

Hypolipidemická liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov

Hypolipidemic treatment in the prevention of atherosclerosis in diabetic patients

Lubomíra Fábryová^{1,2,3}

¹MetabolKLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava

²Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava

³Ústav zdravotníckych disciplín, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

✉ MUDr. Fábryová Lubomíra, PhD. | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručené do redakcie 12. 4. 2021

Prijaté po recenzii 2. 5. 2021

Abstrakt

Diabetes mellitus je významným kardiometabolickým ochorením a predstavuje u oboch pohlaví jednu z hlavných príčin predčasného rozvoja aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych ochorení (AS KVO): infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, potreby revaskularizácie a periférneho vaskulárneho ochorenia. Výskyt kardiovaskulárnych ochorení je u diabetikov 2. typu na Slovensku vysoký (približne 37 %) a je vyšší v porovnaní s Európou (30 %), ako aj so svetom (32,2 %). Rozvoj AS KVO je u diabetikov podmienený nielen glykemickou kompenzáciou, trvaním ochorenia, ale najmä prítomnosťou paralelne sa vyskytujúcich rizikových faktorov vrátane porúch metabolizmu lipidov a lipoproteínov. Súčasná klinická prax by mala byť zameraná na agresívnejšiu hypolipidemickú liečbu vysokorizikových pacientov – diabetikov s cieľom znížiť kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Prehľadný článok prináša pohľad na naše súčasné možnosti hypolipidemickej terapie u pacientov s diabetes mellitus, ako aj terapiu blízkej budúcnosti.

Kľúčové slová: diabetická dyslipidémia – ezetimib – fibráty – inklisiran – inhibítory PCSK9 – kategórie kardiovaskulárneho rizika – kyselina bempedoová – omega 3 masné kyseliny – pema fibrát – primárne a sekundárne ciele – statíny

Abstract

Diabetes mellitus is a major cardiometabolic disease and is one of the main causes of premature development of atherosclerosis-related cardiovascular disease (AS CVD) in both sexes: myocardial infarction, stroke, need for revascularization and peripheral vascular disease. The incidence of cardiovascular diseases is high in type 2 diabetic patients in Slovakia (approximately 37 %) and is higher compared to Europe (30 %) as well as the world (32.2 %). The development of AS CVD in diabetics is conditioned not only by glycemic compensation, the duration of the disease, but especially by the presence of coexisting risk factors, including lipid and lipoprotein metabolism disorders. Current clinical practice should focus on more aggressive hypolipidemic treatment of high-risk diabetic patients in order to reduce CV morbidity and mortality. The review article provides an overview of our current possibilities of hypolipidemic therapy in diabetic patients, as well as hypolipidemic therapy in the near future.

Key words: bempedoic acid – cardiovascular risk categories – diabetic dyslipidemia – ezetimibe – fibrates – inclisiran – omega 3 fatty acids – PCSK9 inhibitors – pemafibrate – primary and secondary targets – statins

Úvod

Prevalencia diabetes mellitus (DM) celosvetovo narastá, v mnohých krajinách sa zvýšila vo všeobecnej populácii až na 10 %. Znáмым je aj fakt, že takmer 50 % prípadov DM zostáva nediagnostikovaných. Takýto trend vedie k alarmujúcim prognózam, že v roku 2045 by malo byť celosvetovo viac ako 600 miliónov pacientov s DM a približne rovnaký počet pacientov v prediabetických

štádiách (hyperglykémia nalačno, porucha tolerancie glukózy). Predpokladá sa, že pandémia DM bude viesť k ďalšiemu enormnému nárastu výskytu predčasného kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) a jeho dôsledkov, čo bude predstavovať obrovskú socio-ekonomickú záťaž [1]. Nárast, najmä počtu diabetikov 2. typu, zaznamenávame každoročne aj u slovenskej dospeléj populácie [2].

DM je významným kardiometabolickým ochorením a predstavuje u oboch pohlaví jednu z hlavných príčin predčasného rozvoja aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych ochorení (AS KVO): infarktu myokardu (IM), cievnnej mozgovej príhody (CMP), potreby revaskularizácie a periférneho vaskulárneho ochorenia (PAO) [3].

Metaanalýza Emerging Risk Factors Collaboration (údaje od 698 782 diabetikov zo 102 štúdií) identifikovala zvýšené riziko vaskulárnych ochorení u diabetikov oproti nediabetikom. Diabetici mali 2-násobne vyššie riziko ischemickej choroby srdca (IČS), 2,3-násobné riziko ischemickej CMP, 1,6-násobné riziko hemoragickej CMP, 1,8-násobné riziko nezaradenej CMP a 1,7-násobné riziko pre ďalšie vaskulárne úmrtia. Riziko sa zásadne nezmenilo po adjustácii na lipidové, zápalové alebo obličkové markery [4].

Diabetici s akoukoľvek rozvinutnou mikrovaskulárnou komplikáciou (diabetická retinopatia, nefropatia, neuropatia) majú riziko rozvoja KVO zvýšené o 35–40 %. Zvyšujúci sa počet mikrovaskulárnych komplikácií vedie k nárastu počtu nefatálnych IM, nefatálnych CMP, hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ), kardiovaskulárnej, ale aj celkovej úmrtnosti. KVO u pacientov s DM má v porovnaní s nediabetikmi závažnejší priebeh, náročnejšiu liečbu s horšou prognózou [5].

Výskyt KVO je u pacientov s DM 2. typu (DM2T) na Slovensku vysoký (približne 37 %) a je vyšší v porovnaní s Európou (30 %), ako aj so svetom (32,2 %). KVO sú vo významnej miere prítomné už v čase stanovenia diagnózy (22 %), ako aj v prvých rokoch počas liečby metformínom v monoterapii (31 %). Mortalita pacientov s DM2T a KVO je 3-násobne vyššia (35,3/1 000 pacientov za rok) v porovnaní s nediabetikmi s KVO (11,8/1 000 pacientov za rok). V krajinách Európy sa mortalita diabetikov s KVO pohybuje 16–50/1 000 pacientov, výsledky slovenskej štúdie NEFRITI II (2014–2018) potvrdili mortalitu 20,5/1 000 pacientov [6].

Rozvoj AS KVO u diabetikov je podmienený nielen glykemickou kompenzáciou, trvaním ochorenia, ale najmä prítomnosťou paralelne sa vyskytujúcich rizikových faktorov vrátane dyslipidémie [3]. Dalo by sa povedať, že takmer všetci pacienti s DM2T majú prítomné, či už kvantitatívne alebo kvalitatívne abnormality lipidov a lipoproteínov.

Koncom minulého tisícročia po publikovaní výsledkov statínových randomizovaných klinických štúdií (RCT), ktoré ovplyvnili aj odporúčania manažmentu dyslipidémii, začali sme aj u diabetikov agresívnejšie liečiť poruchy metabolizmu lipidov. Približne 2 desaťročia statíny tvorili základný kameň hypolipidemickej liečby v populácii diabetikov. To sa samozrejme nezmenilo ani teraz, ale rozšírili sa nám terapeutické možnosti dôslednejšieho dosahovania cieľových hodnôt lipidov kombinovanou hypolipidemickou liečbou [7–9].

Súčasná klinická prax by mala byť zameraná na agresívnejšiu hypolipidemickú liečbu vysokorizikových pacientov s cieľom znížiť KV-morbiditu a mortalitu. Vedú sa diskusie aj o tom, kedy a ako liečiť mladších pacien-

tov s DM2T, obzvlášť tých, ktorí majú zvýšené riziko AS KVO s predčasnou KV-mortalitou. Potrebujeme sa venovať aj pacientom s DM 1. typu (DM1T) s dlhším hyperglykemickým impaktom [10].

Charakteristika a patogenéza dyslipidémie u diabetikov 1. typu

U dobre kompenzovaných pacientov s DM1T je výskyt primárnej dyslipidémie podobný ako vo všeobecnej nediabetickej populácii. Sekundárna dyslipidémia u DM1T je výsledkom zlej metabolickej kontroly, pričom zmeny sa zväčša normalizujú s úpravou metabolickej kompenzácie. Pri dekompenzovanom DM1T zisťujeme závažnú hypertriacylglycerolémiu (hTAG). Inzulín zohráva významnú úlohu pri expresii a regulácii aktivity lipoproteínovej lipázy (LPL), enzýmu, ktorý zabezpečuje hydrolyzu triacylglycerolov (TAG), s nárastom voľných mastných kyselín (VMK) a vzostupom TAG. Pri ťažkom deficite inzulínu býva v sére závažná hyperchylomikronémia s eruptívnymi xantómami s nárastom rizika rozvoja akútnej pankreatitídy. Rozvoj mikroalbuminúrie a nefropatie u DM1T je často spojený s trvalou poruchou metabolizmu lipidov a lipoproteínov [7].

Charakteristika a patogenéza dyslipidémie u diabetikov 2. typu

Diabetická dyslipidémia je charakterizovaná vysokými hladinami lipoproteínov zodpovedných za aterogénu: lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou (Very Low Density Lipoproteins – VLDL), chylomikróny a malé denzné lipoproteíny s nízkou hustotou (mdLDL). Všetky obsahujú apoproteín B 100 (apoB100). Ich množstvo v krvi sa dá kvantitatívne stanoviť koncentráciou apoB alebo vypočítať ako nonHDL-cholesterol (rozdiel celkového a HDL-cholesterolu). Kvantitatívne bývajú prítomné vyššie koncentrácie TAG a nízke koncentrácie HDL-cholesterolu (High Density Lipoproteins/lipoproteíny s vysokou hustotou) [11,12].

Patofyziológia diabetickej dyslipidémie je komplikovaná a v súčasnosti ju chápeme iba čiastočne. Má základ v inzulínovej rezistencii, hyperinzulinémii a abnormálnych koncentráciách adipocytokínov, ktoré sa bežne vyskytujú pri DM2T (schéma). Hyperglykémia hrá pravdepodobne menšiu priamu úlohu, pretože aj u normoglykemických diabetikov býva často prítomná dyslipidémia. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenej produkcii VLDL-častíc pečeňou, čo sa prejaví hTAG nalačno, zatiaľ čo postprandiálna hTAG môže byť spôsobená nadprodukciiu črevných na triacylglyceroly bohatých častíc (TRL) – chylomikrónov. LDL-cholesterol (LDL-C) u diabetikov, aj keď je kvantitatívne podobný bežnej populácii, je vysoko aterogénny. Súvisí to so zvýšenou aktivitou CETP (cholesterylester transferového proteínu), ktorý má za úlohu sprostredkovať výmenu TAG z VLDL-častíc do LDL-častíc a esterov cholesterolu (CE) z LDL-častíc do VLDL-častíc, čo vedie k vzniku na cholesterol bohatých aterogénnych remnantných VLDL-častíc a LDL-častíc bohatých na TAG. TAG sú následne z LDL-častíc masívne od-

hydrolyzované lipoproteínovou lipázou alebo hepatálnou lipázou (HL) za vzniku mdLDL-častíc.

Podobným mechanizmom vznikajú aj mdHDL častice, výsledkom je redukcia apoA1, ako aj redukcia počtu HDL-častíc (výraznejšia redukcia HDL2- ako HDL3-častíc). Táto alterácia je spojená s endotelovou dysfunkciou, porušením reverzného transportu cholesterolu a poklesom antiaterogénneho potenciálu HDL-častíc. Malé denzné LDL-častice sú na druhej strane aterogénnejšie, ľahšie penetrujú cez stenu endotelu, majú vyššiu afinitu k proteoglykanom v intime, sú náchylnejšie na glykooxidáciu (glykozylácia sa deje aj v euglykemickom stave) a sú spájané s vyššou syntézou tromboxanu A2 [11].

Kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetes mellitus

Pre klinikov je veľmi dôležité vedieť rozpoznať a zaradiť pacienta s diabetes mellitus do správnej kategórie KV-rizika. Podľa odporúčaní ESC/EAS (Európska kardiologická spoločnosť, European Cardiology Society/Európska spoločnosť pre aterosklerózu, European Atherosclerosis Society) 2019 sú diabetici rozdelení do 3 kategórií KV-rizika (stredné, vysoké a veľmi vysoké – prípadne extrémne vysoké) [7]. Nedostatkom tejto stratifikácie je však podhodnocovanie reálneho rizika u diabetikov 1. typu do veku 35 rokov a diabetikov 2. typu do veku 50 rokov s trvaním DM < 10 rokov a bez ďalších rizikových faktorov, ich zaradením do kategórie stredného kardiovaskulárneho rizika. Reálne určenie času vzniku DM je náročné, najmä u obéznych diabetikov 2. typu, u ktorých môže ochorenie prebiehať bezpríznakovo a byť dlhšiu dobu ne diagnostikované. Veľká väčšina diabetikov 2. typu má už v čase stanovenia diagnózy prítomné aj ďalšie KV-rizikové faktory (nadmotnosť/obezita, artériová hypertenzia, dyslipidémia), čiže predpoklad je, že veľká väčšina diabetikov 2. typu bude patriť do kategórie vysokého KV-rizika.

V roku 2019 boli publikované aj odporúčania ESC/EASD (Európska asociácia pre štúdium diabetu, Euro-

pean Association for the Study of Diabetes) [8]. Konfúzne môže pôsobiť rozdielna definícia cieľového orgánového poškodenia v obidvoch publikovaných odporúčaniach. V ESC/EASD 2019 odporúčaniach je orgánové postihnutie definované ako proteínúria, zhoršenie odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), hypertrofia ľavej komory alebo retinopatia. Zatiaľ čo v odporúčaniach ESC/EAS 2019 ako mikroalbuminúria, retinopatia alebo neuropatia. V klinickej praxi bude najracionálnejšie využívať prítomnosť všetkých uvedených orgánových komplikácií na kvalifikáciu diabetika do kategórie veľmi vysokého rizika [10].

Primárne a sekundárne ciele hypolipidemickej liečby u diabetikov

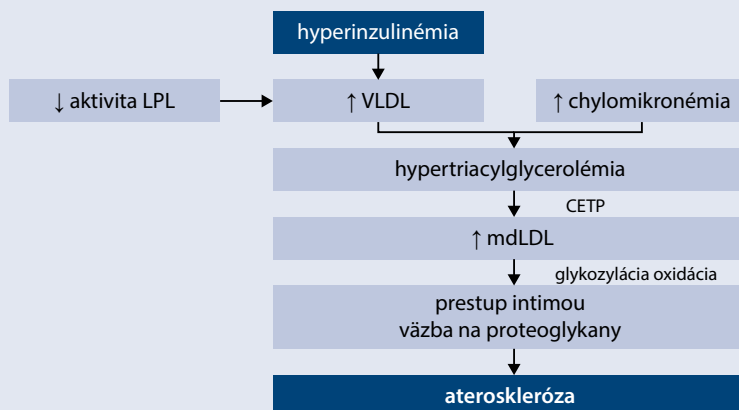
K dispozícii máme veľké množstvo dôkazov z observačných štúdií, randomizovaných klinických štúdií a mendelovských randomizačných štúdií vo všeobecnej populácii, ale aj populácii pacientov s prediabetom a DM, ktoré jednoznačne preukázali príčinnú súvislosť medzi LDL-C a AS KVO. LDL-C ostáva na základe súčasných odporúčaní primárnym cieľom liečby a kľúčovým v prevencii rozvoja KVO.

Hladiny LDL-C by sme mali čo najviac znížiť, aby sme zabránili rozvoju KVO, najmä u pacientov vo veľmi vysokom/vysokom KV-riziku. Redukcia rizika AS KVO závisí od veľkosti poklesu LDL-C. Ide o pokles dosiahnutý nielen titráciou prvolíniových statínov, ale aj kombináciou s ezetimibom alebo PCSK9 (proteín konvertáza subtilyzín kexín 9) inhibítormi.

V súčasnosti nemáme zadanú dolnú hranicu LDL-C, od ktorej by došlo k vymiznutiu benefitu na KV-riziko (nie je prítomný efekt krivky „J“). Tak isto nemáme zadanú hladinu LDL-C, ktorá by bola spojená so závažnými nežiaducimi udalosťami alebo poškodením zdravia.

Na základe medicíny založenej na dôkazoch (Evidence Based Medicine – EBM) došlo k zásadným zmenám cieľových hodnôt pre LDL-C. Rozsiahle klinické štúdie uká-

Schéma | Patogenéza diabetickej dyslipidémie. Upravené podľa [12]



CETP – cholesterylester transferový proteín/Cholesteryl Ester Transfer Protein LPL – lipoproteínová lipáza mdLDL – malé denzné lipoproteíny s nízkou hustotou VLDL – lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou/Very Low Density Lipoproteins

zali, že efekt redukcie LDL-C u diabetikov je porovnateľný alebo aj vyšší v porovnaní s nediabetikmi. Pre diabetikov s veľmi vysokým rizikom je cieľom dosiahnutie LDL-C < 1,4 mmol/l a najmenej 50% redukcie oproti východiskovým hodnotám LDL-C (vždy musíme znížiť LDL-C minimálne o 50 %, aj keby sme pri menšom znížení dosiahli cieľové hodnoty LDL-C). U vysokorizikových diabetikov (do tejto skupiny bude patriť väčšina diabetikov) je cieľ LDL-C < 1,8 mmol/l a najmenej 50% redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. V kategórii stredného KV-rizika je cieľová hodnota pre LDL-C < 2,6 mmol/l (tab. 1).

Sekundárnym cieľom liečby ostáva non-HDL-C a apoB (sekundárne ciele využívame hlavne u diabetikov s prítomnosťou aterogénnej dyslipidémie alebo u pacientov s hTAG. Cieľovou hodnotou pre nonHDL-C je v jednotlivých rizikových kategóriách hodnota o 0,8 mmol/l vyššia ako cieľová hladina LDL-C [7,8].

Farmakoterapia diabetickej dyslipidémie

Statíny

Súčasný štandard prevencie kardio-cerebrovaskulárnych ochorení zdôrazňuje ako primárny cieľ ovplyvnenie LDL-C statínovou liečbou ako v primárnej, tak aj sekundárnej prevencii, ako u nediabetikov, tak aj u diabetikov.

Podskupinové analýzy diabetikov z veľkých statínových klinických štúdií, ale aj štúdie priamo zamerané na diabetikov liečených statínmi poukázali na významnú primárnu aj sekundárnu prevenciu AS KVO a aj KV-úmrť. Metaanalýzy preukázali konzistentne význam liečby statínmi v prevencii KV-príhody v populácii diabetikov [13]. Liečba statínmi viedla pri poklese LDL-C o 1 mmol/l k redukcii 5-ročnej incidencie veľkých KV-príhody o 23 %. Táto metaanalýza taktiež naznačuje, že diabetici 2. typu majú relatívnu redukcii rizika porovnateľnú s nediabetikmi, avšak vzhľadom na vyššie absolútne riziko je absolútny prínos vyšší, z čoho vyplýva nutnosť liečby nižšieho počtu diabetikov na zabránenie jednej KV-príhody (nižšie NNT – Number Needed to Treat).

Aj podľa recentných odporúčaní ostáva liečba statínmi prvolíniovou liečbou [7,8], podľa kategórie rizika volíme vysoko intenzívnu (atorvastatín 40–80 mg, rosuvastatín 20–40 mg) alebo stredne intenzívnu statínovú liečbu (atorvastatín 10–20 mg, rosuvastatín 5–10 mg, simvastatín 20–40 mg, fluvastatín 80 mg).

DM1T vedie k skráteniu života približne o 12 rokov, zatiaľ čo DM2T skraca život v priemere o 6 rokov. Táto informácia môže byť prekvapivá, pretože diabetici 2. typu majú prítomný konglomerát rôznych rizikových faktorov, vrátane obezity a takmer 85 % má prítomné abnormality lipidov a lipoproteínov, na rozdiel od diabetikov 1. typu. Avšak vznik DM1T v mladšom veku vedie k dlhšiemu hyperglykemickému impaktu s potenciálne väčším rizikom rozvoja AS KVO (hyperglykémia a následné skoré poškodenie obličiek s rozvojom kardiorenálneho ochorenia) [14]. Napriek tomu, klinické skúsenosti ukazujú, že diabetici 1. typu majú menej často predpisovanú hypolipidemickú (statínovú) liečbu. Pacienti, u ktorých sa rozvinie DM1T v mladšom veku, majú veľmi vysoké riziko pre rozvoj KVO a nie je na mieste čakať na rozvoj renálneho poškodenia, aby dostali statínovú liečbu. Toto konštatovanie môže vyznieť kontroverzne, ale existujú dôkazy, ktoré potvrdzujú bezpečnosť a účinnosť hypolipidemickú liečbu aj v nižších vekových skupinách diabetikov [15].

Napriek poklesu alebo dosahovaniu cieľových hodnôt pre LDL-C pri intenzívnej terapii statínmi sa KV-riziko nedarí úplne eliminovať a reziduálne KV-riziko ostáva stále vysoké najmä v populácii diabetikov. Ďalšie zníženie LDL-C sa dá dosiahnuť kombináciou statínov s nestatínovými hypolipidemikami (selektívny inhibítor absorpcie cholesterolu – ezetimib, inhibitory PCSK9 – humánne monoklonálne protilátky proti proproteín konvertáze subtilizín/kexin typ 9).

Ezetimib

Ezetimib selektívne blokuje Niemann-Pick-C1-like 1 (NPC1L1) proteín v jejúne, výsledkom je inhibícia absorpcie cholesterolu s redukcii LDL-C a AS KVO. Ezetimib poznáme z klinickej praxe ako bezpečnú terapeutickú voľbu s minimálnymi nežiadúcimi udalosťami.

V štúdií IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) u pacientov (18 444, z nich bolo 4 933 diabetikov) s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) pridanie ezetimibu k statínovej terapii (simvastatín 40 mg) viedlo k významnému poklesu primárneho zloženého „endpointu“ (úmrť na KVO, nefatálny IM, nefatálna CMP, nestabilná angína pectoris – NAP vyžadujúca hospitalizáciu a koronárna revaskularizácia najmenej 30 dní po randomizácii), tento pokles bol priamo úmerný redukcii LDL-C [16]. Podskupinová analýza pacientov s DM preukázala väčšie absolútne zníženie rizika

Tab. 1 | Cieľové hodnoty plazmatických lipidov a lipoproteínov modifikované pre pacientov s DM.
Upravené podľa [7,8]

KV-riziko lipidový parameter	stredné	vysoké	veľmi vysoké	extrémne vysoké*
LDL-C (mmol/l)	< 2,6 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou	< 1,8 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou	< 1,4 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou	< 1,0
nonHDL-C (mmol/l)	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	< 1	< 0,8	< 0,65	

* u pacientov s vysokým rizikom recidivujúcich udalostí, s výskytom ďalšej vaskulárnej príhody do 2 rokov pri maximálnej tolerovanej liečbe statínmi môžeme zväziť cieľ pre LDL-C < 1,0 mmol/l

(Absolute Risk Reduction – ARR) o 5,5 % (HR 0,85; 95% interval spoľahlivosti, 0,78–0,94) v porovnaní s nevýznamným znížením o 0,7 % (HR 0,98; 95% interval spoľahlivosti, 0,91–1,04; Pint = 0,02) u nediabetikov. Rozdiel bol spôsobený významnou redukciami IM (24 %) a iCMP (39 %) v populácii diabetikov [17].

Komparatívna metaanalýza 8 štúdií (80 790 diabetikov vs 85 555 nediabetikov) preukázala, že pacienti na kombinácii statín-ezetimib mali nižšiu prevalenciu KVO v porovnaní s pacientami na monoterapii statínmi, a to u diabetikov aj nediabetikov. Ďalšia metaanalýza 35 štúdií potvrdila významnejší pokles LDL-C pri použití kombinácie statín-ezetimib v porovnaní so zdvojnásobením iniciálnej dávky statínu [18].

V recentných odporúčaní stal ezetimib prvotnou nestatínovou liečbou na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C u diabetikov popri vysoko intenzívnej alebo maximálne tolerovanej dávke statínov [19].

Inhibitory PCSK9

Inhibícia PCSK9 poskytuje príležitosť znížiť LDL-C na úroveň nižšiu, ako je dosiahnuteľná so statínmi a/alebo ezetimibom u väčšiny pacientov, je terapeutickou možnosťou pre vysoko rizikových pacientov, pre pacientov s nedosahovaním cieľových hodnôt pre LDL-C alebo pre pacientov s intoleranciou statínov.

S evolokumabom a alirokumabom, plne monoklonálnymi ľudskými protilátkami proti PCSK9, prebehlo v rámci klinického programu PROFICIO (the Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POPulations) a klinického programu ODYSSEY veľké množstvo randomizovaných kontrolovaných štúdií (Randomized Controlled Trial – RCT).

V štúdií FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) boli pacienti so stabilným KVO a LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l na maximálne tolerovanej dávke statínov randomizovaní na liečbu evolokumabom alebo placebo. Liečba evolokumabom viedla k signifikantnej redukcii zloženého endpointu: KV-úmrť, IM, CMP alebo hospitalizácia pre NAP alebo koronárna revaskularizácia (9,8 % vs 11,3 % pre placebo) s 15% redukciami relatívneho rizika (RRR) počas 2,2 roka a 1,5% redukciami absolútneho rizika (NNT ~ 67). Nebol zistený signifikantný rozdiel v mortalite zo všetkých príčin, ani v nežiaducich udalostiach [20].

Následne boli publikované aj výsledky predšpecifikovanej analýzy u 11 031 (40 %) diabetikov a 16 533 (60 %) nediabetikov (10 344 prediabetikov a 6 189 s normálnou toleranciou glukózy) zaradených do štúdie FOURIER. Evolokumab viedol k signifikantnej a konzistentnej redukcii primárneho zloženého endpointu u nediabetikov HR 0,87 (95% CI 0,79–0,96; $p = 0,0052$), aj u diabetikov HR 0,83 (95% CI 0,75–0,93; $p = 0,0008$; Pint = 0,60). Evolokumab nevedol ku zvýšeniu rizika rozvoja novovzniknutého DM u nediabetikov (HR 1,05; 0,94–1,17), vrátane pacientov s prediabetom (HR 1,00; 0,89–1,13) [21].

Z ďalších nedávno publikovaných štúdií je potrebné spomenúť štúdiu BANTING, v ktorej 12-týždňové podá-

vane evolokumabu viedlo k významnému zlepšeniu lipidových parametrov charakterizujúcich diabetickú dyslipidémiu, ako pred, tak aj po MMTT (Mixed-Meal Tolerance Test), u diabetikov 2. typu viedol k dosiahnutiu LDL-C $< 1,81$ mmol/l alebo zníženiu LDL-C o ≥ 50 % [22]. Štúdia BERSON taktiež potvrdila, že evolokumab u diabetikov 2. typu s hypercholesterolémiou alebo kombinovanou dyslipidémiou liečených statínom viedol k významnej redukcii nielen LDL-C, ale aj ďalších aterogénnych lipidov a lipoproteínov (nonHDL-C, apoB100, lipoprotein(a), VLDL, TAG), bez výskytu nežiaducich udalostí a bez zmien v glykemickom kompenzáci [23].

Štúdia ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) poskytla ďalšie veľmi dôležité potvrdzujúce údaje pre alirokumab. ODYSSEY Outcomes sledovala pacientov (18 924) po nedávno prekonalnom akútnom koronárnom syndróme (LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l, nonHDL-C $\geq 2,6$ mmol/l a apoB ≥ 80 mg/dl) randomizovaných na podávanie 75 mg alirokumabu každé 2 týždne, alebo placebo. Dávka alirokumabu sa zvyšovala zaslepeným spôsobom na 150 mg každé 2 týždne u pacientov, ktorí nedosiahli LDL-C medzi 0,65 a 1,3 mmol/l. Primárnym zloženým endpointom bol čas do výskytu prvej MACE – nefatálny IM, iCMP, NAP a špecifická úmrtnosť na KVO (9,5 % pacientov na alirokumabe a 11,1 % na placebe). Po 34-mesačnom mediáne sledovania sa to premietlo do štatisticky významnej 15 % redukcii relatívneho rizika (RRR) s NNT ~ 63 [24].

Súčasne bola publikovaná predšpecifikovaná analýza u pacientov s DM, ktorá ukázala, podobnú redukcii relatívneho rizika u diabetikov (HR 0,84; 95% CI 0,74–0,97) a potvrdila fakt, že alirokumab nezvyšuje riziko rozvoja novovzniknutého DM [25].

Diabetes mellitus a reziduálne kardiovaskulárne riziko

Reziduálne kardiovaskulárne riziko je napriek optimalizácii klasických rizikových faktorov, vrátane použitia hypolipidemickej terapie a dosiahnutia cieľových hodnôt pre LDL-C, obzvlášť vysoké u diabetikov s KVO oproti nediabetikom. Na reziduálne KV-riziko existuje pravdepodobne viacej dôvodov, hoci základný mechanizmus ešte stále nechápeme do dôsledkov. DM2T sprevádzajú faktory ako nízky HDL-C, hTAG, dlhotrvajúci hyperglykemický impakt, chronický subklinický zápal a hyperkoagulabilita, ktoré môžu významne ku reziduálnemu KV-riziku prispievať. Aterosklerotické lézie u diabetikov majú väčšiu tendenciu k zápalu pre prítomnosť väčšieho počtu makrofágov. Intravaskulárne štúdie aj po redukcii LDL-C poukazujú na nižšiu regresiu lézií u diabetikov.

Reziduálne KV-riziko je čiastočne spojené so zvýšenou hladinou TAG a abnormálnym metabolizmom lipoproteínov bohatých na TAG (TRL – Triglyceride-Rich Lipoprotein). Medzi TRL patria chylomikróny, remnantné chylomikrónové častice, VLDL a ich remnantné častice IDL – lipoproteíny s intermediárnou hustotou (Intermediary Density Lipoprotein).

V nedávno publikovanej rozsiahlej a dlhodobej štúdií autori preukázali, že vyššie hladiny remnantných lipoproteínov boli významne spojené s horšou prognózou u pacientov s DM a prediabetikov s koronárnou chorobou srdca, čo naznačuje, že by mohli byť cieľom manažmentu u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy [26].

U pacientov so zvýšeným KV-rizikom (diabetikov 2. typu, u pacientov s prediabetom, metabolickým syndrómom) býva bežne prítomná mierna hTAG (1,7–2,3 mmol/l). Uvedené hodnoty TAG sa spájajú s množstvom ďalších potenciálnych rizikových faktorov vrátane obezity, inzulínovej rezistencie, zvýšenými hladinami všetkých lipoproteínových častíc obsahujúcich apo B (vrátane remnantných lipoproteínových častíc a mdLDL-častíc) a s nízkymi hladinami HDL-C [27].

Kauzálny vzťah cirkulujúcich hladín TAG ku KVO sa v odbornej literatúre diskutuje už najmenej 50 rokov. Recentné genetické štúdie a analýzy podskupín z klinických štúdií s fibrátmi podporujú hypotézu úlohy TAG v KVO [28].

Liečba statínmi naďalej ostáva liečbou prvej voľby pri hTAG, v ďalšom postupe sú odporúčané omega 3 masné kyseliny (ω 3MK) u vysokorizikových pacientov s trvalo zvýšenými TAG (1,5–5,6 mmol/l) napriek liečbe statínmi s dobre kontrolovaným LDL-C. Súčasťou manažmentu by jednoznačne mala byť intervencia zameraná na životný štýl (redukcia hmotnosti, zníženie príjmu jednoduchých sacharidov a alkoholu). Do kombinácie so statínom prichádza do úvahy podávanie fibrátu (v SR máme dostupný fenofibrát) [7,8].

Omega 3 masné kyseliny

Omega 3 masné kyseliny majú KV-benefity a bývajú odporúčané v terapii hTAG. Exaktný mechanizmus pôsobenia ω 3MK stále nie je objasnený, predpokladáme, že ich hypolipidemický efekt je spôsobený redukciami lipogenézy v pečeni, zvýšenou oxidáciou MK a potlačením sekrécie VLDL.

EAS/ESC 2019 odporúčania zohľadnili nové dôkazy zo štúdie REDUCE-IT (A Study of AMR101 to Evaluate Its Ability to Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and on Statin) a odporúčajú ω 3MK (najmä kyselinu eikozapentaénovú – EPA) 2-krát 2 g denne) u vysokorizikových pacientov s trvalo zvýšenými TAG (1,5–5,6 mmol/l) napriek liečbe statínmi s dobre kontrolovaným LDL-C. Do štúdie bolo zaradených 8 179 pacientov (s preexistujúcim KVO, diabetici aspoň s jedným ďalším rizikovým faktorom). Pri liečbe EPA (v štúdií bol použitý etylester EPA – ikozapent etyl) došlo k poklesu hladiny TAG o 18 % (z 2,44 na 2,0 mmol/l). Primárny endpoint (KV-mortalita, nefatálny IM, nefatálna CMP, koronárna revaskularizácia alebo NAP) bol signifikantne znížený o 25 % v porovnaní s placebom. Znížená bola aj incidencia KV-mortality, IM a CMP. Štúdia zožala vlnu kritiky pre použitie minerálneho oleja ako placebo, ktorý viedol v kontrolnej skupine ku zvýšeniu LDL-C o 11 %. Väčšinou sa ako placebo používa látka s neutrálnym efektom, čiže rozdiel medzi skupinami by bol nižší pri použití látky s neutrálnym efektom [29,30].

Efekt ω 3MK u pacientov s hTAG skúmala aj štúdia STRENGTH (Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction With EpaNova in High CV Risk Patients With Hypertriglyceridemia), ktorá bola v decembri 2020 predčasne ukončená, pretože podávanie kombinácie ω 3MK EPA a DHA (kyselina dokozahexaénová) nedokázalo benefit v porovnaní s placebom [31].

Fibráty

Fibráty sú agonisty PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) receptorov. Ich významným účinkom je redukcia TAG o 25–50 % a zvýšenie HDL-C o 15–25 %. Taktiež klesá cholesterol vo frakcii VLDL, kým pokles cholesterolu v LDL-časticiach je menší (5–20 %) v závislosti od použitého fibrátu. Z kvalitatívnych zmien je významný najmä pokles frakcie mdLDL-častíc a skrátenie trvania postprandiálnej lipémie. Napriek vyššie uvedenému vplyvu fibrátov na zložky diabetickej dyslipidémie sú výsledky klinických štúdií s rôznymi fibrátmi z pohľadu KV-prevencie menej impresívne a nepotvrdili ich schopnosť znížiť KV-morbiditu a mortalitu. Metaanalýza fibrátových štúdií poukázala na 35% pokles KV-príhod, ale len v skupine diabetikov s typickou diabeticou dyslipidémiou. Liečba fenofibrátom dokáže viesť ku redukcii reziduálneho mikrovaskulárneho rizika u diabetikov 2. typu (diabetickej retinopatie, nefropatie). Niektoré práce poukazujú na fakt, že v kombinácii so statínmi, fibráty môžu eliminovať riziko zvýšenia glykémie spojeného so statínovou liečbou. Potrebujeme však ďalšie klinické štúdie s precíznejšou selekciou pacientov s aterogénnou dyslipidémiou, ktoré by dokázali efekt buď samotných fibrátov alebo fibrátov v kombinácii so statínmi na KV-morbiditné a mortalitné endpointy [32].

Vývoj selektívnych modulátorov PPAR α (SPPARM) ponúka nový terapeutický prístup. Predklinické a klinické štúdie vyseletovali K877 – pema-fibrát na základe výrazného zníženia TAG, remnantného cholesterolu, apo C-III so znížením postprandiálnej lipémie, s priaznivým protizápalovým efektom, vplyvom na glykemickú kontrolu a inzulínovú senzitivitu a s priaznivým bezpečnostným profilom. Momentálne prebieha veľká medzinárodná multicentrická viac ako 5-ročná štúdia PROMINENT (The Pema-fibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides in diabetic patients), ktorá hodnotí pema-fibrát v prevencii veľkých KV-príhod u diabetikov 2. typu v primárnej a sekundárnej prevencii (10 000 pacientov) s TAG \geq 2,26 mmol/l a HDL-C \leq 1,03 mmol/l na statínovej liečbe s cieľom poskytnúť odpoveď na doposiaľ nezodpovedané otázky [33].

Budúcnosť ovplyvňovania diabetickej dyslipidémie

Kyselina bempedoová (ETC-1002)

Kyselina bempedoová (ETC-1002) je duálny modulátor 2 hepatálnych enzýmov. Inhibuje adenosín-trifosfát-citrát lyázu (ACL) – enzým zodpovedný za katalýzu produkcie acetyl koenzýmu A, ktorý je dôležitým sub-

strátom pre syntézu cholesterolu v pečeni (čo umožňuje zosilnenie účinku statínov). Aktivuje AMPK (adenozín monofosfát proteín kináza) v pečeni, ktorá inhibuje syntézu sterolov a MK a urýchľuje ich oxidáciu. Redukcia produkcie MK, zvýšenie betaoxidácie VMK, aktivácia AMPK majú potenciálny priaznivý efekt na homeostázu glukózy. Vedie k 30% redukcii LDL-C, k redukcii Lp(a), nonHDL-C, počtu LDL-častíc a vysoko senzitivného C reaktívneho proteínu (hsCRP), znižuje steatózu pečene, zlepšuje inzulínémiu, glykemickú kontrolu, krvný tlak a rozvoj aterosklerózy.

Metaanalýza 11 klinických štúdií (4 391 pacientov s hypercholesterolémiou) ukázala, že liečba kyselinou bempedoovou bola asociovaná s redukciami zloženého KV-výsledku (0,75; 95% CI 0,56–0,99; $I^2 = 0$ %), redukciami LDL-C (MD – 22,91; 95% CI 27,35–18,47; $I^2 = 99$ %), redukciami CRP (MD –24,7; 0, 95% CI 32,10–17,30; $I^2 = 53$ %), ako aj s redukciami novovzniknutého DM alebo zhoršenia DM (RR 0,65; 95% CI 0,44–0,96; $I^2 = 23$ %). Na potvrdenie bezpečnosti, tolerability a účinnosti v kombináčnej liečbe v porovnaní s ostatnými hypolipidemikami potrebujeme dlhodobé štúdie [34].

Inklisiran

V súčasnosti narastá význam siRNA (small interfering RNA, sekvencie 20–30 nukleotidov RNA) molekúl, ktoré sú kritickými regulátormi genomickej expzie. Inklisiran pôsobí priamo proti genomickej expzii enzýmu PCSK9. Od v súčasnosti používaných inhibítorov PCSK9 sa odlišuje dlhodobým účinkom (podáva sa 1–2 krát ročne), pôsobí intracelulárne priamo v hepatocytoch, v ktorých znižuje produkciu PCSK9. V štúdií ORION-1 (2. fáza klinického skúšania) boli pacienti (anamnéza aterosklerózy alebo KV-rizikového ekvivalentu a vysoký LDL-C) randomizovaní na liečbu inklisiranom alebo placebom, sledovaní 180 dní, primárnym endpointom bola zmena LDL-C [35]. Post hoc analýza ukázala, že došlo k signifikantnému poklesu aterogénnych lipoproteínov: apoB, nonHDL-C a Lp(a), bez ohľadu na prítomnosť DM v čase náboru. Tieto výsledky zodpovedajú analýzám podskupín diabetikov v klinických štúdiách s inhibítormi PCSK9 (FOURIER a ODYSSEY). Zatiaľ nemáme k dispozícii žiadne údaje preukazujúce úlohu inklisiranu u diabetikov alebo dokazujúce jeho efekt na KV-výsledky. V programe ORION sa v súčasnosti nachádza viacej klinických štúdií v 3. fáze klinického skúšania. Najväčšia v tomto programe je dlhodobá štúdia ORION-4 zahrňujúca 15 000 pacientov s 5-ročným sledovaním KV-endpointov. Štúdie ORION-10 a ORION-11 (18-mesačné štúdie) sú zamerané na vyhodnotenie zmeny LDL-C s časovou adjustáciou u vysokorizikových pacientov. Aj keď iníciaľne údaje vyzerajú sľubne, rozhodne potrebujeme viacej údajov predtým, ako sa inklisiran dostane do klinickej praxe [36].

V rôznych fázach klinického skúšania sa nachádzajú aj ďalšie sľubné lieky (inhibítory apoC-III, inhibítory angiopoetín like proteínov – ANGPTL3 a ANGPTL4, inhibítory acyltransferázy, inhibítory acetyl-CoA karboxylázy). Novou molekulou je aj MEDI4166, ktorá spája glukagón-

like peptid 1 (GLP1) receptorového agonistu a PCSK9 neutralizujúcu protilátku, s duálnym vplyvom na glykemickú kontrolu a redukcii LDL-C [37].

Z ďalších nových možností modifikácie lipidov a lipoproteínov je fibroblastový rastový faktor 21 (Fibroblast Growth Factor 21 – FGF21) pôvodne vyvíjaný ako anti-diabetikum [38].

Sumarizácia informácií o diabetickej dyslipidémii a jej manažmente u pacientov s diabetes mellitus

- Pacienti s DM majú aterogénnejší lipidový profil, špeciálnym prípadom je DM2T vznikajúci v mladom veku s prítomnou obezitou 2.–3. stupňa v čase diagnózy, s vyššími hodnotami TAG a nízkymi hodnotami HDL-C a vyšším non HDL-C.
- Statíny sú prvotnou liečbou u diabetikov, bez nutnosti stanovovania rizikového skóre.
- Podobne ako vo všeobecnej populácii, pri výskyte nežiaducich udalostí pri liečbe statínmi u diabetikov sa odporúča znovu nasadenie toho istého statínu v rovnakej dávke, v prípade intolerancie dávku znižujeme alebo zvolíme alternatívny statín.
- Ezetimib je aj pre diabetikov prvotným nestatínovým hypolipidemikom pridávaným do kombinácie so statínom pri nedosahovaní cieľových hodnôt pre LDL-C pri maximálnej alebo maximálne tolerovanej dávke statínu alebo u pacientov netolerujúcich statínovú liečbu.
- PCSK9 inhibítory majú vynikajúce výsledky u diabetikov i nediabetikov, bez údajov o glykemickej dysregulácii, sú rezervované pre diabetikov s vysokým KV-rizikom a so zvýšenými hodnotami LDL-C pretrvávajúcimi napriek maximálne tolerovanej dávke statínu s ezetimibom.
- U diabetikov s hTAG pri liečbe statínmi v prvom rade hľadáme sekundárnu príčinu (obezita, hyperglykémia), fibráty a ω 3MK zvažujeme u pacientov so zameraním na redukcii rizika pankreatitídy, pri v súčasnosti dostupných fibrátoch stále ostáva otvorená otázka redukcii KV-rizika.
- u mladých diabetikov, či už 1. alebo 2. typu, by sme mali nasadiť statínovú liečbu čo najskôr, budúce odporúčania by mali zväžiť dostupnú medicínu dôkazov zameranú na vek vzniku DM, ako aj celoživotné riziko.

Záver

Diabetes mellitus je hlavným KV-rizikovým faktorom s významnou EBM pre multifaktoriálny prístup v redukcii rizika AS KVO. Statíny vedú k redukcii LDL-C, v menšej miere k redukcii triacylglycerolov a sú základným kameňom v redukcii KV-rizika u diabetikov. Väčšina diabetikov by mala byť minimálne na stredne intenzívnej dávke statínov, diabetici vo vysokom alebo veľmi vysokom KV-riziku na vysoko intenzívnej statínovej liečbe, s cieľom dosiahnuť nižšie hodnoty LDL-C a/alebo non-HDL-C. Ezetimib je voľbou prvej línie nestatínovej hy-

polipidemickéj liečby u pacientov, ktorí nedosiahli cieľovú hodnotu LDL-C pri maximálne tolerovanej dávke statínu alebo pri veľmi malej skupine pacientov s intoleranciou statínov v akejkoľvek dávke. Pre tých, ktorí sú vo vysokom, veľmi vysokom alebo extrémne vysokom KV-riziku máme k dispozícii inhibítory PCSK9.

Liečba statínmi naďalej ostáva liečbou prvej voľby aj pri hTAG. Okrem statínov (pri dobre kontrolovanom LDL-C) sú v ďalšom postupe odporúčané ω 3MK, najmä kyselina ekozapentaénová. Do kombinácie so statínom prichádza do úvahy aj podávanie fenofibrátu (viď box **Sumarizácia informácií**). Stále nám chýbajú silné dôkazy (redukcia KV-morbidity a mortality) pre hypolipidemiká redukujúce TAG, ale prebiehajúce klinické štúdie by nám mohli poskytnúť očakávané odpovede.

Aj keď 90 % diabetikov sú diabetici 2. typu (odporúčania reflektujú najmä na túto veľkú skupinu pacientov), je potrebné doplniť, že aj diabetici 1. typu majú benefit z redukcie LDL-C porovnateľný s diabetikmi 2. typu, preto pri posudzovaní cieľa liečby u diabetikov 1. typu musíme vychádzať zo všeobecných odporúčaní podľa rizikových kategórií.

Samozrejme, nikdy nesmieme zabúdať na význam dodržiavania diétnych a režimových opatrení, intervencií zameraných na zmenu životného štýlu (redukcia hmotnosti, zníženie príjmu jednoduchých sacharidov a alkoholu), ktoré sú veľmi dôležitou a verím tomu, že aj štandardnou súčasťou prvej línie manažmentu všetkých metabolických ochorení.

Literatúra

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: Summary. *Circulation* 2020; 141(9): e139–e596. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.000000000000007>.
- Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2019. Národné centrum zdravotníckych informácií: Bratislava 2021. ISBN 978–80–89292–77–6.
- Bruemmer D, Nissen SE. Prevention and management of cardiovascular disease in patients with diabetes: current challenges and opportunities. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2020; 9(3): 81–89. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/XCE.000000000000199>.
- Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR et al. Emerging Risk Factors Collaboration; Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(10)60484–9>.
- Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin*. 2014;32(3):439–455. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2014.04.001>.
- Martinka E. Implementujeme aktuálne odporúčania ADA/EASD do liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu dostatočne? *Forum Diab* 2019; 8(2): 63–70.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- [American Diabetes Association]. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S125–S150. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>.
- Fábryová L, Martinka E, Murín J. Comment on the 2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Cardiol Lett* 2020; 29(4): 205–212. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4149/Cardiol_2020_4_1>.
- Fábryová L. Aterogénna dyslipidémia – nový cieľ v kardiovaskulárnej prevencii. *AtheroRew* 2016; 3(1): 126–137.
- Gupta M, Tummala R, Ghosh RK et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019; 62(4): 334–341. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.006>.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. [Cholesterol Treatment Trialists Collaboration]. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117–125. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(08)60104-X>.
- Rawshani A, Sattar N, Franzen S et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146): 477–486. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(18)31506-X>.
- Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S et al. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1733–1745. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1703518>.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. 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(15): 1571–1582. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>.
- Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA et al. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol* 2019; 108(5): 487–509. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392–018–1379-z>.
- Arbel R, Hammerman A, Azuri J. Usefulness of ezetimibe versus evolocumab as add on therapy for secondary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2019; 123(8): 1273–1276. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.021>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): 941–950. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(17)30313–3>.
- Rosenson RS, Daviglius ML, Handelsman Y et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia* 2019; 62(6): 948–958. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125–019–4856–7>.
- Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(6): 1455–1463. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13680>.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M. et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients

with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(8): 618–628. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5)>.

26. Cao ZX, Zhang HW, Jin JL et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and prediabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1):104. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01076-7>>.

27. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T et al. Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes and Cardiovascular Disease. *Diabetes* 2020; 69(4): 508–516. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dbi19-0007>>.

28. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr Rev* 2019; 40(2): 537–557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00184>>

29. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. [REDUCE-IT Investigators]. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 11–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>>.

30. Tkáč I. Perspektívy v liečbe dyslipoproteinémií pri diabete. *Forum Diab* 2019; 8(2): 12–15.

31. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(22): 2268–2280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.22258>>.

32. Marston NA, Giugliano RP, KyungAh I et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across

Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation* 2019; 140(16): 1308–1317. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998>>.

33. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018; 206: 80–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>>.

34. Wang X, Zhang Y, Tan H et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 128. <<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01101-9>>.

35. Leiter LA, Teoh H, Kallend D et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the ORION-1 randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2019; 42(1): 173–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1491>>.

36. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* 2018; 14(6): 433–442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2217/fca-2018-0067>>.

37. Chodorge M, Celeste AJ, Grimsby J et al. Engineering of a GLP-1 analogue peptide/anti-PCSK9 antibody fusion for type 2 diabetes treatment. *Sci Rep* 2018; 8(1): 17545. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-35869-4>>.

38. Fábryová Ľ. Adipozopatická dyslipidémia. In: Fábryová Ľ, Holéczy P (eds) et al. *Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčičky*. Facta Medica: Brno 2019: 209–223. ISBN 978–80–88056–09–6.