

cholesterol představuje často opomíjený, avšak nezávislý rizikový faktor aterosklerózy a KV příhod (10, 11).

Zvýšená hepatální produkce TG-bohatých VLDL částic spolu s jejich sníženou periferní degradací vede ke vzniku malých denzních LDL (sdLDL), které se významně podílejí na iniciaci a progresi aterosklerózy. Důležitou roli hraje také cholesteryl-ester-transfer protein, jenž zprostředkovává přenos TG z VLDL na HDL a LDL. Tyto částice se tak obohacují TG a jsou následně vychytávány játry, kde se působením jaterní lipázy mění na menší, strukturálně a funkčně alterované HDL (přeměna HDL2 na HDL3) a sdLDL (6). Malé HDL částice (smHDL) podléhají rychlejšímu odbourávání z cirkulace, což narušuje reverzní transport cholesterolu. Navíc bývají často dysfunkční a vykazují prozánětlivé vlastnosti. Malé denzní LDL částice mají oproti běžným LDL výrazně vyšší aterogenní potenciál – jsou méně efektivně odstraňovány prostřednictvím LDL receptorů, jsou více náchylné k oxidaci a silněji aktivují zánětlivé procesy v cévní stěně. Současné studie poukazují i na význam dalších regulačních proteinů podílejících se na patofyziologii aterogenní dyslipidémie, zejména angiopoetin-like protein 3 (ANGPTL3) a apolipoprotein C-III (Apo C-III), které inhibují lipoproteinovou lipázu v játrech a tukové tkáni. Proteiny ANGPTL4 a ANGPTL8 jsou navíc pravděpodobně spojeny s rozvojem MASLD (4).

Výsledkem popsaných mechanismů je typický lipidový profil metabolického syndromu, charakterizovaný zvýšenými hladinami TG a sníženými koncentracemi HDL-cholesterolu (HDL-C). Celkový cholesterol bývá často jen mírně zvýšený, LDL-cholesterol (LDL-C) nemusí být zvýšen vůbec, avšak dochází ke kvalitativním změnám lipidového spektra, zejména ke zmnožení sdLDL částic. Základní triádu aterogenní dyslipidémie tak tvoří elevace TG, snížení HDL-C a zvýšený počet sdLDL. Tyto změny lze kvantifikovat zvýšením koncentrace apolipoproteinu B (apoB), který je hlavním strukturálním apolipoproteinem všech aterogenních lipoproteinů. Podobnou informaci poskytuje i non-HDL-cholesterol (non-HDL-C), definovaný jako rozdíl mezi celkovým cholesterolem a HDL-C, který reflektuje celkové množství cholesterolu obsaženého v aterogenních částicích. Stanovení apoB i výpočet non-HDL-C jsou jednoduché, rutinně dostupné metody umožňující přesnější hodnocení aterogenního rizika i u pacientů s normálními hladinami LDL-C (7, 12). Přehled dalších kvantitativních a kvalitativních změn lipidového spektra charakteristických pro aterogenní dyslipidémii je uveden v tabulce 2.

Léčba dyslipidemie u KRM syndromu

Léčba dyslipidemie u KRM syndromu by měla vycházet z jejích základních patogenetických mechanismů. Vzhledem k úzké vazbě na dysfunkční tukovou tkáň a inzulinovou rezistenci představují základ prevence i terapie především režimová opatření. Klíčovou roli hraje redukce tělesné hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity, úprava stravovacích návyků a důsledné nekuřáctví. Z dietních opatření je u většiny pacientů s KRM syndromem vhodná kalorická restrikce. Při snaze o redukci hmotnosti se doporučuje dieta se zvýšeným obsahem bílkovin (přibližně 30 % celkového energetického příjmu). Z hlediska snížení KV rizika se jako nejvhodnější jeví středomořská dieta nebo převážně rostlinná strava doplněná potravinami s vysokým obsahem nenasycených mastných kyselin, jako je olivový a řepkový olej, ořechy a ryby (1, 13). Ze stravy

by měly být vyloučeny sladkosti a slazené nápoje, včetně ovocných džusů. Doporučuje se rovněž snížení příjmu soli a maximální možná restrikce alkoholu, který nejen slouží jako substrát pro syntézu TG, ale i v malých dávkách zvyšuje krevní tlak a představuje významný „skrytý“ zdroj energie.

Redukce tělesné hmotnosti do 10 % vede ke zlepšení hyperglykemie, arteriální hypertenze i dyslipidemie. Významné snížení výskytu KV příhod je však spojováno až s dlouhodobou redukcí hmotnosti přesahující 10 %, zatímco pokles KV mortality byl pozorován zejména při redukci hmotnosti nad 15 % (14–16). Kromě režimových opatření lze k dosažení těchto cílů s výhodou využít farmakoterapii, zejména podávání gliflozinů a inkretinových analogů, případně zvážit bariatrickou chirurgii. Do popředí farmakoterapie KRM syndromu se dostávají obě zmíněné lékové skupiny pro svůj pleiotropní účinek, tedy schopnost současně ovlivnit více metabolických faktorů i klinických projevů.

Glifloziny kromě zlepšení kompenzace hyperglykemie mírně snižují tělesnou hmotnost, krevní tlak a příznivě ovlivňují některé složky smíšené dyslipidémie. Jejich využití je zásadní především u pacientů se srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin, a to i při absenci diabetu. U některých zástupců této skupiny byl prokázán významný pokles výskytu velkých KV příhod, KV i celkové mortality (17–19).

Agonisté receptoru pro glucagon like peptide 1 (GLP-1) patří mezi neúčinnější neinzulinová antidiabetika, významně snižují hmotnost, působí příznivě na lipidové spektrum (omezí zejména tvorbu postprandiálních lipoproteinů) a vedou k poklesu krevního tlaku. Jejich příznivé anti-aterosklerotické působení zahrnuje i přímý účinek na cévní stěnu (zlepšují funkci endotelu, inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva, potlačují lokální zánět a brání kumulaci lipidů) (17, 20–22). U některých GLP-1 agonistů a duálních agonistů receptorů pro GLP-1 a glukózo-dependentní inzulinotropní peptid (GIP) bylo prokázáno, že snižují výskyt hlavních KV příhod, KV i celkovou mortalitu, vedou k redukci renálních příhod a potlačují vývoj CKD (18, 22, 23). Jsou tedy vhodným lékem pro časná i pokročilá stadia KRM syndromu. Zdá se, že z hlediska ovlivnění dyslipidémie u KRM syndromu budou ještě účinnější duální agonisté receptorů GLP-1 a glukagonu (tzv. dutidy) (24–26), případně triple agonisté receptorů GLP-1, GIP a glukagonu (retatrutid) (27, 28).

Tab. 2. Laboratorní charakteristiky aterogenní dyslipidemie, potvrzeny jsou změny standardně vyšetřovaných parametrů lipidového spektra (5)

zvýšení koncentrace triglyceridů, zvýšení počtu VLDL částic, zejména zmnožení velkých VLDL a IDL
snížení koncentrace HDL-cholesterolu, pokles zejména velkých HDL částic (snížení poměru HDL2/HDL3), tvorba malých dysfunkčních HDL
pouze mírné zvýšení celkového, resp. LDL-cholesterolu, nárůst zejména malých denzních LDL (zvýšení počtu oxidovaných LDL částic), zvýšení koncentrace non-HDL-cholesterolu
zvýšení koncentrace apolipoproteinu B a snížení koncentrace apolipoproteinu A1 (zvýšení poměru apoB/apoA1)
zvýšená koncentrace volných mastných kyselin
zvýšená postprandiální lipidémie (nárůst apolipoproteinu B-48), zmnožení remnantních lipoproteinů
HDL = lipoproteiny o vysoké hustotě; IDL = lipoproteiny o střední hustotě; LDL = lipoproteiny o nízké hustotě; VLDL = lipoproteiny o velmi nízké hustotě