

ANTIDIABETIKA A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO, DYSLIPIDEMIE A JEJICH LÉČBA

H. Rosolová

Hned v úvodu tohoto editoria bych chtěla poděkovat všem autorům části tohoto čísla věnované jednak kardiovaskulárnímu riziku nemocných s diabetem 2. typu (DM2T), jednak poruchám lipidového metabolismu nad rámec vyššího LDL-cholesterolu (ch). Všichni autoři, které jsem navrhla, přijali bez výjimky navržená témata a ochotně a na vysoké odborné úrovni je zpracovali.

Nejčastější aterosklerotické kardiovaskulární nemoci (KVN), tj. ischemická choroba srdeční a ischemická mozková cévní příhoda, a nejčastější metabolické nemoci, tj. DM2T a prediabetická stadia (metabolický syndrom, porušená glukózová homeostáza), se vyskytují velmi často současně. Zatímco nemocnost a úmrtnost na KVN v poslední době ve vyspělém světě klesá (včetně ČR), prevalence DM2T stoupá (ČR patří s Maltou mezi země s nejvyšším výskytem DM2T v Evropě). Mnohé epidemiologické studie již prokázaly, že ženy-diabetičky mají 3–4krát vyšší a muži diabetici 2–3krát vyšší výskyt KVN ve srovnání s osobami bez diabetu; téměř 80 % diabetiků umírá na KVN. Bude-li pokračovat stoupající prevalence DM2T, lze očekávat i změnu trendu úmrtnosti na KVN! Příčinou nárůstu DM2T jsou současný nepříznivý sedavý způsob života, nadměrně energetická strava i chronický stres, které vedou u jedinců s genetickou predispozicí k inzulínové rezistenci (25–30 % populace), k nárůstu prevalence abdominální nadváhy a obezity, nárůstu poruch glukózové homeostázy a rozvoji aterosgení dyslipidemie.

Proto jsme se v tomto čísle Kardiologické revue zaměřili na některé aspekty vysokého KV rizika u nemocných s DM2T, konkrétně na problematiku **vlivu antidiabetik na KV riziko**. Již od 70. let 20. století je známo, že starší deriváty sulfonylurey zvyšují KV riziko u nemocných s DM2T. Podílely se na tom

jejich vedlejší účinky včetně častých hypoglykemií, přibývání na hmotnosti, ale i přímé účinky na myokard mechanismem zablokování draslíkových kanálů senzitivních na ATP (KATP), které jsou v diabetickém srdci redukovány a staršími deriváty sulfonylurey ještě blokovány, a tím snižují odolnost srdce vůči ischemii, tzv. „ischemic preconditioning“. Vývoj derivátů sulfonylurey a jejich vztah ke KV riziku popisuje velmi přehledně a jasně profesor M. Haluzík se svými spolupracovníky (III. interní klinika 1. LF UK v Praze). Článek je zajímavý tím, že podává důležitý přehled vývoje antidiabetik, který v posledním desetiletí udělal obrovský skok, a zároveň podává informace o vývoji jejich vlivu na KV riziko. Zdůraznil prokázanou kardioprotektivitu metforminu a bezpečnost, účinnost a neutrální vliv na KV riziko u inzulínových analog. Především inkretinová léčba má všechny předpoklady k tomu, aby byla u nemocných s DM2T kardioprotektivní, což ukážou právě probíhající studie.

Vedle základních rizikových faktorů aterosklerózy, tj. vysoké hladiny celkového cholesterolu, resp. LDL-cholesterolu (dodatečně byl zařazen poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol u osob s nízkou hladinou HDL), arteriální hypertenze a kouření, které jsou spolu s věkem a pohlavím stále používány k základnímu odhadu absolutního rizika KV příhod, existují další rizikové faktory a biomarkery, které přispívají k celkovému KV riziku. Další část našeho bloku je proto věnována **poruchám lipidového metabolismu nad rámec hypercholesterolemie**. Kardiologové (na rozdíl např. od diabetologů) přijali pouze cholesterol, resp. LDL-cholesterol jako hlavní a jediný rizikový faktor (z metabolismu lipidů) pro aterosklerózu a KVN. Chtěla bych rozšířit obzor problematiky dyslipidemií a poukázat na to, že i když zatím chybí „tvrdá data“

o léčbě hypertriglyceridemie a aterosgení dyslipidemie, tyto poruchy se významně podílejí na KV riziku. Ovlivnění těchto poruch by se mělo indikovat individuálně, a přispět tím k redukci reziduálního vaskulárního rizika standardně léčených nemocných. Vždyť u nemocných s ICHS a s léčenými základními rizikovými faktory (včetně léčby statiny) přetrvává ještě vysoké relativní riziko další KV příhody. Toto reziduální riziko se vyskytuje především u nemocných s DM2T, ale také u nemocných s metabolickým syndromem, tj. v prediabetu. Proto se tímto problémem zabývá řada odborníků, pracovních skupin odborných společností a institucí včetně celosvětové iniciativy R3i (Residual Risk Reduction Initiative) a Českého institutu metabolického syndromu u nás aj.

Doc. Tomáš Štulc ze III. interní kliniky 1. LF UK v Praze se zaměřil na **hypertriglyceridemii** a ve své pečlivě zpracované kapitole doplněné vlastním hodnocením se mimo jiné věnoval také snad nejdéle diskutované otázce v preventivní kardiologii a lipidologii: Jsou triglyceridy rizikovým faktorem aterosklerózy a KVN? Přesto že německá epidemiologická studie PROCAM jasně prokázala, že zvýšené triglyceridy (TG) navyšují KV riziko při jakékoli hladině LDL-cholesterolu, chybí nám dosud prospektivní intervenční studie u nemocných s hypertriglyceridemií, které by prokázaly, že léčba vysoké hladiny TG vede ke snížení výskytu a úmrtnosti na KVN. Existují sice studie s léky, které snižují TG, zařazení pacienti však paradoxně neměli většinou zvýšené TG. Je třeba si uvědomit, že všechny aterosgení částice (remnantní lipoproteiny a malé LDL-částice) pocházejí z částic (VLDL) bohatých na TG. Hypertriglyceridemie přispívá k ateroskleróze i svými přímými účinky na arteriální stěnu (snižuje vazodilataci závislou na endotelu a aktivuje prozánětlivé molekuly).

V epidemiologických studiích byla objevena významná závislost mezi TG a HDL-cholesterolem, a proto za nejdůležitější informaci pro kardiology považují fakt, že evropští odborníci hodnotí **současný výskyt vyšších TG a sníženého HDL-cholesterolu jako aterosogenní dyslipidemii, která je ve významném vztahu ke KV riziku**. Vyšší hladina TG (nad 1,7 mmol/l) je tedy markerem zvýšeného KV rizika (podle současných evropských doporučení pro prevenci KVN) a také složité poruchy metabolismu lipoproteinů, a proto je třeba sledovat další lipidové faktory, a to především koncentraci HDL-cholesterolu, ale i výši krevního tlaku, obvod pasu a hladinu glykemie. Současná evropská doporučení pro léčbu dyslipidemií pokládají **hypertriglyceridemii za volitelný cíl léčby** (nefarmakologická opatření při nižších hladinách TG a hodnoty TG 2,3 mmol/l a vyšší k farmakologické léčbě fibrátem nebo niacinem).

Profesorka H. Vavřková ze III. interní kliniky LF Univerzity Palackého v Olomouci zpracovala velmi aktuální a hojně diskutované téma o apolipoproteinech (apo). Velmi jasně vysvětlila úlohu těchto bílkovin obsažených v makromolekulách lipoproteinů a také jejich vztah k aterosogenezi, a tedy i ke KV riziku. Z klinického hlediska má význam pouze stanovení apoB, který zahrnuje apoB-100 obsažený v LDL, IDL, VLDL i Lp(a) a apoB-48 obsažený v chylomikronech nebo chylomikronovém remnantu. Hodnota apoB je tedy obrazem počtu všech aterosogenních částic v plazmě. Četné studie prokázaly, že apoB je lepším prediktorem KV rizika než hladina celkového nebo LDL-cholesterolu, bylo však zjištěno, že přidání hodnoty apoB nebo apoA ke všem konvenčním rizikovým faktorům

nemá významný efekt k upřesnění celkového KV rizika. Stanovení apoB má však klinický význam (což stanovují evropská doporučení ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií z roku 2011) jako alternativní rizikový marker u nemocných s kombinovanou hyperlipidemií, metabolickým syndromem, diabetem a chronickým onemocněním ledvin. U těchto nemocných je apoB také sekundárním cílem k posouzení účinnosti hypolipidemické léčby.

Profesor V. Bláha z Kliniky gerontologické a metabolické LF UK a FN Hradec Králové napsal souhrnný článek o reziduálním vaskulárním riziku a o možnostech jeho ovlivnění. Reziduálním vaskulárním rizikem myslíme přetrvávající riziko u nemocných léčených podle současných doporučení prevence KVN (tj. při léčbě hypertenze, při léčbě statiny, případně i léčbě DM aj.). Samozřejmě je toto riziko dáno nevhodným životním stylem, nedosažením cílových hodnot základních rizikových faktorů i geneticky, ale v užším slova smyslu se jedná o riziko dané ostatními rizikovými faktory, a to především dalšími poruchami metabolismu lipidů – aterosogenní dyslipidemií, charakterizovanou vyšší koncentrací triglyceridů, nižší koncentrací HDL-cholesterolu a výskytem velice aterosogenních malých denzních LDL-částic. Zatím máme pozitivní výsledky léčby této dyslipidemie jen z podskupin velkých studií (což bylo dáno bohužel nevhodným výběrem nemocných), ale tyto výsledky nám ukazují, že nemocní s plným vyjádřením této aterosogenní dyslipidemie profitují z léčby fibráty (samostatně nebo v kombinaci se statiny), neboť u nich dochází k významnému snížení KV rizika i snížení rozvoje mikrovaskulárních komplikací.

Doc. M. Vrablík z III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze se ve svém článku zamyslel nad budoucností léčby dyslipidemií a správně upozornil na to, že hypolipidemická léčba je nevhodný název pro léčbu dyslipidemií, neboť nejde vždy o snížení hladin lipoproteinů, a proto bychom měli používat název *lipidy modifikující léčba*, tak jako je tomu v anglické literatuře. Zmínil se o výhodách pitavastatinu, který u nás zatím není k dispozici, o nové nanoformě fenofibrátu i o novém selektivním agonistovi PPAR alfa, který je vysoce účinný, ale zatím ve fázi klinického zkoušení. Osvětlil postavení inhibitorů cholesteryl-ester transfer proteinu (CETP), jejichž výzkum stále pokračuje i přes nepříznivé účinky torcetrapibu. Představil i zcela nové přístupy k léčbě dyslipidemií, jako jsou principy biologické léčby, která je v plném proudu klinického zkoušení. Správně upozorňuje na to, že kromě biochemického účinku jsou rozhodující k zavedení nového léku jeho účinky na KV riziko. Připomněl také velmi důležitý trend současné léčby dyslipidemií, kterým je kombinovaná léčba stávajících léků k ovlivnění lipidového spektra. Největší rezervu ve snížení KV i reziduálního vaskulárního rizika vidí také ve zlepšení spolupráce s nemocným.

Vážení čtenáři, doufám, že se s chutí zapojíte do našich článků, které jsme pro vás připravili, a že v nich najdete inspiraci pro nový přístup ke stanovení i ovlivnění KV rizika našich nemocných.

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika
LF UK a FN Plzeň
rosolova@fnplzen.cz