# Dyslipidémie

**Úvod**

**Dyslipidémie** je stav, kdy dochází k abnormálním hladinám lipidů (tuků) v krvi, což zahrnuje zvýšené hladiny cholesterolu, triglyceridů nebo snížené hladiny lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL). Dyslipidémie je významným rizikovým faktorem pro vznik **aterosklerózy** a následných kardiovaskulárních onemocnění, jako je infarkt myokardu a mozková mrtvice.

## 1. Patofyziologie dyslipidémie

Lipidový metabolismus v těle zahrnuje transport cholesterolu a triglyceridů ve formě lipoproteinů. Hlavními typy lipoproteinů jsou:

 • **LDL (Low-Density Lipoprotein)**: často označován jako “špatný” cholesterol, protože jeho vysoké hladiny vedou k ukládání cholesterolu v cévních stěnách a vzniku aterosklerotických plátů.

 • **HDL (High-Density Lipoprotein)**: “dobrý” cholesterol, který odstraňuje přebytečný cholesterol z cévních stěn a transportuje ho zpět do jater k degradaci.

 • **Triglyceridy**: slouží jako zdroj energie, ale jejich nadbytek může přispívat k rozvoji aterosklerózy a pankreatitidy.

Dyslipidémie vzniká v důsledku genetických faktorů, jako je familiární hypercholesterolémie, nebo v důsledku životního stylu, jako jsou nezdravé stravovací návyky a nedostatek fyzické aktivity.

## 2. Vliv životního stylu a stravy na dyslipidémii

Životní styl hraje klíčovou roli ve vývoji a léčbě dyslipidémie. Faktory, které mají největší vliv na hladiny lipidů, jsou:

a) **Strava**: Nadměrná konzumace potravin bohatých na nasycené tuky (např. tučné maso, plnotučné mléčné výrobky) a transmastné kyseliny (průmyslově zpracované potraviny) vede ke zvýšení hladiny LDL cholesterolu. Naopak strava bohatá na nenasycené tuky (např. olivový olej, ořechy), vlákninu (zelenina, ovoce, celozrnné výrobky) a omega-3 mastné kyseliny (ryby) může snížit hladiny LDL a zvýšit hladiny HDL.

b) **Fyzická aktivita**: Pravidelné cvičení zvyšuje hladiny HDL a snižuje hladiny triglyceridů a LDL cholesterolu. Aerobní cvičení, jako je chůze, běh a plavání, jsou obzvláště účinné v prevenci a léčbě dyslipidémie.

c) **Tělesná hmotnost**: Obezita, zejména viscerální, je spojena se zvýšenými hladinami LDL a triglyceridů a sníženými hladinami HDL. Redukce tělesné hmotnosti vede ke zlepšení lipidového profilu.

d) **Kouření a alkohol**: Kouření snižuje hladinu HDL a zvyšuje oxidační stres, což urychluje rozvoj aterosklerózy. Mírná konzumace alkoholu, zejména červeného vína, může zvýšit hladiny HDL, ale nadměrná konzumace alkoholu zvyšuje hladiny triglyceridů.

## 3.Modifikace molekuly LDL: oxidace a glykace a jejich vliv na aterosklerózu

Nízkodenzitní lipoprotein (LDL) je klíčovým nosičem cholesterolu v krevním oběhu. Zvýšené hladiny LDL jsou jedním z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj aterosklerózy, přičemž klíčovou roli hrají modifikace LDL, zejména **oxidace** a **glykace**, které zvyšují jeho aterogenní potenciál.

**1. Oxidace LDL (oxLDL)**

**Oxidace LDL** je považována za kritický proces v iniciaci a progresi aterosklerózy. Během oxidace je LDL modifikován působením reaktivních forem kyslíku (ROS), které vznikají při zánětu a jiných metabolických procesech. Tento proces probíhá zejména v cévních stěnách, kde LDL částice pronikají endotelem a jsou zde oxidovány.

 • **Patofyziologie**: Oxidované LDL (oxLDL) je velmi aterogenní. OxLDL se stává toxickým pro cévní buňky a je vysoce prozánětlivý. Působí chemotakticky na monocyty, které migrují do cévní stěny a diferencují se na makrofágy. Tyto makrofágy pohlcují oxLDL a mění se na pěnové buňky, které jsou charakteristické pro aterosklerotické pláty.

 • **Účinky oxLDL**:

 • **Indukce zánětu**: oxLDL stimuluje endotelové buňky k expresi adhezních molekul, což podporuje přilnavost monocytů k cévnímu endotelu. Dále aktivuje prozánětlivé signální dráhy.

 • **Poškození endotelu**: oxLDL podporuje apoptózu endotelových buněk, čímž přispívá k dysfunkci endotelu, která je časným znakem aterosklerózy.

 • **Stimulace růstu svalových buněk**: oxLDL podporuje proliferaci hladkých svalových buněk v cévní stěně, což přispívá k růstu aterosklerotických plátů.

Oxidace LDL je tak klíčovým krokem vedoucím k rozvoji aterosklerózy, protože oxidované částice aktivují zánětlivé a imunitní procesy, které vedou k tvorbě aterosklerotických plátů a jejich destabilizaci.

**2. Glykace LDL**

**Glykace LDL** je proces, při kterém dochází k neenzymatické vazbě cukrů, jako je glukóza, na LDL částici. Tento proces je zvýšen u pacientů s **diabetem** nebo jinými stavy spojenými s vysokou hladinou cukru v krvi. Glykace mění strukturu LDL částice, čímž zvyšuje její aterogenní potenciál.

 • **Patofyziologie**: Glykované LDL (glycLDL) je méně rozpoznáváno LDL receptory na játrech, což vede k prodloužené cirkulaci v krvi. GlycLDL je navíc snáze oxidováno, což zvyšuje jeho škodlivé účinky podobně jako u oxLDL. Navíc glykace ovlivňuje strukturu apolipoproteinu B (apoB), který je klíčový pro vazbu LDL na receptory.

 • **Účinky glycLDL**:

 • **Podpora tvorby pěnových buněk**: Stejně jako oxLDL je i glycLDL pohlcován makrofágy, což vede k tvorbě pěnových buněk a růstu aterosklerotických plátů.

 • **Prozánětlivé účinky**: Glykace LDL podporuje zánětlivé reakce v cévní stěně a může přispět k dysfunkci endotelu.

 • **Zvýšené riziko aterosklerózy u diabetiků**: Pacienti s diabetem jsou zvláště náchylní k rozvoji aterosklerózy kvůli zvýšené glykaci LDL a dalším prozánětlivým a proaterogenním procesům spojeným s hyperglykémií.

**3. Vztah mezi modifikovaným LDL a aterosklerózou**

Oxidované i glykované LDL podporují patologické změny v cévní stěně, které vedou k ateroskleróze:

 • **Tvorba aterosklerotických plátů**: Modifikované LDL jsou pohlcovány makrofágy, které se mění v pěnové buňky. Tyto buňky se hromadí ve stěně cév a vytvářejí lipidová jádra aterosklerotických plátů.

 • **Destabilizace plátů**: oxLDL a glycLDL mohou způsobovat destabilizaci aterosklerotických plátů, což vede k jejich prasknutí a tvorbě krevních sraženin, které mohou způsobit infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

 • **Chronický zánět**: Oba typy modifikovaného LDL podporují chronický zánět v cévních stěnách, což zvyšuje riziko progresivní aterosklerózy.

Modifikace LDL částic oxidací a glykací výrazně zvyšují jejich aterogenní potenciál a přispívají k rozvoji aterosklerózy. Zatímco oxidace LDL je procesem, který zvyšuje zánětlivé reakce v cévách, glykace je úzce spjata s diabetem a dalšími metabolickými poruchami. Kontrola rizikových faktorů, jako je hladina glukózy a oxidační stres, je zásadní pro prevenci aterosklerózy a jejích komplikací.

## 4. Ateroskleróza: Patofyziologie a vliv dyslipidémie

**Ateroskleróza** je chronické onemocnění, při kterém dochází k ukládání tukových částic, cholesterolu a dalších látek do stěn cév, což vede k jejich zúžení a snížení průtoku krve. Proces začíná jako **endoteliální dysfunkce**, kdy vysoké hladiny LDL pronikají do cévních stěn a jsou oxidovány. Oxidovaný LDL spouští zánětlivou reakci, která vede k tvorbě **aterosklerotických plátů**. Tyto pláty omezují průtok krve a mohou prasknout, což způsobí trombózu a akutní ischemické události, jako je infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda.

Dyslipidémie, zejména vysoké hladiny LDL a triglyceridů a nízké hladiny HDL, urychluje tento proces. HDL hraje ochrannou roli tím, že odstraňuje cholesterol z cévních stěn a působí protizánětlivě.

## 5. Familiární hypercholesterolémie: Genetická forma dyslipidémie

**Familiární hypercholesterolémie (FH)** je genetická porucha, která způsobuje významně zvýšené hladiny LDL cholesterolu již od raného věku a výrazně zvyšuje riziko předčasné aterosklerózy. FH je autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutacemi v genech zodpovědných za LDL receptory, které regulují odbourávání LDL cholesterolu v játrech. Podle rozsahu postižení je FH:

a) **Heterozygotní familiární hypercholesterolémie (HeFH)**: Je častější forma, postihuje přibližně 1 z 200-500 lidí. U těchto jedinců jsou hladiny LDL cholesterolu dvakrát až třikrát vyšší než normální, což vede k předčasné ateroskleróze, často ve středním věku.

b) **Homozygotní familiární hypercholesterolémie (HoFH)**: Velmi vzácná, ale závažnější forma, která postihuje přibližně 1 z 1 milionu lidí. Hladiny LDL cholesterolu mohou být více než šestkrát vyšší než normální, což vede k rozvoji aterosklerózy již v dětství a často k infarktu myokardu v mladém věku.

Léčba FH zahrnuje agresivní úpravu hladin cholesterolu pomocí **statinů**, ezetimibu a v některých případech **PCSK9 inhibitorů**, které zvyšují odbourávání LDL cholesterolu.

## 6. Management dyslipidémie a prevence aterosklerózy

Management dyslipidémie zahrnuje kombinaci změn životního stylu a farmakoterapie. Změny životního stylu, jak bylo zmíněno výše, zahrnují:

 • Stravu bohatou na nenasycené tuky, vlákninu a omega-3 mastné kyseliny.

 • Pravidelnou fyzickou aktivitu.

 • Redukci tělesné hmotnosti a udržení zdravé tělesné hmotnosti.

 • Ukončení kouření a omezení konzumace alkoholu.

Farmakoterapie zahrnuje:

 • **Statiny**: Nejúčinnější léky na snížení LDL cholesterolu. Snižují syntézu cholesterolu v játrech a zvyšují odstranění LDL z krve.

 • **Fibráty**: Snižují hladiny triglyceridů a zvyšují hladiny HDL cholesterolu.

 • **Ezetimib**: Inhibuje absorpci cholesterolu ve střevě, což snižuje hladiny LDL.

 • **PCSK9 inhibitory**: Moderní biologické léky, které zvyšují počet LDL receptorů v játrech, čímž výrazně snižují hladiny LDL cholesterolu, zejména u pacientů s familiární hypercholesterolémií.

 **Závěr**

Dyslipidémie je závažný rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Životní styl, strava a genetické faktory, jako je familiární hypercholesterolémie, hrají klíčovou roli ve vývoji tohoto stavu. Prevence a léčba dyslipidémie vyžaduje komplexní přístup zahrnující změny životního stylu a farmakologickou intervenci, přičemž cílem je snížit riziko kardiovaskulárních komplikací a zlepšit kvalitu života pacientů.

# Ateroskleróza

Ateroskleróza je komplexní chronické onemocnění, které postihuje stěny tepen a vede k jejich postupnému zúžení a tvrdnutí. Vzniká hromaděním tukových látek, cholesterolu a dalších složek ve stěnách tepen, což vede ke vzniku tzv. aterosklerotických plátů. Existuje několik teorií, které vysvětlují vznik a rozvoj aterosklerózy. Každá z těchto teorií poskytuje jiný pohled na klíčové mechanismy, které mohou být v tomto procesu zapojeny.

**1. Cholesterolová teorie**

**Cholesterolová teorie** je jednou z nejstarších a nejrozšířenějších teorií vysvětlujících vznik aterosklerózy. Tato teorie se zaměřuje na roli **lipidů**, především **nízkodenzitního lipoproteinu (LDL)**, známého jako „špatný“ cholesterol. Vysoké hladiny LDL cholesterolu v krvi vedou k jeho hromadění ve stěnách tepen, kde dochází k jeho oxidaci. Oxidovaný LDL spouští zánětlivou reakci, která vede k přilákání imunitních buněk (makrofágů) do cévní stěny. Tyto buňky pohlcují oxidovaný LDL a mění se na tzv. **pěnové buňky**, které tvoří základ aterosklerotických plátů.

Podle této teorie jsou vysoké hladiny LDL a nízké hladiny HDL (tzv. „dobrého“ cholesterolu) hlavními rizikovými faktory pro rozvoj aterosklerózy. Klinické důkazy podporují tuto teorii, jelikož snížení hladin LDL pomocí statinů významně snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění.

**2. Teorie volných radikálů**

**Teorie volných radikálů** (známá také jako **oxidační teorie**) klade důraz na roli **oxidativního stresu** při vzniku aterosklerózy. Volné radikály jsou reaktivní molekuly kyslíku, které mohou poškozovat buňky a tkáně, včetně lipoproteinů, proteinů a DNA. V kontextu aterosklerózy je klíčovým momentem oxidace LDL cholesterolu volnými radikály.

Když je LDL oxidován, stává se prozánětlivým a toxickým pro cévní buňky. Oxidované LDL (oxLDL) přitahuje imunitní buňky (monocyty), které pronikají do cévních stěn a diferencují se na makrofágy. Tyto makrofágy pak pohlcují oxLDL a mění se na pěnové buňky, které hromadí cholesterol a přispívají k tvorbě aterosklerotických plátů.

Volné radikály mohou také poškozovat **endotelové buňky**, které vystýlají cévy, což vede k jejich dysfunkci a zvýšené propustnosti pro lipidy a zánětlivé buňky.

**3. Infekční teorie**

**Infekční teorie** aterosklerózy předpokládá, že určité mikroorganismy mohou přispívat k rozvoji aterosklerotických plátů. Nejčastěji zmiňovanými patogeny jsou **Chlamydia pneumoniae** a **Herpes virus**, které byly nalezeny v aterosklerotických plátech.

Podle této teorie mohou infekční agens iniciovat zánětlivou reakci v cévních stěnách, která vede k akumulaci makrofágů a dalších zánětlivých buněk. Chronický zánět pak podporuje další poškození cév a rozvoj aterosklerotických plátů. Ačkoliv tato teorie není široce přijímaná, některé studie ukázaly, že lidé s chronickými infekcemi mohou mít vyšší riziko aterosklerózy.

**4. Teorie endoteliální dysfunkce**

**Teorie endoteliální dysfunkce** je dnes považována za klíčovou a shrnující teorii vysvětlující rozvoj aterosklerózy. Tato teorie tvrdí, že primárním krokem v rozvoji aterosklerózy je **dysfunkce endotelu** – vrstvy buněk, které vystýlají cévy a regulují jejich propustnost, zánět a tonus.

Endotelové buňky hrají zásadní roli v udržování cévního zdraví. Za normálních okolností produkovaly **oxid dusnatý (NO)**, který udržuje cévy roztažené a má protizánětlivé účinky. Při endoteliální dysfunkci však produkce NO klesá, což vede k vazokonstrikci (zúžení cév), zvýšenému zánětu a propustnosti cévních stěn pro lipidy a imunitní buňky. Tento proces usnadňuje průnik LDL cholesterolu do cévní stěny, kde se oxiduje a spouští zánětlivou reakci.

Endoteliální dysfunkce může být způsobena několika faktory, včetně kouření, vysokého krevního tlaku, cukrovky, obezity a vysokých hladin LDL cholesterolu.

## 5.Typické lokalizace aterosklerózy a jejich následky

**Ateroskleróza** je onemocnění postihující stěny arterií, kde se hromadí tuky, cholesterol a další látky, což vede ke vzniku aterosklerotických plátů. Tyto pláty zúžují a ztvrdnou cévy, což omezuje průtok krve. Ateroskleróza může postihovat různé části těla, přičemž typické lokalizace mají specifické klinické následky. Následuje přehled nejčastějších lokalizací aterosklerózy a jejich důsledků.

**1. Koronární tepny**

Koronární tepny zásobují srdeční sval krví bohatou na kyslík. Ateroskleróza v těchto tepnách může vést ke zúžení jejich průsvitu a následnému snížení krevního zásobení srdce. Tento stav může mít několik následků:

 • **Angina pectoris**: Bolest na hrudi vznikající při nedostatečném zásobení srdečního svalu kyslíkem, zejména během fyzické námahy nebo stresu.

 • **Infarkt myokardu** : Úplné ucpání koronární tepny, které způsobí nekrózu (odumření) části srdečního svalu v důsledku nedostatku kyslíku. Infarkt je jedním z nejzávažnějších následků aterosklerózy koronárních tepen.

**2. Karotidové tepny**

**Karotidové tepny**, které se nacházejí na obou stranách krku, zásobují mozek krví. Ateroskleróza těchto tepen může vést k:

 • **Cévní mozková příhoda (mrtvice)**: Pokud se v karotidových tepnách vytvoří pláty, mohou tyto cévy zúžit nebo se může plát uvolnit a putovat do mozkových cév, kde způsobí ucpání. Mrtvice způsobuje ztrátu funkce části mozku v důsledku nedostatku kyslíku, což může vést k paralýze, poruchám řeči nebo smrti.

 • **Tranzitorní ischemická ataka (TIA)**: Krátkodobý stav podobný mrtvici, kdy je přívod krve do mozku dočasně omezen. Příznaky jsou podobné mrtvici, ale jsou dočasné a obvykle ustupují do 24 hodin.

**3. Aorta**

**Aorta** je největší tepna v těle, která rozvádí krev z levé komory srdce do zbytku těla. Ateroskleróza aorty může vést k několika závažným stavům:

 • **Aneuryzma aorty**: Když se část aorty ztenčí a rozšíří, což je částečně způsobeno oslabením cévní stěny v důsledku aterosklerózy. Aneuryzma může prasknout, což vede k život ohrožujícímu krvácení.

 • **Disekce aorty**: Rozštěpení vrstev cévní stěny aorty, které může vést k náhlé smrti, pokud není rychle léčeno. Ateroskleróza zvyšuje riziko tohoto stavu.

**4. Renální tepny**

**Renální tepny** zásobují ledviny krví. Ateroskleróza v těchto tepnách může vést k:

 • **Renovaskulární hypertenze**: Vysoký krevní tlak způsobený zúžením renálních tepen, což omezuje přívod krve do ledvin. Ledviny reagují uvolňováním hormonů, které zvyšují krevní tlak.

 • **Chronická ledvinná nedostatečnost**: Dlouhodobé zhoršení funkce ledvin v důsledku omezeného průtoku krve. To může vést k progresi chronického selhání ledvin.

**5. Periferní tepny**

Ateroskleróza může také postihovat **periferní tepny** (arterie zásobující končetiny, zejména dolní končetiny). Tento stav je znám jako **periferní arteriální onemocnění (PAD)** a jeho následky zahrnují:

 • **Klaudikace**: Bolest nebo křeče v dolních končetinách při chůzi nebo fyzické aktivitě, způsobené nedostatečným přívodem kyslíku do svalů.

 • **Gangréna**: V případě závažného zúžení nebo úplného ucpání periferních tepen může dojít k nekróze tkáně kvůli nedostatku kyslíku. To může vést k amputaci postižené části končetiny.

**Závěr**

Ateroskleróza je komplexní onemocnění, jehož rozvoj lze vysvětlit více teoriemi. Cholesterolová teorie a teorie volných radikálů zdůrazňují význam lipidů a oxidativního stresu v cévních stěnách, zatímco infekční teorie zvažuje roli chronických infekcí. Teorie endoteliální dysfunkce pak shrnuje tyto mechanismy a zdůrazňuje, že poškození endotelu je klíčovým spouštěčem všech dalších procesů vedoucích k ateroskleróze.

Ateroskleróza může postihovat různé části cévního systému, přičemž každá lokalizace má specifické klinické důsledky. Nejzávažnějšími komplikacemi jsou infarkt myokardu, mrtvice, aortální aneuryzma a selhání ledvin. Protože ateroskleróza často probíhá bez výrazných příznaků, až do pokročilého stádia, je prevence pomocí změn životního stylu a medikace klíčová k minimalizaci rizik těchto závažných onemocnění. Obě součásti jsou nezbytnou podmínkou úspěchu.