

Diabetes, dyslipidemie a onemocnění ledvin

R. Češka¹, V. Tesař²

¹ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

² Nefrologická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Souhrn: Dyslipidemie (DLP) představuje nejvýznamnější rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Diabetes mellitus (DM) je také považován za silný ukazatel rizika KVO, a proto je v různých systémech odhadu globálního kardiovaskulárního (KV) rizika kladen na roveň sekundární prevence KVO. A konečně nejnověji zmiňovaným rizikem manifestace KVO se stává i onemocnění ledvin. Podle některých doporučení jsou nemocní s onemocněním ledvin stejně riziková jako pacienti s manifestní ICHS (nebo jinou manifestací aterosklerózy) a pacienti s DM. Toto sdělení si neklade nároky na řešení složitého vztahu DLP, DM a nefropatií. Chce jen upozornit na to, že se jedná o problematiku živou, významnou, která se postupně dostává do centra pozornosti. V první části je diskutována především diabetická DLP a možnosti jejího ovlivnění. V další části pak otázka DLP u onemocnění ledvin, její rizikovosti, možnosti ovlivnění a posléze i výsledky prvních intervenčních studií. Ty se zabývaly jednak vlivem léčby hypolipidemiky na KV riziko nemocných, jednak podílem hypolipidemik na zlepšení či udržení renálních funkcí, nebo jaký je jejich vliv na markery renálního poškození.

Klíčová slova: dyslipidemie – renální insuficience – nefropatie – albuminurie – statiny – fibráty – ezetimib – hypolipidemika

Diabetes, dyslipidaemia and kidney diseases

Summary: Dyslipidemia (DLP) is the most significant risk factor for cardiovascular diseases (CVD). Similarly, the relevance of diabetes mellitus (DM) as a CVD risk indicator is so high that it is attributed the same significance as the secondary prevention of CVD in different systems of global cardiovascular risk assessment. Most recently, also kidney disorders have been increasingly referred to as a risk factor for the manifestation of CVD. According to some guidelines, patients with kidney disorders are at the same risk as the patients with manifest IHD (or another manifestation of atherosclerosis), and patients with DM. This paper does not pretend to resolve the complex relationship between DLP, DM and nephropathy. Its sole objective is to bring attention to the fact that it is a relevant and significant issue which is gradually becoming a central point of attention. The first part of the article deals primarily with diabetic DLP and the different options for its management. The second part deals with the role of DLP in kidney disorders, the risk it represents and the options for its management, as well as with the results of the first intervention studies. The studies focused on the effect of hypolipidemic therapy on CV risk of patients on the one hand and, on the other hand, on the way hypolipidemic drugs contribute to the improvement or sustaining of renal functions, or on their influence on renal disease markers.

Key words: dyslipidaemia – renal insufficiency – nephropathy – albuminuria – statins – fibrates – ezetimibe – hypolipidemic drugs

Lipidy jako rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění – jak je to u DM a metabolického syndromu?

Význam dyslipidemie (DLP) a hyperlipoproteinémie (HLP) spočívá především v tom, že jsou významnými rizikovými faktory (RF) kardiovaskulárních onemocnění (KVO). O dominantním DLP postavení mezi rizikovými faktory svědčí výsledek INTERHEART study [1].

Tato studie zasadila velkou ránu stálým „hledačům“ nových, zajímavých rizikových faktorů. Přes 90 % KV pří-

hod je totiž možno predikovat na základě těch klasických, všem známých rizikových faktorů: DLP, hypertenze, DM a kouření cigaret. Přitom právě DLP hrála zcela dominantní úlohu. I když byla v INTERHEART studii HLP reprezentována poměrem ApoB/ApoAI (který bychom mohli pro srozumitelnost přeložit jako poměr LDL/HDL), je stále považován za základní lipidový rizikový faktor LDL-cholesterol. Ten však sám o sobě nebývá u DM a metabolického syndromu významněji zvýšen. Jak je to tedy s rizikovostí diabetické DLP?

Diabetická DLP jako rizikový faktor KVO

Diabetickou DLP můžeme charakterizovat jako DLP s hypertriglyceridemií, nízkým HDL-cholesterolem, zvýšenou koncentrací apolipoproteinu B (v budoucnu bude třeba se zaměřit na měření hladiny apolipoproteinu B), výskytem malých denzních LDL-částic (tab. 1).

Dyslipidemie při metabolickém syndromu a diabetu může být potencionována tím, že má pacient genetickou vloh, familiární kombinovanou hyperlipidemii nebo familiární hypertiglyceridemii (FCH, FHTG). Pokud se

Tab. 1. Diabetická dyslipidemie.

- hypertriglyceridemie
- nízký HDL-cholesterol
- zvýšený apolipoprotein B
- malé denzní LDL částice
- postprandiální hyperlipidemie

někdy hovoří o preventivním účinku pití malého množství alkoholu pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, rozhodně to neplatí pro nemocné s diabetickou DLP s hypertriglyceridemií. Význam pro potencionání DLP má hypotyreóza a zajímavé je, že v diabetické populaci je těžší u žen než u mužů.

LDL částice nejsou jednotnou populací. Máme malé denzní, vysoce aterogenní a lehké LDL částice [Dense LDL III, denzity 1,04–1,06 kg/l (26 nm), Intermediate LDL II, denzity 1,03 až 1,04 kg/l (26,6 nm), Light LDL I, denzity 1,02–1,03 kg/l (17 nm)].

Výskyt malých denzních částic může někdy komplikovat odhad rizika u nemocných s DM. Ti mohou být ve vysokém riziku KVO navzdory „normální“ celkové hladině LDL (schéma 1). Obecně je akceptován fakt, že diabetická DLP, respektive riziko DM je z hlediska KVO extrémně vysoké [2–4].

Apolipoprotein B, majoritní apolipoprotein částic LDL, je zastoupen stejně v malé denzní částici i ve velké. Máme-li hodně malých denzních částic, při stejné koncentraci LDL-cholesterolu celkově, máme zvýšené riziko. Jediným rozdílem bude apolipoprotein B (graf 1). Právě proto bude užitečné, podaří-li se rozšířit paletu vyšetřovacích metod o dostupné a nikterak nákladné vyšetření apoB i v širší klinické praxi.

Ischemickou chorobu srdeční nacházíme u osob, které mají malé denzní částice a zvýšené koncentrace apolipoproteinu B.

Zastoupení malých denzních LDL částic nezávisí na celkové hladině LDL-cholesterolu, naproti tomu je velice závislá na hladině triglyceridů – malé denzní

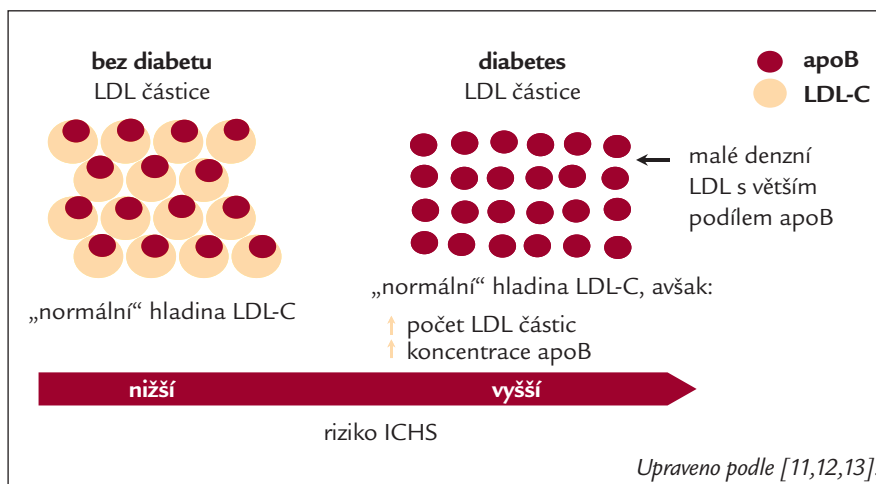
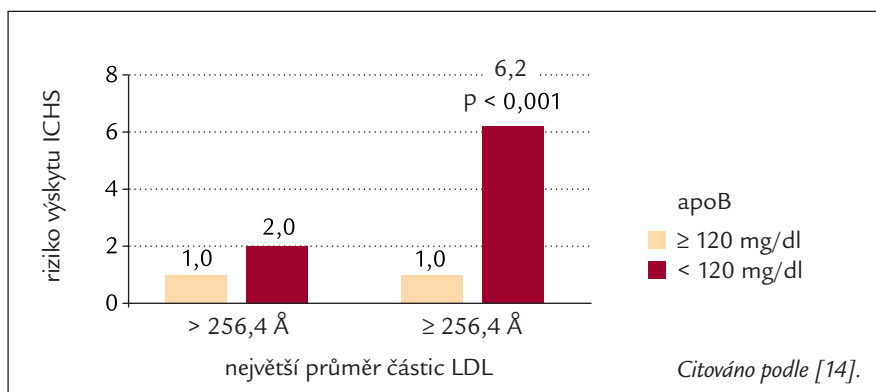


Schéma 1. „Normální“ hladiny LDL-C u DM mohou být zavádějící... Malé denzní částice LDL-C vykazují vyšší aterogenicitu.



Graf 1. Riziko výskytu ICHS v závislosti na koncentraci apo B a největším průměru částic LDL.

Tab. 2. Účinnost vybraných statinů u diabetiků.

studie (všichni)	lék (diabetici)	redukce rizika KVO	redukce rizika KVO
primární prevence			
HPS	simvastatin	24	33 (p = 0,0003)
ASCOT	atorvastatin	20	23 (p = 0,036)
sekundární prevence			
4S	simvastatin	32	55 (p = 0,002)
4S Reanalysis	simvastatin	32	42 (p = 0,001)
CARE	pravastatin	23	25 (p = 0,05)
GREACE	atorvastatin	51	58 (p < 0,0001)
HPS	simvastatin	24	12 (p < 0,05)

částice se vyskytují právě u nemocných s hypertriglyceridemií, výrazně se zvyšuje od koncentrace triglyceridů od 1,5–1,7 mmol/l [5].

Terapie DLP u diabetika

Léčba diabetické dyslipidemie je jak nefarmakologická – dieta, pohyb a opa-

tření proti kouření, tak farmakologická. U nefarmakologické léčby je podstatný pokles tělesné hmotnosti. Není důležité mířit na cílové hodnoty nereálné pro naše pacienty, ale je třeba vědět, že snížení váhy o 10 % vede ke 30% snížení abdominálního viscerálního tuku, což povede k výraznému snížení

kardiovaskulárního rizika. Velkou roli bude hrát i normalizace lipidů.

Z farmakologických přípravků používáme nejčastěji statiny a fibráty. U statinů se opíráme o subanalýzy některých studií (tab. 2). Ať již šlo o Heart Protection Study, ASCOT, 4S či další studie s atorvastatinem, simvastatinem i pravastatinem, vidíme, že diabetici mají z léčby minimálně stejný prospěch jako nediabetici.

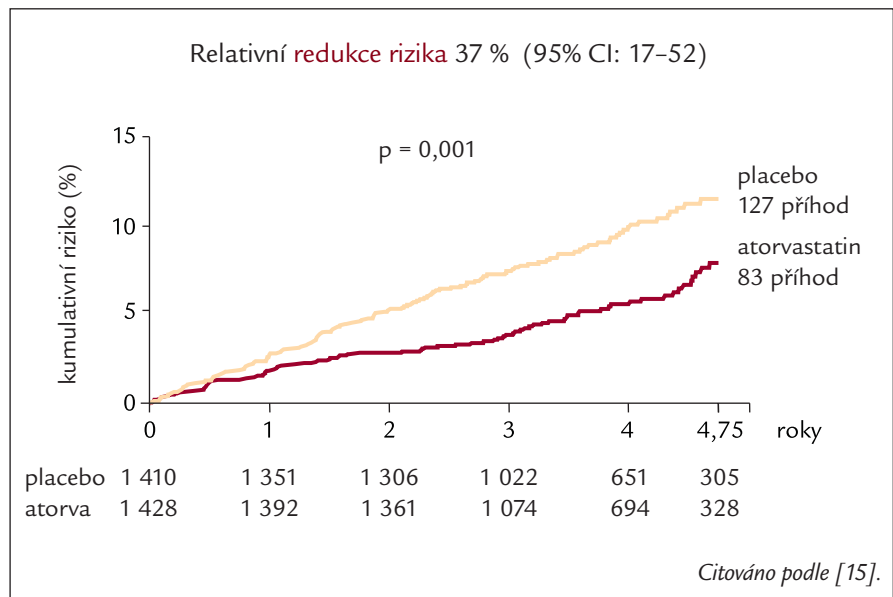
První studií u diabetiků byla studie CARDS. U 3 000 nemocných (2 838) (graf 2) bylo podáváno 10 mg atorvastatinu. Nemocní neměli dramaticky zvýšené hodnoty lipidů, celkový cholesterol 5,35 mmol/l, LDL-cholesterol 3 mmol/l, HDL-cholesterol 1,4 mmol/l. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu pod 2,5 dosáhlo 75 % pacientů a dokonce 25 % pacientů mělo LDL-cholesterol pod hodnotou 2 mmol/l.

Ve studii CARDS bylo prokázáno, že atorvastatin v dávce 10 mg redukoval závažné kardiovaskulární příhody o 37 %, cévní mozkové příhody o 48 % a celkovou mortalitu o 27 %. Jde jistě o pádný důvod pro léčbu diabetiků statinem.

Jak je to s účinky fibrátů? Fibráty ovlivňují aktivitu PPAR receptorů. Zvyšují koncentraci apolipoproteinu AI, tím zvyšují koncentraci HDL-cholesterolu. Snižují apolipoprotein CIII, tím snižují koncentraci triglyceridů a zvětšují velikost LDL částic. Zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy, což vede ke snížení koncentrace triglyceridů a zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu. Zvýšená aktivita lipoproteinové lipázy zlepšuje postprandiální lipemii.

Fenofibrát byl u diabetiků poprvé studován v menší studii DAIS. Jde o angiograficky dokumentovanou studii.

Studie DAIS, angiograficky dokumentovaná, ukázala u 418 nemocných následující výsledky. Z hlediska kardiovaskulárních příhod došlo k 23% redukci (úmrtí, infarkt myokardu, PTCA, chirurgické revaskularizace). Nicméně šlo o malou studii.



Graf 2. Vliv atorvastatinu na primární „end point“: závažné KV příhody včetně cévní mozkové příhody studie CARDS.

Tab. 3. Redukce KV příhod.

DLP	relativní riziko (NNT)	četnost výskytu placebo	četnost výskytu placebo
TG ($\geq 2,3$ mmol/l)	0,76 (26,3)	(17,2)	(13,4)
nízký HDL-C*	0,85 (47,6)	(15,1)	(13,0)
TG $\geq 2,3$ mmol/l plus nízký HDL-C	0,74 (23,3)	(17,8)	(13,5)

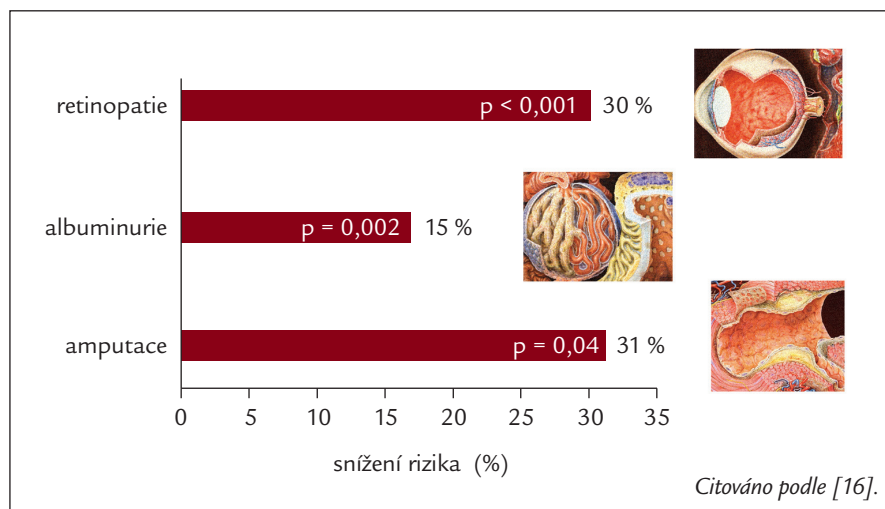
*M < 1,03 mmol/l; F < 1,29 mmol/l

Ve studii FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) se badatelé zaměřili na účinky přidání fenofibrátu k zavedené léčbě diabetiků, u kterých však nebyla indikována v době zařazení do studie hypolipidemická terapie. Do studie bylo zařazeno téměř 10 000 nemocných, rozdělených do 2 větví: fenofibrátové (200 mg denně) a placebové [6]. Během studie bylo možno přidat nemocným další, studií nesledovanou hypolipidemickou léčbu včetně statinů, které pak užívala více než 1/3 nemocných v placebové větvi (2krát více než ve větvi fenofibrátové). Primární cílový parametr (úmrtí na ICHS a nefatální infarkt myokardu) se snížil statisticky nevýznamně o 11 %, všechny kardiovaskulární příhody poklesly o 11 %, statisticky významně ($p < 0,035$). Tento pokles všech kardiovaskulárních pří-

hod byl v souvislosti především s významným snížením revaskularizací o 21 % ($p < 0,003$).

Fibráty nejsou statiny a nemají tak významný kardioprotektivní potenciál. Fibráty mohou k zavedené léčbě statiny přinést další aditivní účinek, pro kombináční léčbu statinem a fibrátem tedy důvody jsou. Především by tato kombinace byla užitečná asi u pacientů s kombinací nízkého HDL-cholesterolu a vysoké hladiny triglyceridů. Ve studii FIELD nebyla zaznamenána jediná myopatie.

Studie FIELD byla mnohými kritizována především pro zařazení ne zcela vhodné skupiny nemocných. Teprve pozdější analýzy prokázaly, že skutečný profit měli ve studii skutečně ti, u kterých to bylo lze očekávat, tedy pacienti s nízkým HDL-cholesterolem,



Graf 3. FIELD: Důkazy pro ovlivnění mikrovaskulárních komplikací DM. Účinky nezávislé na stupni glykemické kontroly (HbA_{1c}), současně podávané léčbě nebo snížení krevního tlaku!

zvýšenými triglyceridy a vůbec typickou diabetickou DLP (tab. 3).

Statistické významnosti dosáhla redukce mikrovaskulárních komplikací diabetu, poklesl počet laserových ošetření retinopatií [7] a v aktivně léčené skupině byl i významně nižší výskyt mikroalbuminurie (graf 3). A na tomto místě bychom se vlastně mohli zastavit a od problematiky diabetické DLP

přejít k onemocnění ledvin, která ostatně velmi často s DM a potažmo i s DLP (a negativní KV prognózou) souvisí.

DLP a onemocnění ledvin

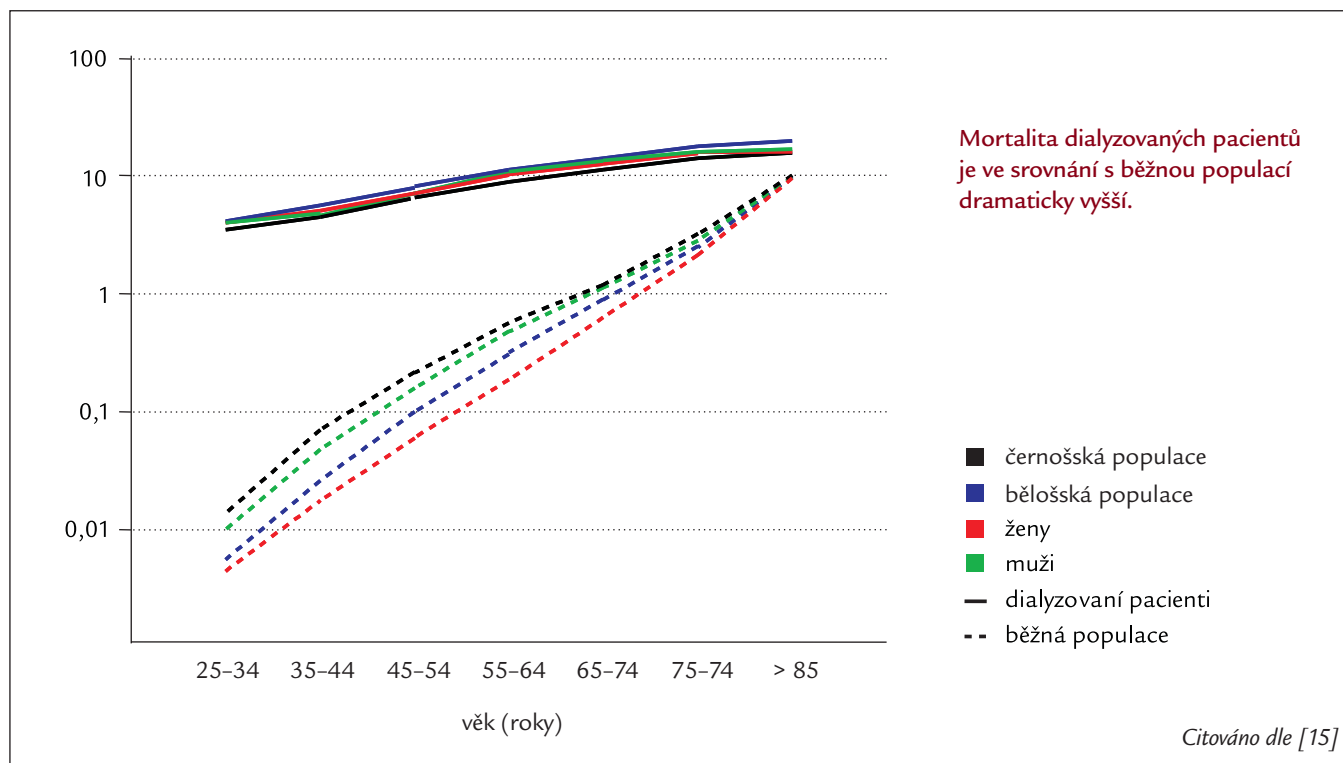
Onemocnění ledvin je významným rizikovým faktorem KVO, předčasné manifestace ICHS a dalších aterosklerotických onemocnění. Předčasná ma-

nifestace ICHS je hlavní příčinou úmrtí u pacientů po transplantaci ledvin. Rovněž dialyzovaní nemocní mají dramaticky vyšší mortalitu na KVO ve srovnání s běžnou populací (graf 4).

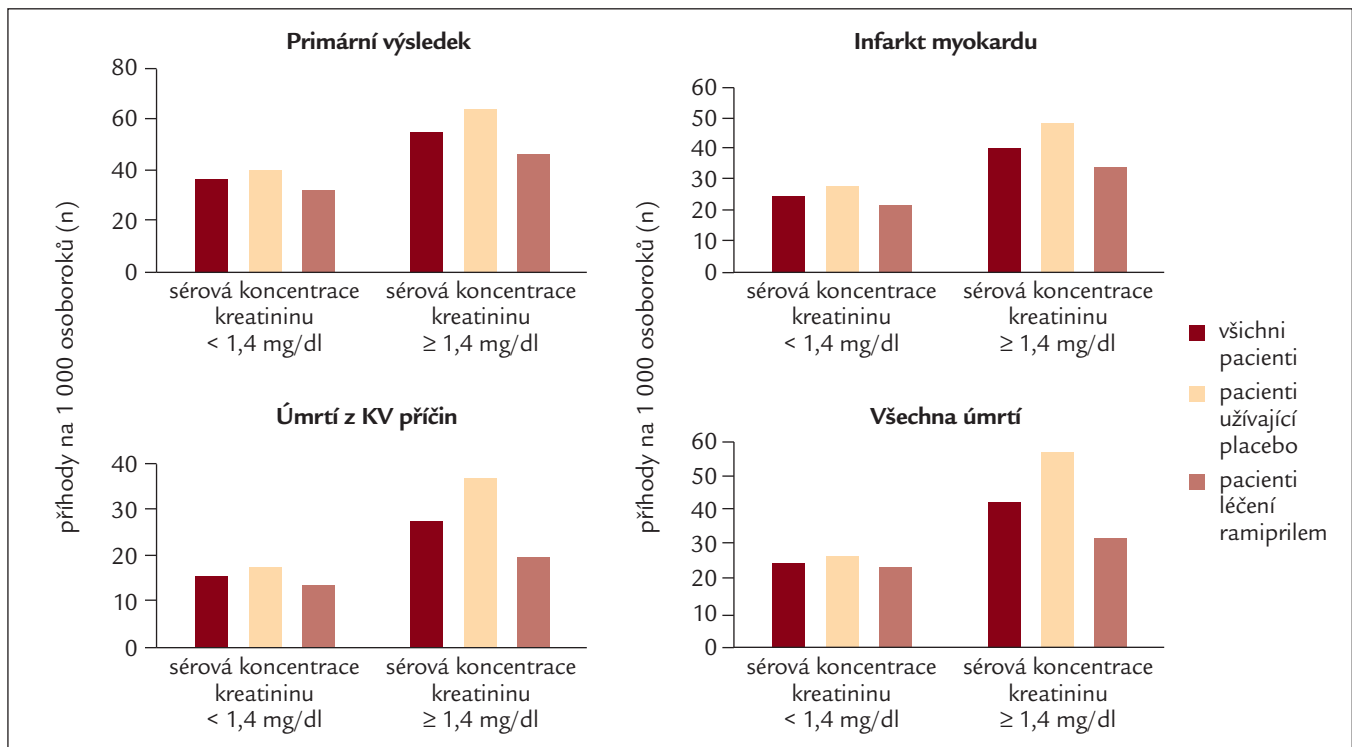
Dokonce již mírná až střední renální insuficience je spojena se zvýšením kardiovaskulární morbidity a mortality (graf 5).

Co se podílí na zvýšeném kardiovaskulárním riziku nemocných s nefrologickým onemocněním? Jistě je to příčin více. Z hlavních jmenujme arteriální hypertenzi, dyslipidemii, možná i hyperhomocysteinemii, fibrinogen, akcelerovaný zánět, malnutrici, hyperfosfatemii, oxidační stres a další. DLP u nefropatií má podobný charakter jako DLP u DM, s vysokou koncentrací apoB a zvýšeným zastoupením „malých denzních LDL“.

Z hlediska ovlivnění DLP – zlepšení prognózy a kardiovaskulárního rizika nemáme zdaleka tolik pozitivních důkazů jako u obecné populace nebo u diabetiků. U nemocných po transplantaci ledviny byla provedena studie ALERT. V této studii vedla léčba fluvastatinem ke snížení kardiálního



Graf 4. Roční kardiovaskulární mortalita (%) u dialyzovaných pacientů a v běžné populaci.



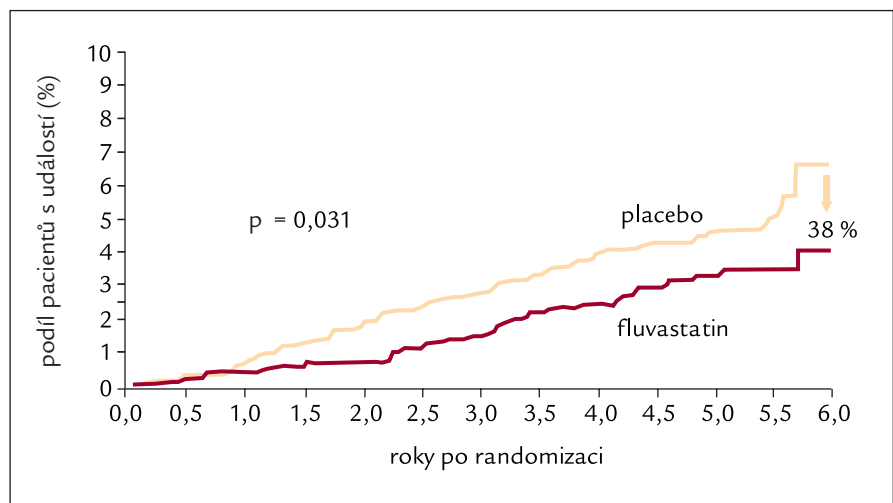
Graf 5. Již mírná až střední renální insuficience je spojena se zvýšenou kardiokvazální morbiditou a mortalitou. Studie HOPE. Citováno podle [17].

úmrtí a infarktu myokardu o 35 % za snížení LDL-cholesterolu o 32 % (graf 6).

Ve studii „4D“ bylo 1 200 diabetiků 2. typu ve věku 18–80 let, léčených hemodialýzou (HD) < 2 roky, s LDL-cholesterolem 2,1–4,9 mmol/l a triglyceridy < 11,4 mmol/l randomizováno k léčbě atorvastatinem (20 mg) nebo placebem se střední dobou sledování asi 2,5 roku [9]. Primární parametr byla kardiokvazální smrt, sekundární parametry byly celková mortalita, nefatální kardiokvazální příhody, cerebrokvazální příhody a střední procentuální změna lipidů proti vstupní hodnotě. Závěry můžeme shrnout následovně:

Průměrný věk pacientů byl 65,7 let, BMI 27, HbA_{1c} 6,8 %, albumin 38 g/l, Hb 109 g/l, TK 145/76 mm Hg, 17 % pacientů bylo po IM, 30 % mělo ICHS, 35 % srdeční selhání NYHA II–III, CMP prodělalo 18 %, ICHDK mělo 44 %, 50 % pacientů užívalo ACEI a 50 % pacientů užívalo antiagregancia.

U pacientů léčených atorvastatinem klesl celkový cholesterol z 5,63 na 3,9 mmol/l, LDL-cholesterol z 3,18 na



Graf 6. Kumulativní incidence srdeční smrti ve studii ALERT. Citováno podle [18].

1,89 mmol/l, triglyceridy klesly z 3,17 na 2,91 mmol/l, u pacientů léčených placebem se srovnatelné vstupní parametry během sledování nezměnily.

Primární parametr – kardiokvazální smrt se během 5,5 roku snížil nevýznamně o 8 %, všechny kardiální příhody klesly významně o 18 %, cerebrokvazální příhody stouply nevýznamně o 33 %.

Léčba byla bezpečná, významný vzestup CK byl zaznamenán jen u několika nemocných, rabdomyolýza nebyla zaznamenána vůbec.

Na přesvědčivější výsledky si (snad) počkáme do zveřejnění dalších studií – studie AURORA (rosuvastatin) a studie SHARP (kombinace ezetimib + simvastatin).

Schéma 2. Farmakologická léčba DLP při DM.**Snížit LDL-C****(apoB, „small dense“, počet částic)**

- statin
- ezetimibe
- pryskyřice

Zvýšit HDL-C

- niacin
- fibrát
- rimonabant

Snížit TG

- optimální kompenzace glykemie
- fibrát, niacin ω-3 mastné kyseliny
- rimonabant

Schéma 3. Farmakologická léčba diabetické DLP– kombinace.**Snížit LDL-C**

- statin + ezetimib
- statin + pryskyřice
- (statin + niacin)

Zvýšit HDL-C

- niacin + statin
- fibrát (niacin) + statin (rimonabant)

Snížit TG

- optimální kompenzace glykemie – antidiabetika (metformin) + hypolipidemika, rimonabant
- fibrát, niacin ω-3 mastné kyseliny, (statiny) v kombinaci

Výsledky studií, které sledovaly možnost ovlivnění renální funkce hypolipidemickou léčbou statiny i fibráty, přece jen nějaké pozitivní výsledky přinesly. Tonelli sledoval vliv léčby pravastatinem na renální funkci u pacientů se střední chronickou renální insuficiencí a kardiovaskulárním onemocněním. 4 159 pacientů po IM, se sérovým cholesterolem < 6,3 mmol/l randomizovaných k léčbě pravastatinem nebo placebem (studie CARE) bylo rozděleno podle kalkulované glomerulární filtrace. U celé skupiny pacientů s GF < 60 ml/min nebyl zjištěn významný vliv pravastatinu na progresi chronické renální insuficience. U pacientů s GF < 50 ml/min ale byla rychlost progresu chronické renální insuficience u pacientů léčených pravastatinem významně nižší než u pacientů léčených placebem.

V další studii pak byl na menším počtu nemocných ověřován vliv atorvastatinu. 56 proteinurických pacientů s CHRI bylo randomizováno k roční léčbě atorvastatinem nebo placebem. Všichni pacienti byli současně léčeni ACEI nebo AIIA. Proteinurie klesla a GF zůstala stabilní u pacientů léčených atorvastatinem, u pacientů léčených placebem se proteinurie nezměnila a došlo k poklesu GF. Atorvastatin

snížil rychlost progresu CHRI u pacientů léčených ACEI nebo AIIA.

Obdobná data získal pro fibráty (gemfibrozil), subanalýzou studie VA-HIT opět Tonelli. 2 531 pacientů s ischemickou chorobou srdeční, HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l a LDL-cholesterol < 3,6 mmol/l bylo randomizováno k léčbě gemfibrozilem nebo placebem (studie VA-HIT). 1 046 pacientů mělo clearance kreatininu < 75 ml/min (30–75 ml/min). Gemfibrozil snížil (u celé sledované populace) incidenci primárního sledovaného parametru (fatálního nebo nefatálního infarktu myokardu) o 27 %. U pacientů s CHRI snížil gemfibrozil riziko fatálního a nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody o 26 %, neovlivnil ale celkovou mortalitu a potřebu koronárních revaskularizací. Výskyt nežádoucích účinků byl stejný u pacientů léčených gemfibrozilem i placebem, u pacientů léčených gemfibrozilem ale došlo častěji k trvalému vzestupu sérového kreatininu (5,9 vs 2,8 %). Analýza byla provedena u podskupiny 399 pacientů, kteří měli vstupní kalkulovanou glomerulární filtraci 30 až 59 ml/min a u kterých byly dostupné v průběhu 5letého sledování opakované hodnoty sérového kreatininu. Rychlost ztráty glomerulární filtrace se mezi pacienty léčenými gemfibrozilem

a placebem nelišila, a to ani v podskupinách nemocných definovaných dle hladin sérových lipidů, vstupní renální funkce, přítomnosti diabetu či metabolického syndromu, a to i po vyloučení 5 pacientů se vzestupem CK, u kterých mohl být akutní vzestup sérového kreatininu důsledkem rabdomyolýzy. Ve výskytu trvalého zvýšení sérového kreatininu se pacienti léčení gemfibrozilem a placebem nelišili.

Pro fenofibrát jsou podobná data dostupná ze subanalýzy studie DAIS. Mikroalbuminurie byla měřena v ročních intervalech u 314 pacientů s diabetem 2. typu, kteří byli randomizováni k léčbě fenofibrátem nebo placebem. 214 pacientů mělo vstupně normoalbuminurii, 97 pacientů bylo mikroalbuminurických. V průběhu sledování (střední doba 38 měsíců) došlo k progresi albuminurie u 18 % pacientů léčených placebem, ale jen u 8 % pacientů léčených fenofibrátem. Na tomto efektu se podílelo zejména nižší riziko progresu normoalbuminurie do mikroalbuminurie (20/113 vs 3/101, $p < 0,001$).

Význam hypolipidemické léčby je u nemocných s renálním onemocněním v současné době ověřován v řadě studií. U diabetiků již víme, že prognózu lze hypolipidemickou léčbou významně zlepšit.

Pokusme se na závěr shrnout léčbu diabetické DLP (schéma 2):

Hlavním cílem je LDL-cholesterol. Budeme jej ovlivňovat především statiny nebo kombinací statiny + ezetimib. Dalším cílem je zvýšit HDL-cholesterol, užijeme především niacin (v kombinaci s laropiprantem k blokadě nežádoucích účinků), ev. fibrát. Dále je třeba snížit triglyceridy. Optimální kompenzaci glykemie, stále platí také indikace fibrátů, dále niacin a ω-3 mastné kyseliny. Podstatný je fakt, že budoucnost patří kombinační léčbě (schéma 3).

U diabetické dyslipidemie budeme kombinovat ke snížení LDL-cholesterolu statin s ezetimibem, statin s pryskyřicí, ev. statin s niacinem. Ke zvýšení

Tab. 4. Hypolipidemika – dávkování při snížené renální funkci.

Účinná látka	60–90	15–59	<15	Poznámky
atorvastatin	ne	ne	ne	staženo americkým Úřadem pro kontrolu léčiv a potravin
cerivastatin	ne	↓ k 50%	↓ k 50%	
fluvastatin	?	?	?	
lovastatin	ne	↓ k 50%	↓ k 50%	34 % vylučováno ledvinami není absorbován není absorbován není absorbován může ↑ sérový kreatin může ↑ sérový kreatin může ↑ sérový kreatin může ↑ sérový kreatin může ↑ sérový kreatin
pravastatin	ne	ne	ne	
simvastatin	?	?	?	
kyselina nikotinová	ne	ne	↓ k 50%	
cholestipol	ne	ne	ne	
cholestyramin	ne	ne	ne	
colesevelam	ne	ne	ne	
bezafibrát	↓ k 50%	↓ k 25%	zabránit	
clofibrát	↓ k 50%	↓ k 25%	zabránit	
ciprofibrát	?	?	?	
fenofibrát	↓ k 50%	↓ k 25%	zabránit	
gemfibrozil	ne	ne	ne	

HDL-cholesterolu se bude podávat nejčastěji fibrát nebo niacin a ve většině případů jej budeme kombinovat se statinem. Ke snížení triglyceridů budeme kombinovat antidiabetika, hypolipidemika; fibrát, statin, niacin i ω-3-mastné kyseliny.

U nemocných s renální insuficiencí je třeba redukovat dávky některých hypolipidemik. Základní informace nám poskytne tab. 4.

Práce byla podpořena grantem NB 7392-3 IGA MZ ČR.

Literatura

1. Yusuf S et al. INTERHEART. Lancet 2004; 364: 937–952.
2. A Joint Editorial Statement by the ADA, NHLBI, AHA et al. Diabetes mellitus: A major risk factor for cardiovascular disease. Circulation 1999; 100: 1132–1133.
3. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. N Engl J Med 2000; 342: 1040–1042.
4. Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
5. Česka R et al. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha: Triton 2005.

6. The FIELD Study Investigators. Lancet [Early Online Publication]. November 14, 2005.

7. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 1687–1697.

8. Holdaas H et al. The ALERT study. Lancet 2003; 361: 2024–2031.

9. Wanner Z et al. Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D). Kidney Int 2003; 14: 1605–1613.

10. O'Keefe JH et al. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. Mayo Clin Proc 1999; 74: 171–180.

11. Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. Curr Opin Lipidol 1996; 7: 167–171.

12. Austin MA et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988; 260: 1917–1921.

13. Sniderman AD et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 579–582.

14. Lamarche et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the

Québec Cardiovascular Study. Circulation 1997; 95: 69–75.

15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685–696.

16. Keech A. 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. Mann et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. Ann Intern Med 2001; 134: 629–636.

18. Holdaas et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2024–2031.

prof. MUDr. Richard Česka, CSc.
www.vfn.cz
e-mail: rcesk@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 14. 4. 2008