

FARMACEUTICKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY
V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd

**PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY METABOLICKÉHO SYNDROMU A
JEHO VZTAH K ROZVOJI ATEROSKLERÓZY**

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Hradec Králové 2006

Martina Slanařová

1. Úvod

Pro země západní civilizace představuje největšího nepřítele ateroskleróza stejně jako hyper-nebo dyslipoproteinémie. Stojí totiž v pozadí většiny kardiovaskulárních onemocnění a následných úmrtí.

I když jsou v současné době zaváděny nové léky, nové diagnostické metody vycházející ze spousty výzkumů a studií a zlepšuje se tak kvalita diagnostiky i léčby, stále je to jen začátek boje s nemocemi srdce a cév. Důkazy, které přibývají každý den, vypovídají o tom, že u pacientů léčba hyperlipoproteinémie, dyslipoproteinémie či aterosklerózy zlepšuje průběh těchto onemocnění, zpomaluje jejich rozšiřování v organismu, stabilizuje je a především zlepšuje morbiditu a mortalitu nemocných. Snad proto se léčba kardiovaskulárních chorob dostává do popředí zájmu lékařů i farmaceutických firem. Ti se společně snaží zlepšit život pacientů s touto diagnózou.

Dalším, ne méně závažným problémem dnešní doby, je metabolický syndrom. Lékaři o něm mluví jako o hrozbě třetího tisíciletí, ale výstižné je i označení choroba z blahobytu. V dnešní době jím u nás trpí každý čtvrtý až pátý Čech. Ohroženo je tedy 30 až 50 procent populace. Mnoho lidí vůbec netuší, že tímto syndromem trpí. O to závažnější pak mohou být jeho důsledky. Většina postižených se s pojmem metabolický syndrom setká až v nemocnici. Tam se ocitnou například se zánětem žil. Při tom dále trpí vysokým krevním tlakem, v krvi mají vysoký obsah cholesterolu a tím pádem i ucpané cévy. S tím vším je spojené zvýšené riziko infarktu myokardu nebo mrtvice. Navíc hraniční hodnoty glykémie poukazují na hrozící cukrovku a v neposlední řadě má pacient desítky kil nadváhy. Většinou však nadbytek tuku v těle tyto pacienti berou jako problém estetický a netuší, jak závažné zdravotní problémy z toho mohou plynout. Nadváha je nejen zátěží pro pohybový aparát, ale nebezpečný je i tuk jako takový. Tuková tkáň totiž patří mezi významné zdroje škodlivých látek, které vedou k závažným metabolickým poruchám.

A jak to všechno vzniká? Zjednodušeně řečeno, člověk, který váží více, než by měl, má horší hospodaření s inzulínem a kvůli tomu se v tepnách ukládá tuk. A v něm zase škodliviny. Celý proces probíhá pomalu, a proto není třeba mu jen nečinně přihlížet. Důležité přitom není jen to, co člověk jí, ale také to, jak moc se pohybuje. Rovnice je to úplně jednoduchá, ale poněkud neúprosná: čím více je tuku v těle, tím spíše hrozí infarkt, mozková

mrtvice, cukrovka a další vážné zdravotní potíže zejména pokud je tělesný tuk uložený kolem pasu. To se sice většinou týká mužů, ale i nemálo žen má tu pochybnou čest s mužským typem obezity (Hedblad et al 2002).

Česká republika se řadí mezi země s nejvyšší úmrtností na srdečně-cévní onemocnění. Vždyť jen na cévní mozkovou příhodu u nás každý rok zemře přibližně 17 000 a na infarkt myokardu 12 000 pacientů. To je víc než počet úmrtí na obávanou rakovinu. Podle posledních údajů jsou za tento stav zodpovědné z 90% tzv. ovlivnitelné rizikové faktory, mezi které patří již zmiňované poruchy metabolismu lipidů, zvýšené hodnoty triacylglycerolů v séru, vysoký krevní tlak, kouření a v neposlední řadě diabetes mellitus.

V souvislosti s těmito hrozbami je v první řadě velmi důležitá informovanost lidí, kteří mohou být potencionálními postiženými. Ti se musí v rámci prevence snažit vyvarovat chování, které by mohlo rozvoj onemocnění srdce a cév zapříčinit. Pokud však k rozvoji některé z nemocí dojde, je nutné dodržovat léčebné postupy ať už z strany lékaře tak i pacienta. Pak je možná dobrá prognóza, co možná největší zlepšení průběhu nemoci a snížení mortality.

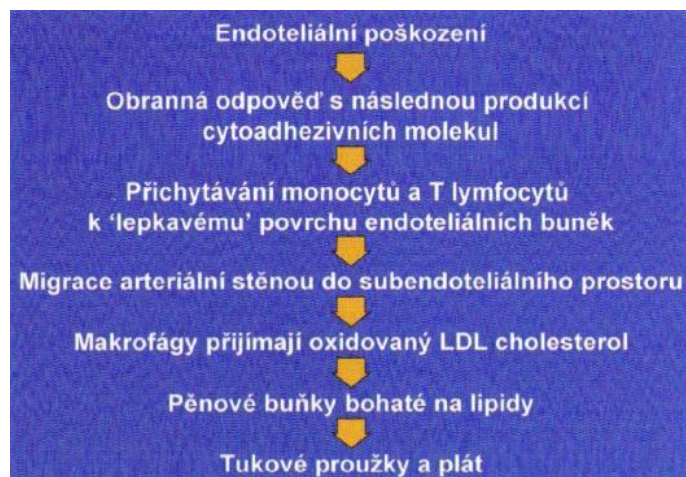
Tato bakalářská práce tedy byla zaměřena na popis patologických stavů, které definují metabolický syndrom se zaměřením především na aterosklerózu a diabetes mellitus.

2. ATEROSKLERÓZA

Rizikové faktory a ateroskleróza, která díky nim vzniká, představuje jeden z nejvýznamnějších zdravotních problémů západní civilizace. Jde o dlouhodobé onemocnění cévní stěny, které se klinicky manifestuje závažnými a častými komplikacemi, jako jsou ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin (Hassig et al 1996)

Ateroskleróza je multifaktoriální proces v cévní stěně, který postihuje převážně artérie. Dlouhá léta se na ní pohlíželo jako na mechanický děj charakterizovaný hromaděním tuků v cévách a posléze i jejich inkrustací kalcie. V posledních letech však došlo k výrazné změně a ateroskleróza je v současné době vnímána jako imunitně zánětlivý proces, který je odpovědí na poškození imunity. Současnou představu rozvoje aterosklerózy schematicky znázorňuje obr. 1.

Obrázek č.1: Schéma aterogeneze (Češka et al, 2006).



Ateroskleróza vzniká při zvýšeném obsahu lipoproteinů (kromě HDL) v krvi, případně působením vlivů dalších rizikových faktorů. Jestliže stěna krevních cév vstřebává nadměrné množství lipoproteinů, které jsou potom oxidovány, vytvářejí se v ní aterosklerotické či tukové pláty. Plát je postupně stále tlustší. Může se však také od vnitřní stěny cévy oddělit a bránit pak přítoku krve k životně důležitým orgánům. Pokles krevního zásobení srdce nebo mozku může vyvolat ischemickou chorobu srdeční s anginou pectoris a infarktem myokardu nebo cévní mozkovou příhodu či tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Při rozvoji aterosklerózy se uplatňuje řada tzv. rizikových faktorů, podporujících vlastní aterogenezi a mnohdy i trombogenezi. Oba tyto procesy se totiž uplatňují v patogenezi

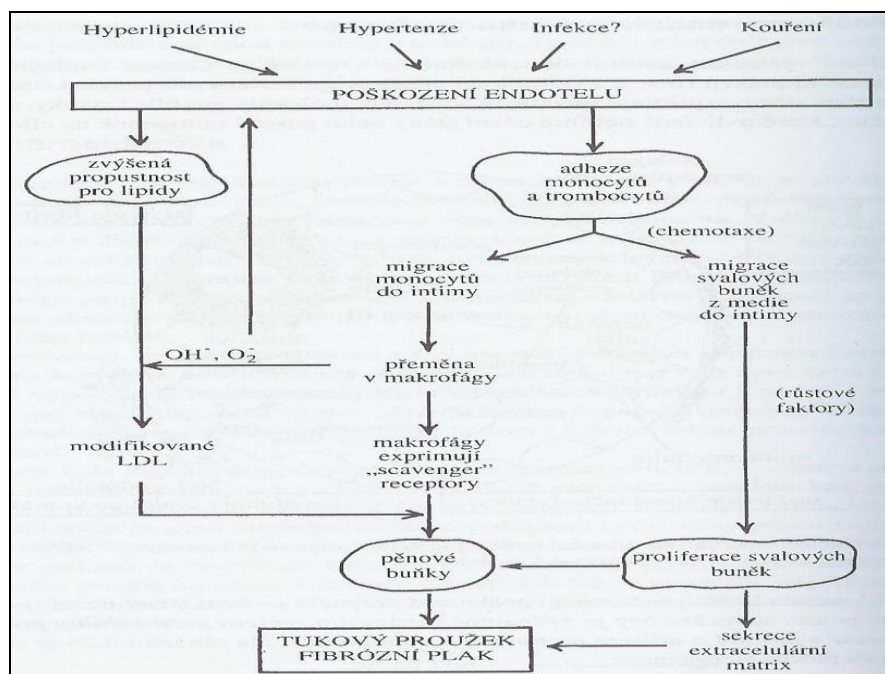
cévních onemocnění: ateroskleróza vede k postupnému zužování průsvitu cév a ke ztrátě nesmáčivého povrchu endotelové výstelky, zatímco trombus, vytvořený v tomto místě, pak vyvolá rychlý uzávěr cévy (Steinberg 2005).

2.1. PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY

Patogeneze aterosklerózy ještě není zcela objasněna. Za primární krok je ale považováno poškození endotelu. Endotel je tkáň tvořící jednovrstevnou výstelku všech krevních cév. Netvoří jen bariéru, která selektivně umožňuje nebo naopak znemožňuje transport látek mezi krví a tkáněmi, ale má i vlastnosti metabolické a sekreční. Poškození tohoto typu epitelu může být způsobeno mechanicky, chemicky, imunitně, degenerativně, imunologicky, metabolicky, infekčně apod. Každopádně porucha endotelu či jeho dysfunkce je prvním a velmi významným stádiem aterogeneze (obr. 2) (Ikeda & Shimada 2001).

Obrázek č.2: Schéma poškozování endotelu (převzato z webových stránek:

<http://www.obezita.cz/obezita/rizikove-faktory/diabetes-cukrovka/>)

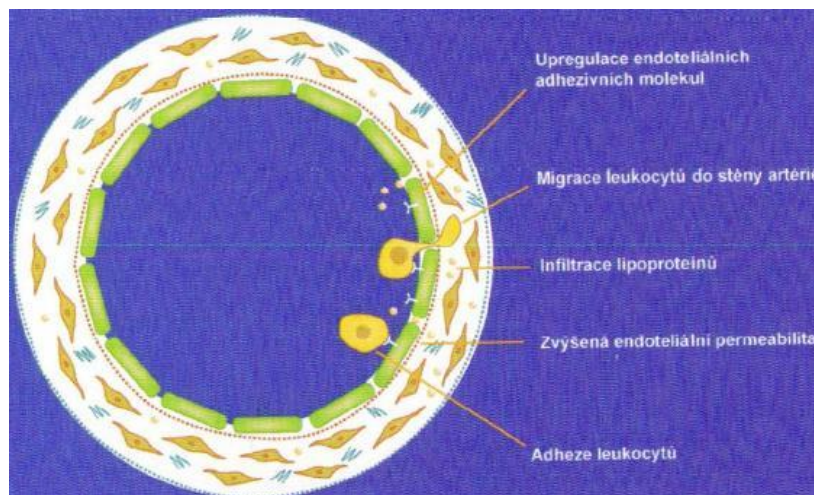


Reakcí na primární poškození endotelové tkáně jsou různé změny výstelky cév a tvorba plaků neboli lézí. I přes to, že ateroskleróza je považována za celkové onemocnění,

aterosklerotické léze se vyskytují pouze na specifických místech velkých a středně velkých arterií, tedy na místech s velkými mechanickými nároky. Nejčastěji postiženými tepnami jsou koronární arterie, hrudní aort, arteria poplitea, vnitřní karotické arterie tepny Willisova kruhu.

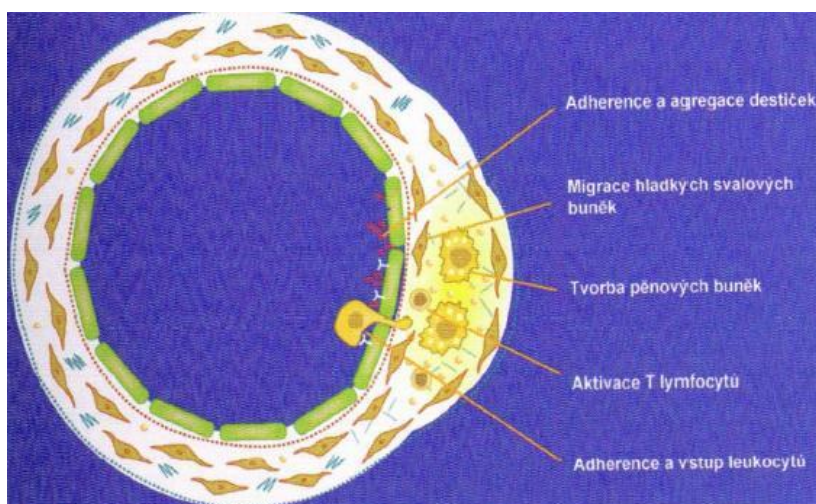
Mezi změny výstelky patří místní nahromadění lipidů a vazivové tkáně, adheze krevních destiček a bílých krvinek (obr. 3). Vše je doplněno změnami svaloviny cév. Monocyty v těchto místech pronikají do intimy a přeměňují se na makrofágy. Ty uvolňují kyslíkové radikály, především aniont superoxidu. Tyto sloučeniny mají na endotelové buňky velmi agresivní účinky a navíc blokují účinnost endoteliemi vytvářeného oxidu dusného na jeho cestě k samotné výstelce a k hladké svalovině cévy. Tím je zablokován i jeho účinek, zejména při inhibici adheze trombocytů a monocytů na endotel, stejně jako při antiproliferativním a vazodilatačním působení na cévu (Chlopicki & Gryglewski 2005).

Obrázek č.3: Změny výstelky cév během aterogeneze (Češka et al, 2006).



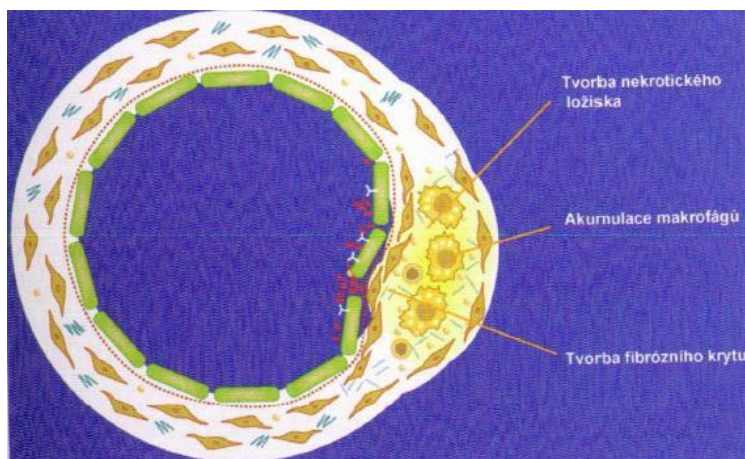
Již v rané fázi tohoto procesu dochází působením kyslíkových radikálů k oxidativní modifikaci přítomných LDL částic. Ty, takto upravené, poškozují endotel, indukují produkci adhezivních molekul a vyvolávají množování buněk cévní svaloviny. Makrofágy fagocytují velká množství LDL lipoproteinů a mění se na tzv. pěnové buňky. Současně je spouštěna chemokiny trombocytů a monocytů migrace hladkých svalových buněk z medie do intimy, kde dále dochází k jejich proliferaci (Boyle 2005). I z nich se vylučováním oxidovaných LDL částic stávají pěnové buňky. (obr. 4)

Obrázek č.4: Tvorba pěnových buněk v cévní stěně (Češka et al, 2006).



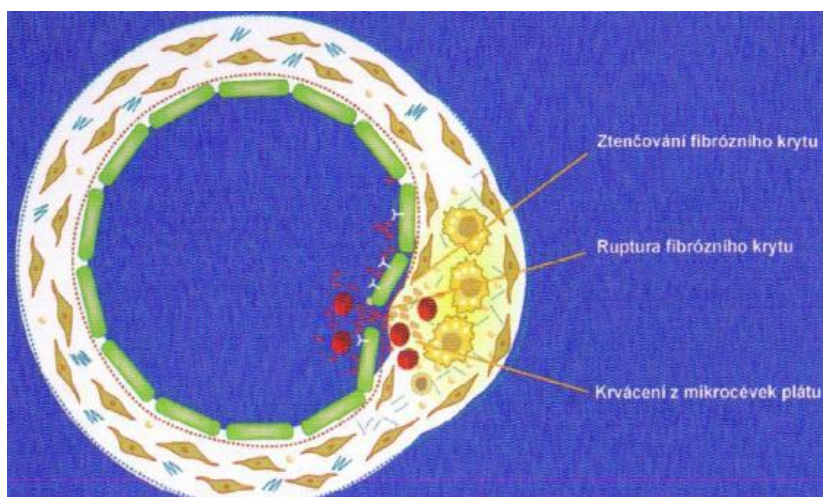
Následkem tvorby aterosklerotických plátů dochází k zužování průsvitu cévy (obr. 5). To může vést až k ischemii postiženého orgánu.

Obrázek č.5: Zužování průsvitu cévy způsobené tvorbou aterosklerotického plátu (Češka et al, 2006).



Dalšími následky jsou ztuhnutí cévní stěny, vznik trombů, které uzavírají zbylý průsvit a mohou způsobit embolizaci v periferním řečišti, dále krvácení do plátů a do cévní stěny. U takto poškozené stěny hrozí až ruptura a následné krvácení do okolní tkáně (obr. 6).

Obrázek č.6: Ruptura aterosklerotického plátu a následné krvácení (Češka et al, 2006).



2.2. FORMY ATEROSKLERÓZY

Z patologicko-anatomického hlediska jsou rozlišovány 3 základní formy aterosklerózy.

1. Časté léze, tukové proužky
2. Fibrózní a aterotomové pláty
3. Stádium komplikací, tzv. komplikované léze.

Tukové proužky (fatty streaks) jsou nejčastější a vyskytují se pravděpodobně u všech forem aterosklerózy (běžně již v dětském věku, dokonce i u novorozenců). Nejsou však zcela stabilním a definitivním poškozením cévní stěny. Během života se mohou nejen dále rozvíjet do dalších forem a rozšiřovat se, ale naopak mohou i zanikat. Tukové proužky se nachází především v intimně velkých cév. Makroskopicky tvoří ve výstelce cév proužky žluté barvy. Nezasahují do lumina cév, tudíž neovlivňují průtok krve. Jejich základními buněčnými elementy jsou pěnové buňky obsahující cholesterol. Ty vznikají buď z makrofágů, nebo z buněk hladké svaloviny. Další součástí těchto časných lézí jsou T-lymfocyty s antigenní výbavou CD-4 a CD-8 (Hakkinen et al 2000).

Fibrózní pláty (ateromy) jsou větší, obvykle ostře ohraničená ložiska ve stěně cév. Jsou tuhé až chrupavčité konzistence. Jejich barva je šedá, někdy až žlutá podle obsahu tuků. Vyklenují se do lumina cév a ztlušťují cévní stěnu, což vede k částečnému nebo úplnému

uzavření průsvitu postižené cévy. Ve fibrózních plátech jsou přítomny ve velkém množství především buňky hladkého svalstva a makrofágy v různém stupni přeměny na tukovou buňku. Většinou jsou tyto buňky přeplněny tukovými vakuolami. Ani zde nechybí lymfocyty. Tato směs buněk je uložena v matrix tvořené kolagenem a volnou zásobou tuku. Hlubší vrstvy těchto plátů mohou dokonce podléhat nekróze. Vzniklá ložiska pak mohou kalcifikovat a obsahovat krystaly cholesterolu.

Komplikované léze vznikají z fibrózních plátů masivní kalcifikací a především pak těžkými degenerativními změnami. Jejich struktura je zvředovatělá, popraskaná. Protože právě v těchto místech chybí buněčná výstelka cévní stěny, dochází zde k adhezi trombocytů, k jejich agregaci a k následnému vzniku trombózy. Ta může následně buď zvětšovat ateromový plát a vazivovatět nebo být příčinou náhlého z uzavěru cévy. Makroskopicky je komplikovaná léze podobná fibróznímu plátu, který je však změněn krevní zátkou a přítomností erytrocytů (Worthley et al 2000).

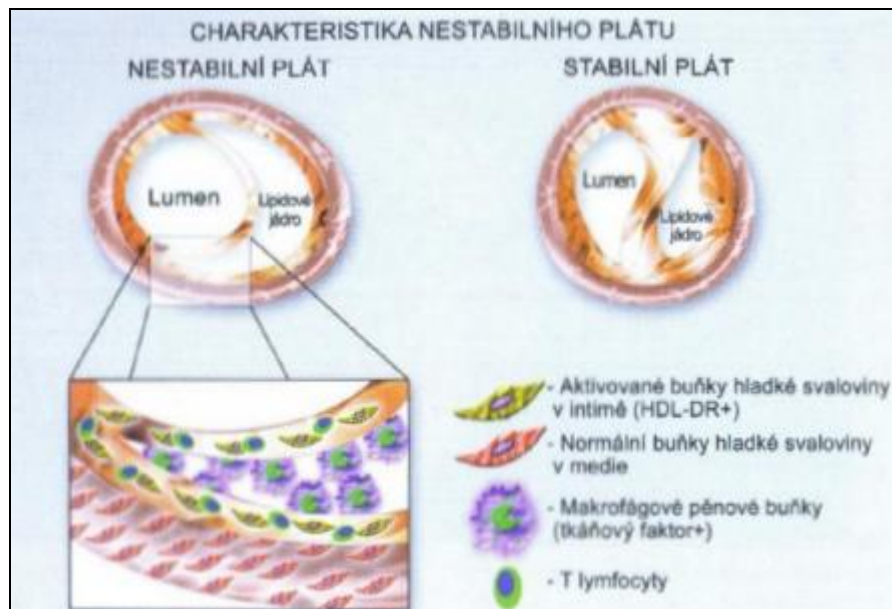
Toto rozdělení je v současné době postupně nahrazováno podrobnější klasifikací American Heart Association, které zahrnuje 6 aterosklerotických typů (tab. 1).

Tabulka č.1: Klasifikace aterosklerotických typů podle American Heart Association (Češka et al, 2006).

Nomenklatura a histologie	Typy lézí	Hlavní mechanismy růstu	Předčasný nástup	Klinická korelace	
Typ I (iniciální): izolované pěnové buňky z makrofágů		akumulace tuků	první dekáda	Klinicky němé	
Typ II (tukové proužky): intracelulární akumulace lipidů			třetí dekáda		
Typ III (přechodné): změny typické pro typ II, malá extracelulární depozita tuků			nárůst hladké svaloviny a kolagenu	čtvrtá dekáda	Klinicky němé nebo manifestní
Typ IV (aterom): změny typické pro typ II, extracelulární lipidové jádro					
Typ V (fibroaterom): lipidové jádro a pojivová vrstva, nebo vícenásobná lipidová jádra a pojivové vrstvy, nebo převážně kalcifikace, nebo převážně pojivo			trombóza, hematoma		
Typ VI (komplikované): defekt povrchu, hematoma - hemoragie, trombus					

Aterosklerotické pláty lze také rozdělit na pláty stabilní a nestabilní. Pro toto dělení je důležité složení a charakter plátu (obr. 7).

Obrázek č.7: Charakteristika nestabilního a stabilního aterosklerotického plátu (Češka et al, 2006)



Stabilní plát má malé lipidové jádro, ve kterém jsou obsaženy krystaly cholesterolu. Jádro obklopuje silný fibrózní kryt tvořený vysokým obsahem cholesterolu. Tento typ plátu nemá tendenci k prasknutí a následnému vytvoření trombozy, která by uzavřela lumen cévy. Naopak v něm probíhají reparativní procesy obnovující původní tkáň.

Oproti tomu je nestabilní plát na tuky bohatý. Jeho základ tvoří velké lipidové jádro obsahující estery cholesterolu. To ohraničuje tenký fibrózní kryt s nízkým obsahem kolagenu. Při okraji v místě raménka má tento plát tendenci praskat. V místě ruptury pak vzniká trombotický uzávěr. Ten se projeví akutní cévní příhodou nebo je zodpovědný za akutní koronární syndromy, nestabilní anginu pectoris a v neposlední řadě za vznik infarktu myokardu (Consigny 1995).

2.3. RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY

Jedním z největších témat současného výzkumu v oblasti aterosklerózy je zánět ve vztahu k tomuto onemocnění.

Hlavní spouštěcí mechanismy zánětu v aterogenezi jsou: 1. oxidované lipoproteiny

2. další dyslipidémie

3. hypertenze

4. diabetes

5. obezita

6. infekce.

◆ Oxidované lipoproteiny jsou částice, které jsou předpokladem oxidativní hypotézy aterogeneze. Jde o oxidativně modifikované LDL částice, uložené v intimě cévní stěny a tam navázané na proteoglykany. Takto modifikované lipidy mají vliv na genovou expresi v hladkých svalových buňkách intimy a v přilehlých buňkách endotelu. Výsledkem aktivace tohoto procesu je produkce adhezivních molekul, chemokinů, cytokinů (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin) a dalších mediátorů zánětu jak v makrofázích, tak i v buňkách stěny cév. Ty pak pomáhají zachycovat monocyty fagocytující lipoproteiny.

◆ Mezi oxidované částice mohou patřit nejen LDL, ale i VLDL a intermediální lipoproteiny, což již ale spadá do oblasti dalších dyslipidemií. Předpokládá se, že tyto částice mohou samy aktivovat zánětlivé funkce v buňkách endotelu. Naproti tomu HDL hrají roli nejen v transportu cholesterolu z periferie do jater, ale mají i vlastnosti antioxidační a působí i přímo protizánětlivě (Stehbens 2002).

◆ Pokud jde o hypertenzi, tak mezi ní a aterosklerózou je pravděpodobně oboustranným pojítkem právě zánět. I ten se totiž může na rozvoji hypertenze podílet (Schroeder et al 2003).

◆ Diabetes mellitus je v současnosti považován za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů. Hyperglykémie vede ke vzniku modifikovaných makromolekul, které následně zvyšují produkci cytokinů v endoteliálních buňkách (Virmani et al 2006).

♦ Obezita představuje predispozici k inzulinové rezistenci, diabetu a diabetické dyslipidémii. Na druhé straně navíc tuková tkáň sama produkuje cytokiny a tak se samostatně podílí na aterogenetickém procesu bez zprostředkovaného účinku (Cheng 2005).

♦ Infekce může být také významným stimulem pro zánět dále zapříčiňující aterosklerózu. V této souvislosti jsou často zmiňovány protilátky proti *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, viru herpes simplex, cytomegaloviru apod. Např. zvýšené hladiny protilátek proti *Chlamydia pneumoniae* byly v séru prokázány u 70% pacientů s akutním infarktem myokardu. Pasivní imunizace proti infekci touto bakterií zabránila až v 60% případů možnému reinfarktu (Durkalec & Hasik 1999).

Zdá se, že zánět představuje možný patofyziologický mechanismus pro rozvoj akutního koronárního syndromu a navíc se projevuje během celé doby aterogeneze. A právě z toho vyplývá snaha o využití zánětlivých markerů pro odhad rizika u konkrétních pacientů. Mezi vypovídající markery patří interleukin 6, tumor nekrotizující faktor alfa, adhezivní molekuly ICAM-1, P a E selektiny, bílkoviny kutní fáze, CRP, fibrinogen a amyloid (Notarbartolo 2005).

K tomu, že dojde ke vzniku či rozvoji projevů aterosklerózy, vede souhra genetických faktorů a vlivu vnějšího prostředí. Rizikové faktory pro vznik kardiovaskulárních onemocnění se zakládají již během nitroděložního života. Životní styl matky před těhotenstvím a hlavně během něho velmi ovlivňuje vyvíjející se plod. Stejně tak i chování rodičů po narození dítěte. Genetická část vlivů tedy určuje jen jakési hranice, ve kterých dochází k rozvoji aterosklerózy, kdežto faktory zevního prostředí ovlivňují konkrétní riziko uvnitř těchto hranic. Ovlivňujících genů existují stovky, avšak ty z nich, které u jednoho z pacientů mohou mít rozhodující vliv, mají jen malý význam v rámci celé populace.

Obecně je rizikový faktor jakási proměnná, která je při studiích statisticky významná a poukazuje na pozdější manifestaci choroby, aniž by musela být její příčinou. Tyto proměnné mohou přispívat ke vzniku aterosklerózy, podporovat usazování lipidů v cévní stěně, vyvolávat vznik trombózy nebo urychlovat projevy cévní nestability a nedostatečnosti. Lze říci, že rizikové faktory jsou okolnosti, které zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění, avšak nejsou jejich přímou příčinou. Všechny faktory je možno rozdělit dle několika hledisek. Nejobvyklejší je dělení na faktory ovlivnitelné a neovlivnitelné (Dandona et al 2003).

Neovlivnitelné rizikové faktory

- Věk
- Pohlaví
- Genetické predispozice

Ovlivnitelné rizikové faktory

- Hyperlipoproteinémie
- Kouření cigaret
- Arteriální hypertenze
- Diabetes mellitus
- Nedostatek tělesné aktivity
- Obezita
- Metabolický syndrom

- **Věk** – Protože je ateroskleróza procesem dlouhodobým, je jasné, že pravděpodobnost projevů této nemoci roste s věkem. Za rizikový věk se u ischemické choroby srdeční (ICHS) považuje u mužů 45 let a u žen 55 let.
- **Pohlaví** – **Výrazně** vyšší riziko aterosklerózy mají muži, i když i u žen se riziko po menopauze bez léčby estrogény zvyšuje. Příčinou tohoto jednoznačně prokázaného jevu je efekt estrogenu související s vyšší hladinou HDL-cholesterolu v těle žen (Luft 2002).
- **Genetické predispozice** jsou za hyperlipoproteinémie a následný možný rozvoj aterosklerózy zodpovědné z 50%. Jde o výsledek kombinovaného působení mnoha variant v několika genech. Nelze však zdůraznit, že by některé genetické varianty byly spojeny s HLP u mužů, nikoli však u žen a naopak. Rodinná anamnéza u ICHS je brána za pozitivní z hlediska předčasného výskytu aterosklerózy při výskytu infarktu myokardu nebo náhlé smrti otce nebo prvního mužského příbuzného ve věku pod 50 let. U matky je touto věkovou hranicí 65 let. Efekt genetických faktorů může rovněž záviset na příslušnosti k etnické skupině či na tělesné hmotnosti. Díky tomu všemu jsou studia souvislostí genetických vlivů a hladin plazmatických lipidů a tedy i rozvoje aterogeneze velice komplikované (Hassig et al 1996).
- **Hyperlipoproteinémie** je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů předčasné aterosklerózy. Jde o skupinu metabolických onemocnění charakterizovanou zvýšenými hladinami lipidů a lipoproteinů v krevní plazmě. Vyjadřuje současné zvýšení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu, snížení HDL-cholesterolu, hyperglyceridémii a změnu velikosti LDL částic. Tyto poruchy jsou zapříčiněny zvýšenou syntézou nebo sníženým

odbouráváním lipoproteinů, což jsou proteinové částice, které transportují cholesterol, triacylglyceroly a mastné kyseliny v plazmě (Lepor 2002).

Hyperlipoproteinémie probíhají většinou bezpříznakově. Při objektivních vyšetřeních je možný nález míst patologického ukládání tuků – tzv. xantelesmat v oblasti šlach, kůže a očních víček. Vypovídajícím je i tzv. arcus lipidoides corneae, což je bělavý kroužek v rohovce na vnějším okraji duhovky.

Podle doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu se nejčastěji hyperlipoproteinémie dělí na:

1. hypercholesterolémie
2. kombinované (smíšené) hyperlipidémie
3. hypertriacylglycerolémie.

Podle příčiny je možné dělit tuto skupinu onemocnění na:

- ◆ primární

- ◆ sekundární.

- ◆ Primární (familiární) hyperlipoproteinémie tvoří vysoké procento všech hyperlipoproteinémií. Je to geneticky podmíněné onemocnění, avšak k manifestaci genetické poruchy přispívají i faktory zevního prostředí a další choroby.

Nejzávažnější je familiární hypercholesterolémie, při které hladina krevního cholesterolu dosahuje hodnot až 15 mmol/l a více. Nemocný je postižen již od dětství a ještě před dosažením dospělosti trpí aterosklerózou a jejími projevy (ICHS, IM).

- ◆ Sekundární hyperlipoproteinémie vzniká jako důsledek základního onemocnění. Jeho působením se mění lipidový metabolismus a zvyšuje se hladina cholesterolu nebo triacylglycerolů v séru. Mezi základní onemocnění patří diabetes mellitus, snížená funkce štítné žlázy, chronická ledvinová nedostatečnost, nefrotický syndrom, alkoholismus, mentální anorexie aj. Jejich léčba odstraňuje nejen projevy samotné nemoci, ale i vyvolávající příčinu sekundární hyperlipoproteinémie (Yamamura 1993).

- **Kouření cigaret** je obvykle spojováno především s rakovinou plic, avšak tento zlovyk má velmi negativní vliv i na srdce a cévy. Cigaretový kouř není jen příčinou nádorového bujení, ale je také jedním z faktorů, které vedou k ucívání cév, čili k ateroskleróze. Výrazně zvyšuje výskyt ICHS i úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění. Všeobecně je ale známo, že velmi nepříznivě působí na celý lidský organismus.

- **Arteriální hypertenze** patří mezi nejdůležitější rizikové faktory. Vyjadřuje tlak krve v artériích vyšší než 140/90 mm Hg. Tento tlak velmi zatěžuje celý kardiovaskulární aparát a ten se následkem toho stává náchylnější nejen k rozvoji aterosklerózy.
- **Diabetes mellitus**, inzulinová rezistence, hyperinzulinismus i porušená glukózová tolerance jsou spojovány s dřívějším projevem aterosklerózy.
- **Obezita** se v nynější době považuje za jistou epidemii a to především v průmyslových zemích. Světová zdravotnická organizace (WHO) dokonce prohlásila obezitu za epidemické onemocnění 21.století. Obezita je definována jako nadměrné hromadění energetických zásob v podobě tuku. Nejedná se jen o estetický problém, ale především o nemoc! Obezita je komplexní multifaktoriální chronické onemocnění, zahrnující vztahy mezi faktory biologickými a psychologickými, prostředím a chováním jedince.
- Mezi **další rizikové faktory** patří např. vysoká hladina fibrinogenu v séru.

Pokud dojde k výskytu několika rizikových faktorů u jednoho jedince současně, jejich efekt se nesčítá, ale násobí.

K posouzení celkového kardiovaskulárního rizika je nutné vzít v úvahu všechny rizikové faktory, které se u daného pacienta vyskytují. K vyjádření úrovně tohoto rizika u daného pacienta se podle nových evropských doporučení používá pravděpodobnost (riziko) úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech. Podle úrovně rizika pacienty zařazujeme do dvou kategorií podle toho, jestli pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech je u nich $\geq 5\%$ (vysoké riziko), nebo $< 5\%$ (nízké až střední riziko).

3. DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus je důležitým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Jeho vztah k hyperlipoproteinémii (HLP) je v dnešní době dobře známý, avšak stále málo objasněný. HLP a diabetes se navzájem ovlivňují a vyskytnou-li se současně u jednoho pacienta, představují extrémní riziko (Pozzati & Abrignani 2004).

Definice DM je mnoho, neboť se nejedná o jednu chorobu, ale o syndrom (soubor příznaků). Nejlépe vystihuje podstatu tohoto onemocnění definice: DM je syndrom, který se rozvíjí na základě nedostatečného působení inzulínu, jeho základním společným rysem je hyperglykémie. Toto nedostatečné působení inzulínu může být způsobeno buď absolutním nedostatkem inzulínu či jeho chybnou funkcí při relativním nadbytku. Nebo také lze jednodušeji říci, že diabetes je stav chronické hyperglykémie vznikající jako následek řady faktorů zevních a genetických, které působí současně.

Většina přijaté potravy je v těle rozložena na jednoduchý cukr – glukózu, kterou za normálních okolností lidské tělo využívá jako zdroj energie. V těle je glukóza transportována krví. K tomu, aby ji mohly buňky využít, je potřeba hormon inzulín produkovaný slinivkou břišní. Bez něj buňky glukózu jako energetický zdroj využít nemohou.

Pokud nemá organismus k dispozici dostatek glukózy (tělo ji nemůže využít kvůli chybění inzulínu nebo snížené citlivosti buněk na inzulín, nebo např. při hladovění), využívá pro tvorbu energie tuky. V tom případě jsou produkovány odpadní látky – ketolátky. Organismus se ketolátek snaží zbavit zvýšeným vylučováním močí. Není ale schopen se zbavit všech těchto sloučenin. Ketolátky se začnou hromadit v organismu a způsobovat tzv. ketoacidózu (nadměrnou kyselost vnitřního prostředí – poměrně závažný stav). Ketoacidóza se vyskytuje většinou u diabetiků 1. typu (Groop et al 1993).

Chybějící účinek inzulínu vede v organismu ke vzestupu glykémie. Zvyšuje se jednak osmolalita vnitřního prostředí, jednak dochází k tomu, že je překročen renální práh pro glukózu – následně se rozvíjí osmotická diuréza. Polyurie a zvyšující se osmolalita vedou k žízní resp. dehydrataci, selže-li korekce s příjmem tekutin (typicky u osob vyššího věku). Při absolutním nedostatku inzulínu je zablokován vstup glukózy do periferních tkání, je odbržděna lipolýza a zvýšena glukoneogeneze a glykogenolýza. V krvi dochází k vzestupu

hladiny lipidů. I když v okolí je hyperglykémie, buňky svalové a tukové tkáně trpí nedostatkem glukózy (Perusicova & Haas 2004).

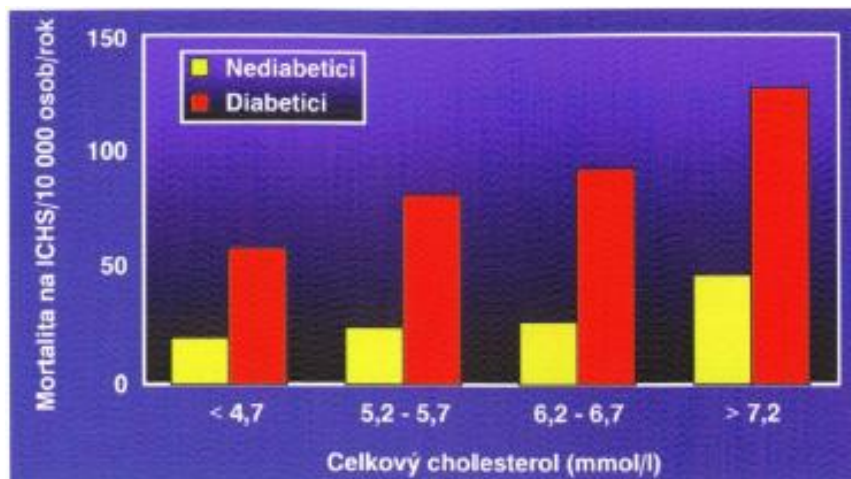
Možná by se také dalo říci, že „*Diabetes mellitus je kardiovaskulárním onemocněním se zvýšenou glykemií.*“

Graf č.1: Příčiny úmrtí u diabetiků (Češka et al, 2006).



Skutečně dvě třetiny diabetiků umírají na choroby srdce a cév. Např. DM 2. typu zvyšuje riziko ICHS 2-4krát, při čemž u žen diabetiček je riziko ICHS obecně vyšší. Navíc se z možných forem ICHS u diabetiků častěji vyskytují ty závažnější jako např. infarkt myokardu, u kterého je i vyšší úmrtnost, nebo náhlá smrt. Po první srdeční příhodě až 50% diabetiků do jednoho roku umírá a z toho polovina právě náhlou smrtí.

Graf č.2: Úmrtnost na ICHS v souvislosti s hladinou glykémie (Češka et al, 2006).



I riziko vzniku a rozvoje aterosklerózy u osob s diabetem 2. typu je několikanásobně vyšší, než u nediabetiků. Podle výsledků experimentálních, epidemiologických a intervenčních studií lze soudit, že velmi pravděpodobně existuje spojitost mezi rozvojem aterosklerózy a koncentracemi sérových lipidů. Výskyt hypertriacylglycerolémie u osob s diabetem 2. typu je 2-3x vyšší než u nediabetiků, naopak výskyt snížené hladiny HDL cholesterolu je 2x vyšší. Oproti tomu bývají zvýšené koncentrace LDL cholesterolu prakticky stejné u diabetiků a nediabetiků. Dobrá kompenzace metabolické odchylky zahrnuje vedle optimální kontroly glykémie normalizaci metabolismu tukových částic (Pozzati & Abrignani 2004).

3.1. DIABETICKÁ DYSLIPOPROTEINÉMIE (DLP)

To, jak je komplikované a komplexní odchýlení lipidového metabolismu u diabetika, nejpřesněji vystihuje pojem diabetická DYSLIPIDÉMIE. Tento pojem vypovídá o nerovnováze poměrů v celém tukovém metabolismu. Jsou to poruchy charakterizované patologicky zvýšenou nebo sníženou hladinou lipidů a lipoproteinů v plasmě. Vznikají důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic, které zajišťují plasmatický transport tukových látek (cholesterolu, triglyceridů, fosfolipidů a mastných kyselin) (Izkhakov et al 2003).

Základní charakteristiky diabetické DLP jsou:

- hypertriglyceridémie
- snížení hladiny HDL-cholesterolu
- normální nebo mírně zvýšený LDL-cholesterol
- zvýšení tzv. small dense LDL
- zvýšený apoB.

Z několika možností třídění DLP je v klinické praxi nejvíce rozšířena klasifikace Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 1992. Tato klasifikace dělí DLP do tří skupin (Del Pilar Solano & Goldberg 2005):

- Izolovaná hypercholesterolemie – zvýšení koncentrace celkového cholesterolu při normální koncentraci triglyceridů.
- Smíšená hyperlipidémie – současné zvýšení koncentrace celkového cholesterolu i triglyceridů.
- Izolovaná hypertriglyceridémie – zvýšení koncentrace triglyceridů při normální koncentraci celkového cholesterolu.

Dyslipoproteinémie při diabetu může být potencována:

- geneticky determinovanou hyperlipoproteinémií
- alkoholem
- renálním onemocněním
- hypothyreózou
- estrogeny.

Hlavním klinickým projevem DLP jsou klinické manifestace aterosklerózy v různých lokalizacích – především ICHS, cerebrovaskulární příhody a ICHDK. Jedná se o projevy pozdní, které jsou výsledkem dlouhodobého působení dyslipidémie. DLP s výraznou hypertriglyceridémií se mohou projevit také opakovanými atakami akutní pankreatitidy. Jinak jsou klinické projevy DLP poměrně chudé – zahrnují rozvoj arcus senilis corneae v mladším věku, xanthelesmata palpebrarum a kožní a šlachové xantomy (Mokelke et al 2005).

V preklinickém stadiu rozvoje aterosklerózy mohou být patrné šelesty nad velkými tepnami (především nad karotidami a stehenními tepnami) nebo oslabené periferní pulzace, může být také nález aterosklerotického postižení při neinvazivním (sonogram) nebo invazivním (angiogram) vyšetření tepenného systému.

3.2. TYPY DIABETU

Diabetes mellitus může probíhat ve dvou formách: DM typ 1 nebo DM typ 2.

3.2.1. Diabetes mellitus 1. typu (inzulín-dependentní diabetes mellitus, IDDM)

Toto onemocnění vzniká nejčastěji již v dětském věku, či věku do 35 let. Vzniknout však může i kdykoliv během života. Jde o absolutní nedostatek inzulínu, který se rozvíjí se na základě destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Pacienti s tímto typem onemocnění se stávají doživotně závislími léčbě inzulínem.

Nástup tohoto onemocnění bývá náhlý a poměrně dramatický a většinou se projevuje:

- abnormální žízní a suchostí v ústech
- častým močením
- značnou únavou / nedostatkem energie
- neustálým hladem
- náhlým úbytkem hmotnosti
- pomalým hojení ran
- opakujícími se infekcemi.

Příčinou je nejčastěji autoimunní reakce, kdy si sám organismus napadne a zničí buňky tvořící inzulín. Tato reakce se rozvíjí na základě genetické predispozice. Vyskytne-li se DM 2. typu i ve vyšších věkových skupinách, probíhá destrukce B-buněk obvykle pozvolněji, takže plná závislost na inzulínu se rozvíjí po měsících až několika letech. Takováto manifestace diabetu 1. typu se také označuje LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) (Kraegen et al 2001).

Dyslipoproteinémie u nemocných s diabetem typu 1 patří mezi důsledky nedostatku inzulínu. Diabetici, kteří mají při tomto onemocnění zavedenou inzulínovou léčbu s optimální hodnotou glykémie, mají hladiny plazmatických lipidů a lipoproteinů v normě. Pouze u některých mladých žen mohou být tyto parametry mírně zvýšené v oblasti LDL cholesterolu. I přes to je však velmi nutné evidovat veškeré výsledky vyšetření tukového metabolismu u diabetiků, protože populace nemocných s DM je velmi rizikovou skupinou,

pro kterou jsou cílové hodnoty cholesterolu, TAG a dalších lipoproteinů stanoveny nejpřísněji (Ginsberg 1996).

U pacientů se špatně kompenzovaným DM typu 1 je nejobvyklejší střední až těžká hyperglyceridémie. Lze tedy říci, že hladina triglyceridů dobře koreluje se stupněm dekompenzace cukrovky. Ani další odchylky ve spektru lipoproteinů nejsou výjimečné. Jedná se především o zvýšení IDL-lipoproteinů, LDL-cholesterolu a o snížení cholesterolu HDL. Izolovaná hypercholesterolémie se u DM 1. typu prakticky nenachází.

To, že při DM 1. typu dochází ke změnám v základním lipidovém a lipoproteinovém spektru – k hypertriglyceridémii, má dvě příčiny. Především je to nedostatek inzulínu s následnou deficiencí lipoproteinové lipázy a dále pak zvýšená produkce lipoproteinů bohatých na TAG (VLDL) v játrech. Sníženou aktivitu lipázy způsobuje zvýšená produkce jejího inhibitoru apoC-III v játrech. Díky němu je snížená clearance lipoproteinových částic bohatých na TAG (VLDL, IDL, chylomikrony), což může být podkladem pro vznik eruptivní xantomatózy nebo rizikem akutní pankreatitidy. Druhým důvodem hypertriglyceridémie u pacienta s DM 2. typu je zvýšená sekrece lipoproteinů obsahujících apoB a vysoké množství TAG (VLDL). I při tomto mechanismu má klíčovou roli inzulín. Ten je totiž důležitým inhibitorem lipolýzy v adipocytech a jeho nedostatek je spojen se zvýšenou nabídkou volných mastných kyselin. Jejich vysoká koncentrace je pak spolu se zvýšenou glykemií stimulem pro syntézu VLDL částic v jaterních buňkách. Další výraznou odchylkou v tukovém metabolismu u DM typu 1 je snížení hodnot HDL cholesterolu. Důvodem jejich nižších hladin je i zde snížená aktivita lipoproteinové lipázy. Na vzestup LDL má inzulín také přímý vliv. Pravděpodobně zvyšuje katabolismus těchto částic (Bar-On 1996).

Při diabetu 1. typu nedochází jen ke zvýšení či snížení jednotlivých frakcí lipoproteinů nebo koncentrace jednoho z lipidových parametrů. Možná je i změna ve složení lipoproteinových částic (poměry jednotlivých lipidů). Nálezy týkající se velikosti částic (LDL) nepatří mezi jednoznačné. Byly nalézány „velké lehké“ lipoproteiny (LDL), ale naopak i „malé denzní“ částice.

3.2.2. Diabetes mellitus 2. typu (noninzulín-dependentní diabetes mellitus, NIDDM)

a) bez obezity

b) s obezitou (většinou).

Tato častější forma diabetu se obvykle manifestuje až po 40. roku života a obvykle mívá typickou rodinnou anamnézu (bývá tedy podmíněna geneticky). Rozvíjí se v důsledku inzulinové rezistence nebo zpětné poruchy sekrece inzulinu (kvalitativní i kvantitativní). Příznaky onemocnění mohou být stejné jako u 1. typu, ale většinou jsou méně výrazné. Nástup diabetu 2. typu probíhá postupně, a proto se špatně rozpoznává. U některých pacientů se z počátku neobjevují žádné příznaky. Správná diagnóza je však bohužel často rozpoznána až po několika letech, kdy už se vyskytují různé komplikace (Urbanek & Rybka 1996).

I když je někdy k léčbě užíván inzulín, není na něm pacient životně závislý. Inzulinová sekrece totiž přetrvává nebo je dokonce zvýšená, avšak cílové orgány jsou vůči němu méně citlivé. Více než 80% pacientů s DM 2. typu trpí nadváhou, což může být spojeno s genetickými dispozicemi, ale i s přílišnou konzumací potravin a nedostatečným pohybem. Tento nepoměr mezi energetickým příjmem a výdejem způsobuje zvýšení koncentrace mastných kyselin v krvi a z toho plynoucí snížení spotřeby glukózy jako zdroje energie ve svalech a tukové tkáni. To vše má za následek inzulinovou rezistenci, která vede k intenzivnější tvorbě tohoto hormonu (Boden 2001).

Podobně jako u diabetu 1. typu je i u typu 2 podkladem dyslipoproteinémie především zvýšená produkce VLDL v játrech a porušená clearance částic bohatých na TAG v plazmě. Nadměrná produkce VLDL v játrech vyplývá ze zvýšené nabídky volných mastných kyselin při nadměrné lipolýze tukové tkáně, kterou reaguje organismus na nedostatek inzulinu. Nadměrná hladina VLDL pak blokuje tu cestu lipidového metabolismu, kterou jsou odbourávány částice bohaté na triglyceridy. Na špatném odbourávání lipoproteinových částic se navíc podílí i snížená hladina lipoproteinové lipázy v plazmě.

Nejčastější odchylkou v tukovém metabolismu je u DM typu 2 hypertriglyceridémie (50% případů). Dalšími charakteristickými nálezy jsou zvýšení IDL, snížení HDL cholesterolu a zvýšený výskyt „malých denzních“ VLDL a vysoce aterogenních „malých denzních“ LDL částic (Urbani et al 1994).

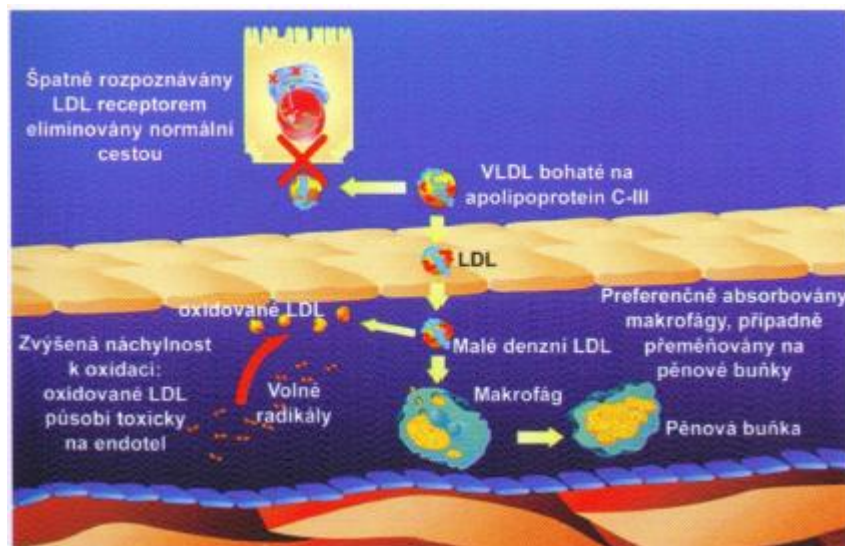
Vztah dyslipoproteinémie a rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků vyplývá ze dvou důvodů. Jedním z nich je modifikace lipoproteinů a tím druhým je jejich samotná rizikovost lipoproteinových částic.

3.2.3. „Small dense LDL“

Malé denzní částice „small dense“ částice, tzv.LDL-III jsou částice s velkým aterogenním potenciálem (Koba et al 2003). Jsou menší než 25nm a mají denzitu 1,04-1,06kg/l. Jejich aterogenita spočívá:

- ◆ ve snadnějším pronikání membránou
- ◆ v jejich špatném rozpoznávání a vychytávání cestou LDL receptorů
- ◆ ve snadnějším podléhání oxidaci, která zvyšuje jejich aterogenitu (obr. 8).

Obrázek č.8: Aterogenní působení „small dense“ částic (Češka et al, 2006).



3.4. MODIFIKACE LIPOPROTEINŮ

U diabetu lipoproteinů bývají částice modifikovány dvěma způsoby. Dochází buď k jejich glykaci nebo oxidaci. Tyto úpravy se podílí nejen na rozvoji aterosklerózy (modifikované LDL a HDL), ale také na celé řadě komplikací diabetu a dalších onemocnění.

3.3.1. Glykace

V případě neenzymatické glykosylace proteinových částic se vytváří zvláštní produkty zvané AGE.

Glykace proteinů včetně všech tříd lipoproteinů, je závislá na hladině glykémie a na poločase proteinů v plazmě. K modifikaci dochází primárně na lysinových zbytcích, ale také na dalších volných aminoskupinách. Glykace LDL částic v organismu blokuje jejich klasické odbourávání prostřednictvím LDL receptorů. Díky tomu se glykované LDL hromadí v plazmě anebo jsou odbourávány alternativní cestou scavengerových receptorů s následným vznikem pěnových buněk a formací aterosklerotických lézí. Při glykaci HDL lipoproteinů dochází ke vzniku celé řady abnormalit v HDL metabolismu. Za nejvýznamnější se považuje porušení zpětného transportu cholesterolu (Brown et al 2005).

3.3.2. Oxidace

Oxidace lipoproteinů je považována za rizikový faktor aterosklerózy u diabetiků i nediabetiků. Při hypertriglyceridémii, která se vyskytuje nejen u lidí s diabetem, je zvýšený výskyt malých denzních LDL částic. Ty mnohem snadněji podléhají právě oxidaci. Navíc i vysoká glykémie tuto modifikaci usnadňuje, stejně jako nedostatek vitamínu C, který je také u diabetiků nacházen. U nemocných s DM 2. typu bývá snížena i aktivita paraoxonázy, což je enzym působící ochranně a brání oxidaci LDL.

Volné kyslíkové radikály vznikají v makrofázích, endoteliálních buňkách i buňkách hladké svaloviny. Tento proces i proces peroxidace LDL lipoproteinů probíhá více aktivně

u diabetiků typu 2, u čerstvě zjištěného diabetu 1. typu a také při hyperglykémii (Williams & Fisher 2005).

3.4. RIZIKOVOST LIPIDŮ A LIPOPROTEINŮ

I když se u nemocných s diabetem můžeme setkat prakticky se všemi odchylkami lipidového a lipoproteinového spektra, za typickou odchylku lze považovat mírně zvýšený celkový a LDL-cholesterol a především kombinaci hypertriglyceridémie s nízkou hladinou HDL-cholesterolu. O tom, zda je samostatná hypertriglyceridémie pro vznik aterosklerózy či pro riziko předčasné manifestace ICHS významná, se stále ještě vede jistá konverzace.

Obecně lze říci, že různé lipidy představují různé riziko pro vznik a rozvoj aterosklerózy podle lokalizace. Vyšší riziko ICHS je spojováno se zvýšením koncentrace apolipoproteinu B a snížením hladiny apolipoproteinu A-I. Zcela zvláštní postavení má lipoprotein (a), který je na ostatních parametrech lipidového metabolismu nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy. Lp(a) má navíc důležitou úlohu v trombogenezi.

Tabulka č.3: Patofyziologické mechanismy působení lipidů na rozvoj aterosklerózy

Chylomikronové remnanty a IDL jsou aterogenní a cytotoxické
VLDL mají aterogenní potenciál, obsahují více cholesterolu než LDL
Zvyšuje se podíl „malých denzích LDL“
Při hypertriglyceridémii je navíc porušená fibrinolýza

4. SYNDROM INZULÍNOVÉ REZISTENCE

S tělesnou hmotností souvisí tzv. inzulinová rezistence. S postupujícím výzkumem je stále více prokazována svázanost všech symptomů metabolického syndromu X s inzulinovou rezistencí (IR), provázanou hyperinzulinemií (Ikoue et al 1996).

Je nepochybné, že syndrom IR narůstá s tělesnou hmotností, respektive se stoupajícím indexem tělesné hmotnosti. Mužský typ akumulace tuků se vyznačuje rychlou schopností doplňovat tukovou zásobu a rychle také z triacylglycerolů adipocytů uvolňovat tuk ve formě volných mastných kyselin. Po celou dobu historie lidského rodu, tedy až do doby relativně nedávné, představoval tento typ střídavé akumulace a uvolňování tuku výhodu. V době, kdy příjem potravy byl jen periodický, bylo výhodou tuk akumulovat a v případě potřeby ho uvolnit, zejména jako zdroj energie pro pracující svaly. Teprve moderní doba s přísunem energetických substrátů převyšujících jejich potřebu vede k dlouhodobé akumulaci viscerálního tuku, který je v daleko menší míře využíván pro pracující svaly. Z fylogenetické výhody se tak stává nevýhoda. Typická ženská akumulace tuku na hýždích a prsou nemá s kardiovaskulárním rizikem žádnou souvislost. Tento typ uloženého tuku se mnohem pomaleji štěpí na mastné kyseliny a glycerol. Představuje tak zásobní formu energetických substrátů především na dlouhé období gravidity.

U mužů stoupá paralelně s věkem index tělesné hmotnosti (BMI) a hladina inzulinu. U žen je tento jev patrný až v šestém deceniu, tedy v období klimaxu. V tomto období se také vyrovnává riziko DM2 a kardiovaskulárních onemocnění mezi muži a ženami. Paralelně s akumulací viscerálního tuku dochází k akumulaci tuku v játrech, přesněji řečeno v hepatocytech. Dochází k jaterní steatóze, která vzácně může vyústit i v jaterní cirhózu. Světlá steatotická játra jsou typická pro pacienty obézní a pro nemocné s DM2 (Ferrannini et al 1997).

Pokud je kosterní sval dostatečně zatěžovaný, jsou v něm mastné kyseliny rozkládány jako základní energetický substrát. Pokud však nedochází k významnému zatěžování kosterních svalů, jsou mastné kyseliny, respektive triacylglyceroly, v kosterním svalu akumulovány.

Moderní pohled na tukovou tkáň už není pohledem na pasivní těleso, na jakési *corpus adiposum abdominis*, ale na metabolicky i hormonálně velmi aktivní tkáň, která se sama

podílí svými metabolickými a hormonálními produkty na regulaci metabolismu. Na počátku devadesátých let byl popsán leptin, uvolňovaný tukovou tkání v závislosti na její mohutnosti. Podobně se chová i rezistin. Naopak adiponektin je vylučován méně, pokud stoupá množství abdominálního tuku (Baquer et al 2003)

Na tvorbu abdominálního tuku mají vliv i tzv. *knock-outované* geny. I ty mají svůj podíl na vzniku IR a diabetu, kterému lze předejít tehdy, pokud je příslušný gen vrácen.

Abdominální tuková tkáň je tedy významným aktivním prvkem, který má zachycovat z cirkulace triacylglyceroly, respektive mastné kyseliny, a ukládat je do triacylglycerolů adipocytů. Pokud k tomuto jevu dochází, abdominální tuk plní svoji roli a v cirkulaci se neobjevují zvýšené hladiny triacylglycerolů. Kosterní sval je schopen využít mastné kyseliny v závislosti na fyzické zátěži. Kosterní sval obsahuje většinu tělesných zásob glykogenu (glykogen však uvolňuje glukózu jen pro daný myocyt, nikoliv jako hepatocyt pro potřeby organismu) a podobné množství intramyocytárně uložených triacylglycerolů. Více pracující kosterní sval více rozkládá mastné kyseliny. Pokud dojde při sedavém způsobu života ke snížení metabolizace mastných kyselin kosterním svalem, a zejména tehdy, když abdominální tuk už další triacylglyceroly není schopen ukládat, dochází k tukové infiltraci myocytů svalu. Při tom je u obézních a u nemocných s DM2 zvýšený obsah tuku jak uvnitř, tak okolo svalových vláken. Za těchto okolností vážně transport glukózy do myocytů kosterního svalu a objevuje se porucha glukózové tolerance (Kohrt et al 1993).

Kosterní sval je významně závislý na oxidativní fosforylaci pro produkci energie. Při tom je u DM2 v kosterním svalu popsána mitochondriální dysfunkce. Mitochondrie je tedy základním místem tohoto procesu. U DM2 a u obezity ztrácí kosterní sval flexibilitu v přecházení mezi utilizací tukových a sacharidových energetických substrátů. Tato neflexibilita je zřejmě ve vztahu k akumulaci triacylglycerolů ve svalu, a představuje významný aspekt IR jak v kosterním svalu, tak na úrovni celého metabolismu.

Složení mastných kyselin v membránách buněk, fosfolipidech, tukové tkáni, svalech a dalších strukturách koresponduje se složením mastných kyselin potravy. Už více než deset let se ví, že dietní přísun tuku obsahujícího v triacylglycerolech nenasycené mastné kyseliny snižuje inzulínovou rezistenci (nasycené mastné kyseliny a především trans-mastné kyseliny IR zvyšují).

O inzulínovou rezistenci se jedná, jsou-li buňky nedostatečně citlivé na inzulín. Toho je v organismu sice dostatečné množství, ale buňky na něj nereagují. Z toho následně vyplývá nemožnost využití krevního cukru k tvorbě energie. Většinou jde o předstupeň vzniku cukrovky (Kusminski et al 2005).

Pochopení byť zjednodušených principů patofyziologie by mělo představovat základní vodítko pro diagnostiku, léčbu a prevenci. Jednoznačně je možné konstatovat, že rozumné snížení akumulace abdominálního tuku může představovat možnost částečného ovlivnění problému IR. Stejně tak je ale vhodné zvýšení svalové fyzické zátěže s cílem dosáhnout oxidace mastných kyselin ve svalu deponovaných. Při výběru potravin je vhodné snížit celkový energetický přísun, preferovat zdroje monoenových a polenových mastných kyselin před nasycenými a významně omezit přísun trans-mastných kyselin.

Za významný parametr, který nepřímo ukazuje na neschopnost správně metabolizovat tukové substráty (ať už uložením do tukové tkáně, anebo oxidací v kosterním svalu), je možné považovat plazmatické triacylglyceroly. Jejich hladina by měla být nejen indikátorem poruchy, ale i terapeutickým cílem. Z tohoto hlediska představují plazmatické triacylglyceroly významný metabolický parametr, jehož interpretace musí zahrnout komplexní pohled na metabolickou situaci nemocného.

V souvislosti s terapeutickými aspekty IR kromě dietních a pohybových opatření není možné vynechat problém antihypertenzní terapie, respektive jejího vlivu na IR. Beta-adrenolytika zhoršují IR, blokátory kalciového kanálu se z tohoto hlediska chovají poměrně neutrálně a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) citlivost na inzulín zlepšují. Sartany jsou v porovnání s ACE-inhibitory z tohoto hlediska zřejmě méně významné. Proto se v současnosti při léčbě hypertenze u osob s IR více kloníme k podávání ACE-I (Dzurik et al 1995).

5. METABOLICKÝ SYNDROM

Při udržování energetické rovnováhy v lidském organismu probíhá řada nikdy nekončících chemických reakcí. V některých se mění malé organické molekuly na jiné, které buňka potřebuje k syntéze makromolekul nebo k budování strukturních elementů. K tomu, aby tyto reakce mohly probíhat, je nutný značný přísun energie. Tu živočišné buňky čerpají z malých organických molekul, jako jsou glukóza a mastné kyseliny (v některých případech i z aminokyselin a ketolátek). Při jejich metabolické přeměně vzniká v konečné fázi voda a oxid uhličitý a potřebná energie (obr. 13). Energie se uvolňuje převážně jako chemická ve formě ATP a částečně i jako energie tepelná. Pro buňky je nejvíce potřebný dostatek (pool) ATP. Tyto labilní molekuly velice snadno uvolňují energii za vzniku ADP a jedné molekuly organického fosfátu.

Protože živočichové mohou mít k energii přístup nepravidelný, je období nedostatku překlenováno ukládáním látek, ze kterých je možno energii čerpat. Mastné kyseliny jsou ukládány jako mikrokapénky triglyceridů především v adipocytech. Glukóza se ukládá ve vysokomolekulárním rozvětveném polysacharidu glycerolu, umístěném v malých granulích v cytoplazmě hlavně jaterních a svalových buněk. Syntéza a odbourávání těchto zásobních molekul jsou velmi pečlivě regulovány podle potřeb organismu.

Protože v dnešní době energetický příjem neodpovídá energetickému výdeji lidskému organismu, energetické tukové zásoby v těle se postupně neúměrně zvyšují. Organismus dříve zvyklý spíše na chronické hladovění nebo na vyváženost příjmu a výdeje se nyní dostává do chronického přejídání a nadbytečná metabolická energie začíná škodit. Člověk je dostatečně vybaven na překonávání nedostatečného příjmu, ale proti nadbytečnému a neúčinnému příjmu je takřka bezbranný. Klinicky se tato nerovnováha projevuje jako metabolický syndrom (Tobe et al 2006).

V šedesátých letech popsali *Berson* a *Yallowová*, objevitelé radioimunoassaye pro inzulín, že existují diabetici relativně necitliví na podání inzulínu. V roce 1988 shrnul stanfordský profesor *Gerald Reaven* různá experimentální a epidemiologická data a podal první ucelenou koncepci metabolického syndromu, tehdy nazývaného jako syndrom X, také syndrom inzulínové rezistence a hyperinzulinémie. Přitom jednoznačně postuloval, že DM2, arteriální hypertenze a ischemická choroba srdeční jsou nemoci, které mají úzký vzájemný vztah (Wannamethee et al 2005).

Základní charakteristiky tohoto syndromu popsal *Reaven* jako:

- snížení transportu glukózy závislého na inzulinu
- porucha glukózové tolerance nebo diabetes mellitus
- hyperinzulinémie
- hypertriglyceridémie
- snížení plazmatického HDL-cholesterolu
- esenciální arteriální hypertenze.

K původním jednotkám popsaným *Reavenem* byly v dalších letech přidány ještě následující symptomy:

- viscerální obezita
- malé denzní částice LDL
- hyperurikémie
- postprandiální hyperlipidémie
- mikroalbuminurie
- zhoršení fibrinolýzy
- non-alkoholická steatohepatitida.

V roce 1999 byla podle WHO uvedena definice (obr. 11), podle které je základní podmínkou nálezní jedné ze tří komponent: diabetes typu 2 nebo snížená tolerance glukózy nebo prokazatelná rezistence na inzulin. Dále je nutná přítomnost alespoň dvou ze čtyř následujících stavů: abdominální obezita, arteriální hypertenze, mikroalbuminurie, dyslipidémie (Tobe et al 2006).

Obrázek č.9: Definice metabolického syndromu podle WHO (Češka et al, 2006).



V dnešní době je používána definice Amerického národního cholesterolového programu, podle kterého musí pacient splňovat alespoň 3 z následujících kritérií (Ascott-Evans 2005):

- obvod pasu u žen nad 88 cm, u mužů nad 120 cm
- krevní tlak nad 130/85 mm Hg
- glykémie nalačno nad 6,0 mmol/l
- triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l
- HDL-cholesterol pod 1,29 mmol/l u žen, pod 1,04 mmol/l u mužů.

V současnosti existuje ještě několik dalších definic tohoto syndromu. Ty však nejsou zdaleka jednotné a navzájem se liší, v některých případech ne zanedbatelně. Navíc několik metabolických společností nyní pracuje na definici nové. Ta by měla vycházet z abdominální obezity jako základního diagnostického kritéria samozřejmě s ohledem na rozdíly v různých částech světa.

Na počátku třetího tisíciletí jsou podle komplexnější představy do metabolického syndromu zahrnovány základní charakteristiky:

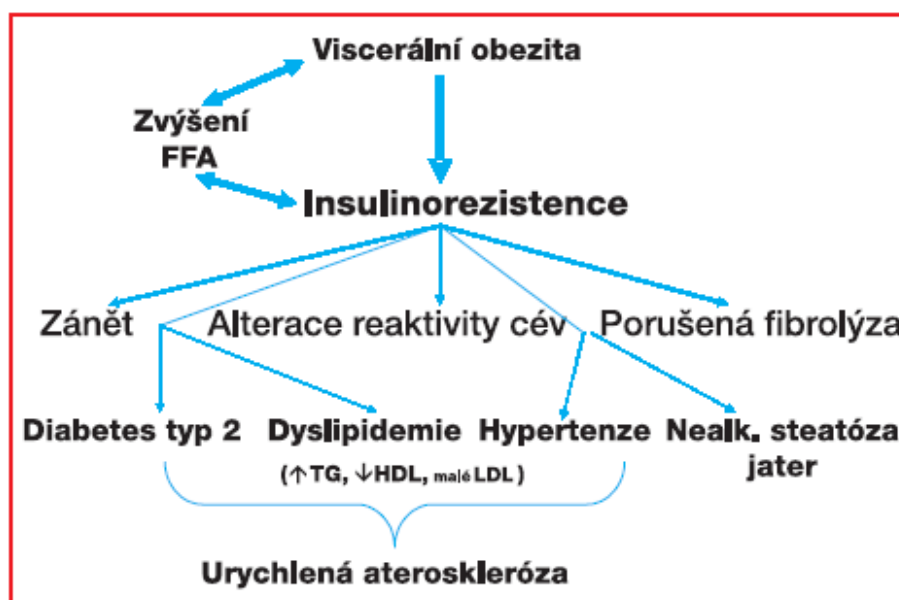
- inzulínová rezistence
- dyslipoproteinémie
- hypertenze
- obezita centrálního typu
- hyperurikémie
- mikroalbuminémie
- hyperfibrinogenémie
- zvýšení PAI-1.

Metabolický syndrom je tedy komplex poruch a onemocnění se vzájemnými složitými vztahy. Lze o něm hovořit s celou řadou synonym: metabolický syndrom, mnohočetný metabolický syndrom, syndrom inzulínové rezistence, syndrom X, smrtící kvarteto, Reavenův syndrom, familiární dyslipidemická hypertenze (Fonseca 2005).

Syndrom X ovlivňuje řadu metabolických drah, signálních transdukcí i patofyziologických systémů. Jeho klinické projevy jsou mnohotvárné. U konkrétního jedince

se mohou jednotlivé složky vyskytovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět (obr. 12). S postupujícím věkem jich přibývá.

Obrázek č.10: Účast inzulinové rezistence v Syndromu X (Češka et al, 2006).

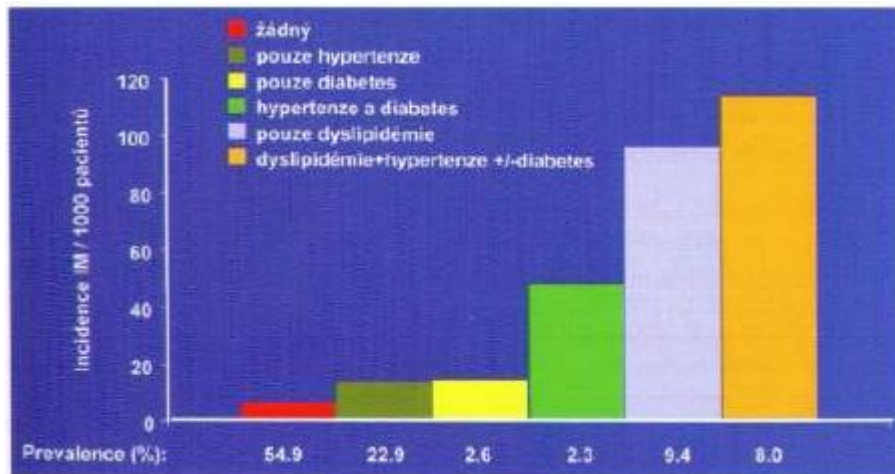


Etiopatogeneze metabolického syndromu je velmi složitá a uplatňuje se v ní mnoho látek. Charakteristický lipidogram tohoto onemocnění představují především zvýšené triglyceridy a snížení HDL-cholesterolu. Abnormality lipoproteinového metabolismu jsou výsledkem snížené senzitivity k inzulinu a jsou vysvětlovány především zvýšenou produkcí VLDL částic v játrech. Klinické hledisko poukazuje na to, že u diabetu 1. typu dochází obvykle po kompenzaci cukrovky prakticky k úplné normalizaci lipidového a lipoproteinového metabolismu. U diabetu typu 2 se dyslipidémie zlepšuje, ale většina odchylek i přes intenzivní léčbu přetrvává. I tento nálezný tedy podporuje představu významného podílu inzulinové rezistence na rozvoji DLP (Ferrannini 2006).

Společnou vlastností metabolického syndromu je zvýšená rizikovost pro vznik koronárních příhod ve srovnání s jednotlivými klinickými obrazy, které ho tvoří. Je však zcela zřejmé, že jednotlivé klinické obrazy jako hypertenze, diabetes mellitus, ale také obezita či poruchy lipidového metabolismu, zařazované do metabolického syndromu, mohou sami o sobě představovat velké riziko pro vznik kardiovaskulárního onemocnění, a to aniž by byly sdruženy do tzv. metabolického syndromu podle jakékoli definice (obr. 13). Velkou nevýhodou definic je totiž to, že jednotlivé parametry, podle nichž se na přítomnost

metabolického syndromu usuzuje, mají stejnou hodnotu a jejich význam pro diagnózu syndromu X a zejména jeho rizika pro vznik onemocnění srdce a cév není odlišen (Gazzaruso et al 2006).

Graf č.3: Zvyšování rizika kardiovaskulárních chorob (Češka et al, 2006)



Právě pro samostatnost jednotlivých onemocnění, je nutné při léčbě metabolického syndromu ovlivňovat všechny faktory.

6. ZÁVĚR

Tato bakalářská práce byla zaměřena na popis patologických stavů, které definují metabolický syndrom. Hlavním cílem bylo popsat aterosklerózu a diabetes mellitus jako hlavní onemocnění, které určují závažnost metabolického syndromu.

V poslední době se stále zvyšuje počet diagnóz zařazovaných pod pojem metabolický syndrom (např. syndrom polycystických ovarií, nealkoholická stenóza jater, různé nádory a další patologie). Samozřejmě je, že je diagnostika závislá na použitých kritériích.

Metabolický syndrom jako takový je tedy multifaktoriální onemocnění, které vzniká na patofyziologickém podkladu obezity a inzulínové rezistence. Hlavním kritériem pro jeho definici jsou tedy abdominální obezita, hypertriacylglycerolemie, snížená hladiny HDL cholesterolu, hypertenze a glykémie na lačno.

Ateroskleróza jako onemocnění charakterizované dyslipoproteinemií s následnými degenerativními změnami v cévách je jedním ze základních příčin vysoké mortality pacientů, kteří jsou diagnostikováni metabolickým syndromem. Také diabetes mellitus jako onemocnění charakterizované poruchou metabolismu lipoproteinů, cukrů a proteinů hraje zásadní roli v jeho patogenezi.

Protože jednotlivé klinické obrazy zařazované do metabolického syndromu samostatně představují velké riziko pro život pacienta, je nutné je jako samostatné jednotky také léčit. Je potřeba snižovat arteriální hypertenzi, ovlivňovat dyslipidémii, léčit obezitu a optimálně kompenzovat diabetes. Kromě již běžně užívaných léků při terapii syndromu X (hypertenze: ACE inhibitory, Ca antagonisté a centrálně působící antihypertenziva, DM: metformin a glitazony, HLP/DLP: statiny, fibráty, jejich kombinace) je možné použití nové molekuly, která ovlivňuje několik faktorů metabolického syndromu současně. Jde o blokátor endokanabinoidního systému v mozku. Ten je jednak antiobezikem, dále má významný hypolipidemický účinek a vede ke zlepšování kompenzace diabetu.

Během života onemocní skupinou nemocí souhrnně označovanou jako metabolický syndrom přes 60 % populace. Hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipoproteinémie a obezita patří totiž k nejčastějším onemocněním u nás, v Evropě i v Severní Americe. Tato skupina onemocnění je významnou příčinou úmrtí ve všech vyspělých státech a její frekvence výrazně stoupá i v rozvojových zemích a je tudíž nutné se prevencí, výzkumem a léčbou metabolického syndromu zabývat.

7. SEZNAM ZKRATEK

ACTH	adrenokortikotropní hormon
apo	apolipoprotein
BMI	Body Mass Index- hmotnostní index
CD-4	antigenní struktury na povrchu T-lymfocytů
CD-8	antigenní struktury na povrchu T-lymfocytů
CPO	celkový periferní odpor
CRP	C- reaktivní protein
DLP	dyslipoproteinémie
DM	diabetes mellitus
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoproteins)
HLP	hyperlipoproteinémie
ICAM-1	cytokiny
IDL	intermediální lipoproteiny (intermediate density lipoproteins)
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
IR	inzulínová rezistence
LDL	lipoteiny o nízké hustotě (low density lipoproteins)
Lp(a)	lipoprotein a
MK	mastné kyseliny
MS	metabolický syndrom
MSV	minutový srdeční výdej
TAG	triacylglyceroly (triglyceridy)
TAI	tranzitorní ischemická ataka
VCAM-1	cytokiny
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins)
WHO	Světová zdravotnická organizace

8. SEZNAM LITERATURY

- Ascott-Evans, B. H. (2005) The metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease. *Sadj.* **60**: 122, 127
- Baquer, N. Z., Sinclair, M., Kunjara, S., Yadav, U. C., McLean, P. (2003) Regulation of glucose utilization and lipogenesis in adipose tissue of diabetic and fat fed animals: effects of insulin and manganese. *J Biosci.* **28**: 215-221
- Bar-On, H. (1996) Diabetic dyslipidemia: effects of diabetes control, diet and drug therapy. *Isr J Med Sci.* **32**: 397-406
- Boden, G. (2001) Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **30**: 801-815, v
- Boyle, J. J. (2005) Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol.* **3**: 63-68
- Brown, B. E., Dean, R. T., Davies, M. J. (2005) Glycation of low-density lipoproteins by methylglyoxal and glycolaldehyde gives rise to the in vitro formation of lipid-laden cells. *Diabetologia.* **48**: 361-369
- Consigny, P. M. (1995) Pathogenesis of atherosclerosis. *AJR Am J Roentgenol.* **164**: 553-558
- Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Bandyopadhyay, A. (2003) The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* **88**: 2422-2429
- Del Pilar Solano, M., Goldberg, R. B. (2005) Management of diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **34**: 1-25, v
- Durkalec, J., Hasik, J. (1999) [Infection hypothesis for the pathogenesis of atherosclerosis--caused by Chlamydia pneumoniae?]. *Przegl Lek.* **56**: 299-301
- Dzurik, R., Spustova, V., Oksa, A. (1995) Influence of ACE inhibition on insulin resistance. *Nephrol Dial Transplant.* **10**: 2373
- Ferrannini, E. (2006) Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* **38**: 42-51
- Ferrannini, E., Natali, A., Capaldo, B., Lehtovirta, M., Jacob, S., Yki-Jarvinen, H. (1997) Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension.* **30**: 1144-1149

- Fonseca, V. A. (2005) The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. **7**: 61-72
- Gazzaruso, C., Solerte, S. B., De Amici, E., Mancini, M., Pujia, A., Fratino, P., Giustina, A., Garzaniti, A. (2006) Association of the metabolic syndrome and insulin resistance with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. **97**: 236-239
- Ginsberg, H. N. (1996) Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes*. **45 Suppl 3**: S27-30
- Groop, L. C., Widen, E., Ferrannini, E. (1993) Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia*. **36**: 1326-1331
- Hakkinen, T., Karkola, K., Yla-Herttuala, S. (2000) Macrophages, smooth muscle cells, endothelial cells, and T-cells express CD40 and CD40L in fatty streaks and more advanced human atherosclerotic lesions. Colocalization with epitopes of oxidized low-density lipoprotein, scavenger receptor, and CD16 (Fc gammaRIII). *Virchows Arch*. **437**: 396-405
- Hassig, A., Wen-Xi, L., Stampfli, K. (1996) The pathogenesis and prevention of atherosclerosis. *Med Hypotheses*. **47**: 409-412
- Hedblad, B., Jonsson, S., Nilsson, P., Engstrom, G., Berglund, G., Janzon, L. (2002) Obesity and myocardial infarction--vulnerability related to occupational level and marital status. A 23-year follow-up of an urban male Swedish population. *J Intern Med*. **252**: 542-550
- Cheng, T. O. (2005) Obesity, like atherosclerosis, starts early in life. *Bmj*. **331**: 1145
- Chlopicki, S., Gryglewski, R. J. (2005) Angiotensin converting enzyme (ACE) and HydroxyMethylGlutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors in the forefront of pharmacology of endothelium. *Pharmacol Rep*. **57 Suppl**: 86-96
- Ikeda, U., Shimada, K. (2001) Pleiotropic effects of statins on the vascular tissue. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. **1**: 51-58
- Ikoue, I., Takahashi, K., Katayama, S. (1996) [The impaired glucose tolerance in the pathogenesis of dyslipidemia]. *Nippon Rinsho*. **54**: 2672-2678
- Izkhakov, E., Meltzer, E., Rubinstein, A. (2003) Pathogenesis and management of diabetic dyslipidemia. *Treat Endocrinol*. **2**: 231-245
- Koba, S., Hirano, T., Murayama, S., Kotani, T., Tsunoda, F., Iso, Y., Ban, Y., Kondo, T., Suzuki, H., Katagiri, T. (2003) Small dense LDL phenotype is associated with

- postprandial increases of large VLDL and remnant-like particles in patients with acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. **170**: 131-140
- Kohrt, W. M., Kirwan, J. P., Staten, M. A., Bourey, R. E., King, D. S., Holloszy, J. O. (1993) Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes*. **42**: 273-281
- Kraegen, E. W., Cooney, G. J., Ye, J. M., Thompson, A. L., Furler, S. M. (2001) The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. **109 Suppl 2**: S189-201
- Kusminski, C. M., McTernan, P. G., Kumar, S. (2005) Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. **109**: 243-256
- Lepor, N. E. (2002) Triglycerides and coronary atherosclerosis: implications for treatment of mixed dyslipidemias. *Rev Cardiovasc Med*. **3**: 63-66
- Luft, F. C. (2002) Estrogen and atherosclerosis. *J Mol Med*. **80**: 133-134
- Mokelke, E. A., Dietz, N. J., Eckman, D. M., Nelson, M. T., Sturek, M. (2005) Diabetic dyslipidemia and exercise affect coronary tone and differential regulation of conduit and microvessel K⁺ current. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **288**: H1233-1241
- Notarbartolo, A. (2005) [Pathogenesis of atherosclerosis by "cholesterol" or "inflammation": a true or fictitious dilemma]. *Ann Ital Med Int*. **20**: 63-68
- Perusicova, J., Haas, T. (2004) [Rosiglitazon in treatment of Type II diabetes mellitus--experience of diabetologists in the Czech Republic. Part I: compensation of diabetes, sugar metabolism]. *Vnitr Lek*. **50**: 818-824
- Pozzati, A., Abrignani, M. G. (2004) [Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus]. *Ital Heart J*. **5 Suppl 4**: 7S-11S
- Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., Prineas, R. J., Evans, G. W., Heiss, G. (2003) Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. **42**: 1106-1111
- Stehbens, W. E. (2002) Relevance of hypercholesterolemia to fetal and pediatric atherosclerosis. *Pediatr Pathol Mol Med*. **21**: 259-278
- Steinberg, D. (2005) Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J Lipid Res*. **46**: 179-190
- Tobe, K., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., Kadowaki, T. (2006) [Pathogenesis of metabolic syndrome]. *Seikagaku*. **78**: 208-220
- Urbanek, R., Rybka, J. (1996) [Diabetic dyslipidemia and its treatment]. *Vnitr Lek*. **42**: 26-30

- Urbani, A., Repeti, M., Barbaro, D., Bassano, G., Bernini, F., Boldrin, M., Crestini, A. M., Lombardo, M., Marino, O. (1994) [Incidence and type of dyslipidemia in a diabetic population]. *Clin Ter.* **144**: 237-240
- Virmani, R., Burke, A. P., Kolodgie, F. (2006) Morphological characteristics of coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *Can J Cardiol.* **22 Suppl B**: 81B-84B
- Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Shaper, A. G., Rumley, A., Lennon, L., Whincup, P. H. (2005) The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis.* **181**: 101-108
- Williams, K. J., Fisher, E. A. (2005) Oxidation, lipoproteins, and atherosclerosis: which is wrong, the antioxidants or the theory? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **8**: 139-146
- Worthley, S. G., Helft, G., Zaman, A. G., Fuster, V., Badimon, J. J. (2000) Atherosclerosis and the vulnerable plaque--pathogenesis: Part I. *Aust N Z J Med.* **30**: 600-607
- Yamamura, T. (1993) [Primary hyperlipoproteinemia]. *Nippon Rinsho.* **51**: 2182-2189

OBSAH

1. Úvod	1
2. Ateroskleróza	3
2.1. Patogeneze aterosklerózy	4
2.2. Formy aterosklerózy	7
2.3. Rizikové faktory aterosklerózy	10
3. Diabetes mellitus	15
3.1. Diabetická dyslipoproteinémie	17
3.2. Typy diabetu	19
3.2.1. Diabetes mellitus typ 1	19
3.2.2. Diabetes mellitus typ 2	20
3.2.3. Small dense LDL	22
3.3. Modifikace lipoproteinů	22
3.3.1. Glykace	23
3.3.2. Oxidace	23
3.4. Rizikovost lipidů a lipoproteinů	24
4. Syndrom inzulínové rezistence	25
5. Metabolický syndrom	28
6. Závěr	33
7. Seznam zkratk	34
8. Seznam použité literatury	35