

## CHOLESTEROL – PŘÍTEL ČI NEPŘÍTEL?

HANA LUBANDA a MAREK VECKA

*Univerzita Karlova v Praze, I. lékařská fakulta, IV. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U nemocnice 2, 128 00 Praha 2  
hlubanda@seznam.cz*

Došlo 7.11.07, přijato 5.11.08.

Klíčová slova: cholesterol, biosyntéza a transport cholesterolu, ateroskleróza, hypercholesterolemie

### Obsah

1. Úvod a biomedicínský význam
2. Historické poznámky
3. Biosyntéza cholesterolu
4. Transport cholesterolu v lidském těle
  - 4.1. Absorpce cholesterolu z potravy ve střevě
  - 4.2. Transport cholesterolu v cirkulaci
  - 4.3. Intracelulární pohyb cholesterolu
  - 4.4. Vylučování cholesterolu
5. Regulace na úrovni extracelulárního transportu cholesterolu
6. Regulace intracelulárního obsahu cholesterolu
7. Cholesterol ve zdraví a nemoci
8. Současné možnosti léčby hypercholesterolemie
  - 8.1. Dietní a režimová opatření
  - 8.2. Farmakoterapie
  - 8.3. Extrakorporální aferéza
9. Závěr

### 1. Úvod a biomedicínský význam

Cholesterol je nejznámější a také jeden z nejdůležitějších sterolů, podskupiny steroidů<sup>1</sup> obsahujících nezaměnitelnou strukturu cyklopentanofenanthrenu a hydroxylskupinu na uhlíku č. 3. Patří k základním strukturním komponentám buněčné membrány a dále představuje m.j. výchozí sloučeninu pro biosyntézu významných signálních molekul – steroidních hormonů, které řídí celou řadu procesů. Steroidní hormony regulují metabolismus minerálů a vody, glukoneogenezi, zajišťují pohlavní diferenciaci, reprodukční funkce a odpověď organismu na stresové reakce. Dále je v lidském těle cholesterol prekurzorem žlučových kyselin, které pomáhají při absorpci živin. 7-Dehydrocholesterol (7-DHC), meziprodukt biosyntézy cholesterolu, je prekurzorem cholekalciferolu (vitaminu D<sub>3</sub>), který se uplatňuje v řízení kalcium-fosfátového metabolismu (viz obr. 1). Nedávno byla objevena důležitá úloha cholesterolu v lidské embryogenezi a byla identifikována

řada dědičných metabolických poruch biosyntézy cholesterolu<sup>2</sup>.

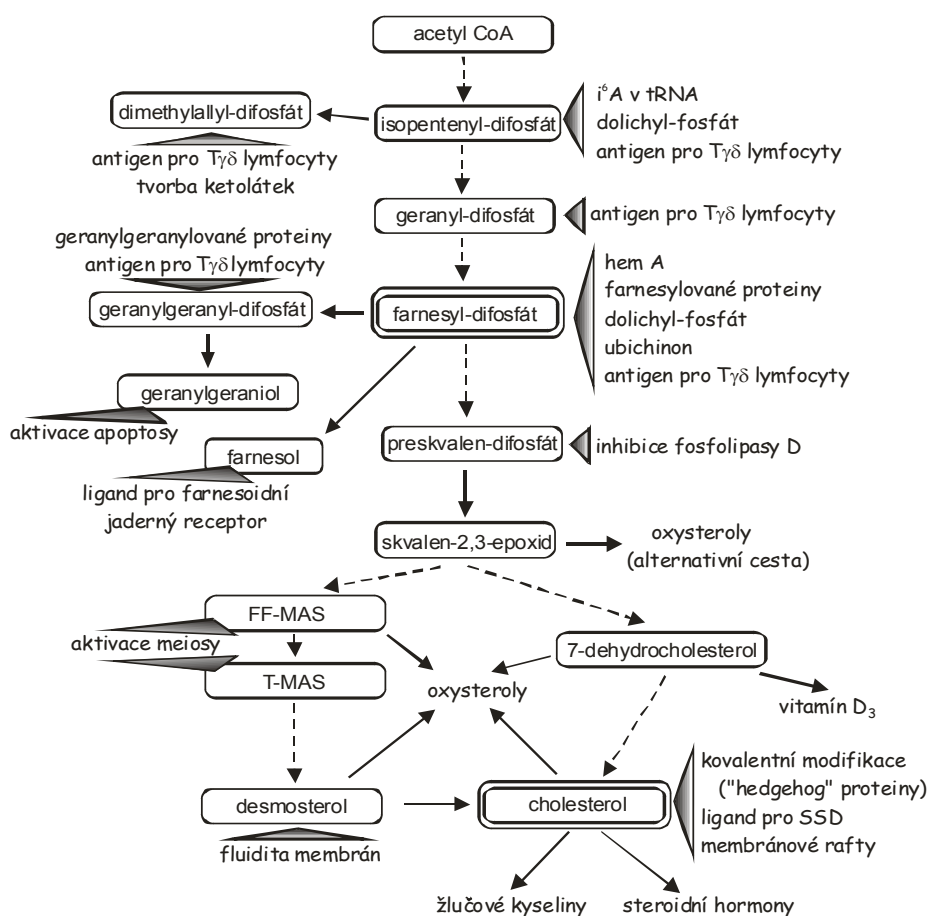
V kontrastu s výše uvedeným však stojí to, že vysoká hladina cholesterolu (hypercholesterolemie), zvláště pak nadbytek LDL frakce, je dnes považován za hlavní příčinu aterosklerózy. Ateroskleróza je onemocnění, které je v rozvinutých zemích vedoucí příčinou úmrtnosti v populaci. Tím si získal cholesterol mimořádnou pozornost nejen lékařů, ale také farmakologického a genetického výzkumu a vešel i do povědomí široké veřejnosti.

### 2. Historické poznámky

První izolaci látky, kterou bychom dnes nepochybně nazvali cholesterol, můžeme připsat Francouzům Poulletierovi de la Salle (1769) a A. F. de Fourcroy (1789). Oba badatelé popisovali izolovaný produkt jako krystalickou substanci ze žlučových kamenů. Chevreul navrhl pro tuto látku roku 1816 termín „cholesterine“; řecky „chole“ znamená žluč a „steres“ je pevný. Po zjištění, že cholesterolin obsahuje alkoholovou hydroxylskupinu, navrhl Berthelot (1859) změnu názvu sloučeniny na „cholesterol“<sup>3</sup>.

Cesta k našemu dnešnímu poznání významu a patofyziologické úlohy cholesterolu v lidském organismu byla dlouhá a sahá ještě hlouběji do historie. Britský chemik a filosof Boyle (vzpomeňme Boylův zákon), zjistil v roce 1665, že po jídle se krev zvířat mléčně zakalí. Až o celé století později si Henson všiml, že z této „mléčné tekutiny“ lze získat tuk (1774, cit.<sup>3</sup>). V roce 1779 Parry publikoval objev, že příčinou anginy pectoris je obstrukční koronární nemoc. Během 19. století se zájem vědců začal více obracet k ateroskleróze, jejíž etiologie a patologický význam byl nejasný. Termín „arteriosklerosa“ poprvé uvedl v roce 1904 Marchand, aby tak popsal poruchu ve struktuře cévních stěn, která začíná v její vnitřní vrstvě. Dále předpokládal, že je příčinou téměř všech obstrukcí v tepnách. V Petrohradě v roce 1908 popsal Ignatowski možnou souvislost mezi dietou bohatou na cholesterol a experimentální aterosklerózou. O dva roky později prokázal Windaus, že aterosklerotické pláty obsahují šestinásobek volného a dvacetinásobek esterifikovaného cholesterolu oproti normální arteriální stěně. Aničkov v roce 1913 vyvolal cholesterolovou dietou aterosklerózu u králíků. Navíc experimentálně prokázal, že stupeň aterosklerotického postižení byl úměrný množství cholesterolu v dietě.

Druhá polovina minulého století přinesla poznatky o metabolismu cholesterolu na molekulární úrovni. V roce 1950 Gofman a jeho kolegové identifikovali pomocí ultracentrifugace lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoprotein, LDL) a lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoprotein, HDL). Dále popsali pozitivní korelaci mezi zvýšeným zastoupením LDL částic a infarktem myokardu u mužů a také inverzní vztah mezi HDL a rizikem



Obr. 1. Metabolický význam biosyntetické dráhy cholesterolu; FF-MAS – sterol aktivující folikulární meiosis, T-MAS – sterol aktivující testikulární meiosis, SSD – sterol sensing domain (proteinová doména citlivá na steroly), i<sup>6</sup>A – N<sup>6</sup>-isopentenyladenosin v molekule transferové RNA

koronární aterosklerózy<sup>4</sup>. Framinghamská studie (začala v roce 1948 a pokračuje vlastně dodnes s třetí testovanou generací) prokázala, že riziko rozvoje ischemické choroby srdeční je lineárně závislé na hladině cholesterolu v krvi. V roce 1964 obdrželi Bloch a Lynen Nobelovu cenu za medicínu za práci na poznání metabolismu cholesterolu a mastných kyselin (MK). Za soubor prací o LDL receptoru a objasnění etiopatogeneze familiární hypercholesterolemie získali Brown a Goldstein v roce 1985 další Nobelovu cenu.

### 3. Biosyntéza cholesterolu

Cholesterol se do organismu dostává buď zvenčí – je vstřebáván ze zažívacího traktu, nebo je syntetizován *de novo* z acetyl-CoA. Tento složitý a náročný řetězec více než 20 chemických reakcí je schopna realizovat každá buňka (s výjimkou bezjaderných erytrocytů). Syntéza cholesterolu probíhá ve všech tkáních, ale nejvíce ho vznikne

v játrech, v distální části tenkého střeva a kůži. První část biosyntézy je naznačena na obr. 2a. V posledním stupni biosyntézy cholesterolu se nejprve vytvoří ze skvalenu lanosterol a to oxygenací s následnou cyklizací. Cholesterol vzniká postupně z lanosterolu po aerobním odbourání tří methylových skupin ve formě CO<sub>2</sub> a postupným přesunem dvojných vazby v kruhu B steroidního skeletu. Možných metabolických drah je zde více (viz obr. 2b). Některé meziproducty biosyntézy cholesterolu (desmosterol, lathosterol, kyselina mevalonová) jsou v analytické praxi využívány pro stanovení úrovně biosyntézy cholesterolu<sup>5</sup>.

### 4. Transport cholesterolu v lidském těle

#### 4.1. Absorpce cholesterolu z potravy ve střevě

V tucích přijímaných potravou se cholesterol vyskytuje jak ve formě volné, tak esterifikované. V trávicím traktu jsou lipidy emulgovány účinkem žlučových kyselin

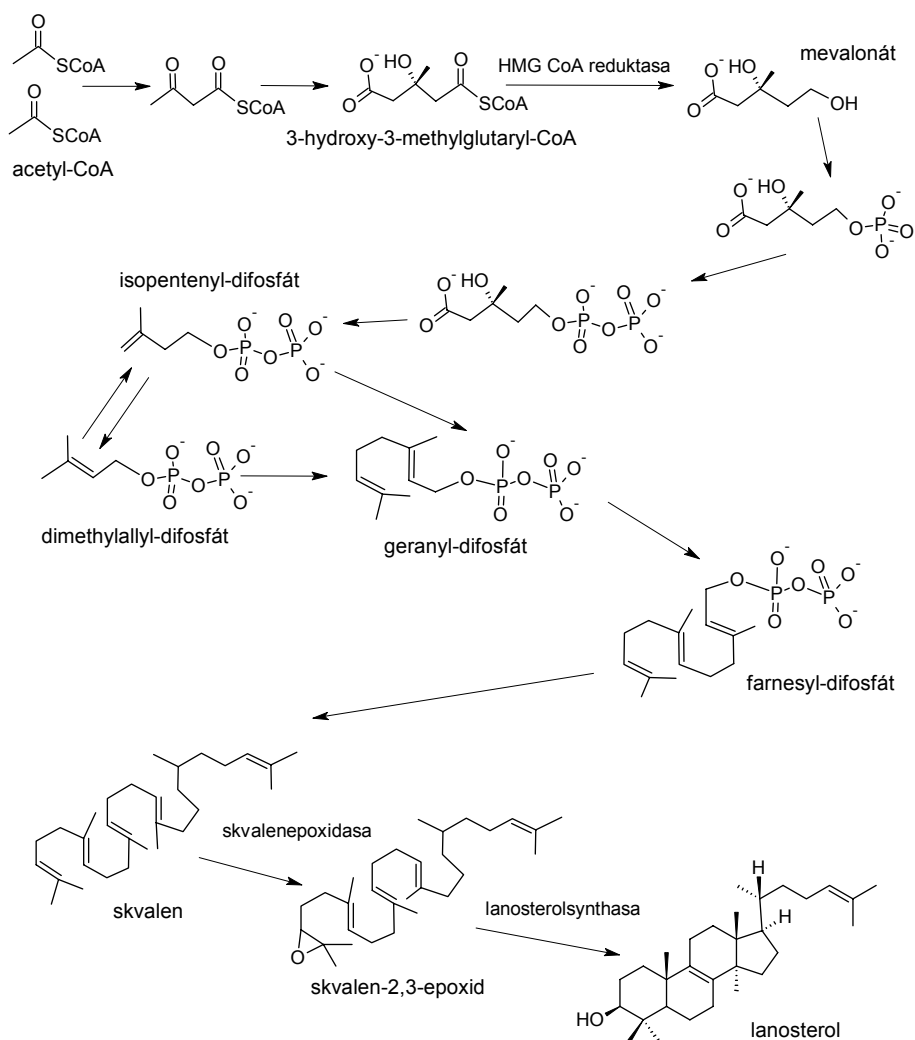
a hydrolyzovány působením lipolytických enzymů pankreatické šťávy. Natrávená směs lipidů spolu se žlučovými kyselinami vytváří ve středním úseku tenkého střeva (jejunu) směsné micely o průměru 3–10  $\mu\text{m}$ . Tyto směsné micely se při styku s kartáčkovým lemem enterocytů postupně rozpadají a jejich součásti se dostávají do bezprostřední blízkosti sliznice střeva (enterocytů). Cholesterol je translokován přes membránu enterocytu receptorovým mechanismem zahrnujícím protein podobný Niemannovu-Pickovu proteinu 1 (NPC1L-1). Žlučové kyseliny jsou později absorbovány v distálnějších úsecích střeva jako součást enterohepatálního oběhu žlučových kyselin.

V enterocyty je cholesterol reesterifikován za katalýzy isoenzymem 2 acyl:cholesterol-*O*-acyltransferasy (ACAT-2), hromadí se spolu s resyntetizovanými triacylglyceroly a fosfolipidy v cisternách endoplasmatického retikula. Asociaci s molekulami bílkovin se vytvářejí

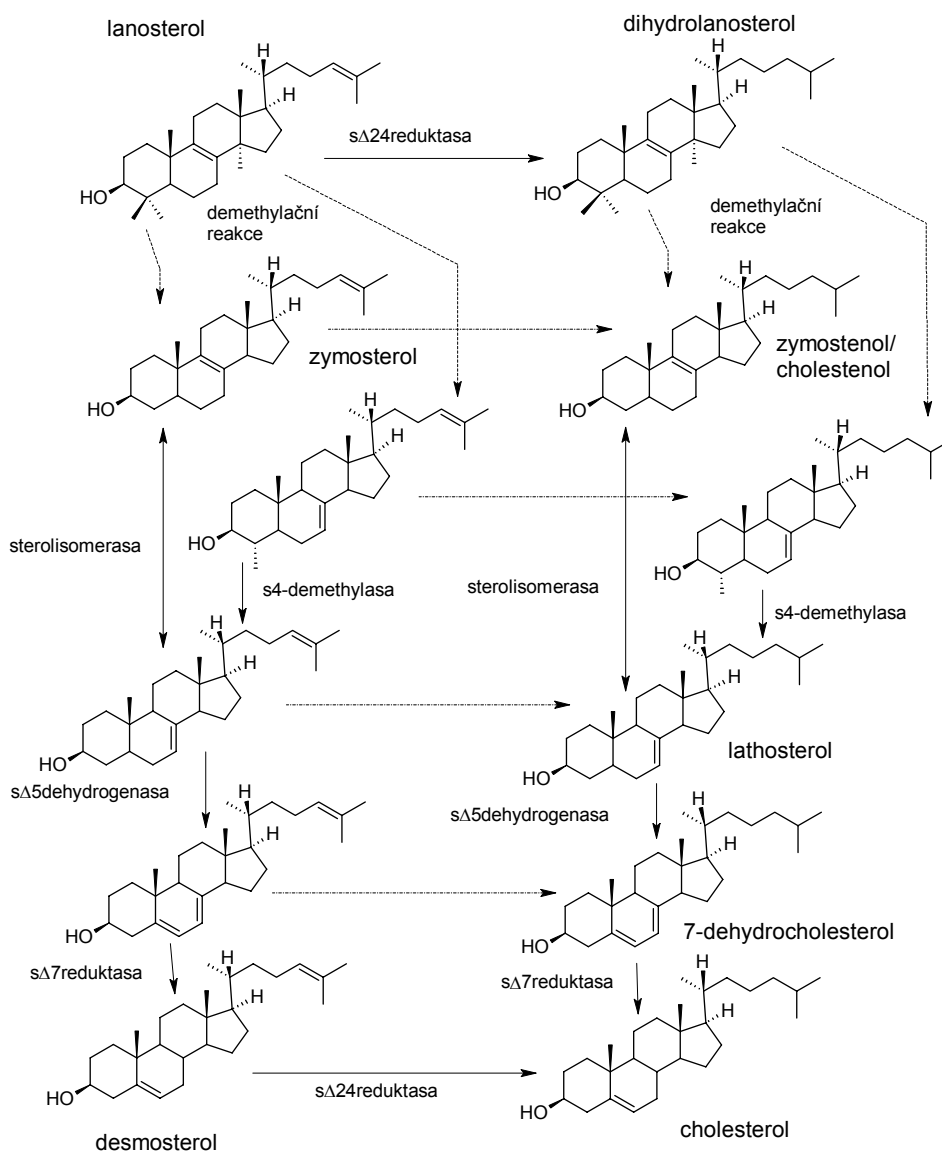
transportní lipoproteinové částice chylomikrony a v nepatrné míře lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL). Chylomikrony a VLDL jsou uvolňovány do lymfy. Existuje mnoho faktorů ovlivňujících transport cholesterolu ze střeva do krevního oběhu. Zrychlená střevní pasáž, snížená aktivita pankreatických enzymů a složky potravy, jako je vláknina, nenasycené mastné kyseliny a rostlinné steroly<sup>6</sup>, snižují absorbované množství cholesterolu.

#### 4.2. Transport cholesterolu v krevním oběhu

V lidské plasmě je cholesterol transportován ve formě lipoproteinových částic. Každá lipoproteinová částice se skládá z hydrofobního lipidového jádra [triacylglyceroly (TAG) a estery cholesterolu], které je obklopeno amfifilním obalem z fosfolipidů, volného cholesterolu a apoproteinů. Lipoproteiny se obvykle rozdělují do několika tříd



Obr. 2a. Biosyntéza lanosterolu z acetyl koenzymu A; HMG – 3-hydroxy-3-methylglutaryl



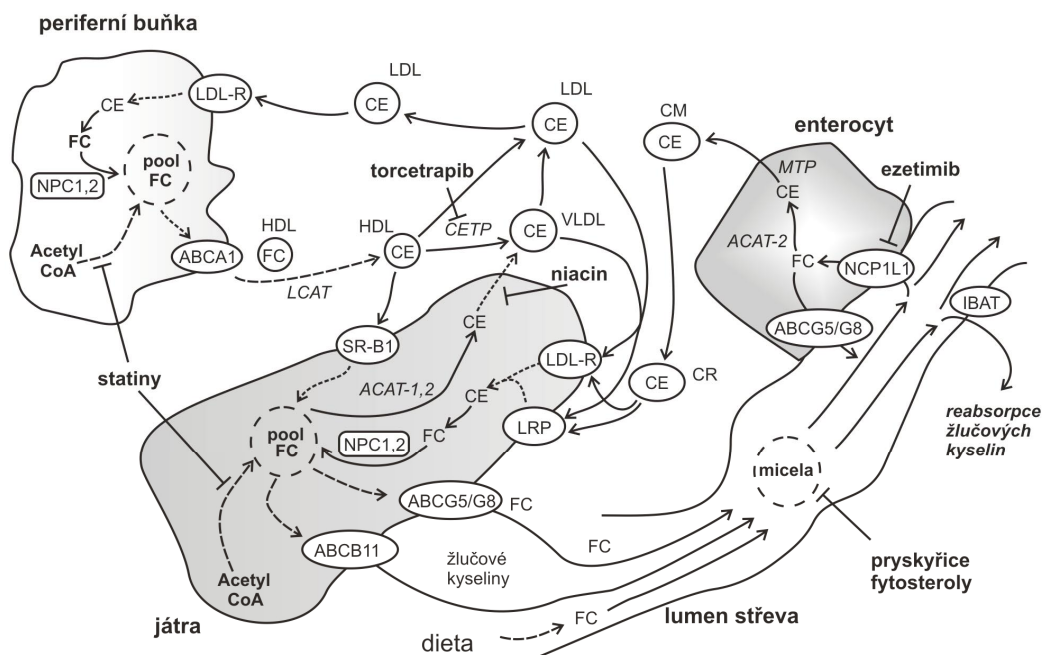
Obr. 2b. Biosyntéza cholesterolu z lanosterolu; s – steroidní,  $\Delta$ n poloha dvojné vazby, kde probíhá redukční reakce

podle hustoty. Čím vyšší je podíl lipidů, tím je nižší hustota částice. V krevní plasmě nalézáme následující třídy lipoproteinů:

Chylomikrony mají nejnižší hustotu a jsou syntetizovány ve střevě. Základní funkcí je transportovat TAG do tkání a cholesterol do jater. Přes *ductus thoracicus* se dostávají z lymfy do plasmy. Chylomikrony se zachycují na receptorech endotelu kapilár (hlavně ve svalech a tukových tkáních) a z fosfolipidů a TAG jsou odštěpeny mastné kyseliny pomocí lipoproteinové lipasy. Zbytky chylomikronů putují do jater.

Lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL) jsou syntetizovány ve střevě a játrech. Resyntetizované TAG v játrech jsou inkorporovány do VLDL a jejich odbourává-

ní je analogické chylomikronům. Lipoproteiny se střední hustotou (IDL) vznikají z VLDL a jsou mezistupněm ke vzniku lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL). Ty jsou bohaté na estery cholesterolu a zachycují se na LDL-receptorech v periferních tkáních a játrech. Tím se cholesterol dostává do periferních tkání, kde se při zvýšené dodávce ukládá do aterosomových plátů a LDL jsou proto nazývány aterosomickým „zlým“ lipoproteinem. Lipoperoxidací nenasycených mastných kyselin vznikají vysoce proaterogenní oxidované LDL (ox-LDL) s vysokou afinitou k makrofágům, které se po záchytu částic ox-LDL mění na pěnové buňky plné cholesterolu a přispívají ke vzniku nestabilního aterosomového plátu.



Obr. 3. **Metabolické dráhy cholesterolu u člověka;** ABC – transportér používající ATP, ACAT – acyl-CoA:cholesterol transferasa, CE – cholesteryl ester, CETP – protein přenášející estery cholesterolu, CM – chylomikron, CR – chylomikronový remnant, FC – volný cholesterol, HDL – lipoprotein o vysoké hustotě, IBAT – střevní transportní molekula pro žlučové kyseliny, LCAT – lecitin: cholesterol acyltransferasa, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, LDLR – receptor pro částice LDL, LRP – receptor podobný LDL-R, MTP – mikrosomální transferový protein pro triacylglyceroly, NPC – Niemannův-Pickův protein, NPC1L1 – protein podobný Niemannovu-Pickovu proteinu 1, pool FC – metabolický pool volného cholesterolu, SR-B1 – receptor pro částice HDL, VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě. Podle cit.<sup>7-9</sup>.

Lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL) jsou jediné částice, které jsou schopné efektivně odstraňovat cholesterol ze subendoteliálních prostorů cév a jsou označovány jako antiaterogenní „hodný“ lipoprotein. Vznikají v játrech a enterocytech a interagují s lecitin: cholesterolacyltransferasou (LCAT), která tvoří estery cholesterolu. Ty jsou vyměněny za TAG, vzniká HDL<sub>2</sub>, který se zachycuje v játrech. Přehled dějů je znázorněn na obr. 3.

#### 4.3. Intracelulární pohyb cholesterolu

Největší podíl (60–80 %) intracelulárního cholesterolu je obsažen v plasmatické membráně, kde cholesterol tvoří až 40 % všech látek<sup>10</sup>. Další významnou část zásob cholesterolu je možné nalézt ve formě cytosolových kapek cholesterol esterů, které jsou tvořeny z volného cholesterolu účinkem isoformy 1 enzymu ACAT; zpětná hydrolyza estery je prováděna neutrálními hydrolasami cholesterol esterů. V membránách endoplasmatického retikula se nachází pod 1 % buněčného obsahu cholesterolu, což umožňuje buňce zjišťovat i malé výkyvy v absolutním množství cholesterolu, a podle toho modulovat aktivitu jak biosyntetických, tak degradačních mechanismů spojených s endoplasmatickým retikulem.

#### Vstup cholesterolu do buňky

Obecně jsou tyto děje nespecifické, tedy nerozlišují mezi cholesterolem a podobnými molekulami. Cholesterol z diety vstupuje do enterocytu transportním mechanismem závislým na proteinu NPC1L1 (viz kapitola 4.1.). Sterolové molekuly cirkulující v krevním oběhu jako součást lipoproteinů (viz kapitola 4.2.) jsou buňkami přijímány s účastí receptorů pro lipoproteiny, např. pro částice LDL pomocí LDL receptoru a následnou endocytózou, pro HDL pomocí zachycovacího receptoru třídy B typ 1 (SR-B1) bez endocytózy částice.

#### Osud cholesterolu uvnitř buňky

Nejdůležitější funkcí cholesterolu je modulace vlastností biologických membrán – nejvíce cholesterolu je po případné hydrolyze estery recyklováno zpět do plasmatické membrány, případně uskladněno jako ester. Ve steroidogenních buňkách musí cholesterol projít mitochondriální membránou s přispěním steroidogenního akutního regulačního proteinu (StAR) a periferního benzodiazepinového receptoru (PBR), aby se mohl rozštěpit postranní řetězec a následně vznikly steroidní hormony. Tvorba žlučových kyselin klasickou cestou v hepatocytu je regulována na úrovni 7 $\alpha$ -hydroxylace, která probíhá v endoplasmatickém

retikulu. Alternativní cesta, jež není specifická pro hepatocyt, oproti tomu začíná v mitochondriích, kde je přítomna sterol-27-hydroxylasa (cit.<sup>11</sup>).

#### *Exkreční mechanismy na buněčné úrovni*<sup>12</sup>

Buňka se může zbavit přebytečného cholesterolu principiálně třemi odlišnými způsoby:

i) předáním cholesterolu do lipoproteinové kaskády (viz kapitola 4.2.). Hlavním akceptorem cholesterolu jsou částice HDL, ať už při tvorbě nascentních částic pre- $\beta$ -HDL lipidací apoproteinu apoA-I fosfolipidy a cholesterolem pomocí proteinu ABCA1, při dalším zrání HDL na částice HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> (účinkem ABCG1), nebo v průběhu přenosu volného cholesterolu do zralých HDL (působením SR-B1),

ii) exkrecí cholesterolu transportéry ABCG5/G8 do žluči nebo lumen střeva – tato cesta je používána pouze u enterocytů a hepatocytů,

iii) hydroxylací za vzniku oxysterolů, které fungují také jako signální molekuly. Přítomnost další hydroxyskupiny v molekule způsobí vyšší hydrofilnost a snazší transport. Tato možnost metabolizace cholesterolu je klíčová pro exkreci cholesterolu z mozku, kde je cholesterol konvertován na (24S)-hydroxycholesterol, který přímo prochází přes hematoencefalickou bariéru. Do této skupiny reakcí můžeme zařadit dvojnásobnou hydroxylaci fotolytického produktu 7-DHC, kterou se tvoří 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

#### 4.4. Vylučování cholesterolu

Z lidského těla je cholesterol vylučován převážně žlučí jako cholesterol nebo po konverzi v játrech na žlučové kyseliny. Ve žluči jsou nejčastěji zastoupenými žlučovými kyselinami kyselina chenodeoxycholová (45 %) a kyselina cholová (31 %), tzv. primární žlučové kyseliny syntetizované játry. Uvnitř střeva jsou primární žlučové kyseliny konvertovány na sekundární žlučové kyseliny, kyselinu deoxycholovou (z kyseliny cholové) a lithocholovou (z kyseliny chenodeoxycholové). Jak primární, tak sekundární žlučové kyseliny jsou reabsorbovány ve střevě a transportovány zpět do jater. V játrech je karboxylová skupina žlučových kyselin konjugována s glycinem a taurinem před jejich sekrecí do žlučových kanálků. Tento proces sekrece žlučových kyselin z jater do žluči a dále do střeva s následnou reabsorpcí je nazýván enterohepatální cirkulace. Za jeden den je žlučí z lidského těla odstraněn přibližně 1 g cholesterolu. Žlučové kyseliny vykonávají důležité fyziologické funkce: slouží k odstraňování nadbytečného cholesterolu z lidského těla, spolu s fosfolipidy rozpouštějí cholesterol ve žluči a předcházejí srážení cholesterolu ve žlučniku, v tenkém střevě působí jako emulgátory, usnadňují tak trávení a absorpci tuků a lipofilních vitaminů ve střevě.

## 5. Regulace na úrovni extracelulárního transportu cholesterolu

Biosyntéza a transport cholesterolu jsou v lidském těle přísně regulovány. Velká část cholesterolu je přijímána stravou nebo syntetizována v játrech, menší část si buňky tvoří samy. Buňky se tedy spoléhají na přísun cholesterolu krevním oběhem ve formě lipoproteinových částic.

LDL receptor má za úkol poskytovat buňkám dostatek cholesterolu. Největší množství LDL receptorů najdeme v játrech, gonádách a nadledvinách.

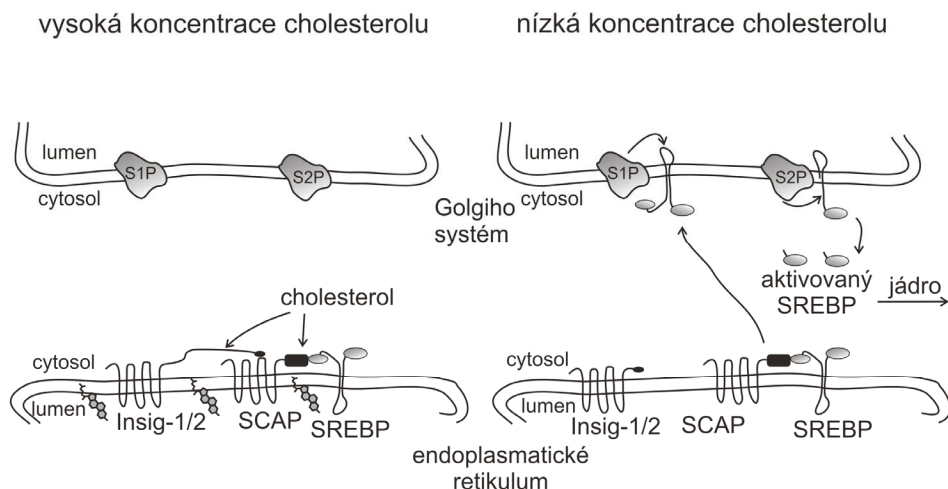
Lecitin:cholesterolacyltransferasa je enzym syntetizovaný v játrech, který se vyskytuje v plasmě v komplexech s lipoproteiny HDL. Enzymovou aktivitou LCAT (a v menší míře ACAT) vznikají prakticky všechny estery cholesterolu. LCAT je odpovědná za přenos mastné kyseliny v poloze *sn*-2 fosfatidylcholinu (lecitinu) na 3 $\beta$  hydroxyskupinu cholesterolu. Zdrojem cholesterolu pro esterifikaci je volný cholesterol všech buněčných membrán a lipoproteinů (chylomikronů, VLDL, LDL a primárních, „nascentních“ HDL). Zdrojem fosfatidylcholinu jsou především primární HDL, ale i chylomikrony, VLDL a IDL. Jakmile se cholesterol v nascentních HDL esterifikuje, vznikne určitý koncentrační gradient, který přitahuje cholesterol ze tkání a ostatních lipoproteinů. HDL ztrácí hustotu a vzniká HDL<sub>2</sub>, který dopravuje cholesterol do jater.

## 6. Regulace intracelulárního obsahu cholesterolu

Protože cholesterol hraje důležitou roli ve vnitřním metabolismu buňky, musí být jeho intracelulární hladina udržována na konstantní úrovni. Stabilní koncentrace intracelulárního cholesterolu jsou zajištěny několika odlišnými mechanismy.

Mikrosomální 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductasa (HMGR) je hlavní regulační enzym v biosyntéze cholesterolu. Je přítomen v endoplasmatickém retikulu všech buněk, které produkují cholesterol. Jeho nejvyšší aktivitu lze prokázat v játrech, tenkém střevě, gonádách a nadledvinách. Aktivita tohoto enzymu je regulována několika mechanismy. Krátkodobě kovalentní modifikací fosforylačně-defosforylačními reakcemi a dále zpětnovazebnou inhibicí enzymu. Z klinického hlediska zasahují do krátkodobé regulace aktivity HMGR fosforylačně-defosforylačními mechanismy např. hormony zajišťující homeostázu cukrů – glukagon a inzulin. Glukagon zvýšením cAMP inhibuje syntézu cholesterolu a inzulin vede snížením cAMP ke stimulaci syntézy cholesterolu.

Dlouhodobá regulace HMGR se děje řízením genové exprese a rychlosti degradace enzymu. Hladina cholesterolu v buňce (přesněji vzato v endoplasmatickém retikulu) reguluje transkripci genů kódujících enzymy zodpovědné



Obr. 4. **Regulace genové exprese hladinou cholesterolu v endoplasmatickém retikulu;** molekuly cholesterolu brání disociaci komplexu SCAP:SREBP z membrány endoplasmatického retikula tím, že podporují jeho kotvení proteinem INSIG. Při nízké hladině cholesterolu komplex disociuje a v Golgiho systému je protein SREBP postupně štěpen dvěma proteasami S1P a S2P. Výsledný produkt putuje do jádra, kde vazbou na příslušné sekvence podporuje transkripci. Zkratky: SCAP – protein aktivující štěpení proteinu SREBP, SREBP – protein vázající se na sterolový řídicí element řetězce DNA. Podle cit.<sup>13,14</sup>

za biosyntézu cholesterolu a genů kódujících syntézu LDL receptorů (viz obr. 4).

Zpětnovazebná inhibice HMGR indukovaná cholesterolem je umožněna vazbou cholesterolu k doméně reagující na steroly (sterol sensing domain) ve struktuře HMGR. Tím je inhibována aktivita enzymu, ale také stoupá rychlost jeho degradace. HMG-CoA reduktasa je po ubiquitinaci degradována v proteasomech (multiproteinové komplexy určené k odbourávání bílkovin).

## 7. Cholesterol ve zdraví a nemoci

Příjem cholesterolu z vnějšku je dnes značně různorodý v závislosti na dietních zvyklostech daného jedince. Během evoluce se u člověka pravděpodobně několikrát významně změnily stravovací zvyklosti a příjem cholesterolu. V současnosti je možné rozlišit dva dietní extrémy: lakto-ovo-vegetariány (bez mléka a vajec) se silně redukováným příjmem exogenního cholesterolu (až na 60 mg/den) a dietu bohatou na cholesterol u všežravců (300 až 700 mg/den). Játra a střevo jsou významnými producenty cholesterolu. Denně je v lidském těle játry syntetizováno přibližně 500 mg cholesterolu, u osob s nízkým příjmem cholesterolu potravou produkují játra až 800 mg cholesterolu.

Také buněčné potřeby jsou značně variabilní v závislosti na stadiu vývoje organismu a typu tkáně.

*Vybrané patologické stavy spojené s poruchami homeostázy cholesterolu*

### a) Hypercholesterolemie a ateroskleróza

Pro aterosklerózu je charakteristické ukládání cho-

lesterolu z lipoproteinů do pojivových tkání arteriálních stěn. Choroby, u nichž jsou dlouhodobě zvýšené hladiny VLDL, IDL a LDL v krvi (primární dyslipidémie genetiky podmíněné či sekundární dyslipidémie – např. diabetes mellitus, lipidní nefróza, hypotyreóza), jsou často provázány předčasnou nebo velmi závažnou aterosklerózou.

Dnes doporučený cílový limit pro celkovou hladinu cholesterolu v séru  $5,2 \text{ mmol l}^{-1}$  je daleko vyšší než sérové hladiny cholesterolu u volně žijících primátů ( $3,25 \text{ mmol l}^{-1}$ ), kteří mají pravděpodobně stejné průměrné hodnoty cholesterolu jako naši předci. Přestože mnozí pacienti mají hladinu celkového cholesterolu pod dnes doporučeným limitem, rozvine se u nich ischemická choroba srdeční a následně infarkt myokardu. To pravděpodobně, mimo jiné, povede k přehodnocení a opětovnému snížení limitu cholesterolu.

### b) Neurodegenerativní onemocnění a poruchy metabolismu cholesterolu Alzheimerova choroba (ACH)

Je nejznámější neurodegenerativní onemocnění mozku, při kterém se postupně rozvíjí demence. Odhaduje se, že postihuje více než 15 milionů lidí na světě. Stárnoucí mozková tkáň postupně ztrácí schopnost odstraňovat toxický beta-amyloid, který je vedlejším produktem normální neuronové aktivity.

Bylo prokázáno, že hladina cholesterolu ovlivňuje tvorbu beta-amyloidu, ačkoliv molekulární mechanismus vztahu mezi poruchou homeostázy cholesterolu a ACH zůstává nejasný. Vysoká plasmatická koncentrace cholesterolu a přítomnost apo E isoformy E4 jsou rizikovými faktory pro rozvoj ACH. Podávání statinů (viz kapitola

8.2.), jako prevence kardiovaskulárních onemocnění, může působit také preventivně na pozdně počínající Alzheimerovu chorobu, nejčastější formu tohoto onemocnění. Pravděpodobným mechanismem účinku statinů by mohla být stimulace mozkových endoteliálních buněk k tvorbě LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1), který řídí vylučování beta-amyloidu<sup>15,16</sup>.

Smithův-Lemliho-Opitzův syndrom (SLO syndrom)

Nízké hladiny cholesterolu mohou mít nepříznivé účinky na lidský organismus, protože cholesterol je nezbytný pro řadu metabolických dějů (obr. 1). Typickým příkladem nedostatku cholesterolu jsou geneticky podmíněné defekty v biosyntéze cholesterolu. Mezi nejčastější patří SLO syndrom s odhadovanou incidencí ve středoevropském prostoru okolo 1/20000 – 1/10000. Tento syndrom je autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené nedostatkem 7-DHC reductasy. Je charakterizováno mentální a růstovou retardací, poruchami chování (autismus, opakované sebepoškozování, stereotypní pohyby, poruchy spánku), kraniofaciálními malformacemi, mužským pseudhermafroditismem a končetinovými anomáliemi<sup>17</sup>. V séru nacházíme těžkou hypocholesterolemii a akumulaci 7-DHC, která je patognomická pro onemocnění. Je zajímavé, že u krysu, kterým byly podávány inhibitory 7-DHC reductasy, bylo možné současným podáváním stravy bohaté na cholesterol obnovit normální fenotyp, což vedlo k návrhu, že nedostatek cholesterolu je hlavní příčinou SLO syndromu<sup>18</sup>. Přímá role 7-DHC nebo jeho oxidovaných derivátů není dodnes jasná<sup>19–21</sup>. Současná taktika léčby spočívá v suplementaci cholesterolu dietou, čímž se zvyšuje plasmatická koncentrace cholesterolu<sup>22</sup>.

Huntingtonova choroba (HCH)

Huntingtonova choroba je autosomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění, které je způsobeno zvýšeným počtem trinukleotidových sekvencí (CAG) v genu pro bílkovinu huntingtin. Nemoc se projevuje progresivní degenerací striata (součást bazálních ganglií, uložená v subkortikální části mozku). Klinické příznaky se nejčastěji manifestují okolo 30.–45. roku života; jsou to hyperkinézy, atetózy, psychické poruchy, poruchy chůze, demence. Léčba není známa. Nedávné nálezy podporují teorii, že při tomto onemocnění hraje také roli porucha biosyntézy cholesterolu. U pacientů s Huntingtonovou chorobou a na myších modelech byly prokázány významně snížené koncentrace klíčových mRNA genů pro biosyntézu cholesterolu. Dále v mozcích transgenních myší R6/2 progresivně klesají hladiny prekurzorů biosyntézy cholesterolu (lathosterol, lanosterol) a klesá aktivita HMGR již v presymptomatickém stadiu onemocnění<sup>23</sup>.

c) Poruchy chování, sebevražedné tendence a hypocholesterolemie

Během posledních let byla publikována řada prací zabývajících se existencí vztahu mezi hypocholesterolemií a psychickými poruchami (depresivitou, násilím a sebevražedností) s protichůdnými výsledky. Nejčastěji zmiňova-

ným vysvětlením tohoto vztahu je Engelbergova hypotéza z roku 1992, podle které změny koncentrace cholesterolu v plasmě mohou ovlivňovat množství cholesterolu v plasmatických membránách, jejich viskozitu a následně serotoninergní transmisí<sup>24</sup>. Nicméně publikované studie sledující metabolismus serotoninu v mozkomíšním moku nenalezly vztah mezi hladinami cholesterolu a metabolity serotoninu<sup>25</sup>. Již delší dobu se spekuluje o tom, že také nedostatek vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 a stoupající spotřeba cukrů při změně dietních zvyklostí by se mohly podílet na nárůstu depresivity a suicidalit<sup>26</sup>.

## 8. Současné možnosti léčby hypercholesterolemie

Léta 50. a 60. minulého století byla obdobím rozsáhlé diskuse o příčinách vzniku aterosklerózy. Na jedné straně stál „klasický“ názor, že toto onemocnění je neoddelitelnou součástí stárnutí, na straně druhé stála takzvaná „lipidová hypotéza“, která postulovala hlavní roli lipidů, často zjednodušeně cholesterolu, v procesu aterogeneze. Velké studie na základě dietních opatření i lékových intervencí postupně shromáždily důkazy pro lipidovou hypotézu, která je v hlavních rysech platná dodnes.

### 8.1. Dietní a režimová opatření

Mezi základními kroky v léčbě hypercholesterolemie je nezbytné na začátku zmínit dietní a režimová opatření. Přestože jejich možnosti jsou limitované, hlavní výhodou zůstává, že jde o přirozenou formu regulace hladiny cholesterolu a jiných lipidů v lidském těle. Hlavním cílem v léčbě hypercholesterolemie je nejen normalizace laboratorních parametrů, ale především snížení kardiovaskulárního rizika. Denním vyloučením 200 mg cholesterolu z diety se sníží celkový cholesterol v krvi přibližně o 0,13 mmol l<sup>-1</sup> (cit.<sup>27</sup>). V průměru bývá dietními opatřeními dosaženo snížení celkového cholesterolu po 6 měsících intervence o 5,3 % (cit.<sup>28</sup>). Krátkodobě lze intenzivní dietou dosáhnout maximálního poklesu celkového cholesterolu o přibližně 10–20 % a to pouze u 20–40 % zúčastněných<sup>29</sup>.

Pozitivní vliv na koncentrace sérového cholesterolu mají mastné kyseliny. Je známo, že nahrazení nasycených mastných kyselin nenasycenými vede ke snížení hladin cholesterolu v séru a působí velmi prospěšně<sup>30–32</sup>. Přestože alkohol obecně u pacientů s hyperlipoproteinémií není doporučován, byla v roce 1997 publikována v USA studie sledující vliv pití malého množství alkoholu (100–200 ml vína denně), která prokázala pokles celkového a LDL cholesterolu provázený vzestupem koncentrace HDL cholesterolu. Tyto změny byly dále provázeny snížením výskytu kardiovaskulární morbidit a mortality<sup>33,34</sup>.

Celou řadou klinických studií byl dále prokázán pozitivní vliv pravidelné fyzické aktivity na lipidové spektrum urychlením katabolismu lipoproteinových částic a zvýšením aktivity lipoproteinové lipasy. Nejčastěji bývá zmiňován vzestup koncentrace HDL cholesterolu spojeného



s poklesem koncentrací celkového a LDL cholesterolu<sup>35</sup>.

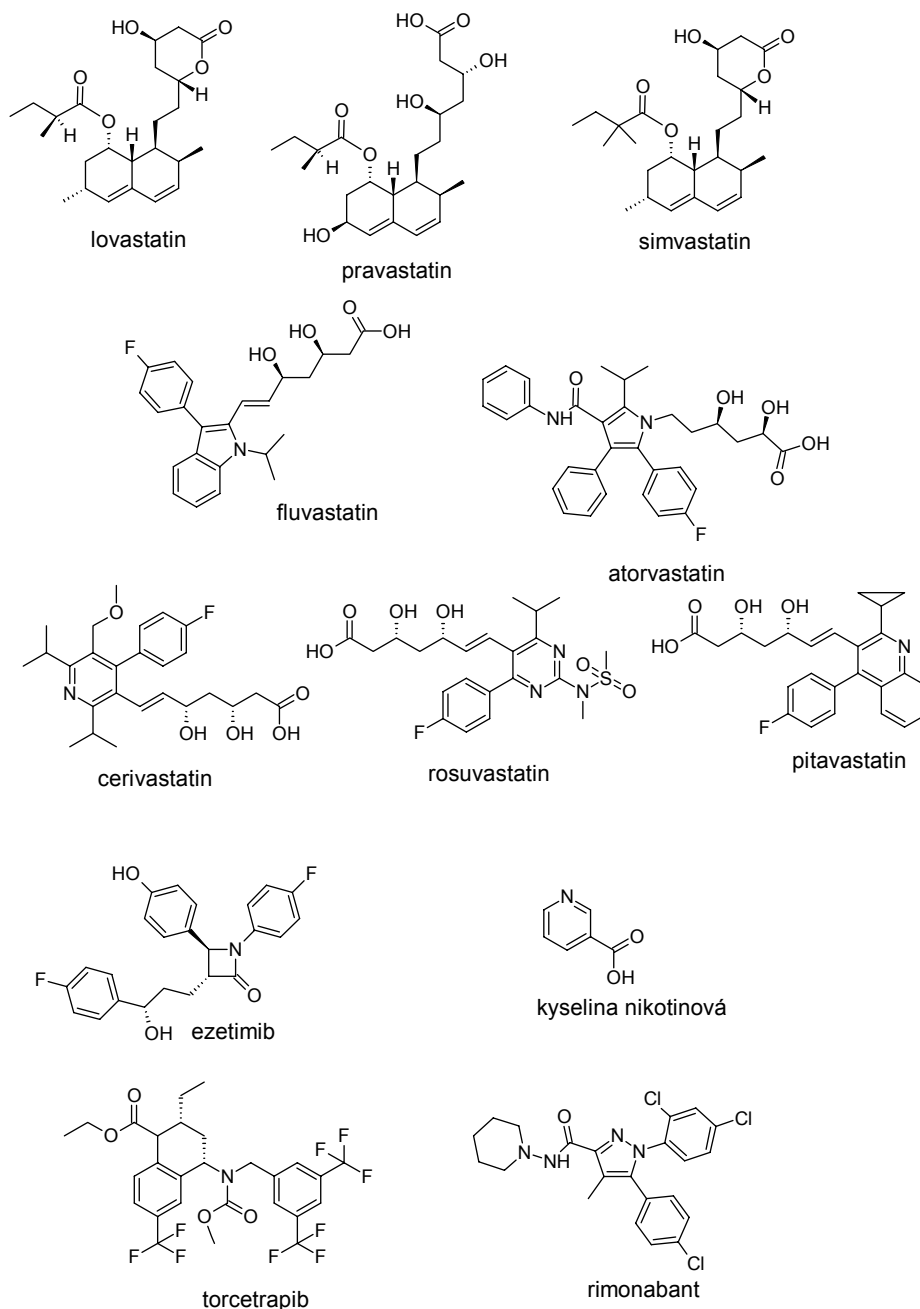
Vstřebávání cholesterolu ve střevě také snižují některé další látky, jako vláknina, rostlinné stanoly a steroly, inhibitory ACAT a dále syntetické saponiny<sup>6,36</sup>.

## 8.2. Farmakoterapie

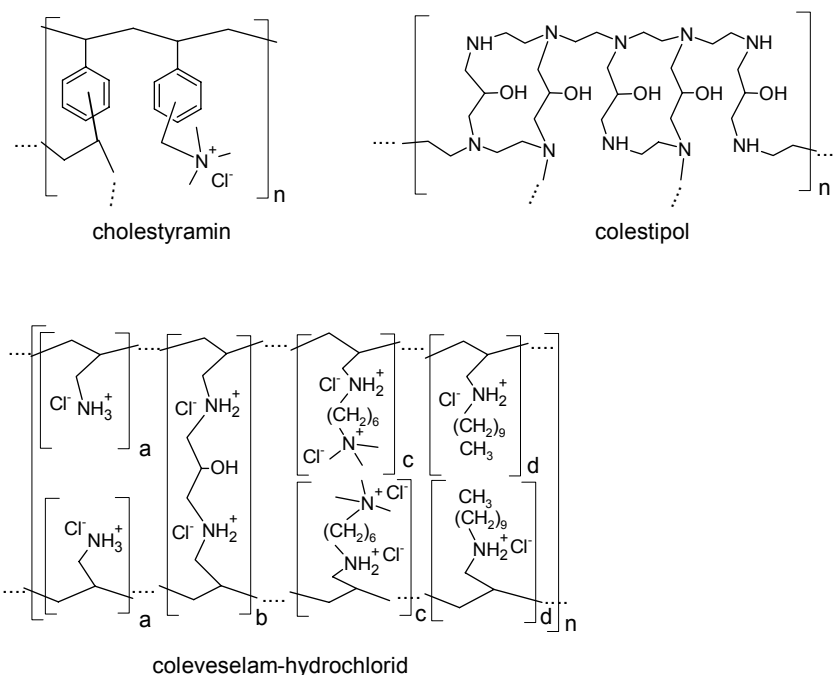
### Statiny

V roce 1976 objevil Endo a spol., že plíseň *Penicillium citricum* je schopná některými svými produkty

(statiny) inhibovat biosyntézu cholesterolu kompetitivní inhibicí HMGR. Inhibice způsobuje nitrobuněčný deficit cholesterolu a důsledkem je zvýšení syntézy a aktivity LDL receptorů, které umožňují zvýšené zachycování částic LDL z plasmě. Statiny také snižují hladinu triacylglycerolů v plasmě. Tento mechanismus působení není ovšem zcela přesně objasněn. Zvažuje se snížení biosyntézy VLDL částic v játrech a jejich zvýšené vychytávání také LDL receptory. U smíšených hyperlipidemií je efekt léčby monoterapií statiny na hladinu triacylglycerolů příz-



Obr. 5a. Strukturální vzorce hypolipidemických léků I



Obr. 5b. **Strukturální vzorce hypolipidemických léků II – nosiče žlučových kyselin;** tyto účinné látky jsou vlastně složité kopolymery<sup>39</sup>, většinou ve formě hydrochloridu. Cholestyramin je kopolymer styrenu sesíťovaného divinylbenzenem, na který je připojena kvartérní amoniová skupina. U colestipolu (kopolymer di- až hexa-ethyltri- až heptaaminu s epichlorhydrinem) se předpokládá, že je protonována asi jedna pětina dusíkových atomů. Colesevelam je vyráběn z polyallylamínu síťovaného epichlorhydrinem a alkylovaného 1-bromdekanem a (6-bromhexyl)trimethylammonium bromidem<sup>40</sup>

nivý tam, kde jejich hodnota nepřekračuje 4 mmol l<sup>-1</sup>. Při vyšších hodnotách již statiny v monoterapii selhávají a je třeba přistoupit ke kombinační terapii.

Statiny lze rozdělit podle původu do tří generací: 1. generace – biologické produkty plísní a semisyntetické deriváty: lovastatin, pravastatin, simvastatin; 2. generace – syntetické racemáty: fluvastatin; 3. generace – plně syntetické preparáty (enantiomery): cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin (vzorce jsou uvedeny na obr. 5a)<sup>44</sup>.

Statiny třetí generace mají nejkompexnější účinky na celé lipidové spektrum. Přestože léčba statiny významně zasahuje do metabolismu cholesterolu, nebyl provedenými studiemi prokázán vliv statinů na tvorbu steroidních hormonů nebo vitamínu D.

#### Statiny a rhabdomyolýza

Hluboko do povědomí lékařské veřejnosti vešel právě cerivastatin svým rhabdomyolytickým potenciálem (způsobujícím akutní rozpad buněk kosterního svalu). Tento preparát v kombinační léčbě s gemfibrozilem a ve vyšších dávkách i v monoterapii vedl k úmrtí na rhabdomyolýzu. Tyto vedlejší účinky vedly k jeho konečnému stažení z farmaceutického trhu.

Při sledování nežádoucích účinků a interakcí statinů s ostatními léky hraje významnou úlohu jejich jaterní biotransformace působením isoenzymů cytochromu P450. Tři hlavní isoenzymy cytochromu P450, které se účastní bio-

transformace statinů, jsou 3A4, 2C9 a 2D6. Až dvacetinásobně se může zvýšit koncentrace statinů při kompetitivním zablokování daného isoenzymu jiným lékem. Tím vysoce vzrůstá potenciální riziko rozvoje nežádoucích účinků a rhabdomyolýzy. Například u statinů (cerivastatin), které jsou převážně metabolizovány isoenzymem cytochromu P4503A4, lze kompetitivně zablokovat jejich odbourávání některými běžnými antihypertenzivy (verapamil, diltiazem, felodipin) nebo kontraceptivy s noretisteronem.

Statiny lze také z chemického hlediska rozdělit na hydrofilní a lipofilní. Z klinického hlediska existuje teoretický předpoklad, že lipofilní statiny (např. lovastatin, simvastatin, pravastatin) mohou mít vyšší mytoxické účinky díky možnému snazšímu vstupu do svalové buňky<sup>37</sup>.

#### Ezetimib

Je nováčkem na farmaceutickém trhu při léčbě hyperlipidemií. Ezetimib (obr. 5a) je inhibitor absorpce cholesterolu (působí pravděpodobně přímou inhibicí Niemann Pick like-1 proteinu, o kterém se předpokládá, že je transportním proteinem pro cholesterol) v buňkách kartáčkového lemu střevní sliznice (viz kapitola 4.1). Ezetimib je zcela nový typ hypolipidemika, které působí blokádu vstřebávání cholesterolu enterocytem, a snižuje tak dodávku cholesterolu ze střeva do jater. To vede jednak k žádoucí regulaci LDL receptorů v játrech a ke zvýšení

vychytávání LDL částic z plasmu, ale také k nežádoucí zvýšené syntéze cholesterolu *de novo* v játrech. Předpokládané využití ezetimibu proto pravděpodobně bude spočívat především v kombinaci terapii se statiny, které zablokují biosyntézu cholesterolu v játrech. V tomto případě mluvíme o tzv. duální inhibici<sup>38</sup>.

#### *Sekvestranty žlučových kyselin*

Cholestyramin a colestipol (obr. 5b) jsou v léčbě hyperlipidemií využívány již několik desítek let. Jejich základní indikací je izolovaná hypercholesterolemie. Všechny sekvestranty jsou nevstřebatelné a tím netoxické, proto je lze bezpečně podávat u dětí a těhotných. Limitujícím faktorem jsou nežádoucí účinky (především úporná zácpa), které popisuje 30–50 % pacientů. Nejmodernější pryskyřice colesevelam (obr. 5b), podávaná v USA, má méně nežádoucích účinků a lepší toleranci.

Sekvestranty žlučových kyselin přerušují enterohepatální oběh žlučových kyselin zablokováním zpětné resorpce žlučových kyselin v distální části tenkého střeva, ileu. Zde se vyměňují chloridové anionty sekvestrantu za anionty žlučových kyselin, které jsou tak vyřazeny z procesu zpětné absorpce. Významně stoupá přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny, aby byla zachována jejich hotovost, protože je porušeno zpětné inhibiční působení žlučových kyselin na vlastní syntézu. Stoupá exprese LDL receptorů na hepatocytech, zvýšeně se zachycují LDL částice s následným snížením plasmatické koncentrace cholesterolu.

Podobného výsledku lze také dosáhnout chirurgickým vyřazením ilea.

#### *Kyselina nikotinová (niacin) „Již přes 40 let známý a přesto stále neznámý lék“*

Od 60. let minulého století je známo, že niacin inhibičně lipolýzy v tukové tkáni snižuje koncentrace volných mastných kyselin v plasmě. Za hlavní mechanismus působení niacinu na snížení cholesterolu se považuje snížení produkce VLDL v játrech a následně snížení jejich sekrece do krve. To také pravděpodobně vede ke snížení tvorby LDL, jehož prekurzorem je VLDL. Hladina LDL-cholesterolu při léčbě niacinem klesá o 20–25 %. Mechanismus významného zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu o 20–30 % není dosud přesně znám. O přibližně 20 % klesají koncentrace apolipoproteinu B a stoupají koncentrace apo A-I. Dále niacin prakticky jako jediné hypolipidemikum snižuje koncentrace lipoproteinu(a). Je prokázáno řadou klinických studií, že niacin pozitivně působí na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, snižuje progresi a vyvolává regresi aterosklerózy. Limitující v léčbě jsou poměrně časté nežádoucí účinky, jako je flush, hyperurikemie a gastrointestinální obtíže.

#### *Torcetrapib*

Tato látka (obr. 5a) je inhibitor proteinu přenášejícího estery cholesterolu (CETP), který hraje významnou roli v reverzním transportu cholesterolu. Estery cholesterolu

v HDL částicích jsou transportovány působením CETP do LDL a VLDL. Inhibičně CETP torcetrapibem se významně zvyšuje koncentrace HDL cholesterolu.

#### *Rimonabant*

Rimonabant (obr. 5a) je hypolipidemikum, které působí jako blokátor endokannabinoidního systému prostřednictvím receptorů CB<sub>1</sub> (cit. <sup>41</sup>). V centrálním nervovém systému způsobí snížení chuti k jídlu a v adipocytech zvýšením syntézy adiponektinu zvyšuje hladiny HDL cholesterolu, snižuje inzulínovou rezistenci a hladiny triacylglycerolů. S úspěchem je využíván u nemocných při léčbě dyslipidemií s diabetes mellitus a obezitou.

### 8.3. Extrakorporální aferéza

Extrakorporální aferéza je mimotělní očišťování plasmu od aterogenních LDL částic<sup>42</sup>. Jde o metodu technicky i ekonomicky velice náročnou, je využívána spíše omezeně a pouze ve specifických indikacích, např. u homozygotů s familiární hypercholesterolemií a při těžké hypercholesterolemii s kumulací kardiovaskulárních rizik v mladém věku. Poprvé byla provedena v roce 1967 v Paříži. Dnes se využívá k odstranění aterogenních částic nejčastěji tří metod: vysrážení LDL indukované heparinem, imunoabsorpce LDL s využitím protilátek proti apolipoproteinu B, nebo vazby LDL částic na dextran-sulfátovou celulosu. Jednorázový výkon vede k poklesu LDL cholesterolu o 50–80 %, dlouhodobě o 50–65 %. Dále snižuje velmi efektivně koncentraci lipoproteinu(a), samostatného rizikového faktoru aterosklerózy a zlepšuje reologické vlastnosti krve. Vede též k regresi podkožních xantomů a regresi aterosklerotických plátů v cévním řečišti<sup>43</sup>.

## 9. Závěr

Metabolismus cholesterolu na molekulární úrovni dostává v poslední době jasnější obrysy. Cholesterol je vnímán nejen jako součást buněčných membrán, ale i jako látka schopná kovalentní interakce s některými proteiny a také jako ligand pro bílkovinné domény. Regulace biosyntézy a příjmu cholesterolu ve stravě probíhá složitými mechanismy zasahujícími jak extracelulární, tak vnitrobuněčné pochody. Nové poznatky o těchto pochodech dovolily účinnější boj se zvýšenou hladinou cholesterolu, kterou se snažíme snížit inhibičně jak biosyntézy, tak i absorpci cholesterolu.

Některé otázky metabolismu cholesterolu, které mají významný klinický dopad, ale zůstávají stále nevyřešeny – např. není zcela jasná role cholesterolu v neurodegenerativních poruchách. V souvislosti s rozvojem aterosklerotického poškození se stále hovoří o metabolitech cholesterolu, ale úloha meziproduktů biosyntézy cholesterolu v organismu také není uspokojivě známa. Zmíněné problémy otevírají široké pole pro další výzkum, věrme tedy, že se v blízké době podaří na některé otázky odpovědět.

*Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR číslo MSM0021620820.*

## LITERATURA

- Kasal A.: Chem. Listy 97, 921 (2003).
- Waterham H. R.: Clin Genet. 61, 393 (2002).
- McNamara J. R., Warnick G. R., Cooper G. R.: Clin. Chim. Acta 369, 158 (2006).
- Dock W.: Ann. Intern. Med. 49, 699 (1958).
- Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Hrubý M., Novák F., Papežová H., Lubanda H., Veselá L., Staňková B.: Phys. Res. 54, 443 (2005).
- Modrianský M., Valentová K., Přikrylová V., Walterová D.: Chem. Listy 97, 504 (2003).
- Dietschy J. M., Turley S. D.: J. Lipid Res. 45, 1375 (2004).
- Altmann S. W., Davis H. R., Zhu L. J., Yao X., Hoos L. M., Tetzloff G., Iyer S. P., Maguire M., Golovko A., Zeng M., Wang L., Murgolo N., Graziano M. P.: Science 303, 1201 (2004).
- Redgrave T. G.: Biochem. Soc. Trans. 32, 79 (2004).
- Maxfield F. R., Wüstner D.: J. Clin. Invest. 110, 891 (2002).
- Miller W. R.: Mol. Cell Endocrinol. 265-266, 46 (2007).
- Ikonen E.: Physiol. Rev. 86, 1237 (2006).
- McPherson R., Gautier A.: Biochem Cell Biol. 82, 201 (2004).
- Espenshade P. J.: J. Cell Sci. 119, 973 (2006).
- Whitfield J.F.: Expert Opin Ther Targets. 10, 1257 (2007).
- Kuller LH.: Curr Atheroscler Rep. 9, 154 (2007).
- Tierney E., Nwokoro N. A., Porter F. D., Freund L. S., Ghuman J. K., Kelley R. I.: Am. J. Med. Genet. 98, 191 (2001).
- Gaoua W., Wolf C., Chevy F., Ilien F., Roux C.: J. Lipid Res. 41, 637 (2000).
- Gaoua W., Chevy F., Roux C., Wolf C.: J. Lipid Res. 40, 456 (1999).
- De Fabiani E., Caruso D., Cavaleri M., Galli Kienle M., Galli G.: J. Lipid Res. 37, 2280 (1996).
- Fernandez C., Martin M., Gomez-Coronado D., Lascion M. A.: J. Lipid Res. 46, 920 (2005).
- Haas D., Garbade S. F., Vohwinkel C., Muschol N., Trefz F. K., Penzien J. M., Zschocke J., Hoffmann G. F., Burgard P.: J. Inher. Metab. Dis. 30, 375 (2007).
- Valenza M., Leoni V., Tarditi A., Mariotti C., Björkhem I., Di Donato S., Cattaneo E.: Neurobiol. Dis. 28, 133 (2007).
- Engelberg H.: Lancet. 339, 727 (1992).
- Vevera J.: Cas. Lek. Cesk. 145, 118 (2006).
- Peet M., Murphy B., Shay J., Horrobin D.: Biol. Psychiatry 43, 315 (1998).
- Carke R., Frost Ch., Collins R., Appleby P., Peto R.: BMJ 314, 112 (1997).
- Tang J. L., Armitage J. M., Lancaster T., Silagy C. A., Fowler G. H., Neil H. A.: BMJ 316, 1213 (1998).
- Denke M. A.: Arch. Intern. Med. 155, 17 (1995).
- Žák A., Tvrzická E., Zeman M., Vecka M.: Cas. Lek. Cesk. 144 Suppl 1, 6 (2005).
- Robinson J. G., Stone N. J.: Am. J. Cardiol. 98 (4A), 39i (2006).
- Schmidt E. B., Christensen J. H., Aardestrup I., Madsen T., Riahi S., Hansen V. E., Skou H. A.: Lipids 36, S65 (2001).
- Handa K., Sasaki J., Saku K., Kono S., Arakawa K.: Am. J. Cardiol. 65, 287 (1990).
- Thun M. J., Peto R., Lopez A. D., Monaco J. H., Henley S. J., Heath C. W., Doll R.: N. Engl. J. Med. 337, 1705 (1997).
- Huttunen J. K., Lansimies E., Voutilainen E., Ehnholm C., Hietanen E., Penttilä I., Siitonen O., Rauramaa R.: Circulation 60, 1220 (1979).
- Zadák Z., Hyšpler R., Tichá A., Solichová D., Bláha V., Melichar B.: Acta Med. 49, 23 (2006).
- Maron D. J., Fazio S., Linton M. F.: Circulation 101, 207 (2000).
- Bruckert E., Giral P., Tellier P.: Circulation 107, 3124 (2003).
- Zarras P., Vogl O.: Prog. Polym. Sci. 24, 485 (1999).
- Davidson M. H., Dillon M. H., Gordon B., Jones P., Samuels J., Weiss S., Isaacsohn J., Toth P., Burke S. K.: Arch. Intern. Med. 159, 1893 (1999).
- Fišar Z.: Chem. Listy 100, 314 (2006).
- Morelli F., Carlier P., Giannini G., De Luigi M. C., Dejana A. M., Ruzzenenti M. R.: Int. J. Artif. Organs 28, 1025 (2005).
- Naoumova R. P., Thompson G. R., Soutar A. K.: Curr. Opin. Lipidol. 15, 413 (2004).
- Hájková M., Kratochvíl B., Rádl S.: Chem. Listy 102, 3 (2008).

**H. Lubanda and M. Vecka** (Department of Internal Medicine 4, First Faculty of Medicine, Charles University and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic): **Cholesterol: A Friend or Foe?**

The review describes recent findings on cholesterol biosynthesis and its fate in the human organism from the medicinal point of view. Biosynthesis of cholesterol is a complex process which also provides the organism with several indispensable compounds. Cholesterol is utilized both as such and in the form of many derivatives. Cholesterol is not only a cellular membrane component, but it also binds covalently to proteins. Cholesterol biosynthesis control and its dietary intake are performed by sophisticated mechanisms including extracellular and intracellular pathways. New findings on these processes allow a more efficient therapy of high cholesterol level in blood plasma.