

XV. MEDZINÁRODNÉ SYMPÓZIUM

Drugs Affecting Lipid Metabolism – DALM

Ľubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy,

Špecializovaná ambulancia pre poruchy metabolizmu lipidov, Fakultná NsP Milosrdní bratia, s.r.o., Bratislava

Koncom októbra 2004 sa v Benátkach konalo XV. medzinárodné sympóziium „Drugs Affecting Lipid Metabolism“. Tradične veľmi kvalitne zostavený program prilákal takmer 2000 účastníkov. Prvé úvodné slová prof. A. M. Gotta jr. (USA) patrili spomienke na DALM, ktorý sa konal v septembri 2001 na Manhattane, v čase tragických udalostí, ktoré zasiahli nielen USA, ale prakticky celý svet. V ďalšom poukázal na extrémne rýchly vývoj v poznatkoch súvisiacich s mechanizmami kontroly lipidovej homeostázy, fyziológie lipoproteínov (úroveň lipoproteínových častíc a ich receptorov), možností ovplyvnenia lipidových i nelipidových faktorov širokou škálou nových liekov s dôrazom na zníženie kardiovaskulárneho rizika. To všetko, ba aj viac, odoznelo v rámci plenárnych lekcí, sympózií, workshopov alebo posterov. V posterovej sekcii bolo prihlásených 207 posterov (z toho 2 postery slovenských autorov). J. Sirotiaková a kol. autorov prezentovali dyslipidémiu ako marker preeklampsie u pacientiek s hypertenziou v gravidite. A. Dukát a kol. autorov sa venovali aktuálnej téme kontroly hypertenzie a metabolického syndrómu v slovenskej populácii.

Via pract., 2005, roč. 2 (1): 47–50.

HDL-cholesterol – nový pohľad na metabolizmus lipoproteínov a nový cieľ v liečbe kardiovaskulárnych ochorení

Nízke plazmatické koncentrácie cholesterolu transportovaného HDL časticami sú nezávislým rizikovým faktorom pre rozvoj kardiovaskulárnych ochorení. HDL častice zasahujú do tohto procesu štyrmi základnými mechanizmami – **H. Brewer (USA): 1. reverzným transportom cholesterolu (RCT)** – proces, v ktorom HDL častice transportujú cholesterol z periférnych buniek do pečene. Dôležitú úlohu v ňom zohráva **ABCA1 transportný proteín** (zabezpečuje presun cholesterolu do nascentných HDL častíc, ktoré sa menia na zrelé HDL častice esterifikáciou cholesterolu (LCAT – lecitín cholesterol acyltransferáza mení cholesterol na estery cholesterolu), **SR-B1 receptor a pasívna difúzia**, **2. ochranou LDL častíc pred oxidáciou**, **3. protizápalovým efektom** prostredníctvom inhibície expresie adhezívnych molekúl a inhibície prechodu monocytov do subendotelového priestoru, **4. reguláciou produkcie NO** (modulácia vaskulárneho endotelu). **Súčasné štúdie poukazujú na fakt, že najväčším zdrojom ako nascentných, tak aj zreých HDL častíc je pečeň.** Koncept zvyšovania HDL-cholesterolu je v súčasnosti zameraný na dve možnosti – možnosť **akútneho ovplyvnenia HDL-cholesterolu** (infúzie apo A-I/fosfolipidových komplexov) a možnosť **chronického zvyšovania HDL-cholesterolu** inhibíciou CETP.

Mimoriadne zaujímavá a logicky usporiadanú prezentáciu o metabolizme HDL subfrakcií a ich vzťahu k ateroskleróze predniesol **E. J. Schaefer (USA). Prvým krokom v metabolizme HDL častíc** je syntéza apolipoproteínu (**apo A-I**). Pokiaľ táto syntéza zlyhá, v plazme sa nenachádza dostatok HDL častíc a u pacientov sa vyvíja predčasná ateroskleróza. Takýto stav sa môže

vyvinúť napr. pri apoAI/CIII/AIV, apoAI/CIII alebo apo A-I deficientných stavoch. **Druhým krokom je eflux voľného cholesterolu** z buniek prostredníctvom **ABCA1 transportného proteínu**. V prípade nefunkčnosti tohto kroku dochádza v plazme k pretrvávaniu veľmi malých diskoidálnych HDL častíc s pre-beta 1 mobilitou, ktoré sú veľmi rýchlo odbúranané obličkami. Takýto metabolizmus HDL častíc majú pacienti s Tangierskou chorobou (predčasná ateroskleróza, malé LDL častice bohaté na TAG a karotén). Najlepšími akceptormi voľného cholesterolu z makrofágov a iných buniek sú pre-beta 1 HDL častice (hoci podľa najnovších údajov im výrazne konkurujú apoA-I Milano fosfolipidové komplexy). **Tretím krokom je esterifikácia cholesterolu LCAT**. V prípade nedostatočnej esterifikácie cholesterolu v plazme pretrvávajú pre-beta 1 HDL častice a malé diskoidálne HDL častice, ktoré sú rýchlo katabolizované. Pacienti majú korneálne opacifikácie, rozvíjajú sa u nich obličkové ochorenia a hypersplenizmus. **Štvrtým krokom je remodelácia HDL častíc** cez: **1. LPL – lipoproteínovú lipázu**, **2. endotelovú lipázu**, **3. fosfolipidy transfer proteín**, **4. CETP – cholesterol ester transfer proteín** a **5. hepatálnu lipázu**. V prípade deficitu LPL je v klinickom obraze prítomná predčasná ateroskleróza a v laboratórnom obraze hypetriacylglycerolémia s malými denznými na TAG bohatými HDL časticami, ktoré sú rýchlo katabolizované. Pri deficite CETP sú prítomné veľké abnormálne HDL častice obsahujúce ako apo A-I, tak aj apo A-II. Tieto častice nie sú tak efektívne v doručovaní esterov cholesterolu do pečene cez **SR-B1 receptor – piaty krok v metabolizme HDL častíc**.

Pacienti s predčasnou aterosklerózou majú nadprodukciiu na TAG bohatých častíc, znížené vychytávanie LDL častíc a prítomnosť malých denzných LDL a HDL častíc (znížené alfa 1 HDL častice a zvýšené pre-beta 1 HDL častice). Alfa

1 HDL častice slúžia na interakciu s SR-B1 receptorom. Taktiež majú zvýšenú aktivitu CETP a zníženú aktivitu LPL. **Zníženie aktivity CETP by mohlo viesť k významnému poklesu kardiovaskulárneho rizika. Táto koncepcia je v súčasnosti testovaná v rámci klinických štúdií.**

G. Assmann (Nemecko) – variabilita HDL cholesterolu je podmienená dlhým zoznamom génov potenciálne zasahujúcich do komplexnosti metabolizmu HDL častíc, ako aj RCT.

J. C. Fruchart (Francúzsko) sa vo viacerých svojich prezentáciách zaoberal aktivátormi PPAR alfa – fibrátmi. **PPAR alfa** regulujú gény zasahujúce do metabolizmu lipidov, hemostázy, ako aj vaskulárneho zápalu, čím sa stávajú kandidátnymi génmi pre dyslipidémiu, aterosklerózu a ischemickú chorobu srdca. Fibráty **znižujú TAG** prostredníctvom zvýšenia expresie génov zasahujúcich do oxidácie mastných kyselín, zvýšenia expresie génov pre LPL (lipoproteínovú lipázu), znížením expresie génov pre apo C-III. Kľúčovú úlohu v metabolizme TAG zohráva apo A-V. Fibráty **zvyšujú HDL-C** zvýšením expresie génov pre apo A-I a apo A-II, zvyšujú RCT stimuláciou expresie SR-B1 a ABCA1 transportéra. Majú aj **pleiotropné účinky (redukcia vaskulárneho zápalu** – interferencia s NF kappa B (nukleárnym faktorom kappa B) vedie k zníženiu aktivácie génov pre VCAM-1, COX2, IL-6, **expresia génov zasahujúcich do rôznych funkcií cievy** – vazomotorika, trombóza).

Rozšírenie uhla pohľadu na kardiovaskulárny benefit statínov, nové prísnejšie cieľové hodnoty pre osoby s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (americké a európske odporúčania).

P. Libby (USA) – benefit liečby statínmi vyplýva z kombinácie LDL-cholesterol znižujúceho efektu a ich pleiotropného (od lipidov nezávislého) účinku. V súčasnosti na základe údajov dostupných z rozsiahlych klinických štúdií (do primárnych

i sekundárnych preventívnych statínových štúdií zaoberajúcich sa redukciami kardiovaskulárnych príhod bolo zaradených viac ako 100 000 pacientov) niet pochybností o vplyve statínovej liečby na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov po prekonanom infarkte myokardu, ako aj o redukcii rizika vzniku rekurentných kardiovaskulárnych príhod pri bezprostrednom podaní statínov pri akútnej koronárnej príhode. Tieto štúdie poukazujú na fakt, že **fyziológicky normálne hodnoty LDL-cholesterolu ležia medzi 1,2 až 1,8 mmol/l**.

Benefit statínovej terapie vyplýva okrem iného aj z účinku na stabilitu sklerotického plaku vo vzťahu k protizápalovým vlastnostiam statínov (redukcia CRP), z účinku na zvýšenie lokálnej koncentrácie NO (endogénneho vazodilatátora a protidoštičkového mediátora) a na zlepšenie rovnováhy medzi endogénnymi prokoagulačnými a fibrinolytickými mechanizmami.

Koronárna ateroskleróza je veľmi dynamický proces. Progresia sklerotického plaku môže byť zastavená alebo môže regredovať pri agresívnom znížení lipidov. Aj minimálne zmeny v objeme sklerotického plaku dokáže zachytiť intravaskulárny ultrazvuk (zobrazovacia metóda umožňujúca priamu vizualizáciu aterómového plaku).

E. Tazau (USA) poukázal na presvedčivé dôkazy týkajúce sa zastavenia progresie aterosklerózy agresívnou lipidmi znižujúcou terapiou pochádzajúcou zo štúdie **REVERSAL** (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), v ktorej bolo 654 pacientov randomizovaných na liečbu 80 mg atorvastatínu a 40 mg pravastatínu. **V atorvastatínovom ramene došlo k poklesu LDL cholesterolu o 48% (priemerná hodnota LDL-C bola 2,0 mmol/l), k 0,4% redukcii objemu aterosklerotických plakov a k poklesu CRP o 36%**. V pravastatínovej skupine bol pokles LDL cholesterolu 28% (priemerná hodnota LDL-C bola 2,7 mmol/l) s 2,7% priemerným nárastom objemu aterosklerotických plakov a poklesom CRP iba o 5%.

Nedávno publikované výsledky štúdie **PROVE-IT (Pravastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)** prinášajú potvrdenie hypotézy „**čím nižší LDL, tým lepšie**“. Do štúdie bolo randomizovaných 4 162 pacientov na terapiu 80 mg atorvastatínu a 40 mg pravastatínu. V atorvastatínovom ramene došlo k poklesu LDL cholesterolu o 51%, s priemernou hodnotou LDL-C 1,61 mmol/l, v pravastatínovom o 22% s priemernou hodnotou LDL-C 2,5 mmol/l. **Po dvoch rokoch bol vysoko signifikantný pokles v koronárnych príhodách (16%) a v znížení výskytu úmrtia (28%) v atorvastatínovom ramene**. Význam tejto štúdie spočíva v tom, že pacienti liečení pravastatínom napriek tomu, že dosiahli priemerné hodnoty LDL-C 2,5 mmol/l, čo je pod súčasnou cieľovou hodnotou (2,6 mmol/l), mali vyšší výskyt koronárnych príhod. Je zaujímavé, že **hodnoty**

LDL-C u ktorých sa blížila predpoveď výskytu kardiovaskulárnych príhod k nule sú 1,47 mmol/l v primárnej prevencii a 0,77 mmol/l v sekundárnej prevencii. V súčasnosti sa pohybujú hodnoty LDL-C pod hranicou 2,6 mmol/l len u jedného z troch pacientov s ICHS, čiže na to, aby sa u vysokorizikových pacientov dosahovali vyššie uvedené cieľové hodnoty LDL-cholesterolu bude nutné akceptovať nové liečebné stratégie.

Výsostne zaujímavými skupinami pacientov v kardiovaskulárnej prevencii sú diabetici a hypertonici.

D. J. Betteridge (Veľká Británia) sa zaoberal výsledkami recentne publikovaných štúdií vykonaných v diabetickej populácii, ktoré podávajú dôkaz o tom, že agresívna liečba lipidov je kľúčom k úspešnému manažmentu aterosklerózy a jej komplikácií u diabetikov 2. typu (**HPS – Heart Protection Study, GREACE – The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation, CARDS – the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study**). Do primárnej preventívnej štúdie CARDS bolo zaradených 2838 diabetikov 2. typu, ktorí užívali 10 mg atorvastatínu alebo placebo. Štúdia mala plánované ukončenie v roku 2005, ale vzhľadom na významnú redukcii kardiovaskulárnych príhod v atorvastatínovom ramene bola predčasne ukončená na jar 2004 (viď nižšie smerovanie nových guidelines).

N. R. Poulter (Veľká Británia) – do obdobia zverejnenia výsledkov štúdií ALLHAT a ASCOT-LLA sme sa u populácie hypertonikov opierali o post hoc analýzy týkajúce sa benefitu podávania hypolipidemickej liečby. V HPS štúdiu bolo 41% hypertonikov, iba 1% z nich nemalo pozitívnu anamnézu kardiovaskulárnej alebo inej vaskulárnej príhody alebo diabetes mellitus. V PROSPER štúdiu malo až 62% pacientov arteriálnu hypertenziu. Analýzy ukazujú rovnaký prospech statínovej liečby pre hypertonikov ako pre normotonikov. O to prekvapujúcejší bol pokles náhlych cievnych mozgových príhod (NCMP) o 15 až 30% v primárnej resp. sekundárnej prevencii. **Štúdia ALLHAT** porovnávala efekt podávania 40 mg pravastatínu s bežnou starostlivosťou u 10 000 hypertonikov. Pokles celkového (11%) a LDL cholesterolu (17%) bol nižší ako sa očakávalo (vysoký podiel podávania statínov v skupine s bežnou starostlivosťou), bol spojený s nesignifikantným 9% poklesom fatálnych a nefatálnych koronárnych príhod a 9% poklesom fatálnych a nefatálnych NCMP. **V štúdiu ASCOT-LLA** bolo tiež zaradených viac ako 10 000 hypertonikov s hodnotami celkového cholesterolu < 6,5 mmol/l liečených 10 mg atorvastatínu alebo placebo. Výsledkom bola 36% redukcia nefatálneho infarktu myokardu a 27% redukcia fatálnych i nefatálnych NCMP.

Na základe výsledkov štúdie ASCOT, ako aj iných štúdií, je želané liečiť všetkých pacientov pod 80 rokov s celkovým cholesterolom > 3,5 mmol/l s kardiovaskulárnym rizikom vyšším ako

20% statínmi. Zo zadania takýchto nízkych hodnôt pre použitie intervencie vyplýva úvaha o znížení odporúčaných cieľových hodnôt pre terapiu v európskych guidelines (pre **celkový cholesterol** z 5,0 na **4,0 mmol/l**, pre **LDL-cholesterol** z 3,0 na **2,0 mmol/l**).

Výsledky najnovších klinických štúdií ovplyvnili aj smerovanie guidelines v USA. S. M. Grundy (USA) uviedol novelizáciu odporúčaní NCEP ATP III (publikovaná v Circulation 2004; 110: 227) v zmysle tesnejšieho manažmentu cholesterolu.

U vysokorizikových osôb s prítomnosťou ICHS alebo ekvivalentov ICHS (nekoronárne formy klinickej aterosklerózy, diabetes mellitus, mnohopočetné rizikové faktory s 10 ročným rizikom pre ICHS > 20%) sú odporúčané cieľové hodnoty LDL-C < 2,6 mmol/l, avšak v prípade **veľmi vysokého rizika** sú cieľové hodnoty pre **LDL-C < 1,8 mmol/l a non HDL-C < 2,6 mmol/l**. V tejto skupine pacientov odporúčajú guidelines okamžitú iniciáciu diétnych a režimových opatrení súčasne s medikamentóznou terapiou, ak sú hodnoty LDL-C > 2,6 mmol/l. Ako **veľmi vysokorizikové osoby** sú definované **osoby s ICHS a 1. mnohopočetnými rizikovými faktormi – najmä diabetes mellitus, 2. nedostatočne kontrolované rizikové faktory (pokračujúce fajčenie), 3. mnohopočetné rizikové faktory v rámci metabolického syndrómu (TAG > 2,3 mmol/l, non HDL-C > 3,4 mmol/l, HDL-C < 1,03 mmol/l) a 4. osoby s akútnym koronárnym syndrómom**.

U osôb s viac ako 2 rizikovými faktormi a 10-ročným rizikom ICHS 10–20% guidelines odporúčajú iniciáciu diétnych a režimových opatrení pri hodnotách LDL-C > 3,4 mmol/l s cieľom dosiahnuť **LDL-C < 2,6 mmol/l**. Medikamentózna terapia je odporúčaná pokiaľ je LDL-C > 3,4 mmol/l po 3 mesačnom dodržiavaní diétnych a režimových opatrení.

U osôb s miernym rizikom (> 2 rizikové faktory s 10-ročným rizikom ICHS < 10%) guidelines odporúčajú iniciáciu diétnych a režimových opatrení pri hodnotách LDL-C > 3,4 mmol/l s **cieľom dosiahnuť LDL-C < 3,4 mmol/l**. V tejto skupine sa medikamentózna liečba začína pri hodnotách LDL-C > 4,1 mmol/l. **U nízkorizikových osôb** (0–1 rizikový faktor) sú odporúčané diétna a režimové opatrenia pri hodnotách LDL-C > 4,1 mmol/l, iniciácia hypolipidemickej liečby sa odporúča pokiaľ sú hodnoty LDL-C > 5 mmol/l, napriek dodržiavaniu diétnych a režimových opatrení. Cieľová hodnota pre **LDL-C** v tejto rizikovej kategórii je **< 4,1 mmol/l**.

U osôb s veľmi vysokým alebo vysokým rizikom je nutné použiť intenzívnu medikamentóznou terapiu v dávke, ktorou dosiahneme pokles **LDL-C prinajmenšom o 30–40%**, čo do popredia posúva použitie momentálne najúčinnějších statínov – atorvastatínu a rosuvastatínu.

Súčasná európska perspektíva v manažmente dyslipidémii predniesol O. Faergeman (Dánsko). V úvode sa vrátil k histórii vzniku prvých európskych odporúčaní pre prevenciu ICHS, ktoré vznikli v roku 1994 v spolupráci spoločnosti pre aterosklerózu s kardiologickou a hypertenziologickou spoločnosťou, s následným rozšírením spolupráce s diabetologickou spoločnosťou, spoločnosťou praktických lekárov a spoločnosťou behaviorálnej medicíny. Cieľovými hodnotami sa stali pre menej rizikovú populáciu hodnoty celkového cholesterolu < 5 mmol/l, pre LDL-C < 3,0 mmol/l, pre osoby s vyšším kardiovaskulárnym rizikom celkový cholesterol < 4,5 mmol/l, a LDL cholesterol < 2,5 mmol/l (v súčasnosti je tendencia na základe EBM posunúť tieto hranice pre **celkový cholesterol pod 4,0 mmol/l** a **LDL cholesterol pod 2,0 mmol/l**). V rokoch 1994–1998 verzia európskych odporúčaní vychádzala z výpočtu rizika vychádzajúceho z Framinghamských dát. V súčasnosti je dostupná adekvátna európska databáza (SCORE), ktorá berie do úvahy gradient zvyšujúceho sa kardiovaskulárneho rizika v smere z juhu na sever kontinentu a hlavne berie do úvahy potreby každej európskej krajiny (rozdelenie európskych krajín na krajiny s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (sem patrí aj Slovenská Republika) a nízkym kardiovaskulárnym rizikom. Napr. v krajine so silnou ekonomikou a nízkou prevenciou ICHS je medikamentózna liečba dyslipidémie ekonomicky reálna pre každého s 10-ročným rizikom kardiovaskulárneho úmrtia viac ako 5% (kardiovaskulárnej príhody viac ako 20%), v krajine so slabou ekonomikou a vysokou prevenciou ICHS bude situácia iná a bude nutné dôslednejšie určiť a vytyčiť intenzívnejšiu a drahšiu liečbu pre pacientov v najvyššom riziku.

Podľa **G. Assmanna (Nemecko)** – autora skórovacieho systému PROCAM (v dnešnej dobe je už možný výpočet rizika aj pre ženy) **možnosťou pre zlepšenie identifikácie rizikových osôb je zlepšenie techník odhadu rizika.** Veľkou výzvou dnešných dní je otázka ako ďalej stratifikovať riziko po použití klasických schém na výpočet rizika. Tento problém je akútny približne pre 15% pacientov s 10-ročným kardiovaskulárnym rizikom od 10 do 20%. Približne 40% všetkých infarktov myokardu sa vyskytuje práve v tejto rizikovej skupine. Ďalšia stratifikácia je možná použitím **emergentných rizikových faktorov** (najviac údajov existuje pre 5 nasledujúcich): **A. dôkaz aterosklerózy použitím neinvazívnych techník** – kalciové skóre koronárnych artérií nad 75-ty percentil alebo zvýšenie pomeru intimo-mediálneho zhrubnutia, **B. lipoproteín (a)** – 30 mg/dl, **C. CRP** > 3 mg/l v neprítomnosti akútneho zápalového procesu, **D. homocysteín** 12 umol/l a **E. prítomnosť genetických rizikových faktorov** najmä u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou ICHS. Prítomnosť emergentného rizikového faktora A a/alebo 2 a viac emergentných rizikových faktorov B – E umožňuje posunúť pacienta do vyššej rizikovej

kategórie (napr. pacient so stredným rizikom je preradený do skupiny s vysokým rizikom a pacient s vysokým rizikom je preradený do skupiny s veľmi vysokým rizikom. U pacientov v nižších rizikových kategóriách sa nevyžaduje použitie emergentných rizikových faktorov.

Metabolický syndróm

So zvyšujúcou sa prevalenciou obezity stúpa ako prevalencia metabolického syndrómu (MS), tak aj s ním veľmi úzko súvisiace kardiovaskulárne ochorenia a diabetes mellitus 2. typu.

S. M. Grundy (USA) poukázal na päť metabolických rizikových faktorov spojených s MS – **aterogénna dyslipidémia** (zvýšenie koncentrácie apo B a TAG, prítomnosť malých denzných LDL častíc, nízke koncentrácie HDL-cholesterolu), **zvýšené hodnoty krvného tlaku, poruchy metabolizmu glukózy, protrombotický a proinflamačný stav.**

Hlavnými rizikovými faktormi pre vznik MS syndrómu sú obezita a inzulínová rezistencia. Rizikové faktory, prevalencia a klinická manifestácia MS sa v rôznych populáciách líšia (rozdíly vyplývajú z genetickej vnímavosti).

Ďalšími faktormi zhoršujúcimi prítomnosť metabolického syndrómu je fyzická inaktivita, starnutie a hormonálne faktory (androgény a kortikoidy). V súčasnosti existuje viacej definícií MS, ktoré majú niektoré črty rozdielne (definícia WHO stavia do popredia problému inzulínovú rezistenciu, zatiaľ čo NCEP ATP III preferuje viac obezitu). Podstata týchto definícií však ostáva rovnaká – snaha o identifikáciu osôb s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Metabolizmom lipoproteínov pri metabolickom syndróme sa zaoberali **P. Hugh a R. Barrett (Austrália)**. Základnou zložkou ktorejkoľvek definície MS je prítomnosť aterogénnej dyslipidémie. Aterogénna dyslipidémia je charakterizovaná zvýšenou koncentráciou aterogénnych na TAG a apo C-III bohatých remnantných častíc (**pri rutínnom laboratórnom vyšetrení zisťujeme zvýšené hodnoty TAG**), prítomnosťou kvalitatívne zmenených **malých denzných LDL častíc** so zvýšenou koncentráciou apo B pri kvantitatívne normálnych alebo ľahko zvýšených hodnotách LDL-cholesterolu a taktiež kvantitatívnymi a kvalitatívnymi zmenami HDL-cholesterolu (**znížené koncentrácie cholesterolu transportovaného v HDL časticiach, vznik malých denzných HDL častíc strácajúcej kardioprotektívitu**).

Inzulínová rezistencia a s ňou súvisia hyperinzulinémia vedie k zvýšenej hepatálnej produkcii veľkých na TAG bohatých VLDL častíc so zvýšeným obsahom apo C-III. Prostredníctvom zvýšenej aktivity CETP (cholesterol ester transfer proteín) dochádza v týchto časticiach k ďalšej výmene cholesterolu za TAG, ktoré sú masívne odhydrolyzované hepatálnou lipázou (HL) za vzniku malých denzných LDL častíc a malých

denzných HDL častíc. Fenotyp B charakterizuje zvýšený počet malých denzných aterogénnych LDL častíc so zvýšením koncentrácie apo-B (každá jedna LDL častica je nositeľom jedného apo-B, preto zvýšená koncentrácia apo-B veľmi dobre charakterizuje fenotyp B), tieto častice sú vychytávané scavengerovými receptormi.

F. M. Sacks (USA) rozoberal fyziológiu a kardiovaskulárne riziko lipoproteínových častíc obsahujúcich apo B. Apo B je súčasťou nasledujúcich 5 typov lipoproteínových častíc – VLDL, IDL, LDL, malých denzných LDL častíc, ako aj lipoproteínu (a) – (non HDL-cholesterol predstavuje sumariáciu všetkých lipoproteínov obsahujúcich apo B). Metabolizmus apo B lipoproteínov závisí od formácie VLDL častíc s apo E pečeňou, ako aj na vychytávaní apo C-III počas cirkulácie prevažne do HDL častíc. Lipoproteínové remnanté častice s apo C-III sú bohaté na cholesterol, adherujú k arteriálnym proteoglykanom a stimulujú adhéziu monocytov k endotelovým bunkám. Koncentrácia apo C-III obsahujúcich VLDL a LDL častíc je silným prediktorom progresie aterosklerózy a nezávislým prediktorom incidencie kardiovaskulárných príhod u statíni liečených pacientov. Na triacylglyceroly bohaté častice s apo C-III formujú systém apo B lipoproteínov, ktoré sú úzko zviazané s aterosklerózou a klinickými kardiovaskulárnymi príhodami.

Statíny ovplyvňujú aterogénnu dyslipidémia zlepšením katabolizmu lipoproteínov obsahujúcich apo-B. **Fibráty** zvyšujú katabolizmus apo-B, ale ovplyvňujú aj konverziu VLDL na LDL, zvyšujú sekreciu HDL apo A-I a apo A-II. Ako statíny, tak aj fibráty majú vplyv na redukciu hepatálnej sekrecie VLDL. Redukcia hmotnosti (redukcia viscerálneho tuku, zlepšenie inzulínovej senzitivity, zvýšenie hladín adiponektínu) vedie k redukcii sekrecie VLDL pečeňou, ale aj ku zvýšenému vychytávaniu VLDL a LDL častíc, avšak efekt na metabolizmus HDL ostáva zatiaľ neobjasnený.

V súčasnosti je evidentné, že metabolický syndróm (ako kluster rizikových faktorov) lepšie predikuje kardiovaskulárne riziko ako jednotlivé rizikové faktory. **M. R. Taskinen (Švédsko)** uviedla, že pacienti s MS mali 3,5 násobne vyššie riziko vzniku DM 2. typu pri použití kritérií ako WHO, tak aj NCEP ATP-III (štúdia Botnia). Inzulínová rezistencia (IR), ako aj porucha funkcie beta buniek pankreasu boli nezávislými prediktormi DM 2. typu (hoci neschopnosť beta buniek kompenzovať stupeň IR sa javí kľúčovým mechanizmom pri vzniku DM 2. typu).

J. P. Després (Kanada) sa zaoberal súčasnými možnosťami stanovenia kardiovaskulárneho rizika u pacientov s MS a diabetom mellitom 2. typu. Aj keď dôkazov je veľa, dnes ešte nevieme, ktoré črty MS (inzulínová rezistencia/hyperinzulinémia, malé denzné LDL častice, znížené hladiny adiponektínu, zvýšený CRP, atď.) sú kritickými terapeutickými cieľmi pre optimálny manažment kardiovaskulárneho rizika u diabetikov 2. typu. Neustále

pribúdajú nové markery rizika, ktoré však čakajú na svoje uvedenie do klinickej praxe.

Duálna inhibícia – nová perspektíva v liečbe hypercholesterolémie

Ako uviedol **T. Sudhop (Nemecko)**, výsledky nedávno publikovaných klinických štúdií porovnávajúcich intenzívnu a menej intenzívnu lipidy znižujúcu liečbu poukazujú na nutnosť ďalšieho zníženia cieľových hodnôt. Zároveň však poukázal na to, že značná časť pacientov nedosahuje cieľové hodnoty stanovené v súčasných guidelines. S objavením sa **ezetimibu** (selektívneho inhibítora absorpcie cholesterolu, ale aj rastlinných sterolov – sitosterol, campesterol) sa naskytuje možnosť **znižiť plazmatické koncentrácie LDL-cholesterolu o ďalších 18–22%**. Úloha rastlinných sterolov ako potenciálneho rizikového faktora v súčasnosti nie je ešte úplne objasnená, avšak pacienti s homozygotnou sitosterolémiou so zvýšenými plazmatickými hladinami rastlinných sterolov majú prítomné závažné aterosklerotické lézie a klinický obraz veľmi podobný pacientom s familiárnou hypercholesterolémiou.

Mnohé multicentrické štúdie poukazujú na synergický efekt duálnej inhibície (ovplyvnenie ako absorpcie, tak aj syntézy cholesterolu) vedúci k markantnejšej redukcii LDL-cholesterolu pri nízkych dávkach statínov v kombinácii s ezetimibom, čo umožňuje dosiahnuť cieľové hodnoty väčšej skupine pacientov ako pri monoterapii statínmi.

H. R. Davis (USA) uviedol, že k odhaleniu molekulárneho mechanizmu účinku ezetimibu napomohla identifikácia **Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) proteínu** lokalizovaného v enterocytoch jejúna, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v homeostáze cholesterolu. **Ezetimib** ovplyvňuje intestinálnu absorpciu cholesterolu **inhibíciou NPC1L1 receptora**.

E. Bruckert (Francúzsko) zhrnul poznatky aplikované z výsledkov v súčasnosti ukončených štúdií s ezetimibom v kombinácii so statínmi. Liečba bola aplikovaná u širokého spektra pacientov (okrem iných aj u vysokorizikových pacientov s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie, u pacientov so sitosterolémiou) s rovnakým efektom – ďalším znížením LDL-cholesterolu približne o 20%. Ezetimib bol vynikajúco tolerovaný, s absenciou nežiadúcich účinkov (metabolizovaný mimo cytochrómu P 450).

T. R. Pedersen (Nórsko) podal informácie o ďalších klinických štúdiách prebiehajúcich s ezetimibom. Cieľom štúdie **SHARP** (The Study of Heart and Renal Protection) je dokázať efekt kombinovanej terapie na redukcii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou alebo pacientov zaradených do dia-

lyzačného programu. 9000 pacientov bude randomizovaných na liečbu 10 mg ezetimibu a 20 mg simvastatínu alebo placebo, sledovaných počas 4 rokov.

Štúdia **ENHANCE** (The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) bude porovnávať efekt liečby 10 mg ezetimibu v kombinácii s 80 mg simvastatínu oproti efektu liečby len samotným simvastatínom 80 mg na zmenu intimomediálneho zhrubnutia na karotídach.

SEAS (The Simvastatin a Ezetimibe in Aortic Stenosis) je štúdia prebiehajúca u 1873 pacientov s nezávažnou aortálnou stenózou, dizajnovaná na zodpovedanie otázky, či agresívna kombinovaná lipidy znižujúca liečba (simvastatín 40 mg s 10 mg ezetimibu) je schopná zabrániť progresii ochorenia. Výsledky by mali byť publikované v roku 2007.

Osobne ma z viacerých hľadísk zaujala práca **M. Farniera a kolektívu autorov (Francúzsko)**, ktorá mala za cieľ porovnať efekt samotnej liečby fenofibrátom 160 mg vs kombináciu fenofibrát 160 mg s ezetimibom 10 mg u pacientov s kombinovanou hyperlipoproteinémiou. Pri kombinovanej liečbe dosiahli signifikantnú redukciiu LDL-cholesterolu (-20,4 %), triacylglycerolov (-44 %), non HDL-cholesterolu (-30,4 %), apo B (-26,1 %) a vzostup HDL-cholesterolu (19 %). **Súčasnú podávanie kombinácie fibrátu s ezetimibom predstavuje ďalšiu možnosť zlepšenia aterosklerotického lipoproteínového fenotypu u pacientov s kombinovanou hyperlipoproteinémiou.**

Endokanaboidný systém – nový cieľ pre manažment kardiovaskulárneho rizika

Nárast kardiovaskulárnych ochorení veľmi úzko súvisí so súčasným životným štýlom a mnohými ovplyvniteľnými rizikovými faktormi (štýl stravovania, sedavý spôsob života, fajčenie). Obezita sa stáva jedným z najväčších problémov väčšiny zdravotníckych systémov sveta (fúdia s BMI > 30 majú 4-násobne vyššiu kardiovaskulárnu mortalitu). WHO udáva 5 miliónov úmrtí ročne vo vzťahu k fajčeniu (11% zo všetkých kardiovaskulárnych úmrtí boli úmrtia u fajčiarov). **Novým cieľom pre multifaktoriálnu kardiovaskulárnu intervenciu sa javí novoobjavený endokanaboidný systém (EC systém)**, ktorý môže ovplyvňovať mnohé z týchto kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

U. Pagotto (Taliansko) poukázal na EC systém ako na prirodzený, fyziologický systém zasahujúci ako centrálné, tak aj periférne do regulácie hmotnosti, do metabolizmu lipidov a glukózy, ako aj tabakovej závislosti. Endokanaboidy (anandamid a 2-arachidonoylglycerol) sú endogénnymi

lipidmi, ktoré sú schopné sa viazať a aktivovať dva typy kanaboidných receptorov CB₁ a CB₂, ktoré boli objavené začiatkom 90-tych rokov minulého storočia. CB₁ receptory sa vyskytujú v tkanivách cicavcov vo vysokých koncentráciách v určitých oblastiach mozgu, ale sú tiež prítomné v periférnych tkanivách (tukové tkanivo, dýchacie cesty, gastrointestinálny, reprodukčný a kardiovaskulárny systém). Endogénne kanaboidy – agonisti CB receptorov, sú produkované bunkovými membránami pri určitých stimuloch, účinkujú lokálne a sú bezprostredne metabolizované.

Chronické metabolické ochorenia (obezita) alebo závislosť na tabaku vedú k dlhotrvajúcej stimulácii syntézy endogénnych kanaboidov (alebo k zníženej stimulácii ich odbúravania) ako v mozgu, tak aj v periférnych tkanivách. Prostredníctvom aktivácie centrálného nervového systému sa zvyšuje motivácia k jedlu a fajčeniu (zvýšený príjem jedla, pretrvávajúca tabakovej závislosť). Hypotalamus má vzťah k zvýšeniu apetítu (zvýšený príjem jedla). V tukovom tkanive dochádza k zvýšeniu lipogenézy s kumuláciou tukov v adipocytoch, čo má za následok zvýšenie inzulínovej rezistencie, zhoršenie glukózovej tolerancie, zníženie koncentrácie adiponektínu, zmeny v lipidovom spektre (vzostup triacylglycerolov a zníženie koncentrácie HDL-cholesterolu).

Využitím blokady CB₁ receptorov v klinickej praxi sa zaoberal **J. P. Després (Kanada). Rimonabant** – prvý selektívny blokátor kanaboidných receptorov typu 1 (CB₁) bol v dávke 5 mg a 20 mg podávaný v štúdiu **RIO** (Rimonabant in obesity) – **Lipids** (medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná jednoročná štúdia prebiehajúca u 1 036 pacientov s BMI 27–40, nekontrolovanou dyslipidémiou, hodnotami glykémii nalačno < 6,99 mmol/l). Ročné podávanie 20 mg rimonabantu viedlo k signifikantnému poklesu hmotnosti (-6,9 kg), obvodu pásu (-7,1 cm), ako aj signifikantnému zlepšeniu lipidového profilu (pokles triacylglycerolov, vzostup HDL-cholesterolu, bez vplyvu na celkový cholesterol a LDL-cholesterolu, ale významný bol posun smerom od malých denzných LDL častíc k väčším LDL časticiam). Na začiatku štúdie spĺňalo NCEP ATP-III kritéria pre metabolický syndróm 52,9%, na konci štúdie tento percentuálny podiel klesol na 25,8%. Tieto výsledky podporujú úvahu, že terapia rimonabantom môže ovplyvniť cluster kardiovaskulárnych rizikových faktorov u vysokorizikových jedincov s abdominálnou obezitou prostredníctvom efektu na viscerálne tukové tkanivo a s ním spojené metabolické rizikové faktory.

Dovidenia a dopočítia v roku 2007 na XVI. medzinárodnom sympóziu DALM v Chicagu!