

risk factor), and for very-high-risk  $< 1.4$  mmol/l a  $> 50\%$  lowering (diabetes with target organ damage, or at least three major risk factors). Moreover in the patients with recurrent atherothrombotic event within two years from the first event with maximal tolerated statin and ezetimibe is the goal LDL-c  $< 1.0$  mmol/l. The secondary goal mainly in hypertriglyceridemia is non-HDL-C, the goal is 0,8 mmol/l higher than recommended goal LDL-C in defined risk category. The monitoring of apoB is also recommended, the goals in the very-high-risk patients are  $< 0.65$  g/l, in high-risk  $< 0.8$  g/l and in moderate-risk  $< 1.0$  g/l. Triglycerides  $> 1.7$  mmol/l and HDL-C  $< 1.0$  mmol/l in man and  $< 1.2$  mmol/l in woman are the risk modulators, but not the therapeutic goals. Both these parameters are included in the goals of non-HDL-C or apolipoprotein B. Statins are the first line of LDL-lowering therapy in atherogenic dyslipidemia and combined therapy with ezetimibe and statins could be useful in very high cardiovascular risk subjects. Furthermore, the effect of a fibrate as an add-on treatment to a statin could improve the lipid profile in individuals with high TG and low HDL cholesterol. Regarding new therapies, recent data from phase III trials show that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors considerably decrease LDL cholesterol. Thus, they may be useful in patients with concomitant risk diseases or conditions, recurrent cardiovascular events, and elevated LDL cholesterol after second drug administration in addition to maximal statin dose or statin intolerance. Other hypolipidemic therapies with the potential of favorable influencing of atherogenic dyslipidemia are being developed.

**Key words:** atherosclerosis, metabolic syndrom, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, cardiovascular disease, cardiovascular risk, LDL-cholesterol.

## Úvod

Pro jedince s inzulinovou rezistencí, jako např. u pacientů s abnormální obezitou, metabolickým syndromem a diabetes mellitus 2. typu, je charakteristická specifická dyslipidemie, která u nich přispívá ke zvýšení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Tato dyslipidemie je charakterizována hypertriglyceridemií, změnou proporce částic low-density lipoproteinů (LDL) z větších s menší hustotou směrem k menším s větší hustotou, snížením počtu high-density lipoprotein (HDL) částic, zvýšením remnantních lipoproteinů (vznikajících v játrech, resp. ve střevě) a postprandiální hyperlipidemií. Změny označujeme jako komplex aterogenní dyslipidemie (1). U jedinců s diabetes mellitus 2. typu je riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění zvýšené 2–4krát a podmiňuje z 80 % mortalitu diabetiků (2). Dosahování normoglykemie při léčbě diabetes mellitus 2. typu má pro ovlivnění rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění jen omezený význam (3). Proto je velká pozornost věnována snaze optimalizovat lipidový profil.

## Abnormality v tvorbě i odbourávání lipoproteinových částic u aterogenní dyslipidemie

Za normálních okolností pronikají lipidy získané potravou transportem nebo difuzí do enterocytů, kde z nich vznikají velké na triglyceridy bohaté lipoproteiny – chylomikrony (viz obrázek 1).

V rámci inzulinové rezistence včetně diabetes mellitus 2. typu dochází k řadě abnormalit v tvorbě i odbourávání lipoproteinových částic (5). Za prvé byla při inzulinové rezistenci a diabetes mellitus 2. typu popsána také inzulinová rezistence ve střevě a játrech, která zhoršuje schopnost inzulinu akutně suprimovat sekreci chylomikronů a VLDL částic. Dochází tak ke zvýšení množství cirkulujících mastných kyselin, při současně zhoršené schopnosti tukové tkáně vychytávat mastné kyseliny a při zhoršené inzulinové supresi lipolýzy v tukové tkáni. Zvyšuje se tvorba a sekrece částic bohatých na triglyceridy (6). Vyšší počet částic bohatých na triglyceridy v cirkulaci převyšuje kapacitu clearance činností lipoproteinové

lipázy, dochází k jejich zpomalenému odbourávání což dále přispívá k dyslipidemii a vzniku většího počtu remnantních lipoproteinových částic, které jsou aterogenní (7). Diabetes a hypertriglyceridemie jsou také spojeny se zvýšením poměru apoC-II I apoC-II, což snižuje aktivitu lipoproteinové lipázy a clearance remnantních částic. Sekundárně dochází ke snížení a změně ve složení HDL částic, částečně v důsledku zvýšení CETP zprostředkované výměně neutrálních lipidů mezi HDL částicemi a částicemi bohatými na triglyceridy (chylomikrony a VLDL), a HDL částice se obohacují o triglyceridy (8). HDL částice bohaté na triglyceridy jsou preferenčním substrátem pro jaterní lipázu, a při následné lipolýze dochází ke vzniku remnantních HDL částic a na tuky chudých apoA-I, které jsou z cirkulace eliminovány glomerulární filtrací v ledvinách. Podobným mechanismem vede CETP zprostředkované obohacování LDL částic triglyceridy a lipolýza LDL částic jaterní lipázou ke zvýšení počtu malých denzních LDL částic, které jsou více aterogenní než větší LDL částice (9). K akumulaci malých denzních LDL částic dochází při zvýšení koncentrace triglyceridů v plazmě nad 1,5 mmol/l.

## Dietní a režimová opatření v léčbě aterogenní dyslipidemie

Dietní a režimová opatření v léčbě aterogenní dyslipidemie zahrnují zanechání kouření, zdravou dietu a přiměřenou pohybovou aktivitu. Pokud je to vhodné, je primárním cílem často snížení hmotnosti pomocí sníženého kalorického příjmu a zvýšením energetického výdeje. V subanalýzách studie PREDIMED (PREVención con Dieta MEDITerránea) byl sledován vliv konzumace cukrem a umělými sladidly slazených nápojů na vznik metabolického syndromu. Studie prokázala, že konzumace více než pěti porcí takových nápojů denně riziko metabolického syndromu zvyšuje o 43 %, resp. 74 % (10). V další subanalýze studie PREDIMED bylo prokázáno, že zvýšená konzumace červeného masa a masných výrobků z červeného masa zvyšuje riziko metabolického syndromu o 23 %, resp. 46 %, zatímco nahrazení jinými potravinami bohatými na proteiny (bílé maso – ryby, drůbež, vejce, luštěniny) riziko metabolického syndromu snižuje (11).