proLékaře.cz | 25.11.2026

Stanovisko SAA ku konsenzu EAS 2021: Lipoproteíny bohaté na triglyceridy a ich remnantné častice – prehľad metabolizmu, úloha pri ASKVO a nové terapeutické stratégie

SAA Consensus Statement EAS 2021: Triglyceride-rich lipoproteins and their remnant particles – a review of metabolism, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and new therapeutic strategies

Branislav Vohnout, Martin Čaprnda, Ľubomíra Fábryová, Anna Hlavatá, Michaela Kadurová, Ján Lietava, Daniel Pella, Katarína Rašlová, Jana Sirotiaková, Jana Tisoňová, Štefan Tóth

Slovenská asociácia aterosklerózy (Slovak Atherosclerosis Association) – SAA

✉ **doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD.** | vohnout@yahoo.com | www.saa.sk

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 13. 1. 2025

V roku 2021 publikovala Európska aterosklerotická spoločnosť (European Atherosclerosis Society – EAS) konsenzus expertov venovaný lipoproteínom bohatým na triglyceridy (triacylglyceroly – TG) a ich remnantom [1]. Následne, koncom roku 2022 boli zverejnené výsledky štúdie PROMINENT sledujúcej vplyv liečby pemafibrátom, selektívnym PPAR-alfa modulátorom na kardiovaskulárne ochorenia u pacientov s aterogénnou dyslipidémiou, od ktorej sa očakávalo, že pomôže ozrejmiť vplyv liečby ovplyvňujúcej hladiny TG a lipoproteínov bohatých na TG na aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne riziko. Na základe nových poznatkov zo štúdie PROMINENT sa rozhodol výbor Slovenskej asociácie aterosklerózy (SAA) vypracovať stanovisko zhrňujúce najdôležitejšie informácie z konsenzu EAS a doplniť ho o zhrnutie výsledkov štúdie PROMINENT. Aj keď text tohto stanoviska vychádza z uvedeného konsenzu, autori odporúčajú čitateľom prečítanie originálneho komplexného textu konsenzu EAS [1].

Úvod

Problematika triglyceridov (TG) ako rizikového faktora aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (ASKVO) vyvoláva napriek rastúcim dôkazom z populačných a genetických štúdií stále kontroverzie. Nejasné ostávajú hlavne dve základné otázky:

- **kto je zodpovedný:** samotné molekuly TG, lipoproteíny bohaté na TG (TRL – Triglyceride Rich Lipoproteins), alebo remnantné TRL a
- pre samotné TRL a ich remnanty: ktoré ich zložky **sú príčinou rizika:** cholesterol nachádzajúci sa v týchto časticiach, iná zložka alebo oboje?

Odpovede na tieto otázky sú zásadné pre lepšie pochopenie patologických dôsledkov zvýšených hladín TG, špeciálne v kontexte reziduálneho kardiovaskulárneho (KV) rizika, keď sú iné hlavné rizikové faktory, hlavne cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL-C), optimálne kontrolované.

Konsenzus EAS z roku 2021 jednak kompletizuje poznatky o štruktúre, funkcii, metabolizme a aterogenicite TRL a ich remnantov a taktiež identifikuje cielené terapeutické prístupy pre ovplyvnenie reziduálneho rizika spojeného so zvýšenou hladinou TG.

TG, TRL a remnanty: definície a klinický význam

TG sú účinným prostriedkom ukladania nadbytku energie, hlavne v tukovom tkanive. TG a estery cholesterolu (Cholesterol Esters – **CE**) cirkulujú v krvi vnútri sférických lipoproteínov pokrytých vrstvou z fosfolipidov a voľného cholesterolu, pričom celú štruktúru stabilizujú apolipoproteíny (apo). Hlavným štruktúrnym proteínom TRL je apolipoproteín B (apoB) prítomný buď vo forme apoB100, ktorý vzniká v pečeni, alebo v skrátenej forme apoB48 vznikajúci v čreve. A práve tieto izoformy, skôr ako veľkosť alebo hustota, najlepšie definujú triedu TRL. Lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou (Very Low Density Lipoproteins – **VLDL**) tvorené v pečeni obsahujú apoB100 a sú metabolizované na remnanty VLDL, lipoproteíny so strednou hustotou (Intermediate Density Lipoproteins – **IDL**) a lipoproteíny s nízkou hustotou (Low Density Lipoproteins – **LDL**). Chylomikróny tvorené v čreve sú väčšie, obsahujú apoB48 a sú tiež metabolizované na remnantné častice, avšak nie na IDL a LDL (tab. 1, graf).

proLékaře.cz | 25.11.2026

V čreve taktiež vznikajú častice, ktoré obsahujú apoB48 a veľkosťou odpovedajú VLDL.

V priebehu lipolýzy sa znižuje veľkosť TRL a zároveň sa v ich jadre znižuje obsah TG a zvyšuje obsah CE výmenou TG z TRL za CE z LDL a z lipoproteínov s vysokou hustotou (High Density Lipoproteins – HDL), ktorá je sprostredkovaná transportným proteínom esterov cholesterolu (Cholesterol Ester Transport Protein – CETP). Behom lipolýzy apoB zostáva v TRL a nemení sa. V každej častici je prítomná jedna molekula apoB, koncentrácia apoB je tak ukazovateľom počtu častíc. Ďalšie apolipoproteíny (hlavne apoC) sa v priebehu lipolýzy prenášajú hlavne na HDL. Spektrum remnantov obsahujúcich apoB100 a apoB48 sa mení podľa zmien hladiny TG v plazme (graf). Pri optimálnej hladine TG (< 1,2 mmol/l) vedie účinná lipolýza k obmedzenej akumulácii remnantných častíc predominantne s veľkosťou v rozsahu malých VLDL a IDL. Pri vyšších hladinách TG (napr. ≥ 3,0 mmol/l) vedie zvýšená sekrécia a narušená lipolýza k podstatnej akumulácii chylomikrónov a remnantov VLDL.

Remnantné lipoproteíny sú obohatené o cholesterol (voľný aj esterifikovaný) a apoE, a naopak majú menej apoC. Remnantné lipoproteíny pozorované pri hyperlipidémii typu III (dysbetalipoproteinémia alebo „remnantná“ hyperlipidémia) sú extrémnym príkladom tohto typu častíc. Remnanty sú vychytávané priamo pečeňou alebo sú premenené na IDL a LDL. U väčšiny ľudí sú remnantné lipoproteíny (a TRL vo všeobecnosti) vysoko heterogénne. Určiť, ktorá vlastnosť je zodpovedná za aterogénny účinok, je preto veľmi obťažné.

Extrémne zvýšenie plazmatických hladín TG (> 10 mmol/l) zvyšuje riziko akútnej pankreatitídy. Všeobecne sa však významne menej berie do úvahy, že už tak nízke hladiny TG nalačno (ako cca 1,2 mmol/l) môžu súvisieť so skupinou metabolických abnormalít, ktoré zahrňujú akumuláciu TRL a remnantov a tiež s navýšením manifestácie kardiovaskulárnych ochorení (KVO), graf. Množstvo týchto lipoproteínových častíc sa zvyšuje s nárastom hladiny TG z „hraničnej“ na „strednú“, „závažnú“ až „extrémnu“. Definície kategórií hypertriglyceridemií podľa tohto konsenzu sú uvedené v tab. 2.

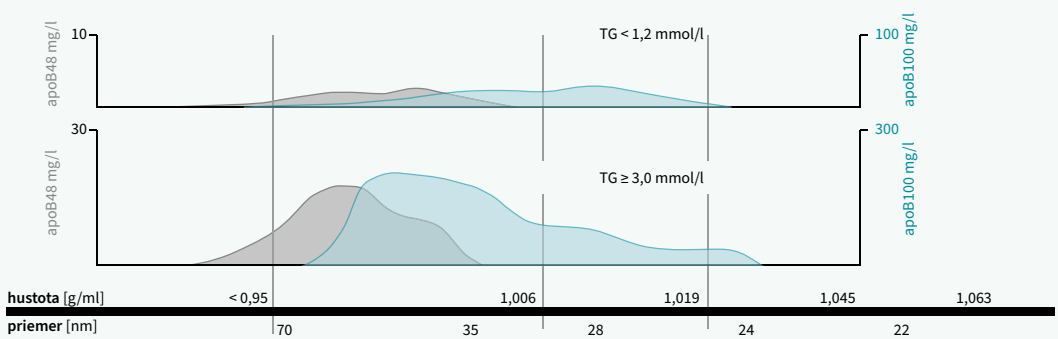
Posledných 30 rokov prinieslo epidemiologické a genetické dôkazy podporujúce koncept kauzálneho vzťahu medzi zvýšenými hladinami TG, TRL a remnantnými TRL v plazme a zvýšeným rizikom ASKVO (infarkt myokardu, cievna moz-

Tab. 1 | Prehľad hlavných lipoproteínov obsahujúcich apoB

lipoproteíny tvorené v pečeni		VLDL1	VLDL2	IDL	LDL	md-LDL
apoB100						
TG %		70 %	50 %	20 %	10 %	7 %
CE %		10 %	15 %	25 %	45 %	40 %
hustota (g/ml)	< 0,95	0,95	1,006	1,019	1,045	1,063
priemer (nm)		70	35	28	24	22
lipoproteíny tvorené v čreve	**chylomikróny**					
apoB48						
TG %	95 %	60 %				
CE %	< 5 %	10 %				

CE – estery cholesterolu/Cholesterol Esters **IDL** – lipoproteíny so strednou hustotou /Intermediate Density Lipoproteins **LDL** – lipoproteíny s nízkou hustotou /Low Density Lipoproteins **md-LDL** – malé denzné častice LDL **TG** – triglyceridy **VLDL** – lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou/Very Low Density Lipoproteins

Graf | Veľkosť a hustota remnantných lipoproteínov obsahujúcich apoB48 a apoB100



TG – triglyceridy

proLékaře.cz | 25.11.2026

gová príhoda a stenóza aortálnej chlopne) a mortalitou zo všetkých príhod. Vysoko informatívne boli mendelianské randomizačné štúdie sledujúce varianty v génoch pre apoAV, apoCIII, lipoproteínovej lipázy (LpL) a angioprotein-like proteínov 3, 4 a 8 (ANGPLT3, ANGPLT4 a ANGPLT8). Keďže však nie je jasné, ktorá z vlastností TRL je zodpovedná za zvýšenie rizika, a taktiež je nutné zrealizovať ďalšie štúdie na identifikáciu najlepšieho ukazovateľa rizika ASKVO, je plazmatická hladina TG opodstatneným náhradným markerom. Zvýšenie absolútneho rizika je najvyššie pre infarkt myokardu (cca 4-násobné pri hladine TG > 5 mmol/l v porovnaní s hladinou < 1 mmol/l) a nižšie pre ischemickú cievnu mozgovú príhodu a aortálnu stenózu. Zvýšené hladiny TG v plazme (s akumuláciou TRL a remnantných častíc) súvisia nielen so subklinickou aterosklerózou a vaskulárnym zápalom nezávisle od LDL-cholesterolu (LDL-C) u zjavne zdravých osôb bez liečby statínom, ale taktiež s reziduálnym KV-rizikom u pacientov liečených statínmi, a to hlavne u pacientov s diabetom. Existujú tiež dôkazy, že zníženie plazmatickej hladiny TG je spojené s redukciou rizika príhod ASKVO aj po zvážení optimalizácie koncentrácie LDL-C statínmi. Tieto dôkazy sú impulzom pre vývoj inovatívnych liečiv na zníženie TG, TRL a ich remnantov na zabezpečenie potenciálneho KV-prínosu.

Kľúčové body

- Kumulujúce množstvo výsledkov epidemiologických a genetických štúdií potvrdzuje kauzálnu súvislosť medzi rizikom ASKVO a zvýšenou hladinou TG, TRL a remnantných TRL v plazme.
- TRL a remnantné TRL sa akumulujú v plazme pri hladine TG nalačno > 1,2 mmol/l.
- Existuje zhoda, že pri hladinách TG nalačno > 1,7 mmol/l sa stáva riziko ASKVO klinicky relevantným. Hladiny TG > 10 mmol/l znamenajú vysoké riziko pankreatitídy a toto riziko sa ďalej významne zvyšuje pri hladinách TG > 20 mmol/l.

Tab. 2 | Definícia normo- a hypertriglyceridémie

kategória	hladina TG (mmol/l)
optimálna	< 1,2
hraničná	1,2–1,7
stredne zvýšená	1,7–5,7
závažná	5,7–10,0
extrémna	> 10,0

Plazmatické hladiny TG sa v populácii pohybujú v širokom rozmedzí, pričom riziko ASKVO sa zvyšuje úmerne so zvyšujúcou sa hodnotou TG. Z tohto dôvodu, podobne ako v prípade LDL-C nie je vhodné na definovanie „normálnej“ a „abnormálnej“ hodnoty použiť percentily (5., 95. percentil). Uvedené hraničné hodnoty boli prijaté z predchádzajúcich odporúčaní, epidemiologických sledovaní a štúdií metabolizmu TG. Extrémne zvýšenie je hranicou pre vysoké riziko akútnej pankreatitídy. Rozdelenie na „optimálne“ a „hraničné“ vychádza z predchádzajúcich odporúčaní a skutočnosti, že remnantné populácie sa stávajú zistiteľnými meraním častíc podobných remnantom pri uvedených hodnotách a zároveň dochádza prevažne k tvorbe malých denzných LDL. Tieto hranice nie sú záväzné, ale môžu slúžiť ako pracovná príručka pre použitie v praxi. Pohlavie sa nerozlišuje.

Metabolizmus TRL a ich remnantov

Kľúčové otázky

- Aké sú hlavné poruchy metabolizmu pri hypertriglyceridémii?
- Aké sú príčiny zvýšených hladín remnantných lipoproteínov?

Primárnou úlohou TRL je transport TG na skladovanie v tukovom tkanive a ako zdroj energie pre kostrové svalstvo a srdcové svalstvo. Metabolizmus lipoproteínov obsahujúcich apoB je spojený s uvedenými funkciami, pričom regulácia formácie, sekrécie a clearance TRL je diskutovaná nižšie.

Ktoré faktory regulujú formáciu a sekréciu TRL?

Formácia a sekrécia chylomikrónov je regulovaná hormónmi, nutrientami, neurálnymi signálmi a viacerými enzýmami a proteínmi, vrátane CD36, FATP4, FABP1, MTP, apoAIV, apoCIII, perilipínu a SAR1B. Tieto faktory riadia skladovanie lipidov vo forme cytosolických lipidových kvapôčok v enterocytoch alebo oxidatívny rozklad, respektíve inkorporáciu do prechylomikrónových častíc v endoplazmatickom retikule, ktoré sa menia na plnohodnotné chylomikróny. Rýchlosť tvorby chylomikrónov je určovaná dostupnosťou apoB48, ktorá je regulovaná inzulínom, črevnými peptidmi, neurálnymi sieťami a signálmi živín (mastné kyseliny a glukóza). U osôb s inzulínovou rezistenciou vzniká zvýšený počet malých chylomikrónov. Zdá sa, že kvapôčky lipidov v črevách fungujú ako dočasná zásobáreň lipidov a modulujú uvoľňovanie a veľkosť chylomikrónov po jedle. Zmeny v intestinálnom prietoku lymfy môžu byť dôležité pre rýchlosť doručenia TG z potravy vo forme TG-mastných kyselín (MK) do periférnych tkanív.

Pre VLDL je najdôležitejší chronický nadmerný príjem živín a inzulínová rezistencia, ktoré vedú k sekrécii väčších častíc v pečeni. Syntéza a sekrécia VLDL je zvyšovaná:

- prísunom mastných kyselín (MK) uvoľnených z inzulín-rezistentných adipocytov
- zvýšeným transportom remnantných TG–MK do pečene v dôsledku zníženia periférnej lipolýzy chylomikrónov a VLDL-TG a
- zvýšením lipogenézy de novo

Ako je regulovaná lipolýza TRL?

Clearance TRL zahŕňa dva prepojené procesy: lipolýzu TG lipoproteínovou lipázou (LpL) a clearance remnantov v pečeni. Hydrolýza TG účinkom LpL bola považovaná za jednoduchý proces regulovaný tkanivovou expresiou LpL a množstvom apoCII (aktivátor) a apoCIII (inhibitor) v TRL. Stále viac evidencie však naznačuje výrazne komplexnejší mechanizmus zahrnujúci apoAV, ANGPTL3, 4 a 8, faktor maturácie lipázy 1 (LMF1) a protein 1 viažucí HDL ukotvený na glykosylfosfatidylinozitole (GPIHBP1). Mutácie génov viacerých z týchto proteínov vedú k hypertriglyceridémii alebo naopak k hypolipidémii. Dva z týchto proteínov, apoCIII a ANGPTL3, sa javia

proLékaře.cz | 25.11.2026

ako vhodné terapeutické ciele, keďže apoCIII je hlavným faktorom ovplyvňujúcim účinnosť clearance TG z plazmy a ANGPTL3, 4, a 8 sú inhibítormi LpL a zohrávajú dôležitú úlohu pri vychytávaní chylomikrónov a VLDL v bielom tukovom tkanive alebo kostrovom svalstve.

Faktory regulujúce produkciu a clearance remnantov chylomikrónov a VLDL?

Tvorba remnantov je podporená nadprodukciou TRL alebo genetickými alebo fyziologickými faktormi, ktoré limitujú lipolýzu. Pri stredne zvýšených hladinách TG dochádza k zvýšenej sekrécii veľkých a o TG obohatených VLDL a chylomikrónov z pečene a tenkého čreva, čo vedie v kombinácii s suboptimálnou aktivitou LpL pri obezite, inzulínovej rezistencii alebo diabetes mellitus k akumulácii remnantov. Genetické varianty znižujúce aktivitu LpL tiež spomalením odstraňovania TG z VLDL a chylomikrónov vedú k zvýšeniu hladiny TG v plazme a k akumulácii remnantov aj pri normálnej sekrécii TRL. Absencia lipolýzy (tj. kompletná deficiencia LpL) má za následok extrémne zvýšenie veľkých „nascentných“ TRL bez súčasného navýšenia remnantov, čo prináša výrazne vyššie riziko pankreatitídy než ASKVO.

Metabolizmus novo sekretovaných TRL pomocou LpL vytvára heterogénnu skupinu remnantných častíc s rôznym stupňom odštiepených lipidov. Niektoré z remnantov s apoB100 ďalej účinne podliehajú lipolýze prostredníctvom LpL a hepatálnej lipázy (HL) na LDL a možno ich nazvať ako „prechodné“ remnanty. Ďalšie remnanty s apoB100 a všetky apoB48 remnanty prechádzajú remodeláciou, vďaka ktorej sú odolné proti ďalšej lipolýze, ich hustota zostáva v rozmedzí VLDL-IDL a ako „konečné“ remnanty pretrvávajú v cirkulácii, až pokiaľ nie sú priamo odstránené z cirkulácie pečeňou. Presné metabolické dráhy remnantov TRL však nie sú známe. Čím dlhšie ostáva remnantná častica v cirkulácii, tým viac sa obohacuje o CE: obsah cholesterolu v týchto koncových remnantoch môže presiahnuť až 7 500 molekúl na jednu časticu (v LDL je to 2 000–2 700). Čas pretrvávania v cirkulácii a potenciál pre vstup a retenciu remnantov v subendoteliálnom priestore artérií sú ovplyvnené viacerými faktormi, vrátane aktivujúcich a inhibujúcich apolipoproteínov (apoCII a apoCIII) na povrchu TRL a dostupnosti LpL.

Ako bolo opísané vyššie, všetky remnanty chylomikrónov a premenlivé množstvo remnantov VLDL podliehajú clearance v pečeni, hlavne prostredníctvom LDL-receptorov, a na základe zvieracích (myších) modelov pravdepodobne aj pomocou s LDL-receptorom spojeným proteínom 1. Pri chylomikrónových remnantoch je k tomu nutná prítomnosť funkčného apoE, keďže apoB48 nie je ligandom LDL-receptora. Pri hyperlipidémii typu III sú pacienti homozygoti pre variant APOE2, ktorý znamená stratu schopnosti väzby na receptory. Hyperlipidémia sa však vyvinie len u menšiny z týchto jedincov, u ktorých sú prítomné aj ďalšie faktory (dedičné alebo získané ako napr. inzulínová rezistencia) zvyšujúce sekréciu VLDL a chylomikrónov alebo znižujúce lipolýzu. Charakteristickou črtou je výrazne zvýšený pomer cholesterolu k TG v TRL z dôvodu významne zvýšenej akumulácie „konečných“ remnantov VLDL a chylomikrónov s vysokým obsahom cholesterolu (až 10 000 molekúl na jednu časticu). Zvýšené riziko ASKVO spojené s touto dyslipidémiou je primárnym dôkazom role remnantných lipoproteínov v aterogenéze, keďže hladina LDL je zvyčajne nízka.

Hepatálna clearance remnantných VLDL je sprostredkovaná buď apoB100 alebo apoE prostredníctvom dráh závis-

Tab . 3 | Postprandiálny metabolizmus lipidov

	referencia*
Väčšina jedincov sa nachádza v postprandiálnom stave, keď počas dňa konzumujú niekoľko jedál bohatých na tuky. Hladina TG v plazme vrcholí v noci po ľahnutí do postele a nadir (najnižšia hodnota) sa objavuje skoro ráno po celonočnom lačnení. Podľa reálnych dát je náhodná postprandiálna hladina TG v priemere o 20–25 % vyššia ako v stave nalačno. Tento rozdiel je však významne určený hodnotou nalačno.	[81,82]
Hladina TG v plazme nalačno je silným prediktívnym faktorom pre zmenu TG po jedle.	[83]
Populačné a genetické štúdie identifikovali postprandiálnu hypertriglyceridémiu po > 8 hod po jedle ako významný, ale zabúdaný rizikový faktor predčasného ASKVO.	[25,84–86]
Postprandiálna akumulácia TRL, typicky určená ako plocha pod krivkou TG, je určená nadprodukciou alebo znížením katabolizmu týchto častíc.	
Predisponujúce genetické varianty a klinický stav (napr. obezita a inzulínová rezistencia) často takúto akumuláciu podmieňujú.	[25]
Veľké TRL nie sú aterogénne na rozdiel od remnantných častíc bohatých na cholesterol, ktoré vznikajú po odštiepení TG z TRL lipolýzou sprostredkovanou lipoproteínovou lipázou.	[86]
Klinické rozlíšenie postrandiálnej hypertigliceridémie je komplikované technickými ťažkosťami a chýbajúcimi zavedenými klinickými protokolmi pre jej charakterizáciu.	[87,88]
Zatiaľ čo za asi 80 % zvýšených hodnôt TG po konzumácii mastných jedál sú zodpovedné v čreve odvodené lipoproteíny obsahujúce apoB48, podľa počtu častíc dochádza k najväčšiemu zvýšeniu (80 %) VLDL s obsahom apoB100.	[3,87–89]
Črevný metabolizmus lipoproteínu je oveľa zložitejší, než sa pôvodne predpokladalo. Produkcia chylomikrónov je spojená s osou chuť-črevo-mozog. V stave nalačno aj po jedle sú častice obsahujúce apoB48 sekretované nielen ako chylomikróny, ale aj ako menšie TRL pripomínajúce VLDL.	[51,90–92]

*Číslice v stĺpci „referencie“ odkazujú na referencie v originálnom texte [1]

proLékaře.cz | 25.11.2026

lých aj nezávislých na receptoroch; 25–75 % týchto častíc je odstránených priamo, skôr ako premenených na LDL. Ostáva však nejasné, ktoré faktory určujú osud remnantných častíc (s hustotou v rozmedzí VLDL alebo IDL), aj keď apoCIII inhibuje, zatiaľ čo apoE a pravdepodobne aj HL podporujú vychytávanie remnantov pečeňou.

Prečo bývajú veľké rozdiely hladín TG v plazme nalačno?

Hodnoty TG v plazme sa môžu pohybovať v rozmedzí od 0,3 mmol/l do 120 mmol/l, v závislosti od variability rýchlosti sekrécie a clearance TG a apoB vo VLDL a chylomikrónoch. Pri hranične a stredne zvýšených hladinách TG v plazme je typicky hlavnou príčinou nadprodukcia, zatiaľ čo pri závažnom zvýšení TG v plazme je dominantnou abnormalitou zníženie lipolýzy sprostredkovanej LpL. Pozorovaná populačná variabilita vzniká v dôsledku 2–4 -násobného rozmedzia v sekrécii a niekoľkonásobného rozmedzia v clearance.

Ďalším dôvodom širokého rozmedzia plazmatických hladín TG je variabilita v postprandiálnom stave. Otázkou ostáva, či je lepším ukazovateľom rizika ASKVO hladina TG nalačno alebo po jedle: úloha postprandiálnej lipémie pri ateroskleróze je zhrnutá v tab. 3.

Kľúčové body

- Chylomikróny a VLDL (TRL) vznikajú v tenkom čreve a pečeni a prenášajú TG a cholesterol v cirkulácii.
- Hladinu TRL v plazme určuje rýchlosť ich formácie, účinnosť štiepenia obsiahnutých TG lipolýzou a clearance pečeňou.
- Na regulácii lipolýzy a pečeňovej clearance sa podieľa niekoľko enzýmov, transportných proteínov lipidov a zloženie lipidov a proteínov v TRL a remnantoch.
- Pri závažnej hypertriglyceridémii je dominantnou metabolickou abnormalitou znížená rýchlosť clearance TLR.
- Čiastočným odštepovaním TG z chylomikrónov alebo VLDL vznikajú remnanty. Hladiny remnantov závisia od rozsahu lipolýzy, premeny remnantných VLDL na LDL a na účinnosti vychytávania remnantov VLDL a remnantov chylomikrónov pečeňou.
- Remnantné častice môžu obsahovať až 4-násobne viac cholesterolu v jednej častici ako LDL.

Ovplyvňuje abnormálny metabolizmus TRL ostatné triedy lipoproteínov?

LDL je konečným produktom delipidácie VLDL a remodelačnej kaskády, a preto zmeny metabolizmu VLDL ovplyvňujú štruktúru, funkciu a metabolizmus LDL. Hladina TG v plazme ovplyvňuje veľkosť a zloženie LDL: vyššia hladina vedie k malým hustým (denzným) LDL vytvoreným prostredníctvom CETP sprostredkovanej výmeny LDL-CE za TRL-TG a následnej lipolýzy. Tieto častice môžu byť súčasťou bioaktívnych zápalových lyzolipidov a budú pravdepodobnejšie zachytené v arteriálnych aterosklerotických léziách z dôvodu dlhšej doby ich pretrvávania v plazme.

Cirkulujúce HDL majú vysoko heterogénne fyzikálno-chemické vlastnosti a biologickú aktivitu, čo vyplýva zo zložitosti metabolických procesov pri ich produkcii, intravaskulárnej remodelácii a katabolizmu. Hypertriglyceridémia vedie k významným odchýlkam metabolizmu HDL a je priamou príčinou subnormálnych hodnôt HDL-C. Dochádza k zásadným modifikáciám proteómu a lipidómu HDL, čo v dôsledku oslabuje vaskuloprotektívne funkciu vrátane reverzného transportu cholesterolu, inhibuje oxidáciu a protizápalové účinky. Relevantnosť týchto zmien pre zvýšenie rizika ASKVO však nie je známa z dôvodu fyziologicky previazaných dejov.

Kľúčové body

- Zmeny metabolizmu VLDL ovplyvňujú štruktúru, zloženie, metabolizmus a funkciu LDL- a HDL-častíc.
- Hypertriglyceridémia podporuje tvorbu malých denzných LDL s vyšším aterogénnym potenciálom a malých denznejších HDL-častíc s odlišným lipidómom a proteómom a porušenou vaskuloprotektívnou funkciou. Do akej miery tieto zmeny prispievajú k zvýšeniu KV-rizika, nie je jasné.

Úloha TRL pri ASKVO

Kľúčové otázky

- Aká je spojitosť zvýšených hladín TRL s KV-rizikom?
- Potrebujeme nové nástroje na hodnotenie KV-rizika pri hypertriglyceridémii?

Akým spôsobom pôsobia TRL a ich remnanty aterogénne na cievnu stenu?

Zatiaľ čo LDL-C je akceptovaným kauzálnym faktorom ASKVO, kauzalita TG, TRL alebo remnantov TRL pre ASKVO je sporná. Čiastočne to súvisí s variabilným zložením TRL častíc (tab. 4). Zatiaľ čo neexistuje dôkaz o priamom aterogénnom účinku TG, voľné MK uvoľnené počas lipolýzy TRL-TG (v subendoteliálnom priestore alebo na povrchu endotelu) môžu pôsobiť prozápalovo na endoteliálne bunky a makrofágy odvodené z monocytov. Zrejmé je to u nasýtených MK, ale nie u polynenasýtených foriem (napr. omega-3 voľné MK). Lipidmi naplnené penové bunky a bunky hladkej svaloviny v léziách, bohaté zdroje LpL podporujú endoteliálnu aktiváciu a permeabilitu (tab. 5). LpL arteriálnych makrofágov môže tiež priamo vyvolávať aterogenézu.

Delipidačná kaskáda TRL generuje skupiny častíc (remnanty, IDL) s rôznym aterogénnym potenciálom. Častice menšie ako 70 nm v priemere (čo nie je väčšina novo sekretovaných nelipolyzovaných chylomikrónov a veľmi veľkých VLDL) prechádza endotelom aktívnou transcytózou a zostávajú v subendoteliálnej vrstve arteriálnej steny, čím prispievajú k vzniku a progresii lézie prevažne mechanizmami zahŕňajúcimi ukladanie cholesterolu, zápal a trombotický účinok (tab. 5). Remnantné častice v rozsahu malých VLDL a IDL, v ktorých cholesterol zodpovedá za najmenej 30 % ich hmotnosti, môžu obsahovať až 4-krát viac molekúl cholesterolu ako častice LDL (až 10 000 vs 2 000–2 700 molekúl cholesterolu v jednej častici). VLDL a remnanty navyše ob-

proLékaře.cz | 25.11.2026

sahujú aj apoE a apoCIII schopné väzby a retencie v cievnej stene. Tieto faktory zvyšujú ukladanie remnantného cholesterolu v pláte a na rozdiel od LDL vstup remnantných častíc prevažuje nad ich úbytkom. Podobne ako u LDL denaturácia remnantných častíc bohatých na cholesterol v subendoteliálnom prostredí môže viesť k vzniku cholesterolových mikrodomén, pričom prednostne vznikajú kryštáliky monohydrátu cholesterolu. K vzniku kryštálov môže dôjsť aj po zachytení VLDL alebo remnantu makrofágom s následným vyvolaním aktivácie NLRP3 inflamasómu a zápalovej reakcie. Kryštáliky cholesterolu vedú k apoptóze makrofágov, čo má v dôsledku závažný vplyv na nestabilitu plátu a jeho prasknutie. Kryštáliky cholesterolu sú typicky aj v nekrotickom jadre aterosklerotických plátov, v ktorom zvyšujú ich zraniteľnosť a náchylnosť na prasknutie.

ApoE-sprostredkované vychytávanie VLDL a remnantov makrofágmi podporuje zápalový fenotyp (M1), zintenzívňuje zápal, zvyšuje fagocytózu a tvorbu penových buniek, zhoršuje eferocytotickú aktivitu a podporuje stenčenie fibróznej čiapočky v dôsledku aktivácie expresie metaloproteázy. Remnantné častice bohaté na cholesterol indukujú konverziu makrofágov na penové bunky efektívnejšie ako LDL a nepotrebujú štrukturálne modifikácie na spustenie vychytávania. Retencia TRL a ich remnantov v tepnách vyvoláva maladaptívne reakcie, ktoré sú nevyhnutné pre iniciáciu a progresiu plakov (tab. 5). Na rozdiel od LDL-C, výsledky štúdií naznačujú, že zvýšené hladiny TG a remnantného cholesterolu sú kauzálne spojené s celotelovým zápalom nízkeho stupňa. Nedávno bola v štúdii PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) opísaná významná súvislosť medzi vaskulárnym zápalom a hladinou TG > 1,7 mmol/l.

Vzhľadom na vyšší počet LDL-častíc (odhaduje sa, že u väčšiny jedincov je počet LDL-častíc 3- až 10-krát vyšší ako TRL) a dlhšiu perzistenciu v plazme (v priemere LDL 2,5–3,5 dňa vs 4–13 hodín u chylomikrónov a VLDL u pacientov so zvýšeným TG) je LDL jasným primárnym cieľom medzi aterogénnymi lipoproteínmi na prevenciu ASKVO. Porovnanie počtu remnantných častíc s LDL sa však len odhaduje, pretože v súčasnosti máme len obmedzené možnosti presne určiť povahu remnantných častíc. Publikované štúdie naznačujú, že až 30 % cholesterolu v lipoproteínoch obsahujúcich apoB môže byť transportovaných remnantnými časticami, ak sa sčíta obsah cholesterolu vo frakcii VLDL + IDL. V tejto súvislosti treba poznamenať, že častice bohaté na TG vylúčené z čreva a pečene sa stávajú „prechodnými“ remnantmi veľmi skoro po vstupe do plazmy v dôsledku expozície remodelačnými enzýmami, metabolicky aktívnym apolipoproteínom a lipidovým transportným systémom, a preto sú zahrnuté do celkového počtu remnantných častíc.

Zvažujúc klinický význam nadbytku častíc je pozoruhodné, že napriek prevahe častíc LDL v stave nalačno a po jedle relatívne nebezpečenstvo „remnantov“ nemôže jednoducho súvisieť s počtom ich častíc, pretože pri porovnávaní relatívnej aterogenicity týchto dvoch skupín častíc je potrebné vziať do úvahy niekoľko faktorov, ako je pretrvávanie v plazme, množstvo cholesterolu, miera penetrácie a retencie v arteriálnej intime, náchylnosť na modifikáciu in situ, rýchlosť vychytávania makrofágov a tendencia k tvorbe prozápalových penových buniek. Hoci nie je možné určiť presný podiel cholesterolu obsiahnutého v remnantoch, čiastočne pre metologické problémy, dlhé trvanie zvýšených hladín počas postprandiálneho obdobia (≥ 8 hodín) vedie k výraznému vystaveniu arteriálnej steny remnantým časticiam. V aterosklerotických léziách pacientov boli identifikované remnantné častice obsahujúce apoB48 aj apoB100.

Na záver, existujú dôkazy o interaktívnych a komplementárnych mechanizmoch aterogenézy pri remnantných časticiach obsahujúcich apoB48 a apoB100. Od prvej zmienky pribúdajú dôkazy o tom, že zvýšené hladiny postprandiálnych lipoproteínov z čriev zohrávajú kľúčovú úlohu vo vývoji ASKVO.

Tab. 4 | Proteóm a lipidóm TRL a ich remnantov

	referencie*
Proteóm TRL a remnantných častíc obsahuje jednu molekulu buď apoB48 alebo apoB100 spolu s ďalšími menšími lipoproteínmi (CIII, CII, CI, AIV, AV, E a stopy AI a II) a ANGPTL3, 4 a 8. Proteóm remnantných častíc je obohatený o apoE a apoCIII.	[7,17,44,108-111]
Lipidómy TRL a ich remnantov podliehajú dynamickým intravaskulárnym metabolickým transformáciám v dôsledku aktivity LpL, HL, CETP a PLTP. Remnantné častice sú obohatené estermi cholesterolu a majú nižší obsah TG. Proteínová zložka moduluje rýchlosť lipolýzy, obohatenie esterov cholesterolu a hepatálny clearance TRL a remnantov.	[44,73,95,110]
Pri aterogénnej dyslipidémii (hladiny TG > 2,3 mmol/l) zahŕňa lipidóm frakcie VLDL + IDL (hustota < 1,019 g/ml) > 20 rôznych tried lipidov, ktoré predstavujú > 500 rôznych typov molekúl (Meikle PJ a Chapman MJ, nepublikované údaje). Pri dyslipidémii sú v plazme z lipoproteínov obsahujúcich apoB v stave nalačno TRL a ich remnanty hlavnými transportérmi neutrálnych lipidov (triacylglycerolov, diacylglycerolov a esterov cholesterolu: 28, 110 a 190 nmol/ml plazmy), špecifických fosfolipidov (fosfatidyletanolamín a fosfatidylinozitol): 5,8 a 10,1 nmol/ml v uvedenom poradí) a ceramidov (0,9 nmol/ml plazmy).	[66]
Existuje teda podľa týchto výsledkov špecifický lipidóm remnantných častíc? A ak áno, je to skôr špecifickejšie pre remnanty s obsahom apoB48 ako s obsahom apoB100?	

*Číslice v stĺpci „referencie“ odkazujú na referencie v originálnom texte [1]

ANGPTL3, 4, 8 – angiopoietin-like proteins 3, 4, 8 **apo** – apolipoprotein **CETP** – transportný protein esterov cholesterolu/Cholesterol Ester Transport Protein **HL** – pečeňová lipáza/Hepatic Lipase IDL – lipoproteíny so strednou hustotou/Intermediate Density Lipoproteins **LpL** – lipoproteínová lipáza **PLTP** – transportný protein fosfolipidov/PhosphoLipid Transfer Protein **TG** – triglyceridy **TRL** – lipoproteíny bohaté na triglyceridy/Triglyceride Rich Lipoproteins **VLDL** – lipoproteín s veľmi nízkou hustotou/Very Low Density Lipoprotein

proLékaře.cz | 25.11.2026

Kľúčové body

Na základe dôkazov z viacerých zdrojov, hlavne z predklinických štúdií, možno vyvodiť nasledujúce:

- Zadržiavanie TRL a ich remantov v tepnách je spojené s maladaptívnymi odpoveďami pri vzniku a progresii plakov.
- Obsah apoE a apoCIII v remnantných časticiach VLDL a chylomikrónov je zásadný pre retenciu v artériách.
- LpL exprimovaná makrofágmi a bunkami hladkého svalstva v arteriálnej stene môže priamo podporovať aterogenézu.
- Remnantné častice bohaté na cholesterol indukujú vznik makrofágových penových buniek účinnejšie ako LDL.
- Vychytávanie remnantných častíc makrofágmi v pôvodnej alebo modifikovanej forme vyvoláva zápalovú odpoveď, a tým prispieva k rozvoji aterosklerózy.
- Nové dôkazy o patofyziológii a metabolizme podporujú predpokladaný aterogénny účinok remnantných častíc obsahujúcich apoB48 a apo100 v postprandiálnom období, s prevládaním častíc s apoB100.

Ako určujeme riziko spojené s TRL?

V súčasnosti neexistuje presná metóda na nezávislé meranie aterogénneho potenciálu TRL a ich remnantov, ich štrukturálnu a metabolickú variabilitu alebo zmeny ich počtu a zloženia po absorpcii tuku z potravy. Hladina TG z plazmy nalačno/postprandiálne je základom odporúčaných referenčných limitov hypertriglyceridémie. Pri stanovení potenciálneho rizika ASKVO sú TG stanovené z postprandiálnej plazmy ekvivalentné (ak nie lepšie) ako TG nalačno. Ak TRL podporujú vývoj plakov a zápal hlavne vďaka cholesterolu, ktorý obsahujú (nalačno aj postprandiálne), potom cholesterol v TRL (meraný priamo alebo odhadovaný) môže byť lepším indikátorom rizika ASKVO. Ako náhradný ukazovateľ za remnantné lipoproteíny bolo nedávno navrhnuté meranie koncentrácie VLDL-cholesterolu pomocou analýzy nukleárnej magnetickej rezonančnej (NMR) spektroskopie. Podľa výsledkov prospektívneho hodnotenia súvislosti s rizikom infarktu myokardu, VLDL-cholesterol ovplyvnil riziko ASKVO podobne ako LDL-C, avšak pred rozšírením tejto metódy je potrebná ďalšia validácia merania častíc pomocou NMR.

NonHDL-C, ktorý podľa definície zahŕňa cholesterol v LDL, remnantoch a lipoproteíne (a), je jednoduchý, robustný indikátor celkovej koncentrácie potenciálne aterogénnych častíc v cirkulácii. Odčítaním priamo stanoveného LDL-C od nonHDL-C dostaneme hrubý odhad obsahu remnantného cholesterolu, ale zahrnutý je iba cholesterol v TRL, ktoré ešte neboli prevedené na remnanty. Metódy, ktoré presne špecificky merajú obsah cholesterolu v remnantných časticiach, odhalili významnú súvislosť s ASKVO. Patria k nim meranie častíc podobných remnantom a priame stanovenie cholesterolu v TRL, ktoré ešte neboli premenené na remnanty. Meranie celkového apoB, apoB100 a apoB48 by mohlo umožniť priame stanovenie počtu TRL častíc. Okrem toho niekoľko štúdií naznačilo, že niektoré druhy ceramidov v TRL môžu predpovedať kardiovaskulárne príhody a úmrtnosť. Treba zdôrazniť, že navrhované hraničné hodnoty (tab. 1) odrážajú súčasné poznatky, ale sú potrebné ďalšie štúdie na určenie presnejšieho rizika ASKVO/pankreatitídy v každej z kategórií hypertriglyceridémie. Použitie hladín TG, ktoré je bežným vyšetrením v klinickej praxi, ako náhradného (surogátneho) markera preto zostáva opodstatnené.

Strategické prístupy znižovania TRL a remnantov v prevencii ASKVO

Kľúčové otázky

- Rozumieme dostatočne proaterogénnym mechanizmom TRL, aby sme umožnili cielenú liečbu pacientov s ASKVO s reziduálnym rizikom?
- Aké stratégie na zníženie rizika ASKVO sú optimálne pri hypertriglyceridémii?
- Zameriavajú sa v súčasnosti dostupné lieky na cesty, ktoré umožnia zníženie KV-rizika? Čo prinesie budúcnosť?

Dostupné a nové lieky, ktoré sa zameriavajú na metabolizmus TG, môžu znížiť plazmatické hladiny TRL, ale je potrebné ich posudzovať jednotlivo, podľa vplyvu na aterogénne lipoproteíny. Pôvodné hodnoty TG (nalačno alebo postprandialne), ktoré sú odrazom danej metabolickej abnormality, a súbežná liečba, najmä liečba znižujúca LDL, môžu tiež ovplyvniť potenciálny účinok akejkoľvek liečby na

Tab. 5 | Možné účinky TRL a ich remnantov na biológiu cievnej steny a ich vplyv na aterotrombózu

	referencie*
Akútne zvýšenie TRL a ich remnantov v postprandiálnej fáze vedie k poruche vazodilatácie, zvýšenej produkcii prozápalových cytokínov, podporuje zápalovú odpoveď endotelu a zvyšuje expresiu vaskulárnej adhéznej molekuly 1 (VCAM1) a aktiváciu monocytov. Podieľa sa priamy aj nepriamy mechanizmus.	[116]
Nasýtené mastné kyseliny a fosfolipidy obsahujúce oxidované mastné kyseliny uvoľňované lipolýzou aktivujú toll-like receptory subendoteliálnych makrofágov, čo vedie k tvorbe voľných kyslíkových radikálov a prozápalových lipidov a proteínov.	[112,113]
S TRL asociovaný apolipoproteín (apo) CIII aktivuje inflamasóm NLRP3 v ľudských monocytoch indukciou alternatívnych inflamasómov NLRP3 prostredníctvom kaspázy 8 s dimerizáciou toll-like receptorov 2 a 4. Pri tomto procese tiež vznikajú voľné kyslíkové radikály. Ľudské monocyty aktivované apoCIII zabraňujú regenerácii endotelu in vivo.	[117]
TRL a ich remnanty sa podieľajú na ruptúre plátov a tvorbe trombu prostredníctvom redox-senzitívnych mechanizmov, sekrécie tkanivového faktoru z endotelu, stimulácie monocytov a tvorby trombínu. Koagulačné faktory VII a X sú špecificky viazané a prenášané chylomikrónami a VLDL.	[118,119]

*Číslice v stĺpci „referencie“ odkazujú na referencie v originálnom texte [1]

proLékaře.cz | 25.11.2026

priebeh ASKVO. Napríklad fibráty sú účinné pri znižovaní TG na akejkoľvek úrovni TG, ale len mierne znižujú hladiny apoB. Ich účinok na LDL-C je odlišný pri stredne zvýšenej hypertriglyceridémii (LDL-C je znížený alebo nezmenený) a pri ťažkej hypertriglyceridémii (LDL-C je zvýšený, aj keď z nižšej počiatočnej hladiny).

Ako prvý krok pri liečbe hypertriglyceridémie odporúčajú guidelines úpravu stravy a redukciu telesnej hmotnosti. Podľa usmernení ESC/EAS 2019 pre liečbu dyslipidémie je riziko ASKVO zvýšené na úrovni TG > 1,7 mmol/l, ale farmakologickú liečbu sa odporúča začať u pacientov s vysokým rizikom pri hladine > 2,3 mmol/l až po vylúčení sekundárnych príčin.

Vzhľadom na obmedzené údaje z randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré by preukázali, že zníženie TG alebo TRL vedie k zníženiu rizika ASKVO, neboli stanovené žiadne cieľové hodnoty pre TG alebo markery zvýšenia remnantov. O stratégiách na zníženie TRL je teda potrebné diskutovať, najmä v svetle výsledkov štúdie PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis Study), v ktorej boli pozorované periférne aterosklerotické plaky u 58 % ľudí stredného veku so zvýšeným TG (> 1,7 mmol/l), nízkym až stredným KV-rizikom a vysokým až normálnym LDL-C.

Inhibícia produkcie lipoproteínov

Inhibícia sekrécie lipoproteínov s apoB100 a apoB48 by mohla byť optimálnou stratégiou na zníženie hladiny všetkých aterogénnych lipoproteínov. Lieky ako mipomersen (antisense oligonukleotid inhibujúci transláciu apoB) a lomitapid (inhibítor triglyceridov mikrosomálneho transferu proteínov) sú dostupné, avšak limitom je ich vplyv na akumuláciu TG v pečeni a možný vplyv na nealkoholovú steatohepatitídu (Non Alcoholic Steatotic Hepatitis – NASH). Je preto potrebné vyvinúť nové lieky alebo kombinované terapie, ktoré by boli schopné zabrániť tvorbe lipoproteínov apoB a zároveň chrániť pred nadbytkom lipidov v bunkách podporou oxidácie MK alebo znížením syntézy TG.

Ďalšou stratégiou je znížiť dostupnosť TG pre tvorbu VLDL. Omega-3 MK znižujú sekréciu VLDL-TG a apoB a môžu mať limitovaný vplyv na produkciu remnantov alebo na celkový počet aterogénnych lipoproteínov. Na druhú stranu v štúdii REDUCE-IT s vysokými dávkami EPA (eikozapentaénová kyselina) sa dá vysvetliť len z malej časti zníženie rizika ASKVO pomocou zmien v hladinách TRL.

Zníženie obohacovania remantov estermi cholesterolu

Keďže prenos CE z HDL na TRL je kľúčovým krokom pri tvorbe remnantných lipoproteínov, tak inhibícia CETP by mala viesť k zníženiu množstva remnantov. V štúdiách s evacetrapibom alebo anacetrapibom sa pozoroval výrazný pokles pomeru cholesterol/TG v časticiach VLDL použijúc merania zahrňujúce i remnantny. Zatiaľ čo anacetrapib viedol k malému zníženiu rizika, pravdepodobne v dôsledku poklesu hladín LDL-C, výraznejšie zníženie LDL-C pri liečbe evacetrapibom sa nepremietlo do KV-prínosu.

Stimulácia lipolýzy

Tento prístup vedie k zníženiu plazmatického TG u mnohých pacientov a zdôrazňuje úlohu neúčinnej lipolýzy v etiológii hypertriglyceridémie. Fibráty sú typickými predstaviteľmi tejto skupiny, pretože podporujú lipolýzu zvýšením aktivity LpL a znižujú syntézu apoCIII, čím podporujú účinnosť clearance VLDL. To, či stimulácia lipolýzy znižuje koncentráciu remnantov a riziko ASKVO, závisí od účinnosti vychytávania pečeňou. Rovnako je nejasné, či účinnejšia lipolýza a zvýšená konverzia remnantov na LDL môžu byť prospešné. Mendeliánske randomizačné štúdie ukázali vzťah s redukciou ASKVO pre genetické varianty LpL, ktoré znižujú hladinu TG. Taktiež varianta LPLS447X, ktorá zvyšuje aktivitu enzýmu, bola spojená s nižším ASKVO.

Klinické štúdie s fibrátmi (inými ako gemfibrozil) nepreukázali jasné zníženie počtu KV-príhod, aj keď prínos bol opísaný u podskupín pacientov so zvýšenými TG a zníženým HDL-C (ale aj bez zníženia HDL-C), u ktorých sa dajú očakávať zvýšené hladiny remnantov. Veľké očakávania boli spájané so štúdiou PROMINENT, ktorá porovnávala pemafibrát s placebom pri súbežnej liečbe statínmi. Ukázalo sa však, že v tejto randomizovanej klinickej štúdii zahŕňajúcej pacientov s diabetom 2. typu, miernou až stredne závažnou hypertriglyceridémiou, nízkymi hladinami HDL-C a dobre kontrolovanými hladinami LDL-C pemafibrát neznížil riziko KV-príhod.

ApoCIII je dobre známy inhibítor LpL. Jedinci s LOF (Loss Of Function) mutáciami *APOC3* majú nízke plazmatické hladiny TG a významne zvýšený frakčný obrat VLDL–TG s účinnou konverziou VLDL apoB na LDL, čo naznačuje zvýšenú lipolýzu. Za pozornosť stojí, že antisense-oligonukleotidy cielené na apoCIII významne znižujú plazmatické hladiny TG pri závažnej hypertriglyceridémii, účinok je rovnako evidentný pri absencii aktivity LpL.

ANGPTL3 je ďalším známym inhibítorom aktivity LpL a jedinci s LOF-mutáciami ANGPTL3 majú nízke hladiny TG, LDL-C a HDL-C. V súčasnosti sú už k dispozícii výsledky skorých fáz klinických štúdií monoklonálnych protilátok proti ANGPTL3 a antisense-oligonukleotidov.

Urýchlenie clearance remnatov

Zvýšenie efektivity metabolických ciest odstraňovania aterogénnych lipoproteínov by malo teoreticky viesť k zníženiu rizika ASKVO. Statíny up-regulujú LDL-receptory, a mali by teda znížiť hladinu remnantov akceleráciou ich katabolizmu. Statínmi spôsobené zníženie TG je pri optimálnych hodnotách TG obmedzené, ale pri vyšších hladinách (> 2,3 mmol/l) je efektívnejšie, s podobným percentuálnym znížením TG a LDL-C. Statíny taktiež urýchľujú clearance remnantov chylomikrónov a znižujú lipémiu po tučnom jedle. Statíny tak môžu redukovať nadbytok remnantov, čo je ďalším argumentom pre použite u rizikových pacientov. Je však nepravdepodobné, že by len samotná stimulácia clearance prostredníctvom receptoru úplne ovplyvňovala riziko ASKVO spojené s reziduálnymi remnantami.

proLékaře.cz | 25.11.2026

Inhibítory PCSK9 zvyšujú aktivitu LDL-receptorov a rýchlosť clearance IDL u zdravých osôb. Účinky na clearance VLDL sú nižšie ako pri statínoch, len s miernym znížením TG pri hypertriglyceridémii, čo svedčí o schopnosti znižovať plazmatické hladiny menších remnantných častíc pri nižších hodnotách TG, ale nie remnantov pri vyšších hladinách TG. Javí sa, že inhibítory PCSK9 majú len malý účinok na chylomikronémiu a metabolizmus apoB48.

Ako už bolo skôr uvedené vyššie, apoCIII a ANGPTL3 sú inhibítormi lipolýzy, majú však úlohu aj v LpL nezávislom clearance TRL a túto úlohu potvrdzujú výsledky rôznych štúdií – na zvieratách, genetických ale aj humánnych, pričom prebieha ďalší intenzívny výskum s týmito molekulami.

Kľúčové body

- Regulácia plazmatických hladín TG, TRL a remnantov je komplexná. Výzvou je vývoj liečiv, ktoré znižujú hladinu jedného alebo viacerých z týchto lipoproteínov a zároveň znižujú riziko ASKVO.
- Je potrebné zlepšiť naše pochopenie dráh, ktoré sú rozhodujúce pre koncentrácie TG, TRL a remnantov v cirkulácii.
- Kľúčovou otázkou je, či je pre zníženie rizika ASKVO účinnejšie cieliť na lipolýzu a clearance TRL a remnantov, alebo skôr na samotnú produkciu remnantov.
- Pri v súčasnosti využívanej liečbe sú pre informáciu o tom, či zníženie hladín TG a TRL a/alebo remnantov môže znižovať riziko ASKVO, zásadné klinické štúdie, ktoré používajú validované špecifické merania.
- Kľúčovým bodom je určenie relatívnej aterogenicity TRL a remnantov v porovnání s LDL, čo bude vyžadovať použitie špecifických metód merania hladín týchto typov lipoproteínov.

Záver

Naše znalosti o metabolizme TG a jeho poruchách vedúcich k zvýšeniu hladiny TG v plazme sú rozsiahle. Avšak z pohľadu remnantných lipoproteínov je pochopenie ich patobiológie, aterogénneho potenciálu ich lipidómu a proteómu a ich merania stále vo fáze skúmania, pričom je ale toto pochopenie kľúčové pre vývoj optimálnej cielenej liečby. Tento konsenzus zdôrazňuje dve doposiaľ nesplnené požiadavky: 1) mať štandardizovanú, ľahko realizovateľnú metódu merania koncentrácie remnantov a 2) terapeutické možnosti znižovania hladiny remnantov v cirkulácii na zníženie reziduálneho rizika ASKVO u pacientov s maximálnou LDL-C znižujúcou liečbou. Existuje niekoľko nádejných kandidátov, ktoré pravdepodobne zodpovedajú tieto otázky kombinovanou liečbou cielenou na dráhy tvorby a clearance remnantov a predchádzajúcich súbežnému zvýšeniu LDL-častíc. Práve zabránenie elevácie LDL-častíc je kľúčové, pretože akékoľvek proaterogénne účinky TRL a remnantov budú synergické s účinkom ďalších lipoproteínov s obsahom apoB, hlavne LDL a lipoproteínu (a).

Výsledky štúdie PROMINENT a vplyv na odporúčania liečby

Klinické štúdie s gemfibrozilom v predstatínovom období preukázali zníženie KV-príhod v primárnej (Helsinki Heart Study, pokles o 34 %) aj sekundárnej prevencii (VA-HIT, redukcia o 22 %) [3,4]. Klinické štúdie s ostatnými fibrátmi (v monoterapii alebo ako pridanie k liečbe statínom) nepreukázali jasné zníženie počtu KV-príhod, avšak prínos bol opísaný u podskupín pacientov so zvýšenými TG a zníženým HDL-C (ale aj bez zníženia HDL-C), u ktorých sa dajú očakávať zvýšené hladiny remnantov. Veľké očakávania boli preto spájané so štúdiou PROMINENT (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes), ktorá porovnávala pemafibrát (selektívny modulátor PPARalfa receptorov) s placebom pri súbežnej liečbe statínmi práve u diabetikov 2. typu s miernou až stredne závažnou hypertriglyceridémiou, nízkymi hladinami HDL-C a dobre kontrolovanými hladinami LDL-C [2]. Ukázalo sa však, že napriek významnému poklesu TG (–26,2 %) a remnantného cholesterolu (–25,6 %) a vzostupu HDL-C o 5,1 %, pemafibrát neznížil riziko KV-príhod. Napriek poklesu remnantného cholesterolu nedošlo k zmene hladín non-HDL-C a došlo miernemu nárastu hladín LDL-C a apoB. Tento fakt aspoň čiastočne vysvetľuje, prečo nedošlo k ovplyvneniu KV-rizika. Výsledok tejto štúdie tak zdôraznil koncepciu, že zníženie hladín TG nie je dostatočné na zníženie KV-rizika, pokiaľ nie je sprevádzané znížením počtu cirkulujúcich aterogénnych lipoproteínov, ktoré možno posúdiť stanovením hladín apolipoproteínu B. Fibráty vo všeobecnosti neznižujú signifikantne hladiny apoB. Fibráty môžu na druhej strane stále zohrávať úlohu pri ovplyvnení rizika vzniku pankreatitídy pri závažnej hypertriglyceridémii, rizika MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) a ovplyvniť priebeh primárnej biliárnej cholangiitídy [5,6,7]. Fenofibrát navyše znižuje progresiu diabetickej retinopatie mechanizmom, ktorý je nezávislý od hladín TG, ako ukázala štúdia FIELD s monoterapiou fenofibrátom alebo v kombinácii so simvastatínom v štúdii ACCORD-EYE [8,9]. Tieto výsledky navyše potvrdila aj najnovšia klinická štúdia LENS (Lowering Events in Non-proliferative retinopathy in Scotland) zameraná primárne na efekt liečby fenofibrátom na progresiu diabetickej retinopatie, ktorá preukázala kvantitatívne podobný proporčný 27 % (hazard ratio 0,74; 95% CI 0,61–0,90) pokles progresie diabetickej retinopatie alebo makulopatie [10].

Literatúra

1. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2021; 42(47): 4791–4806. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehab551>.

2. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. N Engl J Med 2022; 387(21): 1923–34. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.

3. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease.

proLékaře.cz | 25.11.2026

N Engl J Med 1987; 317(20): 1237–1245. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198711123172001>.

4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. [Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group]. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999; 341(6): 410–418. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199908053410604>.

5. Chait A, Eckel RH, Vrablik M et al. Lipid-lowering in diabetes: An update. Atheroscleros 2024; 394: 117313is. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117313>.

6. Virani SS. The Fibrates Story – A Tepid End to a PROMINENT Drug. N Engl J Med 2022; 387(21): 1991–1992. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2213208>.

7. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2018; 378(23): 2171–2181. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714519>.

8. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. [ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group]. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363(3): 233–44. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>.

9. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370(9600): 1687–1697. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61607-9>.

10. Preiss D, Logue J, Sammons E et al. Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. NEJM Evid 2024; 3(8): EVIDoa2400179. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2400179>.

