Nefarmakologické a diétne intervencie pri manažmente dyslipidémie

Zverejnené: 1. júla 2024 | Autor: PharmDr. Jana Michaličková



Kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou mortality celosvetovo ateroskleróza predstavuje hlavnú príčinu predčasných úmrtí v Európe a je taktiež hlavnou príčinou straty produktivity s veľkým dopadom na ekonomiku. Podľa závažnosti dyslipoproteinémie a kardiovaskulárneho rizika je terapia kombináciou zmeny životného štýlu a farmakoterapie.

Zmeny životného štýlu sú najmä v stravovacích návykoch a zvýšení pohybovej aktivity. Základom diétnych intervencií je vyvážená strava s dostatkom ovocia a zeleniny (ako ideálna sa javí stredomorská diéta). Kľúčovým aspektom diétnych intervencií je minimalizácia nasýtených mastných kyselín (menej ako 7-10 % celkového energetické príjmu) v strave, dostatočná pohybová aktivita miernej alebo vyššej intenzity v trvaní aspoň 150

minút týždenne (niektoré zdroje uvádzajú ako ideálne až 300 minút) a redukcia telesnej hmotnosti o 5-10 % u pacientov s nadváhou a obezitou. Samozrejmosťou je aj nefajčiarske prostredie. U terapie hypertriglyceridémie sa reguluje aj príjem alkoholu a jednoduchých cukrov.

Cholesterol zohráva kľúčovú úlohu v rôznych biologických procesoch, vrátane tvorby bunkových membrán, syntézy steroidných hormónov, vitamínu D a žlčových kyselín. Regulácia hladiny cholesterolu je komplexný proces, ktorý zahŕňa jeho syntézu, transport, metabolizmus a vylučovanie. Poruchy v týchto procesoch môžu viesť k dyslipidémiám a zvýšenému riziku kardiovaskulárnych ochorení.

Cholesterol sa syntetizuje hlavne v pečeni, ale aj v iných tkanivách, ako sú črevá a koža. Hlavným krokom v syntéze cholesterolu je premena HMG-CoA na mevalonát, ktorú katalyzuje enzým HMG-CoA reduktáza. Po syntéze sa cholesterol transportuje v krvi pomocou lipoproteínov, ktoré sú štruktúrované tak, aby boli rozpustné vo vodnom prostredí krvi. Existujú rôzne typy lipoproteínov, medzi ktoré patria LDL (lipoproteíny s nízkou hustotou) a HDL (lipoproteíny s vysokou hustotou). Cieľom prevencie je manažment LDL-C, pretože prenáša cholesterol do tkanív a môže sa ukladať v stenách tepien, čo vedie k ateroskleróze. Naopak, hladinu HDL-C chceme udržiavať alebo zvyšovať, pretože transportuje cholesterol z tkanív späť do pečene na vylúčenie z tela.

Cholesterol zohráva dôležitú úlohu aj v tvorbe steroidných hormónov, ako sú kortizol, aldosterón a pohlavné hormóny (estrogén, progesterón a testosterón). Tieto hormóny sú nevyhnutné pre rôzne fyziologické funkcie, vrátane regulácie metabolizmu, imunitnej odpovede a reprodukčných procesov. Cholesterol je tiež prekurzorom žlčových kyselín, ktoré sa tvoria v pečeni a vylučujú do čreva. Žlčové kyseliny pomáhajú tráviť a vstrebávať tuky a vitamíny rozpustné v tukoch z potravy. Po splnení svojej úlohy sa väčšina žlčových kyselín reabsorbuje a recykluje späť do pečene, čo predstavuje efektívny systém recyklácie v tele.

V nefarmakologických postupoch zlepšovania lipidového profilu môžeme zvoliť vitamíny, polynenasýtené omega – 3 mastné kyseliny, koenzým Q10 a rôzne fytofarmaká (nutraceutiká). Môžeme voliť prípravky monokomponentné, polykomponentné, ktoré majú častokrát synergický účinok a ich kombinácie s diétnymi intervenciami.

Koenzým Q10

Koenzým Q10, tiež známy ako ubichinón, je dôležitý pre produkciu energie v mitochondriách a má významné antioxidačné vlastnosti. V posledných rokoch sa skúma jeho potenciál v znižovaní lipidov a prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Starnutie a užívanie statínov vedie k jeho deficiencii. Viaceré štúdie naznačili význam v prevencii kardiovaskulárnych ochorení a efekt v zlepšení lipidového profilu v dávke 120 mg/deň, či už užívaný jednotlivo alebo v multikomponentnom prípravku. Pridanie koenzýmu Q10 k statínovej terapii znižuje intenzitu nežiaducich účinkov.

Vitamíny

Užívanie niektorých vitamínov má priamy vplyv na lipidový profil. Vitamín D v dávke 1000 -1500 IU znižoval hladinu celkového cholesterolu, LDL-C aj TAG. Vitamín B3 (niacín) v dávke 1-3 g na deň znižoval LDL-C aj TAG a zvyšoval hladinu HDL, avšak sú možné nežiaduce účinky v podobe pocitu tepla a poškodenia pečene. Kyselina listová redukuje množstvo homocysteínu, čím zlepšuje funkciu endotelu a znižuje riziko aterosklerózy, v praxi sa stretávame s komplexom B6+B9+B12. Vitamín C podporuje konverziu cholesterolu na žlčové kyseliny, čím redukuje LDL-C, ako antioxidant vplýva na dobrý stav ciev.

Omega – 3 polynenasýtené mastné kyseliny

Polynenasýtené mastné kyseliny omega – 3 (PUFA) sú prítomné v živočíšnych (ryby, vajcia, kôrovce) aj rastlinných zdrojoch (riasy, ľanové semienka, chia semienka, orechy). V posledných rokoch rôzne odborné spoločnosti (EFSA, American Heart Association (AHA), Food Standards Australia and New Zealand (FSANZ)) uznali prínos omega – 3 mastných kyselín v prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Denná dávka suplementu by mala byť aspoň 2 g / deň kyselín dokozahexaénovej (DHA) a eikozapentaénovej (EPA) pre udržanie normálneho krvného tlaku. V dávke 2-4 g / deň znižujú hladinu triacylgycerolov o 25 – 30 %.

Mechanizmus účinku omega – 3 mastných kyselín pri znižovaní TAG je komplexný:

- redukcia syntézy VLDL,
- redukcia dostupného substrátu pre vznik nových TAG – omega – 3 sú falošný substrát,
- inhibícia TAG – syntetizujúcich enzýmov,
- zvýšenie β – oxidácie mastných kyselín, zníženie endogénnej syntézy mastných kyselín a zvýšená tvorba fosfolipidov.

Zaujímavým zdrojom omega – 3 mastných kyselín je kôrovec žijúci v antarktickom oceáne (Krill). Obsahuje PUFA, ktoré sú v gastrointestinálnom trakte lepšie absorbované ako tie, ktoré sa nachádzajú v rybách. Za tento účinok je pravdepodobne zodpovedná prítomnosť fosfatidylcholínu, ktorý stabilizuje omega – 3 aj prítomnosť antioxidantov.

V rastlinách je prítomná kyselina alfalinolénová (ALA). V ľanových semienkach sa nachádza až 22 % ALA a v oleji až 50 – 62 % ALA, dobrým zdrojom sú aj chia semiačka a rôzne rastlinné oleje. ALA je prekurzorom pre EPA a DHA, avšak v praxi je konverzia veľmi malá. Tieto rastlinné zdroje ale obsahujú aj množstvo vlákniny, ktorá je prospešná v manažmente dyslipoproteinémie.

Fytofarmaká (nutraceutiká) v manažmente dyslipoproteinémie

Mechanizmus účinku fytofarmák pri znižovaní hladín cholesterolu:

- obmedzenie vstrebávania exogénneho aj endogénneho cholesterolu a žlčových kyselín v čreve a podpora ich vylúčenia stolicou – rastlinné steroly, vláknina,
- inhibícia LDL-C syntézy – monakolín K, cesnak, bergamot, artičoka,
- zlepšenie exkrécie LDL-C – berberín, extrakt zo zeleného čaju, sójové proteíny.

Inhibítory absorpcie cholesterolu

Rastlinné steroly a stanoly

Súhrnným označením pre rastlinné steroly a stanoly sú fytosteroly, pričom stanoly vznikajú hydrogenáciou sterolov. Tieto látky sú prítomné takmer vo všetkých rastlinných zdrojoch (rastlinné oleje, semienka, orechy, strukoviny). Rastlinné steroly konkurenčne inhibujú absorpciu cholesterolu v čreve. Tento proces prebieha v niekoľkých krokoch. V tráviacom trakte sú cholesterol a fytosteroly inkorporované do micel. Rastlinné steroly sú štrukturálne podobné cholesterolu, čo im umožňuje konkurovať o miesto v micelách, čím znižujú množstvo

cholesterolu dostupného pre absorpciu enterocytmi.

Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) je kľúčový transportér pre absorpciu cholesterolu v črevných bunkách. Rastlinné steroly môžu interferovať s týmto transportérom, čo vedie k zníženej absorpcii cholesterolu. Výsledkom je, že do enterocytov a následne do krvného obehu sa dostáva znížené množstvo cholesterolu.

Fytosteroly znižujú reabsorpciu cholesterolu a žlčových kyselín, čo vedie k ich vyššiemu vylučovaniu a následnej potrebe syntézy nových žlčových kyselín z cholesterolu v pečeni. Znížená absorpcia cholesterolu a zvýšené vylučovanie vedú k zníženiu intracelulárnych hladín cholesterolu v pečeňových bunkách. Tým sa zvyšuje expresia LDL receptorov na povrchu pečeňových buniek, čo zvyšuje vychytávanie LDL cholesterolu z krvi a jeho degradáciu. Štúdie preukázali, že pravidelná konzumácia rastlinných sterolov môže znížiť hladinu LDL cholesterolu o 5 – 15%. Tento účinok je pozorovateľný pri dávkach približne 2 – 3 g denne. Efekt sa takisto dostaví aj pri doplnení statínovej liečby fytosterolmi.

Vláknina

Súhrnný pojem vláknina označuje množstvo substancií rastlinného pôvodu, ktoré sú rezistentné voči enzymatickému tráveniu v gastrointestinálnom trakte. Delí sa na dva hlavné typy: rozpustnú a nerozpustnú vlákninu, pričom každý typ má odlišné fyziologické účinky a prínosy pre zdravie, najmä v kontexte kardiovaskulárnych ochorení a regulácie hladín cholesterolu:

- rozpustná vláknina – rozpustná vláknina sa rozpúšťa vo vode a vytvára gélovitú štruktúru, nachádza sa v ovse, jačmeni, strukovinách, ovocí aj zelenine. Fermentuje sa v hrubom čreve za vzniku krátko reťazcových mastných kyselín (SCFA), ako sú acetát, propionát a butyrát, ktoré následne podporujú integritu črevnej bariéry a majú protizápalový efekt. Vláknina viaže žlčové kyseliny, čím znižuje ich reabsorpciu a zvyšuje ich vylučovanie. Na produkciu nových žlčových kyselín pečeň využíva cholesterol, čo vedie k zníženiu hladín LDL cholesterolu v krvi. Rozpustná vláknina je súčasne aj vlákninou prebiotickou.
- nerozpustná vláknina – nerozpúšťa sa vo vode a prechádza tráviacim traktom takmer neporušená, nachádza sa v celozrnných obilninách, orechoch, zelenine (kel, hlávkový šalát), zvyšuje objem stolice a urýchľuje prechod potravy cez tráviaci trakt, môže viazať malé množstvá žlčových kyselín a cholesterolu, čím mierne znižuje ich absorpciu.

Odborné spoločnosti, ako sú American Heart Association (AHA) a European Society of Cardiology (ESC), odporúčajú denný príjem vlákniny pre dospelých v rozmedzí 25 – 30 g, pričom aspoň polovica by mala pochádzať z rozpustnej vlákniny. Výskumy preukázali, že denná konzumácia 3 g β – glukánu z ovsa alebo jačmeňa môže znížiť hladinu LDL cholesterolu o 5 – 10%. Tento účinok je významný pre prevenciu aterosklerózy a kardiovaskulárnych ochorení. Psyllium v dávke aspoň 10 g / deň v priemere znížilo hladinu LDL-C o 7 %. Ďalším typom prebiotickej vlákniny je glucomannan, ktorý sa získava z koreňa rastliny Amorphophallus konjac, bežne známej ako konjak. Má vysokú viskozitu a absorpčnú kapacitu, čo mu umožňuje významne ovplyvniť tráviaci proces a metabolizmus lipidov. Účinok je pri dávke aspoň 3 – 4 g denne. Takisto rozpustná vláknina z čakanky, inulín má podobné účinky v dávke aspoň 2 g denne.

Inhibítory LDL-C syntézy

Monakolín K

Červená fermentovaná ryža vzniká fermentáciou bielej ryže špecifickou kvasinkou (*Monascus purpureus).* Touto fermentáciou vznikajú polyketidy a monakolíny. Monakolín K je identický s lovastatínom, napriek tomu je ich farmakokinetika a biologická dostupnosť odlišná. Suplementácia monakolínom K v dĺžke 2 – 24 mesiacov dokázala znížiť hladinu LDL-C v priemere o 1,02 mmol/L v dávke 4,8 – 24 mg monakolínu K. V nedávnej minulosti sme mali k dispozícii prípravky s monakolínom K v dávke 10 mg, dnes legislatíva umožňuje dávku do 3 mg. Dnes v praxi na týchto prípravkoch nie je možné uviesť, že monakolín K prispieva k udržaniu normálnej hladiny cholesterolu, pretože toto zdravotné tvrdenie bolo schválené pre dávku 10 mg. Je to jedna z mála substancií, pri ktorých sa vyhodnocoval aj prínos v sekundárnej prevencií u pacientov s akútnym infarktom myokardu. U pacientov, ktorí dostávali extrakt z červenej fermentovanej ryže bolo pozorované signifikantné zníženie mortality, mozgovej príhody aj ischemickej choroby srdca oproti pacientom, ktorí užívali placebo. Pri užívaní monakolínu K treba byť obozretný, pretože je metabolizovaný izoenzýmom CYP 450, preto inhibítory tohto enzýmu môžu zvýšiť nežiaduce účinky monakolínu K, ktoré sú podobné statínom.

Alicín

Alicín je inhibítor HMG-CoA reduktázy, skvalén monooxygenázy a acetyl-coA syntetázy. Podporuje vylučovanie žlčových kyselín stolicou, čím znižuje enterohepatálny obeh cholesterolu a prispieva k celkovému zníženiu jeho hladiny v krvi. Alicín má aj kardioprotektívne účinky, zvyšuje produkciu oxidu dusnatého (NO) v endoteliálnych bunkách, čo vedie k vazodilatácii a zlepšeniu prietoku krvi. Tento mechanizmus pomáha znižovať krvný tlak. Taktiež inhibuje agregáciu trombocytov a podporuje fibrinolytickú aktivitu, čím znižuje riziko tvorby trombov, a s tým spojených kardiovaskulárnych príhod, ako sú infarkty a mozgové príhody.

Bergamot

Bergamot (*Citrus bergamia*) je citrusové ovocie, ktoré sa často používa v tradičnej medicíne a aromaterapii. Obsahuje rôzne bioaktívne zložky, najmä flavonoidy, polyfenoly a éterické oleje. Flavonoidy prítomné v bergamote, ako sú brutieridín a melitidín, majú podobný mechanizmus účinku ako statíny. Inhibujú enzým HMG-CoA reduktázu, ktorý je kľúčový pre biosyntézu cholesterolu v pečeni. Bergamot podporuje vylučovanie žlčových kyselín stolicou, čím znižuje enterohepatálny obeh cholesterolu. Bergamot má podobné kardioprotektívne účinky ako alicín. Zaujímavé je aj jeho anditiabetické pôsobenie, kedy flavonoidy v bergamote zlepšujú inzulínovú senzitivitu a znižujú hladinu glukózy v krvi. Bergamot inhibuje enzým alfa-glukozidázu, čím spomaľuje trávenie sacharidov a znižuje postprandiálnu glykemickú odpoveď. Bergamot má klinické dáta v dávke 500 – 1500 mg / deň.

Artičoka

Artičoka (*Cynara scolymus*) pôsobí prostredníctvom niekoľkých bioaktívnych zlúčenín, predovšetkým cynarínu a luteolínu. Tieto zlúčeniny inhibujú HMG-CoA reduktázu, čím znižujú hladinu cholesterolu v krvi. Navyše, extrakt z artičoky stimuluje produkciu žlče. Jej antioxidačné vlastnosti znižujú oxidačný stres a zápal. Okrem toho bolo preukázané, že artičoka zlepšuje funkciu pečene, čo prispieva k celkovým metabolickým benefitom.

Látky zlepšujúce exkréciu LDL-C

Berberín

Berberín je alkaloid prítomný vo viacerých rastlinách ako Koptis (*Coptis chinensis*, *Coptis japonica*), Vodilka (*Hydrastis canadensis*) a Dráč (*Berberis aristata*, *Berberis vulgaris*, *Berberis croatica*). Berberín je PCSK 9 inhibítor, zároveň priamo pôsobí na expresiu LDL receptorov v pečeni postranskripčným mechanizmom, ktorý stabilizuje mRNA. Berberín takisto zvyšuje vylučovanie cholesterolu stolicou a zvýšenie tvorby žlčových kyselín. Berberín aktivuje adenozínmonofosfátovú proteínkinázu (AMPK), ktorá aktivuje oxidáciu mastných kyselín a inhibuje expresiu lipogénnych génov. Biodostupnosť berberínu je veľmi nízka, pretože jeho absorpcia v tenkom čreve je veľmi slabá, má tendenciu agregovať pri nízkom pH v žalúdku, má slabú permeabilitu a veľký first-pass efekt. na prekonanie týchto problémov sa v praxi používajú vyššie dávky berberínu a technologické procesy ako enkapsulizácia, použitie v rámci multikomponentného prípravku, prípadne použitie dihydroberberínu. Dávka berberínu bola predmetom viacerých metaanalýz, účinky sú na dávke závislé a lepšie účinky boli pozorované u ľudí s nadváhou a obezitou. Dávka začína na 1 g / deň pre znižovanie TAG, celkového cholesterolu a celkovej hmotnosti, 1,8 g / deň pri inzulínovej rezistencii a 5 g / deň pre zvýšenie HDL. V praxi sa stretávame s dávkovaním 500 mg na dávku.

Extrakty zo zeleného čaju

Hlavné účinné látky v extrakte zeleného čaju sú katechíny, najmä epigalokatechín-3-galát (EGCG). Katechíny zo zeleného čaju sú silnými antioxidantmi, ktoré neutralizujú voľné radikály a znižujú oxidačný stres. Tento účinok chráni bunky pred poškodením a znižuje riziko chronických ochorení, vrátane kardiovaskulárnych ochorení. Zelený čaj je taktiež aktivátor AMPK a inhibítor HMG-CoA reduktázy. Taktiež inhibuje reabsorpciu žlčových kyselín v ileu a zvyšuje expresiu LDL-C receptorov v pečeni.

Sójové proteíny

Bioaktívne peptidy v sóji prispievajú k priaznivému účinku na lipidový profil. Účinky sú viaceré, vrátane zníženia expresie hepatického transkripčného faktora SREBP-1 (následkom je znížená sekrécia lipoproteínov pečeňou) a aktivácie SREBP-2 (zvýšenie expresie LDL-C receptorov v pečeni), zníženie biosyntézy cholesterolu a zvýšenie exkrécie žlčových kyselín. Nevýhodou je, že konzumácia vysokých objemov sójových produktov môže interferovať s funkciami štítnej žľazy a plodnosťou.

Hoci je statínová terapia účinná, compliance pacienta je horšia, vzhľadom na nežiaduce účinky liekov. Najčastejšími nežiaducimi účinkami terapie pomocou HMG-CoA reduktázy sú nevoľnosť a myalgia. Správnym výberom doplnku pacientovi vieme s týmito nežiaducimi účinkami pomôcť, prípadne mu vieme odporučiť prípravok, ktorý bude mať synergický účinok s jeho súčasnou terapiou. V dnešnej dobe pretlaku informácií o škodlivosti statínov, hlavne od laickej verejnosti a dopyte pacientov po prírodnej terapii, je to práve farmaceut, ktorý môže pacienta edukovať, usmerniť a zlepšiť jeho compliance a adherenciu k terapii.

Rola farmaceuta v prevencii kardiovaskulárnych ochorení je podporená aj Štandardným postupom pre výkon prevencie kardiovaskulárnych ochorení v podmienkach verejných lekární, dostupný na https://www.health.gov.sk/?Postupy-Prevencia

PharmDr. Jana Michaličková