

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 hypercholesterolemie, 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 hyperglykemií.

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 jejich 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 hypercholesterolemie, 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 hromaděni 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. Oxidovaný 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 vystylají 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 vystylají 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.