UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Patofyziologie a terapie hypercholesterolémie

Martina Blaťáková

Vedoucí diplomové práce: prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2021

Poděkování

Velice ráda bych poděkovala vedoucímu mé diplomové práce prof. PharmDr. Petrovi Nachtigalovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a připomínky, ochotu, čas a trpělivost poskytnutý k vedení mé diplomové práce.

Nesmím zapomenout i na svého manžela a celou mou početnou rodinu, kteří při mně během celého studia na fakultě stáli, měli se mnou pevné nervy a nespočet trpělivosti.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorských dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

OBSAH

OBSAH 4

ABSTRAKT 7

ABSTRACT 8

1. ÚVOD 9

CHOLESTEROL 10

1.1 Struktura cholesterolu 10

1.2 Syntéza cholesterolu 11

1.3 Význam cholesterolu v metabolismu 13

2. LIPOPROTEINY 13

2.1 Rozdělení 14

2.1.1 Chylomikrony 16

2.1.2 VLDL 17

2.1.3 LDL 19

2.1.4 HDL 20

2.2 Metabolismus 22

2.2.1 Exogenní metabolická cesta 22

2.2.2 Endogenní metabolická cesta 23

3. DYSLIPIDEMIE 23

3.1 Klasifikace podle EAS 24

3.2 Klasifikace podle Fredricksona 27

3.3 Primární (vrozené) a jejich rozdělení 27

3.3.1 Familiární hypercholesterolémie 28
3.3.2 Familiární kombinovaná hyperlipidemie 29
3.3.3 Polygenní hypercholesterolémie 29
3.4 Sekundární a jejich příčiny 29
3.4.1 Endokrinní a metabolická onemocnění 30
3.4.2 Jaterní onemocnění 34
3.4.3 Chronické onemocnění ledvin 36
3.4.4 Léky indukovaná dyslipidemie 39
3.4.5 Nutritivní a toxonutritivní vlivy 42
3.4.6 Akutní a chronická infekční onemocnění 44
3.4.7 Dyslipidemie při jiných vzácnějších onemocněních 44

4. NEFARMAKOLOGICKÉ OVLIVNĚNÍ HLADIN CHOLESTEROLU V KRVI 45
4.1 Režimová opatření 45
4.1.1 Pohyb 45
4.1.2 Kouření 45
4.1.3 Tělesná hmotnost 46
4.2 Dietární opatření 47

5. FARMAKOTERAPIE HYPERCHOLESTEROLÉMIE 50
5.1 Statiny 50
5.2 Fibráty 52
5.3 Ezetimib 53
5.4 Niacin 54
5.5 Pryskyřice 55
5.6 Kyselina bempedová 56
5.7 Lomitapid 58

5.8 Mipomersen 59
5.9 Inhibitory CETP 59
5.10 Inhibitory PCSK9 60
5.11 Inclisiran 62
5.12 Evinacumab 62

6. ZÁVĚR 64

7. POUŽITÉ ZKRATKY 66

8. SEZNAM TABULEK 69

9. SEZNAM OBRÁZKŮ 70

10. POUŽITÁ LITERATURA 71

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Název diplomové práce: Patofyziologie a terapie hypercholesterolémie

Autor: Martina Blaťáková

Vedoucí diplomové práce: prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Cíl práce: Cílem této diplomové práce je popsat vznik a patofyziologii metabolismu cholesterolu a shrnout poznatky týkající se současné farmakoterapie hypercholesterolémií.

Hlavní poznatky: Vysoký cholesterol trápí většinu dospělé populace. Hypercholesterolémie tvoří zásadní rizikový faktor aterosklerózy. Její neléčení je rizikovým faktorem vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Jako příklad můžeme zmínit infarkt myokardu, anginu pectoris a cévní mozkovou příhodu. Kromě dyslipidemií získaných geneticky můžou hladiny cholesterolu zvyšovat i některá onemocnění a léky. Pacienty je důležité v první řadě upozornit na dodržování daných režimových a dietárních opatření. Pokud tyto opatření nezabírají, indikuje se farmakoterapie, která je v současné době na vysoké úrovni a léčiv, která daný cholesterol snižují, je dostatek.

Závěr: V současné době máme k dispozici stále nové látky, které by měly v kombinaci s již zavedenou farmakoterapií (statiny, fibráty, ezetimib) snižovat hladiny cholesterolu na požadované hodnoty. Patří mezi ně monoklonální protilátky proti PCSK9, kyselina bempedová, lomitapid, antisense oligonukleotidy, anacetrapib, inclisiran a evinacumab.

Klíčová slova: cholesterol, lipoproteiny, hypercholesterolémie, farmakoterapie, statiny, fibráty, ezetimib, niacin, pryskyřice, inhibitory PCSK9, kyselina bempedová, lomitapid, mipomersen, inhibitory CETP, inclisiran, evinacumab.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Title of Diploma Thesis: Pathophysiology and therapy of hypercholesterolemia

Author: Martina Blaťáková

Supervisor of Diploma Thesis: prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Background: The aim of this diploma thesis was to describe the origin and pathophysiology of cholesterol metabolism and to summarize the findings concerning the current pharmacotherapy of hypercholesterolemia.

Main findings: High cholesterol bothers most of the adult population. Hypercholesterolemia is the major risk factor for atherosclerosis. If it is not treated it is considered to be a risk factor of cardiovascular diseases. For instance, myocardial infarction, angina pectoris and stroke. In addition to genetically acquired dyslipidemias, some diseases and drugs can increase cholesterol levels. It is important to warn patients first and foremost about following the given regime and dietary measures. If these measures don´t work, pharmacotherapy is indicated, which is currently at a high level, and there are enough drugs that lower the cholesterol.

Conclusions: At present, we still have new substances available that, in combination with already established pharmacotherapy (statins, fibrates, ezetimibe), should lower cholesterol levels to the required values. These include anti-PCSK9 monoclonal antibodies, bempedoic acid, lomitapide, antisense oligonucleotides, anacetrapib, inclisiran and evinacumab.

Keywords: cholesterol, lipoproteins, hypercholesterolemia, pharmacotherapy, statins, fibrates, ezetimibe, niacin, bile acid sequestrants, PCSK9-inhibitors, bempedoic acid, lomitapide, mipomersen, CETP-inhibitors, inclisiran, evinacumab.

1. ÚVOD

Má diplomová práce je věnována vzniku, patofyziologii a terapii hypercholesterolémií.

V úvodu této práce je popsaná struktura cholesterolu, jeho syntéza a význam v organismu.

Cholesterol je látka přírodního původu, která hraje v našem těle důležitou roli. Je podstatné, aby se zabránilo nadměrnému usazování tzv. „špatného“ LDL-cholesterolu v cévách z důvodu možného rizika rozvoje aterosklerózy a následných kardiovaskulárních onemocnění. Proto je součástí této práce i kapitola týkající se nefarmakologického ovlivnění hladin cholesterolu, která zahrnuje jak režimová, tak dietární opatření.

Cholesterol je v těle přenášen pomocí lipoproteinových částic, kterým je věnovaná celá kapitola. Ta pojednává o jednotlivých typech lipoproteinů, o jejich významu a cestách jejich metabolismu.

V druhé části této práce jsou rozděleny dyslipidemie podle dostupných klasifikací a rozepsané konkrétní typy hypercholesterolémií. Jelikož nemusí být dyslipidemie jen geneticky podmíněné, jsou zmíněny i sekundární dyslipidemie a jejich možné příčiny. Ty zahrnují například léky, hormony a specifické vlivy vnějšího prostředí.

Závěr práce je věnován léčivům, tedy současné farmakoterapii a jejím novinkám, které se mimo jiné podílí na snižování cholesterolu v našem těle.

CHOLESTEROL

1.1 Struktura cholesterolu

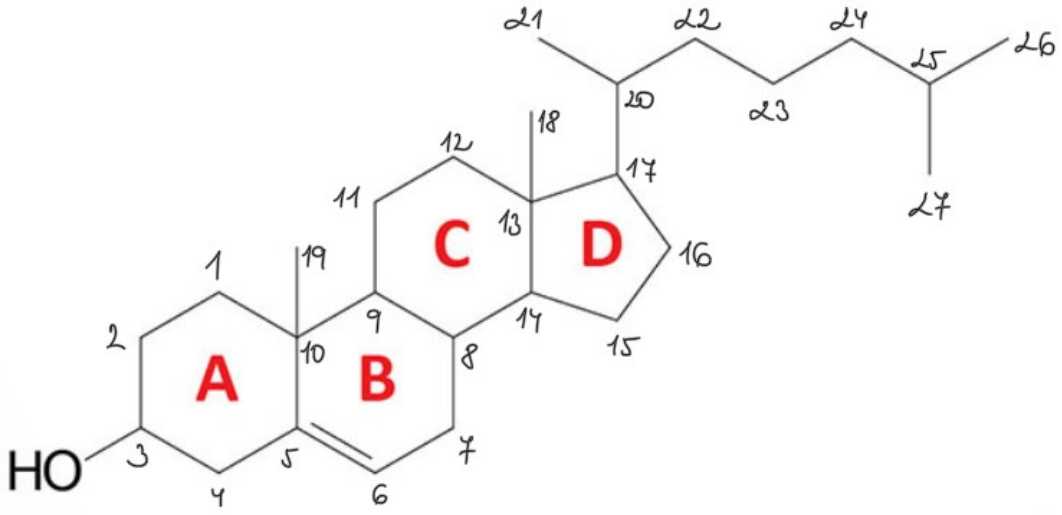
Cholesterol je látka přírodního původu, která se skládá ze čtyř uhlovodíkových kruhů (steranový skelet) a jednoho postranního řetězce, který je tvořen osmi uhlíky. Chemicky jej řadíme mezi steroidy, OH skupina navázaná na uhlík v poloze 3 jej řadí do podskupiny sterolů. Konkrétně jde o zoosterol [1].

Cholesterol je chemicky tvořen jednou nenasycenou vazbou v poloze 5, dvěma methylovými skupinami v poloze 10 a 13 a z uhlíku číslo 17 vychází již zmiňovaný postranní řetězec [1].

Cholesterol patří mezi lipidy. Typickou vlastností těchto látek je nerozpustnost ve vodě a rozpustnost v organických rozpouštědlech [1].

Strukturní vzorec cholesterolu je zobrazen na obrázku číslo 1.

Obrázek 1 - Struktura cholesterolu [2]



Obrázek byl převzat ze zdroje [2] a dále upraven.

Na obrázku je znázorněna struktura cholesterolu a číslování jednotlivých atomů uhlíku.

1.2 Syntéza cholesterolu

Skoro polovina cholesterolu v těle pochází z biosyntézy *de novo*. Nejvíce cholesterolu vzniká v játrech a v tenkém střevě a každý z těchto orgánů se na biosyntéze cholesterolu podílí přibližně z desíti procent [2].

Syntéza cholesterolu probíhá v cytoplazmě a v mitochondriích. Cholesterol je prvotně syntetizován z acetyl-CoA, který vzniká hlavně při oxidační reakci mastné kyseliny nebo pyruvátu v mitochondriích. Za pomoci kofaktoru NADPH probíhají všechny redukční fáze biosyntézy cholesterolu [2].

Proces syntézy cholesterolu (viz Obrázek č. 2) můžeme rozdělit na 5 hlavních kroků (viz portál The Medical Biochemistry Page) [2]

a. přeměna acetyl-CoA na 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)
b. přeměna HMG-CoA na mevalonát
c. přeměna mevalonátu na isopentenyl pyrofosfát (IPP)
d. vznik skvalenu z isopentenyl pyrofosfátu
e. přeměna skvalenu (30C) na cholesterol (27C)

Na syntézu cholesterolu je potřeba 18 acetyl-CoA, 36 ATP a 16 NADPH [4].

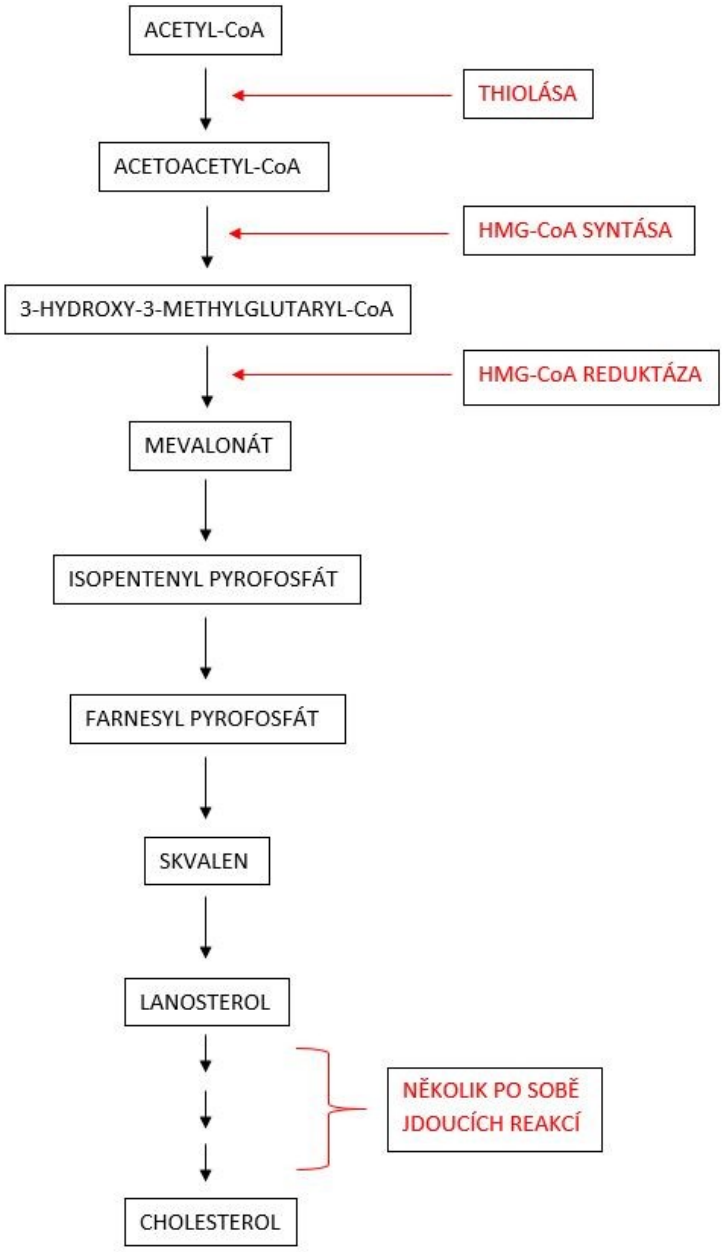
Úplně na začátku syntézy cholesterolu dojde ke kondenzaci dvou molekul acetyl-CoA za vzniku acetoacetyl-CoA, tuto reakci katalyzuje enzym thiolása. V další reakci za katalýzy enzymem HMG-CoA syntásy vzniká kondenzací dvou molekul acetoacetyl-CoA 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA). První fázi uzavírá dvojnásobná redukce HMG-CoA za vzniku mevalonátu. Na tu je potřeba koenzym NADPH. Enzym, který se podílí na vzniku mevalonátu z HMG-CoA je označován jako HMG-CoA-reduktáza a je klíčovým enzymem syntézy cholesterolu [3].

Následná přeměna mevalonátu na isopentenyl pyrofosfát probíhá v několika krocích. Nejprve proběhne dvojnásobná fosforylace a následně dekarboxylace za vzniku isopentenyl pyrofosfátu, který je výchozím substrátem pro syntézu skvalenu [3].

Isopentenyl pyrofosfát podléhá několika kondenzacím za vzniku farnesylpyrofosfátu, z něhož za účasti NADPH vzniká skvalen [3].

Poslední fáze syntézy cholesterolu zahrnuje přeměnu skvalenu na cholesterol. Skvalen se pomocí dvou kroků cyklizace přemění na lanosterol, který se prostřednictvím řady po sobě jdoucích reakcí přemění na cholesterol [3].

Obrázek 2 - Syntéza cholesterolu [55]



Obrázek byl převzat ze zdroje [55] a mnou upraven.

Na obrázku jsou znázorněné základní chemické reakce během syntézy cholesterolu a hlavní enzymy, které je katalyzují.

1.3 Význam cholesterolu v metabolismu

Cholesterol je důležitá složka buněčných membrán. Cholesterol je hlavním prekurzorem pro syntézu steroidních hormonů, žlučových kyselin a vitamínu D. Jak cholesterol v potravě, tak i syntetizovaný *de novo*, je transportován oběhem ve formě lipoproteinových částic. To samé platí pro estery cholesterolu, v jejichž formě se cholesterol ukládá v buňkách [2].

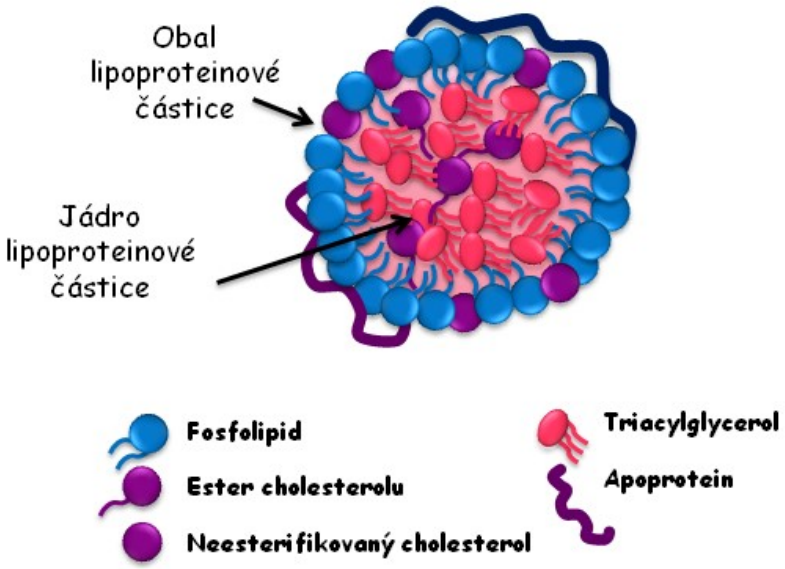
Syntéza a využití cholesterolu musí být přísně regulovány, aby se zabránilo jeho nadměrnému hromadění a abnormálnímu ukládání v těle. Speciální význam má abnormální ukládání cholesterolu a lipoproteinů na něj bohatých v koronárních tepnách. To vede k ateroskleróze, která je hlavní příčinou mnoha kardiovaskulárních onemocnění [2].

2. LIPOPROTEINY

Protože jsou triacylglyceroly (TAG), vyšší mastné kyseliny (VMK) a estery cholesterolu nerozpustné ve vodě, musí být v krevní plazmě a lymfě transportovány pomocí nějakých vodou smáčitelných částic. Mezi tyto částice řadíme apoproteiny a polárnější lipidy (fosfolipidy a volný cholesterol). S těmito částicemi vytváří triacylglyceroly a esterifikovaný cholesterol lipoproteinové částice, tzv. lipoproteiny [5].

Lipoproteiny jsou transportní formou lipidů v krvi. Jak už název napovídá, jsou to komplexy lipidů a proteinů. V prostoru mají sférický tvar, skládají se z jádra a obalu. Na povrchu těchto částic se nacházejí polární části fosfolipidů (zbytek kyseliny fosforečné), neesterifikovaný cholesterol (hydroxylové skupiny) a apoproteiny. Nepolární konce těchto molekul jsou orientovány do lipidového jádra („centra“ lipoproteinů), kde se nacházejí triacylglyceroly a estery cholesterolu (viz Obrázek č. 3) [5].

Obrázek 3 - Struktura lipoproteinové částice [13]



Obrázek znázorňuje obal lipoproteinové částice, který tvoří fosfolipidy, neesterifikovaný cholesterol a apoproteiny. Dále pak jádro, které je tvořeno triacylglyceroly a estery cholesterolu.

2.1 Rozdělení

Metoda ultracentrifugace rozděluje lipoproteiny do pěti hlavních tříd (viz Obrázek číslo 4 a 5) [5].

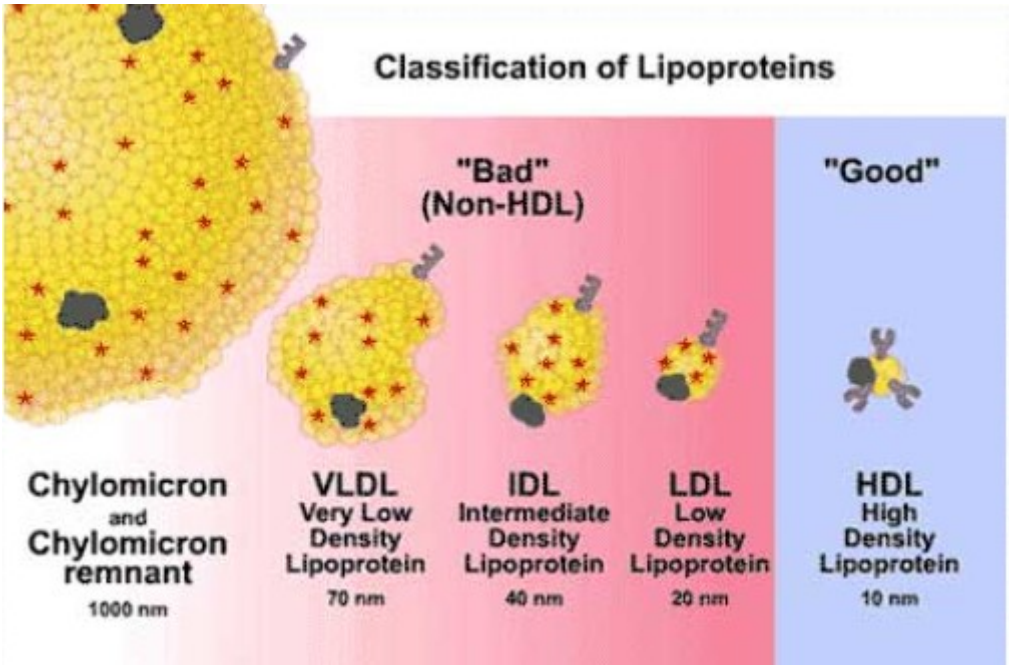
Tato metoda dělí lipoproteiny na základě rozdílné hustoty závislé na poměru mezi lipidovou a bílkovinnou složkou. Mezi hustotou částic a jejich velikostí platí nepřímá úměra. S rostoucí hustotou se velikost lipoproteinových částic zmenšuje [8].

Klasifikace lipoproteinů (viz Obrázek č. 6) [10, 11]:

- **CM** – chylomikrony, tvoří se v enterocytech z lipidů přijatých potravou
- **VLDL** – lipoproteiny o velmi nízké hustotě, jsou tvořeny v játrech
- **LDL** – lipoproteiny o nízké hustotě, transportují cholesterol z jater do periferních tkání
- **IDL** – lipoproteiny o střední hustotě, vznikají z VLDL v krevním oběhu

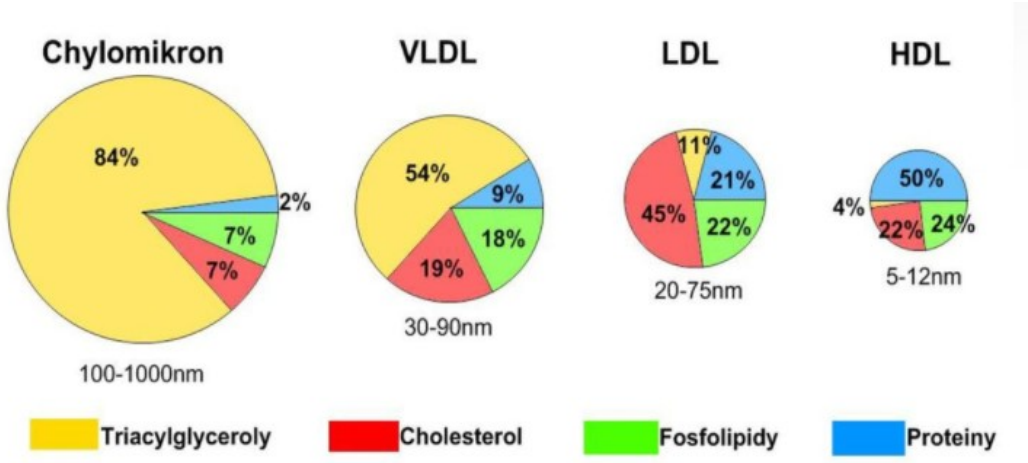
- **HDL** – lipoproteiny o vysoké hustotě, transportují cholesterol z periferie do jater

Obrázek 4 - Klasifikace lipoproteinů podle hustoty a jejich relativní velikost [6]



Chylomicron – chylomikrony, Chylomicron remnant – zbytky chylomiker, VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě, IDL – lipoproteiny o střední hustotě, LDL – lipoproteiny o nízké hustotě, HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě

Obrázek 5 - Velikost a chemické složení lipoproteinů [7]



Obrázek znázorňuje procentuální zastoupení jednotlivých chemických složek v konkrétních typech lipoproteinů.

Obrázek 6 - Zdroj a funkce lipoproteinů v plazmě člověka [9]

	zdroj	funkce
chylomikra	střevo	transport střevních lipidů do tkání
zbytky chylomiker	tkáně	transport střevních lipidů do jater
VLDL	játra	transport endogenních lipidů z jater
IDL	VLDL	návrat endogenních lipidů do jater
LDL	VLDL	transport cholesterolu do buněk
HDL	játra a střevo, chylomikra, VLDL	návrat cholesterolu do jater

Obrázek stručně a přehledně zobrazuje typ, zdroj a funkci jednotlivých lipoproteinů.

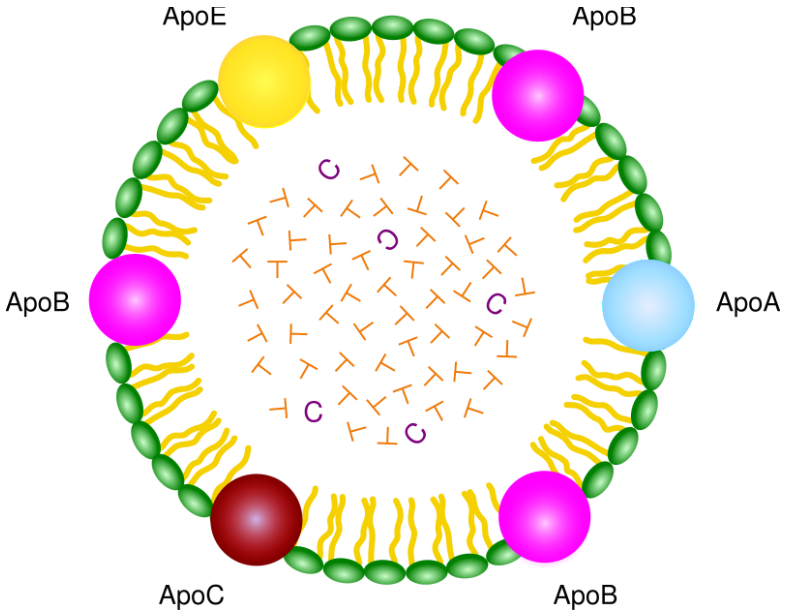
2.1.1 Chylomikrony

Chylomikrony vznikají ve sliznici tenkého střeva a pomocí lymfy jsou transportovány do krve. Obsahují velké množství triacylglycerolů (TAG), přibližně 99 %, a malé množství cholesterolu (viz Obrázek č. 7). Patří mezi největší lipoproteinové částice s nejnižší hustotou. Transportují střevní lipidy z potravy do tkání. V krvi jsou přítomny po jídle, nalačno (cca po devíti hodinách lačnění) se chylomikrony v krvi nevyskytují. Pokud ano, jedná se o patologické stavy, jejichž příčinou může být dekompenzovaný diabetes mellitus, chronický alkoholismus s možnou jaterní steatózou či vrozené defekty apoproteinu CII nebo lipoproteinové lipázy [5, 10].

Metabolismus chylomikronů začíná působením lipoproteinové lipázy (LPL). Jedná se o extracelulární enzym, který se vyskytuje na povrchu endotelových buněk kapilár v tukové tkáni, srdečním a kosterním svalstvu, mléčné žláze v laktaci a v játrech. LPL hydrolyzuje triacylglyceroly (TAG) na mastné kyseliny (MK) a glycerol. LPL se aktivuje vzestupem koncentrace inzulinu po příjmu potravy. K její aktivaci je nezbytný apoprotein C-II. Mastné kyseliny přecházejí do tkání a glycerol do jater. Z chylomikronů vznikají

remnanta (zbytky chylomikronů), která jsou silně aterogenní, odvádí krev do jater a tam podléhají další přeměně [5, 10].

Obrázek 7 - Struktura chylomikronu [9]



Obrázek znázorňuje strukturu chylomikronů. Ty obsahují apoproteiny ApoA, ApoB, ApoC a ApoE, dále estery cholesterolu (značka C), triacylglyceroly (značka T), zelené částice značí hydrofilní části fosfolipidů a z nich vybíhající žluté řetězce značí jejich hydrofobní části.

2.1.2 VLDL

Very low density lipoproteins (VLDL) neboli lipoproteiny o velmi nízké hustotě jsou částice s trošku vyšší hustotou než chylomikrony. Vznikají v játrech. Okolo 90 % připadá na lipidovou složku, zbytek na proteiny. Apoproteiny B-100, C, E a A jsou charakteristické pro tyto částice (stejně tak i pro LDL). Obsahují i cholesterol, jehož množství je o něco vyšší než u chylomikronů. Dále obsahují i fosfolipidy a estery cholesterolu (viz Obrázek č. 8) [7, 10].

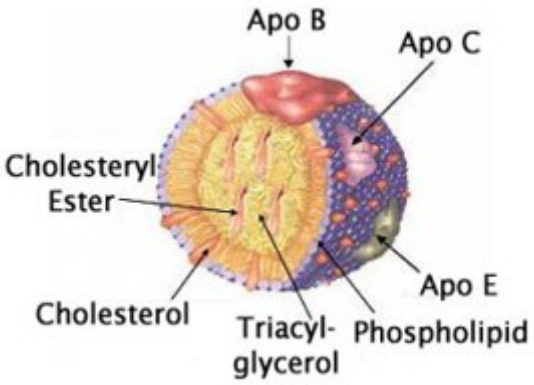
Hlavním úkolem lipoproteinů o velmi nízké hustotě je transport TAG z jater do periferních tkání. Především mastné kyseliny přijaté z potravy jsou zdrojem MK pro tvorbu TAG. Dále jejich nabídka stoupá u diabetu, při nadměrném příjmu alkoholu a u zvýšeného příjmu sacharidů (zde je aktivovaná lipogeneze) [5].

První reakce metabolismu VLDL jsou shodné s metabolismem chylomikronů. Rozdíl spočívá v obsahu cholesterolu, který je u VLDL částic o něco větší, dále ve velikosti vzniklých částic, a hlavně v tom, že VLDL jsou transportovány z jaterních buněk (hepatocytů) přímo do krve [10].

Lipoproteinová lipáza (LP) a bílkovina přenášející estery cholesterolu (CETP) snižují obsah TAG a zvyšují obsah cholesterolu za vzniku nových částic označovaných jako IDL (lipoproteiny o střední hustotě). Tyto částice jsou mezistupněm vzniku LDL částic. Jejich poločas rozpadu je okolo 4 hodin, což je déle než u chylomikronů. Jsou bohaté na cholesterol, na svém povrchu mají navázané apoproteiny B-100 a E. IDL jsou buď pomocí těchto apoproteinů vychytávány játry a zcela degradovány nebo přeměny na LDL částice jaterní lipázou [5, 10].

IDL jsou částice vysoce aterogenní. Jsou rizikové z hlediska vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Naštěstí mají krátkou životnost a fyziologicky je jich v krvi velmi málo [10].

Obrázek 8 - Struktura VLDL částic [12]



Apo – apoprotein B, C, E; cholesteryl esters – estery cholesterolu, phospholipids – fosfolipidy

Obrázek znázorňuje strukturu VLDL částic. Ty obsahují estery cholesterolu, triacylglyceroly, fosfolipidy, apoproteiny B, C a E a v menším množství i cholesterol.

2.1.3 LDL

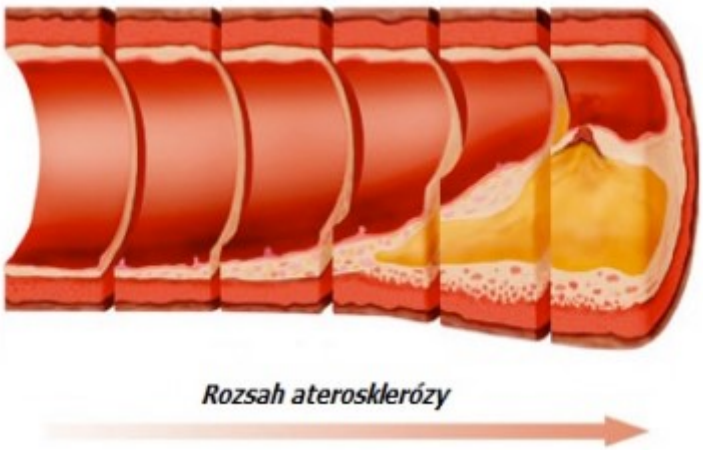
Low density lipoproteins (LDL) neboli lipoproteiny o nízké hustotě tvoří heterogenní skupinu, která se liší jak velikostí, tak složením. Rozlišujeme tři hlavní skupiny: LDL_1 (velké částice), LDL_2 (střední částice) a LDL_3 (nejmenší a nejproblematičtější částice). LDL_3 částice jsou vysoce aterogenní. Doba životnosti LDL částic je poměrně dlouhá [5, 10].

LDL jsou hlavním nositelem cholesterolu v plazmě. Zásobují buňky cholesterolem, tvoří membránové struktury a podílí se na syntéze steroidních hormonů. LDL vznikají pomocí jaterní lipázy z IDL částic. Z 80 % jsou tvořeny z lipidové složky, kde převládají estery cholesterolu, ostatních 20 % připadá na bílkoviny. Na svém povrchu mají na rozdíl od ostatních částic lokalizovaný pouze apoprotein B-100, z čehož plyne jejich hlavní funkce – dodávka cholesterolu periferním tkáním (viz Obrázek č. 10) [5, 10].

LDL jsou po vazbě na specifické LDL receptory nebo scavenger receptory degradovány v periferních tkáních nebo v játrech pomocí apoproteinu B-100 [5].

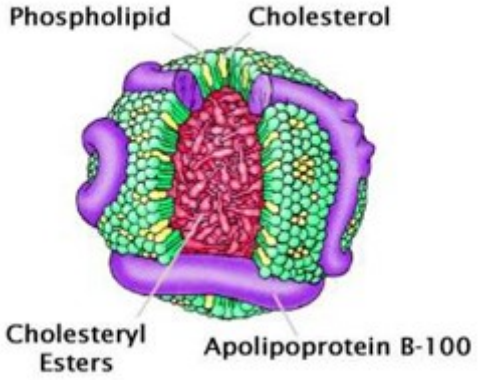
LDL je nazýván „zlým“ cholesterolem [23]. Při jeho nadbytku dochází totiž k postupnému zužování a snižování pružnosti cév. To představuje riziko vzniku sraženiny, která může vyústit až uzavřením cévy a následně rozvojem aterosklerotických změn (viz Obrázek č. 9). Proto je velice důležité stanovení LDL-cholesterolu při vyhodnocování rizika aterosklerózy při zvýšených hladinách celkového cholesterolu [15]. Nicméně je potřeba zdůraznit, že fyziologické hladiny LDL jsou žádoucí pro správné využití cholesterolu ve fyziologii.

Obrázek 9 - Stěna tepny zasáhnutá aterosklerózou [15]



Obrázek znázorňuje tepnu, uvnitř které je LDL-cholesterol, vytvořený trombus a postupně se rozvíjí aterosklerotické změny, které v nejhorším případě mohou tepnu úplně uzavřít.

Obrázek 10 - Struktura LDL částic [12]



cholesteryl esters – estery cholesterolu, phospholipids – fosfolipidy

Obrázek znázorňuje strukturu LDL částic. Ty obsahují estery cholesterolu, fosfolipidy, apoprotein B a cholesterol.

2.1.4 HDL

High density lipoproteins (HDL) neboli lipoproteiny o vysoké hustotě jsou nejmenší lipoproteiny. Obsahují nejvíce bílkovin a složku lipidickou tvoří fosfolipidy. Typické jsou

pro ně apoproteiny AI, AII, C a E a přítomnost lecitin-cholesterolacyltransferázy (LCAT) a bílkoviny přenášející estery cholesterolu (CETP) (viz Obrázek č. 11) [5].

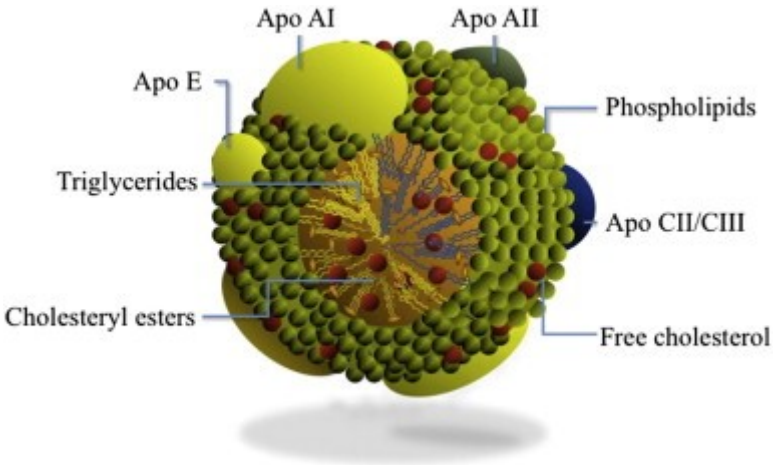
HDL vznikají v játrech a střevní stěně. Jejich funkcí je transport nadbytečného cholesterolu z cév do jater, díky kterým jsou v těle odbourány [16].

HDL-cholesterol je přezdíván „hodným cholesterolem“. Jeho vysoké hodnoty v krvi snižují riziko aterosklerózy a koronárních onemocnění [1].

Nascentní HDL částice jsou prekurzory HDL částic, mají diskovitý tvar, jsou složeny z fosfolipidů a apoproteinů a HDL částice se díky nim dostávají do krve. Na jejich syntéze se podílejí i chylomikrony a VLDL částice. Estery cholesterolu se díky lecitin-cholesterolacyltransferáze (LCAT) hromadí v HDL, přesouvají se do nitra částice a vytvářejí apolární jádro. Na povrchu HDL částic musí být exprimován transportérový protein ABC-A1, který je nutný pro přenos cholesterolu z periferních buněk do nascentních HDL částic. Zvětšuje se obsah cholesterolu díky LCAT, a tak se z nascentních HDL stávají sférické částice HDL_3 a HDL_2 [5, 10].

Osud HDL_2 částic je následující: buď ukončí svoji funkci vazbou na specifický receptor v játrech (receptor pro apoprotein A-I) nebo se přemění na HDL_3 částice tak, že pomocí jaterní lipázy dojde k rozpadu a uvolnění triacylglycerolů, které byly pomocí CETP vyměněny za část cholesterolu [5, 10].

Obrázek 11 - Struktura HDL částic [17]



Apo – apoprotein A, C, E; cholesteryl esters – estery cholesterolu, free cholesterol – volný cholesterol, phospholipids – fosfolipidy, triglycerides – triacylglyceroly

Obrázek znázorňuje strukturu HDL částic. Ty obsahují volný cholesterol a jeho estery, triacylglyceroly, fosfolipidy, apoproteiny A, C a E, triacylglyceroly.

2.2 Metabolismus

Hlavní faktory, které se účastní metabolismu lipoproteinů jsou enzymy hormonálně senzitivní lipáza (HSL), lipoproteinová lipáza (LPL), jaterní lipáza (HL), lecitin-cholesterolacyltransferáza (LCAT), LDL-receptory, Apo-E receptory, HDL-receptory, bílkovina přenášející estery cholesterolu (CETP) a ABC-A1 membránový protein [5].

Metabolismus lipidů lze z patofyziologického a didaktického hlediska rozdělit na 2 cesty – exogenní a endogenní. Exogenní metabolismus ovlivňují zejména dietární faktory [18].

2.2.1 Exogenní metabolická cesta

Tato cesta začíná příjmem potravy, která obsahuje tuk, pokračuje jeho štěpením v trávícím traktu a jeho vstřebáváním za pomoci lipáz (žaludeční, pankreatické, střevní) s významným účinkem žluči. Pro udržení koncentrace cholesterolu je významný i enterohepatální oběh – vyloučení játry a nové vstřebání ve střevě. [18].

Po vstřebání triacylglycerolů a cholesterolu přijatých z potravy vytvářejí tyto látky tzv. chylomikrony, jak bylo napsáno výše. Tyto částice se skládají z jádra, které obsahuje v největší míře TAG (cca 90 %) a estery cholesterolu. Na povrchu chylomikronových částic se nachází fosfolipidy, apoproteiny a volný cholesterol. Chylomikrony tvoří především tuk živočišné povahy [18].

Pomocí lipoproteinové lipázy vznikají z chylomikronů jejich zbytky, tzv. chylomikronové remnanty. Ty jsou vychytávány v játrech pomocí apo-E receptoru a také přeměňovány na další lipoproteiny. Poločas chylomikronů je velmi krátký a po dvanácti

hodinách by neměly být v krvi identifikovatelné. Chylomikrony slouží především k transportu tuků do periferních tkání [18].

2.2.2 Endogenní metabolická cesta

Tato cesta přenáší triacylglyceroly a cholesterol z jater do periferních tkání, a HDL cholesterol z tkání zpět do jater. Játra tvoří VLDL-lipoproteiny obsahující TAG. Ty jsou částečně syntetizovány v játrech, ale více jich pochází ze zevních zdrojů. Kromě TAG obsahují VLDL částice i volný cholesterol, estery cholesterolu, fosfolipidy a apoproteiny B-100, C, E a A. Z těchto částic se pomocí enzymu LPL uvolní volné mastné kyseliny a vznikají lipoproteiny o nízké hustotě, IDL [18].

IDL jsou zčásti, za pomoci apo-E receptoru, metabolizovány játry nebo přecházejí na částice LDL. Právě tyto lipoproteiny (LDL) přenášejí skoro $^{3}/_{4}$ celkového cholesterolu. Jsou aterogenní a plní v těle transportní úlohu. Transportují cholesterol do buněk. Z oběhu se dostávají přes receptor apoB-100, který obsahují všechny tkáně. Játra zcela nejvíce, poté z velké části i gonády a nadledviny. V těch je pak cholesterol nutný k dalším syntetickým reakcím [18].

Kromě cesty přes apoB-100 či apoE, se $^{1}/_{5}$ cholesterolu odbourává přes tzv. scavengerovou cestu. Ta je považována za aterogenní a podstatně roste při nedostatku receptorů, například při familiární hypercholesterolémii [18].

3. DYSLIPIDEMIE

Dyslipidemie je heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná abnormálními (zvýšenými nebo sníženými) hladinami lipidů a lipoproteinů v plazmě – a to z důvodu jejich zvýšené syntézy nebo kvůli jejich sníženému katabolismu [28]. Optimální koncentrace lipidů v krvi jsou znázorněny v tabulce č. 1.

Mezi tyto abnormality řadíme zvýšené hladiny cholesterolu (hypercholesterolémie, Fredricksonova třída IIa), triacylglycerolů (hypertriglyceridemie, Fredricksonova třída I, IV) nebo jejich kombinace (Fredricksonova třída IIb, III, V) [29].

Často se v literatuře setkáváme s termíny hyperlipoproteinemie (HLP) a dyslipoproteinemie (DLP) - jsou to synonyma k termínu dyslipidemie [33].

Tabulka 1 - Optimální koncentrace lipidů v krvi [5, 19]

lipidové částice	koncentrace v krvi (mmol/l)
CELKOVÝ CHOLESTEROL	< 5 mmol/l
LDL–cholesterol	< 3 mmol/l
TAG	< 1,7 mmol/l
HDL–cholesterol	ženy > 1,2 mmol/l muži > 1 mmol/l

V tabulce jsou znázorněny optimální laboratorní hodnoty lipidových částic.

3.1 Klasifikace podle EAS

Evropská společnost pro aterosklerózu (EAS, *European Atherosclerosis Society*) dělí dyslipidemie do 3 skupin podle koncentrace lipoproteinů v plazmě [28]:

1. **Hypercholesterolémie**

- jedná se o zvýšení koncentrace celkového cholesterolu při normální koncentraci TAG [28]

Hypercholesterolémie tvoří zásadní rizikový faktor aterosklerózy, která se dále může manifestovat v ischemickou chorobu srdeční [19].

Z praktického hlediska je vhodné rozlišit tři typy izolované hypercholesterolémie – lehkou (5,2 – 6,5 mmol/l), střední (6,5 – 8,0 mmol/l) a těžkou (nad 8,0 mmol/l) formu hypercholesterolémie [59].

Mezi viditelné známky hypercholesterolémie patří xanthelasma palpebrarum, kožní a šlachové xantomy a arcus senilis, které můžeme vidět na následujících třech obrázcích 12, 13 a 14 [19].

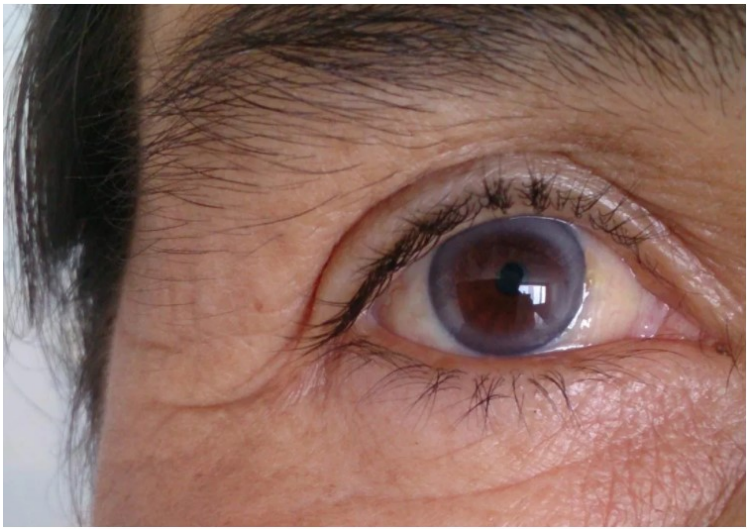
Obrázek 12 - Xantelazmata na víčkách [31]

Na obrázku můžeme vidět nažloutlé kožní útvary vyplněné tukovými hmotami, tzv. xantelazmata [19].

Obrázek 13 - Xantomy [32]

Na obrázku můžeme vidět větší tukové váčky, tzv. xantomy [19].

Obrázek 14 - Arcus senilis [30]



Na obrázku můžeme vidět šedobílý případně namodralý prstenec na vnějším okraji rohovky, tzv. arcus senilis [30].

2. **Hypertriacylglycerolemie = Hypertriglyceridemie**

- jedná se o zvýšení koncentrace TAG při normální koncentraci celkového cholesterolu [28]

Lehká hypertriglyceridemie (2,3 – 5,0 mmol/l) provází mnohdy obezitu, diabetes mellitus a nadměrnou spotřebu alkoholu. Bývá také spojována s nízkou hladinou HDL-cholesterolu [59].

Těžká hypertriglyceridemie (nad 11 mmol/l) je obvykle důsledkem kombinace působení vnějších faktorů (životní styl, dieta) a vrozené metabolické poruchy [59].

3. **Kombinovaná hyperlipidemie**

- jedná se o současné zvýšení koncentrace celkového cholesterolu a TAG [28]

V České republice se její výskyt předpokládá na rozmezí 100 000 – 200 000 nemocných [60].

Patologicky zvýšená syntéza apolipoproteinu B a následkem toho zvýšená produkce VLDL částic v játrech je podkladem této formy dyslipidemie. Na jejím rozvoji se podílejí i faktory vnějšího prostředí – nevhodná strava, nadváha a nadměrná konzumace alkoholu [60].

Klasifikace lipoproteinů podle EAS je v praxi nejvíce rozšířena. Je jednoduchá a pro praxi dostačující [28].

3.2 Klasifikace podle Fredricksona

Tato klasifikace je historicky první, která definovala poruchy metabolismu lipidů. V literatuře ji najdeme, ale v dnešní době se od ní upouští, protože neobjasňuje vlastní příčinu nemoci a pro praxi je zbytečně komplikovaná [33].

Její princip spočíval v rozdělení lipoproteinů elektroforeticky. Tato klasifikace dělila dyslipidemie do 5 typů, z nichž typ II byl později rozšířen na typ IIa a IIb (viz Obrázek č. 15) [33].

Obrázek 15 - Fredricksonova klasifikace lipoproteinů [36]

Typ	Výskyt (% z celkového počtu hyperlipoproteinemií)	ELFO (zmnožená frakce)	Cholesterol	TAG	vzhled séra	Riziko Aterosklerózy
I	1 %	chylomikra	málo zvýšený	hodně zvýšené	smetanové	malé
IIa	10–15 %	(LDL)	hodně zvýšený	v normě	čiré	značně vysoké
IIb	22–25 %	VLDL, LDL	zvýšený	jemně nad normou	opalescentní	značně vysoké
III	1–5 %	LDL, VLDL atypické	zvýšený	zvýšené	zkalené	značně vysoké
IV	50–60 %	VLDL	málo zvýšený	jemně nad normou	zkalené	vysoké
V	1–5 %	VLDL + chylomikra	hodnoty mezi typem III a IV	hodně zvýšené	smetanové	malé

Na obrázku můžeme vidět Fredricksonovu klasifikaci lipoproteinů, její typy, procentuální výskyt a riziko aterosklerózy u jednotlivých typů.

3.3 Primární (vrozené) a jejich rozdělení

Na vzniku primárních, vrozených, geneticky podmíněných dyslipidemií se podílejí vlivy životního prostředí a vlivy genetické. Obraz (klinický i laboratorní) takovýchto dyslipidemií je spojován jednak s genetickými faktory, jednak s vlivy vnějšího prostředí. Jedná se tedy o jejich kombinaci [28].

Mezi vlivy životního prostředí můžeme zařadit hlavně nevhodnou dietu, nedostatek fyzické aktivity, nadměrnou konzumaci alkoholu, nadváhu a kouření [28].

Primární dyslipidemie ve srovnání se sekundární tvoří většinu dyslipidemií, uvádí se až 90 % [28].

Typy primárních dyslipidemií, které se vyskytují vzácně jsou familiární defekt apolipoproteinu B-100, poruchy PCSK9, familiární hyperchylomikronemie (= hyperlipoproteinemie typ I), familiární dysbetalipoproteinemie (= typ III), familiární hypertriacylglycerolemie (= typ IV) a familiární hyperlipoproteinemie typ V [29].

Zde bych uvedla typy primárních dyslipidemií, které se vyskytují častěji. Stojí za to se zmínit o familiární hypercholesterolémii, familiární kombinované hyperlipidemii a polygenní hypercholesterolémii.

3.3.1 Familiární hypercholesterolémie

Jedná se o monogenní, autozomálně dominantní onemocnění, které je způsobeno dysfunkcí LDL-receptoru [28].

Rozlišují se 2 formy familiární hypercholesterolémie – homozygotní a heterozygotní forma [19].

Homozygotní forma je méně častá, postihuje 1 obyvatele z milionu. Tato forma je vysvětlována absencí funkčních LDL-receptorů. Jsou zvýšeny hodnoty LDL-částic (> 15 mmol/l) a celkového cholesterolu (15 – 30 mmol/l). U těchto pacientů se manifestuje ateroskleróza již v dětství. Klinickými projevy jsou výše zmíněné xantelazmata, xantomy a arcus senilis [19, 29].

Heterozygotní forma je častější, frekvence výskytu se uvádí 1:500 obyvatel. Tato forma je vysvětlována sníženým (polovičním) počtem LDL-receptorů. I zde jsou zvýšeny hladiny LDL-cholesterolu (> 5,2 mmol/l) a celkového cholesterolu (7 – 10 mmol/l). U nemocných se ischemická choroba srdeční (ICHS) manifestuje později, až po třicátém roce života. I u těchto pacientů se objevují xantelazmata, šlachové xantomy a arcus senilis [19, 29].

3.3.2 Familiární kombinovaná hyperlipidemie

Tato genetická porucha patří mezi nejčastější primární dyslipidemie. Její výskyt je 1:50 – 1:100. Řadí se mezi polygenně podmíněné poruchy. Jejím podkladem je zvýšená syntéza apolipoproteinu B. Díky tomu se v játrech tvoří v nadbytku VLDL-částice. U pacientů nacházíme zvýšené hladiny celkového cholesterolu i triacylglycerolů, avšak společným rysem je zvýšení apolipoproteinu B. Na její manifestaci se podílí i vlivy vnějšího prostředí – za zmínku stojí nevhodná dieta, nadváha a nadměrná konzumace alkoholu. Familiární kombinovaná hyperlipidemie je podstatným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční [19, 28].

3.3.3 Polygenní hypercholesterolémie

Jak z názvu vyplývá, jedná se o polygenně podmíněnou poruchu, na které se podílí genetické vlivy a vlivy vnějšího prostředí. Pacienti mají mírně zvýšený celkový a LDL-cholesterol. Hodnoty celkového cholesterolu jsou zpravidla v rozmezí 5,5 – 8 mmol/l. Proto mají pacienti dva až třikrát zvýšené kardiovaskulární riziko. V normě bývají hodnoty TAG a HDL-cholesterolu. U pacientů se musí měřit lipidogram a vyšetřit rodinní příslušníci, u kterých často nacházíme hypercholesterolémii. Nejsou u nich přítomné xantomy, xantelazmata se u nich mohou, ale nemusí nacházet [28].

3.4 Sekundární a jejich příčiny

Jak už název napovídá, sekundární dyslipidemie vznikají v důsledku jiného onemocnění. Na jejich manifestaci se mohou podílet i některé léky, hormony nebo specifické vlivy vnějšího prostředí [25, 26].

Zjištění sekundární dyslipidemie nás může varovat na jiné, dosud nediagnostikované onemocnění [26].

Některé sekundární dyslipidemie nemají pro pacienta podstatný vliv, proto se léčit nemusí. Na druhou stranu mohou být pro pacienta velice závažné a léčba musí být indikována [26].

Abychom zjistili, zda se jedná o vrozenou dyslipidemii nebo dyslipidemii indukovanou jiným onemocněním, je potřeba vyšetření jak laboratorní (vyšetření krevních lipidů), tak i vyšetření klinické [26].

Mezi hlavní příčiny sekundárních dyslipidemií patří [26]:

1. endokrinní a metabolická onemocnění
2. jaterní onemocnění
3. chronická onemocnění ledvin
4. léky a hormony indukovaná dyslipidemie
5. nutritivní a toxonutritivní vlivy
6. akutní a chronická infekční onemocnění
7. jiná vzácnější onemocnění

3.4.1 Endokrinní a metabolická onemocnění

3.4.1.1 Diabetes mellitus (DM)

Výskyt diabetu mellitu v naší populaci stále roste. Změny hladin krevních lipidů lze očekávat zejména u diabetiků II. typu [25]. Dyslipidemie u diabetiků je poměrně častá, avšak nemusí být vždy sekundární. I diabetik může mít dyslipidemii geneticky podmíněnou, to znamená primární [26].

Sekundární dyslipidemie u DM je vyvolána dekompenzací nebo nedostatečnou kompenzací diabetu. Krevní lipidy by se po kompenzaci měli vracet k základním hodnotám (viz Obrázek č. 16). Typické je kolísání hladin triacylglycerolů, přičemž hladiny celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu se mění výrazně pomaleji [26].

Obrázek 16 - Cílové hodnoty sérových lipidů pro diabetiky [63]

Lipidy	Cílové hodnoty u diabetiků
Celkový cholesterol	< 4,5 mmol/l
LDL–cholesterol	< 2,5 mmol/l, event. < 1,8 mmol/l
Triglyceridy	< 1,7 mmol/l
HDL–cholesterol	> 1,0 mmol/l u mužů, > 1,2 u žen
Non–HDL cholesterol	< 3,3 mmol/l, event. < 2,6 mmol/l

Na obrázku jsou znázorněny optimální laboratorní hodnoty lipidů u pacientů s diabetem mellitem.

Abychom odlišili sekundární dyslipidemii, je třeba opakovaně vyšetřit lipidogram pacienta v období, kdy je při uspokojivé kompenzaci diabetu léčba stabilizovaná antidiabetiky [26].

Dyslipidemii geneticky podmíněnou, spojenou s diabetem, poznáme tak, že dyslipidemie přetrvává i po dostatečné snaze diabetes kompenzovat [26].

Tabulka 2 - Působení inzulínu na metabolismus lipidů [25]

Jak působí inzulín na metabolismus lipidů?	1. Inzulín aktivuje lipoproteinovou lipázu, která je zodpovědná za odbourávání částic bohatých na TAG z plazmy a nepřímo také za mírné zvýšení hladin HDL-cholesterolu.
	2. Inzulín inhibuje aktivitu hormon-senzitivní lipázy a tím zpomaluje hydrolýzu TAG v adipocytech. Snižuje se i počet volných mastných kyselin.
	3. Inzulín přímo inhibuje tvorbu VLDL-částic v hepatocytech.

Existují zásadní rozdíly v patogenezi dyslipidemií u různých typů diabetu [25].

Pro diabetes mellitus I. typu je typická značná závislost mezi hladinou krevních lipidů a kompenzací DM. Když není diabetes dobře kompenzován, dochází v plazmě k výraznému zvýšení hladin TAG a později i cholesterolu. Při absolutním nedostatku inzulínu se aktivuje lipolýza v tukové tkáni, v játrech se zvýší počet volných mastných kyselin potřebných pro syntézu TAG a do krve se díky játrům vylučují atypické VLDL-částice. Díky inhibici lipoproteinové lipázy je v krvi snížené odbourávání částic bohatých na triacylglyceroly (chylomikronů a VLDL). Potom platí přímá úměra: čím je vyšší glykémie, tím je vyšší triglyceridemie [25, 26].

Hypertriglyceridemie nabývá hodnot v desítkách mmo/l (pohybuje se na hodnotách 2 – 3 x vyšších než cholesterolemie), zvýšen je i celkový cholesterol, ale hladiny LDL-cholesterolu vysoké nebývají [26].

Léčba se zakládá na kompenzaci DM, na snížení hladin LDL-cholesterolu a za pár dní nebo týdnů i hladin cholesterolu celkového. Léčba hypolipidemiky nemá žádný vliv na lipidy v krvi a není doporučena, pokud se nesnažíme DM kompenzovat [26].

U diabetu mellitu II. typu je závislost mezi kompenzací DM a hladinou lipidů v krvi méně významná. Základním problémem, podobným jako u pacientů s metabolickým syndromem, je inzulínová rezistence. Relativní nedostatek inzulínu vede k lipolýze v tukových buňkách (adipocytech) a v játrech se zvyšuje množství VLDL-částic. Tyto částice jsou v krvi katalyzovány na částice s velmi vysokou mírou aterogenity (malé denzní LDL_3-částice) [26].

Typické jsou zvýšené hladiny triacylglycerolů nad hodnotu 2,5 mmol/l (hypertriglyceridemie lehká až střední), nízké hladiny HDL-cholesterolu, mírně zvýšené hladiny celkového cholesterolu a zvýšené hladiny malých denzních LDL-částic [26].

Pokud se nedaří diabetes kompenzovat, dochází k dalšímu zvýšení triacylglycerolů a celkového cholesterolu. Ve srovnání s DM I. typu jsou změny pomalejší a méně dramatické [26].

Diabetici II. typu s dyslipidemií mají vysoké kardiovaskulární riziko. Až 65 % pacientů na toto riziko umírá [26].

Cílem léčby je opět kompenzace DM, která by měla snížit hladinu lipidů v krvi. Většinou ale nedosáhneme požadovaných cílových hodnot. Kromě toho, nefarmakologická opatření nám kardiovaskulární rizika nesníží. Proto je u všech pacientů s DM II. typu indikována terapie hypolipidemiky. Ovšem aby byla hypolipidemická terapie účinná, musí být kompenzace diabetu uspokojivá [25, 26].

3.4.1.2 Tyreopatie

Hypofunkce (hypotyreóza) i hyperfunkce (hypertyreóza) štítné žlázy jsou nejčastější příčinou sekundárních dyslipidemií. Z toho vyplývá, že je důležité u vstupních

vyšetření nových pacientů vyšetřovat hladiny thyreotropního hormonu (TSH) [25]. Tento hormon stimuluje vylučování hormonů štítné žlázy – trijodtyroninu (T3) a tyroxinu (T4).

Screeningové vyšetření hladin TSH u pacientů s dyslipidemií je podstatné, protože se musí vyloučit možná hypotyreózní myopatie. Když by se pacientovi začaly podávat léky na snížení lipidů (hypolipidemika), mohlo by dojít až k ireverzibilnímu poškození svalů [25].

U pacientů s hypofunkcí štítné žlázy se dyslipidemie vyskytuje téměř vždy. V jejich lipidogramu typicky nalezneme zvýšenou koncentraci celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a méně triacylglycerolů. Příčinou zvýšených hodnot je nedostatek trijodtyroninu. Léčba dyslipidemie u hypotyreózy spočívá v její substituční léčbě. Podává se levothyroxin [25, 26].

Naopak u hypertyreózy jsou hladiny lipidů v krvi *de facto* opačné. Pacientovy hladiny celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu jsou sníženy a v séru narůstá počet volných mastných kyselin s vystupňovanou lipolýzou [25].

Tabulka 3 - Působení tyroxinu u hypotyreózy a jeho vliv na metabolismus lipidů [25]

Na čem všem se podílí hormon tyroxin?	1. Tyroxin zvyšuje aktivitu lipoproteinové lipázy, a tím se zvyšuje odbourávání částic bohatých na TAG z plazmy.
	2. Tyroxin zesiluje syntézu LDL-receptoru v hepatocytech.
	3. Tyroxin zvyšuje biliární exkreci cholesterolu do žluče.
	4. Tyroxin snižuje přenos esterů cholesterolu z HDL-částic do ostatních lipoproteinů.

3.4.1.3 Cushingův syndrom

Cushingův syndrom neboli hyperkortizolismus, je endokrinologické onemocnění způsobené nadbytkem glukokortikoidů (především kortizolu) v organismu. Glukokortikoidy jsou produkované kůrou nadledvin, řadí se mezi základní a pro život nezbytné steroidní hormony. Jejich případný nadbytek nebo nedostatek vede k závažným poruchám [56].

Sekundární dyslipidemie u pacientů s Cushingovým syndromem se vyskytuje spíše vzácně [25].

Pacienti mají zvýšené hladiny cholesterolu i triacylglycerolů. Na rozdíl od léčby této dyslipidemie je zapotřebí léčit základní onemocnění [26].

3.4.1.4 Zvýšená sekrece katecholaminů

Zvýšená sekrece katecholaminů se řadí mezi vzácné sekundární dyslipidemie [25]. V séru stoupá hladina triacylglycerolů. Katecholaminy aktivují lipolýzu a jsou antagonisté inzulínu. Jejich nadprodukce může vést až k hromadění lipidů ve svalech, játrech a srdci [26].

3.4.1.5 Onemocnění hypofýzy

Pod vzácné sekundární dyslipidemie spadá i patologie hypofýzy [25]. Nedostatek růstového hormonu somatotropinu (STH) může zvyšovat hladiny cholesterolu a triacylglycerolů. Naopak jeho náhrada může hladiny lipidů v krvi normalizovat. V dospělosti je nedostatek STH jedním z rizikových faktorů ischemické choroby srdeční. Koncentrace triacylglycerolů je zvýšená i při vzácné hormonální poruše, která se projevuje nadměrnou tvorbou somatotropinu v hypofýze, tzv. akromegalii [26].

3.4.2 Jaterní onemocnění

3.4.2.1 Cholestáza

Jedná se o poruchu tvorby žluči v játrech anebo narušení jejího toku. Může nastat kdekoliv mezi sinusoidální membránou jaterní buňky a Vaterskou papilou [57].

Pro chronickou cholestázu je typický vzestup celkového i LDL-cholesterolu. Těžká hypercholesterolémie u primární biliární cirhózy je typickým příkladem. Nadbytečný cholesterol potřebujeme z těla odstranit – a to vyloučením cholesterolu do žluči i jeho přeměnou na žlučové kyseliny, které se pak do žluči vylučují. Když jsou žlučové cesty neprůchodné, cholesterol se hromadí v játrech a zvyšuje se jeho koncentrace v krvi. V krvi se vyskytují neobvyklé lipoproteiny Y a X [26].

Léčba dyslipidemie u pacientů s cholestázou není snadná. Jelikož se u nich setkáváme velice často s nejvíce obtěžujícím příznakem, jako je pruritus, jsou podávány pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin), které jej sice omezují, ale cholesterol v krvi sníží jen nepatrně [26].

3.4.2.2 Chronické onemocnění jater, steatóza a kombinace s alkoholem

Sekundární dyslipidemie nemusí být u chronického onemocnění jater přítomna. Často ale nalézáme zvýšení hladin triacylglycerolů v krvi (mírnou hyperglyceridemii). Na druhou stranu, u cirhózy jater nám hladiny lipidů v krvi klesají. Zvýšená hladina TAG je často svázána s nealkoholickou jaterní steatózou [26].

V klinické praxi mají steatóza a dyslipidemie společnou příčinu – alkohol. Konzumace alkoholu může vyvolat sekundární dyslipidemii, hovoříme o dyslipidemii indukované alkoholem [26].

Při vyšetření nového pacienta se musí vyloučit jako příčina alkohol. Léčba dyslipidemií nealkoholické etiologie u tohoto onemocnění musí být obezřetná. Pokud chceme zahájit léčbu hypolipidemiky, musí se u pacienta kontrolovat jaterní enzymy (aminotransferázy) v souvislosti s druhem a dávkou zvoleného hypolipidemika. Musíme ale také zvážit přínosy a rizika dané léčby [26].

3.4.3 Chronické onemocnění ledvin

3.4.3.1 Chronické renální selhání

U pacientů s chronickým selháním ledvin pozorujeme nejčastěji dyslipidemii smíšenou, kdy bývají zvýšené hladiny cholesterolu i triacylglycerolů. Mnohdy jsou snížené hladiny HDL-cholesterolu a zvýšené hladiny lipoproteinu A [26].

U pacientů s chronickým renálním selháním je léčba doporučena, neboť se pacienti řadí do kategorie vysokého či velmi vysokého kardiovaskulárního rizika a komplikací. U konkrétních hypolipidemik musí být ale redukované jejich dávky. Například u fibrátů, neboť jsou z velké části vylučovány ledvinami a při ledvinném selhání se jejich koncentrace v krvi zvyšuje. U nemocných s hemodialýzou je také nutné dávku fibrátů zredukovat. U statinů záleží na konkrétním zástupci, protože statiny se vylučují ledvinami i játry. O tom rozhoduje hydrofilita a lipofilita jednotlivých statinů. Takže při výběru statinů a jejich dávek je nutné vzít v úvahu jejich způsob a rychlost vylučování [26].

Tabulka 4 - Mechanismy vzniku dyslipidemií u chronického renálního selhání [25]

Zpomalený katabolismus VLDL-částic, jejich vystupňovaná syntéza *de novo* v játrech.	1. Snížená aktivita hepatální triglyceridové lipázy a periferní lipoproteinové lipázy.
	2. Přítomnost přímého inhibitoru jaterní lipázy (apolipoproteinu CIII), který je zvýšený při urémii a přispívá k hypertriglyceridemii.
	3. Sekundární hyperparatyreóza hraje roli při zhoršení katabolismu VLDL-částic.
	4. Inzulínová rezistence se zdá být zodpovědná za nadprodukci jaterních VLDL-částic.

Vznik malých denzních LDL-částic.	1. Mechanismus není zcela objasněn, obecně LDL-částice méně snášejí oxidační stres.
	2. Zvýšená oxidace LDL-částic, které setrvávají v oběhu → částice jsou vychytávány scavengerovými receptory zvýšenými při urémii.
Zvýšená hladina lipoproteinu A.	1. Je popsána silná negativní souvislost mezi hladinou lipoproteinu A a dlouhou izoformou apolipoproteinu A.
	2. Platí, že jedinci s nižší molekulovou hmotností apolipoproteinu A mají vyšší plazmatické koncentrace lipoproteinu A.
	3. Koncentrace lipoproteinu A jsou ovlivňovány glomerulární filtrací. Pacienti s chronickým ledvinným selháním I. stupně jsou nositeli apolipoproteinu A s vyšší molekulovou hmotností a u nich dochází k nárustu koncentrace lipoproteinu A dříve, než dojde ke snížení glomerulární filtrace.
Pokles hladiny HDL-částic.	1. Snížení hladin hlavních komponent HDL-částic – apolipoproteinů AI a AII.
	2. Zvýšená aktivita enzymu CETP, narušená aktivita enzymu LCAT.
Snížení protizánětlivé a antioxidační funkce HDL-částic.	1. Snížená aktivita enzymů asociovaných s HDL - např. paraoxonázy.

3.4.3.2 Nefrotický syndrom

U pacientů s nefrotickým syndromem je sekundární dyslipidemie typická [26]. Uvádí se, že až 80 % jedinců má hodnotu LDL-cholesterolu vyšší než 3,4 mmol/l [25].

Vystupňovaná syntéza albuminu je předpokládaným důvodem rozvoje hypercholesterolémie. Ne zcela evidentním mechanismem vede k vyšší syntéze apolipoproteinu B, a tím i vylučování VLDL-částic do krve [26].

Pokud je pacient léčen imunosupresivy (například cyklosporinem A nebo kortikoidy), je možné, že tyto léky se u pacienta mohou účastnit rozvoje dyslipidemie [26].

Jestliže se nedaří kauzální léčba, musí se těžká hypercholesterolémie u několik let trvajícího nefrotického syndromu léčit hypolipidemiky. Ty zabrání předčasnému vzniku ischemické choroby srdeční a komplikací s ní spojených [26].

3.4.3.3 Stav po transplantaci ledviny

U pacientů, kteří prodělali transplantaci ledviny, jsou velmi často zvýšeny hladiny LDL-cholesterolu nebo se u nich mnohdy vyskytuje dyslipidemie smíšená. Příčina není ovšem dostatečně vysvětlena. Možným důvodem může být spojení změny návyků ve stravování, léčba kortikoidy a imunosupresivy [26].

Často jsou u pacientů podána hypolipidemika již během hemodialýzy. Po transplantaci ledviny je v závislosti na typu dyslipidemie nezbytná změna léku či dávkování. Vzhledem k terapii statiny je nutné myslet na vyšší riziko myopatie z důvodu interakce s jinými současně podávanými léky (imunosupresiva, antibiotika, antimykotika a další) [26].

3.4.4 Léky indukovaná dyslipidemie

3.4.4.1 Glukokortikoidy, imunosupresiva

Při léčbě glukokortikoidy dochází ke zvýšení hladin cholesterolu a triacylglycerolů. Pulzní podávání velkých dávek glukokortikoidů může vyústit až ve velmi těžkou sekundární dyslipidemii i s chylózním sérem [26].

V játrech způsobují glukokortikoidy zvýšenou tvorbu glukózy, produkci VLDL-částic a jaterní lipogenezi a inhibují β-oxidaci mastných kyselin. Dále zvyšují syntézu a sekreci apolipoproteinu AI [27].

Mírná kombinovaná dyslipidemie je způsobena dlouhodobým chronickým podáváním těchto léků (kortikoidů), může ji ale navodit i imunosupresivum cyklosporin A [26].

O tom, jak eventuálně léčit takovouto sekundární dyslipidemii rozhoduje charakter základního onemocnění, předpověď nemocného, a hlavně pacientovo individuální riziko smrtelné KVS příhody [26].

3.4.4.2 Thiazidová a kličková diuretika

Byly prováděny studie u pacientů s hypertenzí a tyto diuretika byla spojována se zvýšením cholesterolu v plazmě. Užívání vysokých dávek thiazidových diuretik (≥ 50mg/den) může negativně ovlivnit hladinu lipoproteinů [27].

U pacientů se zvyšují hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a TAG, zatímco hladiny HDL-cholesterolu ovlivněny nejsou [27].

Nízká dávka hydrochlorothiazidu (12 – 25 mg/den) u jinak zdravých mužů a žen hladiny plazmatických lipidů neovlivňuje [27].

Ve studiích bylo prokázáno, že thiazidová diuretika snižují riziko kardiovaskulárních příhod i přes výše zmíněný účinek na hladiny lipidů [27].

U kličkových diuretik bylo prokázáno, že zvyšují LDL-cholesterol a TAG [27].

Mechanismus zvýšených hladin lipidů způsobených diuretiky zůstává nejasný. Jedna z teorií je, že snížení inzulínové citlivosti může způsobit zvýšení jaterní produkce cholesterolu. Ani mechanismus zvýšení TAG není dobře znám [27].

3.4.4.3 Betablokátory

Přestože mají betablokátory zanedbatelný účinek na celkový cholesterol a LDL-cholesterol v plazmě, mohou zvyšovat hladiny triacylglycerolů a snižovat hladiny HDL-cholesterolu. Takto nepůsobí všechny skupiny betablokátorů, pouze betablokátory neselektivní a betablokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA) [27].

Tabulka 5 - Mechanismy vzniku dyslipidemií u pacientů s betablokátory [27]

Jakými mechanismy ovlivňují lipidové spektrum betablokátory?	1. Inhibice uvolňování inzulínu.
	2. Zvýšení inzulínové rezistence.
	3. Přibývání na váze.
	4. Inhibice lipolýzy.
	5. Snížení aktivity enzymu lipoproteinové lipázy.
	6. Dysfunkce endotelu.

3.4.4.4 Estrogeny, gestageny

Estrogeny podávané ve fyziologických dávkách snižují hladinu celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu a zvyšují koncentraci HDL-cholesterolu. Když jsou estrogeny podávané v dávkách, které jsou vyšší než fyziologické (tzv. suprafyziologické dávky), mohou vést k sekundární dyslipidemii. V těchto dávkách zvyšují zejména hladiny triacylglycerolů [26, 27].

Gestageny mohou mít negativní účinek na celkový cholesterol a HDL-cholesterol [26, 27].

U starších typů kontraceptiv, které obsahovaly vyšší dávky hormonů, jsme často nacházeli mírnou sekundární dyslipidemii. Moderní přípravky bránící početí již nemají podstatný vliv na hladiny lipidů v krvi [26].

Dyslipidemie vyvolaná těmito přípravky se farmakologicky neléčí, protože ženy do 50 let věku mají velmi nízké riziko kardiovaskulárních komplikací. A navíc bylo dokázáno, že hormonální antikoncepce užívaná několik let toto KVS riziko nezvýšila [26].

3.4.4.5 Těhotenství

V období těhotenství se jedná o dyslipidemii fyziologickou, vyvolanou vysokou hladinou estrogenů. To vede ke zvýšení hladin cholesterolu i triacylglycerolů. Po porodu se hladiny lipidů v krvi vracejí k běžným hodnotám [26].

Fyziologická dyslipidemie v těhotenství nemá žádný vliv na stav pacientky, proto se vyšetření lipidů během těhotenství nedoporučuje a léčba hypolipidemiky je přísně kontraindikována [26, 27].

Výjimečně může být těhotenstvím vyvolána geneticky podmíněná dyslipidemie. Poté je nutné vyšetření na specializovaném pracovišti a důkladné vyšetření pacientky po porodu [26].

3.4.4.6 Androgeny, anabolické steroidy

Užíváním mužských pohlavních hormonů (androgenů) a anabolických steroidů (zejména u sportovců) dochází velice často k razantnímu snížení hladin HDL-cholesterolu a zvýšení hladin LDL-cholesterolu [26].

Tabulka 6 - Mechanismy vzniku dyslipidemií u pacientů užívajících mužský pohlavní hormon, testosteron [64]

Snížení HDL-cholesterolu.	1. Zvýšená exprese scavengerového receptoru typu B1 (SR-B1) v játrech → usnadněný přenos cholesterolu z HDL částic do hepatocytů → snížení hladiny HDL-cholesterolu v plazmě.
	2. Zvýšení aktivity jaterní lipázy v plazmě → zvýšení hydrolýzy TAG → tvorba menších HDL částic, uvolňování apolipoproteinu AI a jeho zvýšená degradace → což vede ke snížení hladin HDL-cholesterolu
Zvýšení LDL-cholesterolu.	1. Mechanismus, kterým terapie testosteronem může ovlivnit hladinu LDL-cholesterolu je nejistý.
	2. Bylo prokázáno, že testosteron antagonizuje schopnost estrogenů stimulovat expresi LDL receptorů v játrech → to vede k jejich snížení a zároveň ke zvýšení plazmatických hladin LDL-cholesterolu.

3.4.5 Nutritivní a toxonutritivní vlivy

3.4.5.1 Mentální anorexie, bulimie

Mentální anorexie a bulimie se řadí mezi vzácnější onemocnění, které vedou k rozvoji sekundární dyslipidemie [27].

Bulimie nemá zpravidla vliv na lipidy v krvi. Jedná se většinou o relativně krátkodobé epizody přejídání [26].

Hladiny LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu se zvyšují u mentální anorexie. Přesný mechanismus není objasněn, avšak se předpokládá určitá souvislost s hormonální dysbalancí [26].

Důležité je opět v prvé řadě léčit základní onemocnění. Léčba hypolipidemiky je zpravidla kontraindikována [26].

3.4.5.2 Alkohol

Alkohol patří mezi nejčastější příčiny sekundárních dyslipidemií. Jeho pravidelné pití zvyšuje HDL-cholesterol, ale nelze říct, že tento efekt celkově prospívá, neboť musíme uvažovat škodlivý vliv na jiné systémy včetně jater. U obézních pacientů tento účinek nemusí být prokázán [26].

Mechanismy působení alkoholu na hladiny krevních lipidů jsou zobrazeny v následující tabulce [26, 27].

Tabulka 7 - Mechanismus účasti alkoholu na vzniku dyslipidemií [26, 27]

Jak alkohol zvyšuje krevní lipidy?	1. Alkohol je v jaterních buňkách přeměňován na mastné kyseliny a TAG, které jsou do krve vylučovány ve formě VLDL-částic nebo jsou v hepatocytech ukládány za vzniku jaterní steatózy.
	2. Alkohol zrychluje a zvyšuje absorpci tuků z potravy, čímž stoupá počet chylomikronů.
	3. Alkohol v krvi zpomaluje degradaci lipoproteinů bohatých na TAG (chylomikronů a VLDL-částic).

Díky těmto dějům nacházíme v lipidogramu pacienta vyšší hladiny triacylglycerolů a později i cholesterolu. Tyto změny záleží na individuální vnímavosti pacienta k alkoholu, v první řadě na jeho dávce a době trvání alkoholismu [26, 27].

Mezi jedinci existují individuální rozdíly. Tyto dyslipidemie můžou mít charakter mírné hypertriglyceridemie, běžné kombinované dyslipidemie až extrémní těžké kombinované dyslipidemie, kde hodnoty TAG mají hodnoty několik desítek mmol/l (až 100 mmol/l) a cholesterol koncentraci kolem 30 mmol/l [26, 27].

Hypolipidemika nejsou v léčbě alkoholem indukované dyslipidemie indikována. Jediným účinným řešením je úplné zanechání konzumace alkoholu, neboť dochází k rychlému snížení triacylglycerolů a postupně i cholesterolu [26].

Důležité je zmínit i to, že u pacientů s hladinami TAG > 10 mmol/l se zvyšuje riziko poškození pankreatu či akutní pankreatitidy [26].

Alkohol často odkryje dosud skrytou primární dyslipidemii [26, 27].

3.4.6 Akutní a chronická infekční onemocnění

U akutního bakteriálního onemocnění obvykle stoupá hladina TAG, na druhou stranu hladina cholesterolu stoupá méně často [26].

U akutních virových onemocnění (jako příklad můžeme zmínit chřipku) stoupá hladina TAG zpravidla vždy, hladina zlého LDL-cholesterolu zpravidla klesá [26].

Pravidelně se zvyšují hladiny TAG a klesají hladiny LDL-cholesterolu u chronického infekčního onemocnění [26].

Proto během interkurentního infekčního onemocnění a také krátce po něm nemá být u pacienta vyšetřen lipidogram. Lipidy v krvi se můžou vyšetřit při lehčím onemocnění nejdříve za 3 týdny, v případě těžšího onemocnění až za 3 měsíce [26].

3.4.7 Dyslipidemie při jiných vzácnějších onemocněních

Zde uvedu příklady, u kterých se můžeme vzácně setkat se sekundární dyslipidemií – mnohočetný myelom, akutní intermitentní porfyrie a glykogenóza I. typu [26].

4. NEFARMAKOLOGICKÉ OVLIVNĚNÍ HLADIN CHOLESTEROLU V KRVI

Nefarmakologické ovlivnění hladin cholesterolu je prvotním cílem v jeho léčbě. Léčba bývá komplexní, tzn. zahrnuje režimová i dietární opatření [19]. Léčba zvýšených hladin cholesterolu a triacylglycerolů bývá většinou celoživotní. Je nutné opatření dodržovat i po normalizaci lipidového spektra [23].

4.1 Režimová opatření

Mezi nejdůležitější požadavky režimových opatření řadíme optimalizaci tělesné hmotnosti, dostatečnou pohybovou aktivitu a nekuřáctví [19].

4.1.1 Pohyb

Pravidelný pohyb, který člověk musí přizpůsobit svému věku a fyzické zdatnosti, by měl být realizován 4 – 5x týdně alespoň 30 minut. Vhodnými aktivitami jsou například běh, jízda na kole a kolečkových bruslích, běh na lyžích, plavání, aerobik. Stačí i rychlejší chůze. Všechny tyto aktivity a pohyb celkově snižují hladiny LDL a zvyšují hladiny HDL-cholesterolu [19].

4.1.2 Kouření

Důležité je s kouřením úplně skončit. Kouření negativně ovlivňuje celé lipidové spektrum a zvyšuje riziko aterosklerózy. Zvyšuje koncentraci LDL-cholesterolu a TAG a snižuje HDL-cholesterol. Nebezpečné je nejen aktivní kouření, ale i pasivní [19, 21]. Při zanechání kouření se zvýší hladina HDL-cholesterolu o 10 – 30 %. Nekuřáctví zároveň chrání před dalším rozvojem aterosklerózy [19].

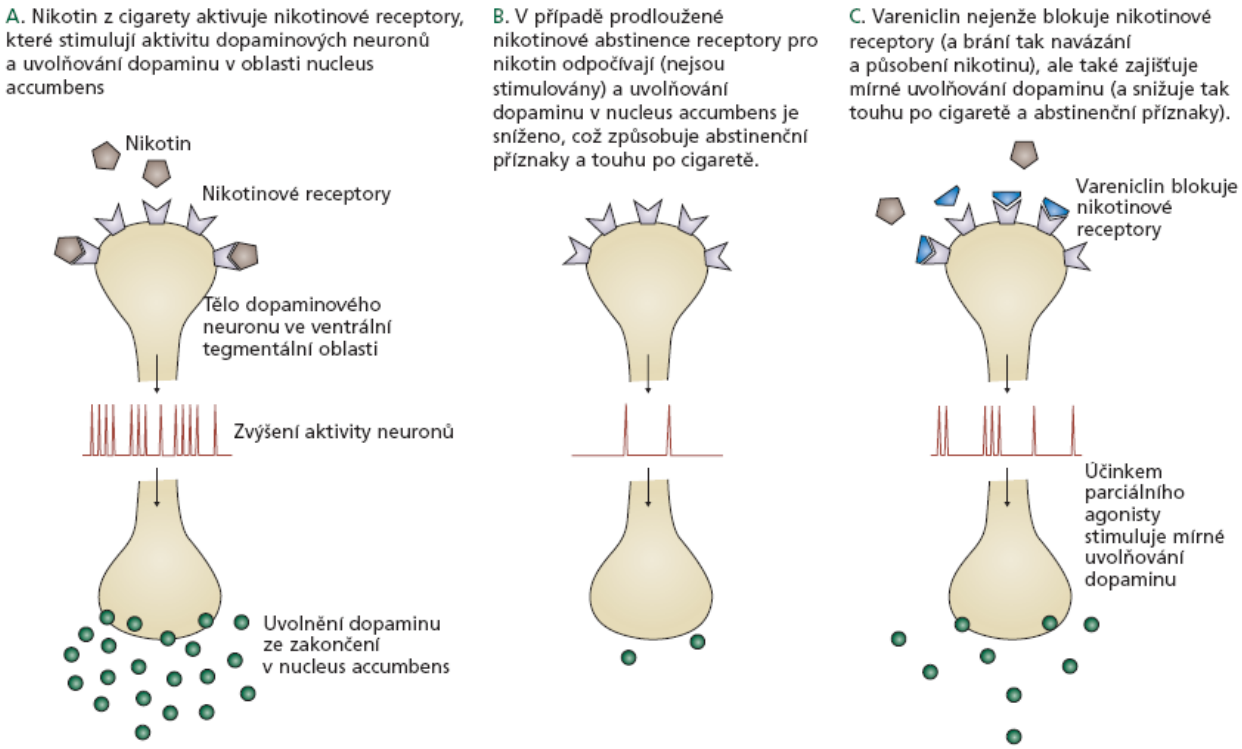
Kuřáctví je závislost, a proto je možné k jeho omezení nebo překonání závislosti využít různých na trhu dostupných přípravků. Běžně jsou v lékárně dostupné nikotinové náplasti, žvýkačky a ústní spreje, které jsou volně prodejné.

Dále je možné nabídnout přípravek Champix, který obsahuje místo nikotinu účinnou látku vareniklin. Je to selektivní agonista nikotinových receptorů, který snižuje

touhu po cigaretě a pomáhá tak při odvykání (viz Obrázek č. 17). Na rozdíl od náplastí, žvýkaček a ústních sprejů je jeho nevýhodou vyšší cena a dostupnost pouze na lékařský předpis [20].

S odvykáním mohou lidem pomoci i odvykací centra. Ta jsou buď součástí nemocnic, nebo soukromé, které člověk najde většinou ve velkých městech [20].

Obrázek 17 - Mechanismus účinku vareniklinu při odvykání kouření [20]



4.1.3 Tělesná hmotnost

I snížení tělesné hmotnosti je při vyšší hladině cholesterolu velice důležité. Lidé s nadváhou a obezitou by měli snížit energetický příjem potravy a zvýšit energetický výdej. Snaha o dosažení ideálního indexu tělesné hmotnosti (BMI) je úspěšná jen zřídka, ale pro rizikové pacienty nám stačí pokles hmotnosti o 5 – 10 % a jeho dlouhodobé udržení. Hodnota BMI by měla být pod 25 kg/m^2 [19].

Obezita se řadí mezi závažné chronické metabolické onemocnění charakterizované zvýšením zásob tělesného tuku. Obezitu musíme chápat jako nemoc a jako významný rizikový faktor podílející se na vzniku řady dalších onemocnění (metabolických i kardiovaskulárních) [61].

Z pohledu komplikací je závažnější obezita abdominální (androidní, viscerální, centrální), která je charakterizována ukládáním tukové tkáně v oblasti břicha a která představuje jednu ze složek metabolického syndromu [61].

Metabolický syndrom je soubor rizikových faktorů zahrnující abdominální obezitu (měřená jako obvod pasu – u mužů > 102 cm, u žen > 88 cm, viz Obrázek č. 18), vysoký krevní tlak (≥ 130/85 mm Hg), vysokou hladinu triacylglycerolů (nalačno > 1,7 mmol/l), sníženou hladinu HDL-cholesterolu (< 1,0 mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen) a zvýšenou hladinu glukózy v krvi (nalačno ≥ 5,6 mmol/l) [62].

Obrázek 18 - Riziko poškození zdraví ve vztahu k rozložení tělesného tuku [61]

Obvod pasu (cm)	Norma	Zvýšené riziko	Vysoké riziko
Muži	< 94	94–102	> 102
Ženy	< 80	80–88	> 88

Měřením obvodu pasu může být posuzováno množství intraabdominálního tuku [61].

4.2 Dietární opatření

V úpravě hladin cholesterolu by měly být v prvé řadě změněny stravovací návyky pacienta a jeho životní styl. Člověk by si měl hlídat obsah a složení jídla – kolik, čeho a kdy může sníst (viz Obrázek č. 19) [23].

Hypolipidemická léčba je finančně nákladná. Proto je vždy nutné se nejprve pokusit o snížení cholesterolu kombinací diety a tělesného pohybu [21].

Následující odstavce shrnují pár zásadních opatření:

Pacient by měl jíst přiměřeně a nepřejídat se. Jíst optimálně 3 až 5x denně s pravidelnými intervaly mezi jídly. Nezapomínat na hlavní jídla (snídani, oběd a večeři). Večeřet minimálně 2 až 3 hodiny před spaním [19].

Přes den zajistit dostatek tekutin, nejlépe kolem 2 litrů. Ideální volbou je obyčejná pitná voda [19].

Dbát na rozmanitou stravu [19].

Vhodná úprava jídla spočívá v dušení, vaření, úpravě v páře nebo alobalu, pečení a grilování bez použití tuku. Nevhodné jsou úpravy s vysokým podílem tuku – smažení a grilování [19].

V dietě je zapotřebí snížit obsah všech tuků. Ty by neměly přesahovat více než 30 % denního energetického příjmu. Tuky nasycené (tedy živočišné) nahradit rostlinnými. Používat nejlépe rostlinné tuky s obsahem polyenových (kyselina α-linolenová) a především monoenových (kyselina olejová) mastných kyselin. Za zmínku stojí používání oleje olivového a řepkového s obsahem kyseliny olejové [19, 21].

Omezit by se měl i přísun cholesterolu ve stravě, který by neměl činit více jak 300 gramů za den (200mg cholesterolu v dietě se doporučuje u pacientů s ischemickou chorobou srdeční) [19, 21].

Naopak ve stravě prospěšné jsou omega-3 mastné kyseliny. Mají jednak antitrombotický a antiarytmický účinek, ale především snižují TAG snížením syntézy VLDL-částic v játrech. Jako příklad uvádím kyselinu eikosapentaenovou (EPA) a dokosahexaenovou (DHA), které jsou obsažené v mořských rybách. Jejich dávka by měla být 10 – 15 gramů denně, aby se hladiny TAG a kardiovaskulární riziko snížili [19].

Doporučená je pravidelná denní konzumace ovoce a zeleniny, které obsahují vitamíny s antioxidačním působením (vitamín A, E a C) [21].

Pacient by měl do svého jídelníčku zařadit i potraviny bohaté na vlákninu (luštěninu, ovoce, zeleninu, celozrnné výrobky) [19, 23].

Mírné požívání alkoholu zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu o 10 %. Alkohol má také antiagregační účinek, snižuje inzulínovou rezistenci a výskyt nových případů diabetu

mellitu II. typu. Na druhou stranu, nadměrnou konzumaci alkoholu, zejména u nemocných s vysokým krevním tlakem, u obézních pacientů a osob s hypertriglyceridemií, je třeba úplně vyloučit [19, 21].

Obrázek 19 - Dietární doporučení ke snížení LDL (špatného) cholesterolu [23]

	Vhodné	Lze užívat omezeně	Nevhodné
Tuky, oleje	Minimalizujte celkovou spotřebu.	Rostlinné tuky a oleje, např. Rama, Flora, olivový, řepkový, kukuřičný olej, ořechy, mák	Máslo, sádlo, lůj, škvarky, palmový a kokosový olej, margaríny neznámého složení
Ryby	Všechny mořské i sladkovodní		Rybí vnitřnosti, smažené ryby, kaviár
Maso, uzeniny	Kuře bez kůže, krůta bez kůže, holoubě, králík, telecí – grilované bez tuku, vařené, dušené	Libové hovězí a vepřové bez viditelného tuku, šunka z prsní svaloviny kuřete či krůty s nízkým obsahem soli a bez přídavných látek, koňské uzeniny	Husa, kachna, slepice, všechny druhy tučných a tukem prorostlých mas, skopové, vnitřnosti, prejty, uzené, paštiky, konzervovaná masa, uzenářské výrobky, mletá masa
Chléb a pečivo	Celozrnný chléb, celozrnné pečivo	Bílé a tmavé vodové pečivo, bílý a tmavý chléb	Sladké pečivo, tučné krémové pečivo, pečivo z listového těsta, čokoláda, cukrářské výrobky

	Vhodné	Lze užívat omezeně	Nevhodné
Mléčné výrobky	Podmáslí, netučný a polotučný tvaroh, kefírové a acido mléko 1,5% T v s., jogurty do 3,5 % T v s. (ovocné slazené náhradními sladidly)	Polotučné mléko do 2% tuku, středně tučné sýry do 30 % tuku v sušině	Plnotučné, sušené a kondenzované mléko, smetana, tučné tvarohy a sýry, zmrzliny, smetanové omáčky
Vejce	Vaječné bílky v libovolném množství	Na přípravu pokrmů týdně 1 – 3 ks	Vaječné žloutky a výrobky z nich, výrobky s vyšším obsahem majonézy
Zelenina	Preferovat čerstvou, mraženou, sušenou zeleninu	Grilovaná zelenina bez oleje	Smažená zelenina, upravená na tuku nebo grilovaná na oleji
Brambory	Preferovat úpravu bez tuku		Smažené brambory, upravené na tuku nebo smetaně (krokety, hranolky, gratinované bram.)
Ovoce	Preferovat syrové ovoce	Ovoce ochucené náhradními sladidly (kompoty džemy, sirupy, džusy).	Kandované a proslazené ovoce, fíky, datle, rozinky,
Luštěniny, obiloviny	Hrách, fazole, čočka, sójové boby, cizrna, krupky, pohanka, rýže, ovesné vločky, ovesné otruby, jáhly, müsli, nevaječné těstoviny		

Na obrázku jsou uvedeny dietární doporučení, kterými by se měl člověk s vysokou hladinou LDL-cholesterolu řídit.

5. FARMAKOTERAPIE HYPERCHOLESTEROLÉMIE

5.1 Statiny

Statiny jsou léky první volby v léčbě lipidových poruch, a proto jsou jednou z nejpoužívanějších a nejčastěji předepisovaných skupin léků [37].

Ukázalo se, že jsou velmi účinné při snižování rizika kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí, že mají vynikající bezpečnostní profil, a užívají se jak v primární, tak sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) [37, 38].

Jedná se o kompetitivní inhibitory enzymu HMG-CoA reduktázy. Inhibují kritický krok syntézy cholesterolu, ve kterém je 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA přeměňován na mevalonát pomocí HMG-CoA reduktázy [19, 38]. Blokádou tohoto klíčového enzymu dojde ke snížení syntézy cholesterolu v játrech, zvyšuje se tvorba LDL-receptorů, které odstraňují LDL a VLDL-částice z krevního řečiště a v krvi tak dochází ke snižování hladin LDL-cholesterolu [19, 37].

Hlavním účinkem těchto léků je tedy snižování hladin LDL-cholesterolu. Ten dokážou snížit v závislosti na dávce až o 60 %. Statiny také snižují hladiny triacylglycerolů v plazmě (o 10 – 30 %) a mírně zvyšují hladiny HDL-cholesterolu (o 5 – 10 %) [19, 37].

Tabulka 8 - Vliv statinů na hladiny lipidů/lipoproteinů [37]

LDL-cholesterol	snižují
non-HDL-cholesterol	snižují
Apolipoprotein B	snižují
TAG	proměnné – pokud se zvýší hladina TAG, sníží se
HDL-cholesterol	mírně zvyšují
Lipoprotein A	žádná změna nebo malé zvýšení

Statiny mají kromě své schopnosti snižovat koncentraci cholesterolu také další vlastnosti. Patří mezi ně inhibice agregace krevních destiček, snížení zánětu v místě aterosklerotického plaku a zlepšená funkce endotelu. Tyto vlastnosti se běžně využívají při předepisování léčby statiny u jedinců s normální hladinou cholesterolu [39].

Hlavními vedlejšími účinky těchto látek jsou svalové symptomy, zvýšené riziko vzniku diabetu mellitu a zvýšení sérových hladin jaterních enzymů, které závisí na jejich dávce [37].

Nejčastější vedlejší účinek těchto hypolipidemik je poškození kosterního svalstva (myopatie), zánět svalu (myositida) je méně častá a projevuje se zvýšením kreatinkinázy. Rozpad svalových buněk (rhabdomyolýza) se vyskytuje jen zřídka, ale je nejzávažnějším nežádoucím účinkem statinů. Rhabdomyolýza je spojena s výrazným zvýšením kreatinkinázy (deseti násobek horní hranice normálu), akutním selháním ledvin, poruchami elektrolytů, hemodynamickou nestabilitou a může vést až k úmrtí pacienta. [19, 37]. Mnoho pacientů musí přerušit užívání statinů právě kvůli svalovým problémům a musí nasadit jinou hypolipidemickou léčbu [37].

Nedávné studie prokázaly možné riziko rozvoje diabetes mellitus II. typu v závislosti na dávce použitých statinů. Ukázalo, se že se objevuje brzy po zahájení léčby statiny a poté se stabilizuje. Vyskytuje se hlavně u pacientů s dalšími rizikovými faktory

pro rozvoj diabetu, jako je zvýšený index tělesné hmotnosti, porucha glukózy nalačno nebo vysoká hladina glykovaného hemoglobinu v krvi (HbA1c) [38].

Tabulka 9 - Zástupci statinů a jejich dávky snižující hladinu cholesterolu [41]

Léčivo	dávky s nízkou intenzitou snížení LDL-cholesterolu o 20 – 25 %	dávky se střední intenzitou snížení LDL-cholesterolu o 30 – 49 %	dávky s vysokou intenzitou snížení LDL-cholesterolu o > než 50 %
Lovastatin	10 – 20 mg	40 – 80 mg	
Pravastatin	10 – 20 mg	40 – 80 mg	
Simvastatin	10 mg	20 – 40 mg	
Fluvastatin	20 – 40 mg	80 mg	
Pitavastatin		1 – 4 mg	
Atorvastatin	5 mg	10 – 20 mg	40 – 80 mg
Rosuvastatin		5 – 10 mg	20 – 40 mg

V tabulce jsou uvedeny zástupci statinů a jejich dávky, které se podílí na snížení LDL-cholesterolu.

5.2 Fibráty

Fibráty jsou další nejčastěji předepisovanou třídou hypolipidemik a používají se již mnoho let [41, 42].

Mechanismem jejich účinku je aktivace PPAR-α (receptory aktivované peroxizomovými proliferátory), které regulují genovou transkripci enzymů podílejících se na syntéze a sekreci lipidů. Tyto receptory se nacházejí v játrech, regulují oxidaci mastných kyselin, zvyšují aktivitu enzymu lipoproteinové lipázy, tím se zvýší vychytávání vyšších mastných kyselin a LDL-částic a zvýší se produkce HDL-částic [19, 43].

Fibráty jsou léky primárně snižující hladiny TAG. Mírně také snižují hladinu cholesterolu a zvyšují HDL-cholesterol. Fibráty mírně snižují i riziko ICHS, pokud se používají samostatně u pacientů s vysokými hladinami triacylglycerolů [41].

Fibráty se tedy v současné době používají převážně u pacientů s hypertriglyceridemií a v kombinaci se statiny v léčbě hypercholesterolémie [43]. Typickým použitím fibrátů je diabetická dyslipidemie [19].

Mezi nežádoucí účinky se řadí nezávažné dyspeptické potíže (nauzea, zvracení), svalové bolesti, přechodné zvýšení koncentrace sérového kreatininu a zhoršení jaterních funkcí. Při léčbě fenofibrátem dochází ke zvýšení hladin homocysteinu [19].

Pokud se fibráty používají v kombinaci se statiny, riziko závažné myopatie je větší než u samotných statinů. Fenofibrát je preferovaným fibrátem v kombinaci se statiny, protože s sebou nese nejnižší riziko manifestace myopatie [41].

5.3 Ezetimib

Dalším běžně předepisujícím lékem snižujícím hladinu LDL-cholesterolu je ezetimib [42]. Ten se liší od ostatních hypolipidemik, protože nezvyšuje vylučování žlučových kyselin ani neinhibuje syntézu cholesterolu v játrech [44].

Ezetimib inhibuje absorpci cholesterolu v tenkém střevě a také zvyšuje aktivitu LDL-receptorů. Blokuje transportní protein Niemann-Pick C1-Like-1 (NPC1L1) v kartáčovém lemu enterocytů. Snížení absorpce cholesterolu vede ke snížení dodávky cholesterolu do jater, ke zvýšení clearance cholesterolu z krve a ke snížení zásob cholesterolu v játrech. To vede ke snížení celkového cholesterolu, TAG, LDL-cholesterolu a ke zvýšení HDL-cholesterolu. Ezetimib nemá významný vliv na vitamíny rozpustné v tucích (A, E, D) [19, 41, 44].

Tabulka 10 - Vliv ezetimibu na hladiny lipidů/lipoproteinů [37]

LDL-cholesterol	snižuje
non-HDL-cholesterol	snižuje
Apolipoprotein B	snižuje
TAG	mírně snižuje
HDL-cholesterol	mírně zvyšuje
Lipoprotein A	žádná změna

Ezetimib je používán buď samostatně nebo v kombinaci s fenofibrátem či simvastatinem nebo atorvastatinem. Ezetimib totiž potencuje účinek statinů a je indikován u pacientů, u kterých podáním maximální dávky statinu nedosáhneme cílové hodnoty LDL-cholesterolu. V monoterapii je předepisován při nesnášenlivosti statinů [19, 44].

Jeho užívání je bezpečné, je dobře snášený a prakticky bez vedlejších účinků. Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky ezetimibu jsou dyspepsie, nadýmání, průjem a bolesti břicha. Dalšími možnými můžou být bolest svalstva (myalgie), hepatopatie nebo únava [45].

5.4 Niacin

Niacin je nejstarší hypolipidemikum a klinicky se používal jako lék snižující hladiny LDL-cholesterolu [42].

V játrech inhibuje vylučování VLDL-částic především snížením syntézy TAG, ale podle všeho i snížením syntézy apolipoproteinu B. Z toho vyplývá snížení LDL-cholesterolu, který z VLDL-částic vzniká. Niacin účinně inhibuje lipolýzu v tukové tkáni. Jeho podání vede ke snížení LDL-cholesterolu o 15 – 20 %, TAG o 20 – 40 %, lipoproteinu A o 30 % a zvýšení HDL-cholesterolu o 25 – 30 % [19, 46].

Nežádoucí účinky niacinu jsou časté při užívání vyšších dávek. Patří mezi ně návaly horka se svěděním a pálením, které se objevují na obličeji a hrudníku a trvají 20 – 30 minut. Jako prevence proti tomuto vedlejšímu účinku je užití kyseliny acetylsalicylové (Aspirin, Acylpyrin) 30 minut před niacinem. Mezi další nežádoucí účinky patří hyperurikémie, zvýšené riziko vzniku diabetu mellitu nebo zhoršení jeho kompenzace, gastrointestinální potíže (průjem, nadýmání), vyrážka, zvýšení hladin homocysteinu, aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT), hypotenze, dyspepsie, nevolnost a zvracení [47].

Může se kombinovat s pryskyřicemi a jen s malými dávkami statinů kvůli zvýšenému riziku myopatie. Bylo zjištěno, že dávkování 1 až 3 gramy niacinu denně snižuje hladinu LDL-cholesterolu a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu v séru. S vyšším dávkováním stoupá riziko toxicity jater [19]. I pacienti požívající alkohol chronicky by neměli být léčeni niacinem z důvodu zvýšeného rizika hepatotoxicity [47].

V současné době není v Evropě kvůli spoustě nežádoucích účinků registrován žádný přípravek s niacinem [48].

5.5 Pryskyřice

Pryskyřice neboli sekvestranty žlučových kyselin, inhibují vstřebávání žlučových kyselin ve střevě a zvyšují aktivitu jaterních LDL-receptorů. Žlučové kyseliny vznikají v játrech z cholesterolu a pryskyřice brání jejich zpětné absorpci [19].

Hlavním účinkem pryskyřic je snížení hladin LDL-cholesterolu. Používají se většinou v kombinaci se statiny. Dále se mohou kombinovat se statiny a ezetimibem, nebo samotným ezetimibem. Na hladinu HDL-cholesterolu mají velmi malý účinek. TAG lehce stoupají [37].

Tabulka 11 - Vliv pryskyřic na hladiny lipidů/lipoproteinů [37]

LDL-cholesterol	snižují
non-HDL-cholesterol	snižují
Apolipoprotein B	snižují
TAG	proměnné – pokud se zvýší hladina TAG, zvýší se
HDL-cholesterol	mírně zvyšují
Lipoprotein A	žádná změna

Indikací sekvestrantů žlučových kyselin je izolovaná hypercholesterolémie (většinou v kombinaci se statiny). Jako léky první volby jsou indikovány u dětí v monoterapii, v období fertility a díky jejich nevstřebatelnosti se mohou použít i v období těhotenství [19, 46].

Sekvestranty žlučových kyselin nemají zásadní systémové vedlejší činky, protože nejsou absorbovány a zůstávají ve střevním traktu. Ovšem způsobují nepříjemné gastrointestinální nežádoucí účinky. Zácpa je velmi častým nežádoucím účinkem a může být závažná. Kromě toho si pacienti často stěžují na nadýmání, pyrózu, nauzeu, zvracení a zhoršení hemoroidů. Z tohoto důvodu přeruší významný počet pacientů léčbu těmito hypolipidemiky. U cholestyraminu a kolestipolu ve srovnání s kolesevelamem jsou nežádoucí účinky mnohem častější. Kolesevelam je lépe snášen a podává se v mnohem menších dávkách [37].

5.6 Kyselina bempedová

Kyselina bempedová je poměrně novým lékem. V USA byla Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválena začátkem roku 2020 [37].

Kyselina bempedová je silným inhibitorem ATP-citrát-lyázy, který katalyzuje tvorbu acetyl-CoA v cytoplazmě. Acetyl-CoA je prekurzorem pro syntézu cholesterolu. Inhibice ATP-citrát-lyázy kyselinou bempedovou snižuje syntézu cholesterolu v játrech a

snižuje hladinu intracelulárního cholesterolu v játrech. Za zmínku stojí, že kyselina bempedová je proléčivo a pro inhibici syntézy cholesterolu je nutná konverze na její CoA-derivát enzymem acyl-koenzym A syntetázou s velmi dlouhým řetězcem. Acyl-koenzym A syntetáza s velmi dlouhým řetězcem je vysoce exprimována v játrech, ale není exprimována v tukové tkáni, ledvinách, střevech nebo kosterním svalu. Neschopnost kyseliny bempedové aktivovat se ve svalu a inhibovat syntézu cholesterolu naznačuje, že je nepravděpodobné, že by kyselina bempedová vedla ke svalové toxicitě [37].

Kyselina bempedová snižuje hladiny LDL-cholesterolu o 15 – 20 %, non-HDL cholesterolu o 10 – 20 %, apolipoproteinu B o 10 – 20 % a snižuje HDL-cholesterol o 5 – 6 %. Koncentrace TAG jsou beze změny [37].

Tabulka 12 - Vliv kyseliny bempedové na hladiny lipidů/lipoproteinů [37]

LDL-cholesterol	snižuje
non-HDL-cholesterol	snižuje
Apolipoprotein B	snižuje
TAG	žádná změna
HDL-cholesterol	mírně snižuje
Lipoprotein A	žádná změna

Mezi nežádoucí účinky patří zvýšení kyseliny močové (hyperurikémie), která může vést k rozvoji dny. Dále prasknutí šlachy (na rameni, bicepsu, Achillovy šlachy). Mezi vedlejší účinky se řadí i různé laboratorní abnormality, které ale nevyžadují lékařský zásah. Za zmínku stojí zvýšení sérových hladin kreatininu, pokles hemoglobinu, anémie, snížení počtu leukocytů, zvýšení počtu krevních destiček a zvýšení transamináz [37].

Na rozdíl od statinů nezhoršuje metabolismus glukózy a nezvyšuje výskyt rozvoje diabetes mellitus [37].

Když se u pacientů nedaří snížit koncentrace LDL-cholesterolu dvojkombinací statin + ezetimib, je přidání kyseliny bempedové další volbou. Sníží se tak LDL-cholesterol k požadovaným hodnotám [37].

Kyselina bempedová a kombinace s ezetimibem byla schválena FDA pro léčbu dospělých s heterozygotní familiární hypercholesterolémií a pro pacienty s aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními, u kterých maximální tolerované dávky statinů nevedou k požadovanému snížení LDL-cholesterolu [51].

5.7 Lomitapid

Lomitapid byl schválen v prosinci roku 2012 pro snížení hladin LDL-cholesterolu u dospělých pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolémií. Snižuje hladiny LDL-cholesterolu mechanismem nezávislým na LDL-receptoru [37].

Lomitapid je selektivní inhibitor mikrosomálního triglyceridového transferového proteinu (MTP), který se nachází v endoplazmatickém retikulu hepatocytů a enterocytů. Inhibice tohoto proteinu brání produkci lipoproteinů, které obsahují apoprotein B a vede ke snížení tvorby VLDL-částic a chylomikronů, a tím ke snížení LDL-cholesterolu v plazmě [53].

Studie ukazují, že lomitapid snižuje hladiny LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu, TAG a lipoproteinu A [37].

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest na hrudi, únava, těžký průjem a zvracení, nevolnost, dyspepsie, ztráta hmotnosti, silná bolest břicha, zácpa, plynatost, gastroenteritida, zvýšené hladiny transamináz, chřipka, bolesti zad, faryngolaryngeální bolest a nazofaryngitida [53].

Časté nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt a potenciální riziko závažného onemocnění jater značně omezují používání tohoto léku a jeho užívání by mělo být omezeno pouze na malý počet pacientů, u kterých šetrnější terapie nestačí ke snížení LDL-částic na požadovanou hodnotu [37].

Lomitapid je schválen i u nás v České republice pro pacienty s homozygotní familiární hypercholesterolémií pro užití v kombinaci s jinými terapeutickými

možnostmi, které snižují LDL-cholesterol včetně lipoproteinové aferézy. Jeho nevýhodou jsou extrémní roční náklady (5 – 6 milionů korun) [52].

5.8 Mipomersen

Mipomersen je antisense oligonukleotid, který inhibuje produkci apoproteinu B-100 vazbou na mRNA, která kóduje syntézu apoproteinu B. Apoprotein B je základním strukturním proteinem VLDL a LDL částic a je nezbytný pro jejich tvorbu. Mipomersen snižuje jaterní hladiny mRNA pro apoB-100 způsobem závislým na dávce, následovaným snížením LDL, TAG a lipoproteinu A [54].

Mezi časté nežádoucí účinky patří reakce v místě vpichu, příznaky podobné chřipce a zvýšení jaterních transamináz. Hlavním problémem je z hlediska bezpečnosti jaterní toxicita. Inhibicí tvorby a sekrece VLDL se zvyšuje riziko ztučnění jater [37].

Mipomersen je indikován jako doplněk k lékům snižujícím lipidy ke snížení LDL-cholesterolu, apoproteinu B, TAG a non-HDL-cholesterolu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolémií. A zejména u pacientů, kteří jsou rezistentní na standartní současnou terapii [54].

Užívání tohoto léčiva bylo v USA Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schváleno pro homozygoty s familiární hypercholesterolémií, zatímco v České republice Evropská léková agentura (EMA) užívání z důvodu vedlejších účinků neschválila [54].

5.9 Inhibitory CETP

Inhibitory proteinu přenášejícího estery cholesterolu (CETP) jsou novou třídou hypolipidemik, které současně ovlivňují dva hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění: zvýšený LDL a snížený HDL-cholesterol [34].

Specifický protein CETP (ester cholesterol transfer protein) katalyzuje přenos cholesterolu z částic HDL na VLDL nebo LDL, čímž získá lipoproteiny bohaté na cholesterol. Tyto částice přispívají ke zvýšenému ukládání cholesterolu do periferní stěny arterií. Zpětná translokace TAG z VLDL a LDL-částic do HDL poskytuje částice HDL bohaté na triacylglyceroly, které jsou náchylnější k hydrolýze jejich lipidů jaterní lipázou.

Tímto mechanismem je částice HDL destabilizovaná a rychleji vyloučena ledvinami, což má za následek snížení plazmatických hladin HDL. V důsledku toho vede vysoká aktivita CETP ke snížení hladin HDL v plazmě [46].

Mezi nadějné inhibitory můžeme zařadit látku anacetrapib, u kterého bylo během studií pozorováno výrazné zvýšení HDL-cholesterolu a výrazné snížení LDL-cholesterolu [35].

Existují jasné důkazy, že anacetrapib významně snižuje riziko koronární příhody u pacientů léčených statiny. Existují také důkazy, že inhibice CETP zlepšuje kontrolu glykémie a snižuje nově vzniklý diabetes, který při léčbě statiny může vzniknout. Je tedy pádný důvod použití kombinace inhibitorů CETP se statiny u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kteří jsou léčeni statinem a hrozí u nich riziko vzniku diabetu mellitu [24].

5.10 Inhibitory PCSK9

Monoklonální protilátky jsou nejběžnějším typem inhibice enzymu PCSK9 (= proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9) [58].

Enzym PCSK9 je přítomen hlavně v krvi a játrech. Je fyziologicky zodpovědný za degradaci LDL-receptorů v buňce. To může zejména při již zvýšených hladinách LDL významně přispívat k rozvoji aterosklerotických změn ve stěně cév. Zvyšuje se tak morbidita i mortalita na kardiovaskulární onemocnění. Inhibicí tohoto enzymu tedy dosáhneme zvýšené degradace lipoproteinu LDL, což by mělo vést ke snížení hladin LDL [58].

Dvě v současné době dostupné monoklonální protilátky proti PCSK9 (alirocumab a evolocumab) se váží na cirkulující PCSK9, brání jeho vazbě na LDL-receptor, tím se vytvoří nedostatek PCSK9, který vede k obrovské akumulaci LDL-receptorů v hepatocytech, dojde ke zrychlené clearance LDL-částic a k velkým poklesům plazmatických hladin LDL-cholesterolu [49].

Inhibitory PCSK9 snižují degradaci LDL-receptorů na rozdíl od statinů, ezetimibu, kyseliny bempedové a sekvestrantů žlučových kyselin, které produkci LDL-receptorů stimulují [37].

Na rozdíl od jiných hypolipidemik, například statinů, ezetimibu a pryskyřic snižují inhibitory PCSK9 i hodnoty lipoproteinu A [37].

Bylo prokázáno, že snižují hladiny LDL-cholesterolu o 50 %, lipoproteinu A o 25 – 30 % a zvyšují HDL-cholesterol o 5 – 8 % [37].

Tabulka 13 - Vliv monoklonálních protilátek proti PCSK9 na hladiny lipidů/lipoproteinů [37]

LDL-cholesterol	snižují
non-HDL-cholesterol	snižují
Apolipoprotein B	snižují
TAG	žádná změna nebo malé snížení
HDL-cholesterol	mírně zvyšují
Lipoprotein A	snižují

Bezpečnostní profil obou látek je vynikající. Nejběžnějšími nežádoucími účinky jsou nazofaryngitida a mírné reakce v místě vpichu včetně erytému, svědění, otoku, bolesti a citlivosti. Nedochází k nárůstu myalgií ani k neurokognitivním vedlejším účinkům [49].

Musíme zdůraznit, že tyto látky nejsou náhradou za současnou hypolipidemickou léčbu. Jsou pouze rozšířením pro pacienty těžce nemocné a ty, kteří nemůžou standartní léčbu tolerovat a nedosahují požadovaných cílových hodnot [50].

Indikací PCSK9-inhibitorů jsou primární a sekundární hypercholesterolémie, smíšená dyslipidemie a stavy prokázaného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, periferní onemocnění artérií, stav po arteriální revaskularizaci) [50].

Monoklonální protilátky proti PCSK9 v kombinaci se statiny jsou jedním z nejslibnějších a nových přístupů k dosažení dalšího snížení hladin LDL-cholesterolu a snížení rizika kardiovaskulárních příhod [42].

5.11 Inclisiran

Inclisiran je také jedna z nejnovějších látek. Je schválená v Evropě, ale ve Spojených státech nikoli. Má srovnatelné účinky s monoklonálními protilátkami [22].

Jedná se o dvouvláknovou malou molekulu siRNA (small interfering), která blokuje transkripci enzymu PCSK9, což vede ke snížení hladin PCSK9 v hepatocytech, ke zvýšené expresi LDL-receptorů v membráně hepatocytů a v důsledku toho významně snižuje cirkulující hladiny LDL-cholesterolu [14].

Ačkoliv má inclisiran krátký plazmatický poločas ($5 - 10$ hodin), jeho dlouhodobý účinek na LDL-cholesterol je pravděpodobně způsoben jeho zachycením v endosomech, které mohou sloužit jako intracelulární sklad léku, který jej pomalu v průběhu času uvolňuje [22].

Nebyly u něj pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou kašel, muskuloskeletární bolest, nasofaryngitida, bolesti hlavy, zad a průjem [14].

Inclisiran dosud prokázal významné dlouhodobé snížení hladin LDL-cholesterolu v krvi spojené s výrazným poklesem hladin enzymu PCSK9. Navíc se zdá, že má obecně příznivý profil vedlejších účinků. Dokonce jeho dávkovací režim (2x ročně) nabízí velkou výhodu co se compliance pacientů týče. Ukázal se tak jako slibná terapeutická možnost léčby hypercholesterolémie [14].

5.12 Evinacumab

Monoklonální protilátka evinacumab se řadí mezi budoucí zástupce v léčbě hypercholesterolémií, konkrétně pro homozygoty s familiární hypercholesterolémií [14].

Jedná se o antagonistu proteinu podobného angiopoietinu 3 (ANGPTL3). Tento protein inhibuje jak lipoproteinovou, tak i endoteliální lipázu a tím konverzi částic VLDL

na LDL. Inhibice tohoto proteinu tedy může snížit LDL-cholesterol omezením produkce LDL částic a snižuje jej nezávisle na aktivitě LDL receptoru [14].

Tato plně lidská monoklonální protilátka namířená proti enzymu ANGPTL3 vedla u lidí ke snížení TAG v plazmě i hladinám LDL-cholesterolu. Obzvláště zajímavé bylo zjištění, že inhibice tohoto proteinu významně snížila LDL-cholesterol u homozygotních pacientů s familiární hypercholesterolémií [22].

V současné době se hodnotí účinnost a bezpečnost evinacumabu u pediatrických pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolémií a pacientů s těžkou hypertriglyceridemií [22].

Protože většina pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolémií nedosahuje cílové hodnoty LDL-cholesterolu při trojkombinační terapii s maximálně tolerovanou dávkou statiny, ezetimibem a inhibitory PCSK9, bude proto u většiny těchto pacientů nutný přídavek této monoklonální protilátky [37].

6. ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo popsat vznik, patofyziologii a terapii hypercholesterolémií.

Bylo popsáno, jak cholesterol v těle působí, proč je pro nás důležitý, jakých ideálních hodnot by měl dosahovat a s jakými typy cholesterolu se můžeme setkat.

Jelikož je zvýšený cholesterol rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy, která může vést k infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, angině pectoris a dalším kardiovaskulárním nemocím a komplikacím, je nutné pacienty dobře instruovat a případně léčit. To vše by mohlo vést ke snížení KVS mortality a morbidity.

Ve většině případů však režimová a dietární opatření ke snížení hladin cholesterolu na požadované hodnoty nestačí, proto jsou u pacientů indikována hypolipidemika.

V dnešní době existuje mnoho léčiv, která cholesterol v těle snižují. Kromě doposud nejčastěji předepisovaných statinů, fibrátů a ezetimibu máme i další nadějné léky, které svým působením LDL-cholesterol v těle dále snižují.

Musíme připomenout, že tyto novinky nejsou náhradou za současnou farmakoterapii, ale jsou jen jakýmsi přídavkem k léčbě stávající. Používají se u pacientů těžce nemocných, dále u těch, kterým se hladiny cholesterolu nedaří snižovat a u pacientů rezistentních na současná hypolipidemika.

Například monoklonální protilátky proti PCSK9 alirocumab a evolocumab se používají v kombinaci se statiny a jsou jedním z nejslibnějších a nových přístupů k dosažení dalšího snížení hladin LDL-cholesterolu a snížení rizika kardiovaskulárních příhod.

Další novinkou je kyselina bempedová v kombinaci s ezetimibem, která se indikuje u pacientů, u kterých maximální požadované dávky statinů nevedou k požadovaným hodnotám LDL-cholesterolu.

Lomitapid, inhibitor mikrosomálního triglyceridového transferového proteinu, byl u nás schválen pro dospělé pacienty s homozygotní familiární hypercholesterolémií. Kvůli jeho gastrointestinálním nežádoucím účinkům se indikuje pouze u pacientů, kterým se nedaří cholesterol snížit jinými šetrnějšími možnostmi.

Inhibitory proteinu přenášejícího estery cholesterolu (CETP) jsou také novou třídou hypolipidemik. Jako nadějný zástupce se jeví anacetrapib, který zvyšuje hladiny HLD-cholesterolu a snižuje LDL-cholesterol. Jeho kombinace se statiny se jeví jako dobrou volbou u pacientů s vysokým KV rizikem, u kterých hrozí riziko vzniku diabetu mellitu.

Inclisiran je novým léčivem schváleným v Evropě. Dosud prokázal významné dlouhodobé snížení hladin LDL-cholesterolu v krvi. Jeho výhodou je relativně bezpečný profil vedlejších účinků a dávkovací režim. Ukázal se tak jako slibná terapeutická možnost léčby hypercholesterolémie.

Monoklonální protilátka evinacumab se jeví jako favorit pro léčbu homozygotní familiární hypercholesterolémie, protože většina pacientů nedosahuje požadovaných cílových hodnot při trojkombinační léčbě maximálními dávkami statinů, ezetimibem a inhibitory PCSK9.

Mipomersen, léčivo inhibující apolipoprotein B-100, bylo schválené v USA, avšak v České republice kvůli nežádoucím účinkům schváleno nebylo.

7. POUŽITÉ ZKRATKY

Zkratka	Význam zkratky
ABC-A1	transportérový protein
ALT	alaninaminotransferáza
ANGPTL3	antagonista proteinu podobného angiopoietinu 3
AST	aspartátaminotransferáza
BMI	index tělesné hmotnosti
CETP	protein přenášející estery cholesterolu
CM	chylomikrony
DHA	kyselina dokosahexaenová
DLP	dyslipoproteinemie
DM	diabetes mellitus
EAS	Evropská společnost pro aterosklerózu
EMA	Evropská léková agentura
EPA	kyselina eikosapentaenová
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
HbA1c	glykovaný hemoglobin
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě
HL	jaterní lipáza

HLP	hyperlipoproteinemie
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
HSL	hormonálně senzitivní lipáza
IDL	lipoproteiny o střední hustotě
ICHS	ischemická choroba srdeční
IPP	isopentenyl pyrofosfát
KVO	kardiovaskulární onemocnění
KVS	kardiovaskulární
LCAT	lecitin-cholesterolacyltransferáza
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě
LPL	lipoproteinová lipáza
MK	mastné kyseliny
MTP	mikrosomální triglyceridový transferový protein
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NPC1L1	transportní protein Niemann-Pick C1-Like-1
PCSK9	proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9
PPAR- α	receptory aktivované peroxizomovými proliferátory
siRNA	small interfering RNA
STH	somatotropin
SR-B1	scavengerový receptor typ B1

TAG	triacylglyceroly
TSH	thyreotropní hormon
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě
VMK	vyšší mastné kyseliny

8. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 - Optimální koncentrace lipidů v krvi [5, 19] 24
Tabulka 2 - Působení inzulínu na metabolismus lipidů [25] 31
Tabulka 3 - Působení tyroxinu u hypotyreózy a jeho vliv na metabolismus lipidů [25] . 33
Tabulka 4 - Mechanismy vzniku dyslipidemií u chronického renálního selhání [25] 36
Tabulka 5 - Mechanismy vzniku dyslipidemií u pacientů s betablokátory [27] 40
Tabulka 6 - Mechanismy vzniku dyslipidemií u pacientů užívajících mužský pohlavní hormon, testosteron [64] 42
Tabulka 7 - Mechanismus účasti alkoholu na vzniku dyslipidemií [26, 27] 43
Tabulka 8 - Vliv statinů na hladiny lipidů/lipoproteinů [37] 51
Tabulka 9 - Zástupci statinů a jejich dávky snižující hladinu cholesterolu [41] 52
Tabulka 10 - Vliv ezetimibu na hladiny lipidů/lipoproteinů [37] 54
Tabulka 11 - Vliv pryskyřic na hladiny lipidů/lipoproteinů [37] 56
Tabulka 13 - Vliv kyseliny bempedové na hladiny lipidů/lipoproteinů [37] 57
Tabulka 12 - Vliv monoklonálních protilátek proti PCSK9 na hladiny lipidů/lipoproteinů [37] 61

9. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Struktura cholesterolu [2] 10
Obrázek 2 - Syntéza cholesterolu [55] 12
Obrázek 3 - Struktura lipoproteinové částice [13] 14
Obrázek 4 - Klasifikace lipoproteinů podle hustoty a jejich relativní velikost [6] 15
Obrázek 5 - Velikost a chemické složení lipoproteinů [7] 15
Obrázek 6 - Zdroj a funkce lipoproteinů v plazmě člověka [9] 16
Obrázek 7 - Struktura chylomikronu [9] 17
Obrázek 8 - Struktura VLDL částic [12] 18
Obrázek 9 - Stěna tepny zasáhnutá aterosklerózou [15] 20
Obrázek 10 - Struktura LDL částic [12] 20
Obrázek 11 - Struktura HDL částic [17] 21
Obrázek 12 - Xantelazmata na víčkách [31] 25
Obrázek 13 - Xantomy [32] 25
Obrázek 14 - Arcus senilis [30] 26
Obrázek 15 - Fredricksonova klasifikace lipoproteinů [36] 27
Obrázek 16 - Cílové hodnoty sérových lipidů pro diabetiky [63] 30
Obrázek 17 - Mechanismus účinku vareniklinu při odvykání kouření [20] 46
Obrázek 18 - Riziko poškození zdraví ve vztahu k rozložení tělesného tuku [61] 47
Obrázek 19 - Dietární doporučení ke snížení LDL (špatného) cholesterolu [23] 49

10. POUŽITÁ LITERATURA

1. ARNDT, Tomáš, 2016. „Hodný“ HDL cholesterol a „zlý“ LDL cholesterol | CelostniMedicina.cz. *Celostnimedicina.cz* [online] [cit. 2021-01-19]. Dostupné z: https://www.celostnimedicina.cz/hodny-hdl-cholesterol-a-zly-ldl-cholesterol.htm
2. ANON., 2020. Cholesterol: Synthesis, Metabolism, and Regulation. *The Medical Biochemistry Page* [online]. [cit. 2021-01-20]. Dostupné z: https://themedicalbiochemistrypage.org/cholesterol-synthesis-metabolism-and-regulation/
3. GALENUS, Institut, 2008. *Biosyntéza cholesterolu* [online] [cit. 2021-01-23]. Dostupné z: https://galenus.cz/clanky/biochemie/biochemie-lipidy-synteza-cholesterolu
4. BAYNES, John W. a Marek H. DOMINICZAK, 2005. *Medical biochemistry: online access + interactive extras studentconsult.com*. 2. ed., repr. Philadelphia, Pa.: Elsevier Mosby. 693 s. ISBN 978-0-7234-3341-5.
5. HOLEČEK, Milan, 2006. *Regulace metabolizmu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. 1. vydání. Praha: Grada. 286 s. ISBN 978-80-247-1562-9.
6. DOCTORSHEALTHPRESS, 2012. The Truth About Cholesterol and Your Health. *Hive Health Media* [online] [cit. 2021-01-23]. Dostupné z: https://www.hivehealthmedia.com/truth-cholesterol-health/
7. SKOUMALOVÁ, Alice, nedatováno. *Biochemie speciálních situací - ppt stáhnout* [online] [cit. 2021-01-23]. Dostupné z: https://slideplayer.cz/slide/13436999/
8. KRÁLÍKOVÁ, Michaela, 2018. *Lipoproteiny krevní plazmy. Přeměny cholesterolu. Žlučové kyseliny* [online] [cit. 2021-01-23]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/med/jaro2018/BLKBC0211p/um/08_Lipoproteiny_cholesterol_ZK_ZDRLK_2018.pdf?lang=en
9. ANON., 2008. *Chylomikron* [online]. [cit. 2021-01-23]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/w/index.php?title=Chylomikron&oldid=19369796
10. GALENUS, Institut, 2008. *Struktura a funkce lipoproteinů* [online] [cit. 2021-01-23]. Dostupné z: https://www.galenus.cz/clanky/biochemie/biochemie-struktura-a-funkce-lipoproteinu
11. ČEŠKA, Richard, 2005. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidémií*. 1. vydání. Praha: Triton. 344 s. ISBN 978-80-7254-738-8.
12. ANON., nedatováno. LDL/VLDL and HDL purification kit. *MyBioSource.com* [online] [cit. 2021-01-23]. Dostupné z: https://www.mybiosource.com/purification-kits/ldl-vldl-and-hdl/168884
13. FIALOVÁ, Lenka, 2009. Vyšetření endoteliálního poškození – WikiSkripta. *Wikiskripta* [online] [cit. 2021-01-24]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Vy%C5%A1et%C5%99en%C3%AD_endoteli%C3%A1ln%C3%ADho_po%C5%A1kozen%C3%AD
14. KOSMAS, Constantine E et al., 2020. Inclisiran for the Treatment of Cardiovascular Disease: A Short Review on the Emerging Data and Therapeutic

Potential. *Therapeutics and Clinical Risk Management* [online]. **16**, 1031–1037. ISSN 1176-6336. Dostupné z: doi:10.2147/TCRM.S230592
15. MLČOCH, Zbyněk, 2012. *Ateroskleróza, arterioskleróza - příčina, léčba, rizika, faktory, otázky, odpovědi - MUDr. Zbyněk Mlčoch* [online] [cit. 2021-01-24]. Dostupné z: https://www.zbynekmlcoch.cz/medicina/nemoci-lecba/ateroskleroza-arterioskleroza-pricina-lecba-rizika-faktory-otazky-odpovedi
16. KLOUDA, Pavel, 2012. *Biochemie zblízka*. 1. vydání. Ostrava: Pavko. 125 s. ISBN 978-80-86369-21-1.
17. PÉREZ-MÉNDEZ, Óscar et al., 2014. HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: Function or structure? *Clinica Chimica Acta* [online]. **429**, 111–122. ISSN 0009-8981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2013.12.001
18. SVAČINA, Štěpán, 2008. *Klinická dietologie*. 1. vydání. Praha: Grada. 381 s. ISBN 978-80-247-2256-6.
19. VLČEK, Jiří a Daniela FIALOVÁ, 2010. *Klinická farmacie*. 1. vydání. Praha: Grada. 368 s. ISBN 978-80-247-3169-8.
20. KRÁLÍKOVÁ, Eva, nedatováno. Společnost pro léčbu závislosti na tabáku - Zdroje informací | Vareniclin. *Společnost pro léčbu závislosti na tabáku* [online] [cit. 2021-01-28]. Dostupné z: https://www.slzt.cz/varenicilin
21. WIDIMSKÝ, Jiří, 1999. *Farmakoterapie ischemické choroby srdeční*. 1. vydání. Praha: Grada. 272 s. ISBN 978-80-7169-273-7.
22. RUSCICA, Massimiliano et al., 2021. Lipid Lowering Drugs: Present Status and Future Developments. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **23**(5) [cit. 2021-01-28]. ISSN 1523-3804. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-021-00918-3
23. WWW.ARSYLINE.CZ, 2019. *Cholesterol a triglyceridy | IKEM* [online] [cit. 2021-01-29]. Dostupné z: https://www.ikem.cz/cs/cholesterol-a-triglyceridy/a-1990/
24. SHRESTHA, Sudichhya et al., 2018. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. *Journal of Lipid Research* [online]. **59**(5), 772–783. ISSN 0022-2275. Dostupné z: doi:10.1194/jlr.R082735
25. ŠATNÝ, Martin, 2017. Sekundární dyslipidemie. *proLékaře.cz* [online] [cit. 2021-01-29]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2017-3/sekundarni-dyslipidemie-62153
26. SOŠKA, Vladimír, 2007. Sekundární dyslipidemie a jejich léčba. *Vnitřní lékařství*. **53**(4), 396–400. ISSN 0042-773X, 1801-7592.
27. HERINK, Megan a Matthew K. ITO, 2018. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. *Endotext* [online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. [cit. 2021-02-18]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326739/
28. ČEŠKA, Richard et al., 2004. *Dyslipidémie: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2004*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. 10 s. ISBN 978-80-903573-4-1.
29. PATNI, Nivedita, Zahid AHMAD a Don P. WILSON, 2020. Genetics and Dyslipidemia. In: *Endotext* [online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

[cit. 2021-02-22]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395584/
30. CADMAN, Bethany, 2017. Arcus senilis: Causes, symptoms, and treatment. *MedicalNewsToday* [online] [cit. 2021-02-23]. Dostupné z: https://www.medicalnewstoday.com/articles/319490
31. WIEHL, Klaus D. Peter, 2005. *Xanthelasma - Xantelasma – WikiSkripta* [online] [cit. 2021-02-23]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Xantelasma#/media/File:Xanthelasma.jpg
32. KUMAR, Anita A. et al., 2008. Acute myocardial infarction in an 18 year old South Indian girl with familial hypercholesterolemia: a case report. *Cases Journal* [online]. **1**(1), 71. ISSN 1757-1626. Dostupné z: doi:10.1186/1757-1626-1-71
33. PÍTOVÁ, Veronika, 2017. Dyslipidémie – WikiSkripta. *Wikiskripta* [online] [cit. 2021-02-23]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Dyslipid%C3%A9mie
34. ZHANG, Meng et al., 2017. Assessing the mechanisms of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids* [online]. **1862**(12), 1606–1617. ISSN 1388-1981. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbalip.2017.09.004
35. FILIPPATOS, Theodosios D., Anastazia KEI a Moses S. ELISAF, 2017. Anacetrapib, a New CETP Inhibitor: The New Tool for the Management of Dyslipidemias? *Diseases* [online]. **5**(4) [cit. 2021-03-02]. ISSN 2079-9721. Dostupné z: doi:10.3390/diseases5040021
36. PÍTOVÁ, Veronika, 2017. Poruchy lipidového metabolismu (podrobně) – WikiSkripta. *Wikiskripta* [online] [cit. 2021-03-02]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Poruchy_lipidov%C3%A9ho_metabolismu_(podrobn%C4%9B)
37. FEINGOLD, Kenneth R., 2000. Cholesterol Lowering Drugs. *Endotext* [online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. [cit. 2021-03-03]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/
38. PINAL-FERNANDEZ, Iago, Maria CASAL-DOMINGUEZ a Andrew L. MAMMEN, 2018. Statins: pros and cons. *Medicina clinica* [online]. **150**(10), 398–402. ISSN 0025-7753. Dostupné z: doi:10.1016/j.medcli.2017.11.030
39. TALREJA, Om, Connor C. KERNDT a Manouchkathe CASSAGNOL, 2021. Simvastatin. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [cit. 2021-03-04]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532919/
40. BANSAL, Agam B. a Manouchkathe CASSAGNOL, 2021. HMG-CoA Reductase Inhibitors. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [cit. 2021-03-05]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/
41. GRUNDY, Scott M. a Kenneth R. FEINGOLD, 2000. Guidelines for the Management of High Blood Cholesterol. *Endotext* [online]. South Dartmouth

(MA): MDText.com, Inc. [cit. 2021-03-05]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305897/
42. NOZUE, Tsuyoshi, 2017. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* [online]. **24**(9), 895–907. ISSN 1340-3478. Dostupné z: doi:10.5551/jat.RV17012
43. ANON., 2012. Fibrates. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [online]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547893/
44. SIZAR, Omeed, Ali NASSEREDDIN a Raja TALATI, 2021. Ezetimibe. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879/
45. ŠATNÝ, Martin a Michal VRABLÍK, 2019. Desatero použití ezetimibu aneb stručný průvodce jeho použitím v současnosti. *proLékaře.cz* [online] [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2019-3-14/desatero-pouziti-ezetimibu-aneb-strucny-pruvodce-jeho-pouzitim-v-soucasnosti-115567
46. KRAMER, Werner, 2015. Antilipidemic Drug Therapy Today and in the Future. *Metabolic Control* [online]. **233**, 373–435. Dostupné z: doi:10.1007/164_2015_15
47. DJADJO, Soraya a Tushar BAJAJ, 2021. Niacin. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541036/
48. JANSKÝ, Petr, Hana ROSOLOVÁ a Michal VRABLÍK, 2017. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* [online]. **59**(4), Surgery treatment of atrial fibrilation, e389–e415. ISSN 0010-8650. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvasa.2017.03.007
49. ROSENSON, Robert S. et al., 2018. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **72**(3), 314–329. ISSN 0735-1097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2018.04.054
50. ČEŠKA, Richard, Miloš TÁBORSKÝ a Michal VRABLÍK, 2018. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9-inhibitorů. *proLékaře.cz* [online] [cit. 2021-03-08]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2018-3-15/spolecne-stanovisko-odbornych-spolecnosti-k-predepisovani-pcsk9-inhibitoru-106211
51. MARRS, Joel C a Sarah L ANDERSON, 2020. Bempedoic acid for the treatment of dyslipidemia. *Drugs in Context* [online]. **9** [cit. 2021-03-09]. ISSN 1745-1981. Dostupné z: doi:10.7573/dic.2020-6-5
52. VRABLÍK, Michal, 2019. Současné a budoucí trendy v léčbě dyslipidemií. *proLékaře.cz* [online] [cit. 2021-03-09]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitrni-lekarstvi/2019-10-7/soucasne-a-budouci-trendy-v-lecbe-dyslipidemii-119822

53. RAYAN, Rehab A. a Saurabh SHARMA, 2021. Lomitapide. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [cit. 2021-03-09]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560849/
54. ZODDA, Donatella, Rosario GIAMMONA a Silvia SCHIFILLITI, 2018. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy (Basel, Switzerland)* [online]. **6**(1). ISSN 2226-4787. Dostupné z: doi:10.3390/pharmacy6010010
55. BENSON, H. E., 2019. Lanosterol biosynthesis pathway | Introduction | BPS/IUPHAR Guide to PHARMACOLOGY. *Guide to PHARMACOLOGY* [online] [cit. 2021-03-09]. Dostupné z: https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=104
56. ĎURAVCOVÁ, Viktória a Michal KRŠEK, 2009. Solen: Cushingův syndrom - charakteristika, diagnostika a léčba. *Solen Medical Education* [online] [cit. 2021-03-10]. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/med-200906-0002_Cushinguv_syndrom-charakteristika_diagnostika_a_lecba.php
57. VÍTEK, Libor a Charles UNIVERSITY, 2007. *Cholestáza jako komplikace septického stavu* [online] [cit. 2021-03-10]. Dostupné z: https://portal.lf1.cuni.cz/clanek-674-cholestaza-jako-komplikace-septickeho-stavu
58. VEČEŘA, Rostislav, 2016. Klin Farmakol Farm: Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu. *Solen Medical Education* [online] [cit. 2021-03-10]. Dostupné z: https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201604-0002_Monoklonalni_protilatky_v_terapii_vysokych_hladin_cholesterolu.php
59. MAREK, Josef, 1998. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 2., přepracované a rozšířené vydání. Praha: Grada. 744 s. ISBN 978-80-7169-499-1.
60. SOŠKA, Vladimír, 2001. *Poruchy metabolizmu lipidů: diagnostika a léčba*. 1. vydání. Praha: Grada. 166 s. ISBN 978-80-247-0234-6.
61. SVAČINA, Štěpán et al., 2018. *Obezita: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018*. 15 s. ISBN 978-80-88280-07-1.
62. ČESKÁ SPOLEČNOST KLINICKÉ BIOCHEMIE, 2007. Metabolický syndrom | Lab Tests Online. *Lab Tests online* [online] [cit. 2021-04-13]. Dostupné z: https://www.labtestsonline.cz/metabolicky-syndrom.html
63. KAREN, Igor et al., 2015. *Diabetes mellitus a komorbidity: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře*. 1. vydání. 29 s. ISBN 978-80-86998-83-1.
64. FEINGOLD, Kenneth R., Eliot A. BRINTON a Carl GRUNFELD, 2000. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. *Endotext* [online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. [cit. 2021-04-13]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409608/
65. RUSCICA, Massimiliano et al., 2021. Lipid Lowering Drugs: Present Status and Future Developments. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **23**(5) [cit. 2021-04-13]. ISSN 1523-3804. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-021-00918-3