

Ateroskleróza

Vladimír Soška



Oddělení klinické biochemie

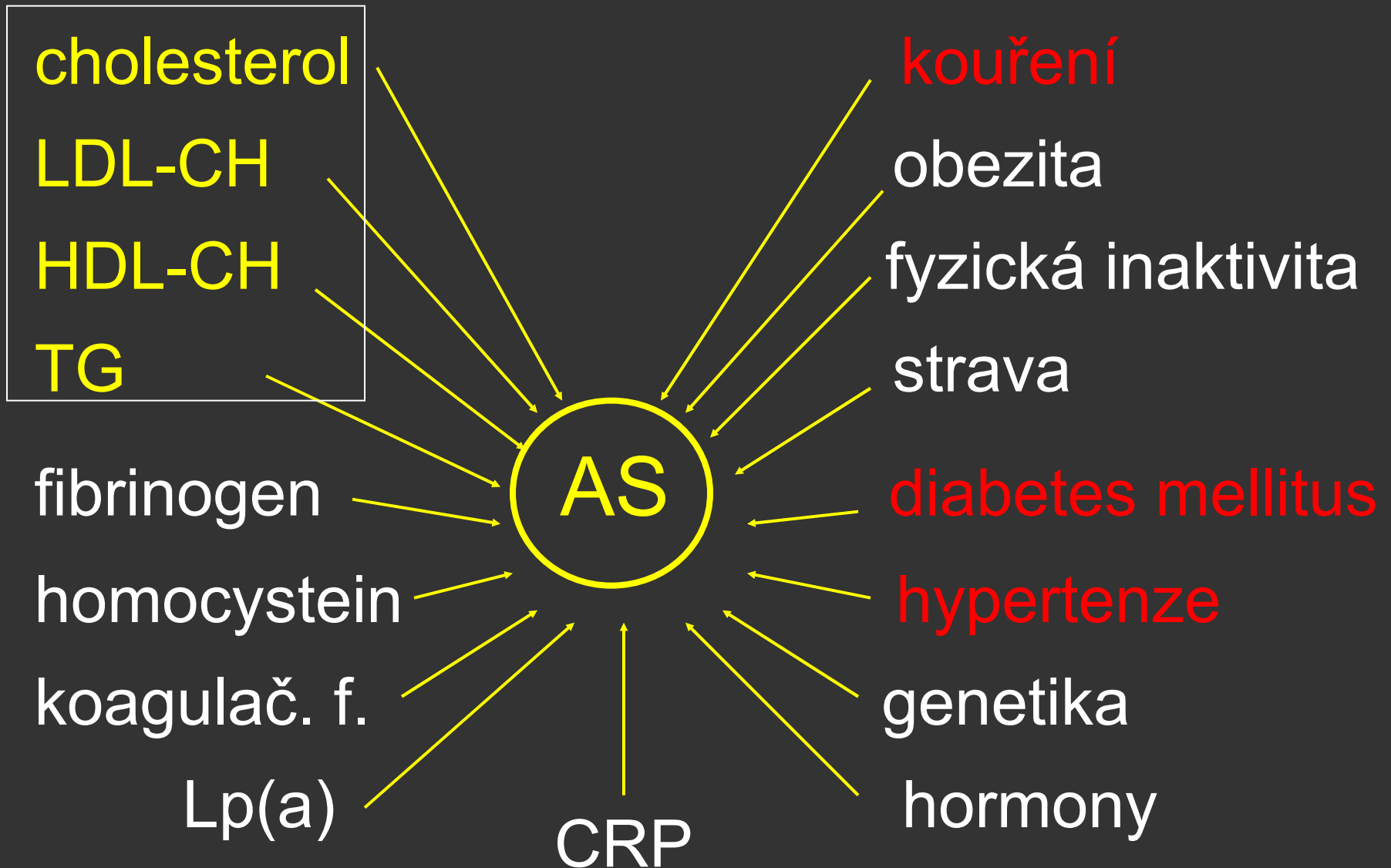
Ateroskleróza

- Chronicky probíhající onemocnění cévní stěny
 - ▶ Struktura je alterována tvorbou atheromů
- Průběh
 - ▶ Roky či desítky let asymptomatický
- Komplikace
 - ▶ ICHS
 - ▶ Ischemická cévní mozková příhoda
 - ▶ Ischemická choroba dolních končetin
 - ▶ Jiné lokalizace
 - ★ Karotidy, břišní aorta,

Příčina AS

- Platí že cholesterol = AS ?
 - ▶ AS = hromadění CH v cévní stěně
 - ▶ Není AS bez cholesterolu
- Ale
 - ▶ Ne každý se zvýšenou hladinou CH má AS
 - ▶ AS mají i osoby s normální hladinou CH
- Řada rizikových faktorů, které vývoj AS iniciují či urychlují

Etiopatogeneze AS je multifaktoriální



Hlavní (kauzální) rizikové faktory AS

- Ovlivnitelné

- ▶ ↑ Cholesterol
- ▶ Kouření
- ▶ Hypertenze
- ▶ Diabetes mellitus

- Neovlivnitelné

- ▶ Věk
- ▶ Pohlaví
- ▶ RA předčasné AS

Rizikové faktory AS

- **Minulost**

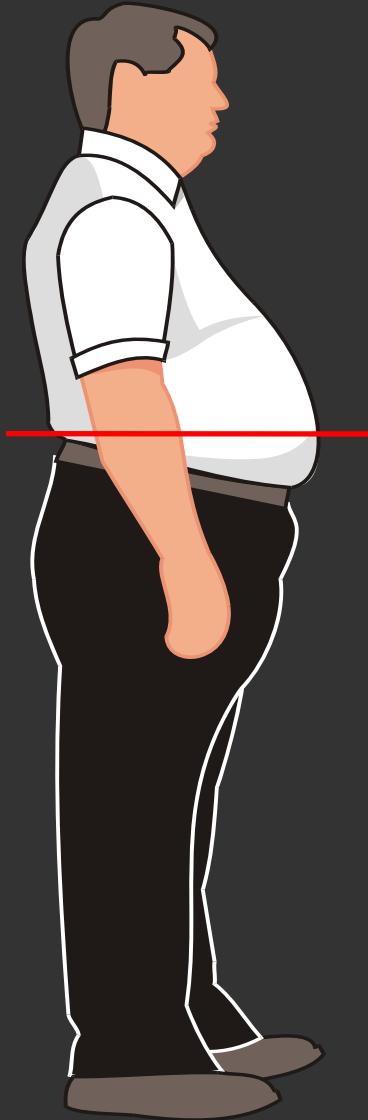
- ↑ Cholesterol
- Hypertenze
- Kouření

- **Současnost**

- Abdominální obezita
- Metabolický syndrom
- DM II. typu

Metabolický syndrom

Alespoň 3 z následujících symptomů:



- Obvod pasu
 - ▶ muži: > 102 cm
 - ▶ ženy: > 88 cm
- Triglyceridy: $\geq 1,7$ mmol/l
- HDL cholesterol:
 - ▶ muži: $< 1,0$ mmol/l
 - ▶ ženy: $< 1,3$ mmol/l
- Krevní tlak: $\geq 130/85$ torr
- Lačná glykémie: $\geq 5,7$ mmol/l

Ovlivnitelné rizikové faktory AS

Lipidové

- ↑ LDL-ch.
- ↓ HDL-ch.
- ↑ Tg
- ↑ Lp (a)
- Malé částice LDL

Nelipidové

- Hypertenze
- Kouření
- DM II. typu
- Obezita
- Fyzická inaktivita

„Normální“ hodnoty (žádoucí hodnoty) krevních lipidů

- Celkový cholesterol: < 5.0 mmol/l
- LDL cholesterol: < 3.0 mmol/l
- Triacylglyceroly: < 1.7 mmol/l
- HDL cholesterol: > 1.0 mmol/l (muži)
- HDL cholesterol: > 1.2 mmol/l (ženy)

Cílové hodnoty chol. při vysokém riziku

- **Celkový chol.**

- ▶ Primární prevence KVO: < 4,5 mmol/l

- ▶ Sekundární prevence KVO: < 4,0 mmol/l

- **LDL-chol.**

- ▶ Primární prevence KVO: < 2,5 mmol/l

- ▶ Sekundární prevence KVO: < 1,8 mmol/l

LDL cholesterol - výpočet

- Friedewaldova rovnice

$$\text{LDL ch.} = \text{Celkový ch.} - (\text{HDL ch.} + \text{Tg}/2,2)$$

- Nevýhoda výpočtu
 - ▶ Nelze při $\text{Tg} > 4.5 \text{ mmol/l}$
- Výhoda
 - ▶ Cena 0 Kč

„Hodný a zlý“ cholesterol

- HDL cholesterol
- LDL cholesterol
- IDL cholesterol
- VLDL cholesterol
- CL cholesterol

Lipoproteiny a AS

- Chylomikra - ne
- Zbytky chylomiker - ano
- VLDL - částečně
- IDL - ano
- LDL - ano

- HDL - proti AS

Indexy a vypočtené hodnoty

- Celkový cholesterol / HDL cholesterol: $< 5,0$
 - ▶ Zohlednění významu HDL-ch. jako RF
- Non-HDL cholesterol
 - ▶ Celkový cholesterol - HDL cholesterol
 - ▶ Zohlednění rizika LP bohatých Tg
 - ▶ Nahrazení LDL cholesterolu

Non HDL-C

- 0,8 mmol/l výše než LDL-C
- Osoby ve velmi vysokém riziku
 - ▶ ↓ LDL-C < 2,6 mmol/l
- Osoby ve vysokém riziku
 - ▶ ↓ LDL-C < 3,3 mmol/l
- Osoby ve středním riziku
 - ▶ ↓ LDL-C < 3,8 mmol/l

Indexy a vypočtené hodnoty

- Klimovův aterogenní index
(Celk. ch. - HDL-Ch) / HDL-Ch
- A další indexy:
- Pochybný význam

Ovlivnitelné rizikové faktory AS

Lipidové

- ↑ LDL-ch.
- ↓ HDL-ch.
- ↑ Tg
- ↑ Lp (a)
- Malé částice LDL

Nelipidové

- Hypertenze
- Kouření
- DM II. typu
- Obezita
- Fyzická inaktivita

Lipoprotein(a)

- Částice LDL s apolipoproteinem(a)
 - ▶ Vysoký obsah cholesterolu
- Apolipoprotein(a)
 - ▶ Struktura blízká plazminogenu
 - ▶ Vliv na koagulaci (zvýšené riziko trombózy)
- Biologická funkce?
 - ▶ Odpověď na poranění, podpora hojení ran
 - ▶ Reaktant akutní fáze
 - ★ Stimulace IL-6, vazba na endotel, MF, Thr

Lipoprotein(a)

- Zvýšená koncentrace - zvýšené riziko AS
- Lp(a) ↓ aktivitu plazminogenu
 - ▶ ↓ tvorba plazminu
 - ▶ ↓ fibrinolýzu
 - ▶ ↑ riziko vzniku trombu a uzávěru tepny

Lipoprotein (a) - stanovení

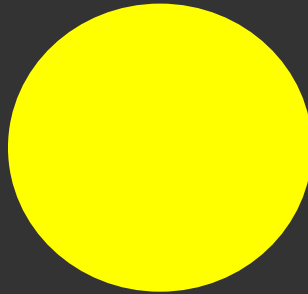
- **Není standardizováno**
 - ▶ 12 izoformem, 19 genotypů
 - ▶ Různá vazebnost na protilátky
- **Normální hodnoty nejsou známy**
 - ▶ Obvykle < 0,3 g/l

Malé denzní LDL

Čím je částice LDL menší, tím snadněji vstupuje do cévní stěny



malé LDL



střední LDL



velké LDL

Apolipoproteiny a AS

Apolipoproteiny

- Bílkovinná složka LP částice
 - ▶ Bílkoviny, vázající lipidy
- Hlavní funkce apolipoproteinů
 - ▶ Kofaktory enzymů v LP metabolismu
 - ▶ Vazba LP částice na receptory
 - ▶ Strukturální bílkovina LP částic
 - ▶ Účast v přenosu a výměně součástí LP částic

Apolipoproteiny - klinický význam


- Ukazatelé rizika aterosklerózy
- Důležité pro diagnostiku DLP
- Diagnosticky významné apolipoproteiny:
 - ▶ Apolipoprotein B (B_{100})
 - ▶ Apolipoprotein A1

Apolipoprotein AI

- Nesen na částicích HDL
- Odpovídá množství HDL částic
 - ▶ Odpovídá koncentraci HDL-cholesterolu
- Čím vyšší hladina, tím lépe
 - ▶ > 1,1 g/l (ženy)
 - ▶ > 1,0 g/l (muži)



Apolipoprotein B

- Nesen na částicích VLDL, LDL
 - ▶ 1 částice = 1 apolipoprotein B
- Odpovídá počtu těchto částic
 - ▶ Většinou odpovídá koncentraci LDL-cholesterolu.
- Obecná populace < 1,0 g/l
- Osoby s KVO < 0,9 g/l (0,8) g/l 
- Nutný pro odbourání (vychytání) LDL z krve
 - ▶ Vazba LDL na povrch buněk

Apo B a apo A1

- Poměr Apo B / apo A1
 - ▶ Velmi citlivý ukazatel rizika ICHS
- Optimální hodnoty
 - ▶ $< 0,9$

Laboratorní markery (a možné RF faktory) AS

- **Koagulační faktory**

- ▶ Fibrinogen
(kouření, obezita, inaktivita)
- ▶ Faktor VII
- ▶ PAI-1
- ▶ vWf

- **Jiné RF**

- ▶ CRP
- ▶ Oxidativní stres
- ▶ Homocystein ?
- ▶ Chronické infekce

Fibrinogen

- Glykoprotein, reaktant akutní fáze
 - ▶ Funkce při poškození cév
 - ★ Trombogeneze, agregace Thr, viskositá
- Zvýšená koncentrace - zvýšené riziko AS
 - ▶ ICHS, CMP, perifer. AS
- Nezávislý RF KV onemocnění
- Koncentraci Fg zvyšují hlavní RF
 - ▶ Kouření, DM, obezita, inaktivita
- Snížení Fg v klinické studii nevedlo ke snížení ICHS ani CMP

hs-CRP: 5-10 mg/l

- Stanovení vysoce senzitivní metodou
 - ▶ Hodnoty do 10 mg/l
 - ★ 0-3; 4-6; 4-9 mg/l
- Předpovídá
 - ▶ Riziko ICHS v primární prevenci
 - ▶ Recidivu příhody v sek. prevenci
 - ★ ICHS, CMP, ICH DK

Omezení CRP v klinickém využití

- Nízká specificita u jednotlivé osoby
 - ▶ Jiné zánětlivé stavy
- Úzká souvislost CRP s jinými RF
 - ▶ BMI (abdominální obezita), fyzická inaktivita
 - ▶ Závislost na koncentraci Fg
- chybí důkaz, že
 - ▶ Léčebný zásah se snížením CRP x snížení KV příhody a mortalitu

Homocystein

- AMK, produkt metabolismu methioninu
- Metabolismus HCy
 - ▶ Vitaminy B₂, B₆, B₁₂, ac. fol.
 - ▶ Tyto vitamíny snižují hladinu HCy
- Referenční meze: < 15 μmol/l
- Prokázaná souvislost mezi HCy a rizikem AS
 - ▶ Ukazatel rizika AS, ne příčina

Omezení HCy v klinickém využití

- Výsledky léčby vitamíny B, Ac. folicum
 - ▶ Nezměněn výskyt IM ani mortalita
 - ▶ Léčebný zásah se snížením HCy nevede ke snížení KV příhod a KV (celkové) mortality

Rizikové faktory urychlující rozvoj AS

- Kouření
- Hypertenze
- Diabetes mellitus
- Obesita
- Pohlavní hormony
- Fyzická inaktivita

Rizikové faktory urychlující rozvoj AS

- Kouření
 - ▶ poškození cévního endotelu
 - ▶ zvýšená trombogenita
 - ★ fibrinogen, ...
 - ▶ další vlivy: kyslíkové radikály,
- Hypertenze
 - ▶ poškození cévního endotelu
 - ▶ ↑ spotřeby O_2 v myokardu

Rizikové faktory urychlující rozvoj AS

- Diabetes mellitus
 - ▶ pozdní produkty glykace
 - ★ poškození cévní stěny
 - ★ glykace LDL
 - ▶ oxidativní stres
 - ★ oxidace glykovaných LDL
 - ▶ sekundární HLP

Rizikové faktory urychlující rozvoj AS

- Obezita centrálního typu
 - ▶ riziko DM, hypertenze
 - ▶ sekundární HLP
 - ▶ ↑ spotřeby O_2 v myokardu
 - ▶ fibrinogen

Rizikové faktory urychlující rozvoj AS

- Pohlavní hormony
 - ▶ estrogeny
 - ★ ↑ HDL cholesterol
 - ★ antioxidační účinky
 - ★ ochrana endotelu cév