

# LDL-cholesterol – hlavný rizikový faktor aterosklerózy

Branislav Vohnout<sup>1</sup>, Andrea Havranová<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ústav výživy, FO a ZOŠ a Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

<sup>2</sup> Ústav experimentálnej endokrinológie – Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

## Abstrakt

LDL-cholesterol je jedným z hlavných rizikových faktorov aterosklerózy. Množstvo štúdií na bunkovej a molekulárnej úrovni popísalo mechanizmy, akými sa podieľa na iniciácii a rozvoji aterosklerotických lézií. Epidemiologické štúdie preukázali vzťah medzi LDL-C a rizikom kardiovaskulárnych ochorení. Genetické štúdie ukázali, že vrozené zvýšené hladiny LDL-C vedú k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku, kým geneticky podmienené znížené hladiny LDL-C toto riziko naopak redukujú. Finálne potvrdenie kauzálnej úlohy LDL-C nám priniesli výsledky veľkého množstva klinických štúdií, ktoré preukázali efekt redukcie LDL-C na kardiovaskulárne riziko u pacientov v primárnej aj sekundárnej prevenции, pričom tento efekt bol dosiahnutý rôznym mechanizmom redukcie LDL-C.

**Kľúčové slová:** LDL-cholesterol – ateroskleróza – kardiovaskulárne ochorenia

## LDL-cholesterol – the main risk factor for atherosclerosis

## Abstract

LDL-cholesterol is one of the main risk factors for atherosclerosis. A large number of studies at the bunk and molecular level have described mechanisms whereby it participates in the initiation and development of atherosclerotic lesions. Epidemiological studies have proven the relationship between LDL-C and the risk of cardiovascular diseases. Genetic studies have shown that congenital increased LDL-C levels lead to an increased cardiovascular risk, while genetically determined lowered LDL-C levels reduce the risk. The causal role of LDL-C has been finally confirmed by the results of many clinical trials that have demonstrated the effect of LDL-C reduction on the cardiovascular risk in patients in primary as well as secondary prevention, and the effect was attained through various mechanisms of LDL-C reduction.

**Key words:** LDL-cholesterol – atherosclerosis – cardiovascular diseases

## Úvod a niekoľko historických dát

Ateroskleróza sa zvyčajne pokladá za proces podmienený predominante faktormi životného štýlu a typický pre moderného človeka [1]. Nálezy aterosklerózy u múmií egyptských faraónov z období viacerých dynastií však naznačujú, že toto ochorenie sprevádza ľudstvo už niekoľko tisícročí [2,3]. Prítomnosť aterosklerózy bola potvrdená u viacerých premoderných a preindustriálnych populácií počas dlhého trvania ľudskej história. Thompson so svojimi spolupracovníkmi našli pomocou celotelového CT-vyšetroenia prítomnosť aterosklerózy u 34 % zo 137 múmií pochádzajúcich zo 4 rôznych geografických regiónov a kontinentov, s rôznym životným štýlom a pokrývajúcich 4 000 rokov ľudskej existencie [4]. Nález kalcifikácií typických preate-

rosklerotické lézie u múmie muža z obdobia doby ľadovej posúvajú evidenciu prítomnosti aterosklerózy dokonca ešte o niekoľko tisíc rokov ďalej [5].

Pravdepodobne prvým, kto rozoznal makroskopické zmeny, ktoré dnes nazývame aterosklerózou bol Leonardo da Vinci (1452–1519), ktorý ilustroval arteriálne lézie starého muža pri autopsii. Bol to ale Marchand (okolo roka 1860), ktorý ustanobil termín „ateroskleróza“, pochádzajúci z gréckeho *atheroma* – „ovsená kaša“ (vyjadrujúce akumuláciu lipidov) a *sclerosis* – „tvrdnutie“ (vyjadrujúce zhrubnutie arteriálnej intimy).

V polovici 19. storočia Virchow a von Rokitansky opísali bunečné zápalové zmeny v stenách aterosklerotických ciev [6]. Zatiaľ čo však von Rokitansky pokladal tieto zmeny za

sekundárne vzniknuté, Virchow veril v ich primárnu rolu v aterogenéze. Bol to Virchow, ktorý použil termín „endarteritis deformans“ a ako prvý podal presný histologický popis procesu aterosklerózy a vyslovil koncept poškodením indukovej zápalovej odpovede [7]. Virchow popísal typické progresívne a fokálne tukové metamorfózy bunkových elementov v kombinácii so zmenami v interstíciu a s depozitom cholesterolu. V približne rovnakom období publikoval von Rokitansky „trombogennú teóriu“ patogenezu aterosklerózy, ktorá uznávala, napriek rozdielnomu pohľadu, ako Virchowova teória podiel akumulácie lipídov v procese aterosklerózy [8]. V roku 1908 Ignatowski popísal fakt, že kŕmenie králikov diétou s vysokým obsahom proteínov viedlo k manifestácii aterosklerózy [9]. O 5 rokov neskôr Bacmeister a Henes publikovali asociáciu zvýšenej hladiny cholesterolu s postmortálnym náležom aterosklerózy a fakt, že u živých subjektov konzumácia nízkocholesterolovej diéty môže znížiť hladinu cholesterolu v sére [10]. Za historickú možno považovať Anitschkowu prácu, zaobrajúcu sa kŕmením králikov cholesterolom [11]. Anitschkow zaznamenal, že zvýšená hladina cholesterolu akcelerovala infiltráciu tuku do steny veľkých artérií. Na základe tohto zistenia prišiel k záveru, že experimentálna ateroskleróza steny artérie bola prímarnym infiltratívnym procesom s reaktívnymi sekundárnymi zmenami.

Na hypotézy arteriálneho poškodenia nadviazala v 2. polovici 20. storočia hypotéza, že pociaťočný dejom v procese aterosklerózy je endoteliálna dysfunkcia a nie len samotné poškodenie integrity steny cievky [12,13]. O niečo neskôr Russell Ross opísal aterosklerotické lézie ako sériu vysoko špecifických bunečných a molekulárnych odoziev, ktoré možno charakterizovať ako zápalové ochorenie [14].

Množstvo genetických, patologických, laboratórnych, observačných a intervenčných epidemiologických štúdií jednoznačne preukázalo primárnu úlohu LDL-cholesterolu (LDL-C) na rozvoj aterosklerózy. Cholesterol je pravdepodobne jediným rizikovým faktorom, ktorý je schopný podporovať rozvoj aterosklerózy dokonca aj bez prítomnosti iných známych rizikových faktorov [15,16]. Na ateroskleróze sa podieľa nielen ako substrát pre vznik penových buniek, ale tiež spúšťa zápalovú reakciu. Úloha kvantitatívnych a kvalitatívnych zmien LDL-C pri vzniku imunitných a zápalových odoziev v procese aterogenézy bola potvrdená v množstve celulárnych, molekulárne biologických a patologických experimentov [17]. Ateroskleróza sa teda dá pokladať za lipidmi riadené zápalové ochorenie [18].

### LDL-C v procese aterosklerózy

Iniciálnym krokom vzniku aterosklerotickej lézie je vstup LDL-C do subendoteliálneho priestoru. Viaceré štúdie preukázali, že depozícia lipidov môže dokonca predchádzať infiltráciu makrofágov v stene artérií [19,20]. Výskyt hypercholesterolémie u tehotných žien je spojený so zvý-

šenou tvorbou tukových prúžkov vo fetálnych artériách a akcelerovanou progresiou aterosklerózy u normocholesterolemickej deti [21]. Hypotéza zápalového procesu ako dôsledku retencie lipoproteínov je podporovaná nálezom aktivácie NF-κB v modeli na myšiach len za prítomnosti hypercholesterolémie [22]. NF-κB je transkripcný faktor, ktorý zohráva hlavnú úlohu v regulácii expresie zápalových génonov.

Na to, aby spustil zápalový proces, musí byť LDL-C v intime modifikovaný, pričom najlepšie pochopeným mechanizmom modifikácie je oxidácia LDL. Modifikovaný LDL-C zohráva kľúčovú úlohu pri migrácii monocytov (a T-lymfocytov) do intimy a následnej diferenciácií monocytov na makrofágy. V endotelialiálnych bunkách dochádza vplyvom LDL-C k expresii adhéznych molekúl (ako VCAM1, ICAM1), chemokinov (MCP1, IL8) a rastových faktorov (M-CSF), pričom aj samotný oxidovaný LDL-C je potentným chemoatraktantom s priamy efektom na monocyty a T-bunky [23]. Modifikovaný LDL-C je vychytávaný makrofágmi pomocou tzv. scavengerových receptorov, čo vedie k akumulácii cholesterolu v nich a k vzniku penových buniek – charakteristickému znaku skorých štadií aterosklerózy. Penové bunky produkujú rastové faktory, ktoré stimulujú bunky hladkej svaloviny k migrácii do lézii, s ich diferenciáciou na fibroblasty a produkcioú kolagénu, čo podporuje progresiu cholesterolového plaku. Na druhú stranu makrofágy v lézii sú stimulované prozápalovými cytokínmi, čo môže viesť k produkcií matrixových metaloproteáz a kolagenázy s následným rozkladom kolagénu a stenčením fibróznej čiapočky aterómovej lézie, ktorá sa tak stáva náhylou k ruptúre [24].

### LDL-C a kardiovaskulárne ochorenia vo svetle epidemiologických štúdií

Pohľad na vzťah medzi cholesterolom a aterosklerózou bol v priebehu 20. storočia nejednoznačný [25]. Dlhú dobu po uverejnení Anitschkowovej práce sa neobjavili ďalšie práce o vzťahu medzi diétou, cholesterolom a aterosklerózou. Prvé menšie epidemiologicke práce poukazujúce na takúto súvislosť sa objavili až v období medzi svetovými vojnami. Za prelomovú možno určite považovať štúdiu 7 krajín, ktorá demonštrovala závislosť výskytu ischemickej choroby srdca (ICHS) na spotrebe nasýtených tukov a potvrdila závažnosť cholesterolu ako najdôležitejšieho prediktora ICHS [26]. Dodnes je za zlatý štandard považovaná Framinghamská štúdia [27]. Do tejto kohorty bolo zaradených viac ako 5 000 zdravých ľudí vo veku 30 až 62 rokov, ktorí boli sledovaní 14 rokov. Štúdia ukázala 2- až 6-násobne zvýšenie rizika ICHS v skupine s hladinou cholesterolu v rozpätí 6,5–9,1 mmol/l, v porovnaní s participantami majúcimi hladinu cholesterolu okolo 5,7 mmol/l. Dospelia najrozšíahlajšia epidemiologická štúdia sledujúca vzťah cholesterolu a ICHS – The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) – sledujúca počas 6 rokov viac ako 300 000 mužov vo veku 35–57 rokov s negatívnou anamnézou hospitalizácie pre IM, ukázala

silnú a kontinuálnu väzbu medzi ICHS a cholesterolom v priebehu celého rozloženia jeho hladín [28]. Nedávna metaanalýza prospektívnych observačných štúdií ukázala 38% nárast rizika kardiovaskulárneho ochorenia pre každých 0,85 mmol/l (1 smerodajná odchýlka) vzostupu hladiny LDL-C (HR 1,38, 95% CI 1,09–1,73) [29].

## LDL-C a genetické štúdie

Silnú podporu pre nálezy vzťahu medzi LDL-C a aterosklerózou z epidemiologických populačných štúdií poskytujú výsledky sledovania z genetických štúdií, ktoré možno považovať za tzv. „experimenty prírody“, kedy geneticky zvýšená/znižená hladina rizikového faktora vedie pri kauzálnom vzťahu k vyššiemu/nižšiemu výskytu ochorenia.

Príkladom monogénového ochorenia spojeného so zvýšenou hladinou LDL-C a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom je familiárna hypercholesterolémia (FH). Heterozygotná forma FH je charakterizovaná hladinami LDL-C 5–10 mmol/l so zvyčajne normálou hladinou triglyceridov a normálou alebo zniženou hladinou HDL-cholesterolu [30,31]. Hladina LDL-C je u pacientov s FH zvýšená od narodenia a ak sú neliečení, tak dochádza typicky k rozvoju ICHS vo veku do 55 rokov u mužov a 60 rokov u žien. V nedávno publikovanej veľkej populačnej dánskej štúdií bolo riziko ICHS u neliečených pacientov s FH 13-krát vyššie v porovnaní s osobami bez FH [32]. Pacienti s homozygotnou formou FH, ktorí typicky dosahujú neliečené hladiny LDL-C nad 13 mmol/l sú postihnutí klinicky manifestou aterosklerózou do veku 20 rokov [33]. FH svojou gradovanou manifestáciou hladín LDL-C a veku manifestácie kardiovaskulárneho ochorenia u heterozygotnej a homozygotnej formy teda splňa aj ďalšiu podmienku pre kauzalitu – od dávky závislý efekt.

Ďalšiu genetickú podporu kauzality LDL-C prinášajú tzv. Mendeliánske randomizované štúdie bežných polymorfizmov, ktoré vychádzajú z predpokladu, že ak je rizikový faktor kauzálnie spojený s ochorením, tak aj jeho genetický determinant musí byť spojený s ochorením. Veľká metaanalýza 9 polymorfizmov spojených so zniženou hladinou LDL-C v 6 rôznych génoch u viac ako 300 000 osôb ukázala 54,5% redukciu rizika ICHS na každý 1 mmol/l zniženia LDL u tých osôb, ktoré boli „náhodne“ geneticky vystavené nižším hladinám LDL-C od narodenia [34]. Takéto zniženie rizika je dokonca viac ako 2-násobne väčšie ako zniženie rizika pri rovnakom znižení LDL-C pomocou statílovej liečby. Tento nález potvrzuje kumulatívny efekt hladín LDL-C na riziko kardiovaskulárnych príhod, keďže geneticky podmienená redukcia hladiny LDL-C od narodenia významnejšie znižuje riziko ako farmakologická liečba realizovaná v neskoršom veku života.

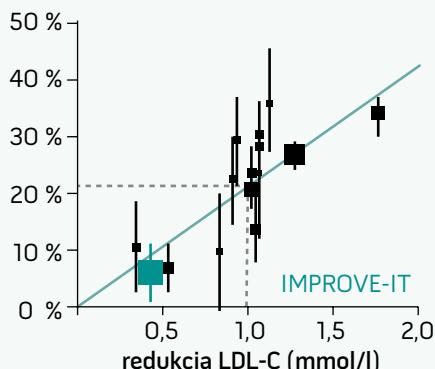
Za učebnicový príklad podporujúci kauzalitu LDL-C možno pohľadať genetickú reguláciu PCSK9 (proteín konvertáza subtilizín/kexín typu 9) a jeho vzťah ku kardiovaskulárному riziku. PCSK9 je enzym, ktorý je zodpovedný za degradáciu LDL-receptorov v bunke. Tzv. „gain of

function“ mutácie vedú k zníženému počtu LDL-receptorov, zvýšenej plazmatickej hladine LDL-C a klinickej manifestácii FH a predčasnému výskytu aterosklerózy a ICHS [31]. Naopak „loss of function“ mutácie vedú k zvýšenému počtu LDL-receptorov a nižšej hladine LDL a významne zníženému riziku kardiovaskulárnych príhod (až o 50 %) a predčasného infarktu myokardu (až o 60 %) [35,36].

## LDL-C a kardiovaskulárne ochorenia vo svetle klinických štúdií

Jednoznačné potvrdenie kauzality LDL-cholesterolu prinesli výsledky klinických štúdií hypolipidemickej liečby. Za prelomovú možno pohľadať štúdiu 4S [37], ktorá ukázala v sekundárnej prevencii klinický benefit spojený s redukcioou LDL-cholesterolu. Znižením hladiny LDL-cholesterolu o 35 % u 4 444 pacientov v sekundárnej prevencii (simvastatínom 20–40 mg) sa počas 5,4 rokov sledovania podarilo znížiť celkovú mortalitu o 30 % a výskyt koronárnych príhod o 34% v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo. Tieto výsledky potvrdili aj ďalšie sekundárne preventívne štúdie. Dôležitým faktom je, že obdobné dôkazy priniesli aj primárne preventívne štúdie: 5-ročná West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) porovnávala účinok 40 mg pravastatínu oproti placebo na vzorke viac ako 6 500 hypercholesterolemickej, vysoko rizikových mužov stredného veku [38] – 26% redukciu LDL-cholesterolu sa dosiahla 31% redukcia fatálnych ICHS a nefatálnych IM a 22% redukcia celkovej mortality (na hranici štatistickej významnosti  $p = 0,051$ ). Štúdia PROVE IT-TIMI 22 porovnávajúca intenzívnejšiu statílovú liečbu oproti štandardnej statílovej liečbe podporila tvrdenie, že primárny mechanizmom účinku statínov na redukciu kardiovaskulárneho rizika je ich vplyv na zniženie LDL-C, a nie iné nelipidové vlastnosti statínov [39]. Po-sledným dôkazom potvrdzujúcim kauzálny vzťah LDL-C k ateroskleróze boli výsledky štúdie IMPROVE-IT, ktorá sledovala efekt pridania 10 mg ezetimibu k simvastatínu v dávke 40 mg oproti samotnej liečbe simvastatínom 40 mg u pacientov s čerstvo prekonaným akútym koronárny syndrómom [40]. Štúdia zodpovedala 2 dôležité otázky. Preukázala benefit ďalšieho znižovania LDL-C pod hranicu súčasných cieľových hladín LDL-C 1,8 mmol/l v sekundárnej prevencii, čím podporila odporučenie „čím nižšie hladiny LDL-C, tým lepšie“. Za druhé štúdia ukázala zniženie kardiovaskulárnych príhod aj inou, ako len statílovou liečbou (spôsobom odpovedajúcim účinku statínov, graf), čím podporila tvrdenie, že znižovanie LDL-C je primárny mechanizmom ovplyvnenia kardiovaskulárneho rizika hypolipidemickou liečbou. Nedávno uverejnená veľká metaanalýza statílových štúdií skupiny The Cholesterol Treatment Trialists Cooperation ukázala, že zniženie LDL-C o 1 mmol/l vedie k 21% zniženiu hlavných vaskulárnych príhod, 24% zniženiu koronárnych príhod, 12% redukciu vaskulárnej mortality a 9% redukciu celkovej mortality [41].

**Graf | Redukcia kardiovaskulárnych príhod (%) v závislosti od redukcie LDL-C v klinických štúdiach so statími (s pridaním výsledkov štúdie IMPROVE-IT) [42]**



## Záver

Kauzálna úloha LDL-C v patogenéze aterosklerózy bola dokázaná na viacerých stupňoch vedeckých dôkazov. Množstvo štúdií na bunkovej a molekulárnej úrovni popísalo mechanizmy, akými sa LDL-C podieľa na iniciáciu a rozvoji aterosklerotických lézii. Epidemiologické štúdie preukázali vzťah medzi LDL-C a rizikom kardiovaskulárnych ochorení. Genetické štúdie ukázali, že vrodene zvýšené hladiny LDL-C vedú k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku, kym geneticky podmienené znížené hladiny LDL-C toto riziko naopak redukujú. Finálne potvrdenie kauzánej úlohy LDL-C nám priniesli výsledky veľkého množstva klinických štúdií, ktoré preukázali efekt redukcie LDL-C na kardiovaskulárne riziko u pacientov v primárnej aj sekundárnej prevencii, pričom tento efekt bol dosiahnutý rôznym mechanizmom redukcie LDL-C. Preto možno konštatovať, že v súčasnosti disponujeme dostatkom presvedčivých dôkazov, ktoré nás oprávňujú pokladať LDL-C za kauzálny rizikový faktor aterosklerózy a na základe robustných výsledkov klinických štúdií aj liečiť pacientov pomocou LDL-C znižujúcej terapie.

## Literatúra

- O'Keefe JH, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. Mayo Clin Proc 2004; 79(1): 101–108.
- Allam AH, Thompson RC, Wann LS et al. Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: the Horus study. JACC Cardiovasc Imaging 2011; 4(4): 315–327.
- Allam AH, Thompson RC, Wann LS et al. Computed tomographic assessment of atherosclerosis in ancient Egyptian mummies. JAMA 2009; 302(19): 2091–2103.
- Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. Lancet 2013; 381(9873): 1211–1222.
- Murphy WA Jr, Nedden Dz Dz, Gostner P et al. The iceman: discovery and imaging. Radiology 2003; 226(3): 614–629.
- Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R et al. Atherosclerosis research from past to present – on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. Virchows Arch 2006; 449(1): 96–103.
- Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefassystem. In: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Meidinger Sohn: Frankfurt 1856.
- von Rokitansky C. Über einiger der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Denkschriften der K. Akademie der Wissenschaften (Wien) 1852; 4: 1–72.
- Ignatowski A. Izvestiya Imperatorshoi Vorennno Medinsinskoy Akademii. St. Petersburg 1908; 16: 154–176.
- Bacmeister und Henes. Untersuchungen über den Cholesteringehalt des menschlichen Blutes bei verschiedenen inneren Erkrankungen. Deutsche Dtsch Med Wochenschr 1913; 39: 544–546.
- Anitschkow N. Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatoze. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1913; 56: 379–404.
- Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. Science 1973; 180(4093): 1332–1339.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – update. N Engl J Med 1986; 314(8): 488–500.
- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2): 115–126.
- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis, the road ahead. Cell 2001; 104(4): 503–516.
- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nat Med 2002; 8(11): 1211–1217.
- Hegele RA, Gidding SS, Ginsberg HN et al. Nonstatin Low-Density Lipoprotein-Lowering Therapy and Cardiovascular Risk Reduction Statement from ATVB Council. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015; 35(11): 2269–2280.
- Vohnout B, de Gaetano G, Donati MB et al. The Relationship between Dyslipidemia and Inflammation. In: M. Mancini, J. Ordovas, G. Riccardi et al (eds). Nutritional and Metabolic Bases of Cardiovascular Disease. Blackwell Publishing 2011: 202–210. ASIN: B005D7EPGO
- Napoli C, D'Armento FP, Mancini FP et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1997; 100(11): 2680–2690.
- Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S et al. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(5): 1159–1165.
- Palinski W, Yamashita T, Freigang S et al. Developmental programming: maternal hypercholesterolemia and immunity influence susceptibility to atherosclerosis. Nutr Rev 2007; 65(12 Pt 2): S182–S187.
- Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. Circulation 2007; 116(16): 1832–1844.
- Gleissner CA, Leitinger N, Ley K. Effects of Native and Modified Low-Density Lipoproteins on Monocyte Recruitment in Atherosclerosis. Hypertension 2007; 50(2): 276–283.
- Libby P. Collagenases and cracks in the plaque. J Clin Invest 2013; 123(8): 3201–3203.
- Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: Part I. J Lipid Res 2004; 45(9): 1583–1593.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15 year mortality in the seven countries study. Am J Epidemiol 1986; 124(6): 903–915.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. Ann Intern Med 1971; 74(1): 1–12.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Research group MRFIT. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary prevention subjects. J Am Med Assoc 1986; 256(23): 3045–3050.
- AtheroRev 2016; 1(2): 88–92

- mary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256(20): 2823–2828.
29. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993–2000.
30. Hovingh GK, Davidson MD, Kastelein JJ et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2013; 34(13): 962–971.
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490a.
32. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 3956–3964. Erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4758–4759.
33. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146–2157.
34. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25): 2631–2639.
35. 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.
36. Kathiresan S. Myocardial Infarction Genetics Consortium. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358(21): 2299–2300.
37. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383–1389.
38. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333(20): 1301–1307.
39. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. [Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators]. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495–1504. Erratum in *N Engl J Med* 2006; 354(7): 778.
40. 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.
41. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. [Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration]. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385(9976): 1397–1405.
42. Werner C, Laufs U. Moving beyond the "LDL hypothesis". *Vasa* 2015; 44(5): 333–340.

MUDr. Branislav Vohnout, PhD.

✉ bvohnout@yahoo.com

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

[www.szu.sk](http://www.szu.sk)

Doručeno do redakce 2. 5. 2016

Prijato po recenzi 16. 5. 2016