

Hypolipidemika a diabetes mellitus

V. Bláha, E. Mistrík

Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Souhrn: Pacienti s diabetes mellitus (DM) patří mezi jedince s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Hodnoty absolutního kardiovaskulárního rizika jsou zde vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE. Recentní randomizované klinické studie prokázaly u pacientů s diabetes mellitus benefit a bezpečnost agresivnějšího snižování LDL-cholesterolu. Redukce výskytu kardiovaskulárních příhod a ischemických cévních příhod mozkových byly prokázány také v řadě podskupin diabetické populace, včetně nemocných s diabetes mellitus 1. typu. Patologická kombinace několika poruch lipidogramu a snaha o dosažení cílových hodnot krevních lipidů často vyžaduje léčbu kombinací hypolipidemik s různým mechanismem účinku. Reziduální kardiovaskulární riziko zůstává však u řady pacientů zvýšené i při léčbě statiny. Proto je dalším cílem – vedle dosažení náležitých hodnot LDL – snaha zvýšit HDL-cholesterol pomocí dalších hypolipidemik v rámci kombinované hypolipidemické terapie. Benefit z léčby preparátem typu cholesterol-ester-transfer-protein-inhibitoru byl bohužel provázen závažnými nežádoucími účinky, nicméně další preparáty – zejména fenofibrát, agonisté peroxisome-proliferator-activator-receptor (PPAR) γ (pioglitazon) a deriváty kyseliny nikotinové mohou přinést pacientům dodatečný prospěch k základní léčbě statiny.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – dyslipidemie – hypolipidemická terapie – kardiovaskulární riziko – ateroskleróza

Hypolipidemic drugs and diabetes mellitus

Summary: Diabetes mellitus associates with high cardiovascular risk. The absolute values of cardiovascular risk tend to be even higher than as calculated from the SCORE tables. Recent randomized clinical trials have shown evidence of benefit and safety of more intensive LDL-cholesterol lowering in patients with diabetes and established cardiovascular disease supporting guidelines for a more intensive LDL goal of therapy. A recent meta-analysis has confirmed benefit on major coronary events and ischaemic stroke in many diabetic patient subgroups, including those with type 1 disease. The pathological combination of several lipoprotein metabolism abnormalities and the need to reach lipoprotein goals need combination therapy of hypolipidemic drugs with different mechanisms of action. Despite statin treatment, cardiovascular disease residual risk remains high. After LDL the next lipoprotein goal is to increase HDL. Although there has been disappointment with the first cholesterol-ester-transfer-protein-inhibitor, there is encouraging evidence that increasing HDL with the peroxisome-proliferator-activator-receptor (PPAR) γ agonist, pioglitazone and nicotinic acid derivatives may contribute beyond statin therapy.

Key words: diabetes mellitus type 2 – dyslipidaemia – hypolipidemic treatment – cardiovascular risk – atherosclerosis

Úvod

Nejdůležitější příčinou vystupňované morbidity a mortality diabetiků jsou onemocnění spojená s akcelеровanou aterosklerózou. Pacienti se symptomatickým kardiovaskulárním onemocněním trpí navíc často pre- nebo již rozvinutým diabetem. Recentní analýza přežívání diabetiků po prodělaném infarktu myokardu porovnávala kohortu pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu v roce 1995 a 2003. Výsledky prokázaly, že u pacientů s diabetem i bez něj došlo ke snížení časné mortality, ale při hodnocení dlouhodobých výsledků byl zaznamenán profit pouze ve skupině pacientů bez diabetu [1]. Klinický imperativ vedl k ustavení důležité aktivity – Joint Task Force mezi European Society of Cardiology a European Society of the Study of Diabetes, se snahou vytvořit doporučení pro

širokou zainteresovanou obec diabetologů, kardiologů, angiologů a internistů-lipidologů s cílem zlepšit diagnostiku a léčbu milionu nemocných trpících kardiovaskulárním onemocněním a diabetem a také s cílem zavést opatření k prevenci kardiovaskulárních onemocnění této vysoce rizikové skupiny [2].

Diabetická dyslipidemie a aterogenní triáda

Patofyziologickým podkladem diabetické dyslipidemie je zejména inzulinová rezistence. Na inzulin rezistentní tukové buňky ve zvýšené míře uvolňují uložené triglyceridy, a proto dochází ke zvýšení koncentrace volných mastných kyselin v cirkulaci. Tento fenomén je společný pro obézní a neobézní pacienty s inzulinovou rezistencí a diabetiky 2. typu. Mastné kyseliny jsou ve

zvýšené míře vychytávány játry, kde jsou z nich resyntetizovány triglyceridy a po vazbě na apolipoprotein (apo) B uvolňovány do oběhu v podobě VLDL (very low density lipoprotein). Výsledným stavem je zvýšení počtu VLDL částic a koncentrace triglyceridů v plazmě. Při současném zvýšení VLDL v plazmě a normální aktivitě plazmatického cholesterol-ester-transfer-proteinu (CETP) jsou VLDL triglyceridy směňovány s HDL-cholesterolem. To znamená, že VLDL partikule poskytne molekulu triglyceridů do HDL částice, a naopak získá jednu molekulu cholesterol-esteru z HDL. Důsledkem těchto procesů je vznik:

- o cholesterol obohacených VLDL remnantních partikulí, které jsou více aterogenní
- o triglyceridy obohacených a o cholesterol ochuzených HDL částic

Triglyceridy bohaté HDL částice dále podléhají modifikaci včetně hydrolyzy triglyceridů, nejspíše jaterní lipázou, což vede k disociaci strukturálně důležitého proteinu apo A-I. Volný apo A-I v plazmě je odstraňován (zejména ledvinami) rychleji než apo A-I asociovaný s HDL částicí. Proto dochází k redukci HDL-cholesterolemie. Dále vznikají malé denzní LDL částice. Zvýšená koncentrace VLDL triglyceridů v přítomnosti CETP podporuje výměnu triglyceridů do LDL za LDL-cholesteryl-ester. Na triglyceridy bohaté LDL podléhá hydrolyze jaterní lipázou nebo lipoproteinovou lipázou, a vznikají „small, dense“, o cholesterol ochuzené a celkově o lipidovou komponentu ochuzené změněné LDL částice.

Dylipidemie typická pro pacienty s DM 2. typu proto zahrnuje tzv. **aterogenní triádu**, tj. zvýšenou koncentraci triglyceridů, snížení HDL-cholesterolu a zvýšení malých denzních LDL. Tyto částice jsou potom více aterogenní, protože jsou více náchylné k oxidativní modifikaci a snáze penetrují endotelem tepenné stěny. Konformační změny apo B vedou následně ke snížení afinity LDL částic k LDL receptoru, a tudíž prodlužují jejich eliminaci. Hypertriglyceridemie je spojena s akumulací remnantních chylomikronů, které jsou aterogenní, a remnantních VLDL, které jsou také aterogenní. Hypertriglyceridemie generuje malé denzní LDL a vede ke snížení HDL [3].

Snížení LDL-cholesterolemie

Statiny mají významnou úlohu v primární i sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) a ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) [1]. Data z randomizovaných kontrolovaných studií poskytují dostatečné důkazy pro pozitivní účinek léčby statiny v řadě různých podskupin pacientů včetně těch, kteří se léčili pro DM. Analýza podskupin v sekundárně preventivních studiích poukázala na srovnatelný prospěch z léčby u DM i u jedinců bez DM. Co je ale především klinicky významné a v současné době často dis-

kutované, je tzv. **reziduální kardiovaskulární riziko** u diabetiků. Např. reziduální riziko diabetiků s ICHS ve studii Heart Protection Study (HPS) [4], kde byli pacienti léčeni simvastatinem v dávce 40 mg/den, bylo významně vyšší než ve skupinách pacientů s ICHS, ale bez DM, kteří byli léčeni pouze placebem. Relativně novým patofyziologickým aspektem DM je **snížení absorpce cholesterolu ve střevě a vystupňovaná syntéza v játrech** [5]. Léčba statiny v tomto světle nabývá na významu.

Metaanalýza Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) srovnávala celkem 14 statinových studií, ve kterých bylo léčeno celkem více než 90 000 pacientů. Autoři potvrzovali pravidlo čím níže, tím lépe – totiž čím větší redukce LDL-cholesterolemie bylo dosaženo, tím nastal větší prospěch z léčby. Následné studie s agresivnější léčbou statiny toto pravidlo opakovaně potvrzují [6]. V podskupině diabetiků ve studii Treat to New Targets (TNT) vedla léčba atorvastatinem 80 mg/den k 25% redukci rizika velkých kardiovaskulárních (KV) příhod (0,75; 0,58–0,97; $P = 0,026$) oproti léčbě atorvastatinem 10 mg/den, kde činilo absolutní snížení rizika 4,1% [7]. Další analýzy podskupin diabetické populace sledovala KV **riziko pacientů s chronickým onemocněním ledvin** [8]. Ze studie TNT byly výsledky testů renálních funkcí k dispozici u celkem 9 656 pacientů. Z tohoto počtu se vyčlenilo celkem 3 107 jedinců s chronickým onemocněním ledvin, definovaným snížením glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m², včetně 546 diabetiků. Při následném sledování s mediánem 5 let došlo u 351 pacientů (11,35%) s chronickým onemocněním ledvin ke vzniku velkých KV příhod, zatímco u pacientů s normální glomerulární filtrací bylo zaznamenáno 561 (8,6%) velkých KV příhod [hazard ratio (HR) 1,35; 95% confidence interval (CI) 1,18–1,54; $P < 0,0001$]. U jedinců s chronickým onemocněním ledvin vedla agresivnější léčba atorvastatinem k redukci výskytu velkých KV příhod o 32% (hazard ratio

0,68; 95% CI 0,55–0,84; $P = 0,0003$) [8].

Další vývoj zaznamenal názor na **cílové hodnoty** v léčbě LDL-cholesterolemie u DM. Data z recentních sekundárně preventivních studií u diabetiků vedla ke vzniku nových doporučení, zaměřených na agresivnější léčbu a dosahování přísnějších cílů. National Cholesterol Education Programme doporučuje cílovou hodnotu LDL-cholesterolemie méně než 1,8 mmol/l [9]. Stejná doporučení přijala iniciativa Joint task force European Society of Cardiology a European Association for the Study of Diabetes [2]. Průlomem v našich znalostech o primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění diabetiků byla data ze studií Heart Protection Study (HPS) a Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) – první studie se specifickou populací pacientů s DM 2. typu. Studie **HPS** sledovala 2 912 diabetiků (převážně 2. typu) ve věku 40–80 let s nelačnou cholesterolemií více než 3,5 mmol/l a bez KV onemocnění [4]. Složeným primárním cílem studie byly koronární mortalita, nonfatální infarkt myokardu, revaskularizace a CMP. Simvastatin v dávce 40 mg/den snížil LDL-cholesterol o 0,9 mmol/l oproti placebu a vedl k relativnímu snížení KV rizika o 33%, $p = 0,0003$. Výsledný efekt byl nezávislý na výchozím lipidogramu, trvání diabetu, kontrole glykemie a věku. Autoři studie dokonce doporučili léčbu statinem jako rutinní součást léčby všech diabetiků s dostatečně zvýšeným KV rizikem, nezávisle na tom, jaké mají iniciální hodnoty koncentrace cholesterolu v séru. Ve studii **CARDS** bylo sledováno 2 838 pacientů s DM 2. typu, ve věku 40–75 let a bez KV onemocnění, ale s alespoň jedním dalším rizikovým faktorem, jako je hypertenze, kouření cigaret, retinopatie a albuminurie. Pacienti byli léčeni atorvastatinem 10 mg/den nebo placebem [10]. Vylučovacími kritérii byly: vstupní LDL-cholesterol > 4,14 mmol/l, vstupní triglyceridemie byla naopak tolerována až do 6,78 mmol/l. Primárními cíly

studie bylo sledování doby do vzniku akutní KV příhody, revaskularizace nebo CMP. Studie však byla ukončena o 2 roky dříve: atorvastatin redukoval LDL-cholesterol o 40 % ve srovnání s placebem, tj. došlo k absolutnímu snížení o 1,2 mmol/l; a toto snížení bylo spojeno se snížením relativního rizika v primárním cíli studie o 37 % (95% CI -52 až -17, $p = 0,001$), tj. došlo k absolutnímu výskytu první příhody u 83 pacientů (1,54 na 100 pacientů a rok) vs u 127 pacientů (2,46 na 100 pacientů a rok). Celková mortalita nebyla primárním cílem studie, ale došlo k jejímu snížení o 27 % ($p = 0,059$). Pozitivní vliv léčby atorvastatinem se uplatňoval nezávisle na výchozí koncentraci lipidů, věku, trvání DM, kompenzaci DM, systolickém krevním tlaku, kouření nebo albuminurii. Ke snížení výskytu první KV příhody došlo tedy u pacientů bez extrémně zvýšených hodnot LDL-cholesterolu (průměrné vstupní hodnoty 3 mmol/l) [10]. Kromě toho se pozitivní vliv léčby statinem projevil již po 18 měsících terapie [11]. Následné post hoc analýzy potvrdily pozitivní vliv léčby statinem u 1 129 diabetiků starších 65 let (průměrný věk 69 let), protože došlo ke snížení relativního rizika výskytu první velké KV příhody o 38 % (95% CI -58 až -8), $p = 0,017$ vs snížení o 37 % (95% CI -57 až -7), $p = 0,019$ ve skupině mladších nemocných. Absolutní snížení rizika bylo u starších pacientů 3,95 % vs 2,7 % u mladších, tyto výsledky však nedosáhly statistické významnosti (95% CI -2,8–5,3 %, $p = 0,546$) [12].

Význam léčby statiny u pacientů s **DM 1. typu**, u **žen**, **starších pacientů**, dopad na **celkovou mortalitu**, význam pro pacienty s **renální insuficiencí** a **hypertenzí**, relativně nízkým LDL-cholesterolem, HDL-cholesterolem a zvýšením triglyceridemie – toto vše bylo hodnoceno skupinou Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators [13]. Tato práce hodnotila celkem 14 randomizovaných studií se statiny v souboru 18 686 diabetiků, kteří prodělali 3 247 velkých KV příhod (infarkt

myokardu, úmrtí na KV onemocnění, CMP a revaskularizaci) a kteří byli sledováni průměrně 4,3 let. Pacienti s DM byli srovnáváni se skupinou 71 370 nediabetiků. Většina pacientů měla DM 2. typu, nicméně 1 466 jedinců se léčilo pro DM 1. typu. U diabetiků došlo ke snížení výskytu velkých KV příhod o 21 % [relativní risk (RR) 0,79; 99% CI 0,72–0,86; $p < 0,0001$] na každý 1 mmol/l snížení LDL-cholesterolu. To jsou prakticky podobné výsledky jako u nediabetiků. Došlo ke snížení celkové mortality o 9 % (0,91; 0,82–1,01; $p = 0,02$) a k významnému snížení KV mortality. Pro primární prevenci jsou velmi cenné údaje o 27% snížení výskytu velkých KV příhod (0,73; 0,66–0,82) u diabetiků bez KV onemocnění. Podobný pozitivní účinek měla léčba statiny také ve skupině diabetiků 1. typu (0,79; 0,62–1,01), a pozitivní vliv byl prokazatelný nezávisle na pohlaví, věku, BMI, krevním tlaku, kouření, renálním onemocnění a vstupním lipidogramu. Výsledný absolutní pozitivní vliv léčby statiny je podmíněn zejména absolutním snížením LDL-cholesterolu [13]. Pro praxi je také důležité, že tolerance léčby statiny a jejich bezpečnostní profil byl vynikající [14].

Zvýšení HDL-cholesterolemie

Nízký **HDL-cholesterol** je považován za významný nezávislý prediktor kardiovaskulárních onemocnění, nezávisle na LDL-cholesterolu. Původní pozorování pocházejí z dnes již klasické studie Framingham Heart Study [15]. V současné době máme k dispozici zejména data z epidemiologických studií, chybí prospektivní randomizované studie o vztahu snížení HDL-cholesterolu a KV riziku. Na základě výsledků metaanalýzy čtyř velkých prospektivních studií (Framingham Study, Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study, Coronary Primary Prevention Trial and Multiple Risk Factor Intervention Trial) bylo prokázáno, že každé snížení plazmatické hodnoty HDL-cholesterolu o 1 mmol/l je spojeno s 2–3% zvýšením rizika ischemické

choroby srdeční (ICHs), nezávisle na ostatních rizikových faktorech [16]. Proto je u diabetiků vedle snahy kontrolovat LDL-cholesterolemii dalším cílem – ve snaze redukovat KV riziko – zvyšování HDL-cholesterolemie. Vztah mezi HDL a KV rizikem přetrvává i u pacientů léčených **statiny**. Pacienti, kteří ve studii **TNT** dosáhli snížení LDL-cholesterolemie pod 1,8 mmol/l a zároveň patřili k nejvyšší kvintile ohledně koncentrace HDL-cholesterolu, měli signifikantně nižší riziko ve srovnání s nemocnými v nejnižší kvintile [17]. Metaanalýza 23 studií sledovala reprezentativní soubor nemocných včetně diabetiků [18]. Prokázala, že k nejvýznamnější redukci KV rizika dochází při současném snížení LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu. Autoři vyslovili názor, že snížení LDL-cholesterolu o 40 % v kombinaci se zvýšením HDL-cholesterolu o 30 % vede k asi 70% snížení KV rizika. Podobné závěry přinesly i studie, které hodnotily progresi a event. regresi aterosklerotických změn pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) [19]. Post hoc analýzy 4 studií hodnotily celkem 1 455 pacientů (a z toho asi 20% diabetiků) léčených statiny po dobu 18–24 měsíců. Zvýšení HDL-cholesterolu o více než 7,5% bylo nezávislým signifikantním prediktorem regrese koronárních aterosklerotických změn. Velká očekávání nenaplnila studie Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (**ILLUMINATE**). Léčba **torcetrapibem** – **inhibitorem cholesterol-ester-transfer-proteinu (CETP)** vedla ke zvýšení HDL-cholesterolu o 60–100% a k současnému snížení LDL-cholesterolu o 20% [20]. Studie **ILLUMINATE** sledovala 15 067 pacientů s vysokým KV rizikem, včetně více než 40% diabetiků [21]. Pacienti byli léčeni torcetrapibem s atorvastatinem nebo atorvastatinem samostatně. Léčba torcetrapibem vedla ke zvýšení HDL-cholesterolu o 72,1% a ke snížení LDL-cholesterolu o 24,9% za 1 rok. Bohužel, studie byla předčasně ukončena pro signifikantní zvýšení cel-

kové mortality (hazard ratio 1,58; 95% CI 1,14–2,19; $p = 0,006$). Příčinou bylo zvýšení krevního tlaku spojené s retencí sodíku, bikarbonátu a aldosteronu a se snížením kalemie. Tč. se nezdá, že by i ostatní látky z této skupiny měly podobné nežádoucí účinky na krevní tlak nebo aldosteron. Dále ovšem také nedokážeme přesně určit, zda má zvýšení HDL pomocí inhibice CETP antiaterogenní účinky [22]. Pokud totiž není zvýšení HDL-cholesterolu provázeno současně zvýšením apoproteinu A-1, mohou být vznikající částice HDL dokonce aterogenní [23].

Dalším léčivem, které vede ke zvyšování HDL-cholesterolu, ale přitom nemá negativní vliv na LDL-cholesterol, apoprotein B nebo počet LDL částic, je perorální antidiabetikum **pioglitazon** [24]. Vliv pioglitazonu na KV riziko u diabetiků 2. typu byl hodnocen ve třech studiích. Jednak to byla randomizovaná studie u pacientů s KV onemocněním [25] a dále pak dvě studie hodnotící progresi IMT (carotid intima media thickening) [26] a IVUS – obě studie porovnávali pioglitazon s glimepiridem [27]. Studie PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (**PROactive**) prokázala nesignifikanční snížení primárního cíle – periferních vaskulárních revaskularizací o 10%. Sekundární sledované cíle, tj. nefatální infarkt myokardu, KV úmrtí a CMP, se snížily statisticky významně, o 16% [25]. Studie Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation (**PERISCOPE**) prokázala, že léčba pioglitazonem vedla k zastavení progresu aterosklerózy (hodnoceno pomocí IVUS) oproti léčbě glimepiridem, kde došlo k progresi [27]. Zvýšení HDL bylo spojeno s pomalejší progresí IMT u diabetiků 2. typu také ve studii Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone (**CHICAGO**) [28].

Velmi účinným lékem ke zvyšování HDL-cholesterolu je kyselina nikotinová. V dávce do 2 g denně má relativně málo nežádoucích účinků včetně

potenciálního navození hypoglykemie. Ve vyšších dávkách, tj. 4–6 g/den, se však tyto nežádoucí účinky objevují [29]. Limitací k širšímu použití je také kožní flush, který je zprostředkován uvolňováním prostaglandinů. Nová léková forma ER (extended-release) by měla mít vylepšenou toleranci co do vzniku flushí. K dalšímu zlepšení má dojít současným podáváním selektivního antagonisty receptoru 1 pro prostaglandin D2 – laropirantu. Jeho podávání má být spojeno se sníženým výskytem kožní vazodilatace [30]. Nová léková forma má tak umožnit zvýšit toleranci kyseliny nikotinové a také zvýšení dávky tak, aby docházelo k signifikantnímu ovlivnění HDL-cholesterolu. Studie **HPS2-THRIVE** (www.ctsu.ox.ac.uk) (Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) má sledovat 20 000 mužů a žen ve věku 50–80 let s anamnézou infarktu myokardu, CMP nebo periferního vaskulárního onemocnění a má zahrnovat více než 7 000 diabetiků. Cílem studie je sledovat vliv léčby kyselinou nikotinovou s laropirantem, současně se statinem, na prevenci KV onemocnění. Další podobnou studií je **AIM-HIGH** (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/High triglyceride and Impact on Global Health health outcomes). Jedná se o sekundárně preventivní studii, která sleduje vliv monoterapie simvastatinem ve srovnání s kombinovanou léčbou (extended-release niacin plus simvastatin). Zařazení jsou pacienti s LDL < 2,1 mmol/l a je sledováno riziko KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu iCMPC nebo hospitalizace pro non-ST akutní koronární syndrom (www.aimhigh-heart.com).

Epidemiologické studie dále určily elevaci **triglyceridemie** za nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (KVO) [31,32]. Metaanalýza 29 prospektivních studií (262 525 jedinců včetně 10 158 s KVO), která porovnávala jedince v horní a dolní tercile triglyceridemie, prokázala odds ratio pro KVO 1,72 (95% CI 1,56–1,90),

tj. o 72% vyšší riziko KVO. K definitivnímu zhodnocení efektivity a rizika kombinované léčby fenofibrát-statin jsou nutné reprezentativní prospektivní studie. Odpověď by měla přinést data z lipidového ramene studie **ACCORD** (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), která zahrnuje 5 500 pacientů s diabetem 2. typu a která porovnává léčbu simvastatinem (20 mg denně) plus fenofibrátem (160 mg denně) nebo simvastatinem samostatně a která hodnotí vliv léčby na KV morbiditu a mortalitu [33]. Výsledná data ze studie ACCORD očekáváme v roce 2009. Pro posouzení efektu léčby fibráty je nutné zhodnotit také příslušné prospektivní klinické studie. Reprezentativních studií u diabetiků léčených fibrátem však není mnoho. Jednou z mála je studie **FIELD** (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), která hodnotila vliv fenofibrátu v dávce 200 mg denně u pacientů predominantně s diabetem 2. typu (78%) bez prokázaného KVO. Studie FIELD dokumentovala trend k redukci primárních cílů (úmrtí na ICHS nebo infarkt myokardu (IM) (o 11%) a dále ukázala statisticky významné snížení sekundárních cílů včetně všech KV příhod (o 11%, $p = 0,035$) [34].

Závěr

Léčba statiny vede u diabetiků vedle snížení LDL-cholesterolemie zejména k redukci KV rizika, nezávisle na vstupním lipidogramu. Agresivnější terapie přináší pacientům další prospěch a je důležitá zejména tam, kde přetrvává zvýšené reziduální riziko. Vedle LDL-cholesterolemie je dalším cílem v léčbě diabetické dyslipidemie snaha zvyšovat HDL-cholesterolemii, protože snížený HDL-cholesterol představuje důležitý KV rizikový faktor. Kombinační léčba hypolipidemiky přináší pro pacienty s DM a se zvýšeným KV rizikem prokazatelný a aditivní klinický benefit. Jedná se o nemocné s aterogenní dyslipidemií, u kterých nevedla klasická terapie k dosažení cílových hodnot lipi-

dogramu. Kombinace hypolipidemik vede ke korekci mnohočetných abnormalit lipidogramu současně. K základním statinům používáme fibráty, do úvahy připadají i nové lékové formy kyseliny nikotinové, pozitivní účinek má i léčba perorálními antidiabetiky typu pioglitazonu. Výběr příslušné kombinace hypolipidemik a sledování možného výskytu nežádoucích účinků, tolerance a compliance pacientů je nutností, zejména s ohledem na zvýšený výskyt lékových interakcí a vedlejších účinků kombinační léčby.

Poděkování

Práce byla podpořena projektem IGA MZ ČR NR/9259-3.

Literatura

1. Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995–2003. *Eur Heart J* 2007; 28: 540–545.
2. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2007; 9 (Suppl C): C3–C74.
3. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371: 1800–1809.
4. 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
5. Bláha V, Andrýs C, Šmahelová A et al. Effect of atorvastatin on soluble CD14, CD40 Ligand, sE- and sP-selectins and MCP-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to cholesterol turnover. *Pharmacol Res* 2006; 54: 421–428.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
7. Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below recommended levels in patients with diabetes and coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–1226.
8. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1448–1454.
9. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–732.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2005; 48: 2482–2485.
12. Neil HA, DeMicco DA, Luo D et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65–75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* 2006; 29: 2378–2384.
13. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
14. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–1790.
15. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707–714.
16. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
17. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
18. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 631–636.
19. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.
20. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350: 1505–1515.
21. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–2122.
22. Tall AR. CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2007; 356: 1364–1366.
23. Van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt M et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size and apolipoprotein A-1: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 634–642.
24. Betteridge DJ, Vergès B. Long-term effects on lipids and lipoproteins of pioglitazone versus glimepiride addition to metformin and pioglitazone versus metformin addition to sulphonylurea in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 2477–2481.
25. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
26. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-medial thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572–2581.
27. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561–1573.
28. Davidson M, Meyer PM, Haffner S et al. Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness progression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2008; 117: 2123–2130.
29. McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005; 65: 2719–2740.

30. Paolini JF, Mithchel YB, Reyes R et al. Effects of laropirant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidaemia. *Am J Cardiol* 2008; 101: 625–630.

31. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.

32. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P et al. Nonfasting triglycerides and risk of

myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.

33. Buse JB, Bigger JT, Byington RP et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21i–33i.

34. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular

events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: blaha@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 30. 1. 2009

www.mhwa.cz