

# XXXIX. konference o hyperlipoproteinemiích – Šobrův den 2025

## XXXIX<sup>th</sup> conference on hyperlipoproteinemias – Šobra's Day 2025

Kristýna Čillíková, Karolína Vašků

Česká společnost pro aterosklerózu

✉ Mgr. Kristýna Čillíková | komunikace@athero.cz | www.athero.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 18. 8. 2025

Oblast léčby dyslipidemií patří k dynamicky se rozvíjejícím oblastem medicíny – není nouze o nové vědecké poznatky a v posledních letech také o nové farmakoterapeutické možnosti. Ambici pokrýt ty nejdůležitější nebo nejzajímavější novinky lipidologie a preventivní kardiologie má Šobrův den už od dob svého založení. A napřesrok oslaví už čtyřicátý ročník.

XXXIX. konferenci o hyperlipoproteinemiích tradičně pořádá ČSAT a Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK v Praze pod záštitou ČLK. Vybíráme některá odborná sdělení, která letos na konferenci zazněla.

### Statiny a mužská fertilita

Otázka vlivu účinků hypolipidemik na mužskou fertilitu se v posledních desetiletích stává předmětem vědeckého zájmu, neboť právě cholesterol je prekurzorem steroidních hormonů a zároveň klíčový substrát pro správnou membránovou funkci spermií. Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., z Centra kardiiovaskulární prevence 1. LF UK a FTN Praha připomněla, že statiny inhibují syntézu koenzymu Q10 (ubichinonu), který je důležitým antioxidantem pro mobilitu a vitalitu spermií, čili mohou do jisté míry ovlivnit lipidové složení spermatozoální membrány a označení maturačních změn spermie (kapacitaci) u mladých mužů. Rovněž je známo, že snížená tvorba ubichinonu reguluje membránové receptory pro gonadotropiny (FSH, LH) a může měnit koncentraci lytických enzymů akrosomu, které pomáhají spermii proniknout přes obaly vajíčka. Dle slov prof. R. Cífkové je na toto téma ale publikováno poměrně málo informací a závěry jsou neprůkazné. Nicméně ve studii na zvířecích modelech bylo potvrzeno, že naopak neléčené vysoké koncentrace cholesterolu na biochemické úrovni inhibují spermatogenezi a výrazně snižují kvalitu spermií včetně jejich morfologie a motility a zároveň výrazně ovlivňují velikost Leydigových buněk, jejichž hlavní funkcí je produkce mužských pohlavních hormonů, zejména testosteronu. Mimoto retrospektivní studie u pacientů s infertilitou a analýza 126 vzorků od mužů užívajících statiny déle než 3 měsíce (n = 118) vs kontrolní skupina

(> 8 700 vzorků) neukázala významný vliv na změnu konvenčních parametrů spermií, kromě malé redukce ejakulátu (-0,3 ml; p = 0,04). Dále existuje i prospektivní studie o velmi malém zkoumaném vzorku 17 zdravých mužů s normálními hodnotami cholesterolu a normozoospermii užívajících atorvastatin v dávce 10 mg denně po dobu 5 měsíců. Během léčby a dále až 3 měsíce po jejím ukončení bylo zjištěno následující: snížení celkového počtu spermií o 31 %, snížení vitality spermií o 9,5 %, a naopak zvýšení motility spermií o 7,5 % (p < 0,05). „Pokud se objeví informace o nežádoucích účincích hypolipidemické léčby, tak pouze v souvislosti se statiny, konkrétně se simvastatinem a pravastatinem, protože právě ty mohou navodit erektilní dysfunkci, snížené libido nebo změny v morfologii spermií,“ doplnila prof. R. Cífková a poznamenala, že úroveň těchto důkazů je relativně nízká. „Pokud máme v ambulanci mladého pacienta v reprodukčním věku nebo muže s erektilní dysfunkcí, měli bychom vysoký cholesterol léčit primárně atorvastatinem,“ doporučila.

Současné poznatky podle prof. R. Cífkové ukazují, že hypolipidemická léčba, především statiny, může mít potenciál ovlivnit mužskou reprodukci, a to různým směrem, v závislosti na kontextu životosprávy, dalších onemocnění, dávkování, trvání léčby a použití doplňkových antioxidantů. Zatímco u zdravých mužů bylo pozorováno mírné zhoršení parametrů spermatografu, tak u jedinců s hyperlipidemií mohou tyto léky přispět ke zkrácení reprodukčního výkonu, pokud se užívají s antioxidační podporou. Dlouhodobá a randomizovaná data však stále chybějí, nicméně profit z hypolipidemické léčby mnohonásobně převažuje nad raritním výskytem nežádoucích účinků. Dle dostupné odborné literatury také neexistují žádné klinické údaje ani o vlivu plosasiranu (ARO-APOC3) na reprodukční zdraví u lidí – tedy žádné studie zaměřené na fertilitu, sexuální funkci, spermatogenezi, hormonální profily nebo expozici v graviditě. A věrohodnost dosavadních výsledků dokládají i přísná bezpečnostní pravidla této studie.

## Umělá inteligence v kontextu hypolipidemické léčby

Umělá inteligence (AI) nachází v medicíně stále širší uplatnění. V oblasti léčby dyslipidemií a prevence kardiovaskulárních onemocnění představuje nástroj s potenciálem zásadně ovlivnit diagnostiku, predikci rizik a personalizaci farmakoterapie.

Standardní skórovací systémy (např. SCORE2, ASCVD Risk Estimator) vycházejí z tradičních parametrů (věk, krevní tlak, cholesterol, kouření). Modely AI však umožňují integraci rozsáhlejších datasetů (genetická data, socioekonomické faktory, obrazová data, laboratorní výsledky) a využívají nelineární vztahy mezi proměnnými. Např. Deep learning modely z UK Biobank předpovídají riziko ICHS u pacientů s LDL-C < 3 mmol/l a polygenní rizikové skóre integrované pomocí AI umožňuje odhalení familiární hypercholesterolemie (FH) i bez fenotypové manifestace. Mezi 5 hlavních odvětví, ve kterých nalezne AI své uplatnění, patří podle prof. MUDr. Richarda Češky, CSc., z III. interní kliniky endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze hlavně predikce KV-rizika, personalizace hypolipidemické terapie, automatizovaná analýza laboratorních výsledků, vývoj nových léčiv a monitorace odpovědi na léčbu. „Personalizace léčby je aktuálně na pomyslném vrcholu výhod, které umělá inteligence nabízí,“ uvedl. Navzdory slibným výsledkům zůstává ale v éteru viset několik otevřených otázek, jako je především ochrana soukromí, validita používaných modelů, bias či přesnost interpretace. Limity a etické aspekty užívání AI v souvislosti nejen s hypolipidemickou léčbou si zaslouží hlubší reflexi, protože technologie, i když slibná, není bez rizik. „Kdo ponese odpovědnost za chyby, které umělá inteligence způsobí?“, položil řečnickou otázku prof. R. Češka. Je potřeba stanovit etické standardy a systematické vzdělávání lékařů a pracovníků ve zdravotnictví. V díkci státních orgánů zůstává celkové nastavení a regulace nástrojů AI. Navíc jsou data pacientů používaná pro trénování modelů AI velmi citlivá, ať už se jedná o informace prenatálního genetického testování, farmakologickou anamnézu či celkový životní styl. Vystává tak další důležitá otázka, zda je zneužití těchto dat pojišťovny či zaměstnavateli reálné. Mimoto jsou algoritmy jen tak kvalitní, jak kvalitní jsou vstupní data, na kterých byly trénovány, a v případě nevyváženosti datasetů vznikají rizika biasu: mezi pohlavími (ženy mohou být podprezentovány v kardiovaskulárních studiích), socioekonomické (modely mohou favorizovat pacienty s lepší dostupností zdravotní péče) nebo adhezenční bias (pacienti, kteří pravidelně užívají léčbu, budou mít výsledný outcome často odlišný z jiných hledisek). Zaujatost povede ke znevýhodnění určitých skupin pacientů nebo ke zpoždění léčbě. „Technologie mají lékařské konání pouze doplňovat, nikoli je nahrazovat – konec konců, diagnostický verdikt a právní odpovědnost vždy zůstane na bedrech lékaře,“ domnívá se prof. R. Češka.

## Pleiotropní účinky hypolipidemik

Statiny inhibují HMG-CoA-reduktázu, která spouští zánětlivou signální cestu přes toll-like receptory (TLR) v cévách, což postupně vede k expresi genu pro inflamatomy, resp. NLRP3-inflamatomu, který hraje hlavní roli v zánětlivé signální cestě v cévách. Druhou cestou, jíž statin tlumí zánětlivou reakci, je aktivace PXR-receptoru na endotelových buňkách. Tento receptor aktivuje expresi e-selektinu, který působí protizánětlivě a naopak tlumí expresi cytoadhezivních molekul. Je ovšem známo, že statiny mají také celou řadu antioxidačních účinků – zvyšují koncentrace antioxidačních enzymů, jako je např. glutathion peroxidáza a superoxid dismutáza. Klinické studie ale dokumentují i imunomodulační vlastnosti statinů. Například u pacientů s idiopatickými střevními záněty bylo prokázáno, že ti, kteří užívali statiny, měli menší progresi onemocnění a méně symptomů. „Statiny byly v minulosti dávány do souvislosti se zhoršováním renálního poškození a se selháním ledvin. Studie z roku 2022 ovšem prokázala přesný opak – statiny zpomalovaly progresi chronického onemocnění ledvin, a dokonce redukovaly mortalitu,“ uvedla prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., z II. interní kliniky LF UK a Fakultní nemocnice v Plzni. Protichůdné výsledky jsou bohužel u Parkinsonovy choroby: některé práce ukazují určité zlepšení, protože HMG-CoA-reduktáza hraje jistou roli v neurozánětu, a její potlačení tedy může zlepšit průběh choroby. Na druhou stranu existují studie, které ukazují, že nedostatek antioxidantů, resp. koenzymu Q10, který může být snížen při léčbě statiny, naopak progresi choroby zhoršuje. Co se týče dalšího vlivu statinů na cévní stěnu, tak je známo, že se při terapii statiny zlepšuje endotelová dysfunkce, a především se zlepšuje vazorelaxace závislá na endotelu. Statiny zvyšují aktivitu NO-syntázy, a tedy zvyšují množství nitroxidu jakožto vazodilatační látky. Na druhé straně se zmírňuje aktivita NADPH-oxidázy, a tím se tlumí produkce kyslíkových radikálů. Nicméně úplně nejdůležitější enzym v cévní stěně je HMOX1. Tato oxygenáza je obsažena jak v endotelu, tak ve svalovině cév a statiny zvyšují její aktivitu. Tento enzym má největší antioxidační, antiinflamatorní, antiproliferační a antiapoptotické vlastnosti.

Statiny ovšem také snižují expresi cyklooxygenázy 1, což vede ke snížené agregaci trombocytů. Při léčbě statiny se rovněž snižuje tkáňový faktor. „Při sledování vlivu statinu na výskyt flebotrombózy bylo zjištěno, že statiny snižují riziko flebotrombózy – nejvíce rosuvastatin,“ řekla prof. H. Rosolová a doplnila, že se tak děje přes signální cestu aktivace dráhy c-proteinů. U ezetimibu byl v klinických studiích prokázán pleiotropní účinek nezávislý na snížení LDL-C, a to snížení zánětu. Např. velká metaanalýza 3 randomizovaných klinických studií u téměř 180 000 pacientů léčených statinem v kombinaci s ezetimibem ukázala redukci CRP o 28 %. Ezetimib ale redukuje zánět i intracelulárně – využívá k tomu jiné signální cesty než statin. Některé experimentální studie u krys, kterým byla navozena cévní mozková příhoda, ukázaly, že ezetimib působil protizánětlivě a antioxidačně. Zajímavé výsledky přinesly studie z Japonska, ve kterých se

léčily osoby s metabolickým syndromem monoterapií ezetimibem a zjistilo se, že tato léčba vedla ke snížení množství tuku v břiše, což autoři měřili pomocí CT. Také došlo ke zvyšování protektivního adiponektinu a po zátěžovém tukovém testu došlo ke snížení postprandiální lipemie. Ezetimib také tlumí expresi genu pro apoB 48, který se tvoří ve střevní stěně, ale rovněž expresi dalších genů ve střevní stěně, které ovlivňují vychytávání a metabolismus mastných kyselin. Ezetimib kromě toho, že ovlivnil lipidy a postprandiální lipemii, snížil také glykemii a hladinu inzulínu ve 2. hodině orálního glukózového tolerančního testu. Zdá se tedy, že ezetimib je zřejmě vhodný i pro pacienty v prediabetu s metabolickým syndromem a aterogenní dislipidemií. O inhibitech PCSK9 (PCSK9i) je z hlediska pleiotropních účinků zatím známo nejméně. Např. subanalýza studie FOURIER podle prof. H. Rosolové ukázala, že z léčby evolokumabem více profitují pacienti s vyšší koncentrací hsCRP. Jiná práce ukázala, že pacienti léčení alirokumabem a vyšetření PET-CT měli nižší přítomnost zánětu v cévní stěně. „Víme také, že při léčbě PCSK9i se mění struktura aterosklerotického plátu – zmenšuje se jádro a zvětšuje se fibrozní čepička. Také bylo zjištěno, že v plátech pacientů léčených PCSK9i je zvýšený obsah sirtuínu 3 a kolagenu, což jsou látky, které stabilizují plát a působí protizánětlivě,“ uvedla prof. H. Rosolová. Enzym PCSK9 upreguluje prozánětlivé látky ICAM-1 a ICAM-2 a první studie ukazují, že PCSK9i tlumí tuto expresi. Výsledkem je, že není aktivo-

ván endotel a monocyty nejsou motivovány k tomu, aby migrovaly k endotelu a produkovaly další prozánětlivé látky. Jinak řečeno, PCSK9i tlumí prozánětlivé vlastnosti enzymu PCSK9. Dokonce se zjistily i antiagregační a antikoagulační účinky PCSK9, nezávislé na ovlivnění cholesterolu. Podle výsledků studií ODYSSEY Outcomes a FOURIER se podařilo dosáhnout snížení rizika flebotrombózy asi o 30 %. Relativní snížení jde na vrub redukce koncentrací Lp(a), ale uplatňují se i další cesty, jako je snížení tkáňového faktoru nebo snížení exprese plazminogen-aktivátoru inhibitoru 1.

Kyselina bempedoová prokázala pleiotropní účinek v podobě protizánětlivého působení. Studie CLEAR Outcome kromě snížení LDL-C prokázala rovněž významné snížení hsCRP po 3 měsících o 20 %. Po 6 měsících se inhibice zmírnila, nicméně protizánětlivé působení bylo stále přítomno. Ovlivněna je signální cesta ATP-citrát-lyázy, která má prozánětlivé působení. Jejím blokováním se snižuje produkce prostaglandinu E. Kyselina bempedoová ale aktivuje i jiné signální cesty, kterými dosahuje protizánětlivých efektů. „Víme také, že kyselina bempedoová snižuje glukoneogenezi v játrech. Na druhou stranu i zvyšuje hladinu kyseliny močové, což by mohlo zhoršovat endotelovou dysfunkci, případně zvyšovat krevní tlak. V klinických studiích se to nicméně neprokázalo,“ podotkla prof. H. Rosolová a dodala, že kyselina bempedoová rovněž zvyšuje cholelcystolitiázu, nicméně ve srovnání s placebem se jedná o rozdíl pouze v hodnotě okolo 1 %.

## Časopis je indexován | Časopis je indexovaný v: Bibliographia medica Českoslovac | Bibliographia Medica Slovaca

### Redakční rada | Redakčná rada:

Vedoucí odborný redaktor: prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Zástupci vedoucího odborného redaktora | Zástupcovia vedúceho odborného redaktora: doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD., Ústav výživy, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií, SZU v Bratislave | prof. MUDr. Daniel Pella, PhD., FICC, II. kardiologická klinika, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice

Členové redakční rady | Členovia redakčnej rady: prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc., III. interní gerontometabolická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové | prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze | MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia MED PED centrum, Bratislava | prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto | prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., FRCP, V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov | doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc., Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave | prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD., IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP Košice, Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY) | prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., I. interní kardiologická klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2025



Atheroreview časopis garantovaný Českou společností pro aterosklerózu a Slovenskou asociáciou aterosklerózy

Periodicita: 3krát za rok | Registrační značka MK ČR E 22400 | ISSN 2464–6555 (print) | ISSN 2464–6563 (online) | Vydavatel | Vydavateľ: Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika, IČO 28298110, tel. +420 737 985 593 | +420 737 287 512, mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | Šéfredaktor: PhDr. Boris Skalka | Zodpovedný redaktor | Zodpovedný redaktor: PhDr. Eliška Skalková | Citační zkratka: AtheroRev

Atheroreview 2025; 10(2) vychází dne | vychádza dňa 26. 9. 2025 | Následující číslo vychází | Nasledujúce číslo vychádza v prosinci | decembri 2025 | Adresa redakce | redakcie: fama@fa-ma.cz | korespondenční | korespondenčná adresa: Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Česká republika