proLékaře.cz | 12.11.2026



# Antiaterosklerotické a protizápalové účinky SGLT2-inhibítorov

## Antiatherosclerotic and antiinflammatory activities of SGLT2 inhibitors

**Ján Murín**

I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 18. 12. 2020
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 11. 1. 2021

**Abstrakt**
Diabetes mellitus 2. typu je systémové ochorenie s mnohými kardiovaskulárnymi a renálnymi komplikáciami. Do popredia v liečbe ochorenia prichádzajú nové antidiabetiká ako inhibítory SGLT2 (SGLT2i) a GLP1 RA, nakoľko redukujú uvedené komplikácie. Článok sa sústreďuje na SGLT2i a všíma si ich účinky: antiaterosklerotické (redukcia krvného tlaku, redukcia epikardiálneho i viscerálneho tukového tkaniva, inhibícia lipogenézy, aktivácia autofágie, podpora angiogenézy, inhibícia mTOR, zlepšenie mitochondriálnych funkcií, redukcia produkcie voľných kyslíkových radikálov) a protizápalové (zvýšená tvorba betahydroxybutyrátu, ktorá pôsobí protizápalovo a aj antiremodelačne, redukcia tvorby voľných kyslíkových radikálov, redukcia urikémie, blokovanie IL1β, redukcia aktivácie NLRP3 inflamazómu, redukcia sérových hladín receptora TNF1, ale aj IL6 a matrixovej metaloproteinázy 7). Tieto mechanizmy sa prešetrujú v posledných rokoch a vysvetľujú kardiovaskulárny i renálny benefit SGLT2i u diabetikov.

**Kľúčové slová:** antiaterosklerotické účinky – diabetes mellitus – protizápalové účinky – SGLT2i

**Abstract**
Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a systemic disease with many cardiovascular and renal complications. Treatment of DM should be today with new antidiabetic drugs as SGLT2 inhibitors and GLP-1 RA, as they can reduce mentioned complications. In this article we concentrate on SGLT2 inhibitors and their activities: antiatherosclerotic (blood pressure reduction, reduction of epicardial and visceral fat mass, inhibition of lipogenesis, autophagy activation, support for angiogenesis, mTOR inhibition, mitochondrial function improvements, free oxygen radicals reduction) and antiinflammatory (betahydroxybutyrate production increase which has antiinflammatory and antiremodeling activities, free oxygen radicals reduction, reduction of uricaemia, anti-IL-1β activity, reduction of activation of NLRP3 inflammasome, serum levels reduction of TNF-receptor 1 but also IL-6 and matrix metalloproteinase 7). These mechanisms are thoroughly investigated in last years and they can explain CV and renal benefits of SGLT2 inhibitors in diabetic patients.

**Key words:** antiatherosclerotic activities – antiinflammatory activities – diabetes mellitus – SGLT2 inhibitors

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a jeho vážne komplikácie – hlavne kardiovaskulárne (KV) ochorenia a obličkové ochorenia – predstavujú významnú pandémiu v rámci chronických ochorení vo svete [1,2]. Donedávna v liečbe DM2T prevládal tzv. glukocentrický prístup (upraviť glykémie a udržať tento stav), avšak tento prístup neviedol k prevencii vzniku alebo k zlepšeniu stavu makrovaskulárnych (tepny, srdce) komplikácií. V poslednej dekáde však prišli do klinickej praxe nové antidiabetiká a dve nové triedy týchto látok (inhibítory SGLT2 a GLP1 receptorové angonisty), ktoré preukázali v klinických štúdiách významnú redukciu veľkých KV-príhod, včítane mortality [3,4]. Viedlo to k revolučnej zmene liečby a starostlivosti o DM2T.

V tejto práci sa venujeme SGLT2-inhibitorom (SGLT2i), ktoré v klinických štúdiách preukázali aj redukciu výskytu hospitalizácií pre srdcové zlyhanie a tiež redukciu progresie chronickej obličkovej choroby, a to nielen u diabetikov, ale aj u nediabetikov (štúdie: DAPA-HF, EMPEROR Reduced, DAPA-CKD) [5,6,7], takže tieto liečivá penetrujú dnes i do oblasti kardiológie a nefrológie. Našim cieľom je tu viac po-

proLékaře.cz | 12.11.2026



zornosti venovať antiaterosklerotickým a protizápalovým účinkom SGLT2i.

## Antiaterosklerotické účinky SGLT2i

Hypertenzia je prevalentný a modifikovateľný rizikový faktor vývoja aterosklerotického KV-poškodenia, renálneho poškodenia ale i vývoja srdcového zlyhávania. Presný mechanizmus antihypertenzívneho účinku inhibície SGLT2 nepoznáme dobre, ale pravdepodobne je sprostredkovaný osmotickým a diuretickým efektom, t. j. inhibíciou reabsorpcie sodíka v proximálnom tubule obličky (nastáva tu asi 30 až 60% vzostup exkrécie sodíka močom) [8]. Antihypertenzívny efekt inhibície SGLT2 je väčší než efekt tiazidových diuretík užívaných v kombinácii s betablokátorom alebo kalciovým blokátorom [9,10].

Dôležitým poznatkom bolo nedávne zistenie, že prítomnosť epikardiálneho tukového tkaniva (podľa CT-vyšetrenia) asociuje so zvýšeným rizikom výskytu KV-príhod [11]. Toto tkanivo produkuje viaceré bioaktívne molekuly, ktoré negatívne ovplyvňujú funkciu srdca a prispievajú k vývoju (koronárnej) ischemickej choroby srdca. SGLT2i redukujú akumuláciu tukového tkaniva v epikardiálnom priestore, tiež produkciu bioaktívnych molekúl, t. j. tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNFα) a PAI-1 (inhibítora aktivácie plazminogénu) [12] a aj zápal v tomto tukovom priestore – tým potláčajú produkciu/sekréciu leptínu a jeho parakrinné účinky na srdce, osobitne na vývoj fibrózy [13]. Prispieva to aj k redukcii vývoja remodelácie srdca u chorého so srdcovým zlyhávaním (SZ). V experimentoch s myšami SGLT2i redukoval zápal v tukovom tkanive, nakoľko sa tu menil pomer prítomnosti prozápalových makrofágov M1 (ich prítomnosť klesala) voči prítomnosti protizápalových makrofágov M2 (ich prítomnosť stúpala) [14].

SGLT2i podporujú aj redukciu hmotnosti tela, hlavne vďaka odstráneniu časti tukového tkaniva. Experimentálne údaje preukázali, že SGLT2i podporujú vznik „stavu hladovania“ so zvýšenou oxidáciou mastných kyselín a tvorbou ketónových látok, a tak redukujú hmotnosť tukového tkaniva nielen v epikardiálnom priestore, ale redukujú i hmotnosť hepatálnej steatózy [15]. K molekulárnym mechanizmom týchto metabolických dejov patria aktivácia AMPK, inhibícia rapamycínu a vzostup plazmatickej hladiny FGF21 a tiež zvýšenej koncentrácie FGF21 v pečeni.

### Aktivácia AMPK

AMPK (5´adenozín monofosfátom aktivovaná proteín-kináza) je enzým plniaci úlohu v bunkovej energetickej homeostáze. Obvykle aktivuje príjem glukózy a mastných kyselín do bunky a tiež ich oxidáciu, keď je nízka hladina bunkovej energie. Je to vlastne významný energetický senzor. Inhibuje lipogenézu, t. j. syntézu cholesterolu i triglyceridov [16]. AMPK sa nachádza v mnohých tkanivách, osobitne v pečeni, v skeletnom svalstve a v mozgu [16].

AMPK aktivuje aj autofágiu [17], nakoľko aktivuje protein ULK1, prostredníctvom ktorého sa aktivuje autofágia. Autofágia je prirodzený regulovaný mechanizmus v bunke odstraňujúci nepotrebné a dysfunkčné komponenty (organely), a tým sa stará o homeostázu bunky a ochraňuje ju [17].

Zo štúdií sa javí, že AMPK zvyšuje prekrvenie svaloviny pri telesnej aktivite, a to podporou angiogenézy [18].

Aktivácia AMPK inhibuje mTOR-signálnu dráhu (rapamycín) a mTOR aktivuje proteinovú syntézu. AMPK aktivuje triacylglycerolovú lipázu, čo vedie k uvoľňovaniu mastných kyselín z triacylglycerolov a podporuje katabolizmus mastných kyselín. AMPK inhibuje ACC karboxylázu, ktorá zasa podporuje syntézu mastných kyselín (tak skvelá je vnútrobunková spolupráca pri podpore tvorby energie!). AMPK ďalej inhibuje HMG–CoA reduktázu – enzým podporujúci cholesterolovú syntézu, aktivuje príjem glukózy do bunky prostredníctvom Glut4-transportérov nezávisle od príjmu glukózy podľa inzulínovej citlivosti, hlavne pri telesnej aktivite, a glukóza je potom zdrojom energie cestou jej glykolýzy. AMPK tiež inhibuje glykogénovú syntézu.

Teda aktivácia AMPK vedie k vzostupu katabolických dejov a naopak k potlačeniu anabolických dejov.

### Inhibícia rapamycínu (sirolimu)

Rapamycín je makrolid užívaný v poťahovaných koronárnych stentoch. Redukuje rejekciu orgánu (napr. obličky) po jeho transplantácii a má teda imunosupresívne úlohy. Inhibuje aktiváciu T-buniek i B-buniek redukciou ich citlivosti voči IL2 (interleukínu 2) zabezpečením inhibície mTOR [19].

mTOR (mammalian Target Of Rapamycin, ev. mechanistic Target Of Rapamycin) je kináza kódovaná u ľudí pomocou génu *mTOR*. Kináza mTOR je komponentom dvoch proteínov (mTOR komplex 1 a mTOR komplex 2), ktoré regulujú bunkové procesy [20]. Tento proteinový komplex (tzv. serín/treonín protein kináza) reguluje bunkový rast, proliferáciu, motilitu, prežívanie, proteinovú syntézu, autofágiu a aj transkripciu [20,21]. Tiež aktivuje aj inzulínové receptory a receptory IGF1 [22].

mTOR je i senzorom prítomnosti bunkových nutrientov, kyslíka a energetickej hladiny (zásob) [23]. Je vlastne centrálnym regulátorom metabolizmu a regulátorom funkcií hepatocytov, svalových buniek a adipocytov [24], ale tiež mozgových buniek – a jeho dysregulácia sprevádza obezitu, diabetes, depresiu, ale aj niektoré onkologické ochorenia [25]. Rapamycín inhibuje aktivitu mTOR [19,26].

Redukovaná aktivita mTOR predlžuje vek (napr. u myší) a asi kalorická reštrikcia je v pozadí redukcie aktivity mTOR [27]. V skeletnom svalstve zase prispieva k sarkopénii a u onkologických ochorení ku kachexii [28].

Zvýšená aktivita mTOR podporuje vývoj rakoviny prsníka, prostaty, pľúc, močového mechúra, obličiek i mozgu [29]. Zvýšená aktivita mTOR inhibuje tiež autofágiu [30].

### Vzostup plazmatickej hladiny FGF21 a zvýšenej koncentrácie FGF21 v pečeni

Fibroblastový rastový faktor (FGF) je protein kódovaný génom FGF21, ktorý má silnú mitogénnu aktivitu, ktorá sa využíva

proLékaře.cz | 12.11.2026


pri vývoji embrya, bunkového rastu, opravy tkanivových poškodení, pri raste nádorov a pri invázii nádorov [31]. Je secernovaný pečeňovou bunkou nezávisle od aktivity inzulínu a glukagónu (testované v experimente obéznych nediabetických myší) [15] a reguluje príjem cukrov aktiváciou receptorov v hypotalame [32]. Expresia FGF21 býva v pečeni, v tukovom tkanive a v pankrease [33]. FGF21 stimuluje príjem glukózy v adipocytoch, činí tak aditívne k účinku inzulínu [34]. Sérové hladiny bývajú zvýšené u diabetikov 2. typu, u ktorých pravdepodobne podporujú vývoj ochorenia a sú zvýšené tiež pri steatóze pečene a u obezity [35].

Dyslipidémia, hypertenzia a protrombotický stav sprevádzajú bežne pacientov s DM2T a podporujú vývoj akcelerovanej aterosklerózy. Aj to následne zvyšuje riziko vývoja infarktu myokardu (následkom je potom často vývoj srdcového zlyhávania, vývoj fibrilácie predsiení s podporou zvýšeného výskytu cerebrovaskulárnych príhod), tiež cievnej mozgovej príhody, ale i podpory vývoja diabetickej nefropatie (úlohu tu hrajú hypertenzia aj dyslipidémia) [36,37,38].

Dysfunkcia endotelových a hladkosvalových buniek v cievach tiež prispieva k patogenéze vývoja SZ [39,40] a u pacientov už so SZ zvyšuje ich morbiditu a mortalitu. Tomuto protipôsobí liečba SGLT2i: zlepšuje vaskulárnu funkciu redukovaním aktivácie endotelových buniek, indukovaním vazorelaxácie, redukovaním dysfunkcie endotelových buniek a redukciou aterogenézy (zlepšením arteriálnej elasticity, redukovaním vaskulárnej rezistencie) [41,42]. Úlohu pri liečbe SGLT2i hrá potlačenie zápalových dejov v cievach a zlepšenie mitochondriálnej funkcie buniek [43].

**Antiaterosklerotické účinky SGLT2i** [12,49,57–60,63,64]:

- redukcia inflamácie (tzv. low-grade)
- redukcia množstva epikardiálneho tuku a škodlivých signálov leptínu a RAAS
- redukcia oxidatívneho stresu
- zlepšenie endotelovej funkcie
- kardioprotekcia presunom cirkulujúcich vaskulárnych progenitorových buniek smerom k M2 polarizácii
- redukcia urikémie
- zlepšenie stavu nealkoholickej steatózy pečene (NAFLD)
- redukcia $HbA_{1c}$ (pokles AGEs a fibrózy), krvného tlaku a hmotnosti tiež vaskulárnej tuhosti (zlepší vaskulárnu elasticitu)

## Protizápalové účinky SGLT2i

Srdce vyžaduje neustály prísun energie a vie spracovať viaceré energetické substráty, včítane glukózy a voľných mastných kyselín. Za stresových stavov, ako je srdcové zlyhávanie, ale aj samotný DM2T, býva porušená utilizácia glukózy pri tvorbe energie (t. j. ATP) pre pracujúce srdce, a preto srdce spracuváva hlavne voľné mastné kyseliny a ketónové látky [44,45]. Betahydroxybutyrát sa stáva tzv. superpalivom pre myocyty a zvyšuje metabolickú zdatnosť srdca [46]. Chronická infúzia betahydroxybutyrátu zlepšuje funkciu srdca, ale aj remodelačný srdcový proces v experimentálnom modelu (pes, ktorý podstupuje stav tachykardie pomocou katétrovej tachystimulácie) [47]. Avšak nedávno sa zistilo, že ketónové látky majú aj významný protizápalový vplyv – a to potlačením aktivácie receptora NLRP3 (Nucleotide–binding oligomerization domain-Like Receptor P3) inflamazónu [48,49].

Dysregulácia metabolického (srdcového) substrátu, inflamácia v myokarde, zvýšená apoptotická aktivita v srdci, ako aj porucha v spracovávaní kalciových iónov v srdci vysvetľujú poruchu srdca pri vývoji diabetickej kardiomyopatie [50]. SGLT2i zlepšujú mitochondriálnu funkciu a redukujú i stres sprostredkovávaný reaktívnymi kyslíkovými radikálmi [39].

Hyperglykémia prostredníctvom aktivácie RAAS (vzostupom angiotenzínu II a aldosterónu), ale aj podporou tvorby produktov pokročilej glykácie (Advanced Glycation End-products – AGEs) podporuje vývoj fibrózy KV-systému, a preto nastáva porucha relaxácie srdca a aj nárast arteriálnej tuhosti [51]. Experimentálne práce u myší preukázali, že dapagliflozín redukuje inflamáciu v myofibroblastoch, a to i vzostupom aktivácie AMPK (nezávisle od SGLT2i) [52].

Objasnenie mechanizmov prepojenia zápalu s voľnými (reaktívnymi) kyslíkovými radikálmi ponúkajú informácie o TNF (Tumor Necrosis Factor): TNF má významnú úlohu v normálnych bunkách, ale i v poškodených bunkách (včítane onkologických stavov) a je to cytokín. Ovplyvňuje prežívanie buniek, ich apoptózu ale i nekroptózu. A dysregulácia týchto procesov je veľká práve u zápalových a u onkologických ochorení [53]. Nekroptóza (nekróza buniek pri zápale) býva stimulovaná voľnými kyslíkovými radikálmi pochádzajúcimi z činnosti poškodených mitochondrií, ale aj z iných organel bunky [54], a podporuje a kontroluje to TNF (aktiváciou nukleárneho faktora kappa B – NFkB, čo je transkripčný faktor rozhodujúci o tom, či bunka prežije alebo zahynie) [55]. NFkB prenáša informáciu z apoptotických génov (vtedy bunka zahynie), ale i z génov, ktoré kontrolujú produkciu voľných kyslíkových radikálov, t. j. z génov podporujúcich produkciu antioxidantov [56].

Empagliflozín bráni hyperglykemickému poškodeniu vazodilatačnej aktivity inhibíciou aortových endotelových SGLT2-receptorov a tiež redukciou intenzity oxidatívneho stresu [57].

SGLT2i majú protizápalové účinky, a to viacerými mechanizmami: poklesom hmotnosti, redukciou zápalu v tukovom tkanive, vzostupom ketónových látok a redukciou urikémie [49]. SGLT2i zlepšuje endotelovú funkciu inhibíciou prozápalových aktivít (dráh), a to blokovaním IL1β a tiež sekrécie chemokínu vo vaskulárnych endotelových bunkách [58].

SGLT2i podporujú glukozúriu, a teda vzostup koncentrácie glukózy v distálnych segmentoch renálneho tubulárneho systému – a to dráždi urátový transportér 1 a glukózový transportér 9 k sekrécii kyseliny močovej do tubulárnej tekutiny [59,60]. Tým sa blokuje (redukuje) nepriaznivý vplyv kyseliny močovej v prípadoch inflamácie, oxidatívneho stresu a aj aktivácie RAAS [61].

Hyperglykémia podporuje vznik voľných kyslíkových radikálov, a to aktivuje prozápalové odpovede, ktoré prispievajú k patogenéze vývoja diabetickej nefropatie [62]. Experimentálny diabetes 2. typu (u myší, diabetes diétne vyvolaný) bol

proLékaře.cz | 12.11.2026



liečený SGLT2i a preukázali sa tieto skutočnosti: redukcia intrarenálnej produkcie angiotenzinogénu, redukcia intrarenálnej infiltrácie monocytmi a makrofágmi, redukcia oxidatívneho stresu – a tým redukcia inflamácie v obličkách a následne redukcia renálnej tubulárnej fibrózy [63,64]. V tomto diabetickom myšacom modele s nefropatiou redukovala liečba SGLT2i aktivitu NLRP3 inflamazómu [65] – je to multimerický proteinový komplex, ktorý podporuje prozápalové procesy zvýšenou produkciou IL1β a IL18 [66]. SGLT2i v experimente diabetickej nefropatie redukoval zápalové aktivity a aj vývoj fibrózy – v plazme redukoval sérové hladiny TNF – receptora 1, redukoval hladiny IL6, matrix metaloproteinázy 7 a tiež fibronektinu [67,68]. A preto pokladáme za preukázané v štúdiách, že SGLT2i potláčajú v tkanivách deje zápalové i vývoj fibrózy.

## Literatúra


1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S et al. IDF Diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2018; 138: 271–281. Dostupné z DOI: <http://10.1016/j.diabres.2018.02.023>.

2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019; 139(10): e506–528. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.

3. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393(10166): 31–39. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(18)32590-X>.

4. Kristsensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(10): 776–785. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(19)30249–9>.

5. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.

6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.

7. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozín in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.

8. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK et al. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 r andomized control trials with 22 528 patients. J Am Heart Assoc 2017; 6(6): e004007. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>.

9. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(3): 211–220. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(15)00417–9>.

10. Kario K, Bohm M, Mahfoud F et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction patterns after renal denervation in the SPYRAL HTN-OFF MED trial. Circulation 2018; 138(15): 1602–1604. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035588>.

11. Raggi P, Gadiyaram V, Zhang C et al. Statins reduce epicardial adipose tissue attenuation independent of lipid lowering: a potential pleiotropic effect. J Am Heart Assoc 2019; 8(12): e013104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.013104>.

12. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1): 6. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933–017–0658–8>.

13. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR et al. Unraveling the molecular mechanism of action of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. JACC Basic Transl Sci 2019; 4(7): 831–840. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.07.010>.

14. Miyachi Y, Tsuchiya K, Shiba K et al. A reduced M1-like/M2-like ratio of macrophages in healthy adipose tissue expansion during SGLT2 inhibition. Sci Rep 2018; 8(1): 16113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598–018–34305-x>.

15. Osataphan S, Macchi C, Singhal G et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and – independent mechanisms. JCI Insight 2019; 4(5): e123130. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.123130>.

16. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. Am J Physiol 1999; 277(1): E1-E10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.1999.277.1.E1>.

17. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and disease. Exp Mol Med 2016; 48(7): e245. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/emm.2016.81>.

18. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. AMP-activated protein kinase signaling stimulates VEGF expression and angiogenesis in skeleted muscle. Circul Res 2005; 96(8): 838–836. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000163633.10240.3b>.

19. Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. J Transplant 2009: 701464. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2009/701464>.

20. Lipton JO, Sahin M, The neurology of mTOR. Neuron 2014; 84(2): 275–291. Dostupné z DOI: <http://dx.dpoi.org/10.1016/j.neuron.2014.09.034>.

21. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. Genes Dev 2004; 18(16): 1926–1945. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1212704>.

22. Yin Y, Hua H, Li M et al. mTORC2 promotes type I IGF receptor and insulin receptor activation through the tyrosine kinase activity of mTOR. Cell Res 2016; 26(1): 46–65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2015.133>.

23. Tokunaga C, Yoshino K, Yonezawa K. mTOR integrates amino acid- and energy-sensing pathways. Biochem Biophys Res Commun 2004; 313(2): 443–446. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.07.019>.

24. Wipperman MF, Montrose DC, Gotto AM et al. Mammalian Target of Rapamycin – a metabolic rheostat for regulating adipose tissue function and cardiovascular health. Am J Pathol 2019; 189(3): 492–501. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.11.013>.

25. Beevers CS, Li F, Liu L et al. Curcumin inhibits the mammalian TOR-mediated signaling pathways in cancer cells. Int J Cancer 2006; 119(4): 757–764. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21932>.

26. Huang S, Houghton PJ. Mechanisms of resistance to rapamycins. Drug Resistance Updates 2001; 4(6): 378–391. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1054/drup.2002.0227>.

27. Powers RW, Kaeberlein M, Caldwell SD et al. Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. Genes Dev 2006; 20(2): 174–184. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1381406>.

28. Brioche T, Pagano AF, Py G et al. Muscle wasting and aging: experimental models, fatty infiltrations and prevention. Mol Aspects Med 2016; 50: 56–87. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2016.04.006>.

29. Xu, K. Liu P, Wei W. mTOR signaling in tumorigenesis. Biochim Biophys Acta 2014; 1846(2): 638–654. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.10.007>.

30. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: form growth signal integration to cancer, diabetes, and ageing. Nat Rev Mol Cell Biol 2011; 12(1): 21–35. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3025>.

31. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M et al. Identification of a novel FGF, FGF21, preferentially expressed in the liver. Biochim Biophys Acta

proLékaře.cz | 12.11.2026


2000; 1492(1): 203–206. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0167-4781(00)00067-1>.

**32.** Talukdar S, Owen BM, Song P et al. FGF21 regulates sweet and alcohol preference. Cell metab 2016; 23(2): 344–349. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.008>.

**33.** Markan KR, Naber MC, Ameka MK et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. Diabetes 2014; 63(12): 4057–4063. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db14-0595>.

**34.** Kharitonenkov A, Shiyanova TL, Koester A et al. FGF21 as a novel metabolic regulator. J Clin Investig 2005; 115(6): 1627–1635. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI23606>.

**35.** Cheng X, Zhu B, Jiang F et al. Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients. Endocr Res 2011; 36(4): 142–148. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/07435800.2011.558550>.

**36.** Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. Circ Res 2019; 124(1): 121–141. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.oeg/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>.

**37.** Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanism contributing to this clinical entity. Circ Res 2018; 122(4): 624–638. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>.

**38.** Zelniker TA, Braunwald E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020; 75(4): 436–447. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.036>.

**39.** Uthman L, Homayr A, Juni RP et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO biovailability in tumor necrosis factor alfa – stimulated human coronary arterial endothelial cells. Cell Physiol Biochem 2019; 53(5): 865–886. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.33594/000000178>.

**40.** Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004; 15(8):1983–1992. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA>.

**41.** Gaspari T, Spizzo I, Liu H et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: a potential mechanism for inhibition of atherogenesis. Diabetes Vasc Dis Res 2017; 15(1): 64–73. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1479164117733626>.

**42.** Juni RP, Kuster DWD, Goebel M et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin. JACC Basic Transl Sci 2019; 4(5): 575–591. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.04.003>.

**43.** Li H, Shin SE, Seo MS et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv chennels. Life Sci 2018; 197: 46–55. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2018.01.032>.

**44.** Tran DH, Wang ZV. Glucose metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure. J Am Heart Assoc 2019; 8(12): e012673. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.012673>.

**45.** Sowton AP, Griffin JL, Murray AJ. Metabolic profiling of the diabetic heart: Toward a richer picture. Front Physiol 2019; 10: 639. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.00639>.

**46.** Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. Diabetes 2016; 65(5): 1190–1195. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db15-1356>.

**47.** Horton JL, Davidson MT, Kurishima C et al. The failling heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. JCI Insight 2019; 4(4): e124079. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.124079>.

**48.** Youm YH, Nguyen KY, Grant RW et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. Nat Med 2015; 21(3): 263–269. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3804>.

**49.** Bonnet F, Sheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. Diabetes Metab 2018; 44(6): 457–464. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>.

**50.** Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE et al. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2018; 71(3): 339–351. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.019>.

**51.** Zelniker TA, Jarolim P, Scirica BM et al. Biomarker of collagen turnover (C-terminal telopeptide) and prognosis in patients with non- ST –elevation acute coronary syndromes. J Am Heart Assoc 2019; 8(9): e011444. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.011444>.

**52.** Ye Y, Bajaj M, Yang HC et al. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the NLRP3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. Cardiovasc Drugs Ther 2017; 31(2): 119–132. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-017-6725-2>.

**53.** Brenner D. Regulation of TNF signaling: live or let die. Nat Rev Immunol 2015; 15(6):362–374. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3834>.

**54.** Vandenabeele P. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. Nat Rev Moll Cell Biol 2010; 11(10):700–714. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm2970>.

**55.** Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. Oxid Med Cell Longev 2015; 2015: 610813. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/610813>.

**56.** Han D. Redox regulation of TNF signaling. Antioxid Redox Signal 2009; 11(9): 2245–2263. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2009.2611>.

**57.** El-Daly M, Pulakazhi M, Venu VK, et al. Hyperglycaemic impairment of PAR2-mediated vasodilation: prevention by inhibition of aortic endothelial sodium-glucose-co-transporter-2 and minimizing oxidative stress. Vascul Pharmacol 2018; 109:56–71. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2018.06.006>.

**58.** Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1beta-stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and –independent mechanisms. Sci Rep 2018; 8(1): 5276. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23420-4>.

**59.** Novikov A, Fu Y, Huang W et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. Am J Physiol Renal Physiol 2019; 316(1): F173-F185. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00462.2018>.

**60.** Wilcox CS, Shen W, Boulton DW et al. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. J Am Heart Assoc 2018; 7(4): e007046. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.007046>.

**61.** Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZ. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. Can J Diabetes 2015; 39(3): 239–246. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.10.013>.

**62.** Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12(12): 2032–2045. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11491116>.

**63.** Woods TC, Satou R, Miyata K et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus. Am J Nephrol 2019; 49(4): 331–342. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000499597>.

**64.** Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update. J Cell Physiol 2019; 234(4): 3231–3237. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.26760>.

**65.** Birnbaum Y, Bajaj M, Yang HC et al. Combined SGLT2 and DPP4 inhibition reduces the activation of the NLRP3/-ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic nephropathy in mice with type 2 diabetes. Cardiovasc Drugs Ther 2018; 32(2): 135–145. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-018-6778-x>.

**66.** Masters SL, Dunne A, Subramanian SL et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1beta in type 2 diabetes. Nat Immunol 2010; 11(10): 897–904. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1935>.

**67.** Heerspink HJL, Perco P, Mulder S et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. Diabetologia 2019; 62(7): 1154–1166. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4>.

proLékaře.cz | 12.11.2026



# Včasná intervence kardiovaskulárního rizika znamená kumulaci příznivých účinků v čase

## Early cardiovascular risk intervention means cummulation of positive impacts in time

**Michal Vrablík**

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.** | vrablikm@seznam.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 7. 12. 2020
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 29. 1. 2021

**Abstrakt**
Bylo zjištěno, že geneticky determinovaná příznivá konstelace kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů je spojena s významně nižším rizikem KV-příhod. To vedlo k myšlence napodobit toto geneticky dané nízké riziko farmakologickou intervencí rizikových faktorů. Včasná kompenzace vysokého krevního tlaku a LDL-cholesterolu znamená dlouhodobé příznivé působení lepší kontroly těchto rizik. Kardiovaskulární rizikové faktory se často vyskytují již v mladších věkových kategoriích a často se objevují společně. Včasná intervence, zejména při současném zahájení léčby hypertenze a dyslipidemie, může zabránit progresi ateroskleróza a vzniku následných KV-příhod.

**Klíčová slova:** ateroskleróza – dyslipidemie – hypertenze – kardiovaskulární příhody – rizikové faktory

**Abstract**
It was found that a genetically determined favorable constellation of cardiovascular (CV) risk factors is associated with a significantly lower risk of CV-events. This led to the idea of mimicking this genetically determined low risk by pharmacological intervention of risk factors. Early control of high blood pressure and LDL-cholesterol results in long-term benefits due to shortening time of exposure to these risk factors. Cardiovascular risk factors often occur in younger age categories and often appear together. Early intervention, especially when concomitant treatment of hypertension and dyslipidemia is initiated, may prevent the progression of atherosclerosis and the occurrence of subsequent CV-events.

**Key words:** atherosclerosis – cardiovascular events – dyslipidemia – hypertension – risk factors

## Časný výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů

Rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na podkladě ateroskleróza je dlouhodobý proces. Ke klinické manifestaci důsledků ateroskleróza dochází až po 3–5 dekádách jejího rozvoje. Určitý stupeň ateroskleróza se vyskytuje u každého dospělého, i když na klinickém významu začíná většinou nabývat až od 40. roku věku u mužů a od 50. roku věku u žen. V českém průzkumu provedeném u 40letých mužů (n = 960) a 50letých žen (n = 851) publikovaném v roce 2016 [1], který byl zaměřen na KV-rizikové faktory, byla zjištěna prevalence arteriální hypertenze 43 % u mužů a 45 % u žen, což je mírně vyšší hodnota, než jakou uvádí Česká společnost pro hypertenzi (což můžeme vysvětlit metodikou výběru sledovaných). V porovnání s údaji Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR byla mírně vyšší i prevalence diabetu 2. typu, 11 % u obou pohlaví. Dyslipidemie byla zjištěna u 39 % mužů a 41 % žen. Její definice použitá v průzkumu byla stejná jako ve studii MONICA: alespoň jeden z následujících parametrů: celkový cholesterol > 5 mmol/l, LDL-cholesterol > 3 mmol/l, triglyceridy > 1,7 mmol/l, HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen. To ukazuje, že i přes průměrný pokles hladiny LDL-cholesterolu v populaci v posledních 20 letech zůstává dyslipidemie problémem. K nejvýznamnějším zjištěním tohoto průzkumu patří ale údaje o incidenci KV-rizikových faktorů. Incidence dyslipidemie dosáhla u obou pohlaví 20 %, což potvrzuje, že stále jde o aktuální problém. Incidence hypertenze činila v uvedených věkových skupinách

proLékaře.cz | 12.11.2026



8 % u mužů a 5 % u žen a incidence diabetu 3 % u obou pohlaví. U 101 pacientů z tohoto průzkumu byla zjištěna hladina LDL-cholesterolu > 5 mmol/l. Všichni tito jedinci jsou potenciálními kandidáty hypolipidemické, především statinové terapie. Z této populace se suspektní familiární hypercholesterolemií bylo léčeno statinem pouze 44 %. Navíc dávky statinů podávané u některých pacientů nemusely být dostatečné.

## Mýty o KV-riziku u mladých dospělých

Důvodem této nedostatečné farmakologické kompenzace dyslipidemie a setrvávání u opatření na úpravu životního stylu může být řada mýtů, které panují ohledně KV-rizika mladých dospělých, např.:

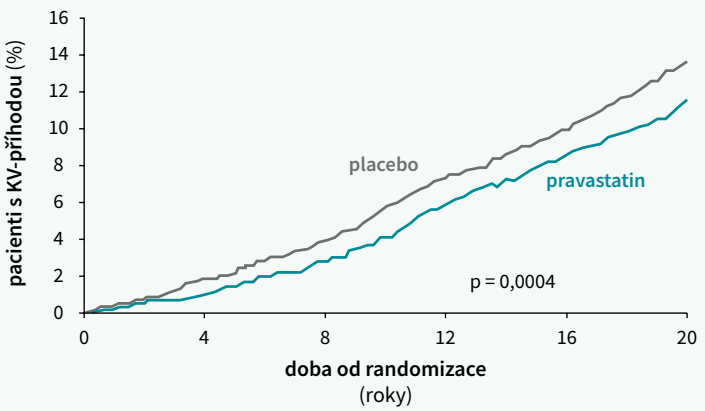
- KV-riziko mladých je vždy nízké
- statiny nemá smysl podávat u osob s nízkým KV-rizikem
- výskyt KV-rizikových faktorů je u mladších osob významně nižší než u starších
- u mladších jedinců není dosažení nízké hladiny LDL-cholesterolu nutné
- nemáme údaje o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti statinů a další KV-protektivní léčby

Svoji roli zde může hrát i využívání tabulek SCORE ke stanovení KV-rizika. Tyto tabulky implikují, že ve věku 40 let je riziko vždy nízké. Je třeba si ale uvědomit, že tabulky SCORE predikují riziko fatální KV-příhody v následujících 10 letech. Nejsou určeny k predikci dlouhodobého rizika aterosklerotických KVO. Bylo prokázáno, že i přítomnost jediného KV-rizikového faktoru významně zvyšuje kumulativní incidenci KV-příhod u mužů i žen [2]. Přítomnost více rizikových faktorů riziko násobí.

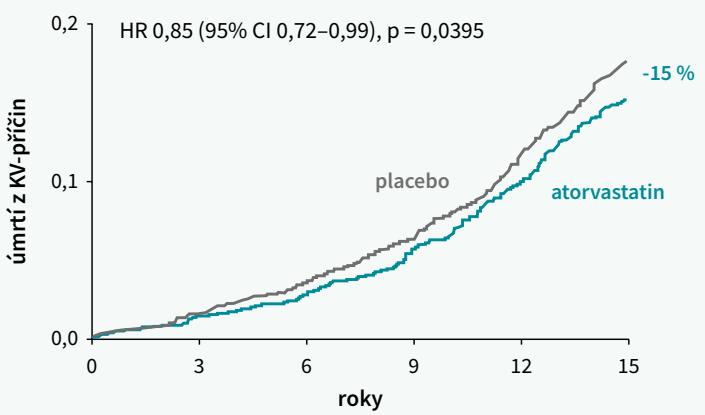
## Napodobení geneticky sníženého KV-rizika farmakoterapií

V roce 2019 byly publikovány výsledky analýzy velkého souboru osob využívající údaje z UK Biobank [3]. Tato analýza hodnotila vliv geneticky daného nízkého systolického tlaku krve (STK) a nízkého LDL-cholesterolu, tedy efekt celoživot-

**Graf 1 | Vývoj výskytu KV-příhod u pacientů ze studie WOSCOPS podle přiřazené léčby v randomizované části studie.** Upraveno podle [5]




**Graf 2 | Vývoj KV-mortality u pacientů ze studie ASCOT podle přiřazené léčby v randomizované části studie.** Upraveno podle [6]



proLékaře.cz | 12.11.2026


ního působení absence těchto dvou rizikových faktorů na výskyt koronárních a dalších KV-příhod a mortalitu z koronárních příčin. Analýza zahrnovala 38 952 osob průměrného věku 65 let (rozmezí 40–80 let), z nichž 54 % tvořily ženy. K první velké koronární příhodě došlo během 8–12 let sledování u 24 980 účastníků a na koronární příhodu zemřelo 2 907 účastníků. Každé snížení hladiny LDL-cholesterolu o 1 mmol/l a STK o 10 mm Hg bylo spojeno s poklesem rizika koronární příhody o 78 % a rizika úmrtí z koronárních příčin o 68 %. Riziko velkých KV-příhod bylo nižší o 73 %.

Vyvstala tedy otázka, zda umíme napodobit geneticky dané nízké KV-riziko farmakoterapií. Výsledky klinických studií ukazují, že efekt snížení LDL-cholesterolu se s délkou terapie prohlubuje. Bylo prokázáno, že absolutní změna LDL-cholesterolu při podávání hypolipidemik predikuje změnu relativního KV-rizika a při delším trvání je efekt výraznější [4]. Dokládají to i výsledky sledování pacientů z klinických studií s odstupem 15–20 let. KV-mortalita bývalých účastníků studie WOSCOPS je v rameni s pravastatinem i po 20 letech nižší než v rameni s placebem (graf 1) [5]. Podobný rozdíl mezi ramenem s atorvastatinem a s placebem v KV-mortalitě přetrvává po 16 letech i u bývalých účastníků studie ASCOT Legacy (graf 2) [6]. Také pacienti s diabetem 2. typu, kteří se účastnili studie STENO a byli randomizováni k intenzifikované multifaktoriální léčbě, mají po 21 letech nižší KV- i celkovou mortalitu než pacienti randomizovaní k běžné terapii [7]. Znamená to, že při pozdějším zahájení léčby cílené na kompenzaci rizikových faktorů se přínos časné intervence již nedožene.

## Časné zahájení intervence přináší dlouhodobý kumulativní efekt

Časné zahájení léčby umožní dlouhodobé příznivé působení redukce KV-rizikových faktorů. Navíc se ukázalo, že intenzita léčby nemusí být při časné intervenci maximální, protože i malá úprava rizikového faktoru působící dlouhou dobu přináší velký užitek. Již v roce 2004 bylo prokázáno, že 10% snížení STK (o 14 mm Hg) a hladiny celkového cholesterolu (o 0,6 mmol/l) trvající 10 let je spojeno s poklesem rizika KV-příhod o 45 %. Cílem takovéto intervence je přiblížit cévní věk osob s KV-rizikovými faktory jejich biologickému věku [8].

## Současné zahájení kompenzace hypertenze a dyslipidemie zvyšuje adherenci

Vysoký krevní tlak a dyslipidemie patří mezi nejvýznamnější farmakologicky ovlivnitelné KV-rizikové faktory. Často se navíc vyskytují společně. Zhruba 85 % pacientů s hypertenzí má také neoptimální lipidový profil. Současná kompenzace těchto dvou rizikových faktorů přínos pro pacienta násobí. Bylo prokázáno, že současné zahájení léčby hypertenze a dyslipidemie zvyšuje adherenci k této terapii. Ve velké studii zahrnující 8 406 účastníků bylo nasazení antihypertenziva a hypolipidemika v rozmezí 30 dnů spojeno s lepší adherencí léčbě v průběhu času [9].

## Modelová kazuistika

Na vyšetření přichází 47letá žena, kuřačka, trpící obezitou 1. stupně dle BMI. Systolický krevní tlak naměřený v ordinaci činí 160 mm Hg, i když pacientka uvádí výsledky domácího měření 140–150 mm Hg. Má také zvýšenou hladinu celkového cholesterolu, poslední kontroly ukazují hodnoty 6,7; 6,5 a 6,9 mmol/l. Pacientka udává, že se jí nedaří snížit tělesnou hmotnost. Její otec zemřel ve 42 letech na infarkt myokardu. Z tabulek SCORE v čekárně si vyčetla, že její KV-riziko je nízké.

Lékař ale posuzuje stav u dané pacientky jako významné KV-riziko. Vysvětluje, že vzhledem k rodinné anamnéze, kouření, obezitě, zvýšenému krevnímu tlaku a hladině LDL-cholesterolu má pacientka 7krát vyšší riziko aterosklerotických KV-příhod než stejně stará žena bez všech uvedených rizikových faktorů. Tabulky SCORE ukazují výhled pouze na následujících 10 let. Podle analýzy cévního věku má pacientka cévy starší o 14 let, než je její biologický věk. Teprve tento argument považuje pacientka za významný.

Lékař nabízí lék na snížení krevního tlaku s pohodlným užíváním 1krát denně, kdykoliv během dne. Doporučuje také lék na snížení hladiny cholesterolu. Pacientka považuje přechod z „plného zdraví“ na náhlou nutnost užívání 2 léků za nepřijatelný. Lékař nabízí, že po zavedení léčby přípravkem na snížení krevního tlaku a přípravkem na snížení cholesterolu, je možné přejít na kombinovaný lék, který umožňuje snížit krevní tlak i cholesterol při užívání jediné tablety denně. Vysvětluje pacientce, že tento postup u ní významně sníží riziko cévních příhod.

Pacientka se zajímá o vedlejší účinky léčby. Lékař vysvětluje, že žádná léčba není prostá rizika nežádoucích reakcí. Upozorňuje na možnost bolestí svalů při užívání statinů a dráždivého kašle při užívání ACE-inhibitorů. V případě výskytu těchto příhod i dalších potenciálních nežádoucích reakcí má pacientka ihned kontaktovat svého ošetřujícího lékaře.

Pacientka doporučenou léčbu kombinací statinu s ACE-inhibitorem akceptuje s výhledem možnosti budoucího užívání jediné tablety denně. Lékař jí doporučí na konzultaci s nutriční terapeutkou z důvodu úpravy jídelníčku. Pozve pacientku na kontrolu za 3–4 týdny.

## Závěr

Uvedená fakta ukazují, že časování intervence KV-rizika je rozhodujícím faktorem úspěchu. Důležitá je časná diagnostika a zahájení intervence. Vedoucím příznakem u mladších pacientů (u mužů od 40. roku věku a žen od 50. roku věku) bývá hypertenze. Častý současný výskyt dyslipidemie u osob s hypertenzí nabízí možnost časného záchytu i tohoto rizikového faktoru a časné nasazení farmakologické léčby obou rizik. Současné zahájení léčby hypertenze a dyslipidemie navíc zvyšuje adherenci k léčbě. Účinným nástrojem pro komunikaci s pacienty je cévní věk. Příznivý vliv kompenzace rizikových faktorů se kumuluje v čase, napodobuje geneticky dané nízké KV-riziko a vede k prevenci progrese ateroskleróza manifestace kardiovaskulárních onemocnění.

proLékaře.cz | 12.11.2026



## Literatura


**1.** Chmelík Z, Vrablík M, Vaclová M et al. Vysoká prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů a neuspokojivá kontrola hladin LDL-cholesterolu v populaci 40letých mužů a 50letých žen v České republice. AtheroRev 2016; 1(3): 111–115.

**2.** Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. Circulation 2010; 121(4): 586–613. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>.

**3.** Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. JAMA 2019; 322(14): 1381–1391. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.14120>.

**4.** Ference BA, Cannon CP, Landmesser U et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Eur Heart J. 2017; Eur Heart J 2018; 39(27): 2540–2545. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx450>.

**5.** Ford I, Murray H, McCowan C et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2016; 133(11): 1073–1080. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014>.

**6.** Gupta A, Mackay J, Whitehouse A et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial [published correction appears in Lancet 2018 Oct 20;392(10156):1402]. Lancet 2018; 392(10153): 1127–1137. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(18)31776–8>.

**7.** Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia 2016; 59(11): 2298–2307. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–016–4065–6>.

**8.** Emberson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25(6):484–491. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.012>.

**9.** Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med 2005; 165(10): 1147–1152. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.

proLékaře.cz | 12.11.2026



# Prečo je dôležité upraviť hladinu sérového cholesterolu po vykonaní perkutánnej koronárnej intervencie

## Why we need to improve serum levels of cholesterol after percutanneous coronary intervention

Ján Murín[1], Jozef Bulas[1], Martin Wawruch[2], Alexander Klabník [4], Ľudovít Gašpar[1,3]

[1]I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava
[2]Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave
[3]Fakulta zdravotníckych vied Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave
[4]Kardiologická ambulancia, Oravská poliklinika Námestovo

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | l jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 26. 11. 2020
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 13. 1. 2021

**Abstrakt**
Perkutánna koronárna intervencia (PKI) sa využíva často v liečbe pacientov s ischemickou chorobou srdca, obvykle pri akútnom koronárnom syndróme. Po zákroku PKI ostávajú však pacienti naďalej vo vysokom riziku vývoja kardiovaskulárnych (KV) príhod. Lepšia kontrola sérových hladín LDL-C zlepšuje prognózu po PKI, ale praktické guidelines nemajú špecifické odporučenia ako a kedy u týchto chorých upravovať sérové LDL-C hladiny. Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť testovanie sérových hladín LDL-C po výkone PKI a zhodnotiť asociáciu medzi sérovými hladinami LDL-C a výskytom KV-príhod v dlhodobom režime po PKI. V období 10/2011–12/2014 v Ontáriu vytvorili register pacientov, ktorí podstúpili zákrok PKI. Pacientov, ktorým zhodnotili LDL-C hladinu v sére do 6 mesiacov od zákroku PKI, rozdelili do 3 podskupín: < 1,81 mmol/l, 1,81–2,58 mmol/l a ≥ 2,58 mmol/l. Primárnym zloženým endpointom boli výskyt KV-mortality, infarktu myokardu, koronárnej revaskularizácie a cievnej mozgovej príhody v období do decembra 2016. Medzi 47 884 zahrnutými pacientami malo 52 % z nich analyzovanú sérovú hladinu LDL-C a 57 % malo túto LDL-C hladinu < 1,81 mmol/l. V priebehu 3,2 rokov (medián) sledovania pacientov bol výskyt KV-príhod 55,2/1 000 paciento-rokov v podskupine s LDL-C < 1,81 mmol/l, v podskupine s LDL-C 1,81–2,58 mmol/l bol 60,3/1000 paciento-rokov a v podskupine s LDL-C ≥ 2,58 mmol/l bol 94/1000 paciento-rokov. A relatívne riziká (RR) oproti prvej podskupine chorých boli v druhej podskupine 1,17 a v tretej podskupine 1,78. Vyššie sérové hladiny LDL-C asociujú s nárastom výskytu KV-príhod po PKI. Treba preto zlepšovať cholesterolový manažment po PKI.

**Kľúčové slová:** ischemická choroba srdca – liečba cholesterolémie – perkutánna koronárna intervencia – sérové hladiny cholesterolu

**Abstract**
Percutaneous coronary intervention (PCI) is used frequently as a treatment for patients with ischemic heart disease (IHD), mostly during acute coronary syndrome. After PCIs patients still remain at high risk of developing late cardiovascular (CV) events. Although controlling LDL-C may improve outcomes after PCI, practice guidelines do not have specific recommendations on LDL-C management for this subgroup of patients. The aim of the study was to evaluate LDL-C testing and levels after PCI and to assess the association between serum levels of LDL-C and longer-term CV events after PCI. From 10/2011 – 12/2014 in Ontario all patients who received their first PCI were included into registry. Patients who had LDL-C measurement within 6 months after PCI were cathegorized as: < 1.81 mmol/l, 1.81–2.58 mmol/l and ≥ 2.58 mmol/l. The primary composite outcome was CV death, myocardial infarction, coronary revascularization and stroke through december 2016. Among 47 884 included patients, 52 % had LDL-C measured within 6 months of PCI and 57 % had LDL-C < 1.81 mmol/l. After a median 3.2 years the rates of CV events were 55.2/1000 person-years for LDL-C < 1.81 mmol/l subgroup, 60.3/1000 person-years for 1.81–

proLékaře.cz | 12.11.2026



2.58 mmol/l subgroup and 94/1000 person-years for ≥ 2.58 mmol/l subgroup, with hazard ratios 1.17 (2nd subgroup) and 1.78 (3rd subgroup) when compared to 1st subgroup of LDL-C. Conclusion: higher levels of LDL-C were associated with an increase of late CV events after PCI. We should improve cholesterol management after PCI.

**Key words:** cholesterol levels – ischemic heart disease – percutaneous coronary intervention – treatment of cholesterol levels

## Úvod

Perkutánna koronárna intervencia (PKI) sa užíva pomerne často ako významný liečebný prístup u chorých s ischemickou (koronárnou) chorobou srdca (ICHS). Napriek významným technickým intervenčným zlepšeniam a i pokrokom v prídatnej medikamentóznej (antitrombotickej) liečbe sú však títo pacienti stále veľmi rizikoví pre výskyt kardiovaskulárnych (KV) príhod v dlhodobom časovom období po zákroku. Údaje z registra CathPCI preukazujú, že jeden zo šiestich takto liečených pacientov utrpí veľkú KV-príhodu do roka od liečebnej PKI-procedúry [1,2]. V oblasti výkonu PKI a antitrombotickej okamžitej liečby sa udialo veľa pozitívnych liečebných prístupov, ale je potrebné vyplniť aj medzeru v liečebnom prístupe po zákroku a po prepustení pacienta domov. Viaceré údaje, hlavne z registrov z nedávnej minulosti, preukázali, že treba optimalizovať i prístup k (dlhodobej) liečbe dyslipidémie, osobitne k úprave sérového cholesterolu.

Treba opätovne pripomenúť štúdie z minulosti, ktoré jasne preukázali asociáciu medzi nízkou sérovou hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C) a lepšou prognózou chorých s ICHS [3,4]. Avšak v klinických štúdiách zameraných na revaskularizáciu pacientov a súčasne na optimálnu následnú medikamentóznu liečbu sa trocha pozabudlo na dôslednú úpravu sérových hladín LDL-C [5]. Aj observačné štúdie preukázali nedostatočnú kontrolu sérovej hladiny LDL-C v klinickej praxi, preukázali nedobrú adherenciu chorých k statínovej liečbe, preukázali nedostatočné užívanie silných statínov (atorvastatín, rosuvastatín) u vysoko rizikových pacientov s ICHS, a to napriek publikovaným odporúčaniam [6–8]. A u pacientov, ktorí podstúpili PKI pre ICHS, sa môže stať, že po zákroku už nemajú anginózne ťažkosti a mohli by sa tak domnievať, že ďalšiu liečbu nepotrebujú (teda ani hypolipidemickú). A viaceré praktické odporúčania (k liečbe hypolipidemickej) nenašepkávajú, kedy po PKI treba kontrolovať sérové lipidy a kedy treba nasadiť hypolipidemickú liečbu a aké majú byť jej ciele (t. j. optimálne sérové hladiny LDL-C po PKI) [9–11].

Nedávno Sud et al 2020 [12] zhodnotili výsledky populačnej štúdie v reálnej klinickej praxi, ktorá analyzovala hladiny sérových lipidov (aj LDL-C) u chorých, ktorí podstúpili PKI, a tiež analyzovali vzťah medzi hladinami LDL-C v sére chorých a výskytom následných KV-príhod v období po výkone PKI.

## Charakteristika CorHealth Ontario registra

Ide o klinický register z oblasti Ontária v Kanade, ktorý zaznamenáva prospektívne klinické a procedurálne (PKI) údaje všetkých pacientov, ktorí postupujú invazívne kardiálne procedúry v 19 regionálnych centrách, slúžiacich oblasti so 14,6 mil. rezidentov.

V tejto analýze ide o kohortu pacientov, ktorí podstúpili PKI-procedúru v období 10/2011–9/2014. Zahrnuli iba pacientov po prvej PKI procedúre, a vyradili zo zaradenia polymorbídne osoby s pravdepodobne krátkym dožitím (ktorých vylúčili mnohí autori aj v minulosti zo zaradenia do klinických štúdií s hypolipidemickou liečbou). Boli to osoby s ťažkým srdcovým zlyhávaním (ejekčná frakcia < 20 %), osoby s ťažkou chronickou obličkovou chorobou (s GF – glomerulárnou filtráciou < 30 ml/min), osoby po hemoragickej mozgovej príhode, osoby s ťažkým pečeňovým ochorením, osoby s demenciou, s anamnézou onkologického ochorenia, osoby po orgánovej transplantácii a tiež veľmi „krehkých pacientov“. Nakoniec vyradili i osoby s ťažkou triacylglyceridémiou (≥ 400 mg/dl) lebo by to ovplyvňovalo i sérové hodnoty LDL-C.

Hlavným cieľom tejto analýzy bolo pozbierať prvé hodnoty sérového LDL-C po výkone PKI, a to v časovom intervale do 6 mesiacov od procedúry. Vylúčili hodnoty LDL-C získané u pacienta v čase KV-príhody, nakoľko tieto bývajú KV-príhodou ovplyvnené. V tejto oblasti klinickej praxe nie je dostupný v provincii Ontário jasný protokol o hypolipidemickej liečbe chorých po výkone PKI, ale pacienti sú po PKI obvykle kontrolovaní špecialistami, a tí rozhodujú, kedy treba kontrolovať sérové lipidy po PKI a tiež rozhodujú i o následnej hypolipidemickej liečbe [13]. Autori tejto analýzy kategorizovali zaradených pacientov do 3 podskupín podľa sérovej hladiny LDL-C: 1. podskupina s hodnotou < 1,81 mmol/l (70 mg/dl), 2. podskupina s hodnotami 1,81–2,58 mmol/l (70–100 mg/dl) a 3. podskupina s hodnotou > 2,58 mmol/l (100 mg/dl), pričom vychádzali z údajov praktických odporúčaní [14,15].

Súčasne sa zhodnocoval a registroval i výskyt KV-príhod po PKI, tzv. veľké príhody: KV-úmrtie, hospitalizácia pre infarkt myokardu alebo pre cievnu mozgovú príhodu či pre koronárnu revaskularizáciu. Výskyt spomenutých veľkých KV-príhod po PKI sa analyzoval časovo až od prvej kontroly sérovej hladiny LDL-C. Spomenuté príhody sa analyzovali nielen pospolu (ako klaster), ale i zvlášť – a to vo vzťahu k sérovým hladinám LDL-C u pacienta.

## Výsledky registra CorHealth v Ontáriu

Kohorta zaradených pacientov: spolu našli 69 039 chorých po PKI z daného obdobia, ale po vyradení „nezaraditeľných“ pacientov ich ostalo nakoniec 47 884 – no a z nich len u 24 931 pacientov (t. j. u 52 %) sa uskutočnilo do 6 mesiacov po PKI prvé vyšetrenie sérovej hladiny LDL-C (o nich ďalej autori referujú).

proLékaře.cz | 12.11.2026


Vstupné charakteristiky zaradených: medián veku (63 rokov), proporcia žien (27 %), výskyt akútneho koronárneho syndrómu v čase PKI (62 %). Medián doby do získania prvej hodnoty LDL-C v sére (po výkone PKI) bol 45 dní (18–88 dní) a medián hodnoty LDL-C v sére bol 1,68 mmol/l (65 mg/dl) s rozsahom 1,32–2,20 mmol/l (51–85 mg/dl). Rozdelenie súboru podľa sérovej hladiny LDL-C realizovanej do 6 mesiacov od PKI: 1. v podskupine s hladinou LDL-C > 1.81 mmol/l (70 mg/dl) bolo 14 293 (57 %) pacientov, 2. v podskupine s hodnotou LDL-C medzi 1,81 – 2,58 mmol/l (70–100 mg/dl) bolo 6 880 (28 %) pacientov a 3. v podskupine s hodnotou LDL-C ≥ 2,58 mmol/l (100 mg/dl) bolo 3 758 (15 %) pacientov. Pacienti s hodnotou sérového LDL-C < 1,81 mmol/l (70 mg/dl) boli starší (64 rokov vs 60 rokov, rozdiel významný) a tiež mali vyšší výskyt KV-komorbidít ako prekonaný infarkt myokardu (41 % vs 29 %), hypertenziu (66 % vs 56 %) alebo diabetes (30 % vs 18 %) oproti pacientom v podskupine s LDL-C ≥ 2,58 mmol/l (100 mg/dl).

Preskripcia statínov bola k dispozícii v tomto projekte (registre) u 10 622 pacientov starších ako 65 rokov: statíny boli predpísané u 87 % pacientov v podskupine s hodnotami LDL-C v sére < 1,81 mmol/l (70 mg/dl); statíny boli predpísané u 75 % pacientov v podskupine s LDL-C v sére 1,81–2,58 mmol/l (70–100 mg/dl), ale len u 34 % pacientov s hodnotami LDL-C v sére ≥ 2,58 mmol/l (100 mg/dl). A predpis tzv. silných statínov (v rovnakom poradí podskupín s LDL-C v sére) bol nasledovný: 59 % chorých, 41 % chorých a 13 % chorých (rozdiely významné). Preskripcia ezetimibu bola nasledovná (doplnok k liečbe statínom): 1. podskupina 6 % chorých, 2. podskupina 7 % chorých a 3. podskupina 9 % chorých. A podobné trendy v „podužívaní“ tzv. EBM (Evidence Based Medicine) liečby boli i pre antiagreganciá, pre blokátory renín-angiotenzín-aldosterónového systému a pre betablokátory. Najnižšie užívanie statínov bolo u pacientov s hodnotou sérového LDL-C ≥ 2,58 mmol/l (100 mg/dl), a to v 3. mesiaci po výkone PKI.

Asociácia medzi kategóriami pacientov podľa sérových hodnôt LDL-C a výskytom veľkých KV-príhod po výkone PKI: po období (medián) 3,17 rokov sledovania pacientov bol výskyt veľkých KV-príhod u 4 660 pacientov (proporčne 18,7 % zo všetkých). Výskyt týchto príhod bol 55,2/1 000 osobo-rokov u pacientov v podskupine s LDL-C v sére < 1,81 mmol/l (70 mg/dl), v podskupine s LDL-C v sére 1,81–2,58 mmol/l (70–100 mg/dl) to bolo 60,3/1 000 osobo-rokov a v podskupine s LDL-C v sére ≥ 2,58 mmol/l (100 mg/dl) to bolo až 94/1 000 osobo-rokov u pacientov. A relatívne riziko (RR) bolo (oproti podskupine osôb s LDL-C < 1,81 mmol/l ev. 70 mg/dl) v druhej podskupine osôb (s LDL-C 1,81–2,58 mmol/l ev. 70–100 mg/dl) s hodnotou 1,17 (95% CI: 1,09–1,26) a v tretej podskupine to bolo (s LDL-C v sére ≥ 2,58 mmol/l ev. 100 mg/dl) s hodnotou 1,78 (95% CI: 1,64–1,94). Podobné trendy boli i pre dielčie kardiovaskulárne ochorenia (KVO) v asociácii so vzostupom sérových hladín LDL-C: pre KV-úmrtie bolo RR v 3. podskupine (LDL-C ≥ 2,58 mmol/l ev. 100 mg/dl) oproti 1. podskupine s LDL-C < 1,81 mmol/l ev. 70 mg/dl) v hodnote 1,33 (95% CI: 1,05–1,68). Pre výskyt infarktu myokardu bolo RR 2,18 (95% CI: 1,89–2,50), pre koronárnu revaskularizáciu bolo RR 1,73 (95% CI: 1,57–1,90) a pre výskyt cievnych mozgových príhod bolo RR 1,36 (95% CI: 0,97–1,93).

Ďalšia analýza vzťahu hladiny LDL-C v sére k výskytu veľkých KV-príhod preukázala, že tento vzťah bol lineárny, pokiaľ išlo o rozsah LDL-C 1,81–5,17 (70–200 mg/l) a prepočet (analýza) ukázal, že „každý vzostup sérového LDL-C o 0,25 mmol/l (10 mg/dl) asocioval s 1,6 % vyššou incidenciou veľkých KV-príhod“ v období sledovania 3 rokov. Tento vzťah (asociácia) medzi LDL-C v sére a výskytom veľkých KV-príhod nebol modifikovaný vekom (> 65 r a ≤ 65 r), ani statínovou liečbou v podskupine > 65 rokov, bol však modifikovaný typom KVO, pri ktorom realizovali PKI – v prípade akútneho koronárneho syndrómu u pacientov v pásme sérového LDL-C ≥ 2,58 mmol/l (100 mg/dl) bolo RR (pre výskyt veľkých KV-príhod) oproti pacientom v pásme sérového cholesterolu < 1,81 mmol/l (70 mg/dl) v hodnote 1,93 (95% CI: 1,74–2,14) a v prípade PKI pre stabilnú anginu pectoris bolo RR len 1,39 (95% CI: 1,19–1,61). Autori ešte pridali informáciu o vzťahu medzi hodnotami sérového LDL-C v období 3 mesiacov po PKI a výskytom následných veľkých KV-príhod, hoci tento súbor bol počtom menší ako ten predošlý (do 6 mesiacov od PKI). A analýza preukázala podobný vzťah ako pri analýze LDL-C po 6 mesiacoch od PKI.

## Komentár k výsledkom a posolstvo metaanalýzy

U pacientov, ktorí pre KVO (ICHS) podstúpili PKI, len asi u polovice z nich (52 %) bol do 6 mesiacov od zákroku analyzovaný sérový LDL-C. A u testovaných osôb len polovica (57 %) mala optimálnu hodnotu LDL-C podľa odporúčaní, t. j. < 1,81 mmol/l (70 mg/dl). Pacienti s vyššou sérovou hladinou LDL-C po PKI mali podstatne vyšší výskyt následných KV-príhod – hlavne v podskupine s LDL-C v sére ≥ 2,58 mmol/l (100 mg/dl) a týkalo sa to incidencie KV-mortality, infarktu myokardu i koronárnej revaskularizácie. Možno sa domnievať, že kontrola LDL-C v sére po vykonaní PKI, napr. v období 3–6 mesiacov, by viedla k správnej liečbe statínmi u väčšiny pacientov, a prispelo by to k lepšej prognóze pacientov.

Nedávne klinické štúdie sa nevenovali hladinám sérového LDL-C u pacientov po PKI procedúre. Isté observačné štúdie u chorých s ICHS preukazovali suboptimálnu kontrolu sérových hladín LDL-C v klinickej praxi [7,8,16,17]. Databáza v USA [18] preukázala u vysoko-rizikových pacientov s ICHS skutočnosť, že až 80 % pacientov malo LDL-C sérové hladiny > 1,81 mmol/l (70 mg/dl) pri statínovej liečbe a v Európskej štúdii [7] to bolo podobné. Tiež málo sa využívala liečba tzv. silnými (atorvastatín, rosuvastatín) statínmi. Takže posolstvom uvedenej metaanalýzy je tá istá skutočnosť – ale je tu iste i nádej, že prognózu chorých po PKI vieme v budúcnosti významne zlepšiť.

Veď len 43 % pacientov po PKI malo dobrú kontrolu (< 1,81 mmol/l ev. 70 mg/dl) sérovej hladiny LDL-C, ďalej mnohí pacienti (48 %) vôbec sérovú hodnotu do 6 mesiacov po PKI nemali ani určenú (kontrolovanú), u podskupiny star-

proLékaře.cz | 12.11.2026



ších pacientov (≥ 65 rokov) len 48 % chorých bolo na liečbe silnými statínmi a 22 % chorých žiadnu statínovú liečbu ani nedostalo. Vážnym zistením je i skutočnosť, že u chorých s vyššími sérovými hladinami LDL-C sa menej využívala i ostatná „liečba sekundárnej KV-prevencie“ (antiagregačná, antihypertenzívna a pod).

Pritom odporúčania pre prevenciu/liečbu kardiovaskulárnych aterosklerotických ochorení jasne hovoria, že po infarkte myokardu, po cievnej mozgovej príhode, po revaskularizáciách treba vyšetriť sérové lipidy (osobitne LDL-C) a upraviť ich liečbou (statínmi, osobitne tými silnými, niekedy treba k statínovej liečbe pridať ezetimib, či ďalšie hypolipidemiká) a nezabúdať ani na úpravu (liečbou) ďalších KV-rizikových faktorov/ochorení (hypertenzie, diabetu, odstrániť fajčenie, zmeniť životný štýl) – nakoľko len tak významne zlepšíme prognózu týchto pacientov [19–26].

Nedávno prekonaný akútny infarkt myokardu jasne identifikuje vysoko rizikových pacientov s prítomnou ICHS – mávajú progresiu aterosklerotických plakov, prítomný nárast reziduálnej zápalovej aktivity v koronárnych plakoch, a tým zvýšenú plakovú nestabilitu. Register REACH (Reduction in Atherothrombosis for Continued Health) preukázal, že pacienti s ICHS, ktorí nedávno prekonali infarkt myokardu, mávajú asi 2-násobne vyššie riziko pre budúci výskyt kardiálnych príhod v porovnaní s chorými, ktorí trpia stabilnou formou ICHS [22]. A preto Európske odporúčania [19] dnes odporúčajú vyšetrenie sérových hladín LDL-C po 4–6 týždňoch od prekonania akútneho koronárneho syndrómu – aby sa zhodnotilo KV-riziko pacienta a nasadila či upravila statínová liečba. A to isté by malo platiť i pre chorých ošetrených zákrokom PKI. Netreba tiež zabúdať, že u veľmi KV-rizikových pacientov možno siahnuť i po kombinácii statínu a PCSK9 inhibítora – veď už sú k dispozícii výsledky veľkých klinických štúdií [21–23,27].

U chorého s akútnym koronárnym syndrómom, ktorý podstúpil liečbu PKI, ale tiež u iných chorých s ICHS (ak podstúpili liečbu PKI), by sa malo siahnuť následne po intenzívnej liečbe v rámci sekundárnej KV-prevencie – t. j. mali by mať výbornú liečbu diabetu, hypertenzie, dyslipidémie a dobrú edukáciu o zmene životného štýlu (včítane prerušenia fajčenia). Takí pacienti mávajú vždy lepšiu následnú prognózu.

## Literatúra


1. Alkhouli M, Alqahtani F, Kalra A et al. Trends in characteristics and outcomes of patients undergoing coronary revascularization in the United states 2003–2006. JAMA Netw Open 2020; 3(2): e1921326. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21326>.

2. Fanaroff AC, Zakroysky P, Wojdyla D et al. Relationship between operator volume and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. Circulation 2019; 139(4): 458–472. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033325>.

3. Frost PH, Verter J, Miller D. Serum lipids and lipoproteins after myocardial infarction: associations with cardiovascular mortality and experience in the Aspirin Myocardial Infarction Study. Am Heart J 1987; 113(6): 1356–1364. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(87)90648-x>.

4. Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 1990; 322(24): 1700–1707. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199006143222403>.

5. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. J Am Coll Cardiol 2013; 61(15): 1607–1615. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.044>.

6. Colantonio LD, Huang L, Monda KL et al. Adherence to high-intensity statins following a myocardial infarction hospitalization among Medicare beneficiaries. JAMA Cardiol 2017; 2(8): 890–895. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0911>.

7. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease results from the Dyslipidemia International study II. Atherosclrosis 2017; 266: 158–166. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013>.

8. Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E et al. Use of Lipid-modifying therapy and LDL-C goal attainment in a high-cardiovascular-risk population in the Netherlands. Clin Ther 2017; 39(4):819–827.e1. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.001>.

9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline. J Am Coll Cardiol 2019; 73(24): e285-e350. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>. Erratum in Correction. [No authors listed] J Am Coll Cardiol. 2019; 73(24): 3237–3241. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.013>.

10. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines And the Society for Cardiovascular Angiography and Interventionns. J Am Coll Cardiol 2011; 58(24): e44-e122. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.007>.

11. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr Pract 2017; 23(Suppl 2): 1–87. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>.

12. Sud M, Han L, Koh M et al. Low-density lipoprotein cholesterol and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2020; 76(12): 1440–1450. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.033>.

13. Luca SR, Koh M, Qiu F et al. Stress testing after percutaneous coronary interventions: a population-based study. CMAJ Open 2017; 5(2): E417-E423. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20160159>.

14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol 2014; 63(25 Pt): 2889–2934. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>.

15. Grundy SM, Cleeman JI, Mez CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004; 44(3): 720–732. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.001>.

16. Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe. The International ChoLesterol management Practice Study (ICLPS). Eur J Prev Cardiol 2018; 25(10): 1087–1094. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487318777079>.

17. Marz W, Dippel FW, Theobald K et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: real-world evidence from Germany. Atherosclerosis 2018; 268: 99–107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020>.

18. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. J Am Heart Assoc 2012; 1(6): e001800. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.001800>.

19. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascu-

proLékaře.cz | 12.11.2026


lar risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

**20.** Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA 2012; 307(12): 1302–1309. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.366>.

**21.** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.

**22.** Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA 2010; 304(12): 1350–1357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1322>.

**23.** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.

**24.** Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-Colesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURNIER trial. Lancet 2017; 390(10106): 1962–1971. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(17)32290–0>.

**25.** Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2013; 29(2): 151–167. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.11.032>.

**26.** Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. Circulation 2016; 134(24): 1931–1943. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024604>.

**27.** Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA 2010; 304(12): 1350–1357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1322>.

proLékaře.cz | 12.11.2026



# Nízká hladina cholesterolu a diabetes 2. typu

## Low concentration of plasma cholesterol and type 2. diabetes mellitus

**Jaroslav A. Hubáček**[1,2]

[1]Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha
[2]III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **Ing. Jaroslav Hubáček, CSc., DSc.** | jahb@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received | Received 11. 1. 2021
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 25. 1. 2021

**Abstrakt**
Statiny jsou nejčastěji předepisované léky, účinné a s relativně nízkým výskytem nežádoucích vedlejších účinků. Mezi nežádoucími účinky léčby statiny (a i ezetimibem a PCSK9 inhibitory) je diskutováno i potenciální zvýšení rizika výskytu onemocnění diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Zdá se, že rizikovým faktorem je zde primárně nízká hladina plazmatického cholesterolu. Již před čtvrt stoletím byl popsán nižší výskyt diabetu u pacientů s familiární hypercholesterolemií oproti běžné populaci. Vyšší výskyt DM2T byl u pacientů léčených statiny pozorován i v některých klinických studiích. Pomocí mendelovské randomizace bylo prokázáno, že zvýšení riziko vzniku DM2T je kauzálně způsobeno inhibicí aktivity reduktázy HMGCoA, jejíž aktivita je statiny blokována. Další geny, jejichž varianty byly využity jako „proxy" pro analýzu kauzality mezi snižováním cholesterolu a zvýšeným rizikem DM2T, jsou NPC1L1 (inhibitor vstřebávání cholesterolu ve střevě) a PCSK9 (protein řídící degradaci LDL-receptoru). I tyto studie ukázaly, že genetické varianty spojené s nižší hladinou cholesterolu jsou zároveň asociovány se zvýšeným rizikem rozvoje DM2T. Odhad rizik všech „civilizačních" onemocnění by měl být přísně individualizovaný a komplexní s pečlivým zvážením všech potenciálních nežádoucích účinků léčby (nejen) dyslipidemiky pro každého jedince.

**Klíčová slova**: diabetes – ezetimib – familiární hypercholesterolemie – genetika – mendelovská randomizace – PCSK9 inhibitory – statiny

**Abstract**
Statins are the most commonly prescribed drugs, effective and with a low incidence of undesirable side effects. Among the undesirable side effects of statin therapy, the increased risk of type 2 diabetes (T2DM) is discussed. A quarter of century ago, a lower incidence of diabetes was observed in patients with familial hypercholesterolemia. Increased risk of T2DM in statin users has also been observed in some clinical trials. A Mendelian randomization study showed that the increased risk of developing T2DM has causality in the inhibition of HMGCoA reductase activity – activity, whose is blocked by statins. Other genes whose variants have been used as "proxies" to analyze the causality between lowering cholesterol and increasing the risk of T2DM are NPC1L1 (an inhibitor of intestinal cholesterol absorption) and PCSK9 (a protein that controls LDL-receptor degradation). Also here has been confirmed, that genetic variants associated with lower cholesterol levels are also associated with increased risk of T2DM. The risk assessment of the development of complex "civilization" noncommunicable diseases should be strictly individualized and comprehensive, with careful consideration of all potential undesirable side effects of (not only) dyslipidemic treatment for each individual.

**Key words**: diabetes – ezetimibe – familial hypercholesterolemia – genetics – mendelian randomisation – PCSK9 inhibitor – statin

## Úvod

Cholesterol je molekula obsahující typickou steranovou strukturu, cyklopentan-perhydrofenantren. Cholesterol je nedílnou součástí všech buněčných membrán, je prekurzorem steroidních hormonů, vitamínu D a žlučových kyselin. V neposlední řadě hraje důležitou roli při ochraně proti akutním infekčním onemocněním, především proti septickým stavům [1]. Odhadovaný každodenní příjem choleste-