proLékaře.cz | 24.7.2025

s muži. Po menopauze se však riziko kardiovaskulárních příhod mezi ženami a muži začíná postupně vyrovnávat, nicméně základy aterosklerotického procesu se projevují již před ní. Hlavní příčinou těchto rozdílů je s největší pravděpodobností vyšší hladina ženských pohlavních hormonů, především estrogenů před menopauzou a pokles jejich koncentrací po ní. Z hlediska vzniku a progrese aterosklerózy a vzniku kardiovaskulárních onemocnění jsou tedy hlavním specifikem žen již zmíněné estrogeny. Jejich hlavní účinky na kardiovaskulární systém byly opakovaně popsány v několika publikacích a mají především ateroprotektivní účinek [9]. Odhad hormonálního stavu a hladiny ochranných pohlavních hormonů je u žen založen především na poměrně snadno zjistitelných anamnestických datech – přítomnosti, či nepřítomnosti menstruačního krvácení. K přesnější definici menopauzy se stanovuje hladina folikuly stimulujícího hormonu (FSH). Jednou z nejčastěji používaných klasifikací k určení reprodukčního stavu žen, včetně menopauzy je klasifikace dle studie SWAN (Study of Women´s Health Across the Nation) [8], která je založena na době poslední menstruace, doplněné stanovením FSH. Menopauza je definována jako anamnéza posledního menstruačního krvácení před více než 365 dny při současně přítomné vyšší hladině FSH (> 40 IU/l), tedy poměrně jasnými kritérii.

Je však důležité si uvědomit, že z hlediska vztahu kardiovaskulárních onemocnění a menopauzy hrají velice důležitou úlohu dva tradiční kardiovaskulární rizikové faktory, které komplikují interpretaci účinku menopauzy na kardiovaskulární systém. Jedná se o kouření, které posunuje období menopauzy do mladších věkových skupin, opačně pak působí nadváha, která menopauzu oddaluje.

Jedním z velice citlivých období vzniku aterosklerotických změn u žen však může být přirozený přechod do menopauzy. Do nedávné doby nebyly právě tyto ženy ve většině studií analyzovány. Důvodem bylo rychlé, výrazné a většinou nepředvídatelné až „tobogánové" kolísání hladiny pohlavních hormonů a faktorů s nimi spojených, což velice komplikuje možnost určení vlivu aktuálního hormonálního stavu na progresi aterosklerózy. Nicméně právě toto období je i dle našich analýz velice důležité, a bylo by tedy vhodné je přesněji definovat a sledovat [10]. Přechod do menopauzy je přitom možné zachytit v běžné klinické praxi anamnézou nepravidelného menstruačního cyklu provázeného často výraznými subjektivními obtížemi. Právě v tomto období také ženy často vyhledávají lékaře pro řadu subjektivních obtíží a zároveň jsou i vnímavější k doporučení režimových změn. Právě období přechodu do menopauzy je i dle našich analýz v observační longitudinální studii velice důležité pro vývoj rizika žen ve středním věku [10,11] a mohlo by být optimálním obdobím k intervenci rizikových faktorů. V naší práci jsme také zjistili výrazně vyšší citlivost arteriální stěny ke kouření (větší nárůst tloušťky intimy médie s věkem) u žen právě v přechodu do menopauzy [10]. U žen před, a dokonce i po menopauze takto silná závislost nalezena nebyla. Přechod do menopauzy by tedy skutečně mohl být kritickým obdobím pro rozvoj aterosklerotických změn a stav kardiovaskulárních rizikových faktorů právě v této periodě rozhoduje o akceleraci aterosklerotického procesu.

Diabetes mellitus je pak kardiovaskulárním rizikovým faktorem, jež zcela eliminuje ochranu žen v období před menopauzou a budeme se mu krátce věnovat z hlediska akcelerace aterosklerotických změn v následující kapitole.

Pacienti s diabetes mellitus

Není vůbec pochyb o tom, že diabetes mellitus 1. i 2. typu je jedním z nejsilnějších rizikových faktorů aterosklerotických změn. Navíc je jeho výskyt na populační úrovni doslova masivní [12], a to i díky narůstající nadváze a obezitě, nevhodnému stravování s vysokým obsahem jednoduchých/přidaných cukrů a nízké pohybové aktivitě. Právě vzhledem k masivnímu výskytu tohoto onemocnění se v klinické praxi setkáváme s pestrou skupinou pacientů i z hlediska přítomnosti dalších rizikových faktorů, jakými jsou hypertenze, dyslipidemie a kouření. Navíc je velice obtížné přesně stanovit i dobu expozice tomuto rizikovému faktoru na rozdíl například od kouření. U většiny dospělých při laboratorním zjištění vysoké glykemie, či dokonce při manifestaci komplikací typu diabetického kómatu víme téměř jistě, že onemocnění trvalo delší dobu, jejíž délku ovšem přesně neznáme. To zřejmě vedlo i k poměrně nepřesvědčivým výsledkům velkých klinických randomizovaných studií zaměřených na usilovnou metabolickou korekci diabetu. Nicméně hypolipemická terapie statiny a případně ezetimibem a opatrná korekce krevního tlaku přinášejí prospěch i pacientům v pokročilejších stadiích tohoto onemocnění [13], léčba fibráty by mohla bránit i rozvoji mikrovaskulárních komplikací [14]. Jak již však bylo zmíněno, především mladší pacienti s diabetes mellitus bez přítomnosti dalších zjistitelných kardiovaskulárních rizikových faktorů ve vysokém riziku nejsou a farmakologická léčba například statiny je v této populaci přinejmenším otázná. Řešením je nejspíše opět dobře načasovaná terapie základního onemocnění, tedy diabetes mellitus. Konkrétně je tedy ideální zachytit rizikové osoby v období, než se stanou skutečnými diabetiky. Například je zvažováno pacienty s již mírně zvýšenou či zvyšující se glykemií nalačno (> 5,6 mmol/l) okamžitě intenzivně intervenovat režimovými opatřeními, případně léčbou menšími dávkami metforminu. Jak se totiž ukázalo ve studii LookAHEAD ani poměrně intenzivní režimová opatření nemusí v již „zaběhlé" populaci pacientů s diabetem dobře fungovat [15]. Bylo by velice výhodné mít jako u populace žen nějaký jednoduchý ukazatel, který by upozornil na riziko vzniku tohoto onemocnění. Jedním z nich může být například kombinace zvětšeného obvodu pasu (ženy > 88 cm, muži > 102 cm), mírně vyšší glykemie nalačno (> 5,6 mmol/l) a onemocnění diabetes mellitus či kardiovaskulárních onemocnění v rodinné anamnéze.

proLékaře.cz | 24.7.2025

Tyto údaje by bylo možné zjistit již v ambulancích praktických lékařů. Tedy dobře načasovaná prevence kardiovaskulárních příhod se v tomto případě překrývá s dobře načasovanou prevencí diabetes mellitus. Diabetes mellitus je v současnosti hlavním rizikovým faktorem renálního poškození a vzniku renální insuficience, které se budeme věnovat v následující kapitole.

Pacienti s renální insuficiencí

Kardiovaskulární příhody jsou hlavní příčinou morbidity a mortality v této populaci. Nicméně ne všechny kardiovaskulární příhody jsou aterosklerotického původu, často se jedná o arytmie. Navíc u pacientů s renální insuficiencí mají především v pozdějších fázích tohoto onemocnění cévní změny odlišný charakter od klasického aterosklerotického procesu. Spolehlivé hodnocení například komplikuje mediokalcinóza a snížená poddajnost tepen, které mohou výrazně ovlivnit další průběh cévního onemocnění na rozdíl od rizikových osob a pacientů s dobrou funkcí ledvin. Dalším komplikujícím faktorem je přítomnost řady tradičních rizikových faktorů aterosklerózy u většiny pacientů, především již diskutovaného onemocnění diabetes mellitus, ale i zvýšený systémový zánět, poruchy rovnováhy hlavních minerálů a řada dalších. Přes rozsáhlé postižení tepenného systému mají pacienti s renální insuficiencí často snížené vnímání subjektivních obtíží, především pro nižší výkonnost a často přítomnou diabetickou, případně uremickou neuropatii. Z hlediska účinnosti časného záchytu aterosklerotických změn navíc chybí spolehlivé údaje z klinických studií v této populaci, což má za následek značné rozpaky, pokud se jedná o optimální postup při sledování aterosklerotických změn a jejich ovlivnění [16]. Nicméně o konkrétním postupu u konkrétních pacientů je nutné rozhodovat již v současné době. Na přítomnost případné renální insuficience nelze „screenovat" celou populaci a často jsou zachyceni pacienti již v pokročilejších fázích renální insuficience. Právě v tomto období má zřejmě zásadní význam důsledná kontrola krevního tlaku, případné přítomnosti diabetes mellitus, a především dyslipidemií k prevenci závažných kardiovaskulárních příhod v této populaci. V zásadě je doporučována agresivnější léčba statiny již časnějších stadiích renální insuficience; u pacientů léčených hemodialýzou již nemusí mít statiny na prevenci kardiovaskulárních příhod výrazný efekt. Terapie statiny má tedy zásadní význam před zařazením pacienta do hemodialyzačního programu. Tento postup je v zásadě zahrnut i do posledních doporučení zaměřených na kardiovaskulární prevenci u pacientů s renálním selháním [17–20].

Celkový závěr

Zásadní pro úspěšnou prevenci i léčbu je rozhodnout kdy pátrat po kardiovaskulárních rizikových faktorech a kdy je intervenovat. Na úrovni populace v případě doposud opomíjených žen velice pravděpodobně přinese úspěch, pokud budou ženy v přechodu do menopauzy poučeny o rizikových faktorech, a ještě lepší bude, pokud budou u nich tyto rizikové faktory spolehlivě stanoveny/změřeny. Obě předchozí akce ale ztrácejí smysl, pokud nebude následovat akce třetí, tedy odpovídající intervence těchto rizikových faktorů.

U pacientů trpících onemocněním diabetes mellitus a u pacientů v renální insuficienci je nutné pátrat po rizikových faktorech vždy a v jakémkoli stadiu. V případě diabetes mellitus je vhodné zachytit rizikové osoby již při zvýšených hladinách glykemie nalačno a v případě neúspěchu intervence faktorů životního stylu zvážit v této populaci léčbu menší dávkou metforminu, zvláště v případě přítomnosti smíšené dyslipidemie.

U pacientů s renální insuficiencí je zásadní razantní léčba statiny již v jejích dřívějších stadiích, tedy jistě před případným zařazením do hemodialyzačního programu. Kromě agresivní terapie rizikových faktorů u rizikových osob má tedy zásadní význam i její načasování.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NT 14008–3/2013.

Literatura

1. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. J Am Coll Cardiol 1985; 5(6 Suppl): 141B-149B.
2. Zdravotnická ročenka České republiky. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Praha. Dostupné z WWW: <http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky>.
3. Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(2): 529–537.
4. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part II: vascular remodeling. Bruneck Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(6): 1491–1498.
5. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(6): 1484–1490.
6. Nitta K. Clinical assessment and management of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 2012; 16(4): 522–529.
7. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395–1407. Erratum in N Engl J Med 2010; 362(15): 1450.
8. Santoro N, Sutton-Tyrrell K. The SWAN song: Study of Women's Health Accross the Nation's recurring themes. Obstet Gynecol Clin North Am 2011; 38(3): 417–423.
9. Pappa T, Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. Eur J Endocrinol 2012; 167(2): 145–156.
10. Pitha J, Králová-Lesná I, Sekerková A et al. Menopausal transition enhances the atherogenic risk of smoking in middle aged women. Int J Cardiol 2013; 168(1): 190–196.
11. Pitha J, Auzký O, Kovář J et al. Změny kardiovaskulárního rizikového profilu žen po menopause (Prague Pre and Post Menopausal Female study). Cor et Vasa 2014; 56: e113 – e117. Dostupné z WWW: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865014000137>.
12. Skrha J. Diabetes mellitus-a global pandemic. Keynote lecture presented at the Wonca conference in Prague in June 2013. Eur J Gen Pract 2014; 20(1): 65–68.
13. Skrha J, Ambos A. Can the atherosclerosis prevention targets be achieved in type 2 diabetes? Diabetes Res Clin Pract 2005; 68(Suppl 1): S48-S51.
14. Hermans MP. Non-invited review: prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: lessons from FIELD and ACCORD. Diab Vasc Dis Res 2011; 8(3): 180–189.

proLékaře.cz | 24.7.2025

15. Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369(2):145–154. Erratum in N Engl J Med 2014; 370(19): 1866.

16. Hakeem A, Bhatti S, Chang SM. Screening and risk stratification of coronary artery disease in end-stage renal disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7(7): 715–728.

17. Schneider MP, Hübner S, Titze SI et al. Implementation of the KDIGO guideline on lipid management requires a substantial increase in statin prescription rates. Kidney Int 2015; 88(6): 1411–1418.

18. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Banach M et al. Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge. Int Urol Nephrol 2015; 47(5): 805–813.

19. Hoi S, Battistella M. Should statins be used to prevent cardiovascular disease in patients on hemodialysis? CANNT J 2014; 24(2): 45–47.

20. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int 2014; 85(6): 1303–1309.

doc. MUDr. Jan Piťha, CSc.
✉ **japi@ikem.cz**

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, IKEM
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 16. 1. 2016
Přijato po recenzi 25. 1. 2016

proLékaře.cz | 24.7.2025

Familiární hypercholesterolemie: klinické nálezy, molekulární genetika a diferenciální diagnostika

Michal Vrablík[1], Lucie Schwarzová[1], Tomáš Freiberger[1], Lukáš Tichý[2], Richard Češka[1]

[1] Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha
[2] Genetická laboratoř, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

Abstrakt
Nedávné studie ukázaly, že prevalence familiární hypercholesterolemie (FH) je přibližně 2násobná oproti dřívějším předpokladům, a onemocnění tak postihuje přibližně jednoho z 250 jedinců obecné populace. Jedná se tedy o nejčastější vrozené metabolické onemocnění vůbec. V důsledku geneticky podmíněné poruchy v metabolizmu LDL-cholesterolu dochází k jeho hromadění v cirkulaci a ve tkáních, což vede k předčasnému rozvoji aterosklerózy. Neléčení jedinci mohou mít infarkt myokardu ve 3. nebo 4. dekádě života, až v jedné třetině případů s fatálním koncem. Onemocnění je celosvětově nedostatečně diagnostikováno a léčeno. Logická je pozornost věnovaná včasné diagnostice FH s cílem zahájit léčbu co nejdříve a snížit tak u postižených jedinců riziko předčasné klinické manifestace ischemické choroby srdeční a předčasného úmrtí. Tomu napomáhá tzv. kaskádový screening mezi příbuznými pacientů s FH. Včasná diagnostika a zahájení léčby významně snižuje riziko postižených. Základem terapie FH jsou režimová opatření spolu s terapií maximální (tolerovanou) dávkou statinu. Není-li dosaženo cílových hodnot LDL-cholesterolu, doporučuje se přidání ezetimibu. V nejbližší budoucnosti budeme moci využít nových terapií (především PCSK9 inhibitorů). Jejich využití spolu s využitím blokátoru MTP lomitapidu (u homozygotů a těžkých heterozygotů FH) přivede k cílovým hodnotám až 80 % pacientů s FH.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie – diferenciální diagnostika – genetika – kardiovaskulární riziko – kaskádový screening

Familial hypercholesterolemia: clinical reports, molecular genetics and differential diagnosis

Abstract
Recent studies have revealed the prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) is approximately twice higher than previously estimated and, thus, the disease affects one in 250 persons from the general population. Therefore FH remains the most frequent inherited metabolic disorder. Due to the genetic defect LDL-cholesterol accumulates both in the plasma and tissues leading to premature and accelerated atherosclerosis. Untreated patients with FH might suffer myocardial infarction in the third or fourth decade, one third of these events being fatal. The disease is underdiagnosed and undertreated worldwide. The most effective way to identify FH patients is so called cascade screening in affected families. Early diagnosis and treatment significantly contribute to lowering of CVD risk. The treatment is based on lifestyle changes complemented with a maximal dose of statin. In case target LDL-cholesterol values are not reached a statin-ezetimibe combination is recommended. In the nearest future we will be able to use novel therapies (particularly PCSK9 inhibitors). These compounds together with MTP inhibitor lomitapide (indicated for homozygous and severe heterozygous FH) will bring up to 80 % of patients to their LDL-cholesterol targets.

Key words: familial hypercholesterolemia – differential diagnosis – genetics – cardiovascular risk – cascade screening

proLékaře.cz | 24.7.2025

Úvod

Rozvoj kardiovaskulárních onemocnění v důsledku aterosklerózy je určován kombinací řady genetických faktorů a jejich dynamickou interakcí s vlivy vnějšího prostředí. Stejným způsobem je determinována dyslipidemie (DLP), která je důležitým rizikovým faktorem aterogeneze. Jednotlivé geny přitom mají na hladinu krevních lipidů jen malý účinek. Výjimkou jsou monogenní poruchy, při nichž defekt jednoho genu zásadním způsobem určuje výslednou podobu DLP. Modelovým příkladem monogenních DLP a zároveň nejzávažnější z nich je familiární hypercholesterolemie (FH). V klinické praxi se však mnohem častěji setkáváme s polygenními DLP, tedy poruchami metabolizmu lipidů, které mají genetický základ v mutacích či polymorfizmech více genů. Typickým příkladem metabolické poruchy determinované menšími odchylkami ve více genech je familiární kombinovaná hyperlipidemie (FKH), která je vůbec nejčastější primární DLP. Pro všechna polygenní onemocnění je charakteristický výrazně větší vliv zevního prostředí na výsledný fenotyp, nežli je tomu u monogenních poruch. Například určitá varianta genu pro apolipoprotein (apo) C vede k vzestupu triglyceridemie, ale za příznivých podmínek nedosáhne tato elevace horní hranice normálu. Budou-li však přítomny další faktory zvyšující hladinu sérových triglyceridů (obezita, léky, konzumace alkoholu, diabetes mellitus, další genetický faktor), můžeme u nositele takové genetické varianty nalézt manifestní hypertriglyceridemii [1]. Proto se někdy v literatuře uvádí termín DLP smíšené etiologie, jenž je vhodný právě pro situaci, v níž se DLP manifestuje u nositele genetické odchylky pouze při současném působení dalších faktorů. Polygenní DLP se zvýrazňují s věkem, což souvisí s větším výskytem nepříznivých faktorů zevního prostředí ve vyšším věku a samozřejmě i s celkovou délkou jejich působení.

Můžeme rozlišit DLP s izolovaným zvýšením cholesterolu, izolovaným zvýšením triglyceridů nebo kombinací obou (tab. 1). V následujícím přehledu bude největší pozornost věnována familiární hypercholesterolemii, která má největší význam z hlediska osudu svého nositele, je z genetického pohledu nejlépe definována a prozkoumána a v poslední době získáváme nové možnosti pro její léčbu.

Familiární hypercholesterolemie

FH se vyznačuje autosomálně dominantním typem dědičnosti a s frekvencí výskytu 1:200–250 ve většině bělošských populací představuje nejčastější vrozenou poruchu metabolizmu vůbec. Je charakterizována výrazným vzestupem LDL-cholesterolu v plazmě, jeho zvýšeným ukládáním ve tkáních, což se projevuje zejména šlachovými xantomy a tvorbou ateromatózních plátů v cévách, a s tím související předčasnou klinickou manifestací aterosklerózy, především ve formě ischemické choroby srdeční (ICHS). Riziko fatální nebo nefatální koronární pří-

Tab. 1. Přehled vybraných dyslipidemií

typ HLP	typ dědičnosti	gen	prevalence
izolovaná hypercholesterolemie			
familiární hypercholesterolemie (FH)	AD	*LDL-R*	1 : 250 (He), 1 : 3 x 10^5 (Ho)
familiární defekt apoB-100 (FDB)	AD	*APO B*	1 : 400 (He), 1 : 4 x 10^6 (Ho)
non-FH/non-FDB hypercholesterolemie (FH3)	AD	*PCSK9*	< 1 : 25 000 (He)
autosomálně recesivní hypercholesterolemie	AR	*ARH*	< 1 : 5 x 10^6
sitosterolemie	AR	*ABCG5, ABCG8*	< 1 : 5 x 10^6
Wolmanova nemoc, CESD	AR	*LIPA*	vzácná
polygenní hypercholesterolemie	polygenní	*APO E (E4), PCSK9, LPL,LIPC, CETP, LCAT atd.*	nejsou přesná data
izolovaná hypertriglyceridemie			
familiární hypertriglyceridemie	AD	*?*	nejsou data
defekt lipoproteinové lipázy	AR	*LPL*	1 : 1 x 10^6
defekt apolipoproteinu C-II	AR	*APO C-II*	raritní
kombinovaná hyperlipoproteinemie			
familiární kombinovaná hyperlipidemie	polygenní	*LPL, APO A-I/C-III/A-IV/A-V atd.*	1 : 100–1 : 150
familiární dysbetalipoproteinemie	AR polygenní	*APO E (E2/E2, vzácné varianty), LPL?*	1 : 5 000
deficience jaterní lipázy	AR	*LIPC*	raritní

ABCG5, ABCG8 – transportní ATP vázající kazety (typu G) **AD** – autosomálně dominantní **APO** – apolipoprotein **AR** – autosomálně recesivní **ARH** – autosomálně recesivní hypercholesterolemie **CESD** – cholesteryl ester storage disease (nemoc z hromadění esterů cholesterolu ve tkáních) **CETP** – cholesteryl ester transfer protein **LCAT** – lecitin:cholesterol acyltransferáza **LDL-R** – LDL-receptor *LIPA* – gen kódující kyselou lyzosomální lipázu *LIPC* – gen kódující jaterní lipázu **LPL** – lipoproteinová lipáza *PCSK9* – proprotein konvertáza subtilizin/kexin 9