

saa Slovenská Asociácia Aterosklerózy

AtheroEDUC 2009 – projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

Rizikové faktory rozvoja aterosklerózy: lipidy a ich vzťah k ateroskleróze

MUDr. Branislav Vohnout, PhD.¹, doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.²

¹ Research laboratories, Catholic University of the Sacred Heart, Campobasso, Taliansko

² Národné referenčné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie Slovenskej zdravotníckej univerzity a Metabolické centrum K. Rašlovej, spol. s r.o. Bratislava

Epidemiologické štúdie v priebehu posledných 50-tich rokov poukázali na množstvo rizikových faktorov aterosklerózy. Úloha lipidov spolu v ostatnými hlavnými rizikovými faktormi v ateroskleróze bola potvrdená experimentálnymi, epidemiologickými a klinickými dôkazmi. Potvrdenie nových rizikových faktorov vo vzťahu ku kauzalite alebo predikcii kardiovaskulárneho rizika vyžaduje ďalšie dôkazy pre väčšinu týchto faktorov.

Kľúčové slová: ateroskleróza, rizikový faktor, cholesterol, lipidy, zápal.

Risk factors of atherosclerosis: lipids and their relation to atherosclerosis

Participation of lipids together with other major risk factors of atherosclerosis was confirmed by experimental, epidemiological and clinical evidence, however, additional evidence is needed to confirm role of new risk factors in causality or prediction of cardiovascular risk for majority of the new factors.

Key words: atherosclerosis, risk factor, cholesterol, lipids, inflammation.

Via pract., 2009, roč. 6 (3): 116–119

Úvod

Ateroskleróza je chronické ochorenie, ktoré z morfológického hľadiska môžeme charakterizovať ako výskyt fokálnych lézií vo veľkých a stredne veľkých elastických a muskulárnych artériách (aorta, koronárne, femorálne a karotické artérie) (1). Klinicky sa môže prejavovať **rozvojom stabilnej námahovej angíny pectoris** alebo **klaudikáciami**. Alternatívne sa môže po prvýkrát klinicky prejavovať oveľa dramatickejšie, napr. ako **infarkt myokardu** (IM) alebo **cerebrovaskulárna príhoda**. U niektorých jedincov sa ateroskleróza nemusí klinicky manifestovať aj napriek prítomnosti rozsiahlych aterosklerotických zmien nájdených *post mortem* (2).

Ateroskleróza predstavuje rôznorodú kombináciu zmien lokalizovaných v intíme artérií,

ktoré vyúsťujú do lokálnej kumulácie lipidov, ďalších komponentov krvi a fibrózneho tkaniva, s následnými zmenami aj v médií cievnej steny. Tieto zmeny sú výsledkom interakcie metabolických i štrukturálnych vlastností cievnej steny, krvných komponentov a hemodynamickými silami (3).

Úloha hypercholesterolémie ako hlavného príčinného faktora rozvoja aterosklerózy bola potvrdená experimentálnymi, epidemiologickými a klinickými dôkazmi. Avšak v súčasnosti máme poznatky o tom, že zápalový proces zohráva ústrednú úlohu v procese vzniku a rozvoja aterosklerózy a hypercholesterolémia spolu s ostatnými tradičnými rizikovými faktormi môže iniciovať a podporovať zápalovú odpoveď. **Aterosklerózu** tak možno pokladať za **lipidmi podmienené zápalové ochorenie**.

Rizikové faktory aterosklerózy

Rizikový faktor je zvyčajne definovaný ako faktor spojený s ochorením alebo klinickým stavom a s predpokladom úlohy v patogenéze tohto stavu alebo ochorenia (4). Na to, aby sa rizikový faktor mohol považovať aj za kauzálny, však musí (aj keď v určitej flexibilnej miere) spĺňať sériu istých kritérií. Tými sú sila asociácie, efekt závislý od dávky, časový vzťah medzi príčinou a následkom, konzistentnosť nálezov, biologická plauzibilita, koherencia dôkazu a špecifická asociácie (5). Hlavné známe identifikované kardiovaskulárne rizikové faktory (dyslipidémia, artérová hypertenzia, diabetes mellitus (DM) a fajčenie) spĺňajú väčšinu uvedených kritérií. Avšak úloha iných rizikových faktorov musí byť potvrdená ďalšími významnými dôkazmi. Epidemiologické štúdie v priebehu posledných

Tabuľka 1. Genetické a environmentálne faktory spojené s aterosklerózou a ischemickou chorobou srdca (6, upravené).

Faktory s významnou genetickou zložkou
Zvýšená hladina LDL-C/VLDL-C
Znížená hladina HDL-C
Zvýšená hladina Lp(a)
Artériová hypertenzia
Hyperhomocysteinémia
Pozitívna rodinná anamnéza
DM a obezita
Zvýšené hladiny hemostatických faktorov
Depresia a iné poruchy správania
Pohlavie (mužské)
Systémový zápal
Metabolický syndróm
Environmentálne faktory
Diéta s vysokým obsahom lipidov
Fajčenie
Nízka hladina antioxidantov
Nedostatok fyzickej aktivity
Infekčné agensy

50-tich rokov poukázali na množstvo rizikových faktorov aterosklerózy. Dajú sa rozdeliť na faktory s významnou genetickou zložkou a na tie, ktoré majú významnejšiu environmentálnu zložku.

Dedičnosť aterosklerózy (jej časť vysvetľovanú genetikou) vo viacerých štúdiách presahovala 50 % (6). Populačné migračné štúdie zase jednoznačne ukazujú, že environmentálne faktory vo veľkej miere vysvetľujú rozdiely v incidencii tohto ochorenia medzi populáciami. Bežná forma ochorenia je teda kombináciou nezdravého prostredia, genetickej náchylnosti a predlžujúcej sa dĺžky života (6). Niektorí autori rozdeľujú kardiovaskulárne rizikové faktory na tzv. klasické (zahŕňujúce hlavné rizikové faktory cholesterol, artériovú hypertenziu, fajčenie, DM, obezitu) a na tzv. nové rizikové faktory (ich kauzalita nie je ešte vo viacerých prípadoch dokázaná). Najobvyklejšie je však delenie podľa ovplyvniteľnosti rizikových faktorov na neovplyvniteľné a ovplyvniteľné.

Neovplyvniteľné rizikové faktory aterosklerózy

Medzi **neovplyvniteľné rizikové faktory aterosklerózy** patria **vek, pohlavie a genetické faktory**, s prejavom ktorých sa v bežnej klinickej praxi stretávame vo forme pozitívnej rodinnej anamnézy ochorení. Rodinná anamnéza poskytuje dôležitú informáciu o individuálnom riziku rozvoja aterosklerózy a je jedným z najsilnejších determinantov rizika ischemickej choroby srdca

(ICHS). Získavanie rodinnej anamnézy sa nemôže zameriavať iba na samotnú ICHS, ale musí sa zamerať aj na ostatné rizikové faktory, ako sú DM, artériová hypertenzia, obezita a metabolické ochorenia.

Skríning rizikových faktorov treba zväčšiť **u prvostupňových príbuzných pacientov s predčasným rozvojom koronárneho ochorenia:**

- pred 55-tym rokom života u mužov;
- pred 65-tym rokom života u žien (7).

Z hľadiska ICHS sa považuje za **rizikový vek:**

- nad 45 rokov u mužov;
- nad 55 rokov u žien (3).

Vo vyspelých krajinách rastie riziko ICHS s vekom skoro lineárne a je vyššie u mužov ako u žien až do veku 75 rokov, keď je prevalencia ICHS u oboch pohlaví takmer rovnaká (8).

Pokročilé aterosklerotické lézie – fibrózne pláty sa vyvíjajú asi o 20 rokov skôr u mladých mužov ako u žien. To, že **vek** je **kontinuálne narastajúci rizikový faktor**, je ovplyvnené dlhodobosťou procesu aterosklerózy. Fakt, že sa za **rizikový u žien** pokladá **vek o 10 rokov vyšší ako u mužov**, súvisí s **nížším rizikom aterosklerózy u žien do menopauzy** v porovnaní s mužmi. Rozdiel je spôsobený protektívnym efektom estrogénov účinkom na lipidové spektrum, priaznivým vplyvom na endotel a inými mechanizmami, ako aj viac závažnou a dlhšou expozíciou mužov hlavným rizikovým faktorom (ide hlavne o dyslipidémiu a fajčenie) (9).

Aj keď vek, pohlavie a rodinná anamnéza patria medzi neovplyvniteľné rizikové faktory, ich efekt na ICHS sa aspoň čiastočne vysvetľuje ich vplyvom na iné rizikové faktory (8).

Ovplyvniteľné rizikové faktory

V súčasnosti poznáme **niekoľko desiatok ovplyvniteľných rizikových faktorov**, dominantné postavenie medzi nimi majú **hyperlipoproteinémia (dyslipidémia), fajčenie cigariet a artériová hypertenzia**, zvykne sa k nim priradovať ešte aj **diabetes mellitus (DM)**. Hlavné rizikové faktory však nedokážu úplne vysvetliť príčinu vzniku aterosklerózy, preto sa v súčasnosti venuje veľká pozornosť identifikácii tzv. nových rizikových faktorov, ovplyvnenie ktorých môže v budúcnosti priniesť ďalšiu redukciu kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Celkový a LDL cholesterol

Množstvo genetických, patologických, laboratórných, observačných a intervenčných epidemiologických štúdií jednoznačne pre-

ukázalo **primárnu úlohu celkového a LDL cholesterolu v rozvoji aterosklerotickej ICHS.**

Zvýšená hladina LDL cholesterolu (LDL-C) je pravdepodobne jediným rizikovým faktorom schopným podmieniť rozvoj aterosklerózy u experimentálnych zvierat a u ľudí aj bez prítomnosti iných známych rizikových faktorov (10). Rozvoj aterosklerotickej lézie je podmienený vstupom LDL častíc do intimy ciev. Štúdie u zvierat, ale aj ľudí ukázali, že vznik lipidových depozitov môže predchádzať infiltrácii makrofágov v stene ciev, základnému kroku v patogeneze aterosklerózy. Výskyt hypercholesterolémie u gravidných žien je spojený so zvýšenou tvorbou tukových prúžkov vo fetálnych artériách a akcelerovanou progresiou aterosklerózy u normocholesterolemických detí (11).

Treba však spomenúť, že pohľad na vzťah medzi cholesterolom a aterosklerózou nebol v priebehu 20. storočia jednoznačný. Dlhý čas po uverejnení Anitschkowovej práce sa neobjavili ďalšie práce o vzťahu medzi diétou, cholesterolom a aterosklerózou. Za prelomovú možno považovať štúdiu siedmich krajín, ktorá demonštrovala závislosť výskytu ICHS na spotrebe nasýtených tukov a potvrdila závažnosť cholesterolu ako najdôležitejšieho prediktora ICHS (12). Dodnes sa za zlatý štandard považuje **Framinghamská štúdia** (13). Ukázala dvoj- až šesťnásobne zvýšené riziko ICHS v skupine s hladinou celkového cholesterolu v rozpätí 6,5 – 9,1 mmol/l, v porovnaní so skupinou s hladinou celkového cholesterolu približne 5,7 mmol/l. Veľké kohortové štúdie sú veľmi konzistentné vo svojich záveroch a na každé jedno percento poklesu koncentrácie celkového cholesterolu pripadá pokles rizika ICHS o 2 – 3 % (14).

Štúdie s hypolipidemikami

Jednoznačné potvrdenie kauzálnej súvislosti LDL-C s aterosklerózou priniesli **výsledky intervenčných klinických štúdií s hypolipidemikami**. Za prelomovú možno pokladať **štúdiu 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)**. Znížením hladiny LDL-C o 35 % u 4444 pacientov v sekundárnej prevencii (**simvastatínom** 20 – 40 mg) sa počas 5,4 rokov sledovania podarilo znížiť celkovú mortalitu o 30 % a výskyt koronárnych príhod o 34 % v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo. Tieto výsledky potvrdili aj ďalšie zrealizované sekundárne preventívne statínové štúdie. Dôležitým **faktom je, že obdobné dôkazy priniesli aj primárne preventívne štúdie. Päťročná štúdia WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)** porovnávala účinok 40 mg **pravastatínu** oproti placebo na vzorke

viac ako 6500 hypercholesterolemických, vysoko rizikových mužov stredného veku. Poklesom LDL-C o 26 % sa dosiahla 31 % redukcia úmrtnosti na ICHS/nefatálnych IM a 22 % redukcia celkovej mortality (na hranici štatistickej významnosti $p = 0,051$). Podobné zmeny lipidových parametrov (LDL-C – 25 %) priniesla **štúdiá AFCAPS/ TexCAPS** (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*), ktorá pri liečbe 20 – 40 mg **lovastatínu** ukázala 37 % redukciu koronárnych príhod (vrátane nestabilnej AP). Na rozdiel od ostatných primárne preventívnych štúdií však zahrňovala aj postmenopauzálne ženy a starších pacientov, navyše pacienti zahrnutí do štúdie mali len mierne zvýšené hladiny celkového a LDL-C (5,7 a 3,9 mmol/l).

HDL cholesterol

Úloha HDL cholesterolu (HDL-C) ako nezávislého, významného inverzného prediktora incidencie ICHS potvrdili viaceré observačné epidemiologické štúdie, ktoré naznačili, že **so vzostupom HDL-C o 0,03 mmol/l sa znižuje riziko ICHS o 2 – 3 %**, pričom ide o výpočet po korekcii pre ostatné rizikové faktory (14). Nepriamo toto potvrdzujú aj výsledky klinických štúdií **The Helsinki Heart Study** a **LRC-CPPT** (*Lipid Research Clinics Program*), ktoré ukazujú nezávislú asociáciu vzostupu HDL-C a redukcie ICHS príhod, respektíve spomalenie progresie koronárnych lézií. Dizajn týchto štúdií bol však zameraný na zníženie LDL-C. Naproti tomu **štúdiá VA-HIT** zahrňala pacientov v sekundárnej prevencii, ktorých primárnou lipidovou poruchou bola nízka hladina HDL-C ($\leq 1,0$ mmol/l) pri hladine LDL-C $\leq 3,6$ mmol/l. Pri liečbe **gemfibrozilom** došlo k vzostupu HDL-C o 6 % (bez zmeny LDL-C) a k 22 % významnému poklesu primárnych cieľových ukazovateľov, ktorými boli nefatálny IM alebo koronárna smrť. V **štúdií AFCAPS/ TexCAPS** porovnávajúcej liečbu **lovastatínom** s placebom u pacientov v primárnej prevencii s hladinou cholesterolu porovnateľnou s národným priemerom bola zaznamenaná najväčšia redukcia relatívneho rizika u pacientov v dolných dvoch terciloch HDL-C pri základnom meraní.

Kardioprotektívny efekt HDL-C sa dáva do súvisu s jeho úlohou v procese reverzného transportu cholesterolu, v ktorom sa cholesterol syntetizovaný alebo uložený v periférnych tkanivách, vracia späť do pečene. HDL častice sa však podieľajú na patofyziológii aterosklerózy viacerými, komplexnými mechanizmami, ktoré nie sú doteraz jednoznačne vysvetlené. Zdá sa, že okrem transportnej funkcie lipidov majú HDL častice aj **ďalšie antiaterogénne funkcie**,

vrátane **antioxidačných, antitrombotických a protizápalových**.

Genetické príčiny vysokých hladín HDL-C

Aj keď populačné štúdie naznačujú, že vysoká hladina HDL-C je vo všeobecnosti protektívna pre ICHS, u určitých pacientov nemusí nutne potvrdzovať kardioprotektívitu. Je známych niekoľko **genetických príčin vysokých hladín HDL-C**: defekty v géne pre cholesterol ester transfer proteín (CETP) a pečennú lipázu, ako aj polymorfizmy lipoproteínovej lipázy (LPL).

Napriek očakávanému protektívnemu účinku však sledovanie ukazuje, že **genetická deficiencia CETP** môže byť **spojená so zvýšeným rizikom predčasnej ICHS**. Výsledky nedávno publikovaných štúdií navyše ukázali, že inhibícia CETP, ako kľúčového enzýmu metabolizmu HDL častíc viedla napriek impresívnemu zvýšeniu hladiny HDL-C k negatívnym klinickým výsledkom (15). HDL častice sú vysoko heterogénne a výrazne sa navzájom líšia vo veľkosti, skladbe a funkčnosti. Za určitých okolností môže dokonca prísť k tvorbe abnormálnych HDL častíc s prozápalovými a proaterogénnymi vlastnosťami (16). To naznačuje, že viac ako kvantitatívne stanovenie HDL-C je dôležité jeho zloženie. V budúcnosti bude nutné identifikovať nové metódy umožňujúce zhodnotiť funkciu HDL častíc, aby sme mohli posúdiť potenciálny benefit liečby zameranej na HDL-C.

Triacylglyceroly

Vzhľadom na úzky vzťah **triacylglycerolov (TAG)** k metabolizmu a zloženiu HDL a LDL častíc vyvoláva **otázka podielu TAG v patogenéze aterosklerózy** stále istú kontroverziu. Spochybňovaná býva nezávislosť TAG ako rizikového faktora, keďže rizikovosť TAG v niektorých prospektívnych štúdiách po zväžení HDL, koagulačných faktorov a poruchy glukózového metabolizmu vymizla, respektíve sa oslabila. Nálezy viacerých novších prospektívnych štúdií (**PROCAM – Münster Heart Study, Copenhagen Male Study**) však úlohu TAG ako nezávislého rizikového faktora podporujú.

Veľká populačná **štúdiá PROCAM** sledovala počas 8 rokov takmer 5000 mužov vo veku 40 – 65 rokov, ktorí mali na začiatku štúdie negatívnu anamnézu infarktu myokardu (IM). Riziko pre IM alebo náhlu srdcovú smrť výrazne stúpalo s rastúcou hladinou TAG a asociácia bola štatisticky významná aj po zahrnutí ostatných rizikových faktorov (vrátane LDL-C a HDL-C) (17). Podobne **The Copenhagen Male Study**

demonštrovala hladinu TAG nalačno ako silný a nezávislý rizikový faktor pre ICHS u 2906 mužov bez kardiovaskulárneho ochorenia na začiatku štúdie. Aj v tejto štúdií nebol tento efekt ovplyvnený inými rizikovými faktormi. Ďalšia prospektívna **štúdiá Physicians's Health Study** taktiež ukázala asociáciu TAG (odbery boli robené nie nalačno) s rizikom IM (RR 1,4 pre každé zvýšenie hladiny TAG o 1,13 mmol/l, kontrolované na ostatné rizikové faktory) (18). Z **metaanalýzy** prospektívnych populačných štúdií možno vypočítať, že **zvýšenie plazmatickej hladiny TAG nalačno o 1 mmol/l** je spojené s **nárastom rizika ICHS o 14 % u mužov a o 37 % u žien**, pričom ide o výpočet po adjustácii na HDL a ostatné rizikové faktory (19).

Hypertriacylglycerolémia

Hypertriacylglycerolémia (h-TAG) môže prispievať k vzniku aterosklerózy **viacerými mechanizmami**. Chylomikrónové remnantné častice a VLDL remnantné častice sa môžu priamo podieľať na rozvoji aterosklerózy (prísunom väčšieho množstva cholesterolu do cievnej steny) (20). Hypertriacylglycerolémia je tiež spojená s tzv. aterogénnym lipidovým profilom, zahŕňajúcim zvýšenú hladinu TAG, prevahu malých denzných LDL častíc a nízku hladinu HDL-C. Tento lipidový profil je často spojený s inzulínovou rezistenciou a hyperinzulinémiou, čo spolu s artériovou hypertenziou a hyperurikémiou tvorí typický obraz metabolického syndrómu. Hypertriacylglycerolémia ovplyvňuje aj viaceré koagulačné faktory, ktorých zmenené pomery vedú vo svojom dôsledku k trombóze, ovplyvnený je aj proces fibrinolýzy.

Z klinických štúdií **priaznivý vplyv zníženia h-TAG** preukázali niektoré **angiografické štúdie (NHLBI, CLAS, MARS a BECAIT)**. V **The Helsinki Heart Study** najväčšiu redukciu rizika ICHS dosiahli tí pacienti užívajúci **gemfibrozil**, ktorí mali zvýšenú hladinu TAG a nízky HDL-C. V štúdií **VA-HIT** sledujúcich incidenciu ICHS u mužov v sekundárnej prevencii a s priemerou hladinou LDL-C 2,87 mmol/l došlo pri liečbe gemfibrozilom k 25 % zníženiu hladiny TAG a 6 % nárastu HDL-C (bez zmeny LDL-C) a tieto lipidové zmeny boli spojené s 22 % poklesom rekurentných koronárnych príhod v porovnaní s placebom (21).

Biomarkery zápalu

Ateroskleróza je považovaná za zápalové ochorenie, preto sa záujem vedcov aj klinikov sústreďuje na **úlohu zápalových faktorov pri rozvoji aterosklerózy**. Otázka, či ide o faktory

kauzálna alebo ide len o markery aterosklerózy, je v súčasnosti stále vo väčšine prípadov nezodpovedaná.

C reaktívny proteín

Spomedzi nových biomarkerov je **C reaktívny proteín (CRP)**, proteín akútnej fázy zápalu, najviac študovaným markerom zápalu a najsilnejším nezávislým **zápalovým prediktorom** **prospektívneho kardiovaskulárneho rizika v primárnej aj sekundárnej prevencii** (22). CRP sa spája s aterosklerózou viacerými mechanizmami: redukuje produkciu NO, spôsobuje expresiu adhezívnych molekúl endotelialnými bunkami, viaže oxidované LDL častice, podporuje vychytávanie cholesterolu makrofágmi, môže stimulovať sekréciu tkanivového faktora a prozápalových cytokínov monocytmi a vplývať na stimuláciu buniek hladkého svalstva (22). Hladina CRP je však silne spojená s viacerými kardiovaskulárnymi faktormi, ako sú TAG, nízky HDL-C, artériová hypertenzia, metabolický syndróm, fajčenie a obzvlášť je spojená s abdominálnou obezitou a adipozitou. Súčasne spojené odporúčania *American Heart Association* a Amerického centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (*Centers for Disease Control and Prevention*) odporúčajú meranie CRP u asymptomatických osôb so stredným rizikom budúcej koronárnej príhody. Napriek používaniu CRP ako rizikového faktora pre posudzovanie kardiovaskulárneho rizika však ostáva stále nezodpovedaná otázka, či CRP je aj v kauzálnom vzťahu k rozvoju aterosklerózy.

Sérový amyloid A

Sérový amyloid A (SAA) je podobne ako CRP **proteínom akútnej fázy zápalu** a počas akútneho zápalu dochádza k výraznému vzostupu jeho hladín. V cirkulácii, obzvlášť pri zápalovom stave, je SAA transportovaný primárne s HDL časticami (23) a v akútnej fáze zápalu sa môže podieľať na tvorbe funkčne deficientných HDL častíc. Navyše pôsobí ako chemoatraktant pre zápalové bunky a stimuluje produkciu zápalových cytokínov (24). Zvýšené hladiny SAA sú spojené s obezitou, inzulínovou rezistenciou, metabolickým syndrómom a DM. Viacero štúdií potvrdilo, že kardiovaskulárne riziko spájané s SAA je paralelné s CRP (23).

Interleukín-6

Interleukín-6 (IL-6) je hlavným **iniciátorom odpovede akútnej fázy zápalu v pečeni** a hlavným **determinantom produkcie proteín-**

nov akútnej fázy. Na vzniku aterosklerózy sa podieľa svojím priamym a nepriamym vplyvom na ostatné cytokíny, proteíny akútnej fázy a endotelialne bunky. V aterosklerotických léziách je IL-6 vylučovaný makrofágmi a bunkami hladkej svaloviny (25).

Hladiny IL-6 korešponujú s DM, dyslipidémiou, fajčením a v kontexte s jeho centrálnou úlohou v zápalovej kaskáde aj s viacerými zápalovými faktormi (26). Metaanalýza prospektívnych štúdií potvrdila riziko kardiovaskulárnej mortality spojené so zvýšením hladiny IL-6 (26). Samotní autori metaanalýzy však hovoria o potrebe ďalších štúdií, ktoré by objasnili, ako je asociácia medzi IL-6 a kardiovaskulárnym ochorením modifikovaná hladinami lipidov.

Záver

Klinické dôsledky aterosklerózy vo forme kardiovaskulárných ochorení patria stále napriek významným pokrokom v liečbe k hlavným príčinám úmrtnosti vo vyspelých krajinách. Aj keď v súčasnosti vedecké poznatky identifikovali nové rizikové faktory, pre praktické použitie väčšiny z nich v klinickej praxi stále nemáme dostatok relevantných dôkazov. **Identifikácia, prevencia a dôsledná liečba klasických rizikových faktorov aterosklerózy**, tak ostáva **hlavnou náplňou klinickej praxe.**

Literatúra

- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
- Libby P. Atherosclerosis. In: Fauci AF, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th edition, McGraw-Hill 1998: 1345–1352.
- Češka R. Cholesterol a ateroskleróza. *Léčba hyperlipidemií*. 2. vydanie, Praha, Maxdorf sro, 1999
- Gensini GF, Comoglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl.A): A53–A61.
- Hill AB. *Principles of Medical Statistics*, 9th ed. New York, NY: Oxford University Press; 1971: 309–323.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233–241.
- Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–1503.
- Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, et al. Task force 3. Spectrum of Risk Factors for Coronary Heart Disease. 27th Bethesda Conference. Matching the Intensity of Risk Factor Management With the Hazard for Coronary Disease Events. September 14–15, 1995. *JACC* 1996; 27: 964–1047.
- Fuster V, Gotto AM, Jr, Libby P, et al. Task force 1. Pathogenesis of Coronary Disease: The biologic Role of Risk Factors. 27th Bethesda Conference. Matching the Intensity of Risk Factor Management With the Hazard for Coronary Disease Events. September 14–15, 1995. *JACC* 1996; 27: 964–1047.
- Glass Ch, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell* 2001; 104: 503–516.

- Palinski W, Yamashita T, Freigang S, et al. Developmental programming: maternal hypercholesterolemia and immunity influence susceptibility to atherosclerosis. *Nutr Rev* 2007; 65 (12 Pt2): S182–187.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15 year mortality in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 1986; 124: 903–915.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine* 1971; 74: 1–12.
- The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. *Blood Lipids and Coronary Heart Disease*. 2nd edition. 2000 New York: International Lipid Information Bureau: 2–35.
- Vohnout B, Raslova K, Dobiasova M. CETP inhibition in prevention of cardiovascular disease: the end of the promising story? *Cardiol* 2007; 16 (5): 193–195.
- Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL—an evolving field. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 504–511.
- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179–1184.
- Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882–888.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219.
- Nakamura T, Kugiyama K. Triglycerides and remnant particles as risk factors for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8 (2): 107–110.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
- Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta* 2006; 369 (1): 1–16.
- Chait A, Han CY, Oram JF, et al. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005; 46 (3): 389–403.
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med* 2006; 3 (6): 287.
- Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, et al. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine* 1994; 6 (1): 87–91
- Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5 (4): 78.

Pri písaní článku boli použité a voľne upravené časti textu z doktorandskej práce B. Vohnouta Genetické a environmentálne rizikové faktory aterosklerózy a z kapitoly The relationship between dyslipidemia and inflammation pripravovanej knihy Mancini M, editor. Cardiovascular disease: Nutritional and Metabolic Bases. Blackwell Scientific Publications, autorov Vohnout B, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L.

MUDr. Branislav Vohnout, PhD.
Research laboratories, Catholic University of the Sacred Heart Campobasso, Taliansko
vohnout@medicclub.sk

