovaná a kontinuální, přičemž incidence onemocnění stoupá s incidencí rizikového faktoru. Kauzální vztah sledovaného RF se stává pravděpodobnějším, jestliže pozorovaná asociace souhlasí s výsledky dalších klinických studií i experimentálních prací a jestliže mohou být předloženy věrohodné mechanismy, kterými sledovaný faktor patrně přispívá k rozvoji onemocnění. Kauzalita může být ověřena jen intervenčními studiemi.

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (KVO) lze rozdělit na neovlivnitelné (věk, pohlaví, genetické faktory, rodinná anamnéza) a ovlivnitelné (zejména zvýšení koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C), triacylglycerolů, pokles koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-C), arteriální hypertenze, kouření cigaret, diabetes mellitus, obezita). K nejvýznamnějším rizikovým faktorům ischemické choroby srdeční (ICHS) patří lipidové RF. Pro klinické rozhodování o začátku medikamentózní léčby v primární i sekundární prevenci aterosklerózy a jejích komplikací, zejména ICHS, má velký význam stratifikace rizika.

V USA byla již v roce 1988 poprvé publikována zpráva expertů Národního cholesterolového programu (NCEP) o zásadách léčby hyperlipidémie u dospělých s ohledem na spektrum rizikových faktorů, kde byly zmíněny následující faktory: LDL-C > 4,2 mmol/l, HDL-C < 0,9 mmol/l, hypertenze, kouření cigaret, diabetes mellitus a také pozitivní rodinná anamnéza (přítomnost ICHS u rodičů a sourozenců mladších 55 let, mužské pohlaví, obezita a přítomnost ischemické choroby dolních končetin či cévního onemocnění mozku v osobní anamnéze). V roce 1993 byl pak tento materiál doplněn v tom smyslu, že v rodinné anamnéze je zmíněn faktor výskytu ICHS u mužů ve věku pod 55 let, u žen pod 65 let. Věk u mužů nad 45 let a u žen nad 55 let byl též označen jako rizikový faktor. Navíc byl zde zohledněn význam HDL-C, který v koncentraci vyšší než 1,6 mmol/l je brán jako ochranný faktor. V roce 2001 pak byla publikována třetí zpráva. Pokles LDL-C je primárním cílem léčby a v případě, kdy koncentrace TG přesahuje 2,3 mmol/l, je sekundárním cílem léčby koncentrace non-HDL-C (tj. součtu hodnot cholesterolu v aterogenních částicích LDL a VLDL) (tab. 1.1).

Tab. 1.1 Doporučení NCEP ATP III (2001) pro LDL-C a non-HDL-C

kategorie podle rizika	LDL-C			non-HDL-C
	cíl	započítí s TLC	zvážit medikamentózní léčbu	cíl
ICHS nebo ekvivalent (10leté riziko > 20 %)	< 2,6	≥ 2,6	≥ 3,4 (2,6–3,39: léčba možná)*	< 3,4
≥ 2 rizikové faktory** (10leté riziko ≥ 20 %)	< 3,4	≥ 3,4	10leté riziko 10–20 % ≥ 3,4 10leté riziko < 10 %: ≥ 4,1	< 4,1
0–1 rizikový faktor***	< 4,1	≥ 4,1	≥ 4,9 (4,1–4,89: léčba snižující LDL možná)	< 4,9

TLC – léčebná změna životního stylu

* ICHS, jiné klinické formy aterosklerózy (ischemická choroba dolních končetin, aneurysma břišní aorty, symptomatická stenóza karotidy), diabetes mellitus, nebo více rizikových faktorů, odpovídajících 10letému riziku ICHS > 20 %;

** Někteří odborníci doporučují léčbu snižující LDL v této kategorii v případech, kdy LDL-C < 2,6 mmol/l není dosažen pomocí TLC, jiní preferují užití léků primárně ovlivňujících TAG a HDL-C, např. niacin nebo fibráty;

*** Kouření cigaret, hypertenze (TK³ 140/90, nebo antihypertenzní léčba), nízký HDL-C (< 1,03 mmol/l), rodinná anamnéza předčasné ICHS (mužský příbuzný prvního stupně mladší 55 let, ženský < 65 let); HDL-C³ 1,6 mmol/l jsou negativní rizikové faktory, snižující celkový počet RF o 1.

Pro identifikaci nemocných vhodných k agresivnější léčbě byl doporučen výpočet desetiletého kardiovaskulárního rizika za použití modifikovaného Framinghamského skóre. Byla zavedena kategorie „ekvivalentu rizika KVO“, ve které je indikována agresivní hypolipidemická léčba jako u nemocných s manifestní ICHS (jde zejména o nemocné s DM, jiným aterosklerotickým postižením nebo s desetiletým kardiovaskulárním rizikem větším než 20 %). Je zde již zmíněn metabolický syndrom (MS) jako komplex faktorů, tvořený viscerální obezitou, aterogenním lipoproteinovým genotypem (pokles HDL-C, HTG a přítomnost malých denzních LDL částic), inzulinovou rezistencí, hypertenzí a prokoagulačním a prozánětlivým stavem, a je zdůrazněno zvýšené kardiovaskulární riziko osob s metabolickým syndromem. Je třeba zmínit, že výpočet rizika KVO podle Framinghamského skóre (www.hin.nhlbi.nih.gov), který vychází z hodnot celkového cholesterolu (TC), HDL-C, ani výpočet podle algoritmu PROCAM (chdrisk.uni-muenster.de) není možné aplikovat na osoby postižené MS nebo diabetickou dyslipidémií, protože výpočty rizika podle těchto algoritmů riziko podhodnocují. Na základě výsledků novějších randomizovaných kontrolovaných studií byla doporučení NCEP ATP III aktualizována. U nemocných s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem se doporučuje cílová hodnota LDL-C ≤ 1,81 mmol/l namísto 2,6 mmol/l, stejně jako u osob s vysokým rizikem, jejichž výchozí koncentrace LDL-C již pod 2,6 mmol/l je. Doporučuje se, aby u osob s vysokým nebo středně vysokým rizikem bylo docíleno poklesu LDL-C alespoň o 30–40 % ve srovnání s hodnotami před léčbou.

Evropská doporučení (*Third Point European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention*) z roku 2003 uvádějí jako cíl dosažení hladin TC pod 5 mmol/l

a LDL-C pod 3 mmol/l, přičemž pro nemocné s klinicky prokázaným KVO, s desetiletým rizikem KVO $\geq 5\%$ nebo s DM se doporučuje pro TC cílová hodnota $\leq 4,5$ mmol/l a pro LDL-C $< 2,5$ mmol/l. Velikost rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění se odhaduje na základě systému SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Tento systém byl vyvinut po zpracování výsledků velkých prospektivních evropských studií (www.escardio.com). Předpovídá fatální KVO během 10 let na základě pohlaví, věku, kouření cigaret, systolického krevního tlaku a koncentrace TC nebo poměru TC/HDL-C a zvažuje odděleně populace s nízkým a vysokým kardiovaskulárním rizikem (tab. 1.2).

Tab. 1.2 Aktualizace doporučení NCEP ATP III (podle Grundy et al., 2004): NCEP ATP III – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

Faktory podporující volbu cílového LDL-C < 1,8 mmol/l:

- zjištěná ICHS +
- 1 diabetes
- 2 vícečetné rizikové faktory (např. kouření)
- 3 metabolický syndrom
- 4 prodělaný AKS

Pro nemocné s nejvyšším rizikem:

- LDL-C cílové $< 2,6$ mmol/l, volitelně $< 1,8$ mmol/l
- pokud je LDL-C výchozí $> 2,6$ mmol/l, TLC + léčba
- pokud je LDL-C výchozí $< 2,6$ mmol/l, zvážit léčbu k cílové hodnotě $< 1,8$ mmol/l
- pokud je zvýšená koncentrace TAG a/nebo snížen HDL-C, zvážit přidání fibrátu nebo niacinu k léku snižujícímu LDL-C

Pro primární prevenci vysoce rizikových pacientů (10–20 % během 10 let):

- LDL-C cílové $< 3,3$ mmol/l, volitelně $< 2,6$ mmol/l
- pokud je LDL-C výchozí 2,6–3,29 mmol/l, zvážit léčbu k cílové hodnotě $< 2,6$ mmol/l

Při léčbě preparáty snižujícími LDL-C dosažení poklesu alespoň o 30–40 %.

AKS – akutní koronární syndrom, TLC – léčebná změna životního stylu, TAG – triacylglyceroly

1.2 Nové rizikové faktory

Je známou skutečností, že i jedinci, kteří mají z hlediska spektra klasických rizikových faktorů „nízké riziko“, mohou být komplikací aterosklerózy postiženi. To vedlo ke studiu dalších faktorů, jejichž určení pomáhá zvýšit úspěšnost v odhalování rizikových osob. Celkové riziko manifestace onemocnění se při současném výskytu několika rizikových faktorů spíše násobí, než jen sčítá. Proto se provádí tzv. odhad celkového rizika (*global risk assessment*), který je podkladem pro vytváření algoritmů pro stanovení preventivních a terapeutických opatření. V současné době je věnováno velké úsilí identifikaci nových faktorů, které by dále zvýšily možnosti odhalení rizika kardiovaskulárních onemocnění. Podle Ridkera by každý nový zaváděný rizikový faktor měl splňovat následující kritéria: 1. konsenzus o specifitě, senzitivitě a standardizaci stanovení faktoru, 2. možnost provedení prospektivních epidemiologických studií, 3. průkaz přínosu nově zaváděného RF k odhalení rizika ve srovnání s dosud užívanými markery (Ridker, 1999).