Diabetická dyslipidemie a mikrovaskulární komplikace diabetu

David Karásek, Helena Vavrková

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Diabetická dyslipidemie patří mezi hlavní rizikové faktory aterosklerózy. Přestože její podíl na mikrovaskulárních komplikacích diabetu není tak dominantní, je jedním z faktorů, které se mohou na vzniku a progresi těchto komplikací spolupodílet. V článku jsou uvedeny předpokládané patofyziologické mechanismy, jakými diabetická dyslipidemie působí na etiopatogenezi diabetické nefropatie, retinopatie, neuropatie a diabetické nohy. Jsou diskutována data z klinických studií a možnosti ovlivnění jednotlivých mikrovaskulárních komplikací pomocí hypolipidemické léčby.

Klíčová slova: diabetes mellitus – diabetická noha – dyslipidemie – nefropatie – neuropatie – retinopatie

Diabetic dyslipidemia and microvascular complications of diabetes

Summary

Diabetic dyslipidemia is one of the main risk factors for atherosclerosis. Although its participation in diabetic microvascular complications is not that dominant, dyslipidemia may play an important role in formation and progression of these complications. Pathophysiological mechanisms by which diabetic dyslipidemia affects the etiopathogenesis of diabetic nephropathy, retinopathy, neuropathy and diabetic foot are presented. The data from clinical studies and treatment possibilities for particular microvascular complications using lipid-lowering therapy are discussed.

Key words: diabetes mellitus – diabetic foot – dyslipidemia – nephropathy – neuropathy – retinopathy

Úvod

Porucha metabolismu lipidů je u nemocných s diabetem velmi častá a může mít různé příčiny. Nejčastěji přímo souvisí s diabetem, resp. s inzulinovou rezistencí, jak je tomu zejména u nemocných s diabetem 2. typu [1]. Může však jít i o projev dekompenzace diabetu, či jeho komplikací (např. nefrotického syndromu a/nebo renální insuficience) a stejně tak může být dyslipidemie projevem jiného asociovaného onemocnění (např. hypothyreózy). Pod termínem diabetická dyslipidemie většinou rozumíme soubor kvantitativních a kvalitativních změn lipidového spektra, který vzniká v souvislosti s inzulinovou rezistencí.

Změny lipidového spektra charakteristické pro diabetickou dyslipidemii, zvýrazněny jsou běžně stanovené parametry:

- **zvýšení koncentrace triglyceridů,** zvýšení počtu VLDL částic, zejména zmnožení velkých VLDL a IDL
- **snížení koncentrace HDL-cholesterolu,** pokles zejména velkých HDL částic (snížení poměru HDL₂/HDL₃), tvorba malých dysfunkčních HDL, vyšší hodnoty AIP (log [TG/HDL-C])
- **pouze mírné zvýšení celkového, resp. LDL-cholesterolu,** nárůst zejména malých denzních LDL (zvý-

šení počtu oxidovaných LDL částic), zvýšení koncentrace non-HDL-cholesterolu

- **zvýšení koncentrace apolipoproteinu B** a snížení koncentrace apolipoproteinu A1 (zvýšení poměru apoB/apoA1)
- zvýšená koncentrace volných mastných kyselin
- zvýšená postprandiální lipemie (nárůst apolipoproteinu B48), zmnožení remnantních lipoproteinů
- zvýšená endogenní syntéza cholesterolu, snížená absorpce cholesterolu z gastrointestinálního traktu

Základní triádou diabetické dyslipidemie je zvýšení hladin triglyceridů (TG), snížení hladin HDL-cholesterolu (HDL-C) a zvýšení počtu malých denzních LDL částic (sdLDL) [2,3]. Zvýšení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu (LDL-C) není příliš vysoké, resp. jejich hladiny bývají stejné jako v běžné populaci. Na zvýšenou přítomnost sdLDL nás v rámci běžně stanovených parametrů upozorní zejména zvýšená koncentrace apolipoproteinu B (apoB) a zvýšená hodnota některých vypočtených parametrů, především non-HDL-cholesterolu:

non-HDL-C = celkový cholesterol – HDL-C

Kromě abnormálního lipidového spektra na lačno bývá alterován i metabolismus lipoproteinů po jídle.

Zvýšená postprandiální lipemie je v případě inzulínové rezistence provázená množstvím remnantních lipoproteinů obsahujících velké množství cholesterolu, které jsou (stejně jako sdLDL) významně aterogenní [1,3,4].

Tato tzv. **aterogenní dyslipidemie** bývá přítomna nejen u diabetu, ale i u prediabetu a u nemocných s metabolickým syndromem [4,5]. Nicméně špatná glykemická kontrola ji akceleruje a zvyšuje její aterogenní potenciál. Chronická hyperglykemie prostřednictvím neenzymatické glykace lipoproteinů situaci zhoršuje tím, že glykované LDL (podobně jako sdLDL) více podléhá oxidativní modifikaci, mají nižší afinitu k LDL receptorům a lépe pronikají do subendotelového prostoru. Díky jejich vyšší afinitě ke scavengerovým receptorům snáze podléhají fagocytóze monocytů, resp. makrofágů. Tím se přímo podílejí na tvorbě aterosklerotických lézí [2,3,5]. Glykace HDL částic zvyšuje jejich katabolismus a snižuje antioxidantní a protizánětlivou aktivitu. U diabetiků je reverzní transport cholesterolu narušen jak sníženým počtem HDL částic, tak ztrátou jejich funkce [6,7]. Vznik dysfunkčních HDL souvisí se zvýšeným oxidačním stresem, tvorbou reaktivních forem kyslíku a sníženou aktivitou paraoxonáz. Oxidativní modifikace apolipoproteinu A1 (apoA1) omezuje jeho schopnost vázat se na ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), což je nezbytné pro tvorbu tzv. nascentních HDL. Tyto částice zprostředkovávají odsun cholesterolu z cytoplazmy buněk včetně makrofágů a spolu s reverzním transportem mají klíčový podíl na prevenci i na regresi aterosklerózy [7]. Zmíněné mechanismy jsou u diabetiků výrazně omezeny. Naopak přítomný oxidační stres a chronický zánět pomocí zvýšené exprese cytokinů stimulují přestup monocytů/makrofágů do subendotelového prostoru a napomáhají k tvorbě aterosklerotických plátů [5,6].

Diabetická dyslipidemie je tedy závažným rizikovým faktorem aterosklerózy, jejíž projevy řadíme mezi makrovaskulární komplikace diabetu. Ty jsou u diabetiků díky řadě dalších patogenetických mechanismů a kumulaci rizikových faktorů mnohem rozsáhlejší než v nediabetické populaci [8], nicméně se jedná o postižení nespecifické. Za specifické pro diabetes se považuje mikroangiopatické postižení, u kterého má dominantní etiopatogenetický podíl chronická hyperglykemie. Je zřejmé, že rozdělení cév-

ních komplikací na makrovaskulární a mikrovaskulární je z velké části schematické, neboť se vyvíjejí současně, přecházejí v sebe a navzájem se ovlivňují [9]. Celkem konzistentní výsledky z velkých klinických studií u nemocných s diabetem jak 1. typu (DCCT) [10], tak i 2. typu (UKPDS, ADVANCE) [11–13] ukazují, že výskyt mikrovaskulárních komplikací lze signifikantně snížit intenzivní glykemickou kontrolou. Role diabetické dyslipidemie však není tak jednoznačně dokumentována, stejně jako možnost ovlivnění mikrovaskulárních komplikací hypolipidemickou léčbou.

Diabetická nefropatie (diabetické onemocnění ledvin)

Diabetická nefropatie je dnes spíše nazývaná jako diabetické onemocnění ledvin, které zahrnuje jak glomerulopatii vznikající na podkladě mikroangiopatie, tak změny vaskulární, jejichž podkladem je makroangiopatie [14]. Kromě glomerulopatie, na které se nejvíce podílí hyperglykemie a hypertenze, je diabetická nefropatie charakterizovaná i akumulací lipidů v tubulárních buňkách. Zda je to dáno zvýšenou lokální syntézou, či zvýšeným vychytáváním krevních lipidů, není známo [15]. Zejména v buňkách distálních tubulů byla prokázána vysoká exprese VLDL receptorů, zatímco v buňkách proximálních tubulů byla zjištěna vysoká aktivita lipoproteinové lipázy. Na akumulaci lipidů se může podílet i lokálně snížená oxidace mastných kyselin. Lipidy se k tubulárním buňkám nemusí dostávat jen prostřednictvím krevního pólu, ale také z lumina tubulů, zejména při větší proteinurii provázené lipidurií (většinou se jedná o mastné kyseliny navázané na albumin). Kumulace mastných kyselin, diacylglycerolů a ceramidů vede k toxickému poškození buněk (lipotoxicitě), jejich apoptóze a zániku, což indukuje tubulointersticiální fibrózu a napomáhá progresi renální insuficience [15]. Lipotoxicita může obdobně působit i na podocyty a mezangiální buňky glomerulů, v nichž byly nalezeny receptory pro řadu apolipoproteinů. Oxidované a glykované lipoproteiny indukují expresi adhezivních molekul, prozánětlivých a vazoaktivních cytokinů, které prostřednictvím imunitních buněk vedou expanzi mezangia a akcelerují glomerulosklerózu. Podíl na poško-

Tab. Rizikové kategorie diabetiků s cílovými hodnotami krevních lipidů podle ESC/EAS doporučení pro léčbu dyslipidemií 2016 a podle Americké asociace klinických endokrinologů (AACE 2017). Upraveno podle [24,25]

kategorie rizika		LDL-C	non-HDL-C	apoB
vysoké	většina nemocných s DM bez dalších RF a orgánových komplikací (někteří mladí jedinci s DM1T mají riziko střední či nízké)	< 2,6 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty 2,6-5,2 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l (< 0,9 g/l)*
velmi vysoké	jedinci s DM spolu s orgánovou komplikací (jako je proteinurie) nebo dalším hlavním RF (kouření, hypercholesterolemie a hypertenze)	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty 1,8-3,5 mmol/l	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
extrémní*	jedinci s DM s klinicky potvrzeným KV onemocněním*	< 1,4 mmol/l*	< 2,1 mmol/l*	< 0,7 g/l*

apoB – apolipoprotein B DM – diabetes mellitus (1T prvního typu/2T druhého typu) KV – kardiovaskulární onemocnění LDL-C – LDL-cholesterol non-HDL-C – non-HDL-cholesterol RF – rizikový faktor

*podle AACE 2017 [25]

zení ledvin má jistě i makrovaskulární poškození renální tepny a jejích větví v rámci aterosklerózy [16,17].

I když se předpokládá, že aterogenní dyslipidemie je spojena s rizikem chronického onemocnění ledvin, výsledky studií sledující vliv jednotlivých lipidových komponent nejsou úplně konzistentní. Některé našly celkový cholesterol, LDL-C [18,19], TG [20–22] anebo HDL-C [21,23] jako nezávislé prediktory pro pokles glomerulární filtrace [18–20] anebo progresi albuminurie [21,22] u nemocných diabetem 1. [19,22] nebo 2. typu [18,20,21]. V jiných studiích to prokázáno nebylo [17]. Kromě rozdílnosti sledovaných populací a designu klinických hodnocení je možným vysvětlením odlišných výsledků i komplexní působení dyslipidemie a různá spoluúčast dalších rizikových faktorů [16,17].

Diabetes provázený diabetickým onemocněním ledvin (proteinurií anebo poklesem glomerulární filtrace) řadí svého nositele bez ohledu na hladiny lipidového spektra do kategorie jedince s velmi vysokým, nebo extrémním kardiovaskulárním rizikem [24,25]. Proto by měla být dyslipidemie intenzivně léčena (přednostně statiny) a mělo by být dosaženo odpovídajících primárních i sekundárních cílů (tab).

Statiny, samostatně či v kombinaci s ezetimibem, snižují mortalitu a výskyt hlavních kardiovaskulárních příhod u nemocných s chronickým onemocněním ledvin kromě těch, kteří jsou dialyzováni. U těch by léčba neměla být zahajována. Pokud však nemocní byli před zahájením dialýzy léčeni statiny, nebo kombinací statinů s ezetimibem, mělo by v jejich podávání pokračovat, zejména pokud již mají kardiovaskulární onemocnění [24]. Tato doporučení jsou založena na výsledcích studie 4D [26], AURORA [27] a SHARP [28]. S výhodou využíváme ty statiny, které jsou eliminovány játry (fluvastatin, atorvastatin). Tato léčba je indikována k redukci makrovaskulárních komplikací, snížení kardiovaskulárního rizika i celkové mortality, ovšem efekt na ovlivnění progresu samotného renálního poškození zůstává předmětem diskusí.

V posledních 2 letech bylo publikováno několik metaanalýz hodnotících vliv statinů na chronické onemocnění ledvin. První, provedená u 2 866 nemocných s diabetickou nefropatií, zjistila signifikantní redukci albuminurie, zejména u nemocných diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Podávání statinů však nebylo spojeno s ovlivněním glomerulární filtrace [29]. Druhá u 543 jedinců také s diabetickým onemocněním ledvin potvrdila, že podávání statinů vedlo k signifikantnímu poklesu albuminurie, ale ne zjevné proteinurie a nevedly ani k ovlivnění poklesu glomerulární filtrace [30]. Větší metaanalýza u 143 888 jedinců s chronickým onemocněním ledvin ukázala, že léčba statiny nesnížila riziko selhání ledvin, ale vedla k mírnému snížení poklesu glomerulární filtrace a k mírné redukci proteinurie [31]. A poslední, která zahrnuje 18 126 nemocných s chronickým onemocněním ledvin, prokázala signifikantní ovlivnění glomerulární filtrace pouze při vysokodávkované léčbě statiny, zatímco níže a střednědávková léčba k tomu nevedla. Tato metaanalýza naopak

neprokázala pokles proteinurie [32]. Je patrné, že výsledky jsou poněkud kontroverzní. Nicméně hlavním důvodem pro podávání statinů u nemocných s chronickým onemocněním ledvin nadále zůstává redukce kardiovaskulárních příhod [33]. U jedinců s diabetickou nefropatií můžeme navíc očekávat mírný pokles albuminurie bez podstatného ovlivnění poklesu glomerulární filtrace [29,30].

Metaanalýza hodnotící efekt fibrátů u 16 869 nemocných s chronickým onemocněním ledvin zjistila, že u nemocných s DM2T vedou k redukci albuminurie, ale zároveň přechodně zvyšují hladinu kreatininu a snižují vypočtenou glomerulární filtraci [34]. Nejde však o skutečné zhoršení renálních funkcí, pravděpodobně se jedná o interferenci s tubulární exkrecí kreatininu [15]. Při léčbě fenofibrátem ve studii FIELD bylo přechodné zvýšení hladiny kreatininu následně provázeno redukcí albuminurie a jeho další podávání dokonce vedlo i k mírnému zpomalení poklesu glomerulární filtrace [35]. Přesto KDIGO doporučení pro léčbu dyslipidemie u chronického onemocnění ledvin nepovažují fibráty u těchto nemocných za indikované především pro jejich nedostatečný vliv na kardiovaskulární riziko [36].

Zejména u jedinců s nefrotickým syndromem byly nalezeny vysoké koncentrace proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9), které pozitivně korelovaly s proteinurií [37]. U ostatních nemocných s chronickým onemocněním ledvin a u dialyzovaných nejsou zvýšené hladiny PCSK9 pravidelně nalézány. V rámci doposud provedených studií s PCSK9 inhibitory byly pokles glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m² či náhrada funkce ledvin vylučovacími kritérii a zatím nejsou žádné zprávy o tom, že by léčba PCSK9 inhibitory vedla k ovlivnění proteinurie či poklesu glomerulární filtrace [37].

Diabetická retinopatie

Vztah diabetické retinopatie a dyslipidemie není tak jednoznačný jako v předchozím případě. Za normálních okolností brání extravazaci lipoproteinů hematoretinální bariéra. Pokud diabetes, resp. chronická hyperglykemie vede k porušení její integrity, může se uplatnit i dyslipidemie. Jde tedy spíše o sekundární rizikový faktor, který se více podílí na progresi než na vzniku retinopatie [38]. To je zřejmě i důvod, proč je většinou asociace mezi diabetickou retinopatií a hladinou lipidů relativně slabá, či nevýznamná.

Některé starší studie prokázaly asociaci mezi hladinami celkového cholesterolu, resp. LDL-C a přítomností tvrdých exsudátů na sítnici u nemocných s DM1T i DM2T [39–41]. Jiné studie však zjistily jen velmi malý nebo žádný vliv celkového cholesterolu, LDL-C, ale i HDL-C na vznik a tíži retinopatie [42–44]. Další práce zaznamenaly zvýšené riziko jejího vzniku a progresu do závažnějších forem u jedinců s hypertriglyceridemií [45–47]. Mnohdy však efekt dyslipidemie přestal být významný po adjustaci na silnější rizikové faktory, jako jsou kontrola glykemie a hypertenze [48,49].

Jako specifickější se jeví změny v hladinách apolipoproteinů. Snížená koncentrace apoA1, zvýšená koncentrace apoB, a zejména snížený poměr apoA1/apoB byly nalezeny jako nezávislé prediktory diabetické retinopatie [50,51]. Souvisí to zřejmě s vysokou koncentrací malých denzních LDL, které snáze podléhají oxidaci. Míra extravazace LDL lipoproteinů a zejména lokální množství oxidovaných LDL částic patří mezi faktory, které významně ovlivňují závažnost retinopatie [38]. Modifikované (oxidované a glykované) lipoproteiny indukují proliferaci a hypertrofii retinálních buněk, vedou k produkci růstových faktorů, adhezivních molekul a interferují s vazodilatačním účinkem oxidu dusnatého [52]. Navíc se zdá, že apoA1 může mít v epitelu sítnice i specifickou lokální funkci. Podílí se na vyplavení cholesterolu z pigmentových buněk, na jeho reverzním transportu a má také roli scavengera reaktivních forem kyslíku, čímž může omezovat fototoxické poškození sítnice [38].

Otázkou zůstává, zda a jak může progresi diabetické retinopatie ovlivnit hypolipidemická léčba. Ve studii FIELD [53] i ACCORD [54] bylo podávání fenofibrátu provázáno signifikantně pozvolnější progresí diabetické retinopatie a ve studii FIELD navíc významně klesla nutnost laserového ošetření sítnice. Kromě hypolipidemického působení se předpokládá zejména uplatnění protizánětlivého, antioxidačního, antiangiogenního a antiapoptického efektu fenofibrátu [55]. Bylo prokázáno, že snižuje lokální produkci vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) i adhezivní molekuly ICAM1 a redukuje cévní permeabilitu [38]. V roce 2013 bylo v Austrálii u nemocných s diabetem 2. typu schváleno podávání fenofibrátu i v indikaci snížení progresu již existující diabetické retinopatie [55]. I recentní stanovisko Americké diabetologické asociace (ADA) považuje důkazy ze zmíněných studií za dostatečné, aby byla léčba fenofibrátem u nemocných s diabetickou retinopatií zvažována [56].

Existují data, že i statiny mohou působit příznivě. Kromě hypolipidemického účinku mají schopnost potlačit zánět, oxidační stres, zlepšit funkci endotelu a stabilizovat hemoretinální bariéru [57]. U nemocných s diabetickou retinopatií, kteří byli léčeni statiny, byly v očním sklivci nalezeny nižší koncentrace VEGF, angiopoetinu 2, matrixové metaloproteinázy 9 a transformačního růstového faktoru $\beta 1$ [58]. V několika menších intervenčních studiích [57] a v jedné větší observační [59] měly na incidenci diabetické retinopatie statiny pozitivní vliv. Nicméně dvě velká randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická hodnocení – CARDS [61] a HPS [62] – neprokázala jejich vliv na snížení progresu retinopatie, či na pokles počtu laserových fotokoagulací sítnice. Je třeba podotknout, že sledování těchto parametrů nebylo jejich původním cílem, a tak seriózní zhodnocení efektu léčby zaměřené primárně na redukci LDL-C pomocí statinů, ezetimibu, či inhibitorů PCSK9 zatím chybí [52].

Diabetická neuropatie

Hlavními rizikovými faktory diabetické neuropatie jsou špatná glykemická kontrola, délka trvání diabetu a věk

nemocných. Přesto je podíl dyslipidemie na patogenезi neuropatie dokumentován zejména u nemocných s diabetem 2. typu [62]. Patogenetických mechanismů může být více. Základem je zřejmě zvýšený oxidační stres a tvorba reaktivních forem kyslíku, které působí spolu s poruchou metabolismu sfingolipidů [62,63]. Oxidované LDL částice jsou schopny se vázat prostřednictvím lecitin-like oxLDL receptoru 1 (LOX1) na spinální ganglia zadních míšních kořenů. Ta jsou tvořena nervovými buňkami, jejichž výběžky tvoří senzitivní vlákna periferních nervů. Stimulace LOX1 je spojena s aktivací NAD(P)H oxidázy a s tvorbou superoxidového aniontu, což vede k oxidačnímu stresu. Stejným mechanismem může zvyšovat oxidační stres i hyperglykemie. Oxidované LDL a zvýšená hladina volných mastných kyselin negativně ovlivňují i činnost mitochondrií a snižují jejich respirační kapacitu. Volné mastné kyseliny navíc aktivují nukleární faktor κB (NF- κB), který zvyšuje tvorbu reaktivních forem kyslíku a prohlubuje oxidační stres [63]. Oxidační stres, kumulace mastných kyselin, diacylglycerolů a ceramidů pak vede k toxickému poškození nervových vláken, jejich apoptóze a zániku. Bylo zjištěno, že tyto změny mají vliv i na složení myelinu. Zejména u nemocných s DM2T se zvyšuje podíl deoxysfingolipidů, které působí neurotoxicky a podílejí se na progresi diabetické neuropatie [63].

Některé výsledky klinických studií podporují výše uvedená experimentální data. U pacientů s DM1T ve studii EURODIAB celkový cholesterol, LDL-C a TG signifikantně predikovaly vznik diabetické neuropatie i po adjustaci na glykovaný hemoglobin a trvání diabetu [64]. V prospektivní 52 týdnů trvající studii u nemocných s DM2T byly hladiny TG asociovány s biopticky verifikovanou ztrátou vláken n. suralis [65]. Také Utah Diabetic Neuropathy Study zjistila, že hladiny TG $> 1,7$ mmol/l zvyšují 2,3krát riziko rozvoje neuropatie u nemocných s DM2T [66]. A 6letá korejská studie ukázala, že toto riziko signifikantně zvyšují nejen zvýšené hodnoty TG, ale také snížené hodnoty HDL-C [67]. Na druhou stranu jiné studie asociaci mezi hladinami krevních lipidů a vznikem diabetické neuropatie neprokázaly [62,63].

Na možný pozitivní efekt hypolipidemické léčby ukazují výsledky některých intervenčních studií. Fremantle Diabetes Study, která sledovala 531 pacientů s DM2T během 5 let, zjistila signifikantní pokles výskytu neuropatie při léčbě fibráty (o 48 %) i statiny (o 35 %) [68]. Jedna malá intervenční studie s rosuvastatinem zjistila zlepšení klinických projevů, rychlosti vedení periferních nervů a parametrů peroxidace lipidů [69]. Jiná podobně velká studie sice prokázala pokles peroxidace lipidů při léčbě rosuvastatinem nebo simvastatinem s ezetimibem, nebylo to však provázáno klinickým zlepšením projevů neuropatie [70]. V mnohem větší studii FIELD měli nemocní léčení fenofibrátem signifikantně nižší počet netraumatických nízkých amputací dolních končetin [71]. Jelikož nedošlo k redukci vysokých amputací a amputací u nemocných s makrovaskulárním postižením, dává se to do souvislosti s pozitivním ovlivněním diabetické neuropatie a pokle-

sem počtu neuropatických ulcerací [72]. Kromě snížení hladin krevních lipidů se mohou uplatnit i další účinky hypolipidemik. Fenofibrát zřejmě snižuje tvorbu atypických sfingolipidů, statiny redukuje peroxidaci lipidů a mění spektrum izoprenoidních prekurzorů [63]. I když zmíněná klinická hodnocení ukázala na jejich určitý pozitivní efekt, tato data zatím nemají dostatečnou váhu, aby se stejně jako glykemie i lipidy staly primárním farmakologickým cílem léčby této komplikace diabetu. Např. současné stanovisko ADA konkrétní možnosti podávání hypolipidemik v prevenci a léčbě diabetické neuropatie vůbec nezmiňuje [73].

Diabetická noha

Diabetická noha je důsledkem kombinovaného makrovaskulárního i mikrovaskulárního postižení, s variabilním podílem ischemické choroby dolních končetin a diabetické neuropatie [74]. Podle některých zpráv má asi 50 % nemocných primární neuropatii, 20 % má primárně ischemické postižení a u 30 % nelze odlišit, zda byla primární ischemie či neuropatie [75]. Podíl abnormálních hladin lipidů jako možných rizikových faktorů se nabízí. Nicméně výsledky různých studií (většinou zahrnujících malé množství pacientů) nejsou zcela jednoznačné. Asi nejvýznamnější je výsledek metaanalýzy 4 studií (s celkovým počtem 458 účastníků), která určila, že nezávislým faktorem asociovaným s rizikem rozvoje diabetické nohy, je nízká hodnota HDL-C [76]. Ostatní zařazené lipidové parametry, tedy celkový cholesterol, LDL-C a TG, s rizikem asociovány nebyly. Také další prospektivní studie ukázala, že HDL-C je nejen nezávislým prediktorem pro riziko amputace dolní končetiny, ale také pro úmrť vzniklé v souvislosti s diabetickou nohou [77]. Vysvětlení této závislosti zřejmě spočívá v protizánětlivém a antioxidačním působení HDL, navíc se může uplatnit i jeho antimikrobiální efekt. HDL částice jsou schopny vázat lipopolysacharidy (LPS), které jsou součástí zevní membrány gramnegativních bakterií a představují jeden z hlavních faktorů jejich virulence. Komplex HDL-LPS je odstraněn pomocí scavengerových receptorů, což je provázeno inhibicí produkce cytokinů a potlačením prozánětlivé odpovědi [78]. Je možná i opačná závislost, že se diabetická ulcerace podílí na poklesu HDL-C. Podle některých prací právě hladina HDL-C odráží nejlépe nutriční stav a schopnost bránit se infekci u hospitalizovaných jedinců a má větší prognostický význam než celkový cholesterol, LDL-C či TG [77].

Nemocní s diabetickou nohou představují skupinu jedinců s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem a hypolipidemická léčba je u nich primárně indikována k redukci makrovaskulárních komplikací. Statiny vedou k významnému poklesu kardiovaskulární mortality těchto nemocných, a to bez ohledu na typ ulcerace [75,79]. Ovšem efekt na hojení, ovlivnění progresu ulcerace, či na redukci počtu amputací dolních končetin je jen malý, nebo marginální [74]. Největší prospěch z léčby statiny měli nemocní s ischemickou chorobou dolních končetin [80,81]. Již byl zmíněn pozitivní vliv fenofibrátu na redukci nízkých

amputací ve studii FIELD [71]. Kromě neuroprotektivního působení [82] se mohla uplatnit i jeho schopnost stimulat diferenciaci a proliferaci keratinocytů a dosáhnout tak zlepšení epidermální bariéry [83]. Přestože někteří autoři doporučují fibráty u nemocných s dominujícími neuropatickými ulceracemi [74], aktuální stanovisko ADA k péči o diabetickou nohu tuto léčbu nezmiňuje [84].

Závěr

Mikrovaskulární komplikace nejsou hlavní příčinou zvýšené mortality diabetiků. Přesto představují závažný zdravotní problém. Jsou spojeny s vysokou morbiditou nemocných, mnohdy vedou k jejich invaliditě a na jejich léčbu jsou vynakládány nemalé finanční prostředky. Tyto komplikace jsou pro diabetes specifické. Jejich dominantním etiologickým faktorem je chronická hyperglykemie, která spouští řadu patogenetických mechanismů vedoucích v konečném důsledku k oxidačnímu stresu a poškození cévních mikrostruktur. Diabetická dyslipidemie je jedním z faktorů, které se mohou na vzniku a progresi mikroangiopatického postižení spolupodílet. Zejména intracelulární kumulace mastných kyselin (lipotoxicita), hromadění oxidovaných a glykovaných LDL částic a jejich lipoperoxidace napomáhají oxidačnímu stresu a stimulují zánětlivou odpověď. Nízká hladina HDL-C a přítomnost dysfunkčních HDL částic navíc přispívají ke snížené antioxidační a protizánětlivé kapacitě tkání. Makrovaskulární postižení vedoucí k tkáňové ischemii pak může celou situaci nadále zhoršovat.

Hypolipidemická léčba je podávána v první řadě s cílem redukovat aterosklerotický proces a navodit pokles kardiovaskulárních příhod, které nejvíce ovlivňují kardiovaskulární i celkovou mortalitu nemocných s diabetem. Za tímto účelem je dle aktuálně platných evropských doporučení indikována u všech nemocných s diabetem starších 40 let a u mladších v případě vysokého kardiovaskulárního rizika daného kumulací rizikových faktorů, nebo právě přítomností mikrovaskulárních komplikací [85]. V současné době je léčba (primárně statiny, ev. v kombinaci s ezetimibem a PCSK9 inhibitory) zaměřena v první řadě na snížení hladin LDL-C. V druhé řadě bychom u diabetiků měli dosáhnout i cílových hodnot pro non-HDL-C a apoB [24]. Příznivé ovlivnění mikrovaskulárních komplikací léčbou hypolipidemiky není na rozdíl od těch makrovaskulárních tak jednoznačně dokumentované. Pozitivní efekt mohou v některých případech hrát i nelipidové účinky léků, což dokládá případ diabetické retinopatie, u níž by dle některých současných doporučení měla být zvážena i léčba fibráty [56]. Někteří autoři doporučují přidání fibrátů i v případě neuroischemických ulcerací u nemocných s diabetickou nohou [74]. Jsou nutná další klinická hodnocení, abychom poznali, zda i některá nová hypolipidemika (např. PCSK9 inhibitory) budou mikrovaskulární komplikace diabetu také pozitivně ovlivňovat.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892) – 87–62.

Literatura

1. Vrablík M, Tůmová E. Metabolizmus cholesterolu u pacientů s diabetem mellitus 2. typu. *Vnitř Lék* 2016; 62(3): 189–194.
2. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P et al. Diabetes dyslipidemia. *Diabetes Ther* 2016; 7(2): 203–219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0167-x>>.
3. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 2014; 63(12): 1469–1479. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.010>>.
4. Xiao C, Dash S, Morgantini C et al. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes* 2016; 65(7): 1767–1778. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db16-0046>>.
5. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 2015; 58(5): 886–899. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>>.
6. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem* 2017. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11010-017-3165-z>>.
7. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(1): 48–60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.124>>.
8. Zeadin MG, Petlura CI, Werstuck GH. Molecular mechanisms linking diabetes to the accelerated development of atherosclerosis. *Can J Diabetes* 2013; 37(5): 345–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2013.06.001>>.
9. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(4): 546–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.183480>>.
10. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa09303291401>>.
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.
14. Bouček P. Diabetická nefropatie/diabetická onemocnění ledvin. *Vnitř Lék* 2013; 59(3): 201–203.
15. Stadler K, Goldberg IJ, Susztak K. The evolving understanding of the contribution of lipid metabolism to diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2015; 15(7): 40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0611-8>>.
16. Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. Lipids and diabetic renal disease. *Curr Diab Rep* 2005; 5(6): 445–448.
17. Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M et al. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Investig* 2017; 8(1): 6–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12533>>.
18. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314(7083): 783–788.
19. Hovind P, Rossing P, Tarnow L et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 911–916.
20. Altemtam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5): 1847–1854. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr561>>.
21. Chang YH, Chang DM, Lin KC et al. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(8): 751–757. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2012.05.005>>.
22. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171(5): 412–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.16>>.
23. Morton J, Zoungas S, Li Q et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2201–2206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0306>>.
24. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
25. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American Association of clinical endocrinologist and American College of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1–87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>>.
26. Wanner C, Krane V, März W et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353(3): 238–248. Erratum in *N Engl J Med* 2005; 353(15):1640.
27. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. [AURORA Study Group]. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1450.
28. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. [SHARP Investigators]. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181–2192. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)>.
29. Shen X, Zhang Z, Zhang X et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2016; 15(1): 179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0350-0>>.
30. Qin X, Dong H, Fang K et al. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(6). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2901>>.
31. Su X, Zhang L, Lv J et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(6): 881–892. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.016>>.
32. Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W et al. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132970. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132970>>.
33. Major RW, Cheung CK, Gray LJ et al. Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(5): 732–739. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.07460714>>.
34. Jun M, Zhu B, Tonelli M et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(20): 2061–2071. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.049>>.
35. Davis TM, Ting R, Best JD et al. [Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators]. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54(2): 280–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1951-1>>.
36. Wanner C, Tonelli M. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members]. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85(6): 1303–1309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.31>>.

37. Pavlakou P, Liberopoulos E, Dounousi E et al. PCSK9 in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2017; 49(6): 1015–1024. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-017-1505-2>>.
38. Modjtahedi BS, Bose N, Papakostas TD et al. Lipids and Diabetic Retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2016; 31(1–2): 10–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/08820538.2015.1114869>>.
39. Klein BE, Moss SE, Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98(8): 1261–1265.
40. Kissebah AH, Kohner EM, Lewis B et al. Plasma-lipids and glucose/insulin relationship in non-insulin-requiring diabetics with and without retinopathy. *Lancet* 1975; 1(7916): 1104–1108.
41. Chew EY, Klein ML, Ferris FL et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(9): 1079–1084.
42. Klein BE, Myers CE, Howard KP et al. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(5): 503–510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5108>>.
43. Cetin EN, Bulgu Y, Ozdemir S et al. Association of serum lipid levels with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2013; 6(3): 346–349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.17>>.
44. Morton J, Zoungas S, Li Q et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2201–2206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0306>>.
45. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE et al. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 yr of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study I. *Diabetes Care* 1990; 13(7): 741–747.
46. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 1995; 102(4): 647–661.
47. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(2): 233–252.
48. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(11): 2883–2892.
49. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* 2014; 129(9): 999–1008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002529>>.
50. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT et al. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. *Diabetes Care* 2011; 34(2): 474–479. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0793>>.
51. Hu A, Luo Y, Li T et al. Low serum apolipoprotein A1/B ratio is associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(7): 957–962. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00417-011-1855-x>>.
52. Pelikánová T. Diabetická retinopatie: patogeneze a terapeutické implice. *Vnitř Lék* 2016; 62(7–8): 620–628.
53. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. [FIELD study investigators]. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9600): 1687–1697. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61607-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61607-9)>.
54. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. [ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group]. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 233–244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>>. Erratum in *N Engl J Med* 2011; 364(2): 190. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2458.
55. Sharma N, Ooi JL, Ong J et al. The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. *Aust Fam Physician* 2015; 44(6): 367–370.
56. Solomon SD, Chew E, Duh EJ et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(3): 412–418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2641>>. Erratum in Erratum. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 412–418. Erratum. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 412–418.
57. Ioannidou E, Tseriotis VS, Tziomalos K. Role of lipid-lowering agents in the management of diabetic retinopathy. *World J Diabetes* 2017; 8(1): 1–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v8.i1.1>>.
58. Tuuminen R, Sahanne S, Loukovaara S. Low intravitreal angiopoietin-2 and VEGF levels in vitrectomized diabetic patients with simvastatin treatment. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(7): 675–681. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/aos.12363>>.
59. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(11): 894–900. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70173-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70173-1)>.
60. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. [CARDS investigators]. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685–696.
61. Collins R, Armitage J, Parish S et al. [Heart Protection Study Collaborative Group]. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005–2016.
62. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud* 2015; 12(1–2): 48–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2015.12.48>>.
63. Perez-Matos MC, Morales-Alvarez MC, Mendivil CO. Lipids: A Suitable Therapeutic Target in Diabetic Neuropathy? *J Diabetes Res* 2017; 2017:6943851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2017/6943851>>.
64. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. [EURODIAB Prospective Complications Study Group]. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 341–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032782>>.
65. Wiggins TD, Sullivan KA, Pop-Busui R et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58(7): 1634–1640. <<http://dx.doi.org/10.2337/db08-1771>>.
66. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2013; 27(5): 436–442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.04.003>>.
67. Cho YN, Lee KO, Jeong J et al. The role of insulin resistance in diabetic neuropathy in Koreans with type 2 diabetes mellitus: a 6-year follow-up study. *Yonsei Med J* 2014; 55(3): 700–708. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2014.55.3.700>>.
68. Davis TM, Yeap BB, Davis WA et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008; 51(4): 562–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0919-2>>.
69. Hernández-Ojeda J, Román-Pintos LM, Rodríguez-Carrizalez AD et al. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 401–407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.565500>>.
70. Villegas-Rivera G, Román-Pintos LM, Cardona-Muñoz EG et al. Effects of Ezetimibe/Simvastatin and Rosuvastatin on Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 756294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/756294>>.
71. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. [FIELD study investigators]. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9677): 1780–1788. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)>.

72. Simó R, Simó-Servat O, Hernández C. Is fenofibrate a reasonable treatment for diabetic microvascular disease? *Curr Diab Rep* 2015; 15(5): 24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0599-0>>.

73. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 136–154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2042>>.

74. Antonoglou C, Papanas N, Maltezos E. Lipid-lowering therapy in the diabetic foot: seeing the whole iceberg and not just the tip. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12(5): 745–750.

75. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 1995; 18(2): 216–219.

76. Pei E, Li J, Lu C et al. Effects of lipids and lipoproteins on diabetic foot in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014; 28(4): 559–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.002>>.

77. Ikura K, Hanai K, Shinjyo T et al. HDL cholesterol as a predictor for the incidence of lower extremity amputation and wound-related death in patients with diabetic foot ulcers. *Atherosclerosis* 2015; 239(2): 465–469. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.006>>.

78. Murch O, Collin M, Hinds CJ et al. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med* 2007; 33(1): 13–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0432-y>>.

79. Young MJ, McCordle JE, Randall LE et al. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995–2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2143–2147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1242>>.

80. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD000123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000123.pub2>>.

81. Paraskevas KI, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Statins and noncardiac vascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(4): 392–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e328353add9>>.

82. Deplanque D, Gelé P, Pétrault O et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation as a mechanism of preventive neuroprotection induced by chronic fenofibrate treatment. *J Neurosci* 2003; 23(15): 6264–6271.

83. Fazio S, Linton MF. Fenofibrate and risk of minor amputations in diabetics. *Lancet* 2009; 373(9677): 1740–1741. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60959-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60959-4)>.

84. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): S88–S98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-S013>>. Erratum in Erratum. Microvascular Complications and Foot Care. Sec. 10. In Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2017; 40(7):986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-er07c>>.

85. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [Authors/Task Force Members]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

✉ david.karasek@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 8. 11. 2017

Přijato po recenzi 5. 1. 2018

ESVM & ANGIO 2018

4. kongres Evropské společnosti vaskulární medicíny
a 43. Angiologické dny

Praha, 18. – 20. 3. 2018

Informace a registrace www.angiology.cz