proLékaře.cz | 7.11.2026

Druhý konsenzus EAS o lipoproteinech o nízké hustotě: stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu

Second consensus statement of European Atherosclerosis Society on low-density lipoproteins: statement of Czech Society for Atherosclerosis

Pavel Kraml[1], Michal Vrablík[2], Vladimír Blaha[3], Renata Cífková[4], Tomáš Freiberger[5], David Karásek[6], Jan Piťha[7], Hana Rosolová[8], Vladimír Soška[9], Tomáš Štulc[1], Zuzana Urbanová[10] (za výbor ČSAT)

[1]II. interní klinika 3. LF a FN Královské Vinohrady, Praha
[2]III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
[3]III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[4]Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
[5]Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno
[6]III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
[7]Interní klinika 2. LF UK a FN Motol a Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha
[8]II. interní klinika LF UK a FN Plzeň
[9]Oddělení klinické biochemie, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[10]Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.** | pavel.kraml@lf3.cuni.cz | www.fnkv.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 1. 9. 2020

Abstrakt
Panel odborníků Evropské aterosklerotické společnosti vydal v lednu 2020 v pořadí již druhé společné stanovisko týkající se lipoproteinů o nízké hustotě (LDL – Low Density Lipoproteins) a jejich vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním na podkladě aterosklerózy (ASKVO) [1]. Tento proces začíná v dětství a bylo prokázáno, že 71 % mužů a 43 % žen ve středním věku již vykazuje známky subklinické aterosklerózy [1–3]. V tomto stanovisku je probírána na molekulární, buněčné a tkáňové úrovni kauzální úloha LDL v patogenezi aterosklerózy, jejich přímý účinek na arteriální stěnu s kaskádou dějů vedoucích k tvorbě plátu. Mechanizmy týkající se penetrace LDL arteriální intimou, jejich retence uvnitř stěny, jakož i následné faktory imuno-inflamatorní odpovědi nebyly doposud zcela objasněny. Autoři dále připouštějí, že i ostatní lipoproteiny obsahující apoprotein B včetně lipoproteinů bohatých na triglyceridy (TGRL – TriGlyceride Rich Lipoproteins) a jejich remnantů – lipoproteinů o intermediární hustotě (IDL – Intermediate Density Lipoproteins), a dále i Lp(a) mají kauzální vztah k patogenezi aterosklerózy, hodnocení jejich významu však není součástí tohoto stanoviska [5–8].

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy – lipoproteiny o nízké hustotě – lipoproteiny o intermediární hustotě

Abstract
In January 2020, the expert panel of the European Atherosclerosis Society released already its second consensus regarding Low Density Lipoproteins (LDL) and their relation to cardiovascular diseases based on atherosclerosis (ASCVD) [1]. This process begins in childhood and it has been proven that 71 % middle-aged males and 43 % middle-aged females already present the signs of subclinical atherosclerosis [1–3]. This statement discusses the causal role of LDL in the pathogenesis of atherosclerosis, their direct effect on the arterial wall with a cascade of processes leading to plaque formation, at the molecular, cellular and tissue levels. The mechanisms involved in the penetration of LDL through the arterial intima, their retention within the wall, as well as the subsequent factors of the immuno-inflammatory response have not been fully elucidated yet. The authors further note that the other lipoproteins containing apoprotein B including Triglyceride rich lipopro-

proLékaře.cz | 7.11.2026

teins (TGRL) and their remnants – lipoproteins of intermediate density (IDL), and also Lp(a), have a causal relationship to the pathogenesis of atherosclerosis, however their significance is not part of this statement [5–8].

Key words: cardiovascular diseases based on atherosclerosis – low-density lipoproteins – intermediate-density lipoproteins

Úvod

Autoři předkládají důkazy o tom, že **LDL-částice jsou primární spouštěče aterogeneze** [9–12]. Z patofyziologických mechanizmů je nejprve probírána transcytóza, tedy průnik lipoproteinů o nízké hustotě (LDL – Low Density Lipoproteins) z lumina do arteriální intimy, který není pouze pasivním průnikem přes poškozený endotel, ale zároveň jde o aktivní proces, kterého se účastní nově detekované receptory na plazmatické membráně endotelií – scavengerový receptor B1 (SR-B1) a receptor ALK1 (Activin receptor-Like Kinase 1) [13–15]. Hypercholesterolemie i hyperglykemie transcytózu LDL v endoteliích zvyšují, zatímco estrogeny vykázaly inhibiční efekt [16–18]. Akumulace LDL-částic v subendoteliálním prostoru intimy pak závisí na interakci pozitivně nabitých zbytků aminokyselin argininu a lyzinu apolipoproteinu (apo) B100, neseném na povrchu LDL, s negativně nabitými sulfátovými a karboxylovými skupinami proteoglykanů arteriální stěny [19]. Zmnožení proteoglykanů spolu s buňkami hladké svaloviny (SMC – Smooth Muscle Cells) způsobují intimální hyperplazii [20]. K té významně přispívá i turbulentní proudění a porušený tzv. shear stress v oblasti bifurkace, jakož i intervenční výkony [21,22].

Vlastnosti LDL-částic

Částice LDL mohou být velice heterogenní. Podle hustoty rozlišujeme za fyziologických podmínek v humánní plazmě 3 frakce: LDL-I (1,019–1,023 g/ml), LDL-II (1,023–1,034 g/ml) a malé denzní LDL-III (1,034–1,044 g/ml). Při elevaci triacylglycerolů (TG) detekujeme ještě čtvrtou frakci velmi malých denzních LDL-IV (1,044–1,063 g/ml) [23–25]. LDL-cholesterol rutinně měřený obsahuje cholesterol ve všech těchto frakcích včetně cholesterolu neseného v lipoproteinech o střední hustotě (IDL) a v Lp(a) [27]. Hlavním determinantem jednotlivých subfrakcí LDL jsou částice VLDL bohaté na TG. Se stoupající hladinou TG narůstá tvorba malých denzních LDL [23,24,26,27]. K tomu přispívá i zvýšená aktivita CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein), pod jehož vlivem dochází k přenosu TG z jádra VLDL do LDL. Následně aktivovaná HL (hepatální lipáza) hydrolyzuje TG v jádru LDL, který se tak stává malým a denzním.

Hepatální produkce VLDL závisí na dostupnosti TG a metabolických faktorech, jako je inzulinová rezistence, zatímco lipolýza a clearence těchto částic jsou dány především obsahem apoC-III (apolipoprotein C-III) a ANGPTL3 (ANGioPoieTin-Like protein 3) a aktivitou lipáz, aktivitou LDL-receptorů ve tkáních a afinitou LDL k tomuto receptoru [28–31].

U jedinců s plazmatickou hladinou TG v rozmezí 0,85–1,7 mmol/l dochází v játrech k produkci VLDL1 a VLDL2, které jsou promptně delipidovány LPL (lipoproteinová lipáza) na IDL (Intermediate Density Lipoprotein – lipoproteiny o střední hustotě) a následně na LDL-II (tato subfrakce LDL dominuje za fyziologických podmínek) [28,29]. Naproti tomu osoby s koncentrací TG < 0,85 mmol/l mají vysokou aktivitu LPL a nízký obsah TG v játrech. Ta potom syntetizují relativně malé VLDL, někdy skutečně až velikosti IDL, či dokonce LDL. Převládajícím subtypem v plazmě je pak LDL-I, který nacházíme u zdravých jedinců, jakož i u mladých žen [24,26,32]. Tento subtyp však vídáme i u pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH) [33,34]. Pokud koncentrace TG přesáhne 1,7 mmol/l a zejména pak 2,23 mmol/l v důsledku hepatální nadprodukce VLDL (např. u inzulinové rezistence a diabetes mellitus 2. typu), převáží v plazmě subfrakce malých denzních LDL. K tomu může ještě negativně přispívat vysoký obsah apoC-III, který inhibuje aktivitu LPL, a tak brání hydrolýze TG ve VLDL a pravděpodobně i jejich clearence [35,36]. Pokud ze subfrakcí LDL převládá tendence k tvorbě malých denzních částic, hovoříme o aterogenní dyslipidemii. S tou dále souvisí i nadbytek remnantních lipoproteinů (VLDL-remnant a IDL). S tím, jak se partikule zmenšuje, dochází k alteraci apoB100, ke snížení vazebné kapacity LDL-receptoru a ke zpomalenému vychytávání těchto partikulí z cirkulace [23,35–37].

Všechny LDL-částice vykazují určitý aterogenní potenciál, který je určen jejich strukturou, vazbou na proteoglykany a oxidabilitou [23,38–41]. V arteriální stěně dochází k:

- tvorbě pěnových buněk fagocytózou LDL-agregátů nebo internalizací kovalentně modifikovaných LDL přes scavengerové receptory makrofágy
- vzniku proinflamatorních lipidů (např. oxidovaných fosfolipidů)
- tvorbě extracelulárních lipidových depozit obsahujících zejména krystaly cholesterolu
- aktivaci vrozené imunitní odpovědi skrze „molekuly spojené s buněčným poškozením" – DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns), mezi které patří zejména epitopy produktů oxidace a cholesterolové krystaly; DAMP rekrutují monocyty-makrofágy, neutrofily, lymfocyty a dendritické buňky, což vede k lokálnímu a potenciálně chronickému zánětu a následně k buněčné apoptóze či nekróze a vzniku nekrotického jádra plátu
- aktivaci adaptivní imunity, při níž kovalentní modifikací apoB100 aldehydy či degradací apoB100 dochází k antigen-specifické odpovědi T-lymfocytů a zapojením B-lymfocytů k tvorbě protilátek

Další lipoproteiny

Kromě LDL mohou i další lipoproteiny o velikosti < 70 nm obsahující apoB100 indukovat aterosklerotický proces. Jedná se o lipoprotein Lp(a) a dále remnantní lipoproteiny (VLDL-

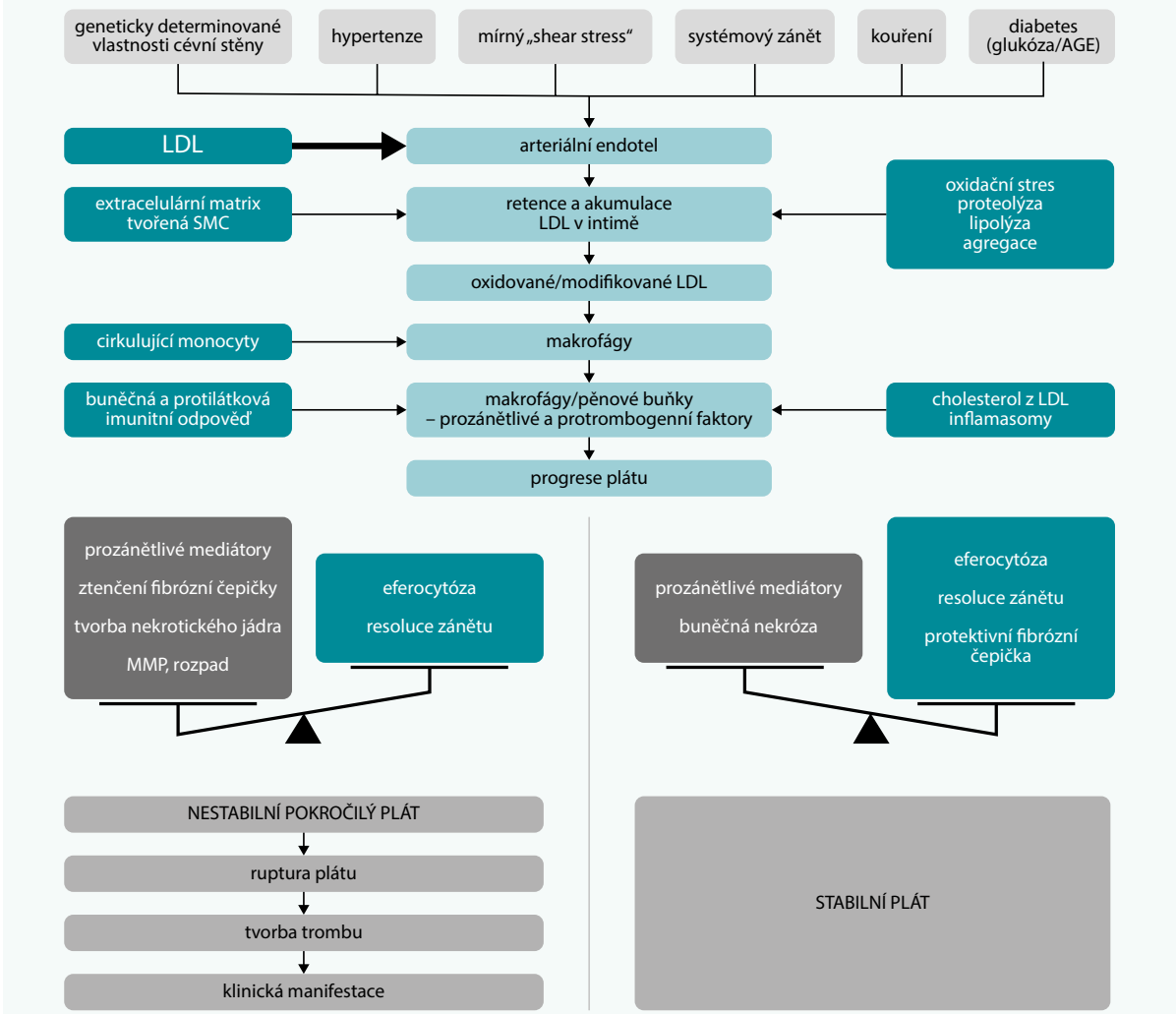
proLékaře.cz | 7.11.2026

-remnanty a IDL) [6,7,11,13]. Jednotlivé subfrakce LDL se liší svojí aterogenitou. Bylo prokázáno, že malé denzní LDL představují aterogenní riziko nezávisle na ostatních lipoproteinech obsahujících apoB100 (VLDL, remnantní lipoproteiny) [25]. Výsledky několika recentních prospektivních studií potvrdily, že právě koncentrace malých denzních LDL, nikoli velkých LDL, predikuje riziko ischemické choroby srdeční (ICHS) nezávisle na koncentraci LDL-cholesterolu [42]. Aterogenita malých denzních LDL souvisí s vyšším obsahem apoC-III, glykací apoB100, elektronegativním nábojem a nenasycenými mastnými kyselinami v cholesterolových esterech, které jsou více náchylné k hydroperoxidaci [43–45]. Profil LDL-částic a jejich aterogenita jsou navíc determinovány geneticky. Vztah jednotlivých subfrakcí LDL k riziku ASKVO je významně ovlivněn i jejich poločasem v plazmě. Prodloužený plazmatický poločas LDL může být způsoben geneticky podmíněnou poruchou vazby k LDL-receptoru (např. u familiární hypercholesterolemie) nebo strukturálními či kompozičními změnami malých denzních LDL, které následně snižují jejich afinitu k LDL-receptoru [46,47].

Úloha LDL v patogenezi aterosklerózy

Retence a akumulace LDL je spojena s jejich oxidací a tvorbou bioaktivních molekul, které iniciují zánětlivou odpověď (schéma) [9,48]. Dochází k aktivaci endotelových buněk, které exprimují adhezivní molekuly a chemokiny, čímž rekrutují monocyty (typicky inflamatorní Ly6C^{hi} monocyty) do arteriální stěny [49–51]. Monocyty diferencují v makrofágy a způsobují další oxidaci LDL, které jsou pak rozpoznávány a vychytávány scavengerovými (zametačovými) receptory, a makrofág se tak mění v pěnovou buňku vyplněnou cholesterolem [52]. Kromě oxidace byly popsány i jiné modifikace LDL (např. enzymatická degradace nebo agregace), které vedou k jejich vychytávání makrofágem [53,54]. Zvláštní

Schéma | Úloha LDL v patogenezi aterosklerózy. Upraveno podle [1]



AGE – produkty pokročilé glykace/Advanced Glycation Endproducts **MMP** – matrix metaloproteinázy **SMC** – buňky hladké svaloviny/Smooth Muscle Cells

proLékaře.cz | 7.11.2026

mechanizmus internalizace dále představuje tzv. makropinocytóza nativních LDL [53,54]. Makrofágy představují celou škálu fenotypů a jejich polarizace závisí na přítomnosti pro- či antiinflamatorních faktorů, včetně složených lipidů, senescentních buněk a hypoxie [55,56]. Některé epitopy na oxLDL aktivují specifické receptory v makrofázích (např. Toll-Like Receptory – TLR) a přes NFκB dochází k sekreci dalších chemokinů potencujících vychytávání monocytů z cirkulace [57]. Pěnové buňky mohou dále vznikat z buněk hladké svaloviny medie (Smooth Muscle Cells – SMC), zejména v pokročilejších lézích [58]. Významným důsledkem hromadění lipidů v makrofázích je tvorba cholesterolových krystalů, které aktivují intracelulární komplexy zvané NLRP3 inflamasomy, pod jejichž vlivem dochází k produkci klíčových prozánětlivých cytokinů IL1β a IL18 [59]. Do zánětlivé odpovědi jsou zapojeny i další inflamatorní buňky, např. mastocyty [60]. Dochází rovněž k infiltraci a aktivaci $CD4^+$ a $CD8^+$ T-lymfocytů, kterým ostatní buňky cévní stěny prezentují své antigeny. T-lymfocyty v ateromovém plátu mají oligoklonální původ a některé specificky reagují s epitopy odvozených od apoB100, což dokládá souvislost LDL s mechanizmy specifické imunity [61,62]. K aterogenezi přispívají i $CD4^+$ Th1-lymfocyty tvorbou interferonu gama (IFNγ), ale tato odpověď je tlumena regulačními T-lymfocyty skrze transformující růstový faktor beta (Transforming Growth Factor beta – TGFβ) a IL10 [63]. Přestože se B-lymfocyty vyskytují v plátech jen v malém množství, dochází zde k akumulaci protilátek třídy IgG a IgM, přičemž mnohé z nich vykazují specificitu k oxLDL. Tím dochází k aktivaci komplementu a další modulaci inflamatorní odpovědi [64,65]. Znalost mechanizmů vrozené a získané imunity v procesu aterogeneze umožňuje zacílit léčbu přímo na specifické prozánětlivé mediátory (viz recentní studie CANTOS s blokátorem IL1β kanakinumabem) [66]. Významným proaterogenním faktorem se také ukázala porucha mechanizmů rezoluce zánětu v cévní stěně, zejména porucha eferocytózy (fagocytóza apoptotických buněk) a odbourávání buněčné debris makrofágy [67–69].

Vztah mezi složením plátu a jeho stabilitou nebyl na buněčné ani molekulární úrovni doposud zcela vysvětlen. Jasné však je, že jednu z klíčových rolí hrají SMC, které reagují na akumulaci oxLDL proliferací a tvorbu mezibuněčné matrix [70,71]. Naopak odumřelé SMC přispívají k tvorbě nekrotického jádra plátu. Podle toho, jaký proces převládá, může být arteriální úsek klidný, může vykazovat chronickou stenózu nebo vyústit v život ohrožující vznik trombu. Aterosklerotické léze s velkým lipidovým jádrem, které zasahuje až k vnitřní výstelce cévy, a s tenkou fibrózní čepičkou jsou náchylné k ruptuře a následné tvorbě trombu [72]. K ruptuře dochází typicky ve velkých lézích s přítomnou angiogenezí, které díky výrazné expanzivní remodelaci způsobují jen mírnou stenózu. Ruptura plátu je podle sekčních nálezů zodpovědná až za 73 % koronárních trombů a asi 70 % STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction) [73,74]. U non-STEMI je však přítomná jen asi ve 43–56 % [74,75]. Léze bez lipidového jádra se silnou fibrózní čepičkou nejsou náchylné k ruptuře, ale na jejich povrchu může dojít k tvorbě trombu v důsledku eroze. Zde chybí na povrchu endotelová vrstva a v prostoru mezi trombem a plátem převažují neutrofily. Tyto pláty často obsahují velké množství hyaluronanu glykosaminoglykanu a SMC [76].

Ruptura plátu s tenkou fibrózní čepičkou je mnohem silnějším protrombogenním faktorem než eroze, které nacházíme spíše u mladších pacientů s méně pokročilou aterosklerózou, zejména u žen [73,77]. Terapeutické snižování hladin LDL zmírňuje riziko tvorby lipidového jádra, tlumí zánětlivou odpověď navozenou LDL a rozpad vazivové čepičky. Léčba statiny snižuje nejen počet příhod, ale u akutních koronárních syndromů vedla k posunu od STEMI k non-STEMI, což dokládá, že snižování LDL je méně účinné při tvorbě erozí [75,78]. V těchto případech bude potřeba zasáhnout do tvorby trombu aditivními léčebnými postupy.

Pláty náchylné k ruptuře se vyskytují zejména v arteriálních úsecích s preexistující zbytnělou, patologicky přestavěnou intimou. Lipidové jádro je zprvu odděleno od lumina cévy normální intimou, avšak ta je postupně nahrazována kompaktní vrstvou SMC a matrix s vysokým obsahem kolagenu, která se dostává pod endotel [79]. Tato struktura zvaná fibrózní čepička, pokud je dostatečně silná (> 65 μm), chrání plát před rupturou [80]. Z terapeutického hlediska byl prokázán významný vztah mezi fibrózní čepičkou a koncentrací LDL-cholesterolu (pacienti s ICHS léčení statinem a s koncentrací LDL-cholesterolu < 1,3 mmol/l měli častěji fibrózní plát – 51,7 % a silnou fibrózní čepičku 139,9 μm) [81]. K rozpadu fibrózní čepičky dochází zejména hydrolýzou mezibuněčné matrix metaloproteinázami a katepsiny produkovaných makrofágy [82]. Tato proteolýza spolu s odumřelými SMC a makrofágy rychle mění tkáň čepičky v lipidové jádro a predisponuje plát k ruptuře.

Nejasný zůstává vztah kalcifikací ke stavbě a stabilitě plátu, tedy zda koronární kalciové skóre (CAC) určuje riziko ruptury plátu nebo zda je pouze markerem pokročilé léze. Klinické studie totiž prokázaly, že léčba statiny vedla k progresi koronárních kalcifikací a že vytrvalostní sportovci mají vyšší CAC, avšak méně kardiovaskulárních příhod než méně fyzicky aktivní jedinci [83,84]. Histologické nálezy u pacientů zemřelých na akutní infarkt myokardu sice dokládají vyšší CAC ve srovnání s kontrolním souborem, ale koronární kalcifikace přímo nekorelovaly s nálezem nestabilního plátu [85]. CT-vyšetření pacientů s akutním koronárním syndromem pak dále ukázala, že rizikové léze mají spíše disperzní či „bodové“ kalcifikace (asi 0,2–3 mm), zatímco stabilní pláty vykazují souvislé kalcifikace o velikosti ≥ 3 mm [86]. Několik klinických studií také prokázalo, že Lp(a) představuje nezávislý rizikový faktor pro vznik nejen koronárních, ale obecně tepenných kalcifikací [87].

Jak vyplývá z řady **genomových asociačních studií** (Genome-Wide Association Studies – GWAS), predispozice k ASKVO je spojena s množstvím genových variant, které ovlivňují jak počet LDL-částic, tak plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu [88,89]. Většina GWAS-lokusů, které mají vztah ke kon-

proLékaře.cz | 7.11.2026

centraci LDL-cholesterolu a riziku ICHS, se nachází v nekódujících oblastech a regulují především expresi genů ovlivňujících vychytávání LDL v hepatocytech [88]. Další genové lokusy řídí kvalitativní vlastnosti LDL a náchylnost cévní stěny k infiltraci, transcytóze, retenci a modifikaci LDL [90,91]. Rozsáhlé metaanalýzy GWAS pak prokázaly souvislost ICHS s některými variantami v blízkosti genu kódujícího alfa řetězec kolagenu 4 (*COL4A2*) a genu pro integrin alfa 9 (*ITGA1*), které se uplatňují ve složení buněčné matrix, celulární adhezi a ovlivňují i koncentraci LDL-cholesterolu v plazmě [92].

Vulnerabilní plát je charakterizován tenkou fibrózní čepičkou, objemným nekrotickým jádrem, zánětem a nízkým zastoupením SMC [93,94]. K jeho ruptuře přispávají jak biomechanické, tak hemodynamické faktory a exponované komponenty narušeného plátu komunikující s protékající krví aktivují koagulační kaskádu a tvorbu trombu [95]. Koagulace je spuštěna tkáňovým faktorem (TF) přítomným v membránách makrofágů anebo SMC přehlcených lipidy. Akumulace volného cholesterolu, oxLDL i remnantních lipoproteinů makrofágy a pěnovými buňkami syntézu TF ještě zvyšuje [95–97]. Následně dochází k mobilizaci trombocytů z krevního oběhu a tvorbě narůstajícího trombu. Hypercholesterolemie a oxidované lipidy rovněž vykazují prokoagulační vlastnosti aktivací TF a faktoru VIII [95]. Nativní i oxidované LDL pak mají schopnost zvyšovat aktivitu trombocytů přes celou řadu stimulačních impulzů [98]. Zdravý endotel vykazuje silné antikoagulační, antitrombotické a fibrinolytické vlastnosti, které se při ztrátě endotelií v důsledku ruptury či eroze plátu nemohou uplatnit [99]. Snížení kardiovaskulárního rizika pomocí antiagregancií je obecně připisováno účinku na trombocyty v místě ruptury plátu. Zdá se však, že trombocyty mohou mít i přímý vliv na stabilitu plátu [100].

Závěr

Přestože máme jednoznačné důkazy o tom, že snižování LDL-cholesterolu vede k redukci kardiovaskulárních příhod, nebyl vztah mezi hladinou LDL v cirkulaci a změnami uvnitř aterosklerotického plátu doposud zcela objasněn [101,102]. V bioptických vzorcích z bilaterálních karotických endarterektomií bylo prokázáno, že po 6 měsících terapie pravastatinem došlo ke zmnožení kolagenu a zároveň ke snížení obsahu lipidů, inflamatorních buněk a zároveň metaloproteináz a buněčné smrti uvnitř plátu, a tedy k jeho stabilizaci [103]. Několik dřívějších koronarografických studií využívajících intravaskulární ultrasonografii (IVUS) prokázalo, že snížení hladin LDL pomocí statinů vedlo k mírné, avšak signifikantní redukci stupně koronární stenózy [104]. Účinek statinů na tloušťku vazivové čepičky či na velikost lipidového jádra se však mezi jednotlivými studiemi lišil, což mohlo být způsobeno různými zobrazovacími metodami nebo rozdíly ve vyšetřovaném materiálu [105,106]. Na druhé straně výsledky měření pomocí sériové intravaskulární optické koherentní tomografie prokázaly, že dostatečné snižování hladiny LDL podporuje tvorbu vazivové čepičky a zároveň snižuje riziko ruptury plátu a vzniku trombu [107].

Z genetických studií lze usuzovat, že kromě LDL mají i remnanty bohaté na TG a Lp(a) kauzální vztah k ASKVO, a to nezávisle na koncentraci LDL-cholesterolu [5,6,7,108]. Na základě mendeliánské randomizace genetických dat Copenhagen General Population Study činila hodnota risk ratio (RR) pro IM 2,1 u LDL, 1,7 u remnant a 2,0 u Lp(a) při zvýšení koncentrace cholesterolu v jednotlivých frakcích o 1 mmol/l [109]. Tyto 3 lipoproteinové třídy se mohou rozdílným mechanizmem podílet na tvorbě aterosklerotického plátu, a proto je jejich společné zahrnutí pod hodnotu celkového apoB nebo non-HDL-cholesterolu nutno brát s opatrností. Jak již bylo zmíněno, LDL-cholesterol představuje hlavní kauzální faktor pro aterosklerózu a ASKVO a koncentrace LDL-partikulí jsou také nejvyšší (LDL přibližně 1 mmol/l; VLDL přibližně 40 µmol/l). Lipoproteiny bohaté na TG či Lp(a) (molární koncentrace 0,1–0,7 mmol/l) mohou být u některých jedinců kvantitativně asociované více s ASKVO než LDL.

Výsledky patofyziologického výzkumu podporují současnou terapeutickou strategii, jejímž cílem je snížit u pacientů s ASKVO s velmi vysokým rizikem rekurentní příhody koncentraci LDL-cholesterolu na hodnotu < 1 mmol/l [110]. Těchto hodnot je dnes možné dosáhnout kombinací statinu s PCSK9-inhibitorem (s možným přidáním ezetimibu) [111–113]. Tyto léčebné režimy jsou bezpečné a dobře tolerované. Kauzální asociace LDL s ASKVO se bude nadále promítat do mezinárodních doporučení týkajících se aterogenních dyslipidemií a povede k racionálnímu využití současných i budoucích léčebných postupů. Úspěšnost moderních programů v prevenci ASKVO bude také záviset na uplatňování zásad cílené léčby zaměřené na každého jednotlivého pacienta.

Literatura

1. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2020; 41(24): 2313–2330. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.

2. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998; 338(23): 1650–1656. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>.

3. Newman WP, Freedman DS, Voors AW et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1986; 314(3): 138–144.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198601163140302>.

4. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A et al. Prevalence, vascular distribution, and multi territorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. Circulation 2015; 131(24): 2104–2113.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>.

5. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res 2016; 118(4): 547–563. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>.

6. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011; 32(11): 1345–1361. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112>.

7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: cu-

proLékaře.cz | 7.11.2026

rrent status. Eur Heart J 2010; 31(23): 2844–2853. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>.

8. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN et al. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J 2020; 41(1): 99–109. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>.

9. 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890>.

10. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15(5): 551–561. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.15.5.551>.

11. Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. J Lipid Res 1988; 29(11): 1491–1500.

12. Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. Arterioscler Thromb 1992; 12(1): 6–18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.12.1.6>.

13. Zhang X, Sessa WC, Fernandez-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. Front Cardiovasc Med 2018; 5: 130. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2018.00130>.

14. Armstrong SM, Sugiyama MG, Levy A et al. Novel assay for detection of LDL transcytosis across coronary endothelium reveals an unexpected role for SR-B1. Circulation 2014; 130(Suppl 2): A11607.

15. Kraehling JR, Chidlow JH, Rajagopal C et al. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells. Nat Commun 2016; 7: 13516. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13516>.

16. Ghaffari S, Naderi Nabi F, Sugiyama MG et al. Estrogen inhibits LDL (Low-Density Lipoprotein) transcytosis by human coronary artery endothelial cells via GPER (G-Protein-Coupled Estrogen Receptor) and SR-BI (Scavenger Receptor Class B Type 1). Arterioscler Thromb Vasc Biol 2018; 38(10): 2283–2294. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310792>.

17. Bai X, Yang X, Jia X et al. CAV1-CAVIN1-LC3B-mediated autophagy regulates high glucose-stimulated LDL transcytosis. Autophagy 2020; 16(6): 1111–1129. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15548627.2019.1659613>.

18. Bartels ED, Christoffersen C, Lindholm MW et al. Altered metabolism of LDL in the arterial wall precedes atherosclerosis regression. Circ Res 2015; 117(11): 933–942. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307182>.

19. Boren J, Olin K, Lee I et al. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. J Clin Invest 1998; 101(12): 2658–2664. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI2265>.

20. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. Cardiovasc Res 2008; 79(1): 14–23. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvn099>.

21. Steffensen LB, Mortensen MB, Kjolby M et al. Disturbed laminar blood flow vastly augments lipoprotein retention in the artery wall: a key mechanism distinguishing susceptible from resistant sites. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015; 35(9): 1928–1935. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305874>.

22. Kalan JM, Roberts WC. Morphologic findings in saphenous veins used as coronary arterial bypass conduits for longer than 1 year: necropsy analysis of 53 patients, 123 saphenous veins, and 1865 five-millimeter segments of veins. Am Heart J 1990; 119(5): 1164–1184. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703(05)80249-2>.

23. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res 2002; 43(9): 1363–1379. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.r200004-jlr200>.

24. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. Curr Opin Lipidol 2014; 25(3): 221–226. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000067>.

25. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. Curr Opin Lipidol 2010; 21(4): 305–311. <Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e32833b7756>.

26. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(12): 3542–3556. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.17.12.3542>.

27. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. Clin Chem 1994; 40(4): 571–573.

28. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen MR et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(7): 1225–1236. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160192>.

29. Adiels M, Taskinen MR, Packard C et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. Diabetologia 2006; 49(4): 755–765. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-0125-z>.

30. Boren J, Watts GF, Adiels M et al. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter Tracer Kinetic Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015; 35(10): 2218–2224. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305614>.

31. Taskinen MR, Boren J. Why is apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? Curr Atheroscler Rep 2016; 18(10): 59. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-016-0614-1>.

32. Tremblay AJ, Lamarche B, Ruel IL et al. Increased production of VLDL apoB-100 in subjects with familial hypercholesterolemia carrying the same null LDL receptor gene mutation. J Lipid Res 2004; 45(5): 866–872. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M300448-JLR200>.

33. Guerin M, Dolphin PJ, Chapman MJ. Preferential cholesterol-ester acceptors among the LDL subspecies of subjects wth familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb 1994; 14(5): 679–685. Dostupné z doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.14.5.679>.

34. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(6): 1496–1504. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.6.1496>.

35. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(6): 1496–1504. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.6.1496>.

36. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Atherosclerosis 2015; 239(2): 483–495. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039>.

37. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31(9): 2144–2150. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.224808>.

38. Guerin M, Le Goff W, Lassel TS et al. Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21(2): 282–288. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.21.2.282>.

39. Lada AT, Rudel LL. Associations of low density lipoprotein particle composition with atherogenicity. Curr Opin Lipidol 2004; 15(1): 19–24. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00041433-200402000-00005>.

40. Ruuth M, Nguyen SD, Vihervaara T et al. Susceptibility of low-density lipoprotein particles to aggregate depends on particle lipidome, is modifiable, and associates with future cardiovascular deaths. Eur Heart J 2018; 39(27): 2562–2573. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy319>.

41. Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. Annu Rev Pathol 2014; 9: 73–102. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163936>.

42. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(12): 2311–2316. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179697>.

43. Mora S, Caulfield MP, Wohlgemuth J et al. Atherogenic lipoprotein subfractions determined by ion mobility and first cardiovascular events after random allocation to high-intensity statin or placebo: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JU-

proLékaře.cz | 7.11.2026

PITER) trial. Circulation 2015; 132(23): 2220–2229. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016857>.

44. Chancharme L, Thérond P, Nigon F et al. Cholesteryl ester hydroperoxide lability is a key feature of the oxidative susceptibility of small, dense LDL. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(3): 810–820. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.19.3.810>.

45. Shin MJ, Krauss RM. Apolipoprotein CIII bound to apoB-containing lipoproteins is associated with small, dense LDL independent of plasma triglyceride levels in healthy men. Atherosclerosis 2010; 211(1): 337–341. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.025>.

46. Younis N, Charlton-Menys V, Sharma R et al. Glycation of LDL in non-diabetic people: small dense LDL is preferentially glycated both in vivo and in vitro. Atherosclerosis 2009; 202(1): 162–168. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.036>.

47. Nigon F, Lesnik P, Rouis M et al. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. J Lipid Res 1991; 32(11): 1741–1753.

48. Campos H, Arnold KS, Balestra ME et al. Differences in receptor binding of LDL subfractions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16(6): 794–801. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.16.6.794>.

49. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature 2002; 417(6890): 750–754. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature00804>.

50. Binder CJ, Papac-Milicevic N, Witztum JL. Innate sensing of oxidation-specific epitopes in health and disease. Nat Rev Immunol 2016; 16(8): 485–497. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.63>.

51. Bochkov VN, Oskolkova OV, Birukov KG et al. Generation and biological activities of oxidized phospholipids. Antioxid Redox Signal 2010; 12(8): 1009–1059. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2009.2597>.

52. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. Nat Med 2011; 17(11): 1410–1422. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2538>.

53. Moore KJ, Koplev S, Fisher EA et al. Macrophage trafficking, inflammatory resolution, and genomics in atherosclerosis: JACC macrophage in CVD series (Part 2). J Am Coll Cardiol 2018; 72(18): 2181–2197. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2147>.

54. Kruth HS, Jones NL, Huang W et al. Macropinocytosis is the endocytic pathway that mediates macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. J Biol Chem 2005; 280(3): 2352–2360. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M407167200>.

55. Anzinger JJ, Chang J, Xu Q et al. Native low-density lipoprotein uptake by macrophage colony-stimulating factor-differentiated human macrophages is mediated by macropinocytosis and micropinocytosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(10): 2022–2031. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.210849>.

56. Williams JW, Giannarelli C, Rahman A et al. Macrophage biology, classification, and phenotype in cardiovascular disease: JACC macrophage in CVD series (Part 1). J Am Coll Cardiol 2018;72(18):2166–2180. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2148>.

57. Pourcet B, Staels B. Alternative macrophages in atherosclerosis: not always protective! J Clin Invest 2018; 128(3): 910–912. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI120123>.

58. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. Nat Immunol 2010; 11(2): 155–161. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1836>.

59. Shankman LS, Gomez D, Cherepanova OA et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. Nat Med 2015; 21(6): 628–637. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3866>.

60. Duewell P, Kono H, Rayner KJ et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature 2010; 464(7293): 1357–1361. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08938>.

61. Baumer Y, McCurdy S, Weatherby TM et al. Hyperlipidemia-induced cholesterol crystal production by endothelial cells promotes atherogenesis. Nat Commun 2017; 8(1): 1129. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467–017–01186-z>.

62. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. Immunity 2017; 47(4): 621–634. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>.

63. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. Circ Res 2019; 124(2): 315–327. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>.

64. Ait-Oufella H, Sage AP, Mallat Z et al. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis. Circ Res 2014; 114(10): 1640–1660. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302761>.

65. Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ et al. The role of B cells in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol 2019; 16(3): 180–196. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569–018–0106–9>.

66. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL et al. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. Circ Res 2014; 114(11): 1743–1756. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301145>.

67. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. [Glynn RJCANTOS Trial Group]. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>.

68. Arandjelovic S, Ravichandran KS. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. Nat Immunol 2015; 16(9): 907–917. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3253>.

69. Poon IK, Lucas CD, Rossi AG et al. Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. Nat Rev Immunol 2014; 14(3): 166–180. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3607>.

70. Dalli J, Serhan CN. Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. Blood 2012; 120(15): e60–e72. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012–04–423525>.

71. Vengrenyuk Y, Nishi H, Long X et al. Cholesterol loading reprograms the microRNA-143/145-myocardin axis to convert aortic smooth muscle cells to a dysfunctional macrophage-like phenotype. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015; 35(3): 535–546. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304029>.

72. Wirka RC, Wagh D, Paik DT et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by single-cell analysis. Nat Med 2019; 25(8): 1280–1289. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591–019–0512–5>.

73. Abela GS, Aziz K, Vedre A et al. Effect of cholesterol crystals on plaques and intima in arteries of patients with acute coronary and cerebrovascular syndromes. Am J Cardiol 2009; 103(7): 959–968. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.019>.

74. Dai J, Xing L, Jia H et al. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study. Eur Heart J 2018; 39(22): 2077–2085. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy101>.

75. Iannaccone M, Quadri G, Taha S et al. Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016; 17(10): 1128–1137. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev283>.

76. Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. Nat Rev Cardiol 2017; 14(1): 21–29. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2016.166>.

77. Virmani R, Burke AP, Farb A et al. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol 2006; 47(8 Suppl): C13–C18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.065>.

78. Falk E, Nakano M, Bentzon JF et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J 2013; 34(10): 719–728. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411>.

79. Vervueren PL, Elbaz M, Dallongeville J et al. Relationships between chronic use of statin therapy, presentation of acute coronary syndromes and one-year mortality after an incident acute coronary event. Int J Cardiol 2013; 163(1): 102–104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.112>.

80. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995; 92(5): 1355–1374. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.92.5.1355>.

proLékaře.cz | 7.11.2026

81. Burke AP, Farb A, Malcom GT et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. N Engl J Med 1997; 336(18): 1276–1282. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199705013361802>.

82. Kataoka Y, Hammadah M, Puri R et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. Atherosclerosis 2015; 242(2): 490–495. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.005>.

83. Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. Eur J Pharmacol 2017; 816: 93–106. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.09.007>.

84. Dykun I, Lehmann N, Kalsch H et al. Statin medication enhances progression of coronary artery calcification: the Heinz Nixdorf Recall Study. J Am Coll Cardiol 2016; 68(19): 2123–2125. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.040>.

85. DeFina LF, Radford NB, Barlow CE et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with high levels of physical activity and concurrent coronary artery calcification. JAMA Cardiol 2019; 4(2): 174. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4628>.

86. Mauriello A, Servadei F, Zoccai GB et al. Coronary calcification identifies the vulnerable patient rather than the vulnerable plaque. Atherosclerosis 2013; 229(1): 124–129. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.010>.

87. Motoyama S, Kondo T, Sarai M et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2007; 50(4): 319–326. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.044>.

88. Erdman J, Kessler T, Munoz Venegas L et al. A decade of genome wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. Cardiovasc Res 2018; 114(9): 1241–1257. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/cvr/cvy084>.

89. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L et al. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. Cardiovasc Res 2018; 114(9): 1241–1257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvy084>.

90. Ntalla I, Kanoni S, Zeng L et al. [Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group]. Genetic risk score for coronary disease identifies predispositions to cardiovascular and noncardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol 2019; 73(23): 2932–2942. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.512>.

91. Chen S, Wang X, Wang J et al. Genomic variant in CAV1 increases susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction. Atherosclerosis 2016; 246:148–156. Dostupné z DOI i: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.008>.

92. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS et al. [HWTCCC and the Cardiogenics Consortium]. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med 2007; 357(5): 443–453. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072366>.

93. Klarin D, Damrauer SM, Cho K et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. Nat Genet 2018; 50(11): 1514–1523. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41588–018–0222–9>.

94. Schaar JA, Muller JE, Falk E et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. Eur Heart J 2004; 25(12): 1077–1082. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.01.002.

95. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(5): 1262–1275. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.20.5.1262>.

96. Owens AP, Passam FH, Antoniak S et al. Monocyte tissue factor-dependent activation of coagulation in hypercholesterolemic mice and monkeys is inhibited by simvastatin. J Clin Invest 2012; 122(2): 558–568. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI58969>.

97. Obermayer G, Afonyushkin T, Binder CJ. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. J Thromb Haemost 2018;16(3):418–428. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13925>.

98. Doi H, Kugiyama K, Oka H et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. Circulation 2000; 102(6): 670–676. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.102.6.670>.

99. Chan HC, Ke LY, Chu CS et al. Highly electronegative LDL from patients with ST-elevation myocardial infarction triggers platelet activation and aggregation. Blood 2013; 122(22): 3632–3641. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013–05–504639>.

100. Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK et al. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. Nat Rev Cardiol 2012; 9(8): 439–453. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2012.64>.

101. Chen YC, Huang AL, Kyaw TS et al. Atherosclerotic plaque rupture: identifying the straw that breaks the Camel's back. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36(8): e63–e72. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307993>.

102. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.

103. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell 2015; 161(1): 161–172. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.036>.

104. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. Circulation 2001; 103(7): 926–933. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.103.7.926>.

105. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. [ASTEROID Investigators]. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the trial. JAMA 2006; 295(13): 1556–1565. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002>.

106. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. Trends Cardiovasc Med 2019; 29(8): 451–455. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.001>.

107. Andelius L, Mortensen MB, Norgaard BL et al. Impact of statin therapy on coronary plaque burden and composition assessed by coronary computed tomographic angiography: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018; 19(8): 850–858. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jey012>.

108. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5(2): 169–177. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.012>.

109. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res 2016;57(11):1953–1975. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R071233>.

110. Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langste0d A et al. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. Nat Rev Cardiol 2018; 15(5): 261–272. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2018.3>.

111. Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC et al. [Mach FESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification, to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

112. Klarin D, Zhu QM, Emdin CA et al. Genetic analysis in UK Biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery 000disease. Nat Genet 2017; 49(9): 1392–1397. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3914>.

113. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Am Heart J 2014; 168(5): 682–689. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.028>.

114. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2019; 74(17): 2132–2146. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>.