Dyslipidémie

MUDr.Nikola Nováková

dyslipidémie -- dříve zvané dyslipoproteinémie / hyperlipoproteinémie

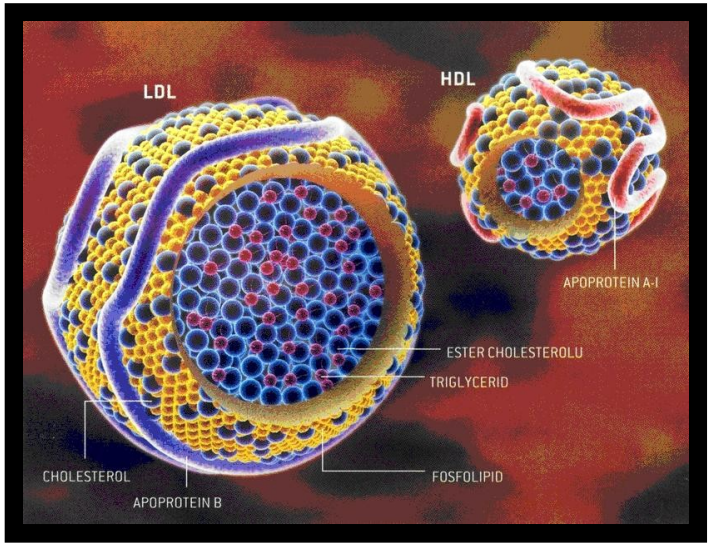
- představují skupinu metabolických onemocnění, která jsou charakterizována především zvýšenými koncentracemi lipidů nebo lipoproteinů v plazmě v důsledku jejich zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání. Často se ale zvýšení některé frakce krevních lipidů kombinuje se snížením koncentrace HDL cholesterolu.
- dyslipidémie představují jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů **aterosklerózy**.
- komplikace aterosklerózy (akutní infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin) zaujímají přední místo v příčinách mortality a morbidity nejen u nás, ale prakticky ve všech vyspělých státech světa.

- patří sem :
  - zvýšené hodnoty základních parametrů – celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceridy
  - snížení HDL, zvýšení Apolipoproteinu B, Lp (A)
  - změny které běžně nestanovujeme – množství oxidovaných LDL, velikost LDL

normální metabolismus cholesterolu

- **Syntéza** – primární místa jsou mimo játra, játra jsou ale klíčovým regulátorem homeostázy
- **Absorbce**
  - největším zdrojem je biliární sekrece ne strava
  - normální absorbce je kolem 50%
  - kvůli absobci musí být cholesterol
    - hydrolyzován
    - inkorporován do micel
    - zachycen cholesterolovým transporterem
    - reesterifikován a inkorporován do chylomiker

hyperlipoproteinémie



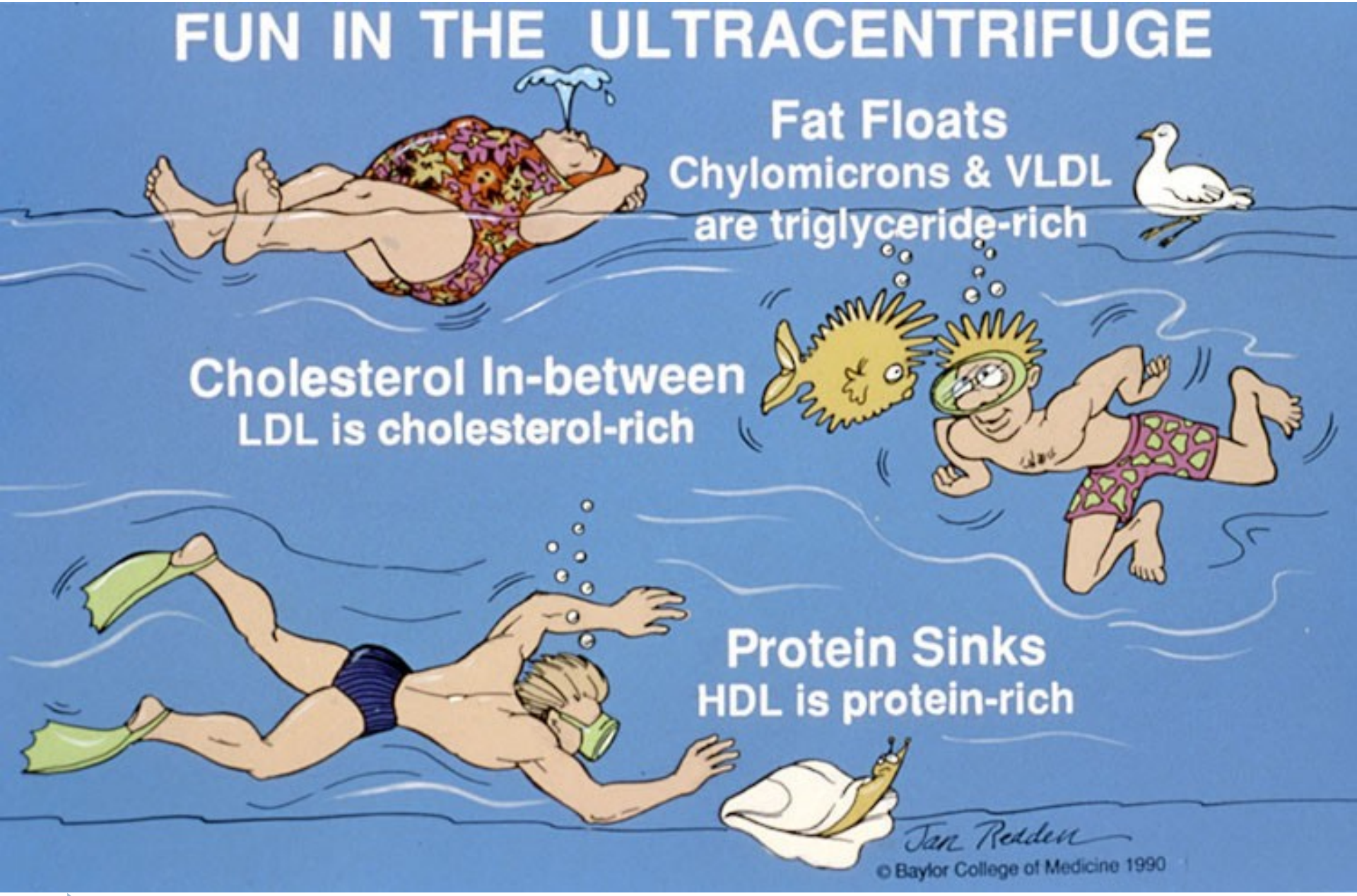
- Dělení
  - **Hypercholesterolémie**
  - **Hypertriglyceridémie**
  - **Smíšená hyperlipoproteinémie**

Dědičné formy:

- Familiární hypercholesterolémie

(AD onemocnění frekvence heterozygotů je 1:500 a homozygotů 1:1000000)

- Defekt apo B 100


FUN IN THE ULTRACENTRIFUGE
Fat Floats
Chylomicrons & VLDL
are triglyceride-rich
Cholesterol In-between
LDL is cholesterol-rich
Protein Sinks
HDL is protein-rich
Jan Reeden
© Baylor College of Medicine 1990

triglyceridy (triacylglyceroly TAG)

- tělo mění nadbytek kalorií, sacharidy a alkohol v triacylglyceroly = formu energie, která je přenášená krví a skladována v těle
- lidé kteří mají nadváhu, jsou neaktivní, kuřáci, těžcí alkoholici nebo lidé na vysokosacharidové dietě mívají vysokou hladinu triglyceridů
- zvýšená hladina triglyceridů je spojená s rizikem ICHS a diabetu
- sekundární příčiny:
  - diabetes mellitus, užívání kortikosteroidů, chronické selhání ledvin, estrogen, inhibitory proteáz

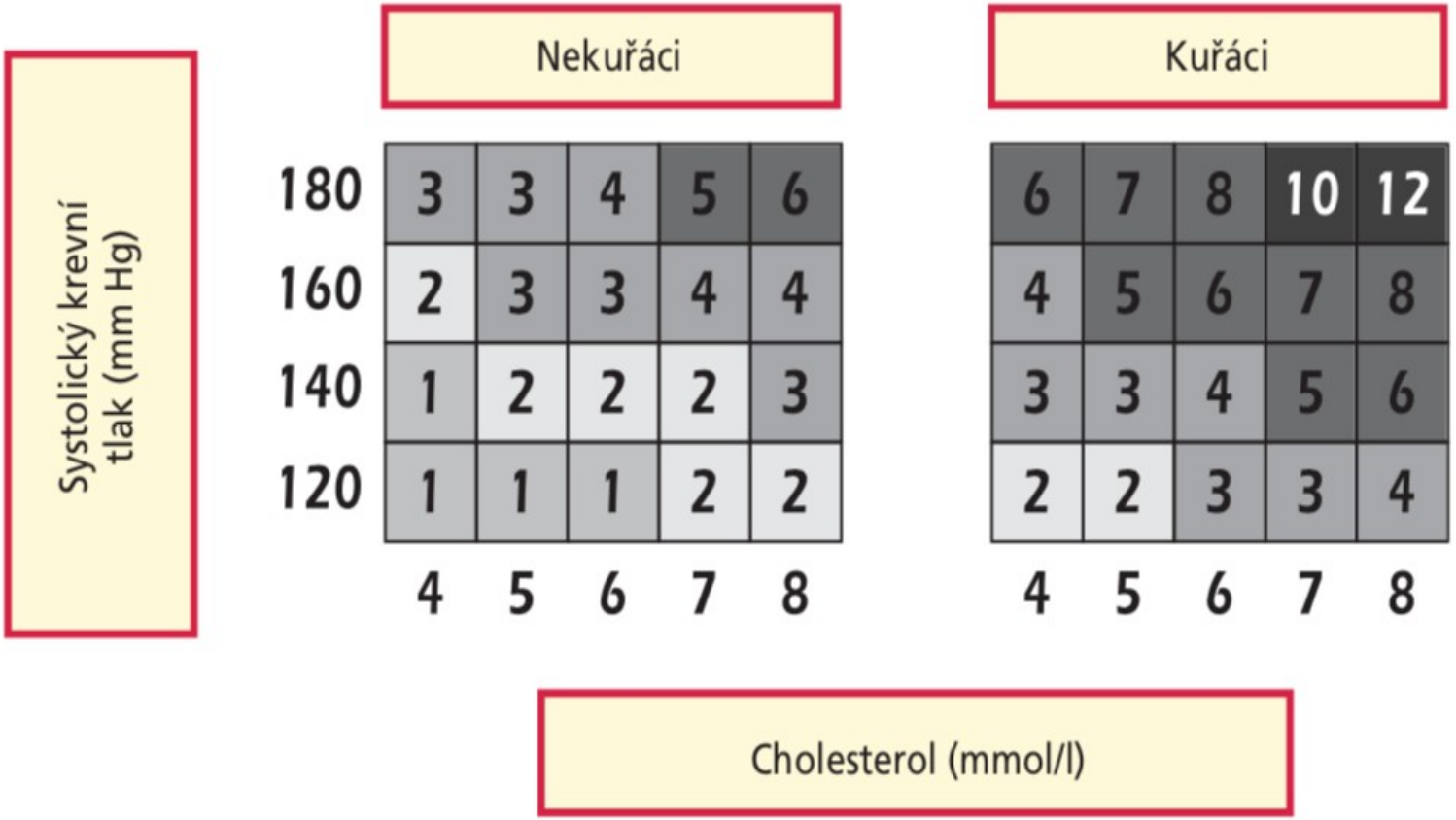
cholesterol

- cholesterol přijímáme jak exogenně z potravy (především živočišné – maso, mléčné výrobky, játra…), tak vzniká endogenně
- **funkce**: součást buněčných membrán i intracelulárních organel, stabilizuje mastné kyseliny, podílí se na mezibuněčné komunikaci (transport, nervové vzruchy, buněčné signály), vzikají z něj steroidní pohlasvní hormony.. je pro lidský organismus velice důležitý ☺
- celkové množství cholesterolu v krvi - jeho koncentrace se udává v mmol/l a za nenormální se považuje jeho hladina nad 5,2 mmol/l
- vysoký cholesterol sám o sobě je prakticky bezpříznakový, i když jeho velmi vysoké hodnoty se mohou projevit výskytem kožních útvarů, jako jsou xantomy a xantelasmata
- dlouhodobě neléčený stav vede ke zvýšení rizika aterosklerózy a jejích komplikací
-

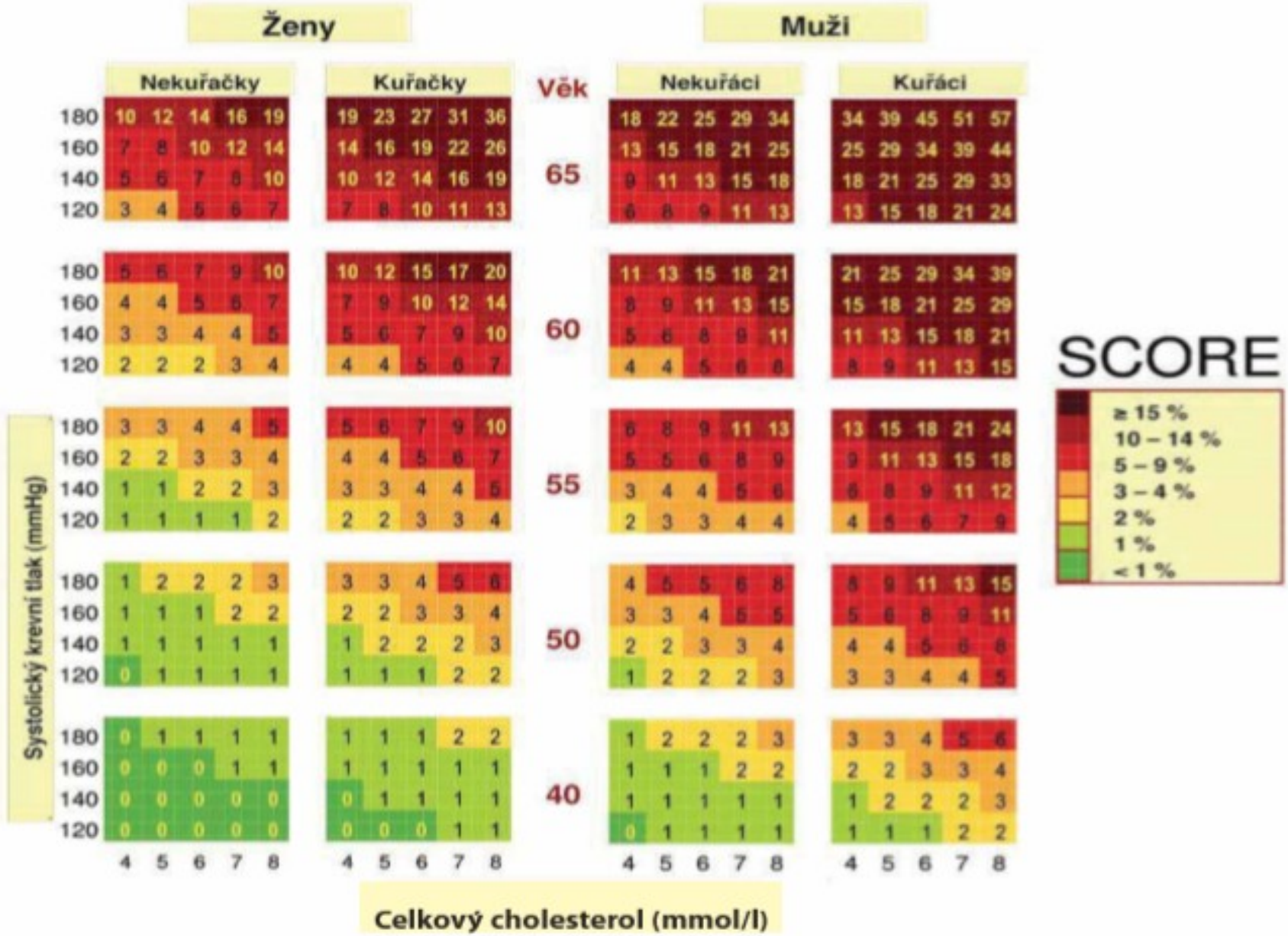
kdy vznikne komplikace?

- ke vzniku manifestní aterosklerotické komplikace je potřeba dosažení **kumulativní koncentrace LDL cholesterolu 150 mmol/l**
- výpočet je jednoduchý:
  - průměrná komplikace LDL cholesterolu x věk
- pacienti s familiární hypercholesterolémií dosáhnou kumulativní dávky již v 3. deceniu
-

relativní riziko kardiovaskulární mortality v dalších 10 letech u nerizikové populace - tabulka SCORE



TABULKA 1: DESETILETÉ RIZIKO ÚMRTÍ NA KVO V ČESKÉ POPULACI



faktory modifikující riziko kardiovaskulárních příhod

Sociální deprivace – původ řady příčin kardiovaskulárních onemocnění
Obezita hodnocená pomocí indexu tělesné hmotnosti a centrální obezita měřená pomocí obvodu pasu
Nedostatek fyzické aktivity
Psychosociální stres včetně celkového vyčerpání
Rodinná anamnéza předčasného kardiovaskulárního onemocnění (muži < 55 let; ženy < 60 let)
Autoimunitní a další zánětlivá onemocnění
Závažná psychiatrická onemocnění
Léčba HIV infekce
Fibrilace síní
Hypertrofie levé komory srdeční
Chronické onemocnění ledvin
Syndrom spánkové apnoe

zvážení terapie (intervence) dle hladiny LDL

Tabulka 5 – Strategie intervencí v závislosti na celkovém kardiovaskulárním riziku a hodnotě LDL cholesterolu

Celkové KV riziko (SCORE) (%)	Hodnoty LDL-C				
	< 1,8 mmol/l	1,8 až < 2,6 mmol/l	2,6 až < 4,0 mmol/l	4,0 až < 4,9 mmol/l	≥ 4,9 mmol/l
< 1	Neovlivňujeme hodnoty lipidů	Neovlivňujeme hodnoty lipidů	Neovlivňujeme hodnoty lipidů	Neovlivňujeme hodnoty lipidů	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nedojde ke zlepšení
Třída[a]/Úroveň[b]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 až < 5	Neovlivňujeme hodnoty lipidů	Neovlivňujeme hodnoty lipidů	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nedojde ke zlepšení	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nedojde ke zlepšení	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nedojde ke zlepšení
Třída[a]/Úroveň[b]	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 až < 10 nebo vysoké riziko	Neovlivňujeme hodnoty lipidů	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nedojde ke zlepšení	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií
Třída[a]/Úroveň[b]	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 nebo velmi vysoké riziko	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nedojde ke zlepšení[c]	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií
Třída[a]/Úroveň[b]	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

farmakoterapie

- STATINY
  - Inhibitory 3-hydroxy 3-metyl glutaryl CoA reduktázy => depelece cholesterolu intracelulárně => zvýšení exprese LDL receptorů → POKLES CHOLESTEROLU, LDL, TAG, Apo B
  - další účinky
    - Modulace endoteliální funkce
    - Antioxidační a antiinflamatorníefekt
    - Antiproliferační efekt
    - Protisrážlivý efekt
    - Zvyšuje riziko DM o 10% hlavně u pacientů s metabolickým syndromem (především rosuvastatin) benefit však I přesto trvá
    - Snížení rizika demence a zpomalení progrese
- FIBRÁTY
- REŽIMOVÁ OPATŘENÍ, DIETA
-

držet dietu – co to vlastně znamená?

- **Více vlákniny** (denně ideálně 30g u dospělého člověka, některé typy psyllium, pectin, pšeničný dextrin, ovesné produkty): každý gram redukuje cholesterol o 0,057mmol/l
- **Výběr tuků** (ne trans MK) příjem rostlinných stanolů a sterolů snižuje LDL cholesterol o 8-10%, oproti tomu nasycené živočišné tuky a tropické oleje LDL zvyšují (kokosový olej, palmojádrový olej, sádlo apod.) xxx rybí tuky jsou prospěšné
- **Nízkosacharidová dieta** (zlepšuje profil cholesterolu lépe než nízkotučná)
- **Vhodné složení bílkovin**
-
- **FYZICKÁ AKTIVITA!!!**
-

potravinové doplňky

- **EFEKTIVNÍ SNÍŽENÍ CHOLESTEROLU**
- Deriváty z červené rýže – obsahují aktivní metabolit lovastatinu - monakoliny (stejné nežádoucí účinky)
- Polyfenoly (čaj, káva, olivový olej, červené víno) v jedné studii s přídavkem do olivového oleje byl vzestup HDL a pokles LDL (efekt olivového oleje?)
- Čaj: ve studiích snižuje LDL o 0.48mmol/l (průkaz o redukci CMP) – velká heterogenita studií
- Vápník – suplementace interferuje se vstřebáváním
- Mandle: samotné nebo v kombinaci s černou čokoládou (sama snižuje TK) snižují celkový cholesterol, LDL a ApoB
- Ořechy (pistácie a další): v dávce 67g/den snižuje LDL o 0.26mmol/l (PREDIMED trial lískové ořechy, vlašské ořechy a mandle)
-
- **NEEFEKTIVNÍ SNÍŽENÍ CHOLESTEROLU**

  kokosový olej, česnek, polycosanol, resveratrol

Středomořská strava – naše spása?

- Není přesně definována, ale je typická vysokým obsahem ovoce, zeleniny, celozrných potravin, fazolí, oříšky a olivovým olejem jako hlavním zdrojem tuků
- Ve srovnání s nízkotučnou dietou vedla středomořská strava k většímu poklesu celkového cholesterolu, u LDL nebyl statisticky odlišný pokles
- Studie srovnávající efekt středomořské stravy versus diety s omezením tuku byla předčasně zastavena pro kombinovaný cíl

Ateroskleróza

MUDr.Nikola Nováková

historie

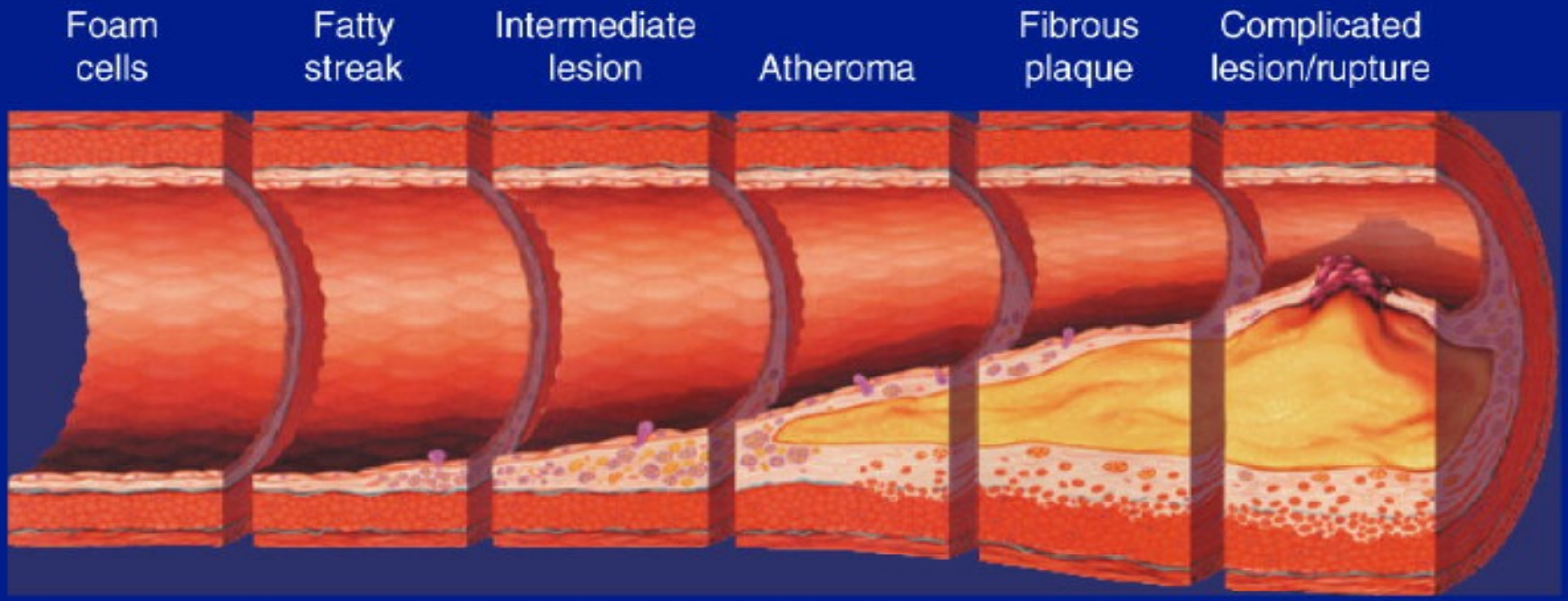
- Aterosklerosa je označována jako civilizační onemocnění nicméně je nacházena již na pozůstatcích egyptských mumií
- Aterosklerosis vzniklo z řeckého :
  - Atheros = ovesná kaše

    +
  - Skleros = tvrdý, tuhý
-
- (označení je nacházeno již u Celsa cca před
-

definice

- Ateroskleróza je chronické progresivní onemocnění cévní stěny charakterizované místní akumulací lipidů a dalších komponent krve a fibrózní tkáně v intimě arterií, provázené změnami v médii cévní stěny.
- Ateroskleróza se vyvíjí jako chronický zánět s nadměrnou proliferativní odpovědí intimy a médie tepen na různé podněty, zejména na modifikované LDL (low density lipoproteins).
- Zjednodušeně: poškozování cév spojené s postupným ukládáním tuku do jejich stěn.

Atherosclerosis timeline

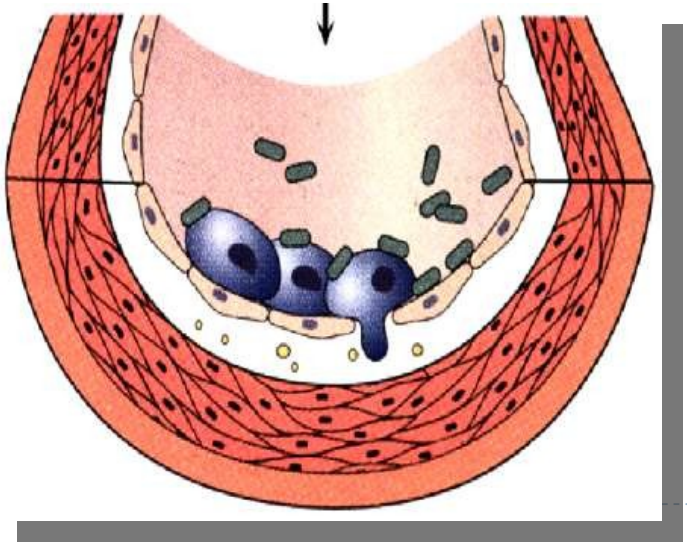


From first decade	From third decade	From fourth decade	
Growth mainly by lipid accumulation		Smooth muscle and collagen	Thrombosis, hematoma

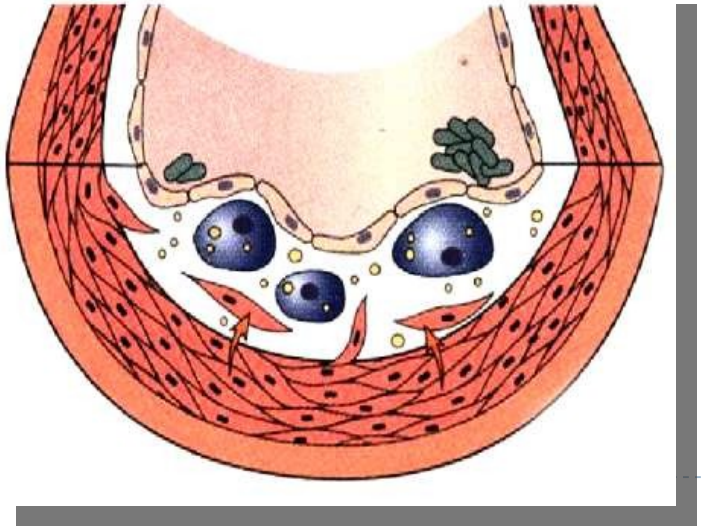
Pepine CJ. *Am J Cardiol.* 1998;82(suppl 10A):23S-27S.

fáze vzniku aterosklerózy

- 1. V první fázi na podkladě poškození endotelu dochází k aktivaci adhezních molekul a vazbě leukocytů na cévní stěnu s pronikáním přes endotel

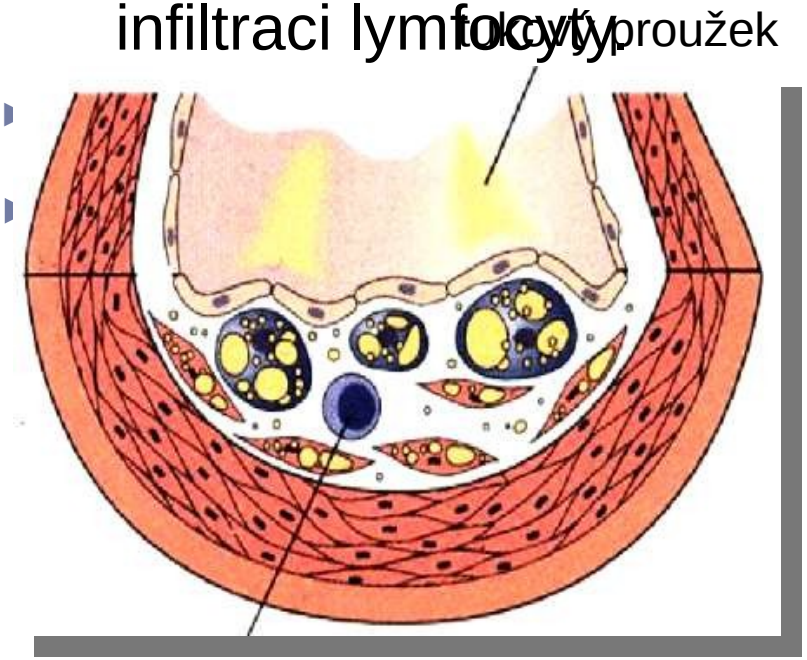


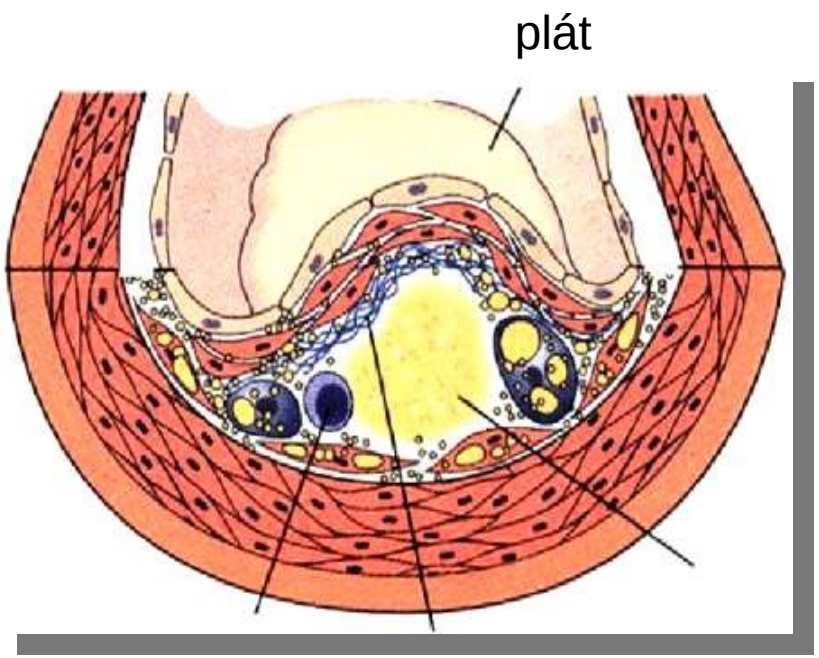
- 2. Dochází k akumulaci leukocytů pod endotelem a dochází i migraci hladkých svalových buněk z medie do stejného místa



- 3. Leukocyty a hladké svalové buňky vstřebávají lipidy a mění se na pěnové buňky. Dochází i zánětu a infiltraci lymfocyty.

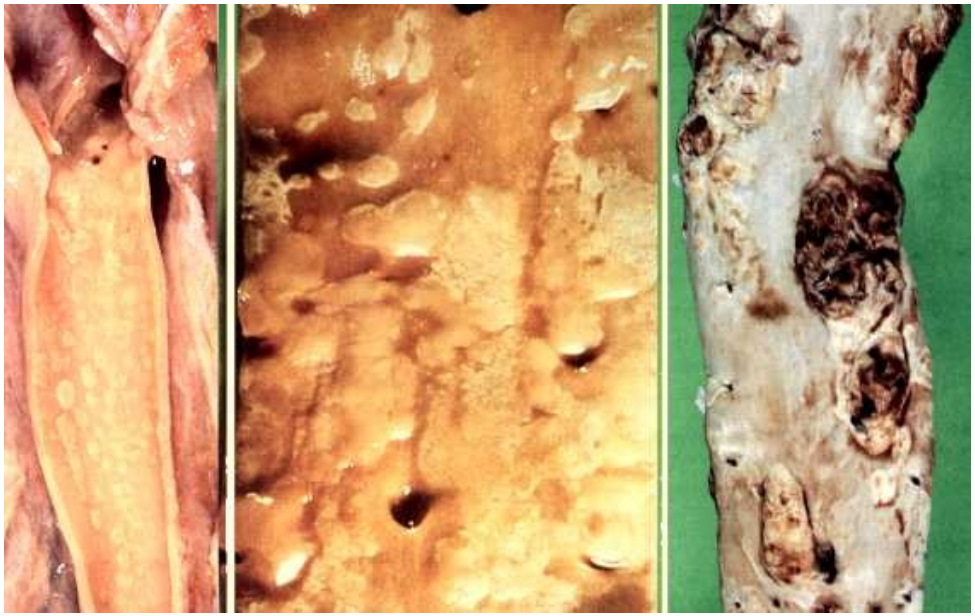
- 4. Již zformovaný ateromový plát





formy aterosklerotických plátů

- Tukové proužky
- Fibroateromové pláty
- Komplikované léze



teorie vzniku aterosklerózy

- Lipidová teorie – důvodem jsou zvýšené hladiny tuků v krvi a jejich usazování v cévní stěně
- Infekční teorie – důvodem vzniku je poškození cévní stěny infekcí a lokálním zánětem, který odstartuje aterosklerózu (např. Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus)
- Oxidační teorie – důvodem je oxidační stres a v důsledku něj vznikající patologické metabolity a radikály poškozující cévní stěnu (oxidovaný LDL cholesterol a oxidované mastné kyseliny)
- Teorie endotelové dysfunkce – důvodem je endoteliální dysfunkce s poruchou endotelu

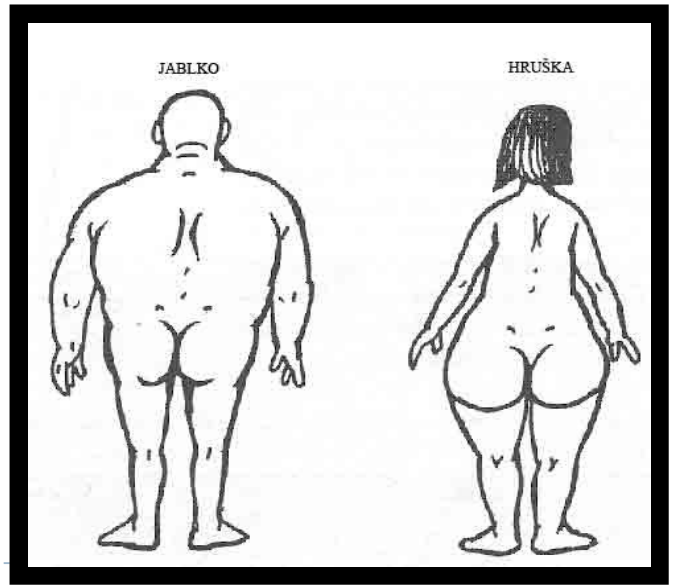
rizikové faktory

- neovlivnitelné
  - věk
  - pohlaví
  - genetická dispozice
- ovlivnitelné
  - **kouření** (poškození endotelu, zvýšená oxidace LDL, snížení HDL, zvýšení fibrinogenu, více koronárních spasmů)
  - **nízká fyzická aktivita**
  - **diabetes mellitus** (glykace proteinů, inzulinová rezistence, aktivace zánětlivých cytokinů a kyslíkových radikálů)
  - **hypertenze** (TK nad 140/90 mmHg dlouhodobě)
  - **hyperlipidémie**
  - **obezita** (viz dále)

obezita

- příčiny:
  - Jednorázová konzumace větších kvant potravy
  - Vynechávání snídaně
  - Nibbling („uždibování“ nevědomá konzumace např. při sledování TV)
  - Příjem potravy při stressu (na uklidnění)
  - Syndrom nočního přejídání
  - Zvýšená rychlost konzumace potravy
- klasifikace

	ženy	muži
Zvýšená hmotnost	25,0 - 29,9	20,0 - 24,9
Mírná obezita	30,0 - 35,0	25,0 - 30,0
Střední obezita	35,1 - 40,0	30,1 - 35,0
Těžká obezita	40,1 a více	35,1 a více



metabolický syndrom

- také zvaný Reavenův či syndrom X
- Definice
  - Obvod pasu u mužů více než 102 cm; u žen více než 88 cm.
  - Hladina triglyceridů (při odběru nalačno) rovná či větší než 1,7 mmol/l.
  - HDL cholesterol u mužů menší než 1,0; v případě žen menší než 1,3 mmol/l.
  - Systolický krevní tlak rovný nebo větší než 130 mm Hg nebo diastolický krevní tlak rovný nebo větší než 85 mm Hg.
  - Hladina glykémie (krevního cukru) nalačno rovná či větší než 6,1 mmol/l.

diagnostika aterosklerózy

Zobrazovací metody

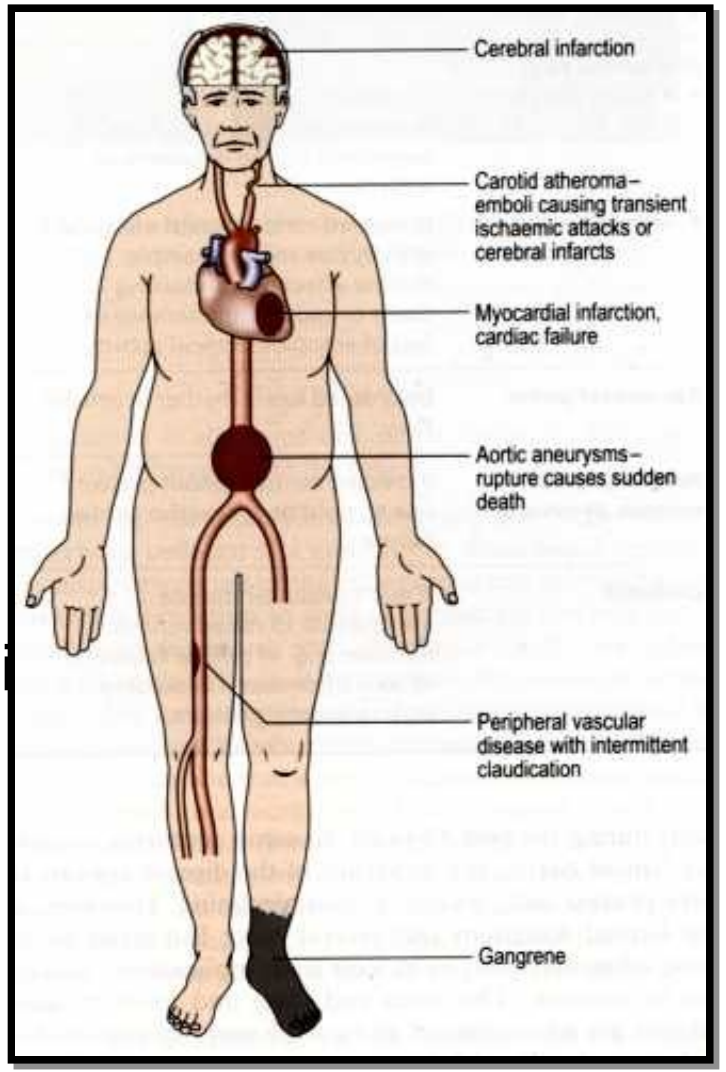
- Ultrazvuk tepen
- RTG
  1. Prostý snímek
  2. CT
  3. Kalciové score
  4. Angiografie
- Magnetická rezonance
-

Biochemické metody

- Stanovení lipidogramu (celkový cholestrerol, HDL, LDL, TAG)
- Stanovení homocysteinu
- CRP
- Stanovení cytokinů

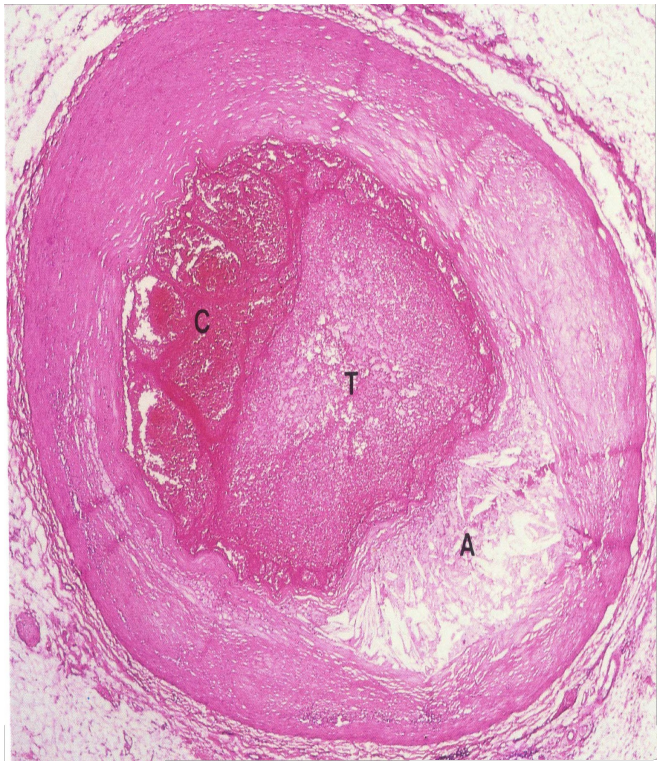
komplikace aterosklerózy

- Ischemická choroba srdeční
  1. Infarkt myokardu
  2. Angina pectoris
- Poškození mozku
  1. Transitorní ischemická ataka
  2. Infarkt mozku
  3. Vaskulární demence
- Renální stenózy
- Ischemická choroba dolních končetin
- Aneurysma aorty
- Erektilní dysfunkce
- Břišní angina
-



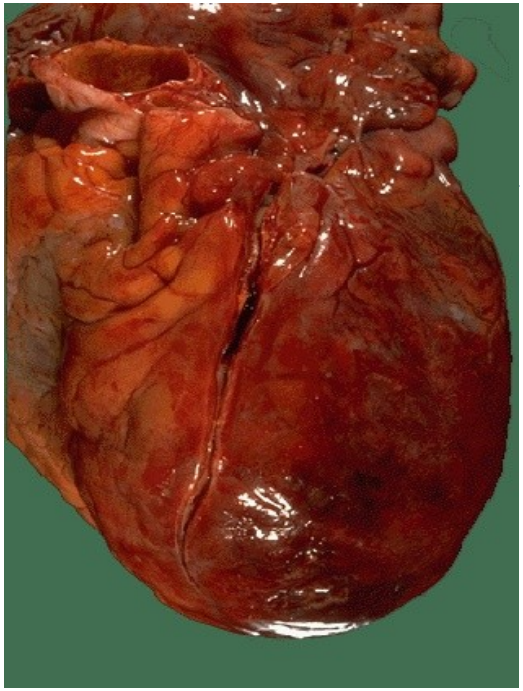
komplikace aterosklerózy

- trombotické komplikace – průřez postižených cév



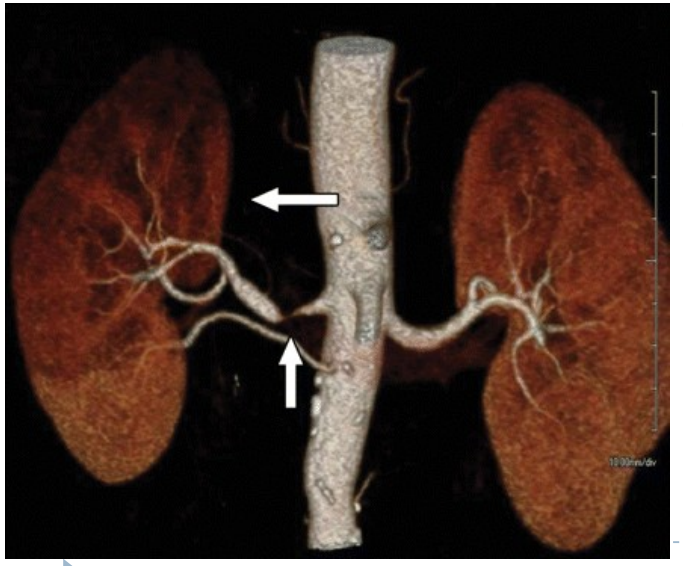
Úplný uzávěr - STEMI

Neúplný uzávěr – non STEMI



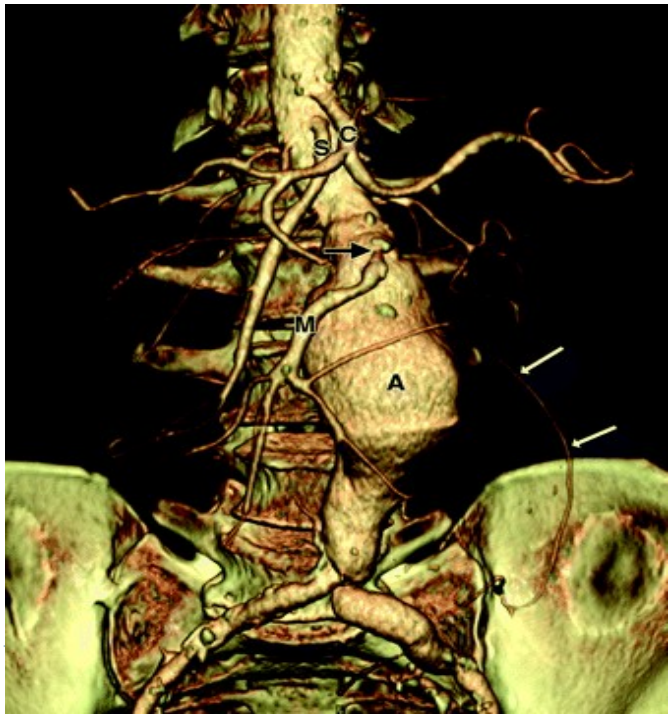
-- infarkt myokardu

CMP □



-- Stenosa renální tepny

Aneurysma břišní aorty □



prevence aterosklerózy

- Strava bohatá na antioxidanty
- Strava s nízkým obsahem cholesterolu
- Omezení solení a slazení jídel
- Strava bohatá na Ω_3 a Ω_6 mastné kyseliny
- Dle studií – káva (bez zákusečku), zelenina + ovoce, ořechy
-
- **Fyzická aktivita !!!**
  - Snižuje váhu
  - Snižuje inzulinovou rezistenci
  - Snižuje TK
  - Snižuje LDL a současně zvyšuje HDL cholesterol
  - Má pozitivně ionotropní a negativně chronotropní efekt
  - Má zklidňující a antidepresivní efekt

doporučení ESC (evropská kardiologická společnost) pro prevence kardiovaskulárních chorob

0	3	5	140	5	3	0

- 0 Žádný tabák
- 3 3km chůze denně, nebo 30min středně těžké aktivity
- 5 pět porcí ovoce a zeleniny denně
- 140 $TK_{systola}$ pod hodnotou 140 mmHg
- 5 Celkový cholesterol pod 5mmol/l
- 3 LDL cholesterol pod 3mmol/l
- 0 Bez obezity, bez DM
-