

Farmakoterapie diabetické dyslipidemie

MUDr. Marek Honka

2. LF UK a Interní klinika FN v Motole, Praha

Diabetická dyslipidemie patří mezi sekundární dyslipoproteinemie, protože abnormality metabolismu lipidů jsou součástí komplexní poruchy látkové výměny u diabetu. Diabetická dyslipidemie významně přispívá ke zvýšení rizika rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulární mortality u osob s diabetem. Výsledky studií a provedené metaanalýzy poskytly přesnější data o účinnosti a bezpečnosti jednotlivých skupin léčiv v rámci prevence kardiovaskulárních příhod u nemocných s diabetem. Příznivé výsledky léčby statiny u populace nemocných s DM (proporcionální snížení celkové mortality o 9 % a rizika kardiovaskulárních příhod o 21 % při poklesu LDL cholesterolu o 1 mmol/l nezávisle na dalších parametrech) upevnilo jejich výsadní postavení v doporučeních odborných společností. Naopak kombinační léčba se stala předmětem intenzivních diskuzí, zejména poté co výsledky studií s niacinem/laropirantem neprokázaly očekávaný přínos. Podobně i analýzy účinnosti fibrátů svědčí pro snížení kardiovaskulárních příhod jen u osob s určitým metabolickým profilem (hladina TG > 2,3 mmol/l a zároveň HDL cholesterol < 0,9 mmol/l) a nikoli u osob s diabetem obecně. Taktika léčby diabetické dyslipidemie se tak opírá o léčbu statiny a v případě, že maximálně tolerované dávky statinů nevedou k dosažení cílových hodnot či významnému poklesu LDL cholesterolu (> 30% pokles hodnoty před léčbou), lze použít kombinační terapii s ezetimibem, fenofibrátem či sekvestranty žlučových kyselin. Není ovšem doloženo, že uvedené kombinace snižují kardiovaskulární riziko více než samotné statiny. Snížení tzv. reziduálního kardiovaskulárního rizika po účinné léčbě statiny tak zůstává cílem pro vývoj nových hypolipidemik. Zda uspějí např. zástupci ze skupiny inhibitorů cholesteryl ester transfer proteinu, bude známo v roce 2017.

Klíčová slova: dyslipidemie, diabetes mellitus, kardiovaskulární příhody, ateroskleróza, statiny, fibráty, kyselina nikotinová.

Pharmacotherapy of diabetic dyslipidaemia

Diabetic dyslipidaemia is among secondary dyslipoproteinaemias due to the fact that lipid metabolism abnormalities are a part of the complex metabolic disorder in diabetes. Diabetic dyslipidaemia significantly contributes to an increased risk of developing atherosclerosis and cardiovascular mortality in people with diabetes. The results of studies and the meta-analyses performed have provided more accurate data on the efficacy and safety of individual drug groups in terms of preventing cardiovascular events in patients with diabetes. The favourable results of treatment with statins in the population of patients with DM (a proportional reduction in all-cause mortality by 9% and of the risk of cardiovascular events by 21 % while reducing LDL cholesterol by 1 mmol/l independently on other parameters) have strengthened their dominant position in the guidelines of professional societies. There has been a continuing debate over the form of combination therapy and the role of other pharmaceuticals, particularly fibrates and nicotinic acid. These drugs combined with statins failed to have the expected cardiovascular protective effect in the studies. The results of analyses suggest that fibrates may only be beneficial in those with a certain metabolic profile (a triglyceride level > 2.3 mmol/l as well as HDL < 0.9 mmol/l) and not in persons with diabetes in general. In order to improve the strategy of treatment for diabetic dyslipidaemia, it will be necessary to know the results of ongoing studies of niacin, ezetimibe and/or novel cholesteryl ester transfer protein inhibitors that would define the efficacy of these agents in reducing residual cardiovascular risk following an effective treatment with statins.

Key words: dyslipidaemia, diabetes mellitus, cardiovascular events, atherosclerosis, statins, fibrates, nicotinic acid.

Interní Med. 2013; 15(5): 152–156

Úvod

Jako dyslipidemii označujeme stav charakterizovaný změnou koncentrací cholesterolu a/ nebo triacylglycerolů (TG) a/nebo HDL cholesterolu (HDL-C). Diabetickou dyslipidemií řadíme mezi sekundární dyslipoproteinemie, protože abnormality metabolismu lipidů jsou součástí komplexní poruchy látkové výměny u diabetu. Rozdílné příčiny vzniku diabetu 1. a 2. typu a s nimi spjaté odlišnosti míry inzulinové rezistence a nastavení intermediárního metabolismu u osob s diabetem 1. a 2. typu se promítají do odchylek v charakteru dyslipidemie. U osob s diabetem 2. typu se setkáváme s vysokými hladinami triglyceridů a nižšími hladinami HDL

cholesterolu, zatímco u osob s diabetem 1. typu je hladina triglyceridů nižší než u DM 2. typu, avšak hladiny HDL cholesterolu odpovídají průměru běžné populace nebo jsou dokonce vyšší. Hladiny LDL cholesterolu jsou u obou typů diabetu podobné jako v populaci osob bez diabetu, ale tyto relativně „normální“ hladiny LDL cholesterolu mohou maskovat zvýšenou koncentraci aterogenních malých denzních LDL částic. Podle výsledků epidemiologických studií diabetická dyslipidemie významně přispívá ke zvýšení rizika rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulární mortality u osob s diabetem (1). Výsledky řady studií a metaanalýz publikovaných v předchozích dvou letech umožnily spolehlivě

definovat účinnost a bezpečnost jednotlivých hypolipidemik a poskytly cenné informace pro zpřesnění taktiky léčby diabetické dyslipidemie. Relativně moderní koncept doporučení pro léčbu dyslipidemií v České republice sice nedoznal změn (2), nicméně v zahraničí byly nedávno modifikovány cílové hodnoty léčby a současně byly upraveny i doporučené frekvence pro monitorování hladin lipidů u osob s diabetem i pro sledování bezpečnosti léčby hypolipidemiky (3). Podle aktuálních doporučení je tedy lipidogram ve stavu nalačno žádoucí provést u dospělých osob s diabetem alespoň 1x ročně a v případě osob, jejichž hodnoty lipidů jsou spojeny s nízkým kardiovaskulárním rizikem (LDL < 2,6 mmol/l,

HDL > 1,3 mmol/l, triglyceridy < 1,7 mmol/l) lze vyšetřovat lipidogram ve dvouletých intervalech (3). Léčiva pro terapii diabetické dyslipidemie dostupná v ČR byla z hlediska farmakodynamického účinku podrobně popsána v přehledovém článku tohoto časopisu v roce 2011 (4), proto je toto sdělení zaměřeno především na výsledky účinnosti hypolipidemik v primární či sekundární prevenci vzniku kardiovaskulárních příhod.

Statiny

Statiny působí snížení hladin LDL cholesterolu prostřednictvím blokády hydroxymethylglutaryl-CoA reduktázy – klíčového enzymu pro syntézu cholesterolu v hepatocytu. Zmíněný enzym je nezastupitelný nejen při syntéze cholesterolu, ale i řady dalších látek v organismu, proto jeho blokáda statiny působí širší škálu metabolických změn. Nicméně výsledky analýz dokládají, že příznivé kardiovaskulární působení statinů je spojeno jen s ovlivněním hladin LDL cholesterolu (5). Hodnocení účinku statinů v řadě velkých studií umožnilo shromáždění dat od 18 686 sledovaných osob s diabetem pro realizaci metaanalýzy ze 14 randomizovaných projektů nazývanou „Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration“ (6), z níž vyplývá, že snížení koncentrace LDL cholesterolu o 1 mmol/l snižuje celkovou mortalitu o 9 % (RR 0,91, 99 % CI 0,82–1,01; $p=0,02$) a kardiovaskulární mortalitu o 13 % (RR 0,87, 99 % CI 0,76–1,00; $p=0,008$) při neutrálním vlivu na ne-kardiovaskulární úmrtí (RR=0,97, 99 % CI 0,82–1,16; $p=0,7$). U nemocných s diabetem léčených statiny bylo prokázáno významné proporcionální snížení rizika kardiovaskulárních příhod o 21 % (RR= 0,79, 99%CI 0,72–0,86; $p<0,0001$) při poklesu o 1 mmol/l LDL cholesterolu (shodné s účinky statinů u osob bez diabetu) a bylo podobné u všech podskupin vytvořených na základě vstupních charakteristik (typ diabetu, pohlaví, věk, léčená hypertenze, BMI, hodnota TK či eGFR a přítomnost kouření). Proportionální snížení kardiovaskulárních příhod o pětinu s každým poklesem LDL cholesterolu o 1 mmol/l také podobně platilo nezávisle na vstupních hladinách celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridů. Z výsledků metaanalýzy je zřejmé, že pravidlo snížení KVS příhod o pětinu s každým redukováním mmol/l LDL cholesterolu platilo i při „nízkých“ vstupních hladinách LDL cholesterolu, např. 2,6 mmol/l. Dle dostupných dat tedy prozatím nebyla prokázána mezní hladina LDL cholesterolu, pod níž by pravidlo „redukce pětiny KVS příhod s každým redukováním mmol LDL cholesterolu“ neplatilo. Z výše uvedeného vyplývá, že absolutní přínos léčby statiny pro daného jedince je

odvozen od jeho vstupního rizika a absolutní hodnoty dosaženého poklesu LDL cholesterolu. Vzhledem k tomu, že běžně užívané dávky statinů snižují hladiny LDL cholesterolu o cca 40 %, lze říci, že u většiny osob s diabetem povede léčba k absolutnímu poklesu LDL cholesterolu o 1,5 mmol/l a lze tedy předpokládat, že zabrání vzniku kardiovaskulárních příhod asi u třetiny nemocných (6). Dalším důležitým poznatkem z dané metaanalýzy je zvyšující se efektivita léčby statiny v čase: v 1. roce léčby statiny lze očekávat asi 10% snížení rizika kardiovaskulárních příhod a v následujících letech 20–30% redukcí KVS příhod. Pozitivní zprávou dané metaanalýzy je rovněž obecná bezpečnost léčby statiny, neboť nebyla zjištěna zvýšená četnost úmrtí z jiných příčin ani zvýšená incidence vzniku nádorových onemocnění a frekvence epizod rabdomyolýzy u léčených osob byla velmi nízká (0,023 %). Výše uvedená pracovní skupina CTT Collaboration zcela nedávno publikovala další meta-analýzu léčby statiny, a to u osob s nízkým rizikem kardiovaskulárních příhod. Výsledky této metaanalýzy dokládají, že i u osob s „nízkým“, tj. nižším než 10%, rizikem vzniku KV příhody v průběhu 5 let je pokles LDL cholesterolu o 1 mmol/l pomocí statinu spjat s prevencí cca 11 kardiovaskulárních příhod na 1000 léčených osob po dobu 5 let (7). Výsledky výše uvedených meta-analýz se navzájem doplňují a zároveň podporují strategii léčby diabetické dyslipidemie pomocí statinů (zejména u osob, u nichž chceme ovlivnit hladinu LDL cholesterolu). Rok 2012 ovšem začal pro příznivce léčby statiny jistými rozpaky, protože varovné signály z některých studií se statiny se promítly i do závěrů FDA publikovaných v únoru 2012 o bezpečnosti použití statinů (8, 9). Podrobnými analýzami byly nově potvrzeny nežádoucí účinky statinů ve smyslu nízkého rizika vzniku nezávažných a reverzibilních kognitivních poruch vyvolaných statiny (poruchy paměti, zmatenost), ale i signifikantní zvýšení rizika vzniku diabetu u osob užívajících statiny, a to ve frekvenci 1 nově vzniklého případu onemocnění na 200 léčených osob. I přes tyto nově odhalené nežádoucí účinky statinů, které je potřebné vzít na vědomí, převažuje kardiovaskulární přínos léčby statiny v primární i sekundární prevenci manifestace aterosklerózy.

Z hlediska klinické praxe je dále podstatné nové stanovisko FDA k monitorování jaterních enzymů u osob léčených statiny. Na základě sledování postižení jater bylo zjištěno, že závažné hepatopatie vyvolané statiny jsou vzácné a nepředvídatelné u jednotlivých nemocných a rutinní periodický monitoring jaterních testů se neosvědčil v detekci a prevenci jaterního

postižení. V nové úpravě tedy FDA doporučuje provedení jaterních testů před zahájením léčby statiny a následně jen pokud je klinická indikace.

Taktika léčby statiny

Statiny se díky výsledkům své účinnosti a bezpečnosti dostaly oprávněně do popředí a jsou v současné době dle stanoviska American Diabetes Association (3) doporučovány současně s úpravou životosprávy bez ohledu na vstupní hodnoty lipidogramu:

- u osob s diabetem a manifestací aterosklerózy
- u osob s diabetem starších 40 let s přítomností dalšího jednoho či více rizikových faktorů

U osob s diabetem, jejichž kardiovaskulární riziko je nižší než výše uvedené (jedinci mladší 40 let bez manifestace aterosklerózy), je zvažována léčba statiny, pokud při opatřeních životosprávy přetrvává LDL cholesterol > 2,6 mmol/l nebo jsou přítomny vícečetné rizikové faktory.

Primárním cílem v léčbě dyslipidemie u osob s diabetem bez kardiovaskulárního onemocnění je dosažení hladin LDL cholesterolu < 2,6 mmol/l, zatímco u jedinců s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním je možným cílem hodnota LDL < 1,8 mmol/l. Pokud farmakoterapie není schopna dosáhnout cílové hodnoty při použití maximálních tolerovaných dávek statinů, je za adekvátní považována redukce LDL cholesterolu o 30–40 % vstupních hodnot. Pokud zahájení léčby statiny vede ke vzniku nežádoucích účinků, měla by po jejich zhodnocení následovat snaha o změnu dávkování či záměnu za jiný statin, který by pacient toleroval. V současné době jsou data o významném snížení LDL cholesterolu i při podávání velmi malých dávek statinu, dokonce podávaných v nižší frekvenci než 1x denně (10). Lze také zvážit kombinační terapii s jinými hypolipidemiky, ale tyto kombinace doposud nemají ověřené kardiovaskulární protektivní účinky v rámci randomizovaných mortalitních studií.

Ezetimib

Hladinu LDL cholesterolu lze kromě léčby statiny příznivě ovlivnit selektivní inhibicí absorpce cholesterolu ve střevní sliznici prostřednictvím blokády transportéru sterolů (NPC1L1), který zajišťuje vychytávání cholesterolu a fytosterolů ze střevního lumen. Tímto mechanismem působí snížení hladin LDL cholesterolu komplementárním mechanismem k účinku statinů. V současné době jsou indikacemi pro podávání ezetimibu v kombinaci se statiny primární hypercholesterolemie a homozygotní familiární hypercholesterolemie.

lemie. Monoterapii ezetimibem lze využít u osob s primární hypercholesterolemií, které netolerují léčbu statiny nebo je u nich léčba statinem považována za nevhodnou. Definitivní zhodnocení účinku ezetimibu bude možné provést až po ukončení velkých studií sledujících kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. V nedávno publikované studii SHARP podávání kombinace ezetimib + simvastatin po dobu 4,9 roku sice vedlo u osob s chronickou renální insuficiencí ke snížení četnosti vážných příhod spojených s manifestací aterosklerózy o 17 % (RR=0,83, 95% CI 0,74–0,94, p=0,0021), ale neovlivnilo celkovou mortalitu či progresi do terminálního renálního selhání (11). V rámci léčby diabetické dyslipidemie lze kombinaci statin+ezetimib užít především tehdy, pokud chceme snížit riziko nežádoucích účinků statinů, ale zároveň dosáhnout poklesu LDL cholesterolu, jako při použití vysoké dávky statinu. Také v případě indikace kombinací léčby s fibráty má ezetimib výhodu nepřítomnosti klinicky významných interakcí (12).

Fibráty

Fibráty byly uvedeny do léčebné praxe před 35 lety na základě příznivého ovlivnění lipidového spektra (viz. tabulka 1.), ale i přes jejich dlouhodobé užívání zůstaly skupinou s kontroverzními výsledky účinnosti. Dvě randomizované studie s gemfibrozilem (13, 14) prokázaly snížení kardiovaskulárních příhod, a to i u osob s diabetem (13), ale následné studie s bezafibrátem a fenofibrátem již nikoli (15, 16). K vyjasnění účinnosti fibrátů u osob s diabetem 2. typu byla v předchozí dekádě designována a realizována studie ACCORD (17), jejíž substudie ACCORD-Lipid, měla odpovědět na otázku, zdali kombinace terapie statin + fenofibrát bude snižovat riziko kardiovaskulárních příhod ve srovnání s monoterapií statinem. Z epidemiologických studií je známo, že osoby s diabetem mají při srovnatelných hladinách LDL cholesterolu zvýšené kardiovaskulární riziko ve srovnání s nediabetickou populací. Jevilo se tedy jako pravděpodobné, že pokud přidání fibrátu upraví parametry lipidogramu, může to vést ke snížení počtu kardiovaskulárních příhod v populaci osob s diabetem. Léčba trvající v průměru 4,7 roku kombinace fenofibrát a simvastatin nesnížila signifikantně primární ukazatel studie, tedy četnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod, ve srovnání se samotným simvastatinem. Jen v předdefinované podskupině osob s hladinou triglyceridů > 2,3 mmol/l a hladinou HDL cholesterolu < 0,9 mmol/l při vstupu do studie došlo při kombinaci terapií

fenofibrát + simvastatin ke snížení rizika primárního ukazatele studie (viz výše) o 31 %. Lze tedy říci, že u osob s vysokými hladinami TG a nízkým HDL cholesterolem může být tato kombinace hypolipidemik klinicky užitečná. Ovšem vzhledem k nízké statistické síle dat z této podskupiny a chybění multifaktoriální analýzy bylo poradní komisí FDA nakonec květnu 2011 konstatováno, že přínos přidání fibrátu k léčbě statinem ve smyslu snížení rizika kardiovaskulárních příhod obecně u osob s diabetem není prokázán a bylo doporučeno provedení studie zaměřené konkrétně na populaci osob s elevací TG a nízkými hladinami HDL cholesterolu (18). Do doby, než bude tato studie provedena, je možné tuto kombinaci terapií selektivně volit u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem a po dosažení adekvátní hladiny LDL cholesterolu pomocí léčby statinem. Výsledky studií kromě „makrovaskulárních endpointů“ přinesly ovšem i zajímavá data o příznivém vlivu fenofibrátu na mikrovaskulární komplikace diabetu, konkrétně ve studii FIELD se jednalo o omezení progresu albuminurie, a dále o nižší potřebě laserové terapie sítnice u osob užívajících fenofibrát (16). Tyto vlivy fenofibrátu na mikrovaskulární řečiště nebylo možné vysvětlit změnami dalších faktorů, jako je HbA_{1c} či pozorované minimální snížení krevního tlaku ve skupině osob léčené fenofibrátem a mechanismus těchto příznivých účinků prozatím není znám. Fibráty mají v léčbě diabetické dyslipidemie nepochybně uplatnění u osob s výrazně zvýšenými hladinami triacylglycerolů (TG > 7 mmol/l), v jejichž případě je prioritou redukce rizika vzniku akutní pankreatitidy.

Kyselina nikotinová – niacin

Kyselina nikotinová je známá již několik desetiletí jako látka výrazně zvyšující hladiny HDL cholesterolu, ale před érou statinů byla hodnocena pouze v jediné velké randomizované studii u osob po infarktu myokardu (19). Její širší využití v praxi po dlouhou dobu limitoval častý

nežádoucí účinek – flush, který negativně ovlivňoval compliance nemocných. Snaha omezit vasodilataci v podkoží při podávání niacinu byla úspěšná až při současném podávání selektivního antagonisty receptoru pro prostaglandin D2 laropiprantu. Kyselina nikotinová působí v rámci metabolismu lipidů komplexně a její působení na základní parametry lipidogramu je spojeno s „pravidlem dvacítek“: zvyšuje hladinu HDL cca o 20 %, snižuje hladinu LDL cholesterolu a triglyceridů o 20 % při dávce 1,5–2 g denně. Účinky tohoto preparátu na lipidové parametry jsou proporcionální podávané dávce v rozmezí 0,5–2 g/den. Působení niacinu přes receptor pro kyselinu nikotinovou (jehož přirozeným ligandem je 3-hydroxyburát) snižuje produkci VLDL a LDL částic a redukuje katabolismus apoA-1 (20–22). Zvýšení hladin HDL cholesterolu je podmíněno ovlivněním činnosti cholesteryl-ester transfer proteinu (22). Ovšem klinické studie provedené s niacinem/laropiprantem přidáním k účinné terapii statiny (vyjádřené nízkou hladinou LDL) neprokázaly kardiovaskulární prospěch. První z nich AIM-HIGH sledující populaci s přítomností ICHS a zároveň nízkou hladinou HDL cholesterolu (průměr 0,91 mmol/l) hodnotila efekt niacinu/laropiprantu vs. placebo na kardiovaskulární příhody po dobu tří let, po níž byla zastavena pro nedostatečnou účinnost. Ač podání kyseliny nikotinové snížilo hladiny LDL cholesterolu o 12 % a zvýšilo hladiny HDL cholesterolu o 25 %, přesto nesnížilo počet kardiovaskulárních příhod (23). Výsledky studie HPS-2 – THRIVE, byť jen předběžné, udělaly definitivní tečku za klinickým využitím niacinu/laropiprantu, protože nedošlo při jeho použití k prevenci vzniku vaskulárních příhod u osob léčených statiny, naopak byla hlášena vyšší frekvence závažných nežádoucích účinků (24). Na základě těchto informací rozhodla European Medicine Agency v lednu 2013 o odebrání autorizace pro evropský trh léčivům obsahujícím niacin/laropiprant.

Tabulka 1. Charakteristika léčiv užívaných pro terapii diabetické dyslipidemie

	Statiny	Fibráty	Ezetimib
Vliv na parametry lipidogramu	LDL-C ↓ 20–60 % HDL-C ↑ 5–15 % TG ↓ 7–25 %	LDL-C ↓ 5–25 % HDL-C ↑ 10–20 % TG ↓ 20–50 %	LDL-C ↓ 15–20 % TG ↓ 4 %
Významné nežádoucí účinky	myopatie hepatopatie kognitivní poruchy ↓ glukózové tolerance	myopatie hepatopatie ↑ hladin kreatininu	bolesti břicha průjem flatulence únava
Účinné látky nejčastěji užívané v ČR + terapeutická denní dávka	atorvastatin 10–80 mg rosuvastatin 5–40 mg simvastatin 10–80 mg fluvastatin 80 mg	fenofibrát 160–267 mg	ezetimib 10 mg

Omega 3 nenasycené mastné kyseliny

Mezi omega-3 nenasycené mastné kyseliny řadíme kyselinu eikosanopentaenovou a dokosanoheptaenovou, jež jsou využívány v klinické praxi jako doplněk stravy. Opodstatnění jejich využití se opírá o epidemiologická data z regionů, kde jsou součástí běžně konzumované stravy a v nichž žijící populace má nízkou prevalenci kardiovaskulárních onemocnění (např. Eskymáci). Jejich podávání je spojeno s mírným poklesem hladiny triacylglycerolů a v některých studiích vedlo k poklesu četnosti kardiovaskulárních příhod v sekundární prevenci (25, 26). Nicméně nedávno publikovaná studie provedená na velkém souboru osob s hraničními poruchami glukózové homeostázy a diabetem neprokázala po 6letém podávání omega-3 mastných kyselin v dávce 1g/den vliv na snížení kardiovaskulárních příhod či úmrtí (27). Omega-3-mastné kyseliny ve formě doplňku stravy tak podle medicíny založené na důkazech nemají v léčbě diabetické dyslipidemie spolehlivě doloženou účinnost.

Taktika léčby diabetické dyslipidemie „pod taktovkou“ statinů

Výsledky studií publikovaných v nedávné době posunuly významně debatu o sporných bodech taktiky léčby diabetické dyslipidemie. Téma užitečnosti kombinační léčby diabetické dyslipidemie ztrácí oporu výsledků randomizovaných studií, které ji v současné době spolehlivě nedokládají. Naopak zastánci velmi intenzivní a včasné léčby statiny k „nízkým“ hodnotám LDL cholesterolu bez potřeby ovlivnění dalších parametrů lipidového spektra mohou opřít své stanovisko o výsledky epidemiologických i intervenčních klinických studií. Dle analýzy z UKPDS (28) byla hladina LDL cholesterolu nejsilnější determinantou kardiovaskulárního rizika i u osob s diabetem a tuto skutečnost doložil i rozbor výsledků studie STENO-2, v níž léčba hypolipidemiky byla zodpovědná za více než 70% podíl dosaženého snížení rizika kardiovaskulárních příhod (29). V intenzivně léčené skupině této studie bylo dosaženo cílové hodnoty pro LDL cholesterol v podstatně vyšší míře než ve skupině léčené konvenčně (70 % vs. 20 %) a ještě výrazněji se lišilo mezi léčebnými větvemi užití statinů (85 % vs. 22 %) (30). Snahu razantně snížit hladiny LDL cholesterolu podporují i výsledky studií PROVE-IT a JUPITER, jež ukázaly, že osoby ve vysokém riziku dosahující hladiny LDL cholesterolu pod 1,0–1,3 mmol/l mají nižší riziko

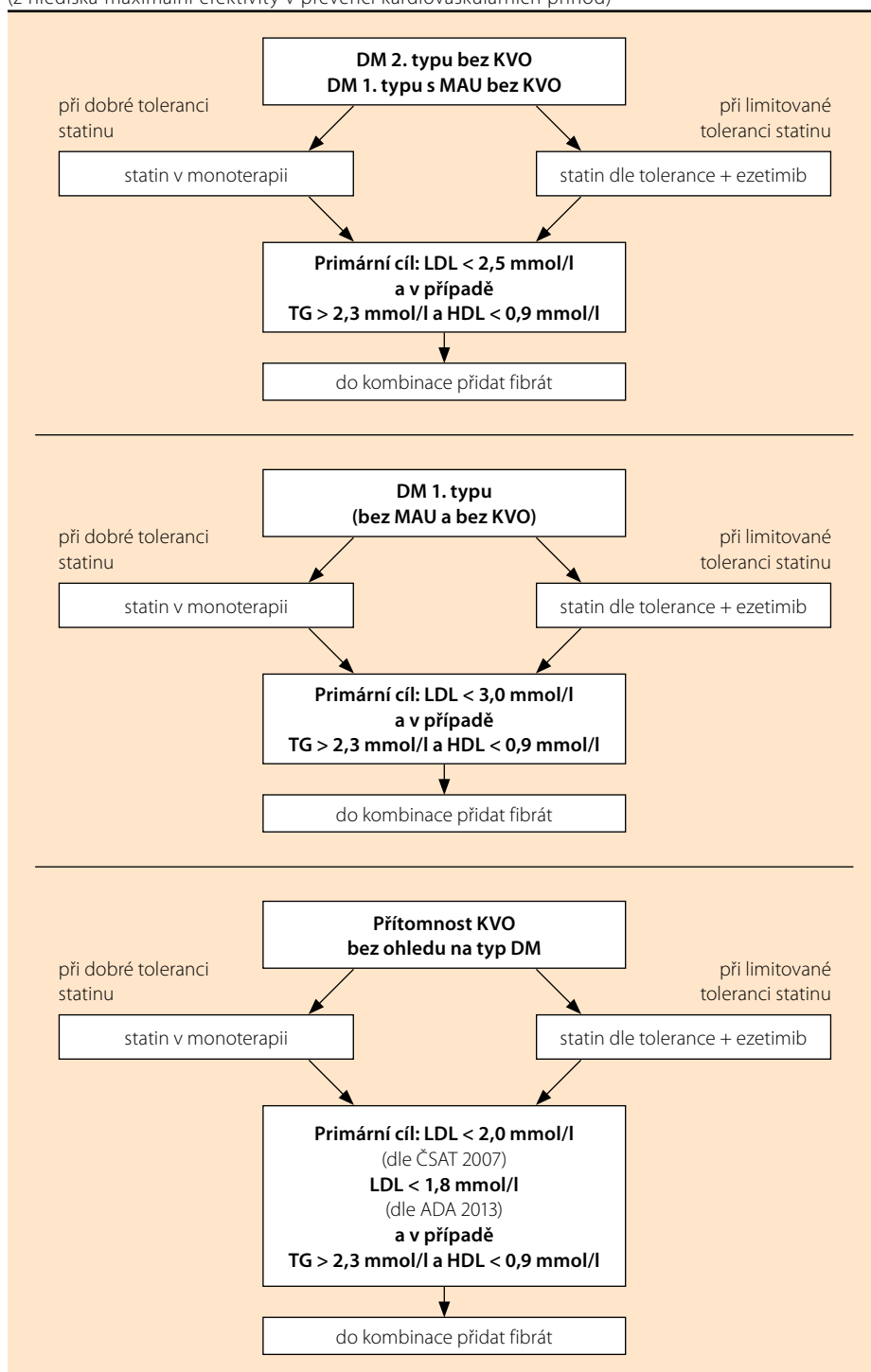
kardiovaskulárních příhod než osoby, které nedosáhly takového snížení LDL cholesterolu (8, 9). Dále zastánci intenzivní léčby statiny zmiňují data dlouhodobých sledování o maximálním přínosu léčby při včasné podání statinů (31, 32). Jejich stanovisko je podpořeno i výsledky již zmiňovaných metaanalýz (6, 7).

Jiní odborníci zmiňují potřebu ovlivnění tzv. reziduálního rizika pro vaskulární komplikace, jež přetrvává u nemocných i přes standardní péči zahrnující dosažení cílového LDL cholesterolu, intenzivní kontrolu krevního tlaku a glykemie

a jako východisko pro řešení reziduálního rizika preferují kombinační terapii statiny spolu s dalšími hypolipidemiky či léky, které příznivě ovlivňují lipidové spektrum u osob s diabetem (33). Tento přístup, i když se jeví racionální, nemá v praktické rovině aktuálně k dispozici léčiva prokazatelně snižující riziko kardiovaskulárních příhod v intervenčních studiích (17, 23).

Z výsledků epidemiologických studií vyplývá, že ke snížení reziduálního rizika je potřebné snížit hladinu triglyceridů pod 1,7 mmol/l a dosáhnout hladiny HDL cholesterolu > 1,0 mmol/l

Obrázek 1. Schéma terapie diabetické dyslipidemie pro praxi (z hlediska maximální efektivity v prevenci kardiovaskulárních příhod)



u mužů a $> 1,3$ mmol/l u žen. Použitím kombinace léčiv se daří těchto cílových hodnot dosáhnout, ale přesto tyto intervence nepřinášejí vždy snížení rizika kardiovaskulárních příhod, což potvrzuje nedávno provedená metaanalýza hodnotící vztah farmakoterapií navozené změny HDL ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě (34). Z jejího závěru vyplývá, že navozené změny HDL nesouvisely se změnami v četnosti kardiovaskulárních příhod, a jen snížení LDL cholesterolu bylo spojeno s redukcí kardiovaskulární morbidity a mortality. Podle principů medicíny založené na důkazech bude v léčbě diabetické dyslipidemie hlavním cílem léčby dosažení adekvátních hladin LDL cholesterolu za použití statinů.

Závěr

Diabetická dyslipidemie významně přispívá ke zvýšení rizika rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulární mortality u osob s diabetem. Léčebná opatření jsou v první řadě zaměřena na úpravu životosprávy (dietní opatření, zvýšení pohybové aktivity, dosažení přiměřené tělesné hmotnosti). Základním kamenem farmakoterapie diabetické dyslipidemie je podávání statinů. Výsledky jejich účinnosti a bezpečnosti posunuly doporučené užití statinů v léčebném schématu na samý začátek spolu s úpravou životosprávy. V USA jsou statiny doporučeny pro diabetiky s manifestací aterosklerózy nebo starší 40 let s přítomností dalšího nejméně jednoho rizikového faktoru i bez ohledu na vstupní hodnoty LDL cholesterolu. Nepřesvědčivé výsledky fibrátů v nedávných studiích a „odchod“ niacinu/laropirantu z evropského trhu z podobných důvodů vyvolávají pochybnosti o užitečnosti kombinací léčby diabetické dyslipidemie. Kombinační terapie fibrát + statin může být výhodná u osob s vysokými hladinami TG a nízkým HDL cholesterolem. Ve skupině nemocných s problematickou tolerancí statinů se nyní doporučuje snaha redukovat dávku a nebo záměna za jiný statin, který by nemocný případně toleroval. U osob s absolutní intolerancí statinů se nemůžeme opírat o výsledky studií a léčba je především empirická za použití jiných skupin hypolipidemik. Klinická praxe bude k budoucímu zpřesnění taktiky léčby diabetické dyslipidemie potřebovat znalost výsledků probíhajících studií s ezetimibem a novými zástupci skupiny inhibitorů cholesteryl ester transfer proteinu, do té doby je základní filozofie léčby vyjádřena lakonicky Dr. Nissenem (Cleveland Clinic): statin s cílovou hladinou LDL cholesterolu pod 2,6 mmol/l u osob bez manifestace KV onemocnění a 1,8 mmol/l u osob s jeho manifestací.

Literatura

1. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 21(354): 617–621.
2. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitřní lékařství* 2007; 53(2): 181–197.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Supplement 1): S31–S32.
4. Karásek D, Vavřková H. Smíšená dyslipidemie-současné možnosti léčby. *Interní Med.* 2011; 13(1): 7–12.
5. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction? A Meta Regression Analysis *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.
6. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
7. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
8. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low density lipoproteins be to low? Safety and efficacy of achieving very low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT TIMI-22 substudy. *J. Am. Coll Cardiol* 2005; 46, 1411–1416.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
10. Meek C, Wierzbicki AS, Jewkes C, et al. Daily and intermittent rosuvastatin 5 mg therapy in statin intolerant patients: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 371–378.
11. Baigent C, Landray MJ, Reith Ch, et al. 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.
12. Davidson M. A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 19L–27L.
13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
14. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.
15. The Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
16. 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.
17. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
18. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the Treatment of Dyslipidemias – Time for a Reassessment. *N Engl J Med* 2011; 365: 481–484.
19. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–1255.
20. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanisms of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101(8A): 20B–26B.
21. Wang W, Basinger A, Neese RA, et al. Effect of nicotinic acid administration on hepatic very low density lipoprotein-triglyceride production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E540–547.
22. Hernandez M, Wright SD, Cai TQ. Critical role of cholesterol ester transfer protein in nicotinic mediated HDL elevation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 1075–1080.
23. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255–2267.
24. Hopewell JC, Offer A, Parish S. Environmental and genetic risk factors for myopathy in Chinese participants from HPS2-THRIVE. *Eur Heart J* (2012) 33(suppl 1): 339–653 doi:10.1093/eurheartj/ehs282.
25. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999; 354: 477–485.
26. GISSI-HF Investigators. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223–1230.
27. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 309–318.
28. Turner RC, Millins H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823–828.
29. Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis (Abstract) *Diabetes* 2004; 53(Suppl. 3): S39–S47.
30. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
31. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007; 357: 1477–1486.
32. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al. 4S Group Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364: 771–777.
33. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab and Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.
34. Briel M, Ferreira-Gonzales I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92.

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2013
Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2013

MUDr. Marek Honka

2. LF UK a Interní klinika FN v Motole
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava
marek.honka@seznam.cz