

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko – technologická

Dyslipidémie – příčiny vzniku, progresu, projevy a léčba
Marta Kadlecová

Bakalářská práce
2017

Prohlášení autora

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 17. 6. 2017

Marta Kadlecová

ANOTACE

Tato bakalářská práce pojednává o dyslipidémii a její příčině vzniku, projevu a léčbě. Nejprve se zabývá charakteristickým popisem metabolických změn postižených orgánů a etiologií metabolických poruch.

Je zde také prostudována souvislost dyslipidémie s kardiovaskulárními chorobami a diabetes mellitus typu 2. Dále jsou vysvětleny změny metabolismu plasmatických lipidů a význam jednotlivých mastných kyselin pro rozvoj diabetických a vaskulárních komplikací. V závěru jsou zde popsány diagnostické metody pro predikci, diagnostiku a léčbu těchto onemocnění.

Dyslipidémie je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů chronického onemocnění aterosklerózy, která stále zaujímá přední příčku v mortalitě a morbiditě po celém světě.

KLÍČOVÁ SLOVA

Lipidy, diabetes mellitus, dyslipidémie, kardiovaskulární onemocnění

ANNOTATION

This work deals about dyslipidemia and its cause of creation, manifestation and treatment. At first, it deals with characteristic description of metabolic changes with affected organs and etiology of metabolic disorders.

Also, link between dyslipidemia with cardiovascular disease and diabetes mellitus type 2, is examined here. Further are explained changes of lipid's plasmatic metabolism and significance of individual fatty acids for expansion of diabetic and vascular complications. In conclusion, there are diagnostic methods for prediction, diagnosis and treatment of these diseases.

Dyslipidemia is one of the most significant and dangerous factors of chronic atherosclerosis disease, which still occupies the front spot in mortality and morbidity worldwide.

KEYWORDS

Lipidis, diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular disease

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CM	chylomikrony
CMP	cévní mozkové příhody
CoA	konezym A
DLP	dyslipidémie
DM	diabetes mellitus
DM1T	diabetes mellitus prvního typu
DM2T	diabetes mellitus druhého typu
DNA	kyselina deoxyribonukleová
EAS	European Atherosclerosis Society
EDTA	kyselina ethylendiamintetraoctová
EKG	elektrokardiograf
GLUT4	glukózový transportét typu 4
HCG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
HLP	hyperlipidémie
IDL	intermediální částice
ICHS	ischemická choroba srdeční
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
PDGF	platelet derived growth factor, růstový faktor
TC	celkový cholesterol
TSH	thyroidální stimulační hormon
UC	ultracentrifugace
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)

OBSAH

0. ÚVOD	10
1. METABOLISMUS PLAZMATICKÝCH LIPIDŮ A VÝZNAM MASTNÝCH KYSELIN	11
1.1. Plazmatické lipidy a jejich metabolismus	11
1.2. Dělení lipidů	12
1.3. Cholesterol	12
1.4. Triacylglyceroly	13
1.5. Fosfolipidy	13
1.6. Mastné kyseliny	13
1.7. Lipoproteiny a jejich klasifikace	14
1.8. Apolipoproteiny	15
1.8.1. Funkce apolipoproteinu v tukovém metabolismu	15
1.8.2. Lipoprotein (a)	16
2. DYSLIPIDÉMIE	17
2.1. Klasifikace hyperlipoproteinémie a dyslipidémie	17
2.2. Klasifikace a dělení dyslipidemií	17
2.2.1. Fredricksonova klasifikace	18
2.2.2. Primární dyslipidémie	18
a) Familiární hypercholesterolémie (FH)	18
b) Familiární defekt apo B100 (FDB)	19
c) Polygenní hypercholesterolémie	19
2.2.3. Familiárně smíšené hyperlipidémie	19
a) Familiární kombinovaná hyperlipidémie (FCH)	19
b) Familiární hyperlipoproteinémie typ III	20

c)	Familiární hyperlipoproteinémie typ V	21
d)	Familiární hyperlipoproteinémie typ I.....	21
e)	Familiární hypertriglyceridémie	21
2.2.4.	Sekundární dyslipidémie.....	22
2.2.5	Dělení sekundární dyslipidémie.....	22
a)	Endokrinopatie	24
b)	Hypothreóza	24
c)	Diabetes mellitus	25
3.	NÁSLEDKY DYSLIPIDEMIÍ – DIABETES MELLITUS II. TYPU	26
3.1.	Definice onemocnění	26
3.2.	Symptomatologie a klinické příznaky onemocnění	27
3.3.	Metabolický syndrom a diabetes 2. typu.....	28
3.4.	Inzulinová rezistence.....	28
3.4.1.	Vrozené příčiny inzulinové rezistence.....	29
3.4.2.	Získané příčiny inzulinové rezistence.....	29
3.5.	Metabolický syndrom, obezita a diabetes	30
3.6.	Akutní komplikace u diabetu mellitu 2. typu.....	31
3.7.	Dyslipidémie u diabetu mellitu	32
3.7.1.	Patogeneze dyslipidémie u diabetiků 2. typu.....	32
4.	NÁSLEDKY DYSLIPIDEMIÍ – KARDIOVASKULÁRNÍ PORUCHY.....	34
4.1.	Ateroskleróza a její rizikové faktory.....	34
4.1.1.	Rizikové faktory	35
4.2.	Neovlivnitelné rizikové faktory	36
4.2.1.	Věk.....	36
4.2.2.	Pohlaví	36

4.2.3.	Genetické faktory.....	36
4.3.	Ovlivnitelné rizikové faktory	37
4.3.1.	Kouření	37
4.3.2.	Arteriální hypertenze	37
4.3.3.	Diabetes mellitus.....	37
4.3.4.	Obezita.....	38
4.3.5.	Metabolický syndrom	38
4.3.6.	Kardiovaskulární rizika.....	38
4.4.	Patologická anatomie aterosklerózy.....	39
4.5.	Vznik aterosklerózy	40
4.5.1.	Lipidová hypotéza.....	40
4.5.2.	Rossova hypotéza endoteliálního poškození	40
4.5.3.	Jednotná hypotéza.....	41
4.6.	Hypertenze a dyslipidémie	41
5.	DIAGNOSTIKA A LÉČBA ONEMOCNĚNÍ S DYSLIPIDÉMIÍ	43
5.1.	Význam stanovení jednotlivých analytů u poruch metabolismu lipidů a lipoproteinů 43	
5.1.1.	Odběr krve a skladování materiálu	44
5.1.2.	Chylomikronový test.....	44
5.1.3.	Celkový cholesterol	44
5.1.4.	Elektroforéza lipoproteinů	44
5.2.	Diagnostika sekundární dyslipidémie	45
5.2.1.	Léčba sekundárních dyslipidémie.....	45
5.3.	Diagnostika diabetické dyslipidémie	45
5.3.1.	Léčba diabetické dyslipidémie.....	46
5.3.1.1.	Změna stravovacích návyků	46
5.3.2.	Volba léků podle typu dyslipidémie	47

5.3.2.1.	Statiny.....	47
5.3.2.2.	Pryskyřice.....	48
5.3.2.3.	Fibráty.....	48
5.3.2.4.	Kyselina nikotinová – niacin.....	48
5.3.2.5.	Kombinace léků.....	48
5.4.	Léčba smíšené dyslipidémie.....	49
5.4.1.	Použití omega-3 nenasycené mastné kyseliny.....	49
6.	ZÁVĚR.....	50
7.	LITERATURA.....	51

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 Struktura lipoproteinů (Češka, 1999)	11
Obrázek 2 LDL částice (Rybka, 2007)	33
Obrázek 3 HDL částice (Rybka, 2007).....	33
Obrázek 4 Patogeneze a stádia aterosklerózy (Češka, 1999).....	35
Obrázek 5 Diagram kardiometabolických rizikových faktorů ve vztahu k hypertenzi (n=6527), (obezita, dyslipidémie, diabetes) (Bláha, 2010).....	42
Tabulka 1 Význam metabolismu lipidů a lipoproteinů (Zima, 2007)	11
Tabulka 2 Lipoproteiny plazmy (Svačina, 2010)	15
Tabulka 3 Klasifikace sekundárních dyslipidemií (upraveno dle Chait a Brunzell, 1990), (Vráblík, 2003).....	23
Tabulka 4 Příčiny sekundární dyslipoproteinémie (Vráblík M, 2003).....	23
Tabulka 5 Nejčastější příčiny sekundární hypercholesterolemie (Svačina, 2010)	24
Tabulka 6 Podíl genů životního prostředí na patogenezi DM2T (Rybka, 2007).....	27
Tabulka 7 Fyziologické účinky inzulínu (Perušičová, 2012)	27
Tabulka 8 Vrozené příčiny inzulínové rezistence (Perušičová, 2012)	29
Tabulka 9 Doporučené normy analytické variability lipidových parametrů (1998) (Zima, 2007)	43
Tabulka 10 Vztah mezi statiny a rozvojem diabetu (Szabó, 2001)	47

0. ÚVOD

Dyslipidémie představuje metabolické onemocnění, které je charakteristické zvýšenou hladinou celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů nebo snížením hladiny HDL cholesterolu v žilní krvi. Na a vzniku dyslipidémie se podílí kombinace faktorů genetických a faktorů daných životním stylem každého jedince jako např. složení a množství potravy, konzumace alkoholu a tělesná hmotnost.

Dyslipidémii doprovází onemocnění hypertenze, při kterém je chronicky zvýšený tlak krve v cévním řečišti. Jeho neléčením dochází k vývoji onemocnění oběhové soustavy. Hlavním projevem je chronické onemocnění ateroskleróza, která je charakteristická akumulací lipidů a dalších komponent krve ke stěně tepny, díky čemu dochází ke vzniku takzvaných aterosklerotických plátů. V důsledku akumulace těchto látek dochází k zúžení stěny tepny a tím ke snížení její elasticity a změně tlaku průchozí krve.

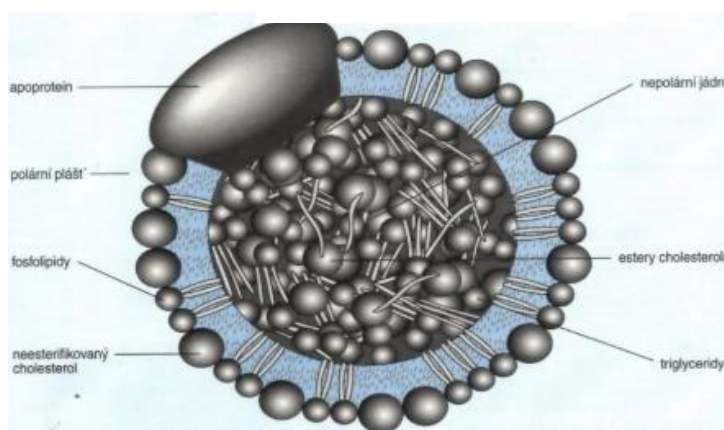
Díky této skutečnosti je ateroskleróza jedním z nejzávažnějších faktorů ke vzniku ischemické poruchy srdeční až srdečního infarktu. Tato onemocnění jsou na předních příčkách v úmrtnosti téměř ve všech státech světa. Není proto divu, že pozornost věnovaná v posledních letech poruchám metabolismu plazmatických lipidů roste. Úspěšná terapie poruch lipidového metabolismu je základem prevence kardiovaskulárních onemocnění.

V této práci je nejdříve obecně pojednáno o příčinách vzniku onemocnění a jejich fyziologických projevech. Hlavními cíli této bakalářské práce je popis změn metabolismu plazmatických lipidů a význam mastných kyselin. Dále popis analytické diagnostické metodiky a specifikace její účinnosti a přesnosti.

1. METABOLISMUS PLAZMATICKÝCH LIPIDŮ A VÝZNAM MASTNÝCH KYSELIN

1.1. Plazmatické lipidy a jejich metabolismus

Lipidy představují heterogenní skupinu látek, které nejsou rozpustné ve vodě, ale v organických rozpouštědlech. V plazmě člověka se nachází cholesterol, triacylglyceroly, fosfolipidy a mastné kyseliny. Tuky jsou nerozpustné ve vodném prostředí krve a jejich transport z míst jejich syntézy nebo vstřebání do míst jejich katabolismu je umožněn pouze ve formě specifických částic - lipoproteinů, ve kterých jsou tuky vázány na bílkoviny. Bílkovinná součást lipoproteinové částice se nazývá apolipoprotein nebo jen protein. Schematicky je lipoproteinová částice znázorněna na obrázku 1. (Svačina, 2010)



Obrázek 1 Struktura lipoproteinů (Češka, 1999)

Tabulka 1 Význam metabolismu lipidů a lipoproteinů (Zima, 2007)

Pro energetickou přeměnu (VLDL, FFA)
Pro obnovu buněčných struktur
Pro syntézu steroidních hormonů z cholesterolu - LDL, HDL a Lp(a)
Pro syntézu eikosanoidů
Pro syntézu žlučových kyselin - cholesterol (LDL a HDL)

Lipidy mají velmi rozmanité funkce - od elektricky a tepelné izolačních (myelinové pochvy, podkožní tuk) přes mechanicky ochranné (podkožní a perirenální tuk) až po řadu metabolicky významných účinků. Přehled metabolických funkcí jednotlivých lipidů v organismu je znázorněn v tabulce 1. (Zima, 2007)

1.2. Dělení lipidů

Možnosti, jak dělit lipidy, je celá řada. Lze je dělit na podíl hydrolyticky štěpitelný a podíl nehydrolyzovatelný.

- Do první skupiny patří estery glycerolu a cholesterolu, glycerolfosfatidy, sfingolipidy a vosky (estery vyšších mastných kyselin a vyšších alkoholů s počtem atomů C v obou entitách vyšším než 10, produkované některými rostlinami)
- Do druhé skupiny patří steroidy, jejichž hlavním představitelem je volný cholesterol, fytoosteroly, vyšší alkoholy, terpeny, prostanoidy a vitaminy rozpustné v tucích (Zima, 2007)

Z hlediska praktických požadavků klinické biochemie můžeme pak lipidy dělit na:

- Jednoduché – mezi které patří cholesterol a jeho estery, triacylglyceroly a mastné kyseliny
- Složené neboli komplexní – mezi ně se řadí fosfolipidy a glykoproteiny (Zima, 2007)

Na základě fyzikálně-chemických vlastností mohou být plazmatické lipidy děleny na:

- polární
- nepolární – hlavní nepolární lipidy jsou cholesterylestery a triacylglyceroly, tyto lipidy jsou navzájem rozpustné v nepolárních rozpouštědlech. Nepolární lipidy tvoří jádro lipoproteinových částic a jejich relativní podíl na celkovém složení ovlivňuje fyzikálně-chemické vlastnosti lipoproteinových částic i jejich metabolismus. (Zima, 2007)

Tato vlastnost je důležitá pro distribuci lipidů v lipoproteinech (LP), buněčných membránách a nitrobuněčných kompartmentech za fyziologických i různých patologických stavů.

1.3. Cholesterol

Cholesterol je sterol, sestávající se ze čtyř benzenových jader a hydroxylové skupiny. V organismu se cholesterol vyskytuje jak volný, tak ve formě esterů cholesterolu s mastnými kyselinami. Volný cholesterol je součástí buněčných membrán. V plazmě se vyskytují převážně estery cholesterolu s kyselinou linolovou a linolenovou. Intracelulární, zásobní cholesterol tvoří estery cholesterolu s kyselinou olejovou a palmitoolejovou. (Češka, 1999)

Cholesterol se do organismu dostává buď exogenně - je vstřebáván z trávicího ústrojí, nebo je syntetizován z acetyl-CoA. Většina cholesterolu je syntetizována v játrech a v distální části tenkého střeva. Význam cholesterolu spočívá v tom, že je základním stavebním kamenem

buněčné membrány, dále je prekurzorem steroidních hormonů a je prekurzorem pro syntézu žlučových kyselin. (Svačina, 2010)

1.4. Triacylglyceroly

Triacylglyceroly jsou estery glycerolu a mastných kyselin. Obvykle obsahují směs dvou nebo tří různých mastných kyselin. Podobně jako cholesterol jsou i triacylglyceroly v organismu endogenní (syntetizované převážně v játrech, tukové tkáni a tenkém střevě) a exogenní (pocházející ze stravy).

Triacylglyceroly mají v plazmě poměrně krátký poločas, jejich plazmatická koncentrace zůstává zvýšena jen několik hodin. Po 12 hodinách jsou za fyziologických podmínek triacylglyceroly obsažené v chylomikronech z potravy odbourány. Hlavní úlohou triacylglycerolů v organismu je to, že jsou jedním z nejdůležitějších zdrojů energie. (Svačina, 2010)

TAG se dělí na:

- Jednoduché – mají navázanou stejnou mastnou kyselinu na všechny uhlíky glycerolu
- Složené – vyskytující se častěji a obsahují dvě nebo tři mastné kyseliny navázané na glycerol (Zima, 2007)

1.5. Fosfolipidy

Nejdůležitějšími fosfolipidy v plazmě jsou fosfatidylcholin, podle staršího názvosloví lecitin, a sfingomyelin. Fosfolipidy jsou estery glycerolu s kyselinou fosforečnou, která je pak ještě dále esterifikována dalšími sloučeninami. Syntéza fosfolipidů probíhá prakticky ve všech tkáních, největší podíl na plazmatické hladině však má jejich jaterní syntéza. (Svačina, 2010)

Nejvíce zastoupená třída je fosfatidylcholin, jehož podíl v plazmě je 60 až 70 % a poté sfingomyelin. Normální koncentrace se pohybuje pod 3,20 mmol/l. (Zima, 2013).

1.6. Mastné kyseliny

Mastné kyseliny (MK) jsou karboxylové kyseliny s různě dlouhým uhlovodíkovým řetězcem. Volně se v lidském organismu nacházejí pouze v menších množstvích, jejich převažující podíl se vyskytuje v esterifikované formě.

Ve vodných roztocích se MK rozpouštějí v závislosti na délce řetězce - s jeho délkou se rozpustnost MK snižuje. Ve zředěných roztocích jsou MK přítomny jako monomery; při vyšších koncentracích, a zejména jsou-li přítomny ve formě solí, tvoří micely. Koncentrace,

nad níž MK asociují do tvaru micel, se nazývá kritická micelární koncentrace. V micelách jsou do vodní fáze orientovány karboxylové konce MK, zatímco hydrofobní (alifatické) části FA jsou orientovány k sobě navzájem, do středu částice.

V biologických tekutinách (plazma) se MK ve volné podobě vyskytují pouze ve vazbě na molekuly albuminu. Označují se jako volné mastné kyseliny (VMK) neboli neesterifikované mastné kyseliny (NMK). Za fyziologického stavu jsou jejich koncentrace velmi nízké, pohybují se od 0,5 do 1,0 mmol/l; někteří autoři udávají normální rozsah 0,40 - 0,80 mmol/l.

Zvýšení koncentrace VMK může mít toxický účinek na organismus především ovlivněním strukturální stability cytoplazmatických (buněčných) membrán. Některé nenasyčené mastné kyseliny není lidský organismus schopen syntetizovat, a je proto odkázán na jejich exogenní přívod potravou. Představiteli těchto tzv. esenciálních mastných kyselin jsou kyselina linolová, linolenová nebo arachidonová.

1.7. Lipoproteiny a jejich klasifikace

Všechny tuky s výjimkou volných mastných kyselin jsou v plazmě transportovány ve formě lipoproteinů. Tyto částice jsou tvořeny tuky a bílkovinnou složkou - apolipoproteiny. Lipoproteiny lze klasifikovat podle řady hledisek, např. podle zastoupení tuků nebo apolipoproteinů. Nejběžnější je však jejich rozdělení podle fyzikálních a chemických vlastností, jejichž projevem je odlišná pohyblivost při elektroforéze a odlišné chování při preparativní ultracentrifugaci.

Podle preparativní ultracentrifugace se rozlišuje 5 lipoproteinových tříd:

- CH - chylomikrony,
- VLDL - lipoproteiny o velmi nízké hustotě,
- IDL - intermediární částice,
- LDL - lipoproteiny o nízké hustotě,
- HDL - lipoproteiny o vysoké hustotě, které se dělí na dvě podskupiny. (Češka, 1999)

Základní srovnání lipoproteinů podle elektroforetických a ultracentrifugačních nálezů a jejich základní biochemické a fyzikální vlastnosti jsou uvedeny v tabulce 2. (Svačina, 2010)

Tabulka 2 Lipoproteiny plazmy (Svačina, 2010)

Třída	chylomikrony	VLDL	IDL	LDL	HDL
Elektroforéza	chylomikrony	pre β -	β -	β -	α -
Hustota (g/ml)	< 0,94	1,006	< 1,019	< 1,063	>1,21
Velikost (nm)	750 – 1200	20 – 75	31	22	7-10
Cholesterol (%)	3	17	41	59	38-43
Triacylglyceroly (%)	88	56	32	7	6-7
Fosfolipidy (%)	9	19	28	28	41-42
Proteiny (%)	1 - 2	10	18	25	40-55

1.8. Apolipoproteiny

V poslední době je při studiu poruch lipidového a lipoproteinového metabolismu věnována zvýšená pozornost bílkovinné složce lipoproteinových částic – apolipoproteinům (apoproteinům, někdy jen apo). Apolipoproteiny jsou definovány jako bílkoviny, které váží lipidy a mají schopnost vytvářet rozpustné polydisperzní částice.

Funkce apolipoproteinu v tukovém metabolismu

- Jsou kofaktory enzymů účinných v lipoproteinovém metabolismu,
- Zprostředkují vazbu lipoproteinové částice na specifické receptory,
- Jsou strukturálními bílkovinami lipoproteinových částic,
- Účastní se přenosu nebo výměny lipidových částic mezi jednotlivými lipoproteiny.

Apolipoprotein B-100 hraje základní úlohu v odbourávání LDL (je jejich hlavním apolipoproteinem) z plazmy. Je zodpovědný za vazbu LDL-částic na LDL-receptor. (Svačina, 2010).

Bylo prokázáno, že apolipoproteiny, zejména snížení koncentrace apolipoproteinu AI a zvýšená hladina apolipoproteinu B jsou lepšími a přesnějšími markery rizika předčasného rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS) než „základní“ parametry tukového metabolismu jako celkový cholesterol.

V současné době je možno uvést několik publikací, které vycházejí ze základního výzkumu a poznatků molekulární biologie a poukazují na základní roli apolipoproteinů v metabolismu lipidů u lipoproteinů i při rozvoji aterosklerózy. (Češka, 1999)

1.8.1. Lipoprotein (a)

Mezi apolipoproteiny je často zařazován lipoprotein (a), resp. jeho bílkovinná složka apolipoprotein (a). Výzkum lipoproteinu (a) prokázal, že zvýšené koncentrace tohoto lipoproteinu v plazmě představují samostatný, na ostatních parametrech lipidového a lipoproteinového metabolismu zcela nezávislý rizikový faktor, pro rozvoj ICHS. Molekula lipoproteinu (a) je částečně homologní s plazminogenem, kompetitivně s ním soutěží o receptor s následným snížením fibrinolytické aktivity. Lipoprotein (a) lze však prokázat v aterosklerotických lézích. (Svačina, 2010)

2. DYSLIPIDÉMIE

Hyperlipoproteinémie, nebo-li hyperlipidémie (HLP) a dyslipoproteinémie nebo dyslipidémie (DLP) představují skupinu metabolických onemocnění hromadného výskytu, která je charakterizována zvýšenou koncentrací lipidů a lipoproteinů v plazmě nebo v případě DLP nevhodným aterogenním poměrem jednotlivých lipidů a lipoproteinů v plazmě. Jsou důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic, které transportují tuky (cholesterol, triacylglyceroly, fosfolipidy, mastné kyseliny). (Svačina, 2010)

2.1. Klasifikace hyperlipoproteinémie a dyslipidémie

HLP jsou buď primární nebo geneticky podmíněné, těch je většina, nebo sekundární, kdy jsou průvodním znakem jejich základního onemocnění např. hypothyreózy, nefrotický syndrom, diabetes mellitus. Další skupinu by měly tvořit HLP a DLP smíšené etiologie s jistým podílem vrozených vloh, která by se například u štíhlého sportovce projevila poruchou tukového metabolismu, zato u člověka, který žije nezdravým způsobem života, vede k vzestupu koncentrací lipidů a následně k výraznému zvýšení rizika kardiovaskulárního rizika.

Význam HLP a DLP spočívá v tom, že jsou často po dlouhá léta zcela bez příznaků a fungují jako rizikové faktory řady jiných onemocnění, z nichž je za nejzávažnější a někdy i fatální považována předčasná ateroskleróza (především koronární, manifestující s různými formami ICHS, ale i ateroskleróza periferních tepen a karotid). (Svačina, 2010)

2.2. Klasifikace a dělení dyslipidemií

HLP je možno rozdělovat podle řady hledisek a kritérií, nejpraktičtějším rozdělením je klasifikace podle doporučení EAS, ta dělí HLP do tří skupin:

- Hypercholesterolémie
- Kombinované hyperlipidémie
- Hypertriglyceridémie

Současné znalosti z oblasti molekulární biologie umožňují poměrně přesnou identifikaci genetického defektu zodpovědného za konkrétní metabolickou poruchu a přesnou klasifikaci HLP. (Svačina, 2010)

2.2.1. Fredricksonova klasifikace

Jedná se o nejstarší klasifikaci založenou na elektroforéze lipoproteinů na papíře. Rozdělovala hyperlipoproteinémii do pěti typů označovaných jako hypolipoproteinémie typ I-V. Tato klasifikace byla pak rozšířena o typ IIb. Přesto se od Fredricksonovy klasifikace v současné době ustupuje. Lipoproteinový typ je totiž pouze aktuálním obrazem stavu lipidového a lipoproteinového metabolismu. Není (s výjimkou hyperlipoproteinémie typu III) rovnítko mezi hyperlipoproteinémií jako chorobnou jednotkou a lipoproteinovým typem. Typ se totiž může u jednoho nemocného měnit v závislosti na dietní nebo medikamentózní léčbě. (Češka, 1999)

2.2.2. Primární dyslipidémie

Dyslipidémie primární je geneticky podmíněným onemocněním, které je charakterizováno především poruchou lipoproteinů. Na vzniku primární dyslipidémie přispívají i jiné vlivy. Mohu zmínit například nedostatečnou tělesnou aktivitu, zvýšenou konzumaci alkoholu nebo kouření.

a) Familiární hypercholesterolémie (FH)

Jedná se o autozomálně dominantně přenášené onemocnění, které bylo popsáno již v roce 1937. Příčinou familiární hypercholesterolémie jsou různé mutanty postihující gen pro LDL receptor, který je lokalizován na krátkém raménku 19. chromozomu, tzn., že postižení jedinci netvoří buď netvoří žádné LDL receptory, nebo je tvoří normálně, receptory však nejsou transportovány na povrch buňky a nemohou se funkčně uplatnit. Další možnou poruchou je porucha vazby LDL receptoru na lipoproteinovou částici a v neposlední řadě může vážnout internalizace. Familiární hypercholesterolémie se vyskytuje ve dvou formách – homozygotní ve frekvenci 1:1 000 000 nebo heterozygotní, ta je častější a vyskytuje se ve frekvenci 1:500.

Typickým laboratorním nálezem je izolované zvýšení hladiny cholesterolu v plasmě při normální či lehce zvýšené koncentraci triglyceridů. Plazmatický cholesterol se pohybuje u dospělého člověka s heterozygotní formou v průměrných hodnotách 7 – 10 mmol/l, nález cholesterolu může ale dosahovat až hodnot 15 mmol/l. (Thompson, 1990)

Klinický obraz homozygotní a heterozygotní formy familiární hypercholesterolémie se liší. Homozygoti jsou těžce postiženi již od dětství, ICHS se u nich projevuje již v nízkém věku a většina z nich umírá na akutní infarkt myokardu do 20 let (výjimkou není, ani ve věku do 10 let). Klinickým zjevným projevem homozygotní formy je přítomnost šlachových a kožních xantomů v dětském věku.

Heterozygoti familiární hypercholesterolémie nemusí mít po dlouhá léta žádné zjevné příznaky choroby, k nejzávažnějším projevům patří především předčasný výskyt ISCH ve věku 30 - 50 let. K akceleraci aterosklerózy dochází nejen na koronárním řečišti, ale i na velkých tepnách dolních končetin a na karotidách.

Terapie nemocných je velmi obtížná. Pacienti reagují na dietní opatření poklesem hladiny cholesterolu o 5 maximálně 10 % což je při průměrných koncentracích cholesterolu okolo 10 mmol/l u heterozygotů zcela nedostatečné. (Češka, 1999)

b) Familiární defekt apo B100 (FDB)

Jedná se o nedávno objevené onemocnění, které je prakticky zrcadlovým obrazem familiární hypercholesterolémie. Je způsobeno bodovou mutací a záměnou jediné aminokyseliny v poloze 3500 v obrovské molekule apolipoproteinu B100. Tato jediná změna vede k neschopnosti vázat LDL částice na LDL receptor. Důsledkem je hromadění LDL v plasmě, s následnou zvýšenou koncentrací celkového, ale především LDL cholesterolu. Onemocnění bylo popsáno v heterozygotní formě. (Češka, 1999)

c) Polygenní hypercholesterolémie

Koncentrace plazmatického cholesterolu je kontrolována a ovlivňována celou řadou genů. Navíc na ni působí i faktory zevního prostředí. Kombinace několika nepříznivých genetických i zevních faktorů vede obvykle k mírné hypercholesterolémii do 8 mmol/l. (Češka, 1999)

2.2.3. Familiárně smíšené hyperlipidémie

a) Familiární kombinovaná hyperlipidémie (FCH)

Familiární kombinovaná hyperlipidémie představuje nejčastější geneticky determinovanou poruchu metabolismu lipidů a lipoproteinů. Vyskytuje se ve frekvenci 1:50 až 1:100.

Tato forma je definována jako dědičná nemoc, projevující se zvýšenou hladinou cholesterolu a nebo TAG. U různých členů rodiny můžeme prokázat odlišné lipoproteinové fenotypy. Obvyklým nálezem je zvýšení koncentrace LDL a VLDL v plasmě. Typickou abnormalitou vyskytující se u familiární kombinované hyperlipidémie je považováno významné zvýšení hladiny apolipoproteinu B. (Grundy, 1987)

Z typů podle Fredricksona najdeme mezi nemocnými s familiární kombinovanou hyperlipidémií typy IIa, IIb, IV a V.

Za příčinu této hyperlipidémie je považováno především abnormálně vysoká syntéza apolipoproteinu B v játrech, provázena zvýšenou produkcí VLDL. Důsledkem je vznik tzv. „malých denzních“ velmi aterogenních částic LDL. (Austin, 1990)

Z klinického hlediska je podstatné, že familiární kombinovaná hyperlipidémie je velmi častou příčinou ISCH. Nejméně 10 % nemocných, kteří prodělali akutní infarkt myokardu ve věku do 60 let, jsou pacienti s Fabryho chorobou. (Watts, 1990)

b) Familiární hyperlipoproteinémie typ III

Také se může nazývat dysbetalipoproteinémií. Jedná se o vrozenou poruchu metabolismu lipoproteinů, která je charakterizována vysokou hladinou jak cholesterolu, tak triglyceridů v plasmě. Typickým nálezem je přítomnost patologického lipoproteinu, tzv. beta VLDL v plasmě. Podkladem pro toto onemocnění je defekt genu pro apolipoprotein E, který je zodpovědný za receptory zprostředkovanou clearance lipoproteinových částic bohatých na triglyceridy. (Mahley, 1988)

Hyperlipoproteinémie typu III může být děděna dominantně i recesivně v závislosti na genetické mutaci apolipoproteinu E. Současně s fenotypem apolipoprotein E hrají při manifestaci s hyperlipoproteinémií typu III roli i funkční vlastnosti apo E a jeho interakce s lipolytickými enzymy. (Fazio, 1993)

Nejzávažnější klinickou komplikací je předčasná ateroskleróza, která postihuje spíše tepny periferní, nevyhýbá se však ani koronárnímu řečišti. Pacienti s tímto typem hyperlipoproteinémie mohou být postiženi prakticky všemi typy xantomózy. Nejčastější projevy jsou tuberózní a tuberoeruptivní xantomy s lokalizací na kolenou, loktech a hýždích. V nižší frekvenci se vyskytuje šlachová xantomóza, především na Achillových šlachách. Typickou formou xantomatózy je xanthoma striatum palmare, které se projevuje jako žlutavé zbarvení dlaňových a meziprstních rýh.

Hyperlipoproteinémie typu III je také často provázena současným výskytem řady dalších onemocnění, z nichž mnohé lze řadit mezi rizikové faktory ICHS. Jedná se především o obezitu, arteriální hypertenzi, poruchu glycidové tolerance nebo manifestní diabetes mellitus. (Češka, 1999)

c) Familiární hyperlipoproteinémie typ V

Jedná se o poměrně vzácné onemocnění s odhadovanou frekvencí výskytu 1:5000, které je charakterizováno výraznou cholesterolemíí a především těžkou hypertriglyceridemií. Zmnožení chylomikronů lze kromě elektroforetického a ultracentrifugačního průkazu dokázat snadno, a to chladovým testem.

Klinicky se tato hyperlipoproteinémie manifestuje jednak kožními projevy (eroeruptivní xantomatóza s lokalizací na kolenou, loktech a hýždích), jednak opakovanými atakami akutních pankreatitid, které mohou vyústit až do chronické insuficience zevně sekretorické funkce slinivky břišní. (Češka, 1999)

Tento typ nebývá obvykle provázen výrazně zvýšeným výskytem ischemické choroby srdeční. Naopak u nemocných s familiární hyperlipoproteinémií typu V se často setkáváme s diabetem mellitem II. typu, hepatomegalií na podkladě jaterní steatózy a obezity (Češka, 1999)

d) Familiární hyperlipoproteinémie typ I

Pod pojmem hyperlipoproteinémie typu I můžeme popsat nejméně 3 metabolické poruchy:

- Deficit lipoproteinové lipázy
- Deficit apo C-II – kofaktoru nutného k aktivaci lipoproteinové lipázy
- Přítomnost inhibitoru lipoproteinové lipázy

Všechny výše zmíněné metabolické poruchy se projevují hyperchylomikronémií. V klinickém obrazu dominuje nález abdominálních kolik, u vysokého procenta nemocných lze prokázat pankreatitidu. Významným projevem hypolipoproteinémie typu I může být hepatomegalie a splenomegalie. Asi v 50 % případů dochází k eruptivní kožní antomatóze, poruchám zraku, jejich podkladem je žluté zbarvení cév sítnice.

Základním léčebným postupem je dieta s maximálním omezením všech tuků, jak živočišných, tak rostlinných. Medikamentózní léčba selhává. (Češka, 1999)

e) Familiární hypertriglyceridémie

Jde o autozomálně dominantně přenášené onemocnění, které se v populaci vyskytuje v poměrně vysokém počtu (postihuje asi 0,2 – 0,3 % populace). V laboratorním nálezu dominuje mírná hypertriglyceridémie, obvykle do 6 mmol/l při normální koncentraci cholesterolu. Zvýšení koncentrace VLDL v plazmě je provázáno snížením hladiny HDL. (Brunzel, 1983)

Z klinického hlediska je nejdůležitější rizikovost tohoto onemocnění pro nebezpečí infarktu myokardu. V rodinách jedinců s familiární hypertriglyceridemií je 2x větší úmrtnost na akutní infarkt myokardu než v normolipidické populaci. Také výskyt aterosklerózy tepen dolních končetin je u nemocných vyšší a odhaduje se a 5 %. Mezi nemocnými i v jejich rodinách lze odhalit vysoké procento nemocných s poruchou glycidové tolerance, ve vyšším věku pak s manifestací diabetem mellitem II. typu.

Při terapii je nutná především dietní léčba a komplexní úprava životosprávy. Kromě omezení tuků je nezbytná i restrikce sacharidů, nutný je také zákaz alkoholu. (Češka, 1999)

2.2.4. Sekundární dyslipidémie

Sekundární dyslipidémie vznikají jako důsledek určitého základního onemocnění, které alertuje metabolismus lipidů a lipoproteinů. Vedou k izolovanému zvýšení cholesterolu, jindy k izolované hypertriglyceridémii ale i ke zvýšení cholesterolu a triacylglycerolu (TAG) současně. (Češka, 1999)

Význam sekundárních dyslipidemií spočívá v tom, že vedou ke stejným komplikacím jako dyslipidémie primární. Mohou se projevit jak akcelerovanou aterosklerózou, tak akutní pankreatitidou a mohou být doprovázeny i dalšími příznaky jako xanthelasma palpebrarum, šlachové nebo kožní xantomy a podobně. Sekundární příčina dyslipidémie musí být vždy vyloučena při zahájení sledování nemocného s dyslipidemií, samozřejmě i proto, že řadu primárních příčin lze ovlivnit a dyslipidémii tak kauzálně odstranit. (Češka, 1999)

2.2.5 Dělení sekundární dyslipidémie

Oproti primární DLP, která zaujímá zhruba 60 – 70%, zaujímá sekundární DLP zhruba 30 – 40 %, Sekundární DLP je důsledkem působení některých známých chorob, hormonálních poruch, nebo jsou sdruženy s podáváním xenobiotik (nejčastěji léků), které významně ovlivňují metabolismus lipidů a LP. Překrývání těchto dvou typů DLP je velmi časté. (Svačina, 2010)

Nejběžnější klasifikace sekundárních dyslipidemií rozděluje tato onemocnění podle převažující patologie plazmatického lipidogramu do tří skupin, které jsou uvedeny v tabulce 3. Sekundární DLP doprovázejí celou řadu onemocnění. Jejich přehled je uveden v tabulce 4. (Češka, 2003)

Tabulka 3 Klasifikace sekundárních dyslipidemií (upraveno dle Chait a Brunzell, 1990), (Vráblík, 2003)

↑ TC a LDL	↑ TAG	↑ TC (LDL) + TAG
akutní intermitentní porfyrie	diabetes mellitus 2. typu	Hypothyreóza
mentální anorexie	uremie	nefrotický syndrom
abúzus ethylu (vzácněji)	obezita	diuretika
	abúzus ethylalkoholu	
	beta-blokátory	

Tabulka 4 Příčiny sekundární dyslipoproteinémie (Vráblík M, 2003)

Endokrinopatie	Jaterní onemocnění
DM thyreopatie hypofyzární onemocnění těhotenství	cholestáza hepatocelulární onemocnění cholelithiáza
onemocnění ledvin	Nadprodukce Ig
nefrotický syndrom chronická renální insuficience (CHRI)	myelom makroglobulinémie systémový lupus erythematosus (SLE)
lékové	hyperurikémie
beta-blokátory thiazidová diuretika steroidní hormony deriváty kys. retinové induktory mikrotom. enzymů	nutriční
	obezita nadměrná konzumace alkoholu mentální anorexie
	další (glykogenolýza, lipodystrofie)

Příčiny sekundárních DLP a s nimi spojené změny lipidů jsou uvedeny v tabulce 5 na následující straně.

Tabulka 5 Nejčastější příčiny sekundární hypercholesterolemie (Svačina, 2010)

Stavy spojené se vzestupem celkového cholesterolu
<ul style="list-style-type: none">• strava bohatá na nasycené tuky (nasycené mastné kyseliny)• hypothyreóza (i subklinická, diagnostikovaná stimulačním testem)• nefrotický syndrom a gastroenteropatie se ztrátami proteinů• primární biliární cirhóza• cholestáza• dysgamaglobulinémie (monoklonální gamapatie)• Cushingův syndrom, anorexia nervosa

Sekundární HLP a DLP se mohou, podobně jako primární HLP, manifestovat různými fenotypy v závislosti na metabolické situaci. Nezřídka může být výsledný fenotyp podmíněn spolupůsobící primární HLP a poruchou vedoucí k sekundární DLP. Skutečnost, zda se sekundární HLP projeví a jakým fenotypem se bude manifestovat, je dále dána genetickým vybavením jedince a současným metabolickým stavem. Mezi nejčastější příčiny sekundárních HLP a DLP patří endokrinopatie, především diabetes mellitus (DM) a hypothyreóza. (Svačina, 2010)

a) **Endokrinopatie**

Velká část hormonů zasahuje do metabolismu lipidů, cholesterolu i TAG a významným způsobem ovlivňuje také riziko kardiovaskulárních onemocnění, především aterosklerózy. Mezi hormony s prokázaným a klinicky významným účinkem na metabolismus lipoproteinů (LP) patří thyroxin (T4) a trijodthyronin (T3), inzulin, kortizol, růstový hormon, estrogeny, androgeny a prolaktin. Řada hormonů má v důsledku svých účinků na metabolismus lipidů duální charakter; nepříznivě se projevuje na metabolismu LP jak hormonální hypofunkce, tak nadprodukce a zvýšená hormonální aktivita. (Svačina, 2010)

b) **Hypothyreóza**

Hypothyreóza je jedním z klasických, po léta citovaných zástupců sekundárních dislipidemií. Tyroxin zvyšuje biosyntézu LDL receptorů v játrech. Hypothyreóza se tedy manifestuje především akumulací LDL částic v plasmě, nejčastěji nacházíme v typu Ha nebo lib. TSH by měl být vyšetřován především u žen s dyslipidemií nereagující na léčbu. (Češka, 1999)

c) Diabetes mellitus

Vznik dyslipidémie se liší u diabetů prvního a druhého typu, navíc je zde znovu možnost současného výskytu v populaci velmi často se vyskytujícími onemocněními. I pak však má korekce a dobrá kompenzace jednoho onemocnění příznivý vliv na parametry nemoci druhé. Na tomto místě je nezbytné znovu zdůraznit kardinální význam diety a úpravy životního stylu v léčbě především obézních diabetiků II. typu se současnou poruchou tukového metabolismu.

Diabetes mellitus II. typu je charakterizován často normální nebo dokonce zvýšenou hladinou inzulínu, která je provázena inzulínovou rezistencí. Velká část diabetiků II. typu je obézní. Z hlediska mechanismu vzniku dyslipidémie je za základní považována zvýšená syntéza VLDL v játrech. Nejčastěji nacházíme dyslipidemií typu IV, ale výjimkou nejsou ani diabetici s dyslipidemií typu V nebo lib. Kromě klasického zvýšení koncentrace TAG (a někdy současně i celkového cholesterolu), je u diabetiků II. typu charakteristickým nálezem snížení hladiny HDL cholesterolu, provázené i poklesem sérové koncentrace apolipoproteinu AI. Snížení HDL cholesterolu jde obvykle ruku v ruce se vzestupem TAG a je považováno za základní rizikový faktor pro rozvoj aterosklerotických komplikací u těchto nemocných. Koncentrace LDL cholesterolu jsou normální, neboť je LDL cholesterol zvýšen jen nevýznamně. Aterogenita LDL částic však je u dekompenzovaného diabetu II. typu větší, vzhledem ke glykozylovanému apolipoproteinu B. Částice obsahující elykozylovaný apo B snadněji pronikají do cévní stěny a snadněji se v ní usazují. (Češka, 1999)

d) Nefrotický syndrom

Nejtěžší poruchy lipidového metabolismu jsou pozorovány u nefrotického syndromu (proteinurie > 3 g/den). Nejčastěji je zvýšena koncentrace celkového cholesterolu, LDL-celkový i VLDL, jsou zvýšené plazmatické TAG a bývá pokles HDL. Koncentrace LDL a TAG korelují pozitivně se stupněm proteinurie a negativně s koncentrací plazmatického albuminu. Negativní korelace byly zjištěny mezi proteinurií a HDL. Zdá se, že se v patogenezi uplatňuje pokles koncentrace albuminu, viskozity krve a onkotického tlaku. Infúze albuminu snižuje sekreci VLDL z jater i přímou sekreci cholesterolu cestou LDL. Asi u 60 % nemocných s nefrotickým syndromem se pravidelně zjišťuje zvýšená koncentrace Lp(a). (Svačina, 2010)

3. NÁSLEDKY DYSLIPIDÉMIÍ – DIABETES MELLITUS II. TYPU

3.1. Definice onemocnění

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je nejčastější metabolickou poruchou vyznačující se relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému použití glukózy. Na rozdíl od diabetu 1. typu se nejedná o zánik schopnosti B-buněk slinivky břišní syntetizovat inzulín. Základní diagnostickou poruchou je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu v metabolismu glukózy. Jde o kombinaci obou poruch.

Porušené sekrece inzulínu

Postupně mizí časná fáze sekrece a je patrná porucha pozdní fáze sekrece tzn., že k vzestupu koncentrace inzulínu dochází opožděně a hyperinzulinémie dlouho přetrvává. Příčiny poruchy a úbytku sekrece inzulínu u DM2T nejsou sice známy, ale předpokládají se vlivy genetické a sekundární poškození funkce B-buněk.

Funkce B-buněk může být snížena

- hyperglykemií (glukózová toxicita),
- chronickým zvýšením koncentrací volných mastných kyselin,
- ukládáním tuku v pankreatu (lipotoxicita),
- ukládáním amylinu (který je secernován současně s inzulínem) (Rybka, 2007)

Působení inzulínu v cílových tkáních přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. Není tak jasné, která odchylka je primární, nezbytným předpokladem je však přítomnost obou poruch. Na vzniku choroby se podílejí vlivy genetické i exogenní. (Rybka, 2007)

Mezi nejdůležitější exogenní (civilizační) faktory patří:

- Nadměrný příjem kalorií
- Nevhodné složení stravy
- Nedostatečná fyzická aktivita
- Narůstající procento obezity
- Kouření a jiné civilizační návyky (Rybka, 2007)

Tabulka 6 Podíl genů životního prostředí na patogenezi DM2T (Rybka, 2007)

Geny	Prostředí
<ul style="list-style-type: none"> • Vyšší konkordance u jednovaječných a dvojvaječných dvojčat • Shlukování v rodinách • Vysoká prevalence u určitých etnických skupin 	<ul style="list-style-type: none"> • Spojitost s životním stylem a dietou • Různý výskyt u geneticky podobných populací žijících v různých oblastech • Diabetes typu 2 jako důsledek jiných stavů

3.2. Symptomatologie a klinické příznaky onemocnění

Počáteční příznaky DM2T bývají mírné. Relativní nedostatek inzulínu v důsledku nepoměru inzulínové rezistence a sekrece inzulínu znamená postupné zvyšování glykémie bez dramatického zvratu. Proto také může DM2T být i měsíce či roky nepozorován, bývá zjištěn zcela náhodně nebo dokonce nemocný přichází k lékaři v důsledku komplikací, které DM2T způsobil. Při prvním záchytu DM2T byla v 15 % zjištěna diabetická polyneuropatie, v 5 % neuropatie a v 15 % diabetická retinopatie.

Klinickými příznaky diabetu jsou hlavně žízeň a polydipsie (častý příjem tekutin), polyurie (časté močení), noční močení, hubnutí, únava, malátnost. Postupně ztráta chuti k jídlu, zvracení, zhoršení zrakové ostrosti, opakující se infekce urogenitální a kožní, porucha vědomí až komatózní stav (nejčastěji hyperosmolární kóma), nebývá sklon k acidóze. (Bělobrádková 2006)

Tabulka 7 Fyziologické účinky inzulínu, (Perušičová, 2012)

Účinek	Játra	Svalová tkáň	Tuková tkáň
Snížení	<ul style="list-style-type: none"> • Glukoneogeneze • Glykogenolýza • ketogeneze 	<ul style="list-style-type: none"> • katabolismus bílkovin • uvolňování aminokyselin 	<ul style="list-style-type: none"> • lipolýza
Zvýšení	<ul style="list-style-type: none"> • syntéza glykogenu • glykolýza • syntéza bílkovin • syntéza lipidů 	<ul style="list-style-type: none"> • oxidace glukózy • využití aminokyselin a ketoláték • syntéza bílkovin 	<ul style="list-style-type: none"> • využití glukózy • ukládání TAG

3.3. Metabolický syndrom a diabetes 2. typu

Diabetes 2. typu je nejzávažnější složkou metabolického syndromu. Nepostihuje všechny nemocné s metabolickým syndromem. U diabetiků jsou složky metabolického syndromu zastoupeny přibližně asi v 90 % obezita a asi v 70 % hypertenze a hypertriacylglycerolémie. Pro rozvoj diabetů 2. typu nestačí inzulinová rezistence, ale musí dojít k poruše sekrece inzulinu B-buňkou.

Diabetes 2. typu jako vyvrcholení jevů spojených s metabolickým syndromem je spojen s defektem sekrece inzulinu a pro jeho vznik nestačí inzulinová rezistence.

Hlavní cestou od metabolického syndromu, obvykle přes androidní obezitu k diabetu, je cesta od inzulinové rezistence k vyjádření dalších složek metabolického syndromu až po nejzávažnější komplikaci nebo součást metabolického syndromu - poruchu regulace glykémie. Tato cesta je individuální a zcela jistě probíhá na genetickém základě.

V předdiabetickém stadiu se postupně rozvíjí vysoká oxidace lipidů, která je pak u diabetiků mírně vyšší bazálně a trvale zvýšená během orálního glukózového tolerančního testu,

Lipolýza je stále méně supresibilní u obezních pacientů až k diabetikům. U diabetiků je však obecně vyšší oxidace tuků a vyšší hladiny neesterifikovaných mastných kyselin. S rozvojem diabetu stoupá oxidace lipidů a klesá schopnost ukládání glukózy. (Šmahelová, 2003)

3.4. Inzulinová rezistence

Hlavními podmínkami rozvoje DM2T je inzulinová rezistence (stav, kdy daná koncentrace inzulinu vede k nižšímu než očekávanému účinku v cílových tkáních a porušená inzulinová sekrece. Periferní tkáně jsou méně citlivé k účinku inzulinu a B-buňky nejsou schopné zvyšovat svoji sekreci do té výše, která by překonala inzulinovou rezistenci (relativní inzulinová deficiencie), a později dochází k vyčerpání jejich sekrece a i k apoptóze B-buněk a nastává období absolutní inzulinové deficiencie. (Perušičová, 2012)

Inzulinová rezistence je tedy stav, kdy orgány a tkáně (zejména tuková tkáň, játra, kosterní a srdeční sval) nejsou schopny přiměřeně reagovat na inzulin. Podkladem je změna struktury a funkce inzulinového receptoru nebo defekt postreceptorových pochodů. U diabetů 2. typu jde o kombinovanou buněčnou poruchu jak receptorovou, tak postreceptorovou. (Rybka, 2007)

Při inzulínové rezistenci u DM2T se porucha projevuje v metabolismu glukózy:

- nacházíme nedostatečně inzulínem blokovanou produkci glukózy v játrech (tj. zvýšení jaterní glukoneogeneze)
- při nedostatku inzulínu dochází v játrech i ke zvýšení volných mastných kyselin (VMK)
- dochází k nedostatečnému odsunu glukózy do tkání, zvláště do svalů (norm. 70 - 90 % plazmatické glukózy jde do svalové tkáně), a tím i ke snížení tvorby glykogenu (zásobní sacharid) ve svalech.

Z těchto důvodů je inzulínová rezistence chápána jako porucha účinku inzulínu v metabolismu glukózy. Inzulínová rezistence se podle příčin dělí na vrozenou a získanou. (Rybka, 2007)

3.4.1. Vrozené příčiny inzulínové rezistence

Vrozené formy se pak z převážně didaktických důvodů dělí na prereceptorové, receptorové a postreceptorové příčiny. Vrozené genetické příčiny shrnuje tabulka 8.

Tabulka 8 Vrozené příčiny inzulínové rezistence (Perušičová, 2012)

Prereceptorové	Receptorové	Postreceptorové
<ul style="list-style-type: none"> • abnormální inzulín (většinou mutace genu pro inzulín) • protilátky proti inzulínu (vrozené, získané) 	<ul style="list-style-type: none"> • snížené množství receptorů • snížená vazba inzulínu na receptor • receptor-blokující protilátky • mutace genů pro inzulínový receptor 	<ul style="list-style-type: none"> • různé defekty v transdukci signálu • mutace GLUT4
<ul style="list-style-type: none"> • akcelerovaná degradace inzulínu 		

3.4.2. Získané příčiny inzulínové rezistence

Klinicky jsou mnohem významnější příčiny získané. Inzulínovou rezistenci tak mohou indukovat jednotlivé složky tzv. obezitogenního prostředí nebo životního stylu, jako jsou nedostatečná účinná fyzická aktivita či její úplná absence, dieta bohatá na tuky a jednoduché sacharidy, nebo součásti již rozvinutých onemocnění, jako je hyperglykemie působící glukotoxicky nejen v pankreatu, ale i v jiných tkáních, kde inzulínorezistenci indukuje, nebo

zvýšená hladina volných mastných kyselin - lipotoxická postprandiální hyperlipidemie. Induktorem inzulinové rezistence jsou také neovlivnitelné faktory, za všechny jmenuji především proces stárnutí. (Perušičová, 2012)

Patogeneze DM2T se postupně vyvíjí a je proto označována jako progresivní patogeneze. (Perušičová, 2012)

3.5. Metabolický syndrom, obezita a diabetes

Společnými klinickými projevy obezity a diabetu u metabolického syndromu jsou kumulace viscerálního tuku a projevy systémového zánětu, u obou jevů se tedy v různé míře uplatňuje dysfunkce endotelu a také prokoagulační stav, provázaný poruchami fibrinolýzy.

Základní patogenetickou poruchou u metabolického syndromu je snížení citlivosti k inzulinu, tedy inzulinová rezistence. Při zvyšujícím se body mass indexu klesá citlivost inzulindependentních buněk k inzulinu, která je kompenzována hyperinzulinémií.

Rozhodující pro rozvoj metabolických komplikací je ale distribuce tělového tuku. Při viscerálním uložení, které klinicky zjišťujeme změřením obvodu pasu. U osob, které mají hodnotu body mass indexu vyšší než 35 kg/m², je zjevné, že obvod pasu je velký a vysoké je tudíž i riziko rozvoje metabolického syndromu, včetně poruchy glukózové homeostázy.

Za normálního stavu se v tukové tkáni tvoří řada hormonů, jejichž účinky jsou v rovnováze. Míra a typ poruchy této rovnováhy ovlivňuje formu exprese metabolického syndromu.

Sekreční činnost tukové tkáně je velmi bohatá a stále jsou odkrývány nové a další mechanismy působení i vztahy mezi nimi. Například adiponektin je hormon, který je tvořen a vylučován typicky v tukové tkáni štíhlých osob a zvyšuje citlivost na inzulin. Jeho tvorba je nízká u obézních osob.

Neschopnost tukové tkáně absorbovat tukové částice je příčinou ukládání tuků do metabolicky aktivních tkání, jako jsou játra, svalová tkáň a pankreas. Depozita tuku v těchto tkáních pak vedou k poruše jejich funkcí. Toto postižení pankreatu tak může souviset s rozvojem poruchy inzulinové sekrece a vznikem diabetu 2. typu. (Šmahelová, 2006)

3.6. Akutní komplikace u diabetu mellitu 2. typu

Akutní komplikace, se kterými se setkáváme u nemocných s DM2T, můžeme rozdělit na dvě extrémní situace v hladinách krevního cukru:

- Hyperglykemické komplikace
- Hypoglykemické komplikace

Obě akutní komplikace nejsou v podstatě komplikací diabetu jako nemoci, ale komplikací léčby diabetu: nedostatečné nebo nadměrné.

Hyperglykemie je situace, která znamená nedostatečnou léčbu DM2T. Přibližně do hodnot glykemií mezi 14 a 16 mmol/l nemusí nemocný pociťovat žádné klinické problémy. Pokud se glykemie pohybují výše, mezi hodnotami 16 a 20 mmol/l (záleží na době trvání hyperglykemie a na rychlosti vzestupu hladin krevního cukru), dochází k nespecifickým projevům z dehydratace (slabost, únava, žízeň, častější močení) a postupně může docházet k poruchám vědomí.

Na rozdíl od nemocných s DM1T se účastní na rozvoji hyperglykemického kómatu také kóma hyperosmolární kdy lze naměřit velmi vysoké hladiny glykemií (i nad 50 mmol/l) a osmolalita plasmy dosahuje i nad 320 mmol/kg. Ketoacidóza u hyperglykemických stavů u DM2T nebývá.

Hypoglykemie se nejčastěji objevují u nemocných s DM2T léčených inzulínem a sulfonylureovými deriváty nebo glinidy, jak v monoterapii, tak i v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky i inkretiny.

Dlouhotrvající hyperglykemie vedou k poruchám funkce i morfologie řady tkání a orgánů, z nichž nejzávažnější jsou změny v cirkulaci krve. Pokud jde o postižení kapilár společně s prekapilárním a postkapilárním řečištěm (arteriol a venul), hovoříme o mikroangiopatiích.

Poškození cév s větším průsvitem se nazývá makroangiopatie. Zatímco jsou mikroangiopatické komplikace v první řadě následkem škodlivého působení hyperglykemie, jsou makroangiopatické komplikace obdobné aterosklerotickým změnám i u nediabetiků. Kromě hyperglykemie se na poškození stěny cév podílí i přítomná dyslipidémie a hypertenze. Vzhledem k časnému postižení endotelu cév hovoříme také o endotelové dysfunkci. (Perušičová, 2012)

3.7. Dyslipidémie u diabetu mellitu

Epidemiologické a klinické studie opakovaně prokázaly, že pacienti s diabetem mellitem mají 2–4× vyšší riziko rozvoje aterosklerózy než lidé bez diabetu. U diabetiků postihuje ateroskleróza obě pohlaví se stejnou závažností – zvýšené riziko aterosklerózy je tedy zvláště nápadné u žen s diabetem mellitem. Obvyklé rizikové faktory předčasné aterosklerózy (kouření, hypertenze, obezita a dyslipidémie) se u diabetiků uplatňují stejně jako u osob bez diabetu, nelze jimi však zcela vysvětlit příliš vysoké riziko aterosklerózy. (Szabó, 2001)

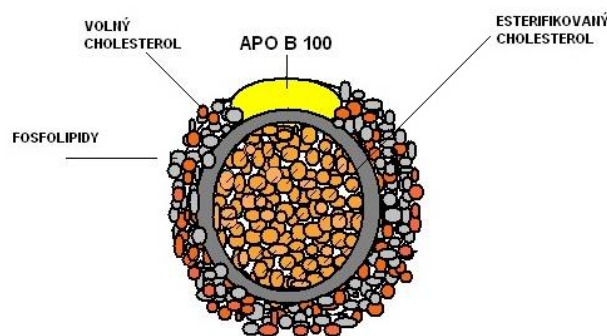
Diabetická dyslipidémie se oproti dyslipidémii nacházené u nediabetické populace vyznačuje určitými zvláštnostmi. V lipidovém spektru dominuje většinou hypertriacylglycerolémie. Hladina cholesterolu o vysoké hustotě (HDL) je často snížena. Hladina cholesterolu o nízké hustotě (LDL) je většinou v normě, ovšem LDL cholesterol je kvalitativně odlišný – je zde zastoupen větší podíl malých denzních LDL partikulí, které jsou snadněji oxidabilní a tedy více aterogenní. Další strukturální abnormality zahrnují glykaci apoproteinů a nárůst frakce neesterifikovaného cholesterolu. Tím dochází ke změně velikosti LDL partikulí, které mohou být zvýšeně aterogenní i při normální koncentraci. Asociace malých denzních VLDL s vyšší hladinou triacylglycerolů vede ke zvýšené aterogenitě triglyceridů.

Poruchy metabolismu plazmatických lipidů mají zcela jinou patogenezi u diabetu mellitu 1. a 2. typu. Inzulin ovlivňuje metabolismus krevních tuků na několika úrovních. Aktivací lipoproteinové lipázy je zodpovědný za odbourávání částic bohatých na TAG z plazmy a nepřímo též za mírné zvýšení hladin HDL. Inhibicí aktivity hormonsenzitivní lipázy zpomaluje inzulin hydrolýzu TAG v adipocytech a snižuje tak množství cirkulujících volných mastných kyselin. Současně dochází pod vlivem inzulinu k přímé inhibici produkce VLDL hepatocytem, což je významné zejména postprandiálně, kdy vyšší hladina inzulinu zabraňuje „přetížení“ mechanismů snižujících postprandiální lipémii. (Vráblík, Čěška, 2003)

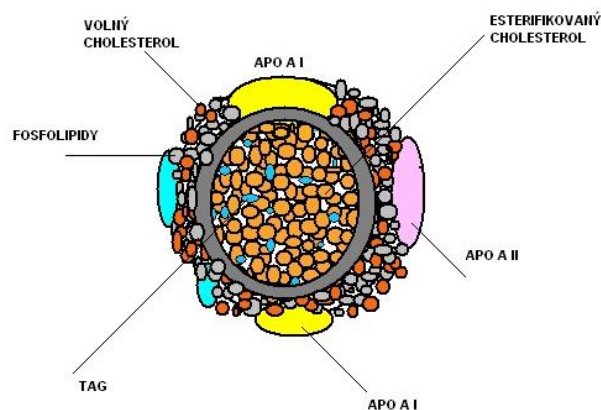
3.7.1. Patogeneze dyslipidémie u diabetiků 2. typu

Patogeneze dyslipidémie u diabetiků 2. typu je jiná. V důsledku inzulinové rezistence dochází k relativnímu nedostatku inzulinu. Ten se projeví odbrzděním lipolýzy v tukové tkáni a zvýšením produkce VLDL v hepatocytech. Současně nedostatečné působení inzulinu způsobí pokles aktivity lipoproteinové lipázy, která je zodpovědná za clearance triglyceridů z plazmy. Tímto mechanismem dochází ke kvantitativním změnám lipidů v plazmě. Typickým nálezem je zvýšení hladiny VLDL částic bohatých na triglyceridy, elevace LDL a snížení hladin částic

HDL (tzv. lipoproteinová trias). Kromě změn kvantitativních dochází u diabetiků 2. typu ke změnám složení plazmatických lipoproteinů. Zvyšuje se podíl aterogenních malých denzních VLDL a LDL částic. V důsledku hyperglykémie dochází k neenzymatické modifikaci apoproteinů částic LDL a HDL. Glykované apoproteiny mají menší afinitu k receptorům a jsou preferenčně vychytávány scavengerovými receptory makrofágů za vzniku pěnových buněk. Ty jsou základem aterosklerotické léze. Další negativní změnou kvality zejména lipoproteinů třídy LDL je oxidativní modifikace, která rovněž vede ke snadnější tvorbě pěnových buněk a tím k akceleraci aterogeneze. (Češka, 2001)



Obrázek 2 LDL částice (Rybka, 2007)



Obrázek 3 HDL částice (Rybka, 2007)

Z uvedeného vyplývá, že změny lipoproteinového metabolismu u diabetu mellitu 2. typu jsou komplexní a významně zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění, která jsou příčinou úmrtí až 80 % diabetiků 2. typu. (Vráblík, 2003)

4. NÁSLEDKY DYSLIPIDÉMIÍ – KARDIOVASKULÁRNÍ PORUCHY

Hyper- a dyslipoproteinémie jsou jedním z nejdůležitějších ovlivnitelných rizikových faktorů aterosklerózy. Podle etiologie jsou tato onemocnění rozdělena na primární samostatné geneticky podmíněné choroby a sekundární, které jsou „pouze“ jedním ze symptomů základního onemocnění. Sekundární dyslipoproteinémie provázejí celou řadu běžných (endokrinopatie, hepatopatie atd.) i vzácnějších onemocnění (thesaurismózy, porfyrie), rozvíjejí se při abúzu alkoholu, jsou známy polékové dyslipidémie. Sekundární dyslipidémie jsou rizikovým faktorem kardiovaskulárních a jiných onemocnění. (Vráblik, 2003)

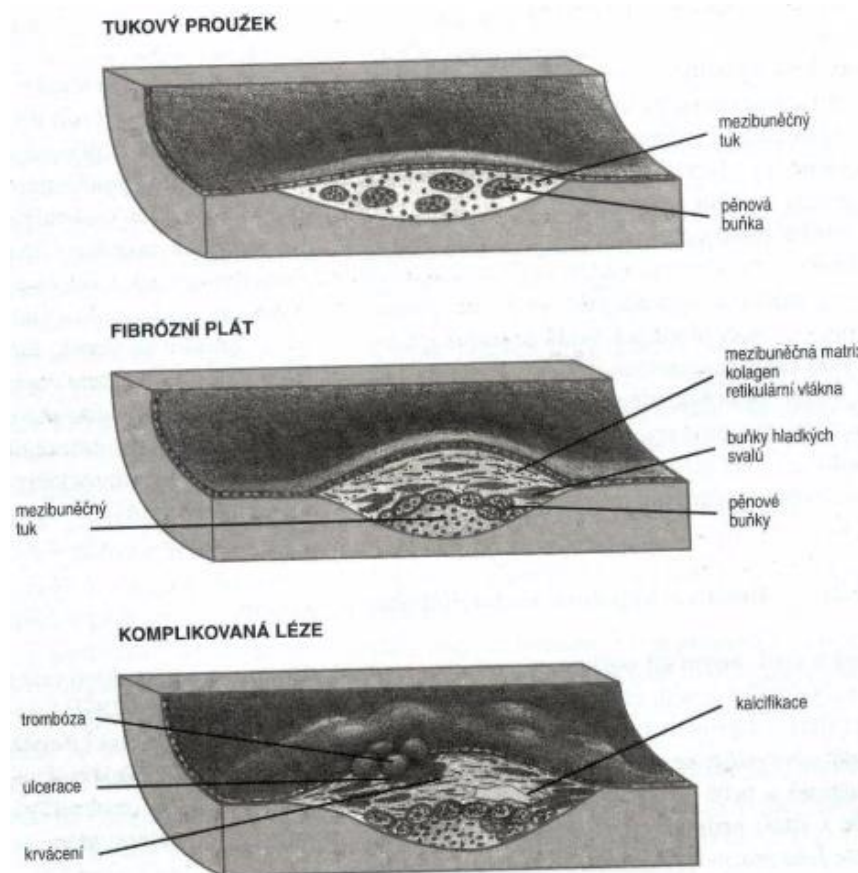
Poruchy metabolismu plazmatických lipidů a lipoproteinů jsou jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů onemocnění srdce a cév. Přestože došlo v posledních třiceti letech ke snížení kardiovaskulární úmrtnosti v České republice o čtvrtinu u obou pohlaví, jsou kardiovaskulární choroby nejčastější příčinou úmrtí. (Vráblik, 2003)

4.1. Ateroskleróza a její rizikové faktor

Ateroskleróza je dlouhodobé onemocnění cévní stěny, které se klinicky manifestuje tak závažnými a častými komplikacemi jako jsou ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda nebo ischemická choroba dolních končetin. Navzdory masovému výskytu aterosklerózy i poměrně dlouhé době jejího studia nebyla dosud dokonce podána definice, která by ji komplexně a exaktně charakterizovala.

Starší, nicméně dosud široce akceptovanou definici aterosklerózy formulovala skupina autorů již v roce 1969 takto: „*Ateroskleróza je definována jako různorodá kombinace změn arteriální intimy, která vyúsťuje v místní akumulaci lipidů, dalších komponent krve a fibrózní tkáně, provázená současně změnami v medii cévní stěny. Tyto změny jsou výsledkem interakce metabolických i strukturálních vlastností cévní stěny, krevními komponenty a hemodynamickými silami*“.

Jedním z důvodů, proč ještě neznáme přesnou definici aterosklerózy, je nesporně to, že neznáme mechanismus jejího vzniku. Známe pouze celou řadu faktorů, které se na vzniku aterosklerózy podílejí. Nazýváme je rizikovými faktory a hovoříme o komplexní etiopatogenezi tohoto onemocnění. (Češka, 1999)



Obrázek 4 Patogeneze a stádia aterosklerózy (Češka, 1999)

4.1.1. Rizikové faktory

Ateroskleróza a její rizikové faktory představují jeden z nejvýznamnějších zdravotních problémů západní civilizace. (Svačina, 2006)

Rizikové faktory 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 staticky významně vyšším relativním rizikem, že k onemocnění v budoucnu dojde. (Žák, 2011)

Hopkins a Williams definovali rizikové faktory takto:

- mohou přispívat ke vzniku aterosklerózy,
- podporují usazování lipidů v cévní stěně,
- potencují vznik trombózy,
- urychlují manifestaci cévní nestability a insuficience. (Svačina, 2010)

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění lze rozdělit také na neovlivnitelné a ovlivnitelné. (Žák, 2011)

4.2. Neovlivitelné rizikové faktory

Mezi neovlivitelné rizikové faktory aterosklerózy patří věk, pohlaví a faktory genetické. Někteří autoři, vycházející především ze studií v USA, řadí do této skupiny i faktory rasové. Otázky rasy a rozvoje aterosklerózy však nejsou jednoznačně vyřešeny; někdy lze jen velmi těžko odlišit interferenci vlivu prostředí s vrozenou dispozicí u různých skupin obyvatel. Podle některých údajů se zdá, že černoši mají vyšší riziko rozvoje ICHS než běloši. Naopak Hispánci (obyvatelé španělského původu v USA) mají navzdory vysoké prevalenci hypertenze a obezity riziko ICHS nižší. (Svačina, 2010)

4.2.1. Věk

Ateroskleróza je dlouhodobý proces, a není proto divu, že pravděpodobnost její manifestace vzrůstá s věkem. Za rizikový z hlediska ICHS považujeme věk 45 let a vyšší u muže a 55 let a vyšší u ženy. U ženy se věková hranice pro riziko aterosklerózy snižuje, je-li žena po arteficiální menopauze (např. ooforektomie) a neužívá substituční dávku estrogenů.

4.2.2. Pohlaví

Fakt, že muži mají výrazně vyšší riziko aterosklerózy než ženy do menopauzy, je jednoznačně prokázán a obecně akceptován na celém světě. Riziko žen se po menopauze bez substituční léčby estrogeny zvyšuje. Příčinou tohoto jevu je protektivní efekt estrogenů, související s vyššími koncentracemi HDL-cholesterolu u žen.

4.2.3. Genetické faktory

Za pozitivní rodinnou anamnézu z hlediska předčasné aterosklerózy považujeme výskyt infarktu myokardu nebo náhlé smrti u otce nebo prvorodného mužského příbuzného ve věku nižším než 55 let. U matky a prvorodných příbuzných ženského pohlaví je touto věkovou hranicí 65 let. (Svačina, 2010)

4.3. Ovlivnitelné rizikové faktory

Ovlivnitelných rizikových faktorů ICHS i předčasné aterosklerózy lze jmenovat podle různých autorů jistě desítky. Tři z nich jsou považovány za nejdůležitější.

Hyperlipoproteinémie (v současné době považujeme za rizikové jak zvýšení celkového a LDL cholesterolu, tak snížení HDL-cholesterolu, hypertriacylglycerolémii i změnu velikosti LDL-částic).

- Kouření cigaret.
- Arteriální hypertenze.
- Dalším velmi důležitým rizikovým faktorem je diabetes mellitus.

Onemocněním, které se samo pojí s častějším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a navíc se spolupodílí na manifestaci dalších rizikových faktorů, je obezita. (Svačina, 2010)

4.3.1. Kouření

Kouření cigaret výrazně zvyšuje výskyt ICHS i úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění. Kouření cigaret s nižším obsahem nikotinu riziko nesnižuje. Z hlediska sekundární prevence ICHS je podstatné, že po zanechání kouření se riziko další koronární příhody snižuje po relativně krátké době asi dvou roků téměř na úroveň nekuřáka. Kouření doutníků a dýmky snad není spojeno se zvýšením rizika ICHS (je však rizikem dalších, často potenciálně smrtících chorob, jako je rakovina rtu nebo jazyka, a navíc je někdy předstupněm ke kouření cigaret). (Svačina, 2010)

4.3.2. Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze 140/90 mm rtuťového sloupce a vyšší je považována za jeden ze tří nejdůležitějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Příznivé ovlivnění hypertenze vede ke snížení výskytu cévních mozkových příhod. Vztah účinné léčby arteriální hypertenze a snížení výskytu ICHS je prokazován ve studiích s moderními antihypertenzivy z posledních let. (Svačina, 2006)

4.3.3. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, inzulinová rezistence a hyperinzulinismus i porušená glukózová tolerance jsou spojeny s předčasnou manifestací aterosklerózy. Zda hrají klíčovou úlohu současně se vyskytující poruchy tukového metabolismu, obezita, někdy také hypertenze

(v rámci metabolického Reavenova syndromu) nebo hyperinzulinémie a glykace proteinů, lze v současnosti jen těžko určit.

4.3.4. Obezita

Očekávaná délka života je vyšší při BMI v rozmezí 20-25 kg/m². Obezita je jednak precipitujícím faktorem pro manifestaci dalších důležitých rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipidémie s nízkým HDL, diabetes mellitus 2. typu), jednak je samostatným nezávislým rizikovým faktorem ICHS. Důležitou roli hraje distribuce tuku - typ obezity s velkým množstvím abdominálního tuku je rizikovější.

4.3.5. Metabolický syndrom

U některých nemocných se vyskytuje kombinace hyperlipoproteinémie, inzulinové rezistence, (DM 2. typu), hypertenze a obezity centrálního typu nazývaná metabolickým syndromem, typickou odchylkou lipidového metabolismu je tzv. aterogenní lipoproteinový typ – ALP (atherogenic lipoprotein phenotype – vysoké TAG, nízký HDL, velké procento malých denzních LDL-partikulí). (Svačina, 2010)

4.3.6. Kardiovaskulární rizika

Zatím nejsou k dispozici epidemiologická data, která by na otázku rizika DLP u metabolického syndromu odpověděla. Můžeme ale zjednodušit, že DLP u metabolického syndromu je obdobou typické diabetické DLP.

Například diabetes mellitus 2. typu zvyšuje riziko ischemické choroby srdeční (ICHS) 2—4x. Důležitým nálezem u diabetiků je, že z forem ICHS se u nich vyskytují častěji závažnější formy, jako jsou infarkt myokardu nebo náhlá smrt. Naproti tomu angína pectoris je u diabetiků relativně méně častá, úmrtnost na infarkt myokardu je u diabetiků rovněž vyšší než u nediabetiků. Po první srdeční příhodě 50 % diabetiků umírá do jednoho roku. Polovina z nich pak umírá náhlou smrtí. To je jedním z nejpádnějších důvodů, proč je zejména u diabetiků třeba extrémně zdůrazňovat význam primárně preventivních opatření a zabránění manifestace ICHS. Riziko ICHS také dobře koreluje s hladinou apolipoproteinu B a velikostí LDL-částic. (Svačina, 2006)

4.4. Patologická anatomie aterosklerózy

Z patologicko-anatomického hlediska jsou rozlišovány tři základní formy aterosklerózy:

1. Časné leze, tukové proužky,
2. Fibrózní a ateromové pláty,
3. Stádium komplikací, tzv. komplikované léze.

1. Tukové proužky (fatty streaks) jsou nejčastější a pravděpodobně u všech přítomnou formou aterosklerózy. Vyskytují se běžně již v dětském věku a lze je dokonce někdy prokázat i u novorozenců. Tukové proužky nacházíme především ve velkých cévách, v jejich intimě. Makroskopicky jsou žluté barvy a neprominují do lumina arterie, to znamená, že významně nemohou ovlivnit průtok krve. Základními buněčnými elementy v tukových proužcích jsou pěnové buňky, které vznikají dvojitým způsobem:

- a. Z makrofágů, které vznikají z monocytů a které jsou chemicky extrahovány do cévní stěny, kde akumulují lipidy (především ve formě esterů cholesterolu) a mění se v pěnové buňky.
- b. Pěnové buňky vznikají rovněž z buněk hladkých svalů, které migrují z medie do intimy, tam pak opět dochází k hromadění esterů cholesterolu.

Dalšími buněčnými elementy, přítomnými v tukových proužcích jsou T lymfocyty (CD4, CD8). Tukové proužky nejsou zcela stabilním a definitivním poškozením cévní stěny, během života se mohou dále vyvíjet v další aterosklerotické léze, může však dojít i k jejich regresi. (Češka, 1999)

2. Fibrózní pláty (ateromy) jsou větší, obvykle ostře ohraničená ložiska ve stěně cév, tužší někdy až chrupavčité konzistence. Prominují do lumina arterií, jejich barva je bledě šedá, někdy žlutá, podle obsahu tuků. To, že představují ztlustění cévní stěny a vyklenují se do lumina, je příčinou částečné nebo úplné obstrukce lumina cévy. Ve fibrózních plátech najdeme především velké množství proliferujících buněk hladkých svalů a makrofágů v různém stupni přeměny v pěnovou buňku. Kromě těchto buněčných elementů, vesměs přeplněných tukovými vakuolami najdeme v ateromu i lymfocyty. Tato buněčná směs je uložena ve hmotě, tvořené jednak kolagenní matrix, jednak volnými depozity tuků. Hlubší vrstvy fibrózního plátu mohou podléhat nekróze. Nekrotická ložiska mohou kalcifikovat a obsahují rovněž cholesterolové krystaly. (Češka, 1999)

3. Komplikované léze vznikají z fibrózních plátů masivní kalcifikací, a především pak těžkými degenerativními změnami (ulcerace, ruptura), které se pak stávají místem adherence trombocytů, agregace, trombózy a současné organizace trombu. Trombóza je pak příčinou náhlého cévního uzávěru. (Češka, 1999)

4.5. Vznik aterosklerózy

I když byla v posledních desetiletích věnována problematice vzniku aterosklerózy na celém světě skutečně mimořádná pozornost, zůstává její etiopatogeneze stále do určité míry neobjasněná. Jednoznačně lze pouze uvést, že etiologie aterosklerózy je multifaktoriální, a proto nelze její patogenezi vysvětlit jediným faktorem. Současná, obecně akceptovaná jednotná hypotéza vzniku aterosklerózy vychází ze dvou historických předchůdců, a to z lipidové hypotézy a Rossovy hypotézy endoteliálního poškození.

4.5.1. Lipidová hypotéza

Lipidová hypotéza předpokládá, že hlavní a prvotní příčinou aterosklerózy je infiltrace cévní stěny lipidy. Podle této představy hrají nejvýznamnější roli lipoproteiny o nízké denzitě, tedy LDL. Při zvýšené koncentraci LDL v plazmě se zvyšuje množství LDL, pronikajících přímo do endotelu arterií. Současně se zvětšuje využití cholesterolu v buňkách cévní stěny. Především makrofágy a buňky hladkých svalů zvyšují spotřebu LDL. Do určitého množství jsou schopny tyto elementy LDL degradovat, po překročení prahu však již dochází k hromadění tuku, především ve formě esterů cholesterolu intracelulárně a makrofágy i buňky hladkých svalů se transformují do podoby pěnových buněk, které jsou základem ateromové léze. Kromě LDL částic mají alespoň některé částice VLDL podobně aterogenní vlastnosti. Makrofágy mají totiž na svém povrchu také receptor pro beta VLDL (tzv. receptor chylomikronových remnantů, podrobněji viz níže). To je zřejmě podkladem předčasného rozvoje aterosklerózy u hyperlipoproteinémie typu III.

4.5.2. Rossova hypotéza endoteliálního poškození

Ross a spol. považují poškození endotelu za základ v rozvoji aterosklerotické léze. Na poškozeném endotelu adherují trombocyty, které uvolňují PDGF (platelet derived growth factor) a další mitogeny, které vedou k proliferaci buněk hladkých svalů a ke zvýšení syntézy extracelulární matrix z elastických vláken, kolagenu a proteoglykanů. Následující aktivace

monocytů, resp. makrofágů vede k další progresi aterosklerózy. Akumulace lipoproteinů v cévní stěně je podle této teorie teprve sekundární.

4.5.3. Jednotná hypotéza

Protože ani jedna z výše uvedených hypotéz nerespektovala dokonale všechna hlediska rozvoje aterosklerózy ve světle nejnovějších výzkumů, včetně objevů v oblasti molekulární biologie, bylo nutné určité sjednocení názorů. Aspekty jak lipidové tak endoteliální shrnuje tzv. jednotná nebo sjednocená hypotéza.

Poškození endotelu nemusí být pouze mechanické, vedoucí k morfologickým změnám, ale zahrnuje i poškození funkce endotelu při zachování morfologie integrity. Pod pojmem funkčního poškození endotelu rozumíme změnu permeability, schopnost vytvářet vazoaktivní substance a schopnost regenerace.

Kromě mechanického poškození vedou k poškození endotelu i vlivy imunologické, působení různých toxinů, virů, homocysteinu a především, jako klíčová spojka obou výše uvedených hypotéz, působení LDL. Zvýšená koncentrace LDL v plasmě vede k poškození endotelu, a tak vlastně aktivuje obě předpokládané cesty rozvoje aterosklerózy jak lipidovou, tak endoteliální. Ve výčtu faktorů, precipitujících nebo urychlujících vznik aterosklerózy stojí lipoproteiny indukované poškození endotelu velmi vysoko. Nepoškozený endotel má velkou schopnost antiagregační. Jakmile je však poškozen, dochází na jeho povrchu k agregaci destiček. Z těch se pak uvolňuje PDGF, který stimuluje proliferaci buněk hladkých svalů. Chemotaktické faktory přitahují monocyty, které se transformují v makrofágy. Jak makrofágy, tak buňky hladké svaloviny a konečně i endotel sám, jsou schopny dále vytvářet PDGF, a tak vzniká bludný kruh. Poškozeným endotelem mnohem lépe pronikají lipidy a lipoproteiny, které pak masivně infiltrují cévní stěnu a navíc akcelerují vznik pěnových buněk, takže dále urychlují proces aterogeneze.

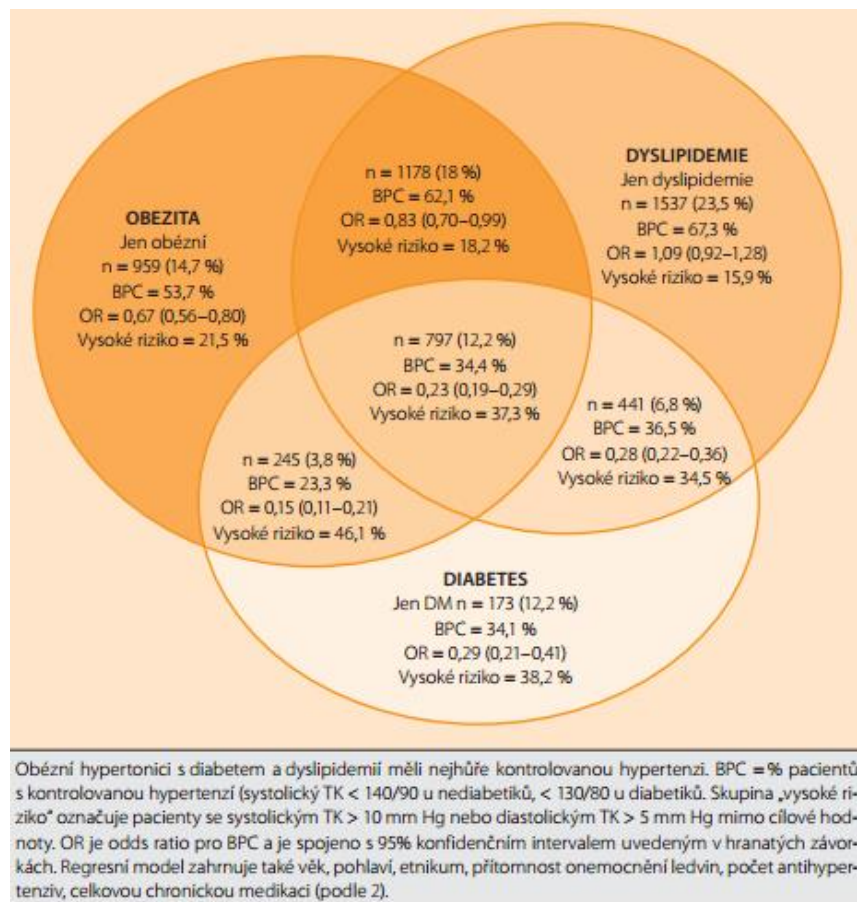
Uvedená jednotná hypotéza nejvíce odpovídá současným představám o aterogenezi.

4.6. Hypertenze a dyslipidémie

Současný výskyt hypertenze, diabetu, dyslipidémie a obezity je nově označován pojmem kardiometabolické riziko. Dyslipidémie a hypertenze sdílejí některé společné patofyziologické mechanismy, které vedou k aterotrombóze a které jsou často také obdobné pro jiné kardiovaskulární rizikové faktory. Společným jmenovatelem je zvýšená aktivita RAS (renin angiotenzin systém), která má jednak důležitou úlohu v rámci hypertenze a jednak

aktivuje podobně jako dyslipidémie děje spojené s dysfunkcí endotelu, zánětem a trombózou. V léčbě hypertenze spojené s dyslipidemií je výběr vhodných antihypertenziv zásadním faktorem v ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

Hypertenze je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob a je asociována se zvýšeným rizikem infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, srdečního a renálního selhání. V rozvinutých zemích trpí hypertenzí přibližně třetina populace. Hypertenze je často provázena současným výskytem dalších metabolických a chronických kardiovaskulárních onemocnění, zejména diabetem, obezitou a dyslipidemií, viz obrázek 5. (Bláha, 2010)



Obrázek 5 Diagram kardiometabolických rizikových faktorů ve vztahu k hypertenzi (n=6527), (obezita, dyslipidémie, diabetes) (Bláha, 2010)

Dyslipidémie a hypertenze sdílejí některé důležité kardiovaskulární patogenetické mechanismy, jako je dysfunkce endotelu, zánět a trombóza. Jak dyslipidémie, tak hypertenze navozená zejména aktivací RAS vedou ke zvýšení aterogenního rizika. Výběr vhodných antihypertenziv je zásadním faktorem v korekci hypertenze spojené s dyslipidemií (dávka resp. kombinace farmak, zejména typu statinů a inhibitorů aktivace RAS).

5. DIAGNOSTIKA A LÉČBA ONEMOCNĚNÍ S DYSLIPIDÉMIÍ

5.1. Význam stanovení jednotlivých analytů u poruch metabolismu lipidů a lipoproteinů

Rutinní stanovení koncentrací sérových či plazmatických lipidů a LP je základní součástí individuální i populační strategie pro diagnózu, kontrolu a léčbu chorob lipidového a LP metabolismu.

Základní lipidové vyšetření zahrnuje analýzu TC, TAG, HDL a z nich vypočtené koncentrace LDL a non-HDL. Význam stanovení těchto parametrů byl odvozen z výsledků velkých populačních studií, které určily spojení mezi definovanými koncentracemi jednotlivých analytů a rizikem cévních komplikací. Základní lipidové analýzy doplňuje ještě chylomikronový test, někdy analýza PL a elektroforéza LP.

Mezi výzkumné a referenční metody patří ultracentrifugace (UC), která je referenční metodou pro izolaci LP tříd (CM, VLDL, IDL, LDL, HDL), ve kterých je pak možno provést přesnou chemickou analýzu lipidové i proteinové složky.

Některé laboratoře preferují analýzu lipidových a LP parametrů v séru, jiné v plazmě. Plazmatické vzorky vykazují vyšší stabilitu LP během skladování a umožňují využití separované krevní elementy obsahující leukocyty k izolaci DNA a následné analýze. V tabulce 9 můžeme vidět doporučené normy lipidových parametrů. (Zima, 2007)

Tabulka 9 Doporučené normy analytické variability lipidových parametrů (1998), (Zima, 2007)

Parametr	Variační koeficient (\pm %)	Bias (\pm %)	Celková chyba (\pm %)
Celkový cholesterol	3,0	3,0	8,9
HDL – cholesterol	4,0	5,0	12,8
LDL – cholesterol	4,0	5,0	11,8
TAG	5,0	5,0	14,8

5.1.1. Odběr krve a skladování materiálu

Odběr krve pro analýzu základních i speciálních analytů se provádí po celonočním lačnění. V zásadě není rozdíl při vyšetření lipidových analytů v séru nebo plazmě (EDTA 1 mg/ml). Odběr krve s přítomností antikoagulans se upřednostňuje při následné UC analýze a vyšetření subfrakce HDL.

Vzorky krevního séra ošetřené přídavkem NaN, mohou být skladovány při 4 °C po dobu 4 dnů, vzorky krevní plazmy za stejných podmínek až 1 týden. Pokud koncentrace TAG překročí hodnotu 3,4 mmol/l, je plazma opalescentní, při koncentracích TAG nad 11,3 mmol/l jsou přítomny chylomikrony (CM) a plazma je mléčně zakalená. (Zima, 2007)

5.1.2. Chylomikronový test

Chylomikronový test se provádí vizuálně po skladování séra (resp. plazmy) při 4 °C po dobu 12 hodin, tato doba je nezbytná k flotaci CM, které při hladině vytvoří opalescentní až smetanový prsteneček, jeho přítomnost je indikací přítomnosti CM. Test je důležitý pro diagnózu fenotypu HLP I. nebo V. typu. V případě HLP I. typu je sérum pod prstencem naprosto čiré, v případě HLP s fenotypem V je sérum (či plazma) pod prstencem opalescentní až mléčně zkalené. (Zima, 2007)

5.1.3. Celkový cholesterol

Vyšetření TC se provádí v plazmě (nebo séru) či LP frakcích, získaných precipitací nebo UC separací. Používají se enzymatickokolorimetrické metody nebo chromatografické analýzy (tenkovrstvá chromatografie). (Zima, 2007)

5.1.4. Elektroforéza lipoproteinů

Elektroforetické dělení LP je umožněno povrchovým elektrickým nábojem LP částic. V současné době se pro elektroforetické dělení nejvíce užívá jako nosič agaróza (0,8 – 0,1 %). Elektroforetická pohyblivost LP na agaróze je závislá nejen na velikosti částic, ale i na jejich povrchovém náboji při pH 8,6. Lipoproteiny, s výjimkou chylomikronů, které zůstávají na startu, se pohybují anodicky.

Z hlediska dnešních znalostí se doporučuje použití elektroforézy pouze pro diferenciální diagnózu HLP III. typu proti ostatním formám hypertriacylglycerolémie. V případě HLP III. typu se nalézají i akumulované remnantní chylomikrony (p-VLDL) a remnantní VLDL (IDL) částice. (Zima, 2007)

5.2.Diagnostika sekundární dyslipidémie

U nemocného s poruchou metabolismu lipidů je třeba vždy provést alespoň základní screening k vyloučení nejběžnějších typů sekundárních DLP. Samozřejmostí je stanovení kompletního lipidogramu, stanovení celkového cholesterolu a triglyceridů je nedostatečné. Při vstupním vyšetření by měla být vždy stanovena glykémie, jaterní enzymologie, parametry renálních funkcí, urikémie. Důležité je i vyšetření thyroideálního stimulačního hormonu (TSH), které odhalí i subklinické formy hypothyreózy. Další cílená vyšetření jsou indikována při podezření na sekundární povahu DLP. Primární dyslipidémie jsou však běžná onemocnění a nesmí nás proto překvapit častá koincidence primární DLP s dalším onemocněním, které vede „pouze“ ke zhoršení lipoproteinového fenotypu.

5.2.1. Léčba sekundárních dyslipidémie

Léčba sekundárních DLP by měla vždy být kauzální, zaměřená na odstranění vyvolávající příčiny, nebo alespoň optimální kompenzaci onemocnění, které DLP způsobilo.

Základní principy léčby sekundárních DLP jsou stejné jako u primárních. Všem nemocným je doporučeno dietní a režimová opatření, která jsou základem terapie i jejího úspěchu u všech typů DLP. V případě, že nemocný je ve vysokém riziku kardiovaskulárních onemocnění a DLP trvá i přes léčbu základního onemocnění, je nutné zahájit farmakoterapii. Používáme tři základní skupiny hypolipidemik, statiny, fibráty a pryskyřice.

5.3.Diagnostika diabetické dyslipidémie

U každého diabetika by měla být změřena hladina celkového cholesterolu, HDL (HDL), triglyceridů a dále vypočtena nebo změřena hladina LDL. Velmi důležitá je informace o případné chylozitě séra (lehce chylózní – silně chylózní – mléčně zkalené). Koncentrace LDL může být stanovena tzv. přímým měřením nebo výpočtem. Výpočet je možné provést, pokud je koncentrace Tg do 4,5 mmol/l.

Přímé měření LDL-ch je možné při triglyceridech 4,5–12 mmol/l. Při hladině Tg > 12 mmol/l dává i přímé měření většinou nesprávné výsledky.

DLP při diabetu (především DM2T) je charakterizována hypertriglyceridemií, nejčastějším nálezem je ale kombinovaná DLP, koncentrace LDL může být jen mírně zvýšená. Časté je i snížení HDL, aterogenní DLP doplňuje přítomnost zvýšené koncentrace tzv. malých denzních LDL (frakce LDL3). Podíl malých LDL3 se zvyšuje se zvyšující se hladinou

triglyceridů > 1,7 mmol/l. Charakteristické bývá zvýšení koncentrace apolipoproteinu B100. (Soška, 2007)

5.3.1. Léčba diabetické dyslipidémie

Prvním krokem při nálezu DLP u osob s DM musí být vyloučení sekundární DLP při nedostatečné kompenzaci diabetu. V takovém případě spočívá léčba DLP v úpravě léčby antidiabetiky či inzulinem. Hypolipidemika za této situace nemá smysl podávat. Cílem léčby DLP není úprava laboratorních hodnot krevních lipidů, ta je jen prostředkem k dosažení cíle, kterým je snížení rizika kardiovaskulárních komplikací. Je proto nutné eliminovat i další modifikovatelné rizikové faktory, pokud jsou přítomny. Nefarmakologický přístup k léčbě DLP spočívá v těchto postupech:

- zákaz kouření
- zvýšení fyzické aktivity
- redukce nadměrné tělesné hmotnosti
- změna stravovacích návyků (Soška, 2007)

5.3.1.1. Změna stravovacích návyků

Dietní opatření při léčbě DLP u osob s DM se významně neliší od standardních doporučení k léčbě nemocných s DLP. Hlavní zásady jsou následující:

- Tuky mají tvořit 25 - 30 % denního kalorického příjmu. Z toho nasycené tuky < 7 %, mononenasycené tuky asi 20 % a polynenasycené tuky asi 10 % denního energetického příjmu. Příjem cholesterolu má být < 200 mg/den.
- Bílkoviny mají tvořit < 15 % kalorického příjmu.
- Obsah rostlinné vlákniny má být 20 – 30 g/den, nejméně 5x denně má být zařazena do jídelníčku zelenina a ovoce.
- Alkohol je nutné maximálně omezit. Zvyšuje mimo jiné triglyceridy, je bohatým zdrojem kalorií a jeho vyšší konzumace vede často k těžkým sekundárním DLP. (Soška, 2007)

5.3.2. Volba léků podle typu dyslipidémie

Při izolovaném zvýšení LDL cholesterolu a při kombinované DLP s TAG do 5 mmol/l jsou lékem první volby vždy statiny. Při intoleranci statinů je možné použít ezetimib. Pryskyřice nebývají u osob s DM vhodné, protože mohou zvyšovat hladinu Tg. Pokud je při léčbě statinem dosaženo cílové hladiny LDL a přetrvává zvýšená hladina TAG a/nebo snížený HDL cholesterolu, je vhodné přidat do kombinace fibrát. Hladinu triglyceridů snižují také omega 3 mastné kyseliny v dávce 1 – 2 g denně. (Soška, 2007)

5.3.2.1. Statiny

Snižují nitrobuňčnou syntézu cholesterolu v játrech kompetitivní inhibicí enzymu HCG-CoA reduktázy. Redukce jaterního cholesterolu zahrnuje stimulaci syntézy LDL receptorů s následným vzestupem clearance LDL z plazmy. Statiny mají však více účinků v různých úrovních kaskády VLDL-IDL-LDL. Statiny jsou pro diabetiky velmi vhodnými hypolipidemiky hned z několika důvodů:

- nezhoršují glykemickou kontrolu
- jsou na rozdíl od jiných hypolipidemik (zejména v porovnání s kyselinou nikotinovou a pryskyřicí) pacienti velmi dobře tolerovány
- bylo s nimi provedeno nejvíce klinických studií dokumentujících snížení mortality a morbiditu na cévní nemoci (jak ICHS, tak CMP).

Jelikož za nejdůležitější účinek statinů je považována stabilizace aterosklerotického plátu, lze nejefektivnější cost versus benefit této léčby očekávat v sekundární prevenci aterosklerózy. Vztah mezi rozvojem diabetu mellitu a použitím statinů, lze vidět v tabulce 10. (Szabó, 2001)

Tabulka 10 Vztah mezi statiny a rozvojem diabetu, (Szabó, 2001)

Statin	Odds ratio (95 % CI)
Celkem (n = 91 140)	1,09 (1,02–1,17)
Atorvastatin (n = 7 773)	1,14 (0,89–1,46)
Simvastatin (n = 18 815)	1,11 (0,97–1,26)
Rosuvastatin (n = 24 714)	1,18 (1,04–1,33)
Pravastatin (n = 33 627)	1,03 (0,90–1,19)
Lovastatin (n = 6 211)	0,98 (0,70–1,38)

5.3.2.2. Pryskyřice

Jedná se o nerozpustné prášky, na které se v zažívacím traktu navazují žlučové kyseliny. Tímto mechanismem pryskyřice přerušují enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin, čímž vzrůstá konverze cholesterolu na žlučové kyseliny v játrech a urychluje se syntéza LDL receptorů. Důsledkem je snížení LDL v plazmě.

Nicméně produkce VLDL hepatocyty většinou vzrůstá, což vede k dalšímu nárůstu hodnoty sérových triacylglycerolů, které jsou u diabetiků elevovány především. Z tohoto důvodu nejsou pryskyřice v léčbě diabetické dyslipidémie příliš vhodné. (Szabó, 2001)

5.3.2.3. Fibráty

Nejdůležitějším mechanismem účinku fibrátů je zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy, čímž dochází k redukci triacylglycerolů. Pro svůj hlavní efekt (snížení triacylglycerolů + nárůst HDL) jsou lékem volby u diabetické dyslipidémie. Jejich nevýhodou při použití u diabetiků je zvyšování litogenity žluči. (Szabó, 2001)

5.3.2.4. Kyselina nikotinová – niacin

Hlavním mechanismem účinku niacinu je zřejmě inhibice lipolýzy v tukové tkáni a v důsledku toho snížení produkce lipoproteinů bohatých na triglyceridy v játrech; příznivě též ovlivňuje metabolismus HDL částic. Niacin vede především k snížení triglyceridů (o 25 – 30 %) a nejvíce z dosud užívaných hypolipidemik zvyšuje HDL (o 20 – 25 %); je též jediným dostupným hypolipidemikem, které vede k poklesu lipoproteinu(a). LDL po niacinu obvykle klesá o 10 – 20 %. (Češka, 2004)

5.3.2.5. Kombinace léků

Používají se zejména u pacientů se závažnou dyslipidémií v sekundární prevenci aterosklerózy nebo v primární prevenci u pacientů s vysoce rizikovým kardiovaskulárním profilem. Kombinace umožňuje zvýšení hypolipidemického efektu při nižší použité dávce léku. Zejména kombinace statinu s fibrátem však pro vzestup rizika myopatie a rhabdomyolýzy vyžaduje pečlivé sledování pacienta a monitorování subjektivních potíží a řady laboratorních parametrů. (Szabó, 2001)

5.4. Léčba smíšené dyslipidémie

Smíšená dyslipidémie, zvláště pokud je provázená zvýšenou koncentrací apoB a sníženou koncentrací HDL, představuje závažné onemocnění, které vyžaduje správnou diagnózu s určením celkového kardiovaskulárního rizika nemocného a navazující adekvátní léčbu. (Kasárek, 2011)

Při rozhodování o zahájení farmakoterapie musíme mít na paměti, že většina jedinců se smíšenou DLP má riziko kardiovaskulární příhody vyšší, než je riziko odpovídající jen hladinám celkového, resp. LDL.

V současné době máme pro léčbu smíšené DLP k dispozici čtyři hlavní skupiny hypolipidemik – statiny, fibráty, kyselina nikotinová (viz výše) a omega-3 nenasycená mastná kyselina. (Kasárek, 2011)

5.4.1. Použití omega-3 nenasycené mastné kyseliny

Základní (a esenciální) omega-3 mastnou kyselinou je kyselina alfa-linolenová (ALA), která se vyskytuje v potravinách rostlinného původu (vlašské ořechy, sója, řepka a jejich oleje). ALA je prekurzorem dalších omega-3 mastných kyselin s ještě delším řetězcem – kyseliny eikosapentaenové (EPA) a dokosaheptaenové (DHA), na něž je bohaté zejména rybí maso resp. rybí tuk (losos, makrela, pstruh). (Vráblík, 2007)

Omega-3 nenasycené mastné kyseliny jsou také látky snižující hladinu TG. Některé studie (GISSI-Prevenzione) ukázaly určitý benefit v redukci kardiovaskulárních příhod i celkové mortality u osob v sekundární prevenci. Je možné je také použít u převládající velké hypertriglyceridémie jako alternativu fibrátů k redukci rizika akutní pankreatitidy. (Kasárek, 2011)

Existuje velké množství laboratorních, experimentálních i klinických studií, které sledovaly vliv podávání omega-3 mastných kyselin na hladiny rizikových faktorů, funkci cévní stěny, ale i na výskyt koronárních příhod a infarktů a také na celkovou a kardiovaskulární úmrtnost. (Vráblík, 2007)

6. ZÁVĚR

V této bakalářské práci jsem se zabývala tématem dyslipidémie, jejími příčinami vzniku, progresí a léčbou.

Téma dyslipidémie je studováno v souvislosti se vznikem kardiovaskulárních onemocnění a s diabetem mellitem 2. typu. Dyslipidémie je tak jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů chronického onemocnění aterosklerózy, která stále zaujímá přední příčku v mortalitě a morbiditě po celém světě.

Jedním z cílů mé bakalářské práce bylo pojednat o metabolismu plazmatických lipidů jejich klasifikaci a funkci, kterou v lidském těle zastávají. Popis mastných kyselin a jejich funkcí v těle a v neposlední řadě popis lipoproteinů a jejich členění do lipoproteinových tříd.

Hlavním cílem mé bakalářské práce bylo popsat, jaké jsou důsledky dyslipidémie a jaký je její význam při vzniku kardiovaskulárních onemocnění a manifestaci aterosklerózy. V tomto případě jsou právě poruchy metabolismu lipidů a lipoproteinů jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů onemocnění srdce a cév.

V bakalářské práci jsem také věnovala kapitulu příčině vzniku diabetu mellitu 2. typu, kde píši a odůvodňuji. Diabetici patří mezi nejrizikovější skupiny populace stran rozvoje předčasné aterosklerózy. Proto sledováním a léčbě krevních lipidů je věnována u diabetiků zaslouženou pozornost. V současné době problematika diabetické dyslipidémie zůstává v popředí zájmu diabetologů.

V závěru práce je kapitola, kde se zabývám léčbou dyslipidémie. V současné době jsou pro léčbu dyslipidémie k dispozici tři hlavní skupiny hypolipidemik – statiny, fibráty a kyselinu nikotinová. Kromě užití medikamentů je také doporučena dieta a úprava stravy, snížení váhy a v neposlední řadě zvýšená tělesná aktivita.

7. LITERATURA

- AUSTIN, M. A., a kol., *Inheritance of low density lipoprotein subclass pattern in familial combined hyperlipidaemia*. Arteriosclerosis, 1990
- BĚLOBRÁDKOVÁ, Jana, Brázdová Ludmila. *Diabetes mellitus*, Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. ISBN 80-7013446-1
- BLÁHA, Vladimír, Víšek Jakub. Hypertenze a dyslipidémie. *Interní medicína pro praxi*: [online]. 2010; 12(5): 252 – 259 [cit. 2017-24-06].
- BRÁT, Jiří, Češka Richard, Herber Otto. *Dyslipidémie*. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře: [online]. 2008; 4 – 6 [cit. 2017-16-06]. ISBN: 978-80-86998-57-2
- ČEŠKA, Richard. *Cholesterol a ateroskleróza: Léčba hyperlipidemií*. 2. rozšířené vydání. Praha: MAXDORF, 1999. ISBN 80-85800-95-0.
- ČEŠKA, R., Herber Otto, Skoupá Jana. *Dyslipidémie*. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře: [online]. 2004; 2 – 9 [cit. 2017-16-06]. ISBN: 80-903573-4-2
- GRUNDY, S. M. a kol., Familial combined hyperlipidemia workshop, Arteriosclerosis, London, 1987
- KARÁSEK. David, Veverková, Helena. Smíšená dyslipidémie. *Interní medicína pro praxi*: [online]. 2011; 13(1): 7 – 12 [cit. 2017-16-06].
- PELIKÁNOVÁ, Terezie. Metabolický syndrom. *Medicína pro praktické lékaře*: [online]. 2004; 1; 43 – 46 [cit. 2017-10-06].
- PERUŠIČOVÁ, Jindra, Owen Klára, Němec Petr. *Diabetes mellitus a inzulinová rezistence, dyslipidemie, hypertenze, dna: [průvodce pro každodenní praxi]*. Praha: MAXDORF, c2013. Současná diabetologie. ISBN 978-80-7345-353-4.
- RYBKA, Jaroslav. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: Diagnostické a léčebné postupy*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2007. ISBN 978-80-2471671-8.
- SOŠKA, Vladimír. Léčba dyslipidémie u diabetiků. *Interní medicína pro praxi*: [online]. 2007; 4: 163 – 166 [cit. 2017-24-06].
- SVAČINA, Štěpán. *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-676-2.

- SVAČINA, Štěpán. *Metabolický syndrom*. 3., rozš. a přeprac. vyd. Praha: Triton, 2006. ISBN 80-7254-782-8.
- SZABÓ, Marcela. Diabetická dyslipidémie. *Interní medicína pro praxi*: [online]. 2001; 10: 457 – 459 [cit. 2017-20-06].
- ŠMAHELOVÁ, Alena. *Hypoglykemie jako komplikace léčby diabetu 2. typu*. In: *Trendy v diabetologii* 8. Praha: Galén 2003
- VRÁBLÍK, Michal, Čěška Richard. Sekundární dyslipoproteinémi. *Interní medicína pro praxi*: [online]. 2003; 6: 285 – 289, [cit. 2017-24-06].
- VRÁBLÍK, Michal. Omega – 3 mastné kyseliny a kardiovaskulární onemocnění. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2007; 9 (6): 262 – 264 [cit. 2017-16-06].
- WATTS, Gerald F. *Cholesterol and coronary heart disease. Discovering the link*, Current Medical Literature Ltd., London. 1990
- ZIMA, Tomáš. *Laboratorní diagnostika*. 3., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2013. ISBN 978-80-7492-062-2.
- ŽÁK, Aleš, Macáček Jaroslav. *Ateroskleróza: nové pohledy*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3052-3.