

**UNIVERZITA KARLOVA
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Habilitační práce

**Sledování a možnosti ovlivnění
rizikových faktorů preklinické aterosklerózy
od dětského věku**

MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN

PRAHA 2017

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval všem, díky kterým bylo možné zrealizovat vznik předkládané práce.

Je to zejména můj celoživotní učitel interny, lipidologie a klinické medicíny, přítel prof. MUDr. Richard Češka, CSc., vedoucí Centra preventivní kardiologie 3.interní kliniky 1. LF UK a VFN, emeritní předseda České společnosti pro aterosklerózu a současný předseda České internistické společnosti. Děkuji mu za vytvoření podmínek pro realizaci mé práce, cenné rady, ale i za lidský přístup, trpělivost a pochopení, které pro mne má a měl.

Rád bych též poděkoval prof. MUDr. Š. Svačinovi, DrSc., přednostovi 3.interní kliniky 1. LF UK a VFN, který svou podporou vytváří podmínky pro úspěšnou vědeckou práci na 3.interní klinice.

V laboratořích by moje práce nebyla uskutečnitelná bez pomoci a podpory laborantek paní Renaty Procházkové, Marie Kvasilové a Ing. Lucie Schwartzové, Ph.D.

Mé další díky patří kolektivu sester Centra preventivní kardiologie, pod vedením Bc. Jany Tvrdíkové, které s trpělivostí provádějí u pacientů řadu odběrů.

Ve výčtu poděkování mezi spolupracovníky nemohu opomenout doc. MUDr. Michala Vrablíka, Ph.D., který je mým blízkým kolegou a spolupracovníkem a se kterým jsem řešil velkou řadu gantových úkolů a publikací, a kolegyni MUDr. Michaele Šnejdrové, Ph.D., za výstižné kritické poznámky k mé práci.

Zejména bych ale rád poděkoval své rodině, která mi byla po celou dobu oporou. Díky patří mým synům Filípkovi, Vítkovi, Adámkovi a Hynkovi, rodičům a zejména manželce Daniele, která s láskou vytvořila zázemí, bez něhož by žádná práce vzniknout nemohla. Proto jí věnuji svou habilitační práci.

Obsah

Poděkování	2
Obsah	3
Seznam zkratk	5
1. Úvod	8
1.1. Vlastní úvod	9
1.2. Ateroskleróza	10
1.2.1. <i>Etiologie aterosklerózy</i>	11
1.2.2. <i>Morfologické aspekty aterosklerózy</i>	13
1.2.3. <i>Rizikové faktory aterosklerózy</i>	15
1.3. Metabolizmus lipidů a lipoproteinů	17
1.3.1. <i>Plazmatické lipidy</i>	17
1.3.2. <i>Lipoproteiny, apolipoproteiny a jejich metabolismus</i>	19
1.4. Klasifikace dyslipidemií	40
1.4.1. <i>Primární dyslipidemie</i>	40
1.4.2. <i>Sekundární dyslipidemie</i>	41
1.5. Léčba dyslipidemií	44
1.5.1. <i>Režimová opatření</i>	45
1.5.2. <i>Dietní opatření</i>	46
1.5.2.1. <i>Mastné kyseliny</i>	50
1.5.2.2. <i>Cholesterol</i>	54
1.5.2.3. <i>Dyslipidemie při metabolickém syndromu</i>	57
1.5.2.4. <i>Doporučení</i>	58
1.5.3. <i>Farmakoterapie</i>	61

2. VLASTNÍ PRÁCE	76
2.1. <i>Úvod</i>	77
2.2. <i>Metody</i>	81
2.3. <i>Soubor</i>	84
2.4. <i>Výsledky</i>	86
2.4.1. <i>Antropometrické a laboratorní parametry</i>	86
2.4.2. <i>FTO, MC4R</i>	93
2.4.3. <i>Lp-LPA2</i>	100
2.4.4. <i>Apo A5</i>	107
2.4.5. <i>Aterogenní index plazmy, HOMA-IR, poměr apo B/apo A1</i>	111
2.5. <i>Závěr a diskuze</i>	123
3. LITERATURA	127
4. LITERATURA AUTORA	140
4.1. MONOGRAFIE	140
4.2. PUBLIKACE S IF JAKO HLAVNÍ AUTOR	140
4.3. PUBLIKACE S IF JAKO SPOLUAUTOR	141
4.4. OSTATNÍ PUBLIKACE	142
5. VLASTNÍ PRÁCE IN EXTENSO	144

Seznam zkratek

apo(a)	apolipoprotein a
apo A	apolipoprotein A
apo B	apolipoprotein B
AIP	aterogenní index plazmy
BMI	body mass index
CETP	cholesterol-ester-transfer protein
DLP	dyslipoproteinemie
EDCF	od endotelu odvozený kontrakční faktor
EDRF	od endotelu odvozený relaxační faktor
FDB	familiárně defektní apolipoprotein B-100
FH	familiární hypercholesterolemie
FTO	protein asociovaný s obezitou
HDL	high-density lipoproteins
HLP	hyperlipoproteinemie
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzym A
HOMA-IR	homeostatic model assessment – inzulin resistance
IDL	intermediate-density lipoproteins
ICHS	ischemická choroba srdeční
LCAT	lecitin-cholesterol-acyl transferáza
LDL	low-density lipoproteins
Lp(a)	lipoprotein(a)
Lp-PLA2	fosfolipáza A2
LPL	lipoproteinová lipáza

MC4R	melanokortinový receptor
PAI-I	inhibitor tkáňového aktivátoru plasminogenu
PCSK-9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PDGF	plateled derived grow factor
PCR	polymerase chain reaction
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
TC	celkový cholesterol
TG	triglyceridy
VLDL	very-low-density lipoproteins

1. Úvod

1.1. Vlastní úvod

V úvodní části předkládané práce je podán stručný přehled problematiky aterosklerózy, dyslipidemie a jejich vztah k metabolismu. Vzhledem k velmi komplexní problematice není možné probrat všechny aspekty do detailů, některé části jsou proto probrány pouze okrajově.

Úvodem je nutno objasnit používání termínů hyperlipoproteinemie a dyslipidemie. Původní termín – hyperlipoproteinemie se stále používá a je spojen s mnohým názvoslovím. Nicméně postupem času je nahrazován termínem dyslipidemie, který pravděpodobně správněji vystihuje danou problematiku. Za rizikové faktory aterosklerózy jsou považovány nejen zvýšené hodnoty některých lipoproteinů (LDL, apo B ...), ale i snížené hodnoty jiných (HDL, apo A1 ...). Tento aspekt je zejména a právě nejvíce patrný u pacientů s metabolickými onemocněními typu obezity a diabetes mellitus, kdy dochází sice „pouze“ k mírnému zvýšení LDL-částic a snížení HDL-částic. Nicméně toto „pouze“ mírné zvýšení LDL-cholesterolu je u této skupiny pacientů spojeno se výrazným zvýšením malých denzních LDLčástic. Jelikož velikost LDL-částic jsme zatím schopni stanovovat pouze výzkumně, v běžné praxi se používá stanovování hladin apolipoproteinu B. Ten je strukturální a nosnou částí každé LDL-částice a právě upřesňujícím faktorem rizikového lipidového profilu pacienta. Pro stanovení, resp. upřesnění celkového kardiovaskulárního rizika lze užít další řadu upřesňujících ukazatelů, na které upozorňuje předkládaná práce.

1.2. Ateroskleróza

Aterosklerózu lze chápat jako degenerativní onemocnění cévní stěny. Vzhledem k obrovské prevalenci ischemických kardiovaskulárních chorob je jí již od počátku 20. století věnována velká pozornost na poli vědy.

Definice aterosklerózy se prakticky neustále hledá a vyvíjí. Jednou z definic, která slouží stále jako základ nově a nově vzniklým, je definice prof. Getze, která pochází již z roku 1969: „Ateroskleróza je kombinací změn arteriální intimy, která vyúsťuje v místní akumulaci lipidů, dalších komponent krve a fibrózní tkáně, a je současně provázena změnami v médii cévní stěny. Tyto změny jsou výsledkem interakce mezi metabolickými a strukturálními vlastnostmi cévní stěny, krevními komponenty a hemodynamickými silami.“ Limitací této definice je, že problematiku pouze obecně popisuje a zdánlivě neobsahuje všechny faktory, spolupodílející se na procesu aterosklerózy.

S přibývajícými vědeckými znalostmi se neustále rozšiřuje seznam činitelů, o nichž víme, že se podílejí na vzniku a progresi aterosklerózy. V dnešní době jsou jistě již nezpochybnitelné známé rizikové faktory aterosklerózy, ať neovlivnitelné, nebo ovlivnitelné. Nicméně u pacientů se stejnými rizikovými faktory můžeme pozorovat rozdíly v manifestaci aterosklerózy (časností manifestace, rozsahem a místem postižení ...), což nás přivádí k hypotéze, že existují dosud neobjevené rizikové faktory, které akcelerují proces aterosklerózy. V neposlední řadě nelze opomenout ani vzájemné vztahy a součinnost rizikových faktorů. Často jednoduchými výpočty či poměrem biochemických ukazatelů lépe zpřesníme riziko pacienta. Stejně jako je rozdílná manifestace aterosklerózy u jedinců se stejnými rizikovými faktory, můžeme pozorovat rozdílnou odpověď na farmakologickou

i nefarmakologickou terapii. Jsou již známé genetické predispozice k individuální odpovědi na farmakoterapii statiny, resp. laboratorní odpověď na tuto terapii. Podobně se předpokládá, že jedinci individuálně odpovídají na režimová opatření při léčbě rizikových faktorů aterosklerózy, zejména obezity. Na některé tyto otázky se snaží odpovědět předkládaná práce.

1.2.1. Etiologie aterosklerózy

Původně vnímaná představa o depozitech fibrinu se sekundární akumulací lipidů v cévní stěně a účasti „subklinických trombů“ v mechanismu progresu aterosklerózy byla doplněna o primární poškození endotelu zánětlivou odpovědí při akumulaci lipidů. V poslední době je ateroskleróza vnímána jako imunitně zánětlivý (reparativní) proces, který je odpovědí za poškození intimy.

Při zvýšené hladině LDL partikulí v plazmě dochází ke zvýšení jejich průniku endotelem a ke zvýšení nabídky lipidů intimálním makrofágům a buňkám hladkých svalů cévní stěny. Po překročení degradační kapacity těchto buněk se v nich lipidy hromadí zejména ve formě esterů cholesterolu a vzniká pěnová buňka. Ta je potom základem ateromové léze.

Oxidativní stresem vzniklé oxidované lipoproteiny (zejména LDL) jsou uloženy v intimě a zde indukují expresi adhezivních molekul, cytokinů a dalších mediátorů zánětu jak v makrofázích, tak v buňkách cévní stěny. Oxidovatelné mohou být nejen LDL, ale i VLDL a intermediární lipoproteiny. Naproti tomu HDL mají roli nejen v reverzním transportu cholesterolu, ale mají schopnost antioxidační a působí i přímo protizánětlivě.

Endoteliální dysfunkce je považována za první stadium. Endotel je jednovrstevnou výstelkou všech krevních cév. Jeho hmotnost je u dospělého člověka

odhadována na 1,5–3 kg. Není jen mechanickou bariérou, která selektivně transportuje různé látky (např. lipoproteiny), ale má i metabolické a sekreční vlastnosti. Secernuje nejen látky vazodilatační [od endotelu odvozený relaxační faktor (EDRF)-NO a další] i vazokonstrikční faktory, tzv. endoteliny, např. od endotelu odvozený kontrakční faktor (EDCF) (Češka R., 2015).

Endoteliální dysfunkce je definována jako postižení endotelu, vedoucí ke zvýšení propustnosti cévní stěny a vzniku nerovnováhy mezi vazoaktivními a hemokoagulačními. Výsledkem je pak převaha vazospastických, protrombotických a aterogenních mechanismů. Dysfunkční endotel má v časně fázi aterogeneze vyšší propustnost pro aterogenní lipidy a makrofágy. Současně se zvyšuje množství oxidovaných LDL-částic, které spolu se snížením tvorby antiproliferačně působícího EDRF/NO vedou k proliferaci buněk hladké svaloviny a tvorbě extracelulární matrix. Současně v místě porušení souvislého nesmáčivého povrchu adherují trombocyty, které uvolňují mitogeny (např. PDGF), jejichž působením se rovněž zvyšuje proliferace hladkého svalstva, produkce extracelulární matrix, dochází ke zvýšení syntézy kolagenu, elastinu i proteoglykanů.

V pozdní fázi aterogeneze se endoteliální dysfunkce projevuje především zvýšenou vazospastickou reakcí, vyšší trombotickou a sníženou fibrinolytickou pohotovostí. Jako endoteliální dysfunkci lze tedy označit soubor prvotních změn, které předcházejí vzniku vlastních aterosklerotických lézí cévní stěny.

Zvažován byl i infekční původ aterosklerózy. V popředí této etiologie byly podezřívány zejména: cytomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* či *Porphyromonas gingivalis*. O těchto infekcích se uvažovalo jako o mechanismu aktivace imunitního systému s následným imunopatologickým poškozením endotelu, které vede k endoteliální dysfunkci. Nicméně od infekčního původu jako hlavního etiologického činitele aterosklerózy je upouštěno.

1.2.2. Morfologické aspekty aterosklerózy

Morfologicky jsou aterosklerotické změny cévní stěny rozděleny dle American Heart Association do šesti typů (tab. 1.1.). Typy I–III jsou nazývány jako prekurzorové léze, typy IV–VI jsou lézemi vyvinutými. Posledním stadiem aterosklerotických změn jsou tzv. komplikované léze, které vznikají z fibrózních plátů degenerativními změnami (kalcifikace, ruptura, ulcerace).

Počáteční léze jsou první mikroskopicky identifikovatelnou akumulací lipidů s doprovodnou buněčnou reakcí v intimě arterií. Vyskytuje se již v dětském věku. Rozsah tohoto postižení je dán metabolickým prostředím jedince.

Tukové proužky (Stary HC, 1994) jsou pouhým okem viditelné nažloutlé části lumenálního povrchu cévy. Elektronmikroskopicky je patrna akumulace lipidů, makrofágů a pěnových buněk, ojediněle jsou přítomny i buňky hladkého svalstva s kapénkami lipidů. Vyskytují se již v adolescenci.

Preaterom je charakterizován velkou akumulací lipidů, především v extracelulárním prostoru. Buňky hladkého svalstva migrují do intimální vrstvy cévní stěny. Tento typ nacházíme v časně dospělosti.

Aterom tvoří makroskopicky dobře patrnou lézi, ve které se tvoří lipidové jádro plátu. Z buněk jsou zastoupeny makrofágy, velká je invaze buněk hladkého svalstva, z nichž některé se podobně jako makrofágy přeměňují v pěnové buňky.

Tabulka 1.1. Histologická klasifikace ateromatózních lézí (dle American Heart Association, upraveno podle Stary et al., 2000)

<u>Typ</u>	<u>Histologická klasifikace</u>	<u>Typ léze</u>
I	počáteční léze	
II	progrese	tukové proužky
III	preaterom	iniciální léze
IV	aterom	fibrino-lipoidní plát
V	fibroaterom	fibrózní plát
VI	léze s disrupcí a trombem	komplikovaná léze

Ve fibroateromu se již zmnožuje fibrózní tkáň, která je tvořena zejména buňkami hladké svaloviny. Fibrózní tkáň tvoří takzvanou čepičku plátu. V periférii těchto lézí dochází snadno k disrupcím a vzniku komplikovaných lézí. Nejnáchylnější k disrupci jsou excentricky uložené fibrózní pláty s velkým lipidovým jádrem, které označujeme jako nestabilní. Prostý fibroaterom – typ Va obsahuje stále ještě lipidové jádro, typ Vb je kalcifikovanou lézí. Typ Vc se dále dělí na první typ, ve kterém zcela chybí lipidové jádro, obsahuje minimální množství tuku (tento typ je příčinou významného zužování arterií), a druhý typ, nazývaný gelatinózní léze, kde je obsaženo více tuků.

Komplikované léze (Stary HC, 1996, Češka R, 2005) rozdělujeme na: VIa – ruptura, VIb – hematoma, nebo hemoragie do léze a VIc – trombóza. Označení abc pak indikuje přítomnost všech tří komplikací na jedné lézi. Z klinického hlediska je tato fáze aterosklerotického procesu extrémně důležitá, neboť při ní dochází k akutním komplikacím aterosklerózy, které mohou končit fatálně.

Postupně se mohou do plátu ukládat soli vápníku (zejména do lipidového jádra plátu), kdy vzniká kalcifikovaný plát. Po organizaci trombu či resorpci jádra mohou vznikat fibrotické léze.

Jednotlivá popsaná stadia aterosklerózy do sebe mohou přecházet nejen ve smyslu progresu postižení, ale může dojít i k částečné regresi procesu. To bylo doloženo řadou intervenčních studií u pacientů s hyperlipidemií, léčených agresivní hypolipidemickou terapií.

1.2.3. Rizikové faktory aterosklerózy

Jak již bylo uvedeno v předchozích kapitolách, ateroskleróza je dnes chápána jako onemocnění s multifaktoriální a komplexní etiopatogenezí. Intenzivním výzkumem a prováděním dlouhodobých studií byly identifikovány desítky rizikových faktorů předčasného vzniku a rozvoje aterosklerózy a stále přibývají další (Češka R. 2015). Rizikové faktory jsou nejčastěji rozdělovány na faktory ovlivnitelné a faktory neovlivnitelné. Nejdůležitější z nich jsou uvedeny v tabulce 1.2.

Nesmíme opomenout pacienty s kombinací rizikových faktorů aterosklerózy, u nichž se rizika nesčítají, ale násobí, zejména tito pacienti vyžadují naši zvýšenou pozornost.

Tabulka 1.2. Rizikové faktory aterosklerózy

<u>Ovlivnitelné</u>	<u>Neovlivnitelné</u>
dyslipidemie	věk
kouření	pohlaví
arteriální hypertenze	genetická dispozice
diabetes mellitus	rodinná anamnéza
obezita, metabolický syndrom	již přítomná ateroskleróza
nízká fyzická aktivita	
trombogenní rizikové faktory	

1.3. Metabolismus lipidů a lipoproteinů

Lipidy, jakožto látky hydrofobní povahy, jsou v plazmě transportovány ve formě specifických transportních částic – lipoproteinů. Strukturní a funkční charakteristika lipoproteinů je určována zejména jejich proteinovými složkami – apolipoproteiny.

V plazmě nacházíme čtyři hlavní látky lipoidní povahy, jsou to cholesterol, triglyceridy, volné mastné kyseliny a fosfolipidy.

1.3.1. Plazmatické lipidy

Cholesterol

Je chemicky definován jako sterol, sestávající ze čtyř uhlovodíkových kruhů a osmiuhlíkového postranního řetězce. V organismu se vyskytuje buď volný, především jako součást buněčných membrán, nebo ve formě esterů s mastnými kyselinami. Jedna třetina cholesterolu je přijímána v potravě, dvě třetiny jsou syntetizovány v organismu. Doporučený denní příjem cholesterolu by dle starších doporučení neměl převyšovat 200 mg (Vaverková H. et al., 2007). Nicméně dnes se pohled na tato doporučení mění a již nejsou tak striktní. Dokonce exaktní různé omezení konzumace cholesterolu mizí z doporučení. Kromě strukturální funkce je cholesterol prekurzorem steroidních hormonů a žlučových kyselin.

Triglyceridy

Jedná se o estery mastných kyselin a glycerolu. Triglyceridy jsou syntetizovány de novo hepatocyty, buňkami tukové tkáně i tenkého střeva. Jejich

biologický poločas v plazmě je krátký, po dvanácti hodinách lačnění jsou prakticky všechny alimentární triglyceridy resorbovány. Jejich hlavní biologickou funkcí je skladování energie.

Fosfolipidy

Jedná se o estery glycerolu s kyselinou fosforečnou, která je dále esterifikována další sloučeninou (např. cholinem). V plazmě nacházíme nejčastěji fosfatidylcholin a sfingomyelin. Stejně jako u předchozích tříd lipidů jsou i fosfolipidy syntetizovány nejvíce jaterními buňkami. Fosfolipidy jsou významnou součástí struktury buněčných membrán, sfingomyelin hraje velmi důležitou úlohu v nervovém systému.

Mastné kyseliny

Mastné kyseliny jsou v plazmě buď esterifikované, nebo volné. Podle počtu dvojných vazeb v jejich uhlíkovém řetězci lze dělit na nasycené (0 dvojných vazeb, kyselina palmitová a stearová), mononenasycené (1 dvojná vazba, kyselina olejová) a polynenasycené, které lze podle polohy první dvojně vazby dělit na omega-3 kyseliny (např. eikosapentaenová, dokosahexaenová) a omega-6 kyseliny (např. linolová, arachidonová). Mastné kyseliny jsou uskladněny ve formě triglyceridů v tukové tkáni, odkud jsou uvolňovány lipolýzou. Jako mohutný zdroj energie jsou takto uvolněné volné mastné kyseliny transportovány plazmou do míst spotřeby, část z nich je opět reesterifikována. Některé mastné kyseliny není lidský organizmus schopen syntetizovat, proto je závislý na jejich exogenním přívodu.

1.3.2. Lipoproteiny, apolipoproteiny a jejich metabolismus

Lipoproteiny představují specifickou funkční jednotku makromolekul, které umožňují rozpustnost lipidů v plazmě. Prostorově lze znázornit jako kulovité částice, jejichž vnitřní jádro je tvořeno estery cholesterolu a triglyceridy, zevní obal je tvořen fosfolipidy a proteiny. Tyto proteiny jsou označovány jako apolipoproteiny. Jsou definovány jako bílkoviny vázající lipidy, složené z jednoho či více polypeptidů, mající schopnost tvořit rozpustné lipoproteinové částice.

Lipoproteiny lze klasifikovat podle chemického složení, nejčastěji jsou děleny podle fyzikálně chemických vlastností, které určují jejich chování při elektroforéze a preparativní ultracentrifugaci. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) obsahují jako hlavní bílkovinu apolipoprotein B-100 a jsou v plazmě transportérem esterifikovaného cholesterolu z jater k periferním buňkám. Lze je tedy označovat jako „hlavní“ aterogenní lipoproteiny. Naopak molekuly apolipoproteinu A-I obsažené v HDL, uskutečňují zpětný transport cholesterolu z periferních buněk do jater a mají tedy funkci „antiaterogenní“. Dále existují podtřídy LDL- a HDL-částic s různými patofyziologickými funkcemi.

Mezi lipoproteiny jsou dále zařazovány IDL, VLDL-částice, chylomikrony. Specifické postavení má lipoprotein(a).

Chylomikrony

Tyto částice vznikají ve střevě z tuků přijatých potravou. Jejich hlavní lipidní složkou jsou triglyceridy a jejich hlavním apolipoproteinem je apo B-48. Lymfatickou cestou se chylomikrony dostávají do krevního oběhu, kde jsou obohaceny o apolipoproteiny E a C a velmi rychle jsou hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou

(LPL). Cholesterol přijatý potravou je transportován do jater ve formě takzvaných chylomikronových remnantů, které jsou játry vychytávány prostřednictvím specifických receptorů (Redgrave TG. 2004).

VLDL

Very-low-density lipoproteins jsou syntetizovány v játrech z triglyceridů, které vznikají hydrolýzou chylomikronů. Jsou to částice bohaté na triglyceridy, obsahují také cholesterol a jeho estery. Proteinovou složku VLDL tvoří apolipoproteiny B-100, C I–III a E. Triglyceridy z VLDL-částic jsou hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou, vznikají tak lipoproteiny o intermediární a nízké hustotě (IDL a LDLčástice). Část triglyceridů je po hydrolýze VLDL spolu s uvolněným cholesterolem předávána do HDL-částic (high-density lipoproteins, lipoproteiny o vysoké hustotě). Naopak estery cholesterolu jsou z HDL transportovány do VLDL a LDL pomocí cholesterol ester transfer proteinu (CETP).

LDL

Low-density lipoproteins vznikají metabolickou přeměnou VLDL. Jejich hlavním apolipoproteinem je apolipoprotein B-100. Každá LDL-částice obsahuje jednu molekulu apo B-100. LDL jsou bohaté na cholesterol a jeho estery, jejich primární funkcí je zásobení periferních tkání cholesterolem. Prostřednictvím interakce mezi apo B-100 a specifickým receptorem jsou LDL vychytávány hepatocyty. Preparativní ultracentrifugací lze rozlišit subfrakce LDL-částic, mezi nimiž jsou nejdůležitější takzvané malé denzní částice s velikostí molekuly do 25 nm a denzitě 1,04–1,06 kg/l, u nichž byl prokázán největší proaterogenní potenciál (Griffin BA, 1999). Tyto malé denzní LDL-částice jsou charakteristicky nalézány u pacientů s metabolickými změnami (obézní, DM2T ...).

HDL

High-density lipoproteins mají nejvyšší relativní hustotu (více než 1,21 kg/l). Jsou tvořeny především játry a buňkami tenkého střeva ve formě takzvaných nascentních částic, které obsahují zejména volný cholesterol a fosfolipidy, hlavní bílkovinnou součást tvoří apolipoproteiny třídy A. Nascentní částice přijímá z dalších lipoproteinů a periferních buněk fosfolipidy, volný cholesterol a apoproteiny. Tak vzniká částice označovaná HDL-3. Další interakce mezi jednotlivými lipoproteinovými třídami je zprostředkována CETP (cholesteryl ester transfer protein), enzymem, který umožňuje přenos esterů cholesterolu mezi VLDL a HDL a mezi VLDL a LDL. Popsaným mechanismem vzniká větší a méně denzní HDL-2 subfrakce, které se prostřednictvím apolipoproteinu A-1 vážou na specifické receptory na povrchu hepatocytu. HDL-2 hraje důležitou roli v zajišťování reverzního transportu cholesterolu (Durrington P. 2000). Subfrakce HDL-2 je považována za významný faktor podílející se na regresi aterosklerózy (Sacks FM. 2002).

Lipoprotein(a)

Dle výše popsaného dělení patří do této skupiny, nicméně zaujímá mezi nimi specifické postavení. Jedná se o plazmatický lipoprotein tvořený z LDL-částice a apolipoproteinu(a). Při elektroforéze lipoproteinů se pohybuje v oblasti pre β , nicméně při ultracentrifugaci je porovnatelný s LDL-částicí. Dle klinických studií a studií na zvířecích modelech jsou zvýšené koncentrace Lp(a) spojeny se zvýšeným rizikem aterosklerózy. Za rizikové jsou považovány hodnoty přes 0,3 g/l. Princip, jakým se Lp(a) uplatňuje v procesu aterogeneze, není zcela znám. Roli hraje pravděpodobně jeho funkce při reparaci a hojení ran, kdy Lp(a) „přináší“ do poškozeného endotelu lipidy jako substrát k hojení, a tím paradoxně přispívá

k ukládání dalších lipidů do aterosklerotického plátu. Další jeho jistě významnou rolí je vysoká podobnost s plasminogenem. Vazbou na receptory pro plasminogen inhibuje jako afunkční molekula fibrinolýzu, a tím napomáhá k trombogenezi. Naopak překvapivě vysoké koncentrace Lp(a) ve stáří jsou asociovány s dlouhověkostí. Vysvětlení tohoto faktu je možné hledat právě v jeho roli při reparaci tkání, hojení ran a protinádorovém působení. Koncentrace a velikost Lp(a) jsou u člověka velmi variabilní a jsou dány množstvím syntetizovaného apolipoproteinu(a). Koncentrace Lp(a) je z více než 95 % dána geneticky, dále ji mohou ovlivňovat věk, pohlaví, některé hormony a léky. Prakticky ji nelze ovlivnit dietou. Gen pro apolipoprotein(a) je lokalizován na 6. chromozomu. Jeho fyziologické a patofyziologické funkce nebyly stále jasně objasněny. Lipoprotein(a) je přítomen u člověka, primátů a ježka evropského (Zlatohlávek L. et al., 2007).

Negativní vliv na cévní stěnu není asociován velice pravděpodobně pouze zvýšenou hladinou ale i velikostí částic. U pacientů ve vysokém věku jsou pravděpodobně přítomny zvýšené hladiny dlouhých izoform a naopak nejvíce aterogenní jsou zvýšené hladiny malých izoform, které jednak nejsou degradovány v endoplazmatickém retikulu, a jednak lépe pronikají do subendotelového prostoru (Zlatohlávek L. et al., 2008).

Původní práce

Apolipoprotein A

Apo A je syntetizován v játrech a ve střevě. Je obsažen v HDL-cholesterolu a chylomikronech. Vyskytuje se v několika formách, klinicky nejdůležitější jsou: apo A1, apo A2, apo A4 a apo A5. Apo A1 je strukturální protein o molekulové hmotnosti 28 000 kDa, je aktivátorem lecitin cholesterol acyltransferázy a jeho snížená hodnota je považována za rizikový faktor aterosklerózy. Apo A2 aktivuje jaterní lipázu, apo A4 a apo A5 hrají úlohu při transportu triglyceridů (Hubacek JA. 2005).

Apolipoprotein B

Apo B-100 je proteinová molekula o hmotnosti více než 500 000 daltonů (Elovson J. et al., 1985). Je tvořen převážně v játrech (Veniant MM. et al., 1999). Molekula apo B-100 je modelována jako prstenec kolem LDL-částice (Schumaker VN. et al., 1994). Gen pro apo B-100 je lokalizován na krátkém raménku 2. chromozomu. Funkcí apo B-100 je udržování integrity LDL-částic a zprostředkování interakce s receptory. Interakcí s vazebnou doménou LDL receptoru se apo B-100 zásadně podílí na udržování homeostázy LDL-cholesterolu (Brown MS. et al., 1986). Při studiu mechanismu vzniku primárních hypercholesterolemií byly identifikovány mutace genu pro apo B-100, které způsobují významné snížení vazebné afinity apo B-100 k LDL receptoru a vedou k hypercholesterolemii a předčasné manifestaci aterosklerózy. První popsanou mutací, která způsobuje snížení vazebné afinity apo B-100 k LDL receptoru, je bodová mutace genu pro apo B, která vede k aminokyselinové substituci v pozici 3500 (Arg3500Gln).

Apolipoprotein C

ApoC je syntetizován v játrech, je obsažen v chylomikronech, LDL, IDL a HDL. Vyskytuje se v několika formách o různých molekulových hmotnostech: apoC1 (5800), apoC2 (9100) a apoC3 (8750). Tyto formy mají odlišnou funkci. ApoC1 aktivuje lecitin cholesterol acyltransferázu, apoC-II aktivuje lipoproteinovou lipázu, apoC3 ji naopak inhibuje. Gen pro apolipoprotein C1 a C2 je lokalizován na 19. chromozomu, gen pro apolipoprotein C3 na 11. chromozomu.

Apolipoprotein D

Apolipoprotein D je glykoprotein o molekulové hmotnosti 33 kDa. Je součástí HDL-částic. Jeho funkce je asociována s lecitin cholesterol acyltransferázou. Je ve vysokém stupni homologie s retinol-binding proteinem a skupinou transportních α_2 -mikroglobulinů, označovaných jako lipocaliny. Často je spojován s různými neoplazmatickými procesy (Eichenger A. et al., 2007).

Apolipoprotein E

Gen pro apoE se nachází na dlouhém raménku 19. chromozomu. Místem jeho produkce je především jaterní tkáň, odkud je secernován ve formě nascentních HDL partikulí. ApoE je proteinovou složkou plazmatických lipoproteinových částic VLDL, IDL, HDL, chylomikronů a chylomikronových remnantů a účastní se tak především metabolismu částic bohatých na triglyceridy. Funkcí apoE je především zprostředkování vychytávání zmíněných lipoproteinových tříd z cirkulace prostřednictvím interakce apoE s LDL-receptory a receptory pro chylomikronové remnanty (tzv. LRP-receptory). Vyskytuje se běžně ve třech izoformách, označovaných jako apoE2, apoE3, apoE4. Isoforma apoE2 má cholesterol snižující

účinky, izoforma apoE4 je naopak spojena s vyššími hladinami plazmatického cholesterolu (Davignon J. et al., 1988). Izoforma apoE2 je tedy z hlediska metabolismu plazmatického cholesterolu považována za výhodnou. Homozygotní genotyp apoE2/2 však může predisponovat ke vzniku hyperlipoproteinemie typu III (Fazio S. 1993). Kromě dyslipidemií byl polymorfismus apoE zkoumán v souvislosti s řadou onemocnění, např. byl zkoumán vztah apoE k Alzheimerově chorobě, muskulární degeneraci či předčasné menopauze.

1.4. Klasifikace dyslipidemií

První ucelená klasifikace hyperlipoproteinemií byla provedena Fredricksonem, který hyperlipoproteinemie rozdělil do pěti typů podle aktuálního lipoproteinového fenotypu. Tato klasifikace byla pro potřeby klinické praxe nahrazena jednodušším dělením podle doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1992). Podle těchto doporučení lze dyslipidemie rozdělit podle převažující poruchy na izolovanou hypercholesterolemii, izolovanou hypertriglyceridemii a kombinovanou dyslipidemii. Z hlediska etiologie dyslipidemií se jako nejvhodnější jeví klasifikace na primární a sekundární dyslipidemie. Primární dyslipidemie, jichž je většina, jsou onemocnění způsobená genetickými odchylkami, které jsou charakteristické familiárním výskytem. Na jejich manifestaci a zhoršení fenotypového projevu se podílí genetická výbava spolu s vlivem vnějšího prostředí (nízká pohybová aktivita, nadváha, dieta, životní styl). Sekundární dyslipidemie jsou průvodním znakem jiného onemocnění a mohou vést ke stejným komplikacím jako dyslipidemie primární.

1.4.1. Primární dyslipidemie

Primární dyslipidemie lze rozdělit na primární hypercholesterolemie, primární hypertriglyceridemie a primární kombinované dyslipidemie. Příklady onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1.3.

S rozvojem molekulárně genetických metod bylo možné identifikovat množství genů, podílejících se na následujících onemocněních, např. gen pro apolipoprotein B-100 je spojen s familiárně defektní apo B-100, gen pro LDL-receptor s familiární hypercholesterolemií a gen pro lipoproteinovou lipázu je spojen s familiární hypertriglyceridemií.

Goldstein a Brown objasnili podstatu familiární hypercholesterolemie, která je způsobena poruchou funkce LDL receptoru na podkladě mutace genu pro LDL-receptor. Za tuto práci jim byla udělena Nobelova cena (Brown MS, Goldstein JL. 1985). První monografii věnovanou familiární hypercholesterolemii publikoval již v roce 1970 prof. Šobra, zakladatel lipidologie nejen na III. interní klinice v Praze, ale i v celém tehdejší Československu.

1.4.2. Sekundární dyslipidemie

Sekundární dyslipidemie vznikají jako důsledek základního onemocnění, které alteruje metabolismus lipidů a lipoproteinů. Porucha lipoproteinového metabolismu může být dokonce prvním projevem onemocnění. Sekundární dyslipidemie mohou zhoršovat průběh základního onemocnění, jak tomu je například u ledvinných a jaterních onemocnění, ale ve své podstatě vedou ke stejným komplikacím jako dyslipidemie primární (předčasná manifestace aterosklerózy, akutní pankreatitida). U každého pacienta s poruchou lipidového metabolismu tedy musí být sekundární příčina dyslipidemie vyloučena, protože často lze ovlivněním primární příčiny odstranit i dyslipidemii. Přehled sekundárních dyslipidemií a jejich příčin je uveden v tabulce 1.4. (upraveno dle Chait A, Brunzell JD. 1990).

Smutnou realitou je fakt, že dříve se sekundární dyslipidemie vyskytovala v dětském věku prakticky jen u jasně daných nozologických, nejčastěji endokrinologických onemocnění (Cushingův syndrom ...). Bohužel dnes se setkáváme se sekundární dyslipidemií u dětí mnohem častěji, a to zejména se sekundární dyslipidemií v rámci obezity, inzulinové rezistence a předčasné manifestace DM2T. Co je velmi alarmující, je věk těchto dětí, který se přesouvá do školního a nezřídka i předškolního věku. Ač na první pohled mají tyto pacienti pouze

hraniční hodnotu LDL-cholesterolu, poměr jejich apolipoproteinů je velmi proaterogenní, mnohem přesnější vypovídající hodnotu o hrozícím kardiovaskulárním riziku než LDL-cholesterol má v tomto případě např. poměr apolipoproteinu B ku A, či aterogenní index plazmy či HOMA-IR.

Tabulka 1.3. Primární dyslipidemie

<u>Primární hypercholesterolemie</u>	<u>Primární hypertriglyceridemie</u>
– familiární hypercholesterolemie	– familiární deficit lipoproteinové lipázy
– familiárně defektní apo B-100	– familiární hypertriglyceridemie
– polygenní hypercholesterolemie	– familiární deficit apoC-II
<u>Primární kombinované dyslipidemie</u>	
– familiární dysbetalipoproteinemie	
– familiární kombinovaná dyslipidemie	
– familiární deficit LCAT	

Tabulka 1.4. Sekundární dyslipidemie

<u>Hypercholesterolemie</u>	<u>Hypertriglyceridemie</u>
– hypotyreóza	– diabetes mellitus
– mentální anorexie	– uremie
– akutní intermitentní porfyrie	– alkoholismus
	– terapie některými betablokátory
	– systémový lupus erythematosus
<u>Kombinovaná dyslipidemie</u>	– lipodystrofie
– hypothyreóza	– glykogenóza typ I
– nefrotický syndrom	– dysgamaglobulinemie
– akromegalie	
– léčba diuretiky, kortikoidy	

1.5. Léčba dyslipidemií

Při zvažování terapeutického postupu u pacientů s dyslipidemií je nutné postupovat individuálně. K ulehčení rozhodování nám pomáhají jednak doporučení jednotlivých odborných společností (Vaverková H. et al., 2007), a jednak kalkulátory (či tabulky) stanovení rizika výskytu fatálních kardiovaskulárních komplikací v následujících 10 letech (www.athero.cz).

Léčebná strategie a cílové hodnoty plazmatických lipidů se liší podle rizika u posuzovaného pacienta. Orientační přehled cílových hodnot při léčbě dyslipidemií je uveden v následující tabulce 1.5.

Tabulka 1.5. Cílové hodnoty celkového a LDL-cholesterolu

	<u>Celkový cholesterol</u>	<u>LDL-cholesterol</u>
Primární prevence	< 5 mmol/l	< 3 mmol/l
Sekundární prevence	< 4,5 mmol/l	< 2,5 mmol/l
ICHS + DM		< 1,8 mmol/l

Obecně lze léčebné strategie rozdělit na populační a individuální. Cílem populační strategie je změnou zejména dietních a režimových návyků dosáhnout snížení kardiovaskulárního rizika v celé populaci. Druhým přístupem je individuální strategie, kdy je intervence cílena na rizikové skupiny. Při vyhledávání nejvíce ohrožených skupin pacientů je velkým přínosem rozvoj specializovaných center (např. projekt MedPed, Centra preventivní kardiologie), která umožňují zrychlení a zpřesnění diagnózy pacientů s dyslipidemií. Cílený populační zásah byl vždy

doménou dospělé populace. S masivním rozvojem dětské obezity přechází naše úsilí do stále mladších věkových kategorií dětí.

Základem každého doporučení pro nemocné s poruchou lipidového metabolismu jsou režimová a dietní doporučení.

1.5.1. Režimová opatření

Režimová opatření, která jsou doporučována nemocným s dyslipidemií, by měla vést nejenom ke snížení hodnot sledovaných lipidových parametrů, ale měla by obecně vést ke snížení kardiovaskulárního rizika. Toto se přeneseně týká všech rizikových faktorů aterosklerózy, nikoliv pouze dyslipidemie. Proto bychom měli pacienta chápat jako celek a ne jako danou laboratorní či naměřenou hodnotu. V rámci režimových opatření se tento fakt týká zejména kouření. Celosvětová osvěta v boji proti kouření je dnes nedílnou součástí všech odborných doporučení a i přes firemní lobby se zdá, že konečně zapojuje do jednání i vládu a legislativu České republiky. Další součástí režimových opatření musí samozřejmě být pohybová aktivita. Zde je nutné si uvědomit, že každý pacient je v jistém slova smyslu individualita. Jistě musíme vycházet z doporučení jednotlivých odborných společností, zabývajících se ve své odborné problematice metabolickými a kardiovaskulárními onemocněními, ale je nutné si uvědomit, že ne každý pacient je daných doporučení schopen. Asi je možné zobecnit, že je dnes doporučována pohybová aktivita v délce 20–45 minut ideálně 3 x týdně. Nicméně je důležité v edukaci naše pacienty upozornit na cílené hledání si každé, i když na první pohled zanedbatelné, aktivity typu: vyjít schody a nejet výtahem, vystoupit o zastávku dříve a dojít část cesty pěšky a podobné příklady denních aktivit.

Bohužel se často stává, že pacient je zprvu motivován a dodržuje naše „přísná“ režimová i dietní opatření, nicméně u těchto doporučení vydrží pouze několik dní či týdnů a poté se opět vrátí ke svému životnímu stylu. Proto, myslím, je někdy méně nutné trvat na exaktním dodržování dietních doporučení či režimu a je třeba je přizpůsobit danému pacientovi. Musíme být vděční i za alespoň projevenou vůli a parciální splnění našich požadavků, které klademe na pacienta. Na tomto místě se nesmí opomenout psychoterapie, která bohužel není zcela dokonale dotažena v nynější každodenní praxi. Cílená motivace pacienta, kdy on sám se následně cítí „fyzicky“ lépe a jasný důkaz je v podobě zlešení biochemických ukazatelů, je náš často nedostižitelný cíl. Proto si dovoluji zopakovat, že na daného pacienta je třeba pohlížet komplexně a přistupovat k němu individuálně.

1.5.2. Dietní opatření

Zásady dietních doporučení pro nemocné s dyslipidemií se vyvíjejí již od doby, kdy byla zjištěna kauzální úloha dyslipidemií v patogenezi aterosklerózy a ICHS. Z řady pozorování a studií byla formulována první ucelená pravidla Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS), která se zabývala i dietními doporučeními (EAS, 1988). Obdobným metodickým návodem, který obsahuje i zásady dietní léčby, je i Národní cholesterolový edukační program (NCEP), který je opakovaně revidovaný a doplňovaný. Posledními oficiálními doporučeními v ČR jsou doporučení výboru České společnosti pro aterosklerózu, která vycházejí z evropských a amerických doporučení.

Odborná veřejnost si postupně uvědomila rozdílnost stravování v různých zeměpisných šířkách a délkách a jejich význam na vliv a na zdraví obyvatel. Asi nejvíce známými jsou Středomořská dieta a tzv. francouzský paradox. Obě tyto diety

se vyznačují zvýšenou konzumací ryb, čerstvého ovoce a zeleniny a umírněnou konzumací alkoholu. Je otázkou, zda jednotlivé podsložky této diety (nebyl prokázán pozitivní vliv sólového podávání antioxidantů, či dalších jednotlivých podsložek této diety), či spíše komplex těchto opatření vedou ke snížení kardiovaskulární mortality a morbidity. Středomořská dieta hojně obsahuje čerstvou zeleninu a ovoce, což pravděpodobně taktéž může hrát svou roli v prevenci rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (přítomností antioxidantů a vitaminů) a kromě ovoce a zeleniny obsahuje oproti ostatním dietním zvyklostem více rostlinných olejů (olivový olej), obilovin a luštěnin. Francouzská dieta obsahuje dokonce více mléčných tuků než průměrné diety, ale určitá umírněná pravidelná konzumace alkoholu pravděpodobně snižuje postprandiální glykemie a lipemie, které patrně hrají jednu z významných rolí při aterogenezi.

Obecně excesivní příjem tuků a bílkovin (nadbytečné přejídání, příjem cizorodé bílkoviny) vyvolá prozánětlivý stav, který se pravděpodobně spolupodílí na akceleraci aterosklerózy, příjem cukrů působí protichůdně, nicméně u diabetiků toto neplatí.

Dietou se zabývají dnes prakticky všechna doporučení lékařských společností. Asi není cílem příspěvku vyjmenovávat dietní doporučení jednotlivých odborných společností, nicméně při hledání zásad správných dietních opatření na ně lze spolehlivě odkázat.

Obecně lze dietní doporučení při dyslipidemii shrnout do několika bodů:

1. snížit denní příjem tuků do 35 %, při zvýšeném riziku i méně,
2. zastoupení nasycených mastných kyselin do 15 %, ideálně do 10 % (7 %),
3. příjem polynenasycených/nasycených MK v poměru nad 1,0,
4. doporučený příjem cholesterolu do 300 mg je dnes sporný,
5. zvýšit příjem vlákniny na 30 g/den,

6. snížit příjem jednoduchých cukrů do 10 %,

7. zvýšit příjem komplexních cukrů nad 40 %.

Je nutné upozornit, že daná doporučení se mírně liší dle jednotlivých společností i s přihlédnutím k tomu, zda daná národní doporučení vycházejí z evropských či amerických doporučení.

Pokud se nad těmito doporučeními zamyslíme, zjistíme, že se jedná o obecně vhodná doporučení, která jsou vhodná pro obecnou dospělou populaci, zejména pokud mluvíme o prevenci aterosklerózy, resp. o prevenci jejích rizikových faktorů (dyslipidemie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze ...).

Množství tuků v potravinách se značně liší, např. v uzeninách je zastoupen od 10 do 60–70 %, ořechy obsahují kolem 65 % tuků, blíže obsah tuků v potravinách – viz tabulka č. 1.6. Je nutné zdůraznit, že nedoporučujeme pouze kvantitativní snížení množství tuků, ale zejména poměr kvalitativního složení tuků. Z tuků obecně preferujeme rostlinné tuky nad živočišnými, i když v některých případech zcela nezakazujeme živočišné tuky, a to máslo a sádlo, zejména při některých způsobech zpracování a přípravě potravin (pečení, smažení při vysokých stupních).

1.5.2.1 Mastné kyseliny (MK)

Právě velmi aterogenní mohou být transmastné kyseliny, které vznikají z cis-formy polynenasycených MK na trans-formy. Jejich významným zdrojem jsou ztužené pokrmové tuky, dříve hojně např. margaríny, dále levné čokolády, resp. čokoládové polevy, tedy cukrářské výrobky z nich. Transmastné kyseliny (TMK) se také vyskytují v tuku přežvýkavců (mléce). Při ztužování rostlinných tuků vzniká zejména kyselina elaidová, která je pravděpodobně zodpovědná za negativní účinky této skupiny, kyselina vakcenová, vznikající v mléčných žlázách přežvýkavců,

pravděpodobně nemá tyto negativní účinky. Negativní jsou zejména její účinky na kardiovaskulární systém. Průměrný příjem transmastných kyselin v EU je v průměru 2,3 g denně u mužů a 1,9 g denně u žen. Transmastné kyseliny zvyšují hladinu triglyceridů a LDL-cholesterol, u kterého současně dochází ke snižování denzity částic a tím k vyšší aterogenicitě těchto molekul. Současně dochází k poklesu HDL-cholesterolu. Diskutuje se o vlivu na rozvoj nádorových a alergických onemocnění. Vysoký obsah transmastných kyselin je dle některých zdrojů udáván např. v Nutelle, nicméně na výrobku není napsán a některými autory je zpochybněn. Aterogenní mohou být také některé formy zpracovaných mléčných výrobků, např. tavené sýry.

Tabulka č. 1.6. Obsah tuků ve 100 g potravin

Maso, ryby	Uzeniny, pečivo	Tuky, vejce, ořechy	Mléčné výrobky
vepřové libové 13 g	šunka bez kosti 7 g	máslo 75 g	mléko egal. 2 g
vepřový bok 34 g	tlačenka 38 g	máslo pomazánkové	mléko nízkotučné 1 g
králík 6 g	tlačenka drůbež 11 g	32 g	sýr Žervé 15 g
hovězí zadní 10 g	salám Vysočina 40 g	slanina 78 g	sýr tavený 30 % t. 11 g
telecí kýta 5 g	salám drůbeží 10 g	Flora 70 g	sýr tavený 70 % t. 34 g
srnčí 2 g	salám šunkov 13 g	Rama 75 g	sýr Lučina 27 g
kapr 3 g	salám Poličan 35 g	olej 74 g	sýr Eidam 30% 14 g
štika 0,5 g	párky 22 g	Diana 40 g	jogurt bílý 4 g
filé 0,5 g	paštika játrová 41 g	vejce 1 ks 5 g	jogurt Vitalinea 1 g
	Pečivo	mandle 50 g	tvaroh Danisimo 6 g
	chléb 1 g	lískové oříšky 63 g	
	bábovka 23 g		
	listový závin 16 g		
	slané crackery 30 g		

Riziko hrozí zejména z částečně ztužených tuků, které se již u nás nevyrábí, vyskytují se však v potravinách z dovozu (sušenky). Smažit a fritovat se doporučuje pouze na částečně ztužených tucích, které jsou určeny pro tyto úpravy. Chybou zůstává použití panenského olivového oleje pro svůj obsah fosfolipidů. WHO doporučuje snížení TMK pod 1 % celkového energetického příjmu, příjem nad 2 % má prokazatelnou souvislost se srdečně cévními onemocněními.

Obecně je možné si mastné kyseliny představit jako lineární řetězce o 12–24 uhlících, které se dělí dle obsahu dvojně vazby na **nasycené** (bez dvojně vazby, označované také jako **saturované**) a **nenasycené** (obsahující dvojně vazby). Nenasycené mají buď jednu dvojnou vazbu a poté se označují jako **mononenasycené**, či mají více dvojných vazeb a označují se jako **polynenasycené**. Polynenasycené MK dle místa první dvojně vazby od metylového konce označujeme jako **omega-3** (pozice 3 od konce) či **omega-6** (pozice 6 od dvojně vazby). Saturované a mononenasycené MK si dokáže náš organizmus syntetizovat z acetyl-CoA. Naše tělo si neumí vyrobit některé polynenasycené mastné kyseliny, které mimochodem byly označovány jako vitamin F. Jedná se o kyselinu linolovou (C18:2, n-6) a kyselinu alfa-linoleovou, zkratka ALA (C18:3, n-3). Některé MK jsou tzv. semiesenciální, to znamená, že náš organizmus si je vytváří právě z těchto prekurzorů. Jedná se o kyselinu eikosapentaenovou, zkratka EPA (C20:5, n-3), dokosahexaenovou, zkratka DHA (C22:6, n-3) a arachidonovou (C20:4, n-6). Přičemž ALA se přemění na DHA a EPA nejvýše z 10 %. Esenciální mastné kyseliny jsou hojně obsaženy v mateřském mléce, protože jsou důležité pro rychle se rozvíjející organizmus, zejména pro centrální nervový systém dítěte. Doporučený příjem MK odpovídá cca 10 % doporučeného denního energetického příjmu pro nasycené mastné kyseliny, kolem 7 % pro polynenasycené MK. Pokud by měl být

doporučený zvýšený energetický příjem o více než 30 % doporučeného denního příjmu energie, měl by tento „nadbytek“ být tvořen právě mononenasycenými MK.

Nejvíce v potravě přijímáme kyselinu linoleovou, a to zejména ve slunečnicovém, sojovém oleji, či v oleji z kukuřičných klíčků, která je prekurzorem pro syntézu kyseliny arachidonové, jedná se o látku nutnou pro syntézu eikosanidů. Kyselina alfa-linolenová, obsažená zejména ve vlašských ořeších, lněném a řepkovém oleji, je naopak prekurzorem pro syntézu eikosapentaenové kyseliny, která je opět prekurzorem pro syntézu eikosanoidů. Zde je důležitý poměr omega-6 a omega-3 kyselin, který je doporučen cca na 5 : 1. Při tomto poměru příjmu MK byl dle epidemiologických studií zjištěn statisticky významný pokles výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Obecně platí, že čím je hladina EPA nižší, tím je kardiovaskulární morbidita vyšší. Proto by pro pacienty v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění měl být doporučen příjem těchto MK v množství cca 0,25 g denně a v sekundární prevenci cca 1 g denně, vyskytují se zejména v mořských rybách a rostlinných olejích. Bohužel, v západních zemích je tento poměr posunut výrazně ve prospěch omega-6 MK, až na 10 : 1. Důležité je zde opět upozornit, že DHA a EPA jsou obsaženy zejména v mořských rybách a rybím tuku (tuňák, makrela, losos, sardinky, mořské řasy ...). Jejich prekurzor ALA je sice obsažen v rostlinných olejích, ale na DHA a EPA se přemění pouze 10 % ALA. Proto je nutné doplňovat omega-3 kyseliny. Dnes existují i ryby se zvýšeným obsahem omega-3 kyselin, které jsou krmeny speciální směsí z mořských řas a podobně jsou dnes krmeny i slepice se zvýšeným obsahem omega-3 kyselin, jejichž „produktem“ jsou vejce se zvýšeným obsahem omega-3 kyselin. Dále jsou omega-3 MK přidávány i do jiných potravin: chleba, margarínů atd. Nesmírně důležitý je dostatečný příjem těchto kyselin v době těhotenství, kdy se postupně zvyšuje až o 0,35 g omega-3 MK denně. Zde jsou nesmírně důležité pro rozvoj dítěte. EPA je

důležitá pro syntézu prostaglandinů, prostacyklinů, tromboxanů, leukotrienů. Obsah MK v jednotlivých potravinách, viz tabulky č. 1.7, 1.8 a 1.9.

Tabulka č. 1.7. Obsah jednotlivých mastných kyselin a cholesterolu ve 100 g potravin

	Nasyčené	Mononenasycené	Polynenasycené	Cholesterol
<i>Živočišné tuky</i>				
vepřové sádlo	40,8 g	43,8 g	9,6 g	93 g
máslo	54,0 g	19,8 g	2,6 g	230 g
<i>Rostlinné tuky</i>				
kokosový olej	85,2 g	6,6 g	1,7 g	0
palmový olej	45,3 g	41,6 g	8,3 g	0
bavlníkový olej	25,5 g	21,3 g	48,1 g	0
olej z pšeničných klíčků	18,8 g	15,9 g	60,7 g	0
sojový olej	14,5 g	23,2 g	56,5 g	0
olivový olej	14,0 g	69,7 g	11,2 g	0
kukuřičný olej	12,7 g	24,7 g	57,8 g	0
slunečnicový olej	11,9 g	20,2 g	63,0 g	0
světlicový olej	10,2 g	12,6 g	72,1 g	0
řepkový olej	5,3 g	64,3 g	24,8 g	0

Tabulka. č. 1.8. Obsah omega-3 mastných kyselin ve 100 g některých druhů ryb

Druh ryby	ALA	EPA	DHA	Ω-3 MK celkem
makrela	0,1 g	0,9 g	1,6 g	2,6 g
atlantický sled'	0,1 g	0,7 g	0,9 g	1,7 g
tuňák	0,2 g	0,3 g	1,0 g	1,5 g
tichomořský losos	0,1 g	0,8 g	0,6 g	1,5 g
sardel	stopové množství	0,5 g	0,9 g	1,4 g
platýz	stopové množství	0,3 g	0,4 g	0,9 g
pstruh	0,1 g	0,5 g	0,4 g	0,6 g
treska	stopové množství	0,1 g	0,4 g	0,5 g
garnát	stopové množství	0,1 g	0,2 g	0,4 g
sumec	0,0 g	0,2 g	0,2 g	0,3 g
humr	stopové množství	0,1 g	0,1 g	0,2 g

Tabulka č. 1.9. Výskyt polynenasycených mastných kyselin

Omega 6-MK	k. linolová	sójový, slunečnicový, řepkový olej, semena, podzemnice olejná, kukuřičné klíčky, ořechy
	k. gama-linolenová	pupalkový olej, brutnák, min. v živočišných tucích, vejce
	k. arachidonová	podzemnice olejná, živočišné fosfolipidy, maso
Omega 3-MK	k. alfa-linolenová	lněný olej, luštěniny – sója, listová zelenina, kanolový olej
	k. eikosapentaenová (EPA)	RYBÍ TUK, vejce
	k. dokosahexaenová (DHA)	RYBÍ TUK, fosfolipidy v mozku

1.5.2.2. Cholesterol

Cholesterol je základním steroidem našeho organismu. Je stavebním kamenem pro syntézu buněčných membrán, žlučových kyselin a steroidních hormonů. Jeho zásoba v organismu je tvořena jednak exogenním cholesterolem, a jednak cholesterolem endogenním, syntetizovaným dominantně v játrech. Tato syntéza je zpětně inhibována právě cholesterolem. Při jeho nedostatku dochází jednak k odtlumení této syntézy, jednak k následné expresi LDL-receptoru na povrchu buňky, který ve zvýšené míře vycytává cholesterol z krve. Snížený přívod cholesterolu zevně způsobí zvýšenou syntézu cholesterolu a naopak. Dříve jasně definovaná teorie, že zvýšený příjem cholesterolu zevně zvýší hladinu cholesterolu v séru, je dnes zpochybňována. Nicméně je také známo, že absorpční kapacita střeva je pro cholesterol omezena na cca 2–3 g/den. Proto např. pravidelná zvýšená „vysoká“ konzumace vajec zvýší hladinu cholesterolu „pouze“ do určité výše.

Cholesterol se vstřebává pouze volný, esterifikovaný. Po jeho vstřebání je v enterocytech opět esterifikován vazbou na mastné kyseliny a ve formě chylomikronů je transportován lymfatickým systémem do oběhu. Vyloučený cholesterol, formou žlučových kyselin do střeva, se vrací tímto způsobem zpět do krve a podstupuje tzv. enterohepatální oběh cholesterolu (žlučových kyselin).

U některých onemocnění může docházet ke zvýšení endogenní tvorby cholesterolu, doprovázené sníženou střevní adsorpcí cholesterolu. Celková cholesterolemie bývá přitom normální, což je typické pro tzv. metabolický syndrom a diabetes 2. typu, viz text dále. Tito pacienti potom omezeně reagují na dietní léčbu a je třeba spíše užívat farmakoterapii statiny, než omezení cholesterolu. V nedávné době bylo prokázáno, že nejde zejména o přímý efekt střevní inzulinorezistence na snížení vstřebávání cholesterolu. Stoupá totiž exkrece endogenně tvořeného

cholesterolu žlučovými cestami a kvantum cholesterolu ve střevě. To vede k jeho ředění a relativně nižší adsorpci.

Cholesterol je vstřebáván do organismu složitým mechanismem s řadou fází a rostlinné steroly mohou interferovat s těmito pochody. Hladina cholesterolu se snižuje při konzumaci margarínů, do kterých je přidáno větší množství rostlinných sterolů. Prakticky tedy platí, že rostlinné steroly inhibují vstřebávání cholesterolu, současně je však hladina rostlinných sterolů měřítkem vstřebávání cholesterolu ze střeva. Pro tento účel se někdy také používají indexy sitosterol : cholesterol a kampesterol : cholesterol.

Ta, k jak bylo popsáno v předcházejícím textu, zdá se nelogické doporučovat snížení příjmu cholesterolu. Z postupných patofyziologických znalostí metabolismu cholesterolu byla v loňském roce doporučena nová doporučení, např. Edukační programy americké Harvardské university shrnul základní principy antisklerotické diety takto:

1. Největší vliv na cholesterolemii má konkrétní směs cukrů a tuků v dietě a nikoli příjem vlastního cholesterolu.
2. Omezení cholesterolu se týká zejména diabetiků a nemělo by být tak radikální jako dříve.
3. Cholesterol je v těle důležitou látkou a léčba dyslipidemie je komplexní a nejen dietní léčba by měla dosahovat příslušných cílových hodnot LDL-cholesterolu.
4. Významný je dostatečný příjem nenasycených mastných kyselin z rostlinných produktů – olejů, ořechů a semen.
5. Nenasycené mastné kyseliny jsou dvou typů:
 - Mononenasycené kyseliny, které jsou bohatě zastoupené v olivovém a dalších olejích, v avokádu a ve všech typech ořechů a semen.

– Polynenasycené kyseliny, jsou přítomné ve většině olejů: např. řepkovém, slunečnicovém, v rybách, semenech. Dostatečné kvantum polynenasycených omega-3 kyselin garantuje příjem ryb 2–3 x týdně.

6. Omezení tuku v dietě by nemělo být tak výrazné a spíše by měl být příjem cukru nahrazen nenasycenými mastnými kyselinami.

7. Výrazně omezeny by měly být saturevané tuky. Také zdravé potraviny, jako je kuře či ořechy, obsahují malá množství saturevaného tuku. Velký je jejich obsah ve zmrzlínách, hovězím mase, sýrech a v kokosovém oleji. Dietní doporučení stále zdůrazňují příjem pod 10 g saturevaných tuků, resp. pod 7 % kalorického příjmu.

8. Chybou je nahrazovat příjem saturevaných tuků rafinovanými cukry, taková záměna, stejně jako větší omezení saturevaných tuků, nepřineslo očekávaný efekt.

9. Transmastné kyseliny vznikají zejména hydrogenací rostlinného tuku v margarínech a měly by být v dietě omezeny. Běžně se bohužel stále užívají v restauracích, ale v malých kvantech se vyskytují také v mase a mléčných výrobcích. Tyto kyseliny zvyšují LDL-cholesterol, snižují HDL-cholesterol, působí prozánětlivě a zvyšují inzulinorezistenci. Omezení transmastných kyselin je jedním z nejdůležitějších opatření u prevence a léčby aterosklerózy.

Na tomto místě je nutné zdůraznit důležitou poznámku. Obecně laická populace má slovo cholesterol spojeno s negativními vlastnostmi, jako jsou: tuky, uzeniny, ateroskleróza ... Pokud obecně, bez důsledného vysvětlení a edukace, „vypustíme“ mezi laickou veřejnost informaci o tom, že cholesterol není škodlivý, může mít tento fakt řadu negativní efektů na populaci v podobě právě zvýšené konzumace např. uzenin, vepřového masa, a to pod heslem: „ale vždyť cholesterol přece neškodí“.

1.5.2.3. Dyslipidemie při metabolickém syndromu

Dyslipidemie jako součást metabolického syndromu je charakterizována zvýšenou triglyceridemií, sníženou hodnotou HDL-cholesterolu a přítomností malých denzních LDL-částic. Také v případě, že není zvýšen celkový cholesterol, je tato kombinace výrazně aterogenní a jak naznačily výsledky některých studií (například studie CARDS), snížení i normální hladiny cholesterolu u pacientů s metabolickým syndromem, tedy i u většiny diabetiků 2. typu, má zásadní význam pro jejich prognózu. Prakticky normální hladiny celkového cholesterolu u pacientů s metabolickým syndromem či diabetem 2. typu jsou dány tím, že je akcelerována endogenní syntéza cholesterolu a je i snížena absorpce cholesterolu z potravy. Skandinávští autoři (např. Simonenová) předpokládají, že právě obezita u diabetiků 2. typu může ovlivňovat syntézu a absorpci cholesterolu – syntéza cholesterolu je zvýšena a absorpce cholesterolu z potravy je snížena. Dle jejich sledování redukce příjmu kalorií snížila syntézu cholesterolu a zvýšila absorpci rostlinných sterolů, které jsou považovány za marker absorpce cholesterolu. Bylo zjištěno, že plazmatické hladiny rostlinných sterolů (kampesterol a beta sitosterol) byly u diabetiků významně nižší a hladina inzulinu nalačno korelovala negativně s hladinou rostlinných sterolů jak u diabetiků, tak i u nediabetiků. U diabetiků korelovala hladina inzulinu také s latosterolem. Tyto výsledky ukazují, že hyperinzulinemie pravděpodobně snižuje absorpci rostlinných sterolů a cholesterolu, nicméně svou roli zde jistě hraje i zvýšená exkrece cholesterolu do střeva a tím relativně nižší absorpce.

Snažíme se tedy zejména o snížení spotřeby živočišných tuků a absolutního kvanta energie ve stravě. Podobně zlepšení kompenzace glykemie vede k „normalizaci“ lipidogramu, zejména snížením hladiny triglyceridů. Probírat dietní

opatření dalších složek metabolického syndromu by převýšilo prostorový rozpočet tohoto materiálu.

Dyslipidemii u pacientů s metabolickým syndromem lze úspěšně ovlivnit těmito mechanismy: Redukce hmotnosti vede k významnému zlepšení lipidových parametrů. Je třeba zdůraznit, že podstatné zlepšení lze dosáhnout již 5% poklesem hmotnosti. Podobně rovněž bariatrická chirurgie významně upravuje dyslipidemii. Fyzická aktivita vede k vzestupu HDL-cholesterolu, vhodné je pravidelné cvičení. Možná sporný ale určitý pozitivní vliv na vzestup HDL-cholesterolu mohou mít i malé denní dávky alkoholu, otázkou zůstává kvalita HDL-částic. Příjem vlákniny a rostlinných tuků má rovněž významný hypocholesterolemizující účinek.

1.5.2.4 Doporučení

Na co nesmíme zapomínat, je praktičnost našich doporučení. My, lékaři často mluvíme před pacientem v pro něj imaginárních číslech, a to v podobě doporučení tolika a tolika gramů toho, či onoho. Nicméně naše doporučení musí být pro pacienta srozumitelná a musí si je umět reálně představit. Názorný příklad představuje shrnutí dle prof. MUDr. Š. Svačiny, DrSc.:

1. Příjem cholesterolu do 300 mg/den docílíme výběrem netučných mléčných výrobků/sýrů, tvarohu, a to v dávce 50–100 g na porci, jogurty á 150 g. Také libová masa obsahují cholesterol, proto je důležitá hmotnost jednotlivých porcí: hovězí 60 g, vepřové 90 g, drůbež 150 g, ryby 200 g na porci zasyrova, 1 vaječný žloutek obsahuje cca 250 mg cholesterolu. Obsah cholesterolu v potravinách uvádí tabulka č. 1.10.

2. Omezení celkového příjmu tuků na 60 g/den a méně. Vybíráme striktně netučné potraviny. Dávka volných tuků, určených na namazání nebo přípravu pokrmů, by neměla překročit 30 g/den. Nesmažíme.

3. Kvalitativní výběr tuků zaměřený na zvýšení podílu nenasycených mastných kyselin monoenových nebo polyenových a omezení nasycených a trans nenasycených mastných kyselin. Toto provedeme nahrazením živočišných tuků rostlinnými a omezením úpravy jídla smažením a pečením. Místo másla, sádla, slaniny jsou vhodnější oleje, rostlinná másla, tvrdé margaríny poněkud omezujeme. Též časté zařazování ryb do jídelníčku je velmi vítané.
4. Zvýšení vlákniny na 30 g/den splníme, jestliže sníme denně 500 g ovoce nebo zeleniny, 1 x denně brambory. Bílé pečivo zaměníme za tmavý chléb, dalaťmanky, budeme často jíst luštěniny, obilniny – jáhly, pohanku, ovesné vločky, rýži natural atd.
5. Omezení energetického příjmu u obézního pacienta je velmi důležité, protože se sníží riziko dalších onemocnění: kardiovaskulárních chorob, diabetu a zlepší se pohyblivost pacienta.
6. Zvýšení podílu polysacharidů ve stravě na úkor slazených potravin. Čokoláda, zákusky, sušenky, smetanové krémy a zmrzliny obsahují mimo cukrů také tuky a cholesterol, a proto jsou nevhodné. Naopak chléb, celozrnné druhy pečiva, rýže, těstoviny, brambory, ovoce a zelenina nejlépe splňují pravidla racionální výživy.
7. Omezení příjmu alkoholu cca na 1 dávku denně, a to jen občas a pouze u pacientů bez dalších onemocnění (jater, hypertenze).
8. Při zvýšené hladině triglyceridů omezíme konzumaci bílého pečiva (rohlík, houska), plnotučných mléčných výrobků a konzumaci alkoholu včetně piva.

Tabulka č. 1.10. Obsah cholesterolu ve 100 g vybraných potravin

Maso, ryby	Uzeniny, vnitřnosti	Tuky, vejce, sladkosti, příkrmy	Mléčné výrobky
jehněčí 71 mg	párky 85 mg	máslo 240 mg	jogurt 2,5 % t. 9 mg
hovězí zadní 67 mg	salám lovecký 85 mg	máslo pomaz. 93 mg	jogurt 1 % tuku 5 mg
telecí kýta 65 mg	šunka b. kosti 68 mg	sádlo vepřové 94 mg	kefír 4 mg
vepřový bok 75 mg	jitrnice 105 mg	vejce slepičí 250 mg	nanuk 31 mg
vepř. pečeně 69 mg	játr. paštika 108 mg		smetana 12% 37 mg
vepřová kýta 60 mg	játra 300 mg	čokoláda ml. 74 mg	šlehačka 33% 105 mg
kuře s kůží 75 mg	ledviny 380 mg	keksy máslové 37 mg	Hermelín 45 77 mg
srnčí hřbet 85 mg	mozeček 2500 mg	piškoty 223 mg	Eidam 80 mg
			sýr Niva 50% 105 mg
kapr 70 mg		těstoviny třívaječné 30 mg	sýr tavený 65% 90 mg
kaviár 490 mg			měk tvaroh net. 5 mg
sardinky v oleji 140 mg			tvrdý tvaroh 11 mg
treska (filé) 50 mg			

1.5.3. Farmakoterapie

Možnosti farmakoterapie se od dob zavedení hypolipidemické terapie výrazně rozšířily. Dnes se nejvíce používají: statiny, ezetimib, fibráty, velice omezeně sekvestranty žlučových kyselin. V blízké době bude k dispozici nová velká skupina hypolipidemik: inhibitory PCSK-9, která, jak se zdá z výsledků prvních klinických studií, mají obrovský potenciál v terapii dyslipidemie. Ze hry nelze zcela vyloučit inhibitory CETP a další nové skupiny.

Statiny

Klíčovým enzymem je 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym-A-reduktáza, který katalyzuje jeden z prvních kroků biosyntézy cholesterolu a který blokují právě statiny. Inhibicí endogenní cholesterogeneze dochází k deficitu cholesterolu v buňkách s následným zvýšením exprese LDL-receptorů na buněčném povrchu. Tímto mechanismem se zvyšuje vychytávání zejména LDL-cholesterolu z plazmy. Kromě popsaného efektu byly pozorovány i další příznivé účinky na koncentrace plazmatických lipoproteinů, významné jsou i takzvané nelipidové účinky statinů. Statiny, které jsou indikovány zejména v léčbě hypercholesterolemií, dnes představují jeden ze základních pilířů hypolipidemické terapie. V české republice je užívá necelý 1 milion obyvatel. Nicméně, samozřejmě jako ostatní léky i statiny mohou, resp. mají své nežádoucí účinky. Dnes je hojně diskutován potenciální diabetogenní účinek statinů, známe minoritní nežádoucí účinky, jako je insomnie, padání vlasů atd. Jeden z klinicky významnějších je statinová myopatie, jejíž prevalence se pohybuje mezi cca 5–10 %. Jelikož, jak bylo popsáno v předcházejícím textu, je léčba statiny klíčovým bodem v úspěšném snižování kardiovaskulárního rizika, je podávání statinů u velké většiny pacientů klíčové.

Problém nastává právě u pacientů, kteří statiny netolerují. Jsou hledány stále nové způsoby, jak tuto terapii pacientům umožnit. Jedním z těchto možných způsobů je podávání koenzymu Q10. Bylo prokázáno, že podání koenzymu Q10 zlepšuje komplianci pacientů k statinové terapii.

Ezetimib

Tento inhibitor vstřebávání cholesterolu působí v kartáčovém lemu mukózy kliček tenkého střeva blokadou Niemann-Pick like proteinu. Tímto mechanismem dochází ke snížení koncentrace cholesterolu o 15–20 %. Blokadou vstřebávání cholesterolu dochází ke zvýšení jaterní syntézy cholesterolu. Současným podáním statinu dojde k výraznému snížení cholesterolu, např. spolu se simvastatinem se koncentrace cholesterolu sníží až o 50 %. Tento kombinovaný postup nazýváme duální inhibicí (Ballantyne M. 2005).

Fibráty

Fibráty jsou spolu s pryskyřicemi nejdéle užívanými hypolipidemiky. Fibráty se váží na PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptors), které aktivují. Tím dochází k aktivaci lipoproteinové lipázy, urychlení katabolizmu VLDL a příznivému ovlivnění hladin lipoproteinů v plazmě, zejména ke snížení koncentrace triglyceridů a zvýšení koncentrace HDL (Fruchart JC. et al., 1998). Hlavní indikací podávání fibrátů jsou izolované hypertriglyceridemie (s výjimkou hyperlipoproteinemie typu I dle Fredricksona, kde fibráty paradoxně snižují reziduální aktivitu LPL a zhoršují klinický obraz) a smíšené dyslipidemie.

Sekvestranty žlučových kyselin

Pryskyřice jsou v terapii dyslipidemií používány již od 60. let 20. století. Jejich základním mechanismem účinku je přerušování enterohepatálního oběhu žlučových kyselin. Vzhledem ke zvýšené potřebě cholesterolu k jejich syntéze dochází k poklesu zejména LDL-cholesterolu. Současně se mírně zvyšuje syntéza VLDL, která se může projevit vzestupem triglyceridů (LRCP, 1984). Vzhledem k tomu, že se

neresorbují z gastrointestinálního traktu, jsou prakticky netoxické. Pryskyřice jsou indikovány v terapii izolované hypercholesterolemie u všech skupin pacientů, zejména v dětství, těhotenství a při laktaci. Časté je využití kombinace pryskyřice s dalším hypolipidemikem, nejčastěji statinem. Nevýhodou pryskyřic je horší tolerance ze strany nemocných, která vede ke zhoršení compliance. V současné době jsou v České republice dostupné pouze omezeně.

Kyselina nikotinová

Niacin patří k nejstarším účinným hypolipidemikům, používal se zejména ve Spojených státech amerických, postupně se pak rozšiřoval i v evropských zemích. Mechanismus účinku niacinu není přesně objasněn, uvažuje se o ovlivnění produkce VLDL s následnými pozitivními změnami LDL- a HDL-cholesterolu. Významný je rovněž pokles plazmatické koncentrace lipoproteinu(a) po podávání kyseliny nikotinové a jejích derivátů (Seed M. et al., 1993). Léčba niacinem je indikována prakticky u všech typů dyslipidemií, časté je i uplatnění v kombinační terapii. Použití kyseliny nikotinové však bylo limitováno výskytem poměrně závažných nežádoucích účinků, mezi nimiž dominují gastrointestinální symptomy, flush, zvýšení urikemie. Těmto nežádoucím účinkům je možno předcházet současným podáváním laropirantu, látky blokující tyto účinky (Pieper. JA, 2002). Nicméně pro zvýšený výskyt nežádoucích účinků byl niacin stažen z trhu.

Inhibitory cholesterol ester transfer proteinu

Po podávání inhibitorů CETP dochází k výraznému zvýšení HDL-cholesterolu (dle studií o 60–100 %) (Bays H. 2002). Současně dochází k mírnému snížení LDL-cholesterolu. Přesto bylo v klinických studiích s prvními CETP inhibitory

zaznamenáno zvýšení kardiovaskulárního rizika. Ve fázích klinického testování jsou další inhibitory CETP, např. evacetrapib.

Inhibitory PCSK-9

LDL-receptor na povrchu (jaterní) buňky po navázání LDL-částice vstupuje do intracelulárního cyklu buňky, která odevzdá LDL-částici k dalšímu zpracování a vrací se zpět na povrch buňky. Pokud dojde k navázání PCSK-9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9) na komplex LDL-receptor-LDL-částice, dojde po internalizaci tohoto komplexu nejen ke zmetabolizování LDL-částice, ale také LDL-receptoru. Inhibicí PCSK-9 pomocí specifických protilátek dochází k výraznému vzestupu počtu LDL-receptorů na povrchu buňky a k následnému poklesu LDL-cholesterolemie o dalších 50–60 % oproti stávající statinové terapii. Vzhledem k tomu, že se jedná o cílenou „biologickou“ terapii bílkovinou, je nutno ji podávat subkutánně s frekvencí 1 x za 14 dní, či 1 x za 1 měsíc. Zatím nebyly popsány závažné nežádoucí reakce, pouze ojedinělé lokální alergické reakce v místě aplikace.

Klinické studie

Klinické studie, sledující vztah lipidových parametrů a kardiovaskulárních onemocnění, byly prováděny již od 30. let minulého století a neustále přibývá dalších. Z dnes již stovek studií nelze opomenout průkopnickou Studii sedmi zemí, ve které byla prokázána lineární závislost cholesterolemie a výskytu ischemické choroby srdeční (Keys A. 1970). Mezníkem v poznávání rizikových faktorů aterosklerózy byla Framinghamská studie (Kannel WB. 1971), která také potvrdila hypercholesterolemii a Lp(a) jako významný rizikový faktor. Důkaz o kauzálním

vztahu ischemické choroby srdeční a zvýšené plazmatické koncentrace cholesterolu přinesla studie MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) s více než 350 000 pacienty (Stamler J. et al., 1986). Závěry ze studie PROCAM dokládají kauzální význam hypertriglyceridemie a zvýšené hodnoty Lp(a) pro rozvoj koronárních příhod (Assman G. et al., 1996).

Z intervenčních studií, které testují možnosti snížení kardiovaskulárního rizika ovlivněním rizikových faktorů aterosklerózy, jsou nejdůležitější studie se statiny. Je to především Studie 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), která u pacientů v sekundární prevenci monitorovala vliv terapie simvastatinem na kardiovaskulární mortalitu. Bylo zaznamenáno 42% snížení koronárního rizika a 30% pokles celkové mortality ve skupině léčené aktivní látkou ve srovnání s placebem (4S, 1994). Ze studií, které prokázaly stejně příznivé dopady terapie statiny i v primární prevenci, lze uvést například studii WOSCOPS (Shepherd J. et al., 1995).

Ze studií, které hodnotily vliv terapie fibráty na kardiovaskulární riziko, uveďme sekundárně preventivní studii VA-HIT, která prokázala významnou redukci výskytu infarktu myokardu a cévní mozkové příhody u pacientů léčených gemfibrozilem.

Jako další velice přelomové studie se nabízejí právě probíhající klinické studie s inhibitory PCSK-9. Dle pilotních studií dochází k poklesu KV příhod o 55 %. Identicky dochází k poklesu LDL-cholesterolu, kdy se pravděpodobně opět potvrzuje cholesterolová teorie: „Čím níže, tím lépe.“

Provedené studie poskytují dostatek důkazů o účinnosti hypolipidemické terapie v prevenci kardiovaskulárních chorob.

2. Vlastní práce

2.1. Úvod

Ateroskleróza, respektive kardiovaskulární onemocnění, představují i v dnešní době jednu z nejčastějších příčin mortality a morbidit v rozvinutých zemích. Jednou z nejdůležitějších možností, jak snížit prevalenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) je snížení výskytu rizikových faktorů aterosklerózy. Rizikové faktory aterosklerózy se dělí na neovlivnitelné (věk, pohlaví, závažná kardiovaskulární familiární zátěž) a ovlivnitelné, mezi které patří: dyslipidemie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, kouření, obezita, malá pohybová aktivita. Navíc kumulací rizikových faktorů u jednoho jedince se riziko KVO nesčítá, ale násobí, např. přítomnost dyslipidemie a arteriální hypertenze zvyšuje riziko KVO 9krát, současná přítomnost kouření zvyšuje riziko KVO 16krát.

Přestože tyto rizikové faktory se zdánlivě týkají dospělého věku, jejich prevalence se posouvá do stále mladších věkových kategorií, ba dokonce do dětského věku. Výskyt některých rizikových faktorů v dětském věku je alarmující, např. obezitou trpí v České republice 6 % dětí a 9 % dětí má nadváhu, dyslipidemii má 23 % dětí a arteriální hypertenzí trpí 1,8 %. Ve věku 15–18 let kouří podle SZO 16 % chlapců a 11 % dívek. Výskyt diabetes mellitus je zkreslen zejména prevalencí diabetiků 1. typu, nicméně již v dětském věku se stále častěji objevují případy diabetes mellitus 2. typu, který byl dříve výsadou dospělých.

Příčinou zvýšené prevalence rizikových faktorů je zejména změna životního stylu, snížená pohybová aktivita a změny stravovacích návyků dětí. Tím je umožněno ve zvýšené míře demaskovat fenotypické projevy genových polymorfizmů, spolupodílejících se na přítomnosti obezity, metabolického syndromu či dyslipidemií.

Prevence a léčba výše popsaných rizikových faktorů aterosklerózy je nefarmakologická a farmakologická. V dětském věku se primárně apeluje na nefarmakologickou intervenci. Ta zahrnuje důslednou a pravidelnou dietní edukaci dětských pacientů, a to včetně jejich rodičů či rodinných příslušníků. Dále je nutná pravidelná pohybová aktivita. Současně je nutné rodiče i děti motivovat k vlastní realizaci těchto opatření a kontrolovat jejich dodržování při pravidelných kontrolách.

Nesmírně důležitá je selekce pacientů s přítomností rizikových faktorů již v dětském věku, s cílem co nejdůsledněji předcházet následným komplikacím, plynoucích z kumulace rizikových faktorů, které se mohou manifestovat již v časném dospělém věku.

V Léčebně Dr. Filipa s.r.o., v Poděbradech probíhají pobyty dětí s onemocněním zejména pohybového, kardiovaskulárního aparátu, dyslipidemií, arteriální hypertenzí, ale i redukční pobyty obézních dětí. Jedná se o vybranou skupinu dětí s vysokou kumulací rizikových faktorů aterosklerózy.

Z řady klinických studií s velkými počty sledovaných pacientů bylo prokázáno, že dietní a režimová opatření vedou nejen k redukci váhy, zmenšení obvodu pasu, ale i ke zlepšení laboratorních ukazatelů a ke snížení kardiovaskulárního rizika.

Po dietní a pohybové intervenci dětí dochází v rozdílné míře k redukci váhy a zlepšení sledovaných laboratorních parametrů. Příčinou jsou zřejmě rozdílné vlivy vnitřního prostředí (metabolismus, genetická predispozice) spolu s vlivem vnějšího prostředí, které velkou měrou modifikují odpověď.

Jedněmi velice pravděpodobnými kandidátními geny, uplatňujícími svůj vliv na rozdílné odpovědi na dietní a režimová opatření, jsou genetické polymorfizmy genů FTO a MC4R.

Polymorfizmy genu FTO (fat mass and obesity related gene, OMIM acc. No 610966) jsou asociovány s obezitou či vyšší hodnotou BMI.

Podobně polymorfizmy genu MC4R (melanocortin 4 receptor, OMIM acc. No 155541) jsou asociovány s obezitou a vyšší hodnotou BMI.

U selektovaného souboru pacientů s dyslipidemií a obezitou a dalšími rizikovými faktory je velká pravděpodobnost přítomnosti rozdílných vztahů lipidového metabolismu a genetických polymorfizmů, predisponujících ke vzniku těchto onemocnění.

Plazmatické hladiny triglyceridů (TG) jsou částečně geneticky podmíněné. Varianty v genu pro apolipoprotein A5 (APOA5, gen ID 116519, OMIM acc. No. 606368) představují významné genetické faktory, které ovlivňují plazmatické hladiny TG. Haplotypy genu APOA5 jsou spojeny nejen se zvýšenou hladinou plazmatických hladin TG, ale také s kardiovaskulárním rizikem, a současně také s tendencí k nárůstu tělesné hmotnosti a obezity. Aktuální hodnota TG v plazmě (reakce jejich hodnoty na intervenci) je dána vlivem genetického pozadí a faktorů životního prostředí (např. fyzické aktivity a stravy). Dosud je málo informací o potenciální interakci mezi intervencí založenou především na komplexní změně životního stylu a variantě APOA5. Data jsou ještě méně známé u dětské populace.

Lp-PLA2, fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny, je enzym produkovaný buňkami monocyto-makrofágového systému, především zánětlivými buňkami aterosklerotického plátu. Makrofágy a pěnové buňky v subendoteliálním prostoru jsou jejím největším producentem, proběhlé studie poukazují na vyšší koncentraci Lp-PLA2 v nestabilních ateromových plátech. Lp-PLA2 se v cirkulaci z velké části váže na karboxylový konec apo B-100 LDL-částice (až 80 %), zbylá část je navázána na HDL, VLDL a Lp(a). Zdá se, že existuje větší asociace s malými denzními LDL-částicemi. Zvýšené koncentrace nebo aktivity Lp-PLA2 souvisejí se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Jedná se o kandidátní marker kardiovaskulárního rizika.

Aktivita Lp-PLA2 je ovlivněna řadou faktorů: hypolipidemiky, antihypertenzivy a řadou dalších působků. Předpokládá se, že zvýšená pohybová a dietní intervence také ovlivňují aktivitu lipoproteinové lipázy. Právě soubor nativních dětí při redukčním pobytu je vhodným modelem pro studium vlivu režimových a dietních opatření na hladinu Lp-PLA2.

Dalším významným prediktorem ukazatelem kardiovaskulárního rizika byly definovány aterogenní index plazmy (AIP) a poměr apolipoproteinů: apolipoproteinu B (dominantní apolipoprotein LDL-částice) a apolipoprotein A1 (dominantní apolipoprotein HDL-částice), tzn. poměr apo B/apo A1. AIP reflektuje rizikový profil jedince podle jeho hodnot triglyceridů a HDL-částic. Oba biomarkery odpovídají konkrétním dílčím populacím HDL- a LDL-lipoproteinům, které se liší v hustotě, velikosti a odlišném aterogenním potenciálu. Malé denzní LDL-částice jsou výrazně aterogenní oproti velkým LDL-částicím. Na rozdíl od LDL-částic jsou výrazně aterogenní velké VLDL-částice. Subpopulace HDL mají také různé aterogenní potenciály: velké částice jsou více protektivní oproti menším HDL-částicím. Aterogenní profil plazmy je dán tedy nejen hladinami lipoproteinů, ale i strukturou subpopulací lipoproteinů a to je vyjádřeno právě pomocí AIP a poměru apo B/apo A1.

Z tohoto důvodu, jak AIP, tak poměr apo B/apo A1 nesou větší prediktivní hodnotu aterogenního rizika než je koncentrace jednotlivých lipidových ukazatelů a mohou být zejména užitečné jako ukazatel rizika v případě relativně normální koncentrace plazmatických lipidů.

Inzulinová rezistence, vyjádřena pomocí HOMA-IR, spolu s obezitou představují dalším respektovaný a významný kardiometabolický ukazatel.

2.2. Metody

V Léčebně Dr. Filipa s.r.o., v Poděbradech bylo celkem ve 2 cyklech vyšetřeno 858 (353 v prvním cyklu a 505 v druhém cyklu) dětských pacientů (44 % chlapců, 56 % dívek) ve věku 8–16 let s obezitou, dyslipidemií, kteří absolvovali pobyt po dobu 1 měsíce. Vyšetření bylo provedeno na začátku a konci hospitalizace.

Během pobytu mají děti s obezitou ordinovanou redukční dietu v závislosti na věku. Děti do 10 let dostávají 5000 kcal/den, děti nad 10 let věku 7000 kcal/den. Děti s hypercholesterolemií dostávají dietu s omezením nasycených mastných kyselin. Během pobytu mají děti pravidelně 5 x denně cvičení: ranní rozčvičku, cvičení při přestávce během výuky, odpoledne pravidelnou pohybovou aktivitu v podobě míčových her, her na hřišti, plavání, dynamického cvičení v posilovně.

Při nástupu k pobytu obdrželi děti a jejich rodiče informace týkající se projektu, a pokud rodiče dětí souhlasili se vstupem jejich dítěte do projektu, podepsali jako jejich zákonní zástupci informovaný souhlas.

Při vstupu a ukončení hospitalizace byly provedeny následující vyšetření: změřeny antropometrické parametry (zjištěna výška, hmotnost, vypočten Body Mass Index, změřen obvod pasu, břicha a boků, změřena kožní řasa nad levým tricipsem, pod pravou lopatkou a na bříše), arteriální krevní tlak byl změřen rtuťovým tlakoměrem. Tloušťka kožní řasy byla změřena pomocí kaliperu BEST II K-501, viz obrázky č. 1–6.

V krvi byl stanoven celkový cholesterol, LDL-, HDL-cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a), hladina glykemie, C-peptidu, hladina inzulínu a adiponektinu a leptinu. Vstupně byly odebrány základní biochemické odběry (natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, jaterní testy, tyreocyty stimulující hormon).

Dále byla vstupně odebrána krev na izolaci DNA. Celkový, HDL-cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a) včetně základní biochemie byly stanovovány v centrálních laboratořích Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN). Z výsledků byly vypočteny další parametry: LDL-cholesterol vypočtený pomocí Friedewaldovy rovnice [celkový cholesterol – HDL-cholesterol – (triglyceridy/2,2) a aterogenní index plazmy ($\log(TG/HDL)$).

Dále byl stanoven aterogenní index plazmy pomocí výpočtu: dekadický logaritmus poměru molárních koncentrací triglyceridů a HDL-cholesterol v plazmě [$\log(TG/HDL)$]. AIP byl použit ke stratifikaci úrovně aterogenního rizika dětí. Hodnota AIP pod 0,1 byla charakterizována nízkým rizikem, hodnoty středního rizika v rozmezí od 0,11 do 0,21 a hodnoty více než 0,21 byly považovány za rizikové. HOMA-IR byl vypočítán dle vzorce $(\text{glukóza} \times \text{inzulín})/22,5$.

DNA byla izolována pomocí standardní metody vysolování. Varianty genotypu MC4R rs17782313 byly stanoveny pomocí PCR oligonukleotidů 5`AAG TTC TAC CTA CCA TGT SK TGG a 5` TTC CCC CTG AAG CTT TTC TTG TCA TTT TGA T následně pomocí restričního enzymu BclI (nesestříhaný PCR produkt 137 bp představuje alelu C, restriční fragmenty 30 bp a 107 bp poté alely T). Rs17817449

varianta v genu pro FTO byla analyzována stejnou metodou, která byla popsána v předcházejícím textu.

Pro stanovení koncentrace fosfolipázy byla použita sendvičová enzymoimunoanalýza s pomocí specifických protilátek. APOA5 SNP byly analyzovány pomocí PCR-RFLP. Jedinci byli dle přítomnosti alel rozděleni do skupin.

Ke statistickému zpracování byly použity standardní statistické metody k porovnání rozdílů sledovaných parametrů před a po intervenci (t-test a Wilcoxonův neparametrický test, chí-kvadrát test, ANOVA a ANCOVA).

2.3. Soubor

V rámci projektu byly celkem zpracovány výsledky u 858 obézních dětských pacientů ve věku 8–16 let, průměrný věk byl $13,9 \pm 2,4$ roku, průměrné výšky v rozmezí $164 \pm 11,2$ cm.

Všechny výše popsané analýzy nebyly provedeny u celé skupiny 858 dětí. Některá vyšetření byla provedena pouze u části souboru, a to zejména u první části pacientů v první části cyklu. Selektce vyšetření jednotlivých metod byla dána dostupnými výsledky.

Průměrná vstupní hmotnost byla $81,43 \pm 19,9$ kg a BMI $30,78 \pm 4,6$ kg/m² u dětí první části souboru a podobně průměrná vstupní váha byla $79,49 \pm 20,99$ kg a BMI $30,91 \pm 5,86$ kg/m² u druhé části souboru. Nejvíce vážil 15letý chlapec s BMI 50 a váhou 158 kg, který zredukoval váhu na 146 kg.

V rámci vyšetření byla nově diagnostikována dívka s familiární hypercholesterolemií, která byla ze sledování vyřazena, a dále byli vyřazeni 3 chlapci s léčenou arteriální hypertenzí.



Obrázek č. 1



Obrázek č. 2



Obrázek č. 3



Obrázek č. 4



Obrázek č. 5



Obrázek č. 6

2.4. Výsledky

2.4.1. Antropometrické, laboratorní parametry

Během redukčního pobytu dětí došlo ke statisticky významnému poklesu hmotnosti ($p < 0,001$), BMI ($p < 0,001$), rk edukci tloušťky kožních řas ($p < 0,001$) i obvodu pasu ($p < 0,001$), břicha a boků. Současně byl zjištěn statisticky významný pokles jak systolického ($p < 0,01$), tak diastolického ($p < 0,001$) krevního tlaku a současně došlo k poklesu tepové frekvence ($p < 0,001$).

Laboratorně byl zaznamenán statisticky významný pokles jak celkového, tak LDL-, HDL-cholesterolu, triglyceridů i sledovaných apolipoproteinů [apo A1, apo B, Lp(a)], ($p < 0,001$). Během sledování byl zjištěn pokles gama-glutaryl-transferázy. Přestože hladina glykemie zůstala statisticky nezměněna, došlo k poklesu jak hladiny C-peptidu ($p < 0,05$), tak k významnému poklesu inzulinemie ($p < 0,001$). Přesné vstupní, výstupní hodnoty a rozdíl hodnot před a po intervenci jsou uvedeny v tabulkách č. 2.1. a 2.2.

Tabulka č. 2.1. Popis 1. souboru

Parametr	Vstup	Výstup	Rozdíl	p
váha (kg)	81,43 ± 19,92	75,06 ± 18,28	6,37 ± 2,26	< 0,001
BMI (kg/m ²)	30,78 ± 4,58	28,44 ± 4,28	2,33 ± 0,78	< 0,001
obvod pas (cm)	88,7 ± 11,3	83,1 ± 10,5	5,6 ± 3,1	< 0,001
obvod břicho (cm)	101,9 ± 11,7	96,0 ± 11,6	5,8 ± 3,8	< 0,001
obvod boky (cm)	104,0 ± 11,2	98,6 ± 10,8	5,4 ± 3,8	< 0,001
řasa – břicho (cm)	4,06 ± 0,93	3,3 ± 0,6	0,74 ± 0,73	< 0,001
řasa – triceps (cm)	2,5 ± 0,9	2,0 ± 0,7	0,5 ± 0,7	< 0,001
řasa – lopatka (cm)	2,7 ± 0,9	2,2 ± 0,8	0,5 ± 0,7	< 0,001
STK (mmHg)	120,2 ± 13,8	117,2 ± 11,9	3,1 ± 12,8	< 0,01
DTK (mmHg)	76,8 ± 10,3	73,1 ± 9,53	3,7 ± 12,5	< 0,001
P (/min)	83,8 ± 12,9	77,0 ± 12,9	6,83 ± 11,8	< 0,001
cholesterol (mmol/l)	4,54 ± 0,93	3,66 ± 0,86	0,89 ± 0,55	< 0,001
LDL (mmol/l)	2,79 ± 0,76	2,09 ± 0,72	0,69 ± 0,49	< 0,001
HDL (mmol/l)	1,31 ± 0,3	1,17 ± 0,25	0,14 ± 0,18	< 0,001
TG (mmol/l)	1,01 ± 0,57	0,82 ± 0,32	0,19 ± 0,45	< 0,001
apo A1 (g/l)	1,29 ± 0,18	1,08 ± 0,17	0,21 ± 0,12	< 0,001
apo B (g/l)	0,88 ± 0,22	0,75 ± 0,24	0,13 ± 0,16	< 0,001
Lp(a) (g/l)	0,28 ± 0,34	0,20 ± 0,27	0,08 ± 0,12	< 0,001
glykemie (mmol/l)	4,88 ± 0,39	4,86 ± 0,35	0,02 ± 0,4	NS
C-peptid (nmol/l)	0,82 ± 0,3	0,76 ± 0,3	0,05 ± 0,2	< 0,05
INZ (mIU/l)	13,54 ± 7,9	11,5 ± 6,4	2,0 ± 5,9	< 0,001
GGT (ukat/l)	0,33 ± 0,22	0,22 ± 0,11	0,11 ± 0,16	< 0,001

Tabulka č. 2.2. Popis 2. souboru

Parametr	Vstup	Výstup	Rozdíl	p
váha (kg)	79,49 ± 20,99	74,59 ± 19,91	4,90 ± 1,68	< 0,001
BMI (kg/m ²)	30,91 ± 5,86	29,04 ± 5,57	1,87 ± 0,83	< 0,001
obvod pas (cm)	88,69 ± 10,89	83,14 ± 10,28	5,55 ± 3,14	< 0,001
obvod břicho (cm)	103,02 ± 13,11	97,55 ± 12,86	5,47 ± 3,16	< 0,001
obvod boky (cm)	104,37 ± 12,87	99,57 ± 12,41	4,80 ± 3,79	< 0,001
řasa – břicho (cm)	4,67 ± 1,01	4,04 ± 0,96	0,63 ± 0,59	< 0,001
řasa – triceps (cm)	3,61 ± 0,88	3,11 ± 0,84	0,50 ± 0,51	< 0,001
řasa – lopatka (cm)	3,60 ± 1,00	3,09 ± 0,97	0,51 ± 0,55	< 0,001
STK (mmHg)	129,17 ± 13,94	124,61 ± 12,44	4,56 ± 13,59	< 0,01
DTK (mmHg)	76,21 ± 9,72	71,57 ± 9,17	4,64 ± 10,25	< 0,001
P (/min)	88,29 ± 14,36	78,60 ± 14,10	9,69 ± 13,15	< 0,001
cholesterol (mmol/l)	4,16 ± 0,85	3,29 ± 0,68	0,87 ± 0,52	< 0,001
LDL (mmol/l)	2,55 ± 0,74	1,88 ± 0,58	0,67 ± 0,45	< 0,001
HDL (mmol/l)	1,21 ± 0,24	1,08 ± 0,23	0,13 ± 0,18	< 0,001
TG (mmol/l)	0,90 ± 0,41	0,71 ± 0,25	0,19 ± 0,33	< 0,001
apo A1 (g/l)	1,20 ± 0,22	1,03 ± 0,18	0,17 ± 0,19	< 0,001
apo B (g/l)	0,86 ± 0,25	0,66 ± 0,19	0,20 ± 0,15	< 0,001
Lp(a) (g/l)	0,34 ± 0,40	0,26 ± 0,33	0,08 ± 0,17	< 0,001
glykemie (mmol/l)	4,93 ± 0,41	4,87 ± 0,46	0,06 ± 0,48	NS
GGT (ukat/l)	0,28 ± 0,14	0,20 ± 0,09	0,08 ± 0,09	< 0,001

Původní práce

2.4.2. FTO, MC4R

V podskupině dětí s dostupnými daty nutnými k vyšetření byly provedeny DNA analýzy, tj. 96,8 % u FTO rs17817449 a 95,6 % u variant MC4R z první části souboru. Po použití Hardyho-Weinbergova testu byly potvrzeny nezávislé segregace jednotlivých genotypů, $p = 0,38$ pro FTO a $p = 0,37$ pro MC4R. Nebyly zaznamenány pohlavní rozdíly v distribuci genotypu.

Je třeba zmínit, že alelické frekvence nemohly být porovnány s kontrolní skupinou štíhlých zdravých dětí. Nicméně v porovnání s reprezentativně vybraným souborem české dospělé populace studie MONICA (1,191 mužů a 1,368 žen ve věku 25–64 let, průměrný věk $49,0 \pm 10,7$ let) byla detekována vyšší frekvence genotypu GG FTO (24,9 vs. 17,3 %), $p = 0,0005$. Nicméně, distribuce MC4R genotypů se nelišila mezi dětmi a touto populací ($p = 0,06$) zejména z důvodu nízké frekvence obezity spojené CC genotypem (4,7 % v kontrolních dospělých a 6,0 % u obézních probandů).

Oba polymorfizmy nevykazují signifikantní vliv na parametry asociované s obezitou (BMI, tělesná hmotnost, WHR), ale byla zjištěna zvýšené počáteční hodnoty BMI u probandů genotypu FTO GG a MC4R CC (zjištěný rozdíl mezi homozygoty byl téměř 2 jednotky BMI). Tento výsledek lze pravděpodobně vysvětlit tím, že probandi představují poměrně úzkou část obyvatel (obézní a jedinci s nadváhou) a extrémní hodnoty BMI mohou maskovat skutečný účinek obou polymorfizmů, ten se odhaduje, že v absolutních číslech je 1,5–2,0 kg tělesné hmotnosti u dospělých na jednu rizikovou alelu. Naopak byly obě varianty silnými faktory intervenčního úspěchu.

Varianty genu FTO byly významným faktorem, určujícím efekt režimových opatření. Nositelé rizikového genotypu GG zredukovali více: ($p = 0,02$ pro BMI

a $p = 0,04$ na tělesnou hmotnost), respektive ($6,7 \pm 2,3$ kg, $2,52 \pm 0,75$ BMI jednotky) než nositelé alespoň jedné ochranné alely T ($6,0 \pm 2,1$ kg, $2,25 \pm 0,69$ BMI jednotky).

V absolutních číslech byl ještě silnější vliv na BMI sledován při analýze variant MC4R. Zde nositelé rizikového genotypu CC zredukovali více ($p = 0,004$) BMI jednotek ($2,8 \pm 0,9$ BMI jednotky) než nositelé alespoň jedné ochranné alely T ($2,3 \pm 0,7$ BMI jednotky).

Změny v dalších sledovaných parametrech (plazmatické lipidy, CRP ...) nebyly asociovány ani s FTO, ani s MC4R polymorfizmy.

Pokud bylo analyzováno všech 9 možných variant kombinací FTO a MC4R genotypů (a všech 9 bylo rovněž zjištěno), byl nejvyšší pokles BMI zjištěn u nositelů variant FTO GG/MC4R CC ($\Delta - 3,9 \pm 1,3$ BMI jednotky), oproti nositelům variant FTO TT/MC4R TT, kteří vykazují nejnižší BMI pokles ($\Delta - 2,1 \pm 0,6$ BMI jednotky). Avšak tito nositelé bylo pouze 4, oproti 43 jedincům s variantou FTO TT/MC4R TT, rozdíl zůstává tedy statisticky nevýznamný.

Rozšířené analýzy genotypu kombinací ukazují, že nositelé alespoň jednoho rizikového genotypu ($n = 98$), buď v FTO (GG), nebo MC4R (CC) snížili hmotnost ($\Delta - 6,7 \pm 2,2$ kg) a BMI ($\Delta - 2,5 \pm 0,7$ jednotek) více efektivně ($p = 0,0009$ pro BMI a $p = 0,002$ pro tělesnou hmotnost) než pacienti bez přítomnosti těchto variant ($N = 231$; hmotnost $\Delta - 5,9 \pm 2,1$ kg, BMI $\Delta - 2,2 \pm 0,7$ jednotek). Výsledky jsou zobrazeny v tabulce č. 2.3.

Tabulka č. 2.3. Rozdělení jednotlivých genotypů a jejich kombinací

		MC4R						
		CC		CT		TT		
		N (%)	N	%	N	%	N	%
			21	6,0	144	41,3	184	52,7
	GG	87 (24,9)	4	1,2	34	9,7	49	14,0
FTO	GT	182 (52,1)	11	3,2	79	22,6	92	26,4
	TT	80 (22,9)	6	1,7	31	8,9	43	12,3

Původní práce

2.4.3. Lp-PLA2

Na proces aterosklerózy je pohlíženo jako na zánětlivé onemocnění (známa je korelace high-sensitive C-reactive proteinu a procesu aterosklerózy). Jak bylo popsáno v předcházejícím textu, jsou hledány stále nové markery jako ukazatele procesu aterosklerózy. Jedním z takovýchto kandidátních ukazatelů je s lipoproteiny asociovaná fosfolipáza A2 (Lp-PLA2). Lp-PLA2 je dominantně produkována v aterosklerotickém plátu pod vlivem cytokinů a hraje významnou roli v iniciálních fázích aterosklerotického plátu.

V naší studii jsme sledovali efekt režimových opatření (dietní a pohybová intervence) na hmotnostní koncentraci Lp-PLA2 u 40 dětí s věkovým průměrem $13,7 \pm 2,1$ let, u 26 dívek a 14 chlapců. Ke statistické analýze byl použit Wilcoxonův rank test a Spearmanova korelace.

Podobně jako ve (velkém) souboru došlo k poklesu BMI, zde z $29,8 \pm 2,6$ kg/m² na $27,3 \pm 2,6$ kg/m², $p < 0,05$.

Hmotnostní koncentrace Lp-PLA2 před intervencí byla $401,97 \pm 93,67$ ng/ml, po intervenci $368,24 \pm 104,72$ ng/ml. Byla zjištěna statisticky významná asociace poklesu Lp-PLA2 s TG, viz graf č. 1. Korelace s ostatními sledovanými parametry (krevní tlak, celkový, LDL-, HDL-cholesterol, apo A1, apo B) nebyl zjištěn, přestože u některých byly naznačeny identické trendy (např. apo B).

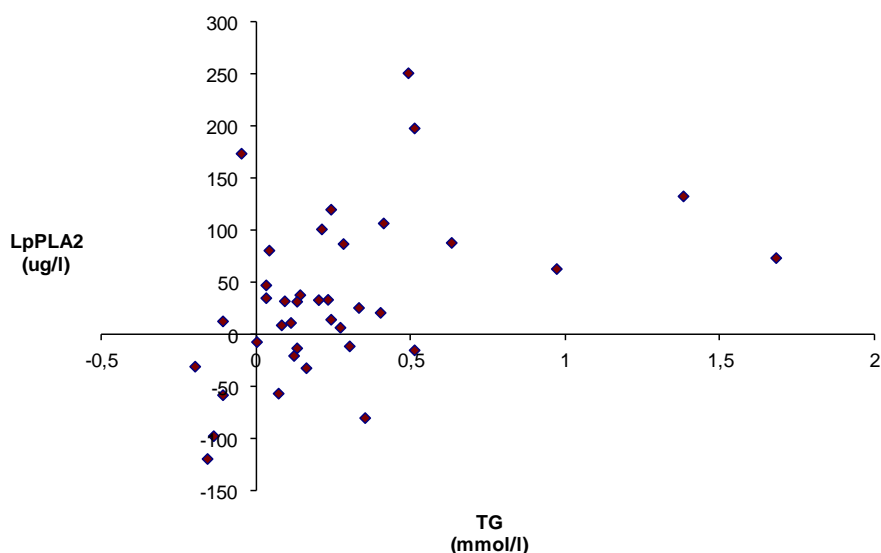
Námi naměřené hodnoty jsou obecně vyšší než hladiny dospělé (neobézní, nerizikové) populace, která se udává kolem 150 ng/ml.

Na našem sledování lze dokumentovat asociaci zvýšených hladin Lp-PLA, jakožto markeru akcelerovaných endotelových změn u rizikové skupiny obézních dětí, a její regresi po dietních a režimových opatřeních se zlepšením metabolických ukazatelů a Lp-LPA2. Podobně korelace změn Lp-LPA2 s hladinou TG a sice

statisticky nevýznamná, ale naznačená v trendu asociace hladin Lp-LPA2 s hladinou apo B, odpovídá poklesu rizikového aterosklerotického profilu jedince v podobě velice denzních malých LDL-částic a právě endotelových změn. Pouze naznačená korelace změn Lp-LPA2 a apo B bez statistické významnosti je pravděpodobně dána velikostí našeho souboru.

Lze tedy shrnout, že Lp-LPA2 může být kandidátním markerem endotelového poškození u rizikových pacientů s rizikovým metabolickým profilem již v dětském věku.

Graf č. 1 Korelace změny hodnoty Lp-PLA2 a TG ($p < 0,05$) během redukce



Původní práce

2.4.4 Apo A5

Jak je popsáno v předcházejícím textu, hladiny triglyceridů jsou dány jednak zevním prostředím, a jednak jsou geneticky determinovány, zejména různými holotypy u apo A5. Ze základního souboru byl vybrán soubor 357 dětí, u kterých byla dostupná sledovaná data. Soubor tvořily děti ve věku $13,7 \pm 4,9$ roku a BMI 31 ± 5 . Při vstupu do studie byly zjištěny asociace haplotypů APOA5 s plazmatickými hladinami TG ($p < 0,002$ pro haplotypy, $p = 0,08$ pro Ser19 > Trp a $p < 0,01$ pro T-1131 > C). Prevalence jednotlivých APOA5 genotypů u obézních dětí byla srovnatelná s reprezentativním vzorkem české dospělé populace (studie MONICA, 2559 dospělých). Zjistili jsme identické frekvence C-1131 (14,7 vs. 15,4 % MONICA populace, $P = 0,72$) a stejně u nositelů Trp19 (14,0 % ve studijní skupině oproti 14,1 % v MONICA, $P = 0,97$). Tento výsledek nepodporuje myšlenku, že APOA5 polymorfizmy by mohly hrát důležitou roli v genetické determinaci obezity. Zajímavé bylo zjištění, že nositelé nejméně jedné APOA5 alely ($n = 85$, C-1131 anebo Trp19) redukuje jejich BMI o něco více ($31,2 \pm 4,2 \rightarrow 28,7 \pm 3,9$ kg/m², $p = 0,08$ oproti jedincům nenositelům těchto alel ($n = 243$, $30,5 \pm 4,6 \rightarrow 28,3 \pm 4,3$ kg/m²).

Podobně přítomnost alespoň jedné minor APOA5 alely snižuje jejich plazmatické hladiny TG výrazněji (od $1,25 \pm 0,63$ po $0,85 \pm 0,32$ mmol/l, $p < 0,005$ rozdíl mezi nositeli/nenositeli) v porovnání s homozygoty pro major alely (od $1,00 \pm 0,46$ po $0,80 \pm 0,31$ mmol/l).

Původní práce

2.4.5. Aterogenní index plazmy, HOMA-IR, poměr apo B/apo A1

Tak, jak bylo popsáno opakovaně v předchozích kapitolách, prevalence kardiometabolických rizikových faktorů v dětství enormě narůstá. Nicméně u dětí nejsou podobně jako v dospělé populaci plně vyjádřeny sledované rizikové faktory, jako je hodnota celkového a LDL-cholesterolu, triglyceridů a nízká hladina HDL-cholesterolu. Proto je vhodné definovat jednoduchý ukazatel, který stratifikuje kardiometabolické riziko daného jedince. Nabízeným řešením je stanovení poměru apolipoproteinu A ku apolipoproteinu B. Tento poměr vyjadřuje rizikovost malých denzních LDL-částic v podobě apolipoproteinu B a protektivitu HDL-částic v podobě apolipoproteinu A.

Dalším ideálním „zpřesňujícím“ faktorem určujícím kardiometabolické riziko pacienta je HOMA-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance).

Pravděpodobně jedním z nejpřesnějších ukazatelů kardiometabolického rizika je aterogenní index plazmy Dr. Dobiášové (AIP). Tento index odráží skutečné metabolicko lipidové riziko daného jedince, jelikož reflektuje poměr triglyceridů a HDL-cholesterolu.

Do tohoto sledování bylo vybráno 309 dětí (194 dívek a 15 chlapců) ve věku 8–15 let s nadváhou či obezitou, definovými nad 85. respektive 95. percentil.

Po statistickém zpracování dat souboru aterogenní index plazmy koreloval s hodnotou BMI, hladinou C-peptidu, inzulinu a HOMA-R, apolipoproteinu A1 a B a poměrem apo B/apo A1.

Čekávaně poměr apo B/apo A1 těsně koreloval s hodnotou celkového a LDL-cholesterolu a triglyceridů. HOMA-R signifikantně koreloval s obezitou, hladinou triglyceridů, HDL-cholesterolu a AIP. Při rozdělení spektra BMI dětí na

kvartily je jasně vyjádřen vzestup všech kardiometabolických ukazatelů rizika se vzestupnou tendencí, viz graf 1 v předcházejícím textu.

Nicméně pokud stratifikujeme děti do rizika dle hodnoty AIP, poté 84,7 % dívek a 74,1 % chlapců je v nízkém riziku (AIP pod 0,1), dále 10 % dívek a 12,1 % chlapců odpovídá střednímu riziku (AIP v rozmezí 0,11 a 0,21) a 5,3 % dívek a 13,8 chlapců je ve vysokém riziku (AIP nad 0,21) dle hodnoty AIP pro dospělé populaci, viz graf 2 v textu.

Vyjádřená hodnota aterogenního indexu plazmy odráží reálné hodnoty lipidového i glycidového metabolismu, kdy korelační koeficient mezi AIP a HOMA-IR je vysoký a to vstupně $r = 0,406$, výstupně: $r = 0,517$, $p < 0,0001$.

Vztah AIP a poměru apo B/apo A1 před a po intervenci byly velmi těsné ($p < 0,0001$) pravděpodobně vzhledem k faktu, že obě veličiny jsou odvislé od velikosti lipidových partikulí.

Je otázkou, zda děti v nejvyšším riziku dle AIP nemají riziko ještě vyšší při užití poměru TG/HDL-cholesterolu či poměru apo B/apo A1, 50 % těchto dětí spadá do 4. kvartilu dle BMI.

AIP, apoB/apoA1 a HOMA-IR jsou adekvátními ukazateli kardiometabolického rizika obézních dětí, resp. dětí s nadváhou.

Původní práce

2.5. Závěr a diskuze

Pokles váhy, BMI, obvodů a kožních řas je očekávaným výsledkem redukčních pobytů dětí. Přestože nebyla prováděna standardní doporučená antropometrická měření (4–7 antropometrických bodů), bylo dosaženo statisticky významných výsledků. Pozoruhodný je statisticky významný pokles ať systolického, tak i diastolického krevního tlaku a tepové frekvence. Výsledek je samozřejmě možno zpochybnit jednak nepřesností měření, a jednak zejména suspektním poklesem nervozity a strachu dětí z prováděných měření (při druhém měření již děti znaly prováděné procedury a vyšetřující kolektiv).

Pokles inzulínu je velmi pravděpodobně dán poklesem inzulínové rezistence, související s redukcí váhy dětí, ač na hladinu glykémie redukce váhy neměla vliv.

Pokles cholesterolemie a triglyceridemie byl dán dietní intervencí v jídelníčku dětí. Přes intenzivní pohybovou aktivitu nelze v takto krátkém časovém období očekávat statisticky významný vzestup HDL-cholesterolu, v našem souboru dokonce došlo ke statisticky významnému poklesu. Tento efekt byl pravděpodobně dán poklesem celkové cholesterolemie v krátkém čase po dietní intervenci. K vzestupu HDL-cholesterolu by bylo zapotřebí delší časové období pohybové intervence.

Pokles GGT, jako nepřímého ukazatele jaterní steatózy, by mohl být ukazatel redukce vývoje hepatosteatózy.

Při sledování poklesu tělesné hmotnosti byly zjištěny velké interindividuální rozdíly. V našem sledování jsme dokumentovali v odpovědi na režimová opatření významný vliv variant FTO a MC4R. Předchozí intervenční studie FTO rs1717817449 a MC4R rs17782313 polymorfizmů byly zaměřeny především na dospělou populaci.

V případě varianty FTO nejsou výsledky konzistentní a většině studií se nepodařilo odhalit důležitou roli variant FTO. Proto naše sledování prokazuje tedy jako první důležitou roli vlivů polymorfizmů FTO při změně BMI po intervenčním programu. V naší studii byly děti za relativně krátké časové období téměř izolovány v lázeňských zařízeních a množství prováděné fyzické aktivity bylo mnohem vyšší než v jiných studiích. Naše studie s 350 probandy je jednou z největších pediatrických studií.

Z předchozích studií je známo, že účinek varianty FTO na BMI je podobný bez ohledu na výchozí hodnotu BMI, každá „riskantní“ alela je spojena s 1,5/2 kg zvýšením tělesné hmotnosti. Prokázali jsme, že nosiči rizikové alely jsou sice náchylnější k nadváze, ale na druhou stranu dokáží lépe reagovat na intervence životního stylu a jejich negativní genetická predispozice může být překonána intenzivní změnou životního stylu.

Naše výsledky naznačují, že varianty rs17817449 v genu FTO a rs17782313 v genu MC4R mají potenciál výrazně ovlivnit reakci na pravidelnou fyzickou aktivitu při optimalizovaném energetickém příjmu u dětí jak individuálně, tak v interakci. Nositelé těchto variant vyžadují intenzivnější nebo delší terapii k dosažení stejného účinku.

LpPLA2 je kandidátem jako nový doplňkový marker rizika aterosklerózy. Kalorická restrikce spolu s cvičením vedla u obézních dětí k redukci hmotnosti spojené se signifikantním poklesem koncentrací Lp-PLA2, nicméně i tyto koncentrace zůstaly nad hodnotami nacházenými u zdravé dospělé populace. Možným vysvětlením je doba trvání intervence a nedostatečná redukce hmotnosti. Další sledování spojené s větším poklesem BMI by mohlo být spojené s větší redukcí koncentrací Lp-PLA2. Přesto naše studie prokázala jasný efekt rychlé redukce hmotnosti dané úpravou diety a fyzickou aktivitou na metabolické rizikové faktory

aterosklerózy spolu s markery subklinického zánětu. Rizikové faktory aterosklerózy jsou těsně spjaté s obezitou a mohou být přítomné již v dětství.

Data o sérových koncentracích Lp-PLA2 u dětí s normální hmotností chybí v dostupné literatuře, nicméně sledovaný soubor dětí vykazuje značně vyšší koncentrace ve srovnání se zdravou dospělou populací. Je možné se domnívat, že obezita v dětství ovlivňuje zánětlivou odpověď organismu výrazněji, než je tomu u dospělé populace, pravděpodobně vzhledem k citlivějšímu imunitnímu systému dětí.

Změny v koncentracích Lp-PLA2 po poklesu hmotnosti byly silně asociované s poklesem hladiny triglyceridů. Tato statisticky signifikantní asociace je zřejmě dána faktem, že vyšší hladiny plazmatických triglyceridů jsou spojené s větším zastoupením malých denzních LDL-částic, které vykazují nejvyšší afinitu k Lp-PLA2. Zjistili jsme také korelaci Lp-PLA2 s apo B, překvapivě pouze nesignifikantní, pravděpodobně vzhledem k menšímu počtu sledovaných jedinců.

V dětské populaci jsou k dispozici omezená data o znalosti vlivu variant APOA5. Některé práce uvádějí možný efekt variant T1259 > C APOA5 na rozvoj obezity. Naše práce studující dětské a dospívající obézní pacienty potvrzuje souvislost mezi haplotypy APOA5 a plazmatickou hladinou TG. Naše výsledky naznačují, že T-1131 > C Ser19 > Trp SNP jsou podobného významu. Prokázali jsme významný vliv APOA5 haplotypů na účinnost intenzivní a komplexní změny životního stylu. Toto genové prostředí vede k příznivějším změnám plazmatických koncentrací TG u jedinců s přítomnou minor alelou APOA5 ve srovnání s homozygoty. Je zajímavé, že po intervenci hladiny TG v plazmě byly téměř totožné u těchto skupin. Toto zjištění je velmi důležité, neboť opět naznačuje, že přinejmenším z části může být dopad negativních genetické predispozice překročen komplexní změnou životního stylu.

V dětské populaci není snadné jednoduše definovat rizikového jedince, resp. Jeho možný rizikový aterogenní potenciál konvenčními rizikovými faktory. Prokázali jsme, že ke kvantifikaci rizika je v tomto případě lepší použít jednoduché vypočtené ukazatele apo B/apo A1, aterogenní index plazmy dle Dr. Dobiášové a HOMA-IR. Tyto faktory jednak korelovaly s BMI dětí, a jednak byly významně zastoupeny v posledních kvartilech BMI, kde je rizikový profil dětí nejrizikovější a je pravděpodobně poddiagnostiván.

Výsledky ukazují, že nefarmakologická lázeňská léčba dětí se závažnými rizikovými faktory aterosklerózy je efektivní a je nedílnou součástí péče o děti s rizikem předčasné aterosklerózy.

Dále z práce jasně plyne, že dosud používaná stratifikace rizika dětí je nedostatečná, poddiagnostifická a použitím ať složitých genetických ukazatelů, tak i jednoduchých biochemických faktorů lze riziko lépe stratifikovat.

Nezanedbatelný je také efekt edukační, kdy si děti osvojí zdravé návyky, které si odnášejí i do domácího prostředí. Je nutné nadále vyhledávat rizikové skupiny dětí a dospělých (definované ať antropometrickými, laboratorními, či genetickými ukazateli), u kterých lze předpokládat časnou manifestaci aterosklerózy.

3. Literatura

Aberle J, Evans D, Beil FU, Seedorf U. A polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with weight loss after short-term diet. *Clin Genet* 2005; 68:152e4.

Albahrani A, Alkindi M, Marks E, et al. Lipoprotein(a): an independent risk factor for ischemic heart disease that is dependent on triglycerides in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2007; 6: 26 p.

Anderson PM, Butcher KE. Childhood obesity: trends and potential causes. *Future Child*. 2006 Spring;16(1): p. 19–45.

Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med* 2006; 26(4): p. 751–772.

Argaves KM, Korzansky KF. The atherogenic Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: p. 2170–2182.

Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986; 62(3): p. 249–257.

Assman G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: p. 1179–1184.

Baggio G, Donazzan S, Monti D, et al. Lp(a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factor. *FASEB J* 1998; 12: p. 433–437.

Baldo G, Giunco S, Kontothanassis D, et al. Different apoprotein(a) isoform proportions in serum and carotid plaque. *Atherosclerosis* 2007; 193(1): p. 177–185.

Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, mhigh-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109: p. 837–842.

Ballantyne M, Abate N, Juan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytytorin versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005; 149(3): p. 469–473.

Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE, Yu J, Funahashi H, Williams T, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cel*. 2005 Nov 4; 123(3): p. 493–505.

Bambauer R, Schiel R, Keller HE, et al. LDL apheresis in the treatment of two patients with coronary heart disease and extremely elevated lipoprotein(a) levels. *Artific organs* 1995; 20: p. 340–343.

Barre DE. The molecular nature and consequences of lipoprotein(a)'s association with platelets. *Protein Pept Lett* 2007; 14(9): p. 839–842.

Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P et al Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006; 259: p. 247–258.

Bayrak A, Aldemir DA, Bayrak T, et al. The effect of hormone replacement therapy on the levels of serum lipids, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2006 Aug; 274(5): p. 289–296.

Bays H. Existing and investigational combination drug therapy for HDL cholesterol. *Am J Cardiol* 2004; 90(Suppl): K30–K43.

- Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6: p. 221–234.
- Berg K, Dahlen G, Borresen AL. Lp(a) phenotypes, other lipoprotein parameters and a family history of coronary heart disease in middle-aged males. *Clin Genet* 1979; 16(5): p. 347–352.
- Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Patol Microbiol Scand* 1963; 59: p. 369–382.
- Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(12):2219–2226.
- Bikdeli B, Kalantarian S. Lipoprotein(a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121(2): e15 p.
- Bo A. Therapy for lowering lipoprotein(a) levels. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: p. 337–341.
- Boerwinkle E. Genetics of plasma lipoprotein(a) concentrations. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: p. 128–136.
- Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90 % of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90: p. 52–60.
- Boroumand MA, Rekabi V, Davoodi G, et al. Correlation between lipoprotein(a) serum concentration and severity of coronary artery stenosis in an Iranian population according to Gensini score. *Clin Biochem* 2008;41(3):117–120.
- Brazier L, Tiret L, Luc G, et al. Sequence polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene and their association with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. The ECTIM study. *Atherosclerosis* 1999; 144: p. 323–333.
- Brennan P, McKay J, Moore L, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Obesity and cancer: Mendelian randomization approach utilizing the FTO genotype. *Int J Epidemiol* 2009; 38: p. 971–975.
- Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am* 1984; 251: p. 58–66.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: p. 34–47.
- Buscaglia P, Gazzaruso C, Garzaniti A, et al. Lipoprotein(a), apolipoprotein(a) polymorphism, and insulin treatment in type II diabetes patient. *Diabetes Care* 1995; 18(8): p. 1202–1203.
- Cândido AP, Ferreira S, Lima AA, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor associated with ischemic heart disease: Ouro Preto Study. *Atherosclerosis* 2007; 191(2): p. 454–459.
- Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003 Aug;14(4):347-52.
- Canas JA, Swetten S, Balagopal PB. Biomarkers for cardiovascular risk in children. *Curr Opin Cardiol* 28: 2013; p. 103–114.
- Catalano M, Cortelazzo A, Yilmaz Y, et al. The LPA gene C93T polymorphism influences plasma lipoprotein(a) levels and is independently associated with susceptibility to peripheral arterial disease. *Clin Chim Acta* 2008; 387(1–2): p. 109–112.
- Cecil JE, Tavendale R, Wat P, Hetherington MM, Palmer CAN. An obesity-associated FTO gene variant increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008; 359: p. 2558–2566.
- Cicek H, Bayil S, Zer Y, et al. Comparison of lipoprotein(a) levels between elderly and middle-aged men with coronary artery disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1100: p. 179–184.

Cohen JC, Chiesa G, Hobbs HH. Sequence polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene-evidence for dissociation between apolipoprotein(a) size and plasma lipoprotein(a) levels. *J Clin Invest* 1993; 91: p. 1630–1636.

Cooke JP. The pathophysiology of peripheral arterial disease: rational targets for drug interven. *Vasc Med* 1997; 2: p. 227–230.

Corsini A, Bernini F, Quarato P, et al. Non-lipid related effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Cardiology* 1996; 87: p. 458–468.

Cremer P, Nagel D, Labrot B, et al. Lp(a) is predictor of myokard infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Incest* 1994; 24(7): p. 444–453.

Češka R, Vrablík M, Hořínek A. Familial defective apolipoprotein B-100: a lesson from homozygous and heterozygous patients. *Physiol Res* 2000; 49(Suppl. 1): p. S125–S130.

Češka R. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha : Triton, 2005.

Češka R, Krutská S, Kašná L, Šmelková G, Zlatohlávek L, Vrablík M. Hyperlipoproteinaemia and dyslipoproteinaemia II. Therapy: non-pharmacologica and pharmacological approaches. *Vnitr Lek* 2010; 56(7): p. 647–654.

Dada N, Kim NW, Wolfert RL. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2002 Jan; 2(1): p. 17–22.

Dahlen G, Ericson C, Furberg C. Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand* 1972; 531(Suppl.): p. 5–9.

Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008; 101: p. 51F–57F.

Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8(1): p. 1–21.

Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007; 39: p. 724–726.

Dlouha D, Suchanek P, Lanska V, Hubacek JA. Body mass index change in females after short-time life style intervention is not dependent on the FTO polymorphisms. *Physiol Res* 2011; 60: p. 199–202.

Dlouhá D, Suchánek P, Lánská V, Hubáček JA. Body mass index change in females after short-time life style intervention is not dependent on the FTO polymorphisms. *Physiol Res*. 2011;60(1):199-202.

Dlouhá D, Hubáček JA. FTO gene and his role in genetic determination of obesity. *Vnitr Lek* 2012; 58(3): p. 208–215.

Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem* 2001; 34: p. 583–588.

Doobiášová M, Frohlich J, Šedová M, Cheung MC, Brown BG. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res* 2011; 52: p. 566–571.

EAS. Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: p. 113–156.

EAS. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the EAS. *Eur Heart J* 1988; 9: p. 571–600.

Eaton DL, Fless GM. Partial amino acid sequence of apo(a) shows that it homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: p. 3224–3228.

Eichinger A, Nasreen A, Kim HJ, Skerra A. Structural insight into the dual ligand specificity and mode of high density lipoprotein association of apolipoprotein D. *J Biol Chem*. 2007 Oct 19; 282(42): p. 31068–31075.

Elovson J, Jacobs JC, Schumaker VN, Puppione DL. Molecular weights of apolipoprotein B obtained from human low density lipoprotein (apoprotein B-PI) and from rat very low density lipoprotein (apoprotein B-PIII). *Biochemistry* 1985; 24: p. 1569–1578.

Elshourbagy NA, Liao WS, Mahley RW, Taylor JM. Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: p. 203–207.

Emanuele E, Peros E, Minoretti P, et al. Relationship between apolipoprotein(a) size polymorphism and coronary heart disease in overweight subjects. *BMC Cardiovasc Disord* 2003; 3(12): 12 p.

Evans RW, Shpilberg O, Shaten BJ, et al. Prospective association of lipoprotein(a) concentrations and apo(a) size with coronary heart disease among men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: p. 51–57.

Fazio S. Recent insights into the pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia. *Trends Cardiovasc Med* 1993; 3: p. 191–196.

Folsom AR, Chamberlain A. Lipoprotein(a) and venous thromboembolism. *Am J Med* 2008; 121(2): e17 p.

Foody JM, Milberg JA, Pearce GL, Sprecher DL. Lipoprotein(a) associated with coronary artery disease in older women: age and gender analysis. *Atherosclerosis* 2000; 153(2): p. 445–451.

Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007; 150: p. 12–17.

Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276: p. 34–44, 94–103, 148–156, 215–224, 273–281.

Frohlich J, Dobiášová M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-C are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003; 49: p. 1873–1880.

Frohlich J, Dobiasova M, Adler L, Francis M. Gender differences in plasma levels of lipoprotein(a) in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Physiol Res* 2004; 53(5): p. 481–486.

Fruchart JC, Brewer HB Jr, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: p. 912–917.

Galetta F, Sampiarto T, Basta G, et al. Effects of simvastatin on blood levels of lipoprotein(a). *Minerva Med* 1995; 86: p. 299–303.

Gazzaruso C, Buscaglia P, Garzaniti A, et al. Lipoprotein(a) plasma concentrations, apolipoprotein(a) polymorphism and family history of coronary heart disease in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(2): p. 191–197.

Gazzaruso C, Buscaglia P, Garzaniti A, et al. Association of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary heart disease in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15(3): p. 227–235.

Genest J Jr, Jenner JL, McNamara JR, et al. Prevalence of lipoprotein(a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67(13): p. 1039–1145.

Getz GS, Vesselinovitch D, Wissler RW. A dynamic pathology of atherosclerosis. *Am J Med* 1969; 46: p. 657–673.

- Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc* 1999; 58(1): p. 163–169.
- Grundy SM Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: p. 1093–1100.
- Hajjar KA, Nachman RL. The role of Lp(a) in atherogenesis and thrombosis. *Ann Rev Med* 1996; 47: p. 423–442.
- Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 9: p. 567–578.
- Haupt A. Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(10): p. 1942–1945.
- Heberland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelmann AM. Malondialdehyde modification of lipoprotein(a) procedures avid uptake by human monocytemacrophages. *J Biol Chem* 1992; 267: p. 4143–4151.
- Henriksson P, Angelin B, Berglund L. Hormonal regulation of serum Lp(a) levels. Opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1992; 89: p. 1166–1171.
- Hernandez C, Francisco G, Charon P, Simo R. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetic Patients, A 10-year follow-up study. *Diabetes Care* 2005; 28: p. 931–933.
- Hixson JE, Britten ML, Manis GS, Rainwater DL. Apolipoprotein(a) isoform result from size differences in apo(a) mRNA in baboons. *J Biol Chem* 1989; 264: p. 6013–6016.
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 1: p. 545–548.
- Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: p. 225–236.
- Holmer SR, Hengstenberg C, Kraft HG, et al. Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107(5): p. 696–701.
- Horejsi B, Ceska R. Apolipoproteins and atherosclerosis. Apolipoprotein E and apolipoprotein(a) as candidate genes of premature development of atherosclerosis. *Physiol Res* 2000; 49(Suppl. 1): p. S63–S69.
- Hubacek JA. Apolipoprotein AV and triglyceridemia. Focus on the effects of the common variants. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: p. 897–902.
- Hubacek JA, Pitha J, Adamkova V, Lanska V, Poledne R. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index in males and postmenopausal females but not in premenopausal females. Czech post-MONICA and 3PMFs studies. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(4): p. 387–390.
- Hubacek JA, Stanek V, Gebauerová M, Pilipincová A, Dlouhá D, Poledne R, et al. A FTO variant and risk of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2010 Aug 5; 411(15–16): p. 1069–1072.
- Hubáček JA, Pikhart H, Peasey A, Kubínová R, Bobák M. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study. *Physiol Res* 2011; 60(1): p. 175–183.
- Hubacek JA. Eat less and exercise more - is it really enough to knock down the obesity pandemic? *Physiol Res* 2009; 58(Suppl. 1): S1–6.
- Hubacek JA, Viklicky O, Dlouha D, Bloudickova S, Kubinova R, Peasey A, et al. The FTO gene polymorphism is associated with end-stage renal disease: two large independent case-control studies in a general population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: p. 1030–1034.

Hubacek JA, Adamkova V, Vrablik M, Kadlecova M, Zicha J, Kunes J, et al. Apolipoprotein A5 in health and disease. *Physiol Res* 2009; 58(Suppl. 2): S101e9.

Huttunen JK, Lansimies E, Voutilainen E, et al. Effect of moderate physical exercise on serum lipoproteins. A controlled clinical trial with special reference to serum high density lipoproteins. *Circulation* 1979; 60: p. 1220–1229.

Chae JS, Kim OY, Paik JK, Kang R, Seo WJ, Jeong TS, et al Association of Lp-PLA(2) activity and LDL size with interleukin-6, an inflammatory cytokine and oxidized LDL, a marker of oxidative stress, in women with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2011; 218: p. 499–506.

Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidaemia (Secondary hyperlipidaemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: p. 259–278.

Chopra R, Saramma JG, Mary J, Rebecca A. Lipoprotein(a) as a risk factor for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55(3): p. 195–198.

Illingworth DR, Bacon S. Treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia with lipid-lowering drugs. *Arteriosclerosis* 1989; (Suppl. I I): p. I121–I123.

Jacobs RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(Suppl.): p. S985–S990.

Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos EJ. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab Med* 2006; 26: p. 847–870.

Juonala M, Viikari JS, Kahonen M, et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young. *Finns study. J Am Coll Cardiol* 2008; 52: p. 293–299.

Kalina Á, Császár A, Füst G, et al. The association of serum lipoprotein(a) levels, apolipoprotein(a) size and (TTTTA)_n polymorphism with coronary heart disease. *Clinica Chimica Acta* 2001; 309: p. 45–51.

Karnik S, Kanekar A. Childhood obesity: a global public health crisis. *Int J Prev Med* 2012 Jan; 3(1): p. 1–7.

Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971 Jan; 74(1): p. 1–12.

Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: p. 21–48.

Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Tromb Vais Biol* 2003; 23: p. 434–439.

Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41(Suppl. I): p. I1–I21.

Kobzová J, Vignerová J, Bláha P, Krejčovský L, Riedlová J. The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Centr Eur Public Health* 2004; 12: p. 126–130.

Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB. Lipoprotein(a) inhibits the generation of transforming growth factor beta: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol* 1991; 113: p. 1439–1445.

Koschinsky ML, Cote GP, Gabel B, van Der Hoek ZZ. Identification of the cysteine residue in apo(a) that mediates extracellular coupling with apo B-100. *J Biochem* 1993; 268: p. 1819–1825.

Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15(2): p. 167–174.

Koschinsky ML. Novel insights into Lp(a) physiology and pathogenicity: more questions than answers? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006; 6(4): p. 267–278.

- Kostner KM, Kostner GM. Therapy of hyper-Lp(a). *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: p. 519–536.
- Kraft HG, Köchl S, Menzel HJ, et al. The apolipoprotein(a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein(a) concentration. *Hum Genet* 1992; 90: p. 220–230.
- Kraft HG, Menzel HJ. Changes of genetics apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation: Complication for apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest* 1989; 83: p. 137–142.
- Kraft HG, Windegger M, Menzel HJ, Utermann G. Significant impact of the +93 C/T polymorphism in the apolipoprotein(a) gene on Lp(a) concentrations in Africans but not in Caucasians: confounding effect of linkage disequilibrium. *Hum Mol Genet* 1998; 7: p. 257–264.
- Krempler F, Kostner GM, Bolzano K. Turnover of lipoprotein(a) in man. *J Clin Invest* 1980;62:1483–1490.
- Kunešová M, Vignerová J, Pařízková J, Procházka B, Braunerová R, Riedlová J, et al. Long term changes in prevalence of overweight and obesity in Czech 7-year-old children: evaluation of different cut-off criteria of childhood obesity. *Obes Rev.* 2011 Jul;12(7):483-91.
- Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M: Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: p. 100–106.
- Lackner C, Boerwinkle E, Leffert C, et al. Molecular basis of apo(a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Invest* 1991; 87: p. 2153–2161.
- Lackner C, Cohen JC, Hobs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet* 1993; 2: p. 933–940.
- Lavi S, Lavi R, McConnell JP, et al Lipoprotein-associated phospholipase A2 : review of its role as a marker and a potential participant in coronary endothelial dysfunction. *Mol Diagn Ther* 2007; 11: p. 219–226.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: p. 1135–1143.
- Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA, et al. Increased serum levels of lipoprotein(a) correlated with the severity of coronary artery disease in patients submitted to angiography. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(3): p. 260–266.
- Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: p. 351–364.
- Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): An emerging Cardiovascular Risk Factor. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40(1): p. 1–42.
- Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34: p. 18–28.
- Logue J, Sattar N. Childhood obesity: a ticking time bomb for cardiovascular disease? *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: p. 174–178.
- Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008 Jun; 40(6): p. 768–75.
- Maca T, Mlekusch W, Doweik L, Budinsky AC, Bischof M, Minar E, Schillinger M. Influence and interaction of diabetes and lipoprotein (a) serum levels on mortality of patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest* 2007 Mar; 37(3): p. 180–186.
- Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240: p. 622–630.
- Malík J, Melenovský V, Wichterle D. Function and dysfunction of the endothelium. *Cas Lek Ces* 2000; 139(7): p. 197–202.

- Mansikkaniemi K, Juonala M, Taimela S, Hirvensalo M, Telama R, Huupponen R, et al. Cross-sectional associations between physical activity and selected coronary heart disease risk factors in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2011.
- Marburger C, Hambrecht R, Niebauer J, et al. Association between lipoprotein(a) and progression of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1994; 73(11): p. 742–746.
- Marcovina SM, Koschinsky ML. A critical evaluation of the role of Lp(a) in cardiovascular disease: Can Lp(a) be useful in risk assessment? *Semin Vasc Med* 2000; 2(3): p. 335–344.
- Marcovina SM, Alberts JJ, Wijsman E, et al. Differences in Lp(a) concentrations and apo(a) polymorphism between Black and White Americans. *J Lipid Res* 1996; 37: p. 2569–2585.
- Meriño-Ibarra E, Puzo J, Jarauta E, et al. Hyperlipoproteinaemia(a) is a common cause of autosomal dominant hypercholesterolaemia. *J Inher Metab Dis* 2007; 30(6): p. 970–977.
- Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lp(a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000; 53: p. 487–496.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for DNA extraction from human nucleated cells. *Nucl Acid Res* 1988; 16: 1215 p.
- Miner SE, Hegele RA, Sparkes J, et al. Homocystein, Lp(a) levels and restenosis after PTCA: a prospective study. *Am Heart J* 2000; 140: p. 272–278.
- Moliterno DJ, Jokinen EV, Miserez AR, et al. No association between plasma lipoprotein(a) concentration and the presence or absence of coronary atherosclerosis in African-Americans. *Arterioscler Tromb BASF Biol* 1995; 15(7): p. 850–855.
- Moon JY, Kwon HM, Kwon SW, et al. Lipoprotein(a) and LDL particle size are related to the severity of coronary artery disease. *Cardiology* 2007; 108(4): p. 282–289.
- Morrisett JD, Gaubatz JW, Knapp RD, Guevara JG Jr. Structural properties of apo(a): a major apoprotein of human lipoprotein(a). In *lipoprotein(a)* edited by Scanu A. *J Lipid Res* 2001 Dec; 42(12): p. 2058–2068.
- Morrisett JD. Lipoprotein(a): structure, metabolism and epidemiology. *Plasma lipoproteins*. Elsevier Sci Publ 1987; 84: p. 129–152.
- Morrisett JD. The role of lipoprotein(a) in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(3): p. 234–250.
- Motykova E, Zlatohlavek L, Prusikova M, Lanska V, Ceska R, Vasickova L, et al. Lifestyle modification induced weight loss and changes of cardiometabolic risk factors including lowering of inflammatory response in obese children. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32 (Suppl. 2): p. 55–59.
- Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M, Hiraga T, Oka J, Shimada M, Igarashi T. Impact of markedly elevated serum lipoprotein(a) levels (> or = 100 mg/dL) on the risk of coronary heart disease. *Metabolism* 2007; 56(9): p. 1187–1191.
- Murguía-Romero M, Jimenez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, insulin resistance, and cardio-metabolic risk in young men and women. *J Lipid Res* 2013; 54: p. 2795–2799.
- Musso C, Graffigna M, Soutelo J, et al. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: p. 229–234.
- Nacman RL. Thrombosis and atherogenesis, molecular connections. *Circulation* 1992; 96: p. 2485–2487.

Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Büchele G, Kroke A, Zöllner I, et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren: results from a large survey in southwest Germany. *Clin Chem* 2008; 54: p. 317–325.

NCEP: Summary of the second report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults /Adult treatment panel II/. *JAMA* 1993; 269: p. 3015–3023.

Nieminen MS, Mattila KJ, Aalto-Setälä K, et al. Lipoproteins and their genetic variation in subject with and without angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(1): p. 58–59.

Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, et al. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2006; 37(6): p. 1407–1412.

Onat A, Can G, Kaya H, Hergenc G. Atherogenic index of plasma (log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010; 4: p. 89–98.

Osseward ME, Dallinga-Thie GM, Bots ML, et al. Treatment with hormone replacement therapy lowers remnant lipoprotein particles in healthy postmenopausal women: result from a randomized trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(5): p. 376–382.

Pacifico L, Anania C, Martino F, Poggiogalle E, Chiarelli F, Arca M, et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: p. 455–466.

Parlavecchia M, Panchaldi A, Taramelli R, et al. Evidence that apolipoprotein(a) phenotype is a risk factor for coronary artery disease in men < 55 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 74(4): p. 346–351.

Parra HJ, Mezdoor H, Cachera C. Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Chem* 1987; 33: 721 p.

Paultre F, Pearson TA, Weil HF, et al. High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and white men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(12): p. 2619–2624.

Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: meta-analysis. *BMC Med* 2011 Jun 8; 9: 71. doi: 10.1186/1741-7015-9-71.

Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Krauss RM, Rubin EM, Cohen JC. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 3031e8.

Philips ML, Lumbert AV, et al. Physical properties of recombinant apo(a) and its association with LDL to form an Lp(a)-like complex. *Biochem* 1993; 32: p. 3722–3728.

Pieper JA. Understanding niacin formulations. *Am J Manager Care* 2000; 8(Suppl. 12): p. S308–S314.

Puckey LH, Lawn RM, Knight BL. Polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene and their relationship to allele size and plasma lipoprotein(a) concentration. *Hum Mol Genet* 1997; 6: p. 1099–1107.

Rajappa M, Sridhar MG, Balachander J, Sethuraman KR. Lipoprotein(a) and comprehensive lipid tetrad index as a marker for coronary artery disease in NIDDM patients in South India. *Clin Chim Acta* 2006; 372(1–2): p. 70–75.

Rankinen T, Roth SM, Bray MS, Loos R, Pérusse L, Wolfarth B, et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 May; 42(5): p. 835–846.

Ramharack R, Spahi MA, Nicka GW, et al. Gemfibrozil significantly lowers cynomolgus monkey plasma lipoprotein(a)-protein and liver apolipoprotein(a) mRNA levels. *J Lipids Res* 1995; 36: p. 1294–1304.

Ranga GS, Kalra OP, Tandon H, et al. Effect of aspirin on lipoprotein(a) in patients with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16(5): p. 220–224.

- Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(8):1015–1021.
- Rašlová K, Dobiášová M, Hubáček JA et al.: Association of metabolic and genetic factors with cholesterol esterification rate in HDL plasma and atherogenic index of plasma in a 40 years old slovak population. *Physiol Res* 60: 785-795, 2011.
- Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: p. 1754–1759.
- Redgrave TG. Chylomikron Metabolism. *Biochem Soc Trans* 2004; 32(1): p. 79–82.
- Rendo T, Moleres A, Marti Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts* 2009; 2(6): p. 393–399.
- Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634e9 p.
- Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the cause the atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: p. 2–4.
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270(18): p. 2195–2219.
- Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: Physicians Health Study. *Clin Chem* 2004; 50(8): p. 1364–1371.
- Rosengren A, Wilhelmsen L, Ericsson E, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population Hample of modele aged men. *BMJ* 1990; 301(6763): p. 1248–1251.
- Ruotolo G, Zoppo A, Parlavecchia M, et al. Apolipoprotein(a) levels in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1991; 28(2): p. 158–161.
- Sacks FM. The Role of HDL cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease. Expert group recommendation. *Am J Cardiol* 2002; 90: p. 139–143.
- Sanchez-Moreno COordova's JM, Smith CE, Baraza JC, Lee YC, Garaulet M. APOA5 gene variation interacts with dietary fat intake to modulate obesity and circulating triglycerides in a Mediterranean population. *J Nutr* 2011; 141: 380e5 p.
- Santica MM, Morriset JD. Structure and metabolism of lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: p. 136–145.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: p. 1383–1389.
- Seed M, O'Connor B, Perombelon N, et al. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993; 101: p. 61–68.
- Seegers W, Hirschholrn K, Burnett L, et al. Basic enzymology of blood coagulation. *Science* 1965; 149: p. 303–304.
- Sechi LA, Kronenberg F, De Carli S, et al. Association of serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) size polymorphism with target-organ damage in arterial Hypertension. *JAMA* 1997; 277(21): p. 1689–1695.
- Sellers EA, Singh GR, Sayers SM. Apo-B/AI ratio identifies cardiovascular risk in childhood: the Australian Aboriginal Birth Cohort study. *Diab Vasc Dis Res* 6: 94-99, 2009

- Seman LJ, DeLuca C, Jener JL, et al. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; 45: p. 1039–1046.
- Serdar A, Yeşilbursa D, Serdar Z. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease in women and elderly patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1(4): p. 259–263.
- Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US nondiabetic subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: p. 2637–2643.
- Shai I, Manson JE, Rifai A, et al. A prospective study of lipoprotein(a) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005b; 48(12): p. 2691–2692.
- Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? *Eur Heart J* 2005a; 26(16): p. 1633–1639.
- Shaw J. Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(Suppl. 9): p. 7–15.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *New Engl J Med* 1995; 333: p. 1301–1307.
- Schumaker VN, Phillips ML, Chatterton JE. Apolipoprotein B and low-density lipoprotein structure: implications for biosynthesis of triglyceride-rich lipoproteins. In: JT Edsall, FM Richards, DS Eisenberg (eds). *Advances in Protein Chemistry*. San Diego : CB Anfinsen, Calif. Academic Press Inc., 1994; p. 205–248.
- Simons LA. Lipoprotein(a): important risk factor or passing fashion? *Med J Aust* 1993; 158(8): p. 512–514.
- Sines J, Rothnagel R, van Heel M, et al. Electron cryomicroscopy and digital image processing of Lp(a). *Chem Phys Lipids* 1994; 67/68: p. 81–89.
- Solhpour A, Parkhideh S, Sarrafzadegan N, et al. Levels of lipids and apolipoproteins in three cultures. *Atherosclerosis* 2009; 207: p. 200–207.
- Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein(a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007; 38(6): p. 1959–1966.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256: p. 2823–2828.
- Stary HC, Chandler B, Glagov S, et al. A definition of initial fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: p. 2462–2478.
- Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: p. 1177–1178.
- Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* 1996; p. 463–474.
- Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157(11): p. 2609–2615.
- Sulcova J, Hill M, Masek Z, et al. Effects of transdermal application of 7-oxo-DHEA on the levels of steroid hormones, gonadotropins and lipids in healthy men. *Physiol Res* 2001; 50: p. 9–18.
- Suzuki K, Kuriama M, Saito T, Ichinose A. Plasma lipoprotein(a) levels and expression of the apolipoprotein(a) gene are dependent on the nucleotide polymorphisms in its 5'-flanking region. *J Clin Invest* 1997; 99(6): p. 1361–1366.

- Suzuki T, Suda S, Ohuchi M, et al. Elevated Lp(a) levels. *Nippon Rinsho* 2007; 65(Suppl. 7): p. 348–353.
- Šamánek M, Urbanová Z. Occurrence of overweight and obesity in 7,427 Czech children examined in 2006 (in Czech). *Čes-slov Pediat* 2008; 63: p. 120–126.
- Šobra J. Dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů. In: Hyánek J, et al. *Dědičné metabolické poruchy*. Praha : Avicenum, 1991.
- Šobra J. *Familární hypercholesterolemická xanthomatosa*. Praha : Avicenum, 1970; 166 s.
- Tan MH, Johns D, Glazer NB. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. *Clin Chem* 2004; 50: p. 1184–1188.
- Tamura A, Waranabe T, Mikuriya Y, Nasu M. Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J* 1995; 74(4): p. 365–369.
- Taskinen MR, Nikkila EA. Effects of acipimox on serum lipids, lipoproteins and lipolytic enzymes in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1988; 69: p. 249–255.
- Thompson GR, Wilson PW. *Coronary risk factors and their assessment*. London : Science Press Ltd., 1992.
- Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006; 259: p. 481–492.
- Trommsdorf M, Köchl S, Lingenhel A, et al. A pentanucleotide repeat polymorphism in the 5' control region of the apolipoprotein(a) gene is associated with lipoprotein(a) plasma concentration in Caucasians. *J Clin Invest* 1995; 96: p. 150–157.
- Urbina EM, Khoury PR, Mccoy CE, et al. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr* 2011; 158: p. 715–721.
- Utermann G. Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *Am Heart J* 1987; 113: p. 443–440.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: p. 1387–1397.
- Vaverková H, Soška V, Rosolová H, et al. Czech Atherosclerosis Society: Czech Atherosclerosis Society Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias in adults. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): p. 181–187.
- Veniant MM, Nielsen LB, Boren J, Young SG. Lipoproteins containing apolipoprotein B-100 are secreted by the heart. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: p. 103–107.
- von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, et al. Increased lipoprotein(a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000; 96: p. 3364–3368.
- Vormittag R, Vukovich T, Stain M, et al. Lipoprotein(a) in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Res* 2007; 120(1): p. 15–20.
- Vrablík M, Češka R, Bretšnajdrová A, et al. Dieta při hyperlipoproteinemii. *DMEV* 1999; 3: s. 143–148.
- Vucković B, Derić M. Lipoprotein(a): a link between thrombogenesis and atherogenesis. *Med Pregl* 2007; 60(1–2): p. 37–41.
- Wakabayashi I, Masuda H. Lipoprotein(a) as a determinant of arterial stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2006; 373(1–2): p. 127–131.

Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: p. 2026–2033.

Watts GF, Mazurkiewicz JC, Tonge K, et al. Lipoprotein(a) as a determinant of the severity of angiographically defined carotid atherosclerosis. *QJM* 1995; 88(5): p. 321–326.

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: p. 2362–2374.

Weisgraber KH, Rall SC Jr, Mahley RW. Human apoprotein E heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apoE isoforms. *J Biol Chem* 1981; 260: p. 6240–6247.

White AL, Hixson JE. Molecular basis for null Lp(a) phenotypes and influence of apo(a) size on plasma Lp(a) level in the baboon. *J Biol Chem* 2000; 269(46): p. 28716–28723.

Wu JH, Lee IN. Studies of apolipoprotein(a) promoter from subjects with different plasma lipoprotein(a) concentrations. *Clin Biochem* 2003; 36(4): p. 241–246.

Yano Y, Shimokawa K, Okada Y, Noma A. Immunolocalization of Lp(a) in wounded tissues. *J Histochem Cytochem* 1997; 45: p. 559–568.

Yhigsi AA-R, Higazi AA-R, Lavi E, Bdeir K, et al. Defensin stimulated the binding of Lp(a) to human vascular endothelial and smooth muscle cells. *Blood* 1987; 12: p. 4290–4298.

Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: Biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: p. 923–931.

Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, Macphee C. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem* 2006 Sep; 52(9): p. 1645–1650.

Zidkova K, Kebrdlova V, Zlatohlavek L, Ceska R. Detection of variability in apo(a) gene transcription regulatory sequences using the DGGE method. *Clin Chim Acta* 2007; 376(1–2): p. 77–81.

Zídková K, Zlatohlávek L, Češka R. Variability in apo(a) gene regulatory sequences, compound genotypes, and association with Lp(a) plasma levels. *Clin Biochem* 2007; 40(11): p. 802–805.

Zimmermann E, Kring SI, Berentzen TL, Holst C, Pers TH, Hansen T, et al. Fatness-associated FTO gene variant increases mortality independent of fatness - in cohorts of Danish men. *PLoS One* 2009; 4: e4428 p.

Zlatohlávek L, Urbanová Z, Vrablík M, Prusíková M, Češka R. Monitoring atherosclerotic factors in obese children. *Cesk-Slov Pediatr* 2011; 66(3): p. 153–156.

Zlatohlavek L, Vrablik M, Motykova E, Ceska R, Vasickova L, Dlouha D, et al. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. *Clin Biochem* 2013 Mar; 46(4–5): p. 313–316.

Zlatohlavek L, Vrablik M, Ceska R, Adamkova V, Urbanova Z, Prusikova M, et al. APOA5 haplotypes determine triglyceride decrease after lifestyle induced weight loss in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012 Sep; 22(9): p. e22–23.

Zlatohlávek L, Zídková K, Vrablík M. Lipoprotein(a). *Vnitř Lék* 2007; 53(4): s. 434–440.

Zysow BR, Lindahl GE, Wade DP, et al. C/T polymorphism in the 5'untranslated region of the apolipoprotein(a) gene introduces an upstream ATG and reduces in vitro translation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: p. 58–64.

4. Literatura autora

4.1. Monografie:

Sucharda P, Zlatohlávek L. Základy klinické medicíny. Praha : Karolinum, 2015.

Zlatohlávek L. a kolektiv Klinická dietologie a výživa. Praha : Current Media, 2016.

4.2. Publikace s IF jako hlavní autor:

Zlatohlávek L, Zídková K, Vrablík M, Haas T, Prusíková M, Svobodová H, Češka R. Lipoprotein(a) and Its Position among Other Risk Factors of Atherosclerosis. [původní článek]. Physiological Research 2008; 57: 5, s. 777–783. ISSN 0862-8408. IF: 1,653.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Češka R, Adámková V, Urbanová Z, Prusíková M, Vašíčková L, Hubáček JA. APOA5 haplotypes determine triglyceride decrease after lifestyle induced weight loss in children. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2012; 22(9): E22-E23. ISSN 0939-4753. IF = 3,978.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Grauová B, Motyková E, Češka R. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. Neuroendocrinology Letters 2012, 33(suppl. 2): p. 98–101. ISSN 0172-780X. IF = 0,932.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Motyková E, Češka R, Vašíčková L, Douhá D, Hubáček JA. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. Clinical Biochemistry 2013, 46(4–5): p. 313–316. ISSN 0009-9120. IF = 2,229.

Zlatohlávek L, Hubáček JA, Vrablík M, Pejšová H, Lánská V, Češka R. Impact of physical activity and dietary measures on the biochemical and anthropometric parameters in obese children. Is there any genetic predisposition? Cent Eur J Public Health, Suppl. 2015; 22: p. S6–S11, IF: 0,525.

4.3. Ostatní publikace s IF:

Hubacek JA, Horinek A, Skodova Z, et al. Hypertriglyceridemia: interaction between APOE and APOAV variants. Clin Chem 2005; 51(7): p. 1311–1313. IF: 7,717.

Hubáček JA, Adámková V, Lánská V, Dlouhá D, Rynekrová J, Zlatohlávek L, Prusíková M, Češka R, Vrablík M. Variant within CELSR2/PSRC1/SORT1, but not within CILP2/PBX4, PCSK9 and APOB genes, has a potential to influence statin

treatment efficacy. *Journal of Applied Biomedicine* 2012; 10(1), p. 19–28. ISSN 1214-021X. IF = 0,978.

Hubáček JA, Douhá D, Adámková V et al. SLCO1B1 Polymorphism is not associated with Risk of Statin-Induced Myalgia/Myopathy in a Czech Population. *Medical science monitor* 2015; 21: p. 1454–1459. IF: 1,403.

Motýková E, Zlatohlávek L, Prusíková M, Lánská V, Češka R, Vašíčková L, Vrablík M. Lifestyle modification induced weight loss and changes of cardiometabolic risk factors including lowering of inflammatory response in obese children. *Neuroendocrinology Letters* 2011; 32(Suppl. 2), p. 55–59. ISSN 0172-780X. IF = 1,56.

Vevera J, Fišar Z, Nekovářová T, Vrablík M, Zlatohlávek L, Hroudová J, Singh J, Raboch J, Valeš K. Statin-induced changes in mitochondrial respiration in blood platelets in rats and human with dyslipidemia. *Physiol Res* 2016 Jul 15; PMID: 27429121, IF: 1,618.

Vrablík M, Prusíková M, Šnejdrlová M, Zlatohlávek L. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease risk: Do we understand the relationship? *Physiological Research* 2009; 58(Suppl. 1): p. S19-S26. ISSN 0862-8408. IF = 2,575.

Vrablík M, Hubáček JA, Dlouhá D, Lánská V, Rynekrová J, Zlatohlávek L, Prusíková M, Češka R, Adámková V. Impact of variants within seven candidate genes on statin treatment efficacy. *Physiological Research* 2012; 61(6): p. 609–617. ISSN 0862-8408. IF = 1,531.

Vrablík M, Zlatohlávek L, Štulc T, Adámková V, Prusíková M, Schwarzová L, Hubáček JA, Češka R. Statin-Associated Myopathy: From Genetic Predisposition to Clinical Management. *Physiological Research* 2014; 63(Suppl. 3): p. S327-S334. ISSN 0862-8408. IF = 1,487.

Vrablík M, Dobiášová M, Zlatohlávek L, Urbanová Z, Češka R. Biomarkers of Cardiometabolic Risk in Obese/Overweight Children: Effect of Lifestyle Intervention. *Physiological Research* 2014; 63(6): p. 743–752. ISSN 0862-8408. IF = 1,487.

Šnejdrlová M, Kalvach Z, Topinková E, Vrablík M, Procházková R, Kvasilová M, Lánská V, Zlatohlávek L, Prusíková M, Češka R. APOE polymorphism as a potential determinant of functional fitness in the elderly regardless of nutritional status. *Neuroendocrinology Letters* 2011; 32(Suppl. 2): p. 51–54. ISSN 0172-780X. IF = 1,296.

Zídková K, Zlatohlávek L, Češka R. Variability in apo(a) gene regulatory sequences, compound genotypes, and association with Lp(a) plasma levels. Clin Biochem 2007; 40(11): p. 802–805. IF: 1,926.

Zídková K, Kebrdlová V, Zlatohlávek L, Češka R. Detection of variability in apo(a) gene transcription regulatory sequences using the DGGE method. Clin Chim Acta 2007; 376(1–2): p. 77–81. IF: 2,96.

4.4. Ostatní publikace:

Zlatohlávek L. Medi-kvíz s Medicínou po promoci. [kazuistika] Medicína po promoci 2008; 9(5): s. 88-89, ISSN 1212-9445.

Zlatohlávek L, Holaj R, Vrablík M, Češka R. Heslo – čím níže, tím lépe – skutečně platí [kazuistika]. Kardiologie v primární péči 2008; 3(2): s. 72–73, ISSN 1802-1379.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Češka R. Léčba arteriální hypertenze u pacientů s dyslipidemií. Farmakoterapie 2010; 6(4): s. 433–437. ISSN 1801-1209.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Tvrdíková J, Češka R. Tuhy v dietě – kvalita nebo kvantita? Medicína po promoci 2010; 11(1): s. 65–68. ISSN 1212-9445.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Češka R. Hypolipidemická terapie v rukou praktického lékaře. Medicína pro praxi 2011; 8(7 a 8): s. 316–320. ISSN 1214-8687.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Češka R. Význam hypolipidemické terapie. Zdravotnické noviny - příloha Lékařské listy 2011; 60(7): s. 17–19. ISSN 0044-1996.

Zlatohlávek L, Urbanová Z, Vrablík M, Prusíková M, Češka R. Sledování faktorů aterosklerózy u obézních dětí. Čes-slov Pediat 2011; 66(3): s. 153–156.

Zlatohlávek L. Jak optimalizovat hladinu HDL-cholesterolu? Interní medicína pro praxi 2012; 14(2): s. 83–84. ISSN 1212-7299.

Zlatohlávek L, Češka R. Ovlivní podávání redukované formy koenzymu Q10 statinovou myopatií? Kardiologická revue 2012; 14(4): s. 273–276. ISSN 1212-4540.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Urbanová Z, Pejšová H, Hubáček JA, Češka R. Nefarmakologická léčba – výsledky z Poděbrad. Vnitřní lékařství 2014; 60(11): s. 958–962. ISSN 0042-773X.

Zlatohlávek L, Svačina Š. Dieta u HLP a metabolického syndromu. Vnitřní lékařství 2016; 56(12). ISSN: 0042–773X.

Češka R, Krutská S, Zlatohlávek L, Vrblík M. Komplexní léčba kardiovaskulárního rizika. Zaměřeno na telmisartan. Vnitřní lékařství 2010; 56(8): s. 839–844. ISSN 0042-773X.

Češka R, Krutská S, KAšná I, Šmelková G, Zlatohlávek L, Vrblík M. Hyperlipoproteinemie a dyslipoproteinemie 2. terapie: nefarmakologická a farmakologická léčba. Vnitřní lékařství 2010; 56(7), s. 647–654. ISSN 0042-773X.

Češka R, Kvasilová M, Procházková R, Šmelková G, Vrblík M. Hyperlipoproteinemie a dyslipoproteinemie I. Klasifikace, diagnostika, kardiovaskulární, kardiometabolické a reziduální riziko. Vnitřní lékařství 2010; 56(6): s. 526–531.

Hubáček JA, Adámková V, Zídková K, Češka R, Zlatohlávek L, Štulc T, Hořínek A, Vrblík M. Farmakogenetika léčby statiny. [přehledový článek] Vnitřní lékařství 2008; 54(1): s. 62–67. ISSN 0042-773X.

Hubáček JA, Adámková V, Hirschfeldová K, Češka R, Zlatohlávek L, Štulc T, Hořínek A, Vrblík M. Farmakogenetika léčby statiny – můžeme připravit pacientům „terapii na míru“? Klinická biochemie a metabolismus 2009; 17(38): s. 129–133. ISSN 1210-7921.

Vrblík M, Motyková E, Janotová M, Zlatohlávek L. Proč a jak používat omega-3 mastné kyseliny k ovlivnění kardiovaskulárního rizika. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře 2010; 2(2): s. 58–62. ISSN 1803-7542.

Vrblík M, Motyková E, Zlatohlávek L, Češka R. Dyslipidemie: kdy užít kombinační léčbu? Medicína po promoci 2011; 12(Suppl.Int): s. 6–10. ISSN 1212-9445.

5. Vlastní práce in extenso

Viz seznam literatury autora