Inhibitory PCSK9 a diabetes mellitus

Branislav Vohnout^{1,2,3}, Jana Lisičanová³, Andrea Havranová⁴

¹Ústav výživy, FO a ZOŠ a Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Slovenská republika

²Ústav epidemiológie LF UK v Bratislave, Slovenská republika

³Diabetologická ambulancia Diabeda s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

⁴Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Proteínkonvertáza subtilizín kexín typu 9 (PCSK9) zohráva kľúčovú úlohu v regulácii expresie LDL receptorov (LDLR). Klinické štúdie s monoklonálnymi protilátkami proti cirkulujúcemu PCSK9 (anti-PCSK9 MABs) preukázali nielen potentný efekt na redukciu LDL-cholesterolu (až do asi 60 %), ale aj redukciu rizika veľkých kardiovaskulárnych príhod. Avšak mendelovské randomizačné štúdie ukázali, že nositelia loss-of-function variant génu pre PCSK9 majú okrem nižších hladín LDL-cholesterolu aj zvýšené riziko rozvoja diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Výsledky klinických štúdií s monoklonálnymi protilátkami proti PCSK9 však takéto riziko nepotvrďujú. Túto diskrepanciu možno vysvetliť tým, že za zvýšenú expresiu LDLR v bunkách pankreasu, ktorá vedie k intracelulárnej akumulácii cholesterolu a poruche funkcie B-buniek je zodpovedný deficit lokálneho a nie cirkulujúceho PCSK9. Zdá sa teda, že PCSK9 znižujúca liečba pomocou monoklonálnych protilátok, ktoré pôsobia len na cirkulujúci proteín, môže mať len limitovaný efekt na expresiu LDLR v pankreatických bunkách, a teda nebudú zvyšovať riziko DM2T. Pre definitívne potvrdenie tohto však potrebujeme viac údajov z dostatočne dlho trvajúcich klinických štúdií.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – LDL receptor – PCSK9

PCSK9 inhibitors and diabetes mellitus

Summary

Proteinconvertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) is a key regulator of low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression. Anti-PCSK9 monoclonal antibody (MAB) therapy reduces LDL-cholesterol (LDL-C) by ~60 % and reduces also the risk of major adverse cardiovascular events. Mendelian randomisation studies showed that patients carrying loss-of-function PCSK9 genetic variants display lower LDL-C and have an increased risk of developing type 2 diabetes (T2DM). Randomized controlled trials with anti-PCSK9 MABs however showed no effect on the risk. A possible explanation of the discrepancy is that the deficiency of locally but not circulating PCSK9 is responsible for increased LDLR expression in pancreatic islets, which results in cholesterol accumulation and B-cell dysfunction. Thus PCSK9 lowering therapy with MAB targeting mainly circulating PCSK9 might have a limited impact on LDLR expression in pancreatic cells and on the risk of T2DM. Long-term clinical trials are however needed to confirm it.

Key words: diabetes mellitus – LDL receptor – PCSK9

Úvod

Kauzálna úloha LDL-cholesterolu (LDL-C) v patogeneze aterosklerózy bola dokázaná na viacerých stupňoch vedeckých dôkazov, vrátane veľkého množstva klinických štúdií, ktoré preukázali efekt redukcie LDL-C na kardiovaskulárne (KV) riziko u pacientov v primárnej aj sekundárnej prevencii, pričom tento efekt bol dosiahnutý rôznym mechanizmom redukcie LDL-C [1,2]. Napriek redukcii hladiny LDL-C sa u významného počtu pacientov nepodarí dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C (hlavne u pacientov vo veľmi vysokom riziku) a zabrániť vzniku

KV príhody, aj keď budú liečení potentným statínom, respektíve kombináciou statín a ezetimib [3,4]. Ďalšie terapeutické možnosti ovplyvnenia hladín LDL-C sú preto terapeutickou a klinickou nevyhnutnosťou.

Proteínkonvertáza subtilizín kexín typu 9 (PCSK9) zohráva kľúčovú úlohu v regulácii funkcie LDL receptorov (LDLR). Cirkulujúce PCSK9 sa viaže na LDLR, čo vedie k intracelulárnej degradácii LDLR v lyzozómoch, a tým k zníženej expresii LDLR na povrch buniek, čo má za následok zvýšenie plazmatických hladín LDL-C (pre podrobnejší prehľad odkazujem na [5]). Loss-of-function mu-

tácie v géne pre PCSK9 vedú k nižším hladinám LDL-C a významne znižujú kardiovaskulárne riziko [6], kým naopak gain-of-function mutácie PCSK9 sú charakterizované zvýšenou hladinou LDL-C a zvýšeným rizikom KV príhod a fenotypovo sú konzistentné s familiárnou hypercholesterolémiou [7]. Inhibícia PCSK9 je preto logicky vhodným spôsobom, ako dosiahnuť zlepšenie kontroly zvýšených hladín LDL-C. Klinické štúdie s monoklonálnymi protilátkami proti cirkulujúcemu PCSK9 (anti-PCSK9 MAb) preukázali nielen potentný efekt na redukciiu LDL-C (až do asi 60 %), ale aj redukciiu rizika veľkých KV príhod [8–10].

Statíny a riziko diabetes mellitus

Napriek jednoznačnému klinickému benefitu liečby statínmi (inhibitorami HMG CoA reduktázy) je táto liečba spojená aj s miernym nárastom výskytu novovzniknutého diabetes mellitus 2. typu (DM2T), ovplyvnením glukózového metabolizmu a nárastom telesnej hmotnosti [11–13]. Genetické štúdie posudzujúce vplyv bežných variantov kódujúcich HMG-CoA reduktázu naznačujú, že toto riziko je aspoň čiastočne vysvetliteľné práve inhibíciou HMG-CoA reduktázy [13], ďalšie genetické štúdie naznačujú komplexnejší vzťah medzi nízkymi hladinami LDL-C a zvýšeným rizikom DM2T [14–16]. V súlade s týmto sa javí aj zistenie, že pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou, autosomálne dominantne podmieneným zvýšením hladiny LDL-C postihnutím funkcie LDLR majú naopak nižšiu prevalenciu DM2T ako ich nepostihnutí príbuzní [17]. Zvýšená expresia LDLR v dôsledku zníženej syntézy cholesterolu v bunkách pri liečbe statínmi sa preto môže podieľať na tzv. diabetogénnom efekte statínov [18].

PCSK9 a diabetes mellitus – genetické a klinické štúdie

Na základe týchto skutočností vystáva oprávnená otázka o možnej spojitosti medzi rizikom vzniku DM2T a užívaním nových liekov znižujúcich LDL-C vrátane inhibitorov PCSK9. Nedávno publikované 3 mendelovské randomizačné štúdie súhlasne ukázali, že nositelia loss-of-function variantu génu pre PCSK9 majú okrem nižších hladín LDL-C aj zvýšené riziko rozvoja DM2T [16,19,20]. Analýza Schmidta et al [19] ukázala, že geneticky – variantmi PCSK9 podmienené zníženie LDL-C o 1 mmol/l je asociované s 29% (OR 1,29, 95% CI 1,11–1,50) nárastom rizika DM2T, zvýšenou hladinou glykémie nalačno (o 0,09 mmol/l), zvýšením telesnej hmotnosti (o 1,03 kg) a waist-to-hip ratio (o 0,006). Nebol však zaznamenaný vzťah k HbA_{1c}, BMI a hladine inzulínu nalačno. Nález týchto vzťahov podmieňuje oprávnené otázky, či liečba podmienená inhibíciou PCSK9 nevedie k zvýšenému riziku rozvoja DM2T.

Na rozdiel od statínov nie je pri PCSK9 jednoznačný súlad medzi genetickými a klinickými štúdiami pri posudzovaní rizika novovzniknutého DM2T. Metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií s anti-PCSK9 MAb nepreukázali zvýšené riziko novovzniknutého DM2T, resp. zhoršenia diabetu [21–23], pričom nebol rozdiel medzi

jednotlivými liekmi – alirokumabom, evolokumabom a bokocizumabom [23]. Limitom týchto štúdií môže byť relatívne kratší čas sledovania, nedostatočný na preukázanie efektu liečby na riziko DM2T. Dôležitosť trvania dĺžky liečby vo vzťahu k riziku DM2T naznačuje aj exploratórna metaregresná analýza v rámci jednej zo spomenutých metaanalýz. V kontradikcii s výsledkom samotnej metaanalýzy, podľa metaregresie každý mesiac trvania liečby počas 48–114. týždňa liečby bol spojený so zvýšením rizika novovzniknutého DM2T alebo zhoršenia DM2T o 0,97 % [(0,12–2,07), $p = 0,026$] [23]. Táto analýza tiež naznačuje vzťah medzi veľkosťou poklesu hodnôt LDL-C a rizikom zhoršenia alebo novodiagnostikovania DM2T; na každých 10 % poklesu LDL-C pripadal nárast rizika DM2T o 3,8 % [(0,5–6,3), $p = 0,024$], u pacientov s celkovým poklesom LDL-C ≥ 50 % bolo toto riziko 5,5 % [(0,7–11,0), $p = 0,029$]. Vzťah medzi rizikom liečby s anti-PCSK9 MAb a diabetom sa však nepreukázal ani v štúdií FOURIER s evolokumabom s mediánom sledovania pacientov 2,2 roku (HR 1,05; 95% CI, 0,94–1,17) a tiež v najdlhšej štúdií ODYSSEY OUTCOMES s mediánom sledovania 2,8 rokov (incidencia novovzniknutého DM2T 9,6 % v ramene s alirokumabom vs 10,1 % s placebom) [8,9]. Liečba alirokumabom v štúdií ODYSSEY OUTCOMES taktiež nevedla k zhoršeniu diabetu alebo komplikáciám u pacientov s prítomným diabetom na začiatku štúdie [8].

Použitie anti-PCSK9 MAb malo malý, ale štatisticky významný vplyv na hladiny glykémie nalačno a HbA_{1c} v jednej metaanalýze štúdií s anti-PCSK9 MAb [23], na druhej strane v analýze 10 štúdií fázy III s alirokumabom táto liečba nebola u pacientov bez prítomnosti diabetu alebo s prediabetom spojená so zmenami v hladinách HbA_{1c} a glykémie nalačno [24].

PCSK9 a mechanizmus rizika vzniku DM2T

PCSK9 je syntetizované hlavne v pečeni, avšak jeho produkcia je prítomná aj v obličkách, tenkom čreve, mozgovom tkanive a pankrease [25]. Akumulácia cholesterolu v B-bunkách pankreasu prebieha hlavne cestou LDLR, pričom homeostáza cholesterolu je kľúčová pre funkciu a prežívanie B-buniek. Nadmerná akumulácia cholesterolu v nich vedie k redukcii sekrécie inzulínu v odpovedi na stimul glukózou [26] a k bunkovej toxicite [27,28]. Dá sa preto predpokladať, že stavy ovplyvňujúce expresiu LDLR môžu ovplyvňovať aj glukózový metabolizmus.

Recentne publikovaná translačná štúdia talianskych autorov priniesla dôležité informácie pre pochopenie molekulárneho mechanizmu vzťahu PCSK9 a diabetu [29]. V sérii experimentov s geneticky modifikovanými myšami potvrdili pri glukózotolerančnom teste porušenú toleranciu glukózy u PCSK9 deficientných myší (PCSK9 KO) v porovnaní s normálnymi (WT). V následnom experimente bol obom typom zvierat po 4 hod lačnenia podaný intraperitoneálne inzulín, čo viedlo k porovnateľnému poklesu plazmatických hladín glukózy, čím sa vylúčila prítomnosť inzulínovej rezistencie u PCSK9 KO myší. PCSK9 KO

myši mali významne nižšie hladiny C-peptidu a inzulínu a znížený vzostup hladiny inzulínu v sérii experimentov nalačno a po záťaži, pričom vylúčili, že tento fenotyp je spôsobený postihnutím produkcie inkretínov. V kontraste s bežnými myšami B-bunky PCSK9 deficientných myši vykazovali nepravidelnosti a väčšiu veľkosť a porušenie sekrécie inzulínu. Poruchu funkcie B-buniek potvrdili aj na ľuďoch, keď subjekty s loss-of-function variantom PCSK9 vykazovali dysfunkciu B-buniek (posudzované pomocou HOMA-BC), ale nie inzulínovú rezistenciu. V sérii ďalších experimentov autori ukázali, že morfológické a funkčné zmeny B-buniek u PCSK9 deficientných myši možno vysvetliť zvýšenou expresiou LDLR vedúcou k zvýšenej akumulácii cholesterolu v B-bunkách. Pravdepodobne najzaujímavejším výsledkom práce je posúdenie vplyvu v pečeni vznikajúceho cirkulujúceho PCSK9 na glukózový metabolizmus a funkciu B-buniek. Zvieratá s deficitom pečenevo špecifickej PCSK9 mali nedetekovateľné plazmatické hladiny PCSK9 pri zachovanej produkcii PCSK9 v ostatných tkanivách vrátane pankreasu. Takýto stav napodobňuje situáciu aká je pri liečbe pomocou anti-PCSK9 MABs, ktoré ovplyvňujú PCSK9 v cirkulácii, pričom ostáva zachovaná produkcia PCSK9 v extrahepatálnych tkanivách. Myši s deficitom pečenevo špecifickej PCSK9 mali porovnateľné hladiny pankreatického aj plazmatického inzulínu, expresiu LDLR, obsah esterov cholesterolu v pankreatických ostrovcích a toleranciu glukózy ako kontrolné bežné zvieratá. Tieto dáta naznačujú, že cirkulujúce PCSK9 má minimálny efekt na LDLR v pankrease a teda terapia zameraná na v pečeni vznikajúce cirkulujúce PCSK9 (tak ako je tomu pri anti-PCSK9 MABs) nemusí zvyšovať riziko DM2T. Táto translačná štúdia prispieva aj k pochopeniu diskrepancií ohľadom rizika PCSK9 a DM2T medzi genetickými a klinickými štúdiami.

Záver

Hypolipidemická liečba statínmi zameraná na zníženie hladín LDL-cholesterolu (LDL-C) prináša okrem nespochybniteľného kardiovaskulárneho benefitu aj ovplyvnenie glukózovej homeostázy a určité zvýšenie rizika vzniku ochorenia diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Genetické štúdie taktiež poukazujú na vzťah medzi nízkymi hladinami LDL-C a rizikom vzniku diabetu. Inhibícia PCSK9 prináša potentné zníženie hladín LDL-C a redukciu kardiovaskulárneho rizika, či však vedie aj k zvýšeniu rizika vzniku DM2T nie je jasné. Mendelovské randomizačné štúdie súhlasne ukázali, že nositelia loss-of-function variantu génu pre PCSK9 majú okrem nižších hladín LDL-C aj zvýšené riziko rozvoja DM2T, výsledky klinických štúdií s monoklonálnymi protilátkami proti PCSK9 však takéto riziko nepotvrdzujú. Túto diskrepanciu možno vysvetliť tým, že za zvýšenú expresiu LDLR v bunkách pankreasu, ktorá vedie k intracelulárnej akumulácii cholesterolu a poruche funkcie B-buniek je zodpovedný deficit lokálneho a nie cirkulujúceho PCSK9. Zdá sa teda, že PCSK9 znižujúca liečba pomocou monoklonálnych protilátok, ktoré pôsobia len na cirkulujúci proteín môže mať len limitovaný efekt na expresiu LDLR v pankreatických

bunkách, a teda nebudú zvyšovať riziko DM2T. Pre definitívne potvrdenie tohto však potrebujeme viac údajov z dostatočne dlho trvajúcich klinických štúdií, otvorenou otázkou ostáva riziko vzniku diabetu u iných typov inhibície PCSK9, ktoré môžu ovplyvňovať extra aj intracelulárne PCSK9.

Literatúra

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>>.
2. Vohnout B, Havranová A. LDL-cholesterol – hlavný rizikový faktor aterosklerózy. *AtheroRev* 2016; 1(2): 88–92.
3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. 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>>.
5. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(5): 387–393. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000114>>.
6. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264–1272. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054013>>.
7. Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34(2): 154–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng1161>>.
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
10. Ridker PM, Revkin J, Amarencu P et al. [SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators]. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376(16): 1527–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>>.
11. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735–742. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)>.
12. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24): 2556–2564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.860>>.
13. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015; 385(9965): 351–361. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61183-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61183-1)>.
14. White J, Swerdlow DI, Preiss D et al. Association of Lipid Fractions With Risks for Coronary Artery Disease and Diabetes. *JAMA Cardiol* 2016; 1(6): 692–699. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1884>>.
15. Fall T, Xie W, Poon W et al. Using Genetic Variants to Assess the Relationship Between Circulating Lipids and Type 2 Diabetes. *Diabetes*

2015; 64(7): 2676–2684. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-1710>>.

16. Ference BA, Robinson JG, Brook RD et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2144–2153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1604304>>.

17. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015; 313(10): 1029–1036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.1206>>.

18. Filippatos TD, Panagiotopoulou T, Tzavella E et al. Hypolipidemic Drugs and Diabetes Mellitus-Mechanisms and Data From Genetic Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018; 23(3): 187–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1074248418757011>>.

19. Schmidt AF, Swerdlow DJ, Holmes MV et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: A mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(2): 97–105. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30396-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30396-5)>.

20. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(13): 1383–1391. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.14568>>.

21. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J et al. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(12). pii: e006910. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006910>>.

22. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2981–2989. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw292>>.

23. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis With Over 96,000 Patient-Years. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 364–367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1464>>.

24. Leiter LA, Müller-Wieland D, Baccara-Dinet MT et al. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials. *Diabet Med* 2018; 35(1): 112–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13450>>.

25. Norata GD, Tavori H, Pirillo A et al. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Cardiovasc Res* 2018; 112(1): 429–442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvw194>>.

26. Hao M, Head WS, Gunawardana SC et al. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes* 2007; 56(9): 2328–2338. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db07-0056>>.

27. Cnop M, Hannaert J, Gruppig A et al. Low density lipoprotein can cause death of islet beta-cells by its cellular uptake and oxidative modification. *Endocrinology* 2002; 143(9): 3449–3453. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2002-220273>>.

28. Paul R, Choudhury A, Choudhury S et al. Cholesterol in pancreatic beta-cell death and dysfunction: underlying mechanisms and pathological implications. *Pancreas* 2016; 45(3): 317–324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000486>>.

29. Da Dalt L, Ruscica M, Bonacina F et al. PCSK9 deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: the role of the low-density lipoprotein receptor. *Eur Heart J* 2018. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy357>>.

doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD

✉ bvochnout@yahoo.com

Ústav výživy, FO a ZOŠ a Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie

Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Slovenská republika

www.szu.sk

Doručeno do redakce 9. 11. 2018

Přijato po recenzi 15. 11. 2018