

Dyslipidemie u kardio-reno-metabolického syndromu

David Karásek

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

Kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom je komplexní onemocnění vznikající vzájemnou interakcí metabolických poruch, kardiovaskulárního postižení a chronického onemocnění ledvin. Základním patogenetickým mechanismem je dysfunkce tukové tkáně vedoucí k inzulinové rezistenci, chronickému zánětu a vaskulární dysfunkci. Typickým laboratorním projevem je aterogenní dyslipidemie charakterizovaná hypertriglyceridemií, sníženým HDL-cholesterolem a zvýšeným zastoupením malých denzních LDL částic, často při jen mírně zvýšeném LDL-cholesterolu. Významné KV riziko představují zejména postprandiální lipoproteiny a remnantní cholesterol. Základem léčby dyslipidemie u KRM syndromu jsou režimová opatření zaměřená na redukci hmotnosti a zlepšení citlivosti na inzulin. Důležitou roli hraje terapie inkretinovými analogy. Pokud není dosaženo cílových hodnot lipidů, je indikována hypolipidemická léčba.

Klíčová slova: kardio-reno-metabolický syndrom, diabetes 2. typu, kardiovaskulární onemocnění, chronické onemocnění ledvin, hypolipidemika.

Dyslipidemia in cardio-reno-metabolic syndrome

Cardio-reno-metabolic (CRM) syndrome is a complex disease resulting from the interaction of metabolic disorders, cardiovascular impairment and chronic kidney disease. The basic pathogenetic mechanism is adipose tissue dysfunction leading to insulin resistance, chronic inflammation and vascular dysfunction. A typical laboratory manifestation is atherogenic dyslipidemia characterized by hypertriglyceridemia, reduced HDL-cholesterol and increased small dense LDL particles, often with only slightly increased LDL-cholesterol. Postprandial lipoproteins and residual cholesterol represent a significant cardiovascular risk. The basal therapy of dyslipidemia in CRM syndrome is focused on dietary measures aimed at weight loss and improvement of insulin sensitivity. Incretin analogue therapy plays an important role. If lipid target values are not achieved in this way, hypolipidemic drugs are indicated.

Key words: cardio-reno-metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular disease, chronic kidney disease, hypolipidemic drugs.

Úvod

Kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom představuje komplexní systémové poškození organismu vznikající na základě vzájemné interakce metabolických rizikových faktorů, chronického onemocnění ledvin a kardiovaskulárního (KV) postižení. Tyto procesy vedou k multiorgánové dysfunkci, která významně zvyšuje riziko závažných KV příhod a progresu renálního selhání (1). Kardio-reno-metabolické postižení se vyvíjí postupně, v průběhu řady let – od původně zdravého jedince vystaveného rizikovým faktorům až po pacienta s klinicky manifestními

onemocněními více orgánových systémů. Na základě přítomnosti rizikových faktorů a závažnosti klinických projevů lze rozlišit několik stadií KRM syndromu – viz tabulka 1.

Základním patogenetickým mechanismem vývoje KRM syndromu je nadměrná akumulace dysfunkční tukové tkáně, která spolu s ektopickým ukládáním tuku vede k rozvoji chronického zánětu, oxidativního stresu, inzulinové rezistence a vaskulární dysfunkce. Tyto změny jsou zpočátku asymptomatické a manifestují se převážně laboratorními odchylkami či nenápadnými klinickými příznaky, po nichž je nutné ak-

Tab. 1. Stádia a klinické projevy kardio-reno-metabolického syndromu (1)

Stadium 0: žádné rizikové faktory	Jedinci s normálním BMI a obvodem pasu, s normálním krevním tlakem, glykemií a normálním lipidovým profilem, bez CKD nebo KV postižení
Stadium 1: nadbytek dysfunkční tukové tkáně	Jedinci s nadváhou/obezitou, spojenou s břišní obezitou, nebo s přítomností dysfunkční tukové tkáně, bez dalších metabolických rizikových faktorů nebo CKD: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (nebo $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ u jedinců asijského původu), obvod pasu $\geq 88/102 \text{ cm}$ u žen/u mužů (nebo $\geq 80/90 \text{ cm}$ u žen/u mužů asijského původu), popř. s glykemií nalačno $5,6\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$ nebo HbA_{1c} mezi 39 a 46 mmol/mol
Stadium 2: metabolické rizikové faktory a CKD	Jedinci s dalšími metabolickými rizikovými faktory (hypertenze, hypertriglyceridemie $\geq 1,5 \text{ mmol/l}$), popř. kompletní metabolický syndrom, diabetes 2. typu) nebo CKD
Stadium 3: subklinické KV postižení	Subklinické aterosklerotické KV postižení nebo subklinické srdeční selhání u jedinců s nadměrnou/dysfunkční adipozitou, nebo s jinými metabolickými rizikovými faktory anebo CKD: Subklinické aterosklerotické KV postižení má být diagnostikováno průkazem kalcifikací koronárních tepen (koronární katetrizací/CT angiografií). Subklinické srdeční selhání má být diagnostikováno pomocí biomarkerů (NT-proBNP $\geq 125 \text{ pg/ml}$, hs-troponin T $\geq 14 \text{ ng/l}$ u žen a $\geq 22 \text{ ng/l}$ u mužů, hs-troponin I $\geq 10 \text{ ng/l}$ u žen a $\geq 12 \text{ ng/l}$ u mužů) nebo podle echokardiografických parametrů. Rizikovým ekvivalentem subklinického KV onemocnění je také velmi vysoké rizikové stadium CKD (4 nebo 5 podle klasifikace KDIGO), nebo vysoké předpokládané 10leté KV riziko.
Stadium 4: manifestní KV postižení (lze dále dělit na 4a: bez selhání ledvin a 4b: přítomno selhání ledvin)	Klinická manifestace KV onemocnění (ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, cévní mozková příhoda, onemocnění periferních tepen, fibrilace síní) u jedinců s nadměrnou/dysfunkční adipozitou, nebo s jinými metabolickými rizikovými faktory anebo CKD

BMI – body mass index; CKD – chronické onemocnění ledvin; KV – kardiovaskulární; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin A1C (stanovený podle IFCC); CT – výpočetní tomografie; NT-proBNP – N-terminální natriuretický propeptid typu B.

tivně pátrat. Klíčový je proto časný záchyt obezity, arteriální hypertenze, dyslipidemie a hyperglykemie, tedy základních komponent metabolického syndromu. Kumulace těchto rizikových faktorů akceleruje proces aterosklerózy, rozvoj myokardiální fibrózy a strukturální remodelaci srdce, což vede k manifestaci ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. Současně dochází k rozvoji chronického onemocnění ledvin, které dále potencuje poškození srdce a cév v rámci kardio-renálního syndromu. Neurohumorální aktivace a vzájemné patogenetické interakce mezi srdcem a ledvinami následně urychlují progresi multiorgánového postižení.

V posledních letech se koncepce KRM syndromu rozšiřuje o významnou patogenetickou roli jater, což vedlo k formulaci konceptu kardio-reno-hepato-metabolického syndromu (2, 3). Játra jsou zpočátku postižena steatózou, označovanou jako metabolicky asociované steatotické onemocnění jater (MASLD; stadium 1), později dochází k rozvoji zánětlivé složky – metabolicky asociované steatohepatitidy (MASH) s nízkým stupněm fibrózy (F0–F1; stadium 2). Další progresi může vést k pokročilé jaterní fibróze (F2–F3; stadium 3) a až k rozvoji cirhózy (stadium 4), která může být komplikována vznikem hepatocelulárního karcinomu. Játra však v rámci tohoto procesu nehrají pouze pasivní roli orgánu s ektopickou akumulací tuku a zdroje chronického zánětu. Nadprodukci volných mastných kyselin vykazují významné lipotoxické účinky na další orgány, zejména myokard, pankreas, ledviny a kosterní svalstvo. Sekrecí signálních molekul (hepatokinů) se aktivně podílejí na regulaci metabolických dějů a zvýšenou syntézou lipoproteinů přispívají k rozvoji aterogenní dyslipidemie, která představuje klíčový rizikový faktor aterosklerózy.

Dyslipidemie u KRM syndromu (aterogenní dyslipidémie)

Dyslipidemie u KRM syndromu úzce souvisí s viscerální akumulací tukové tkáně a rozvojem inzulinové rezistence, a proto je někdy označována jako inzulinorezistentní či diabetická dyslipidemie (4).

Nedostatečný účinek inzulinu v tukové tkáni vede k aktivaci lipolýzy a ke zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin (VMK). Ty nejsou dostatečně využívány ve svalové tkáni, a naopak se v nadbytku hromadí v játrech. Dalším významným zdrojem VMK jsou mastné kyseliny pocházející ze střeva, které se do jater dostávají prostřednictvím chylomikronů a jejich remnantů, stejně jako VMK vznikající de novo přímo v játrech. Volné mastné kyseliny slouží jako substrát pro syntézu triglyceridů (TG). Hyperinzulinémie navíc ovlivňuje expresi LDL receptorů v játrech. Zatímco normální fyziologické hladiny inzulinu mohou přechodně zvýšit aktivitu LDL receptorů, chronická hyperinzulinémie a inzulinová rezistence způsobují významnou dysfunkci receptorů (5, 6), což vede k jeho retenci v cévní řečišti a nedostatečnému potlačení endogenní syntézy v játrech. Kombinace zvýšené produkce TG a cholesterolu v hepatocytech vede k nadměrné syntéze lipoproteinů velmi nízké hustoty (VLDL). Tento proces, spolu se zpomaleným odstraňováním VLDL z cirkulace, způsobuje akumulaci velkých VLDL částic a manifestuje se hypertriglyceridemií (7, 8).

Zvýšené koncentrace TG jsou patrné zejména v postprandiálním období, kdy se k cirkulujícím VLDL přidávají chylomikrony a jejich remnanty. Remnantní lipoproteiny, které obsahují vysoký podíl cholesterolu, jsou na rozdíl od intaktních chylomikronů schopny pronikat do cévní stěny, kde indukují lokální zánětlivé reakce a poškození endotelu. Po uvolnění mastných kyselin a TG se cholesterol akumuluje v makrofázích a vede k tvorbě pěnových buněk. Z tohoto důvodu jsou remnantní lipoproteiny považovány za minimálně stejně aterogenní jako LDL částice (8, 9, 10, 11).

Postprandiální lipidemie je charakterizována zvýšením koncentrací TG a apolipoproteinu B-48 a úzce koreluje s inzulinovou rezistencí. Podle řady autorů představuje postprandiální hypertriglyceridemie – reflektující množství remnantních lipoproteinů (9, 10) – významnější KV rizikový faktor než elevace TG nalačno. K odhadu tohoto rizika lze využít stanovení tzv. remnantního cholesterolu, který se vypočítá jako: celkový cholesterol – (LDL-cholesterol + HDL-cholesterol). Remnantní

cholesterol představuje často opomíjený, avšak nezávislý rizikový faktor aterosklerózy a KV příhod (10, 11).

Zvýšená hepatální produkce TG-bohatých VLDL částic spolu s jejich sníženou periferní degradací vede ke vzniku malých denzních LDL (sdLDL), které se významně podílejí na iniciaci a progresi aterosklerózy. Důležitou roli hraje také cholesteryl-ester-transfer protein, jenž zprostředkovává přenos TG z VLDL na HDL a LDL. Tyto částice se tak obohacují TG a jsou následně vychytávány játry, kde se působením jaterní lipázy mění na menší, strukturálně a funkčně alterované HDL (přeměna HDL2 na HDL3) a sdLDL (6). Malé HDL částice (smHDL) podléhají rychlejšímu odbourávání z cirkulace, což narušuje reverzní transport cholesterolu. Navíc bývají často dysfunkční a vykazují prozánětlivé vlastnosti. Malé denzní LDL částice mají oproti běžným LDL výrazně vyšší aterogenní potenciál – jsou méně efektivně odstraňovány prostřednictvím LDL receptorů, jsou více náchylné k oxidaci a silněji aktivují zánětlivé procesy v cévní stěně. Současné studie poukazují i na význam dalších regulačních proteinů podílejících se na patofyziologii aterogenní dyslipidémie, zejména angiopoetin-like protein 3 (ANGPTL3) a apolipoprotein C-III (Apo C-III), které inhibují lipoproteinovou lipázu v játrech a tukové tkáni. Proteiny ANGPTL4 a ANGPTL8 jsou navíc pravděpodobně spojeny s rozvojem MASLD (4).

Výsledkem popsaných mechanismů je typický lipidový profil metabolického syndromu, charakterizovaný zvýšenými hladinami TG a sníženými koncentracemi HDL-cholesterolu (HDL-C). Celkový cholesterol bývá často jen mírně zvýšený, LDL-cholesterol (LDL-C) nemusí být zvýšen vůbec, avšak dochází ke kvalitativním změnám lipidového spektra, zejména ke zmnožení sdLDL částic. Základní triádu aterogenní dyslipidémie tak tvoří elevace TG, snížení HDL-C a zvýšený počet sdLDL. Tyto změny lze kvantifikovat zvýšením koncentrace apolipoproteinu B (apoB), který je hlavním strukturálním apolipoproteinem všech aterogenních lipoproteinů. Podobnou informaci poskytuje i non-HDL-cholesterol (non-HDL-C), definovaný jako rozdíl mezi celkovým cholesterolem a HDL-C, který reflektuje celkové množství cholesterolu obsaženého v aterogenních částicích. Stanovení apoB i výpočet non-HDL-C jsou jednoduché, rutinně dostupné metody umožňující přesnější hodnocení aterogenního rizika i u pacientů s normálními hladinami LDL-C (7, 12). Přehled dalších kvantitativních a kvalitativních změn lipidového spektra charakteristických pro aterogenní dyslipidémii je uveden v tabulce 2.

Léčba dyslipidemie u KRM syndromu

Léčba dyslipidemie u KRM syndromu by měla vycházet z jejích základních patogenetických mechanismů. Vzhledem k úzké vazbě na dysfunkční tukovou tkáň a inzulinovou rezistenci představují základ prevence i terapie především režimová opatření. Klíčovou roli hraje redukce tělesné hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity, úprava stravovacích návyků a důsledné nekuřáctví. Z dietních opatření je u většiny pacientů s KRM syndromem vhodná kalorická restrikce. Při snaze o redukci hmotnosti se doporučuje dieta se zvýšeným obsahem bílkovin (přibližně 30 % celkového energetického příjmu). Z hlediska snížení KV rizika se jako nejvhodnější jeví středomořská dieta nebo převážně rostlinná strava doplněná potravinami s vysokým obsahem nenasycených mastných kyselin, jako je olivový a řepkový olej, ořechy a ryby (1, 13). Ze stravy

by měly být vyloučeny sladkosti a slazené nápoje, včetně ovocných džusů. Doporučuje se rovněž snížení příjmu soli a maximální možná restrikce alkoholu, který nejen slouží jako substrát pro syntézu TG, ale i v malých dávkách zvyšuje krevní tlak a představuje významný „skrytý“ zdroj energie.

Redukce tělesné hmotnosti do 10 % vede ke zlepšení hyperglykemie, arteriální hypertenze i dyslipidemie. Významné snížení výskytu KV příhod je však spojováno až s dlouhodobou redukcí hmotnosti přesahující 10 %, zatímco pokles KV mortality byl pozorován zejména při redukci hmotnosti nad 15 % (14–16). Kromě režimových opatření lze k dosažení těchto cílů s výhodou využít farmakoterapii, zejména podávání gliflozinů a inkretinových analogů, případně zvážit bariatrickou chirurgii. Do popředí farmakoterapie KRM syndromu se dostávají obě zmíněné lékové skupiny pro svůj pleiotropní účinek, tedy schopnost současně ovlivnit více metabolických faktorů i klinických projevů.

Glifloziny kromě zlepšení kompenzace hyperglykemie mírně snižují tělesnou hmotnost, krevní tlak a příznivě ovlivňují některé složky smíšené dyslipidémie. Jejich využití je zásadní především u pacientů se srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin, a to i při absenci diabetu. U některých zástupců této skupiny byl prokázán významný pokles výskytu velkých KV příhod, KV i celkové mortality (17–19).

Agonisté receptoru pro glucagon like peptide 1 (GLP-1) patří mezi neúčinnější neinzulinová antidiabetika, významně snižují hmotnost, působí příznivě na lipidové spektrum (omezí zejména tvorbu postprandiálních lipoproteinů) a vedou k poklesu krevního tlaku. Jejich příznivé anti-aterosklerotické působení zahrnuje i přímý účinek na cévní stěnu (zlepšují funkci endotelu, inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva, potlačují lokální zánět a brání kumulaci lipidů) (17, 20–22). U některých GLP-1 agonistů a duálních agonistů receptorů pro GLP-1 a glukózo-dependentní inzulinotropní peptid (GIP) bylo prokázáno, že snižují výskyt hlavních KV příhod, KV i celkovou mortalitu, vedou k redukci renálních příhod a potlačují vývoj CKD (18, 22, 23). Jsou tedy vhodným lékem pro časná i pokročilá stadia KRM syndromu. Zdá se, že z hlediska ovlivnění dyslipidémie u KRM syndromu budou ještě účinnější duální agonisté receptorů GLP-1 a glukagonu (tzv. dutidy) (24–26), případně triple agonisté receptorů GLP-1, GIP a glukagonu (retatrutid) (27, 28).

Tab. 2. Laboratorní charakteristiky aterogenní dyslipidemie, potvrzeny jsou změny standardně vyšetřovaných parametrů lipidového spektra (5)

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
pouze mírné zvýšení celkového, resp. LDL-cholesterolu, nárůst zejména malých denzních LDL (zvýšení 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 lipidémie (nárůst apolipoproteinu B-48), zmnožení remnantních lipoproteinů
HDL = lipoproteiny o vysoké hustotě; IDL = lipoproteiny o střední hustotě; LDL = lipoproteiny o nízké hustotě; VLDL = lipoproteiny o velmi nízké hustotě

Hypolipidemická terapie

Pokud režimová opatření a výše uvedená farmakoterapie nevedou k dosažení cílových hodnot lipidů odpovídajících KV riziku nemocných (13, 29), jak je uvedeno v tabulce 3, je indikována hypolipidemická léčba. Lékem první volby jsou statiny. V případě, že ani maximálně tolerovaná dávka statinu neumožní dosažení cílových hodnot LDL-C, je doporučeno přidání ezetimibu jako léku druhé volby. Při prokázané intoleranci statinů lze zvážit léčbu kyselinou bempedoovou, případně v kombinaci s ezetimibem. U nemocných s velmi vysokým KV rizikem, kteří nedosáhnou cílových hodnot LDL-C při kombinované léčbě statinem a ezetimibem, popřípadě tuto terapii netolerují, je doporučena léčba inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK-9), přičemž alternativní možností je inkisiran. Fibráty a další terapeutické prostředky zaměřené na snížení hladiny TG mají v tomto kontextu omezené a specifické využití (4, 7, 17).

Statiny

Statiny představují léčbu první volby a základní pilíř terapie dyslipidemie u KRM syndromu. Jejich přínos v redukci KV příhod je jednoznačně prokázán a přímo závisí na míře snížení LDL-C. Metaanalýzy randomizovaných studií ukazují, že každé snížení LDL-C o 1 mmol/l vede k přibližně 20–25% poklesu výskytu hlavních KV příhod, a to i u nemocných s diabetem (30, 31). U pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem je proto doporučena terapie vysoce intenzivními statiny, zejména rosuvastatinem nebo atorvastatinem ve středních až vysokých dávkách, které umožňují dosažení relativního poklesu LDL-C o více než 50 % (7, 13).

Statiny jsou obecně bezpečné a dobře tolerované a jejich celkový klinický přínos výrazně převažuje nad potenciálními riziky, včetně rizika mírného zvýšení glykémie, které nemá klinický dopad na doporučení jejich podávání u rizikových osob. Z pohledu doporučených postupů je důraz kladen na maximální využití statinové léčby, včetně opakovaného pokusu o její zavedení při předchozí intoleranci. Lze zvolit jiný statin, alternativní dávkovací schéma nebo kombinovanou léčbu nižší tolerovanou dávkou s nestatinovými hypolipidemiky. Součástí strategie je také pečlivé hodnocení komorbidit, především hypotyreózy a deficitu vitamínu D, jejichž korekce může zlepšit toleranci statinů. Pokud při maximálně tolerované dávce statinu není dosaženo cílových hodnot LDL-C, je podle doporučení indikován přechod na kombinovanou léčbu přidáním ezetimibu (7, 13).

Ezetimib

Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a v monoterapii snižuje LDL-C přibližně o 15–20 %, zatímco v kombinaci se statinem

umožňuje další významné snížení LDL-C nad rámec zvýšení dávky samotného statinu. Kombinace statinu s ezetimibem je dobře tolerována, nevede ke zvýšení rizika diabetu a u nemocných s diabetem prokazatelně snižuje výskyt KV příhod (studie IMPROVE-IT) (32, 33). Tato kombinace také účinně redukuje KV riziko u pacientů s metabolickým syndromem a chronickým onemocněním ledvin. Studie SHARP ukázala, že u pacientů s CKD léčba simvastatinem spolu s ezetimibem významně omezila výskyt závažných aterosklerotických KV příhod (34). Statiny a ezetimib tedy zůstávají léky první volby u pacientů s KRM syndromem, dyslipidemií a CKD, i když je jejich renoprotektivní účinek pouze mírný (35).

PCSK-9 inhibitory

U pacientů s velmi vysokým KV rizikem, u nichž není dosaženo cílových hodnot LDL-C ani při kombinaci maximálně tolerované dávky statinu a ezetimibu, nebo u nemocných se statinovou intolerancí, je indikována terapie inhibitory PCSK-9 (13). Monoklonální protilátky proti PCSK9, alirokumab a evolokumab, vedou k výraznému snížení LDL-C o 50–65 % a jejich účinnost v prevenci KV příhod byla prokázána i u diabetiků (36, 37). PCSK-9 inhibitory jsou bezpečnou a účinnou terapií při snižování hladin LDL-C i u pacientů s CKD. O jejich schopnosti zlepšit funkci ledvin nemáme dostatek informací (38). Inkisiran, který inhibuje syntézu PCSK-9 na úrovni RNA, poskytuje srovnatelný hypolipidemický efekt při výrazně jednodušším dávkovacím schématu. Redukce LDL-C je konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu či obezity (39). Stejný účinek byl prokázán také u nemocných s CKD, přičemž podávání inkisiranu nebylo provázáno žádnými novými bezpečnostními signály (40). PCSK-9 inhibitory nejsou spojeny s rizikem zvýšení glykémie a jsou obecně velmi dobře tolerovány (41, 42). Jejich využití u nemocných s KRM syndromem v primární prevenci je však v současné době limitováno úhradovými kritérii.

Kyselina bempedoová

Kyselina bempedoová představuje další možnost léčby u nemocných, kteří nedosahují cílových hodnot LDL-C a/nebo netolerují statiny. Mechanismem účinku doplňuje statiny i ezetimib, přičemž její aktivace probíhá výhradně v hepatocytech, což minimalizuje riziko svalových nežádoucích účinků. V monoterapii snižuje LDL-C přibližně o 20 % a v kombinaci s ezetimibem až o 40 %. Tato kombinace s vysoce intenzivním statinem dosáhne redukce hladin LDL-C až k 70 %, pokud se ještě přidá PCSK-9 inhibitor, může se blížit až k 90 % (29). U pacientů s intolerancí statinů byla léčba kyselinou bempedoovou spojena s nižším rizikem výskytu závažných KV příhod (43). V ČR jsou úhradová kritéria zatím nastavena tak, že se kyselina bempedoová indikuje hlavně u sta-

Tab. 3. Cílové hodnoty lipidových parametrů pro nemocné s různou mírou kardiovaskulárního rizika (9, 25)

Kategorie rizika	LDL-C	non-HDL-C	apoB
střední	< 2,6 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l
vysoké	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
velmi vysoké	< 1,4 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,2 mmol/l	< 0,65 g/l
extrémní	< 1,0 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 1,8 mmol/l	< 0,55 g/l

LDL-C = LDL-cholesterol, non-HDL-C = non-HDL-cholesterol, apoB = apolipoprotein-B

tin-intolerantních pacientů s vysokým KV rizikem, kteří užívají a tolerují ezetimib. Její hypolipidemický účinek je konzistentní napříč jednotlivými glykemickými kategoriemi, tedy u osob s normoglykemií, prediabetem i diabetem, a ve srovnání s placebem není spojen se zvýšeným rizikem nově vzniklého diabetu (44). Někdy může být při podávání kyseliny bempedoové pozorováno mírné zvýšení hladiny urey a kreatininu, které je pravděpodobně důsledkem inhibice renálního transportéru OAT2.2, nikoli projevem skutečného zhoršení renálních funkcí, a je plně reverzibilní po vysazení léčby (45).

Léčba hypertriglyceridemie

Jak již bylo uvedeno výše, specifickou součástí dyslipidemie u nemocných se KRM syndromem je hypertriglyceridemie. Základním krokem léčby zůstávají nefarmakologická opatření, zejména úprava stravovacích návyků, redukce hmotnosti a důsledná abstinence alkoholu. Hladinu TG však může významně ovlivnit také farmakoterapie pomocí inkretinových analog (46). U zatím nejúčinnějších zástupců této skupiny, především u triple agonisty retarutidu, byla popsána průměrná redukce hladiny TG okolo 40 % (28). Fibráty mohou být zvažovány u nemocných se závažnou hypertriglyceridemií, kdy je cílem prevence akutní pankreatitidy. Jejich přínos v redukci KV příhod je nicméně omezený (13, 29). Mohou se však uplatnit u nemocných s diabetem v redukci mikrovaskulárních komplikací, především v ovlivnění diabetické retinopatie (47). U vybraných pacientů s přetrvávající mírnou až střední hypertriglyceridemií při statinové léčbě lze podle doporučení zvažovat

podání vysoce purifikovaného etylesteru kyseliny eikosapentaenové (13, 29), jehož účinnost v redukci KV příhod byla prokázána (48). Otázkou zůstává jeho dostupnost, cena a výskyt nežádoucích účinků. V randomizovaných klinických studiích jsou v současné době testovány nové léky zaměřené na snižování hladiny TG. Injekční terapie na bázi RNA, konkrétně antisense oligonukleotidy (ASO) nebo malé interferující RNA, cílené na apolipoprotein C-III či ANGPTL3, mohou vést k redukci koncentrací TG až o 80 % (29). V klinické praxi je již dostupný ASO volanesorsen. Potenciál těchto léčiv se však uplatní především u jedinců s geneticky podmíněnými závažnými formami hypertriglyceridemie, zatímco jejich význam u pacientů s KRM syndromem bude spíše omezený.

Závěr

Dyslipidemie provázející KRM syndrom představuje významný patogenetický faktor podílející se na rozvoji jeho klinických komplikací, zejména aterosklerotických KV onemocnění, která nadále zůstávají hlavní příčinou zvýšené mortality těchto nemocných. Dosažení cílových hodnot lipidových parametrů proto patří mezi základní principy léčby. Vedle komplexního ovlivnění samotného KRM syndromu, zaměřeného především na redukci tělesné hmotnosti a zlepšení inzulínové senzitivity, hraje klíčovou roli racionálně vedená hypolipidemická farmakoterapie. Farmakologická léčba má být individualizována podle celkového KV rizika a tolerance léčiv. Má vycházet z principu postupné intenzifikace, včetně využití kombinovaných léčebných režimů s cílem dosažení doporučených hodnot lipidů, které odpovídají KV riziku nemocného.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892). **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisi:** N/A.

LITERATURA

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023; 148:1606-1635.
2. Godoy-Matos AF, Valério CM, Júnior WSS, et al. CArdio-Renal-DIabetes-Liver-Metabolic Syndrome: a new proposition for an integrated multisystem metabolic disease. *Diabetol Metab Syndr* 2025; 17:218.
3. Nzobokela J, Muchaili L, Mwambungu A, et al. Pathophysiology and emerging biomarkers of cardiovascular-renal-hepato-metabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2025; 12:1661563.
4. Rosolová H, Piřha J, Freiberg T, et al. Kardio-reno-metabolický syndrom: stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu – rok 2025. *AtheroRev* 2025; 10: 151-158.
5. Ramakrishnan G, Arjuman A, Suneja S, et al. The association between insulin and low-density lipoprotein receptors. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9:196-204.
6. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7:125-134.
7. Karásek D. Diabetická dyslipidemie. Praha: Maxdorf, 2018. Jessenius. ISBN 978-80-7345-568-2.
8. Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023; 44:1432-1445.
9. Masuda D, Yamashita S. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24:95-109.
10. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borén J, et al. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18:67.
11. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:427-36.
12. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:1439-1450.
13. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44:4043-4140.
14. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract* 2016; 22 Suppl 3:1-203.
15. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391:541-551.
16. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:913-921.
17. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22:195.
18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(Supplement_1):S181-S206.
19. Tornyo D, Meuer M, Lukács R, et al. Cardiovascular outcomes in patients treated with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, a network meta-analysis of randomized trials. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:1041200.
20. Sharma A, Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* 2020; 44:93-102.
21. Skrobucha A, Pindlowski P, Krajewska N, et al. Anti-inflammatory effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in coronary artery disease: a comprehensive review. *Front Cardiovasc* 2024; 11:1446468.

22. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9:653-662.
23. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, et al.; SURPASS-CVOT Investigators. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 393:2409-2420.
24. Nahra R, Wang T, Gadde KM, et al. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2 b Study. *Diabetes Care* 2021; 44:1433-1442.
25. Ji L, Jiang H, Cheng Z, et al. A phase 2 randomised controlled trial of mazdutide in Chinese overweight adults or adults with obesity. *Nat Commun* 2023; 14:8289.
26. Briand F, Augustin R, Wesche F, et al. Survodutide Weight Loss Is Associated with Changes in Food Preference and Improvement of Dyslipidemia in the Free Choice Diet-Induced Obese Hamster Model. *Diabetes* 2024; 73 (Supplement_1): 1635-P.
27. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023; 402:529-544.
28. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 2023; 389:514-526.
29. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025; 46:4359-4378.
30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385:1397-1405.
31. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. 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.
32. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
33. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137:1571-1582.
34. 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; 377:2181-2192.
35. Singh A, Kesani H, Verma S, et al. Cardio-Renal Metabolic Syndrome: An Integrated Approach to Prevention and Management. *Cureus* 2025; 17:e94134.
36. Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:903-908.
37. Imbalzano E, Ilardi F, Orlando L, et al. The efficacy of PCSK9 inhibitors on major cardiovascular events and lipid profile in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9:318-327.
38. Igweonu-Nwakile EO, Ali S, Paul S, et al. A Systematic Review on the Safety and Efficacy of PCSK9 Inhibitors in Lowering Cardiovascular Risks in Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus* 2022; 14:e29140.
39. Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et al. Inclisiran in individuals with diabetes or obesity: Post hoc pooled analyses of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomized trials. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26:3223-3237.
40. Landmesser U, Ray KK, Raal FJ, et al.; ORION Investigators. Inclisiran in Patients with CKD: Post Hoc Pooled Analysis of Three Phase 3 Trials. *J Am Soc Nephrol* 2026; doi: 10.1681/ASN.0000001006.
41. Cao YX, Liu HH, Dong QT, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1391-1398.
42. Li F, Ye H, Chen L, et al. Systemic evaluation of inclisiran on the risk of new-onset diabetes and hyperglycemia compared to evolocumab and atorvastatin. *Front Pharmacol* 2025; 16:1554631.
43. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388:1353-1364.
44. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24:868-880.
45. Ray KK, Bloedon L, Li N, Nissen SE; co-authors. Evaluating the effect of bempedoic acid on kidney function: call for cautious implementation - Authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024; 12:228-229.
46. Stemmer K, Finan B, DiMarchi RD, et al. Insights into incretin-based therapies for treatment of diabetic dyslipidemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2020; 159:34-53.
47. O'Brien RC, Abdallah K, Dong X, et al. Delphi Consensus on the Use of Fenofibrate as Systemic Therapy for the Prevention of Diabetic Retinopathy Progression. *J Diabetes* 2026; 18:e70193.
48. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415628.

INZERCE