

Léčba dyslipidemie u metabolického syndromu

T. Štulc, R. Češka

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Metabolický syndrom se v posledních letech celosvětově stává závažným zdravotním problémem. Jeho hlavními složkami jsou inzulinová rezistence (často provázená poruchou glukózové tolerance nebo diabetem 2. typu), dyslipidemie, arteriální hypertenze a centrální (abdominální) obezita. Závažnost metabolického syndromu spočívá v tom, že se vyskytuje velmi často a velmi výrazně zvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob. Jedním z hlavních faktorů, které se na tomto zvýšení rizika podílejí, jsou dyslipidemie, především specifická dyslipidemie metabolického syndromu. Proto je léčba dyslipidemií důležitou součástí léčby pacientů s metabolickým syndromem. Z dostupných hypolipidemik jsou nejvíce užívány statiny a fibráty. Statiny snižují především celkový a LDL-cholesterol a jsou indikovány k léčbě izolované nebo převažující hypercholesterolemie. Fibráty příznivě ovlivňují hlavně hypertriglyceridemii a nízký HDL-cholesterol, a jsou proto vhodné k léčbě dyslipidemie metabolického syndromu. U vysoce rizikových pacientů s těžkou smíšenou dyslipidemií je pak na místě kombinace statinů s fibráty.

Klíčová slova: metabolický syndrom – dyslipidemie – kardiovaskulární riziko – hypolipidemika – statiny – fibráty

Lipid-lowering treatment in metabolic syndrome

Summary: During the last decades, metabolic syndrome has become an important healthcare problem worldwide. Main components of metabolic syndrome are insulin resistance (resulting often in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus), dyslipidemia, hypertension and abdominal obesity. Incidence of metabolic syndrome is high and it substantially increases the risk of cardiovascular diseases. Dyslipidemia is a prominent factor contributing to the increased cardiovascular risk in metabolic syndrome, and lipid-lowering therapy plays an important role in treating patients with this disorder. Most patients with dyslipidemia are treated with statins and/or fibrates. Statins are used for treatment of hypercholesterolemia; fibrates are indicated for treatment of hypertriglyceridemia and/or low HDL-cholesterol. In high risk patients with severe mixed hyperlipidemia, combination of statins with fibrates may be necessary to achieve the lipid goals.

Key words: metabolic syndrome – dyslipidemia – cardiovascular risk – lipid-lowering drugs – statins – fibrates

Úvod

Historie metabolického syndromu je dosud velmi krátká. Jako samostatné onemocnění byl metabolický syndrom definován teprve v posledních letech minulého století a představy o jeho patogenezi i přesném vymezení se bouřlivě vyvíjejí [1]. Hlavními složkami metabolického syndromu jsou inzulinová rezistence (často provázená poruchou glukózové tolerance nebo diabetem mellitus 2. typu), specifická dyslipidemie, arteriální hypertenze a centrální (abdominální, „androidní“) obezita. Tyto odchylky byly samozřejmě velmi dlouho známy jako samostatné choroby; ukázalo se však, že se v této kombinaci velmi často sdružují (více, než by odpovídalo náhodě) a že právě v této kombinaci jsou také obzvláště nebezpečné.

Metabolický syndrom se vyskytuje velmi často – v ekonomicky rozvinutých zemích postihuje kolem 30% po-

pulace a jeho výskyt stále stoupá [2]. Jeho význam spočívá v tom, že velmi výrazně zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních chorob [3,4]. Jedním z hlavních faktorů, které se na tomto zvýšení rizika podílejí, jsou dyslipidemie, především specifická dyslipidemie metabolického syndromu. Proto je léčba dyslipidemií důležitou součástí léčby pacientů s metabolickým syndromem.

Dyslipidemie u pacientů s metabolickým syndromem

U pacientů s metabolickým syndromem nacházíme jednak specifickou dyslipidemii metabolického syndromu (často označovanou také jako diabetická nebo aterogenní dyslipidemie). Tato dyslipidemie je charakterizovaná hypertriglyceridemií, snížením HDL-cholesterolu, dále je zvýšená koncentrace tzv. malých denzních LDL částic; kombinace těchto odchylek vede k téměř

dvojnásobnému zvýšení kardiovaskulárního rizika [5,6]. V patogenezi této dyslipidemie je primární poruchou hypertriglyceridemie; pokles HDL-cholesterolu a zvýšená produkce malých denzních LDL částic vznikají v důsledku hypertriglyceridemie druhotně.

Tato dyslipidemie je nebezpečná i tím, že je poměrně nenápadná: při vyšetření lipidového spektra věnujeme stále pozornost především celkovému a LDL-cholesterolu, které zde nebývají výrazněji zvýšené. Naopak význam hypertriglyceridemie a snížení HDL-cholesterolu dosud často podceňujeme. Hranice normy se navíc zvláště pro triglyceridy v posledních letech zpřísnily, takže dnes považujeme za dyslipidemii i hodnoty, které jsme ještě nedávno hodnotili jako normální nález. A zvýšení koncentrace malých denzních LDL částic obvyklým laboratorním vyšetřením nepostihneme vůbec.

Tab. 1. Léčebná opatření u pacientů s dyslipidemií.**Léčba dyslipidemie****Dietní léčba**

- cholesterol max. 200 mg/den
- tuky 25–35 % energie
- bílkoviny 15 % energie
- sacharidy (především polysacharidy) 50–60 % energie
- zastoupení mastných kyselin: 1/3 nasycené, 1/3 mononenasycené, 1/3 polynenasycené
- zvýšení obsahu vlákniny (20–30 g/den)

Režimová opatření

- pravidelné aerobní cvičení na submaximální úrovni zátěže

Farmakologická léčba

- statiny
- fibráty
- pryskyřice
- inhibitory intestinální absorpce cholesterolu
- niacin

Ovlivnění dalších rizikových faktorů

- zákaz kouření
- snížení nadváhy
- omezení psychického stresu, aktivní odpočinek
- léčba dalších chorob (hypertenze, diabetes mellitus, hypotyreóza)

Mechanismus aterogenního působení dyslipidemie metabolického syndromu je do značné míry objasněn. Při snížené koncentraci HDL-cholesterolu je narušen tzv. reverzní transport cholesterolu, což je jediná cesta, kterou může být z tkání odstraněn nadbytečný cholesterol. Hypertriglyceridemie je spojena se zvýšením oxidačního stresu a s prokoagulačním stavem a hlavně vede ke zvýšení produkce malých denzních LDL částic. Tyto částice snadno pronikají do cévní stěny, a jsou proto vysoce aterogenní, a to dokonce i tehdy, když koncentrace LDL-cholesterolu není zvýšená.

Další významnou dyslipidemií je zvýšení cholesterolu. Hypercholesterolemie sice není z hlediska etiopatogenetického součástí metabolického syndromu; v populaci se však vyskytuje velmi často [7], a proto ji také často

nacházíme i u pacientů s metabolickým syndromem (celkový cholesterol vyšší než 5,0 mmol/l má v České republice přibližně 80 % dospělých osob).

Léčba dyslipidemií u metabolického syndromu

Léčba dyslipidemií u metabolického syndromu odpovídá zásadám uvedeným v odborných doporučeních [8]. Pro léčbu využíváme 3 hlavní postupy: dietní léčbu, režimová opatření a podávání hypolipidemik; přehled těchto opatření je uveden v tab. 1. Volba léčebných prostředků závisí na úrovni kardiovaskulárního rizika.

Dietní a režimová opatření jsou indikována u všech pacientů s dyslipidemií – tedy i tam, kde je navíc nezbytné podávat hypolipidemika, a jejich dodržování je nutné důsledně vyžadovat. Dieta a váhová redukce jsou účinné zvláště u hypertriglyceridemií a smíšených hyperlipidemií, u kterých samotná farmakoterapie (bez dodržování nefarmakologických opatření) nebývá dostatečně účinná.

Hypolipidemika (vždy spolu s dietní a režimovou léčbou!) jsou pak indikována u osob s vysokým rizikem. Jsou to především pacienti v sekundární prevenci a diabetici. U osob v primární prevenci a bez diabetu podáváme hypolipidemika, pokud u nich po 3–6 měsících dietní a režimové intervence přetrvává desetileté riziko kardiovaskulárního úmrtí vyšší než 5 %. K léčbě hypolipidemiky jsou také indikovány všechny osoby s velmi výrazným zvýšením celkového cholesterolu (> 8,0 mmol/l) nebo LDL-cholesterolu (> 6,0 mmol/l). Na tomto místě je však vhodné poznamenat, že vzhledem k rizikovitosti metabolického syndromu dosahuje hranice vysokého rizika většina pacientů středního a vyššího věku.

Cílové hodnoty plazmatických lipidů

Cílové hodnoty plazmatických lipidů se v zásadě shodují s hranicemi normálních hodnot:

- celkový cholesterol: < 5,0 mmol/l (< 4,5 mmol/l*; < 4,0 mmol/l**)

- LDL-cholesterol: < 3,0 mmol/l (< 2,5 mmol/l*; < 2,0 mmol/l**)
- triglyceridy: < 1,7 mmol/l
- HDL-cholesterol: > 1,0 mmol/l (muži), > 1,2 mmol/l (ženy)

Pro osoby ve vyšších kategoriích rizika platí přísnější cílové hodnoty: *diabetes mellitus 2. typu nebo diabetes mellitus 1. typu s mikroalbuminurií; **pacienti s manifestním kardiovaskulárním onemocněním.

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba má u pacientů s metabolickým syndromem skutečně mimořádný význam, a pokud je důsledně prováděna, vede k výraznému snížení kardiovaskulárního rizika. Největší význam má redukce hmotnosti, která vede především k úbytku viscerálního tuku a výrazně snižuje inzulínovou rezistenci; příznivě tak ovlivňuje všechny složky metabolického syndromu a pro pacienty s metabolickým syndromem představuje v určitém smyslu léčbu kauzální. Z praktického hlediska je pak velmi důležité, že významného snížení rizika je dosaženo již při nevelké (přibližně 5%) redukci hmotnosti, což je pro většinu obézních pacientů mnohem realističtější cíl než dosažení hmotnosti „ideální“. V jedné nedávno publikované studii byl pokles hmotnosti o 4,5 kg (dosažený nefarmakologickými prostředky) spojen se snížením výskytu ICHS o 43 % [9].

Dalšími složkami nefarmakologické léčby jsou kvalitativní změny jídelníčku (tzv. „nízkocholesterolová“ dieta s důrazem na omezení tuků a snížení celkového příjmu energie) a přiměřená fyzická aktivita. Kvalitativní změny diety a přiměřená fyzická aktivita jsou samozřejmě hlavními prostředky pro dosažení hmotnostního poklesu; tyto postupy jsou však spojeny s příznivými změnami lipidového spektra i u pacientů, kteří váhové redukce nedosáhli.

Možnosti farmakologické léčby

Z hypolipidemik se v současné době nejvíce používají statiny a fibráty. Do-

stupné jsou ještě též nevstřebatelné pryskyřice a ezetimib, které jsou používány v podstatně menší míře, a v blízké době snad bude na náš trh uveden také niacin. Statiny, ezetimib a pryskyřice snižují především celkový a LDL-cholesterol; fibráty a niacin především snižují triglyceridy a zvyšují HDL-cholesterol.

Statiny u pacientů s metabolickým syndromem

Statiny účinně snižují především celkový a LDL-cholesterol a snižují riziko, které je na zvýšení cholesterolu vázané. V obvyklé „základní“ dávce snižují statiny LDL-cholesterol o 30–35%; tomu odpovídá i snížení kardiovaskulárního rizika přibližně o 30–35% (snížení LDL-cholesterolu o 1% tedy vede ke snížení kardiovaskulárního rizika přibližně o 1%) [10]. Zvyšováním dávků statinů lze dosáhnout ještě výraznějšího snížení lipidů i kardiovaskulárního rizika (každé zdvojnásobení dávky statinu vede ke snížení LDL-cholesterolu o dalších 5–7%). Triglyceridy a HDL-cholesterol jsou po léčbě statiny ovlivněny podstatně méně než po podání fibrátů; podobně jako v případě fibrátů je pokles triglyceridů po statinech výraznější při vyšších vstupních hodnotách triglyceridů. Úměrně k poklesu triglyceridů vedou statiny také k určitému snížení produkce malých denzních LDL částic.

Příznivý účinek statinů na výskyt kardiovaskulárních příhod byl konzistentně prokázán velkým množstvím klinických studií. Efekt statinů je poměrně homogenní; pokles LDL-cholesterolu i snížení kardiovaskulárního rizika jsou obdobné u různých skupin pacientů – v primární i sekundární prevenci, u hypertoniků i normotoniků, u těžkých i lehčích dyslipidemií. Dosud nebyla provedena studie, která by zkoumala účinnost statinů u pacientů s metabolickým syndromem, analýzy podskupin však ukazují, že pokles příhod u pacientů s metabolickým syndromem ve statinových studiích byl obdobný jako u osob bez metabolického syndromu. Také výsledky studií

HPS [11] a CARDS [12] ukazují, že snížení kardiovaskulárního rizika po statinech je u diabetiků obdobné jako u osob bez diabetu. Vzhledem k dobře doloženému příznivému účinku statinů a k vysokému kardiovaskulárnímu riziku většiny osob s metabolickým syndromem jsou statiny základním prvkem hypolipidemické léčby u většiny těchto pacientů.

Fibráty u pacientů s metabolickým syndromem

Fibráty účinně ovlivňují především zvýšení triglyceridů a snížení HDL-cholesterolu, tedy hlavní složky dyslipidemie metabolického syndromu, a k léčbě těchto dyslipidemií jsou také především indikovány. U pacientů s dyslipidemií metabolického syndromu vedou fibráty obvykle ke snížení koncentrace triglyceridů o 25–50% a zvýšení HDL-cholesterolu o 10–20%. Dále lze očekávat mírnější pokles celkového a LDL-cholesterolu (o 10–20%); zásadní význam však má především výrazné snížení výskytu malých denzních LDL částic, které jsou vysoce aterogenní [13].

Pokles kardiovaskulárního rizika po fibrátech byl v dosud provedených studiích spíše jen mírný nebo nejvýše středně výrazný. Na rozdíl od statinů je však účinek fibrátů na laboratorní a klinické ukazatele méně uniformní: zlepšení lipidogramu je u pacientů s hypertriglyceridemií nebo nízkým HDL-cholesterolem výraznější než u osob bez těchto odchylek. Ve shodě s tím také subanalýzy velkých fibrátových studií ukazují, že snížení kardiovaskulárního rizika po fibrátech je u osob s diabetickou dyslipidemií výraznější; naopak u osob s normálními triglyceridy a HDL-cholesterolem je účinnost fibrátů velmi omezená. V monoterapii používáme fibráty u pacientů, kteří mají normální nebo jen mírně zvýšený cholesterol; hlavní oblastí pro použití fibrátů se však stále více stává kombinace se statiny.

Z hlediska léčby diabetu je velmi zajímavým poznatkem zjištění, že fibráty kromě ovlivnění lipidogramu a kardiovaskulárních příhod vedou

také ke snížení výskytu mikrovaskulárních komplikací diabetu – především diabetické retinopatie. Tyto účinky byly pozorovány již ve starších fibrátových studiích, a byly proto podrobněji zkoumány ve studii FIELD, která prokázala snížení různých ukazatelů rozvoje a progresu diabetické retinopatie zhruba o 1/3; kromě toho se snížila progresse mikroalbuminurie a potřeba amputací dolních končetin. Srovnání s diabetologickými studiemi ukazuje, že v prevenci mikrovaskulárních komplikací je fenofibrát přinejmenším stejně účinný jako antidiabetická léčba. Pokud se tyto nálezy potvrdí i v dalších studiích, je možné, že význam mikrovaskulárních účinků nakonec převáží nad „klasickými“ účinky fibrátů a že prevence diabetické retinopatie se stane hlavní indikací pro jejich podávání.

Další látky

Niacin (kyselina nikotinová) je nejstarším dosud užívaným hypolipidemikem. Vliv niacinu na plazmatické lipidy se podobá účinku fibrátů; u pacientů s hypertriglyceridemií vede obvykle k poklesu triglyceridů o 25–50% a vzestupu HDL-cholesterolu o 10–25%; spolu s mírnějším poklesem celkového a LDL-cholesterolu [13]. Jako jediné hypolipidemikum je niacin schopen snížit také koncentraci lipoproteinu (a) – v tomto směru se tedy jedná o vlastnost mimořádnou. Příznivý vliv niacinu na progresi aterosklerózy i výskyt kardiovaskulárních příhod byl prokázán několika klinickými studiemi.

Pro neškodný, ale velmi častý a nepříjemný výskyt záchvatovitého zčervenání (flush) byl niacin po zavedení novějších hypolipidemik ve většině zemí prakticky opuštěn. V posledních letech však byl také objeven mechanismus rozvoje flushe [15] a byly připraveny lékové formy, které tento nežádoucí účinek niacinu do značné míry omezují. V podobě fixní kombinace s laropirantem – inhibitorem rozvoje flushe – bude niacin zřejmě již v blízké době k dispozici pod obchodním názvem Tredaptive i v České republice.

Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin) jsou v léčbě hyperlipidemií používány nejdéle. Způsobují zvýšené ztráty cholesterolu (přesněji žlučových kyselin, které jsou z cholesterolu vytvářeny) do střeva, a tím snižují jeho koncentraci v krvi; používají se u izolované hypercholesterolemie. Jde o jediná hypolipidemika, která je možno použít u těhotných žen a u dětí. Nemají závažné nežádoucí účinky, ale jejich použití je omezeno poměrně špatnou snášenlivostí, především ze strany GIT (zácpa). U nás je tč. dostupný pouze cholestyramin (Questran, sáčky po 4 g); v současné době se obvykle používají spíše nízké dávky – 4–12 g denně; při těchto dávkách lze očekávat pokles LDL-cholesterolu o 10–15%. Pryskyřice jsou indikovány hlavně při kontraindikaci statinů, vhodné jsou též jako součást kombinací léčby u těžké hypercholesterolemie.

Inhibitory vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě představují novou skupinu hypolipidemik; zatím jediným zástupcem této skupiny je ezetimib (Ezetrol, tbl. 10 mg). Mechanismus jejich působení vyplývá již z názvu; snížení nabídky dietního cholesterolu jaterním buňkám vede ke zvýšení exprese LDL-receptorů na jejich povrchu, a tím k zvýšenému vychytávání LDL-částic. Ezetimib je používán téměř výhradně v kombinaci léčbě s dalšími hypolipidemiky, především se statiny; lze jej však použít též v monoterapii při intoleranci statinů. Výsledky klinických studií z poslední doby však účinnost i bezpečnost ezetimibu poněkud zpochybnil [16].

V minulých letech bylo v různých fázích klinického vývoje, nebo dokonce již v klinickém užívání několik nadějných látek s hypolipidemickými účinky, jejichž vývoj a distribuce byly pro neočekávané nežádoucí účinky zastaveny; jedná se především o torcetrapib a rimonabant.

Torcetrapib – první zástupce ze skupiny **inhibitorů CETP** (cholesteryl-ester transfer peptide). Torcetrapib zvyšoval koncentraci HDL-cholesterolu

o 50–70% a vedl také k významnému poklesu LDL-cholesterolu. Ve studii ILLUMINATE však torcetrapib zvyšoval kardiovaskulární riziko o 25% a celkovou mortalitu dokonce téměř o 60%, a jeho vývoj byl proto okamžitě zastaven [17]. Příčina tohoto nečekaného působení torcetrapibu není jasná.

V loňském roce byl v Evropě stažen z distribuce **rimonabant** – první blokátor kanabinoidních receptorů (v USA nikdy registrován nebyl). Tento lék byl užíván především k léčbě obezity, ale byl také účinný v léčbě nikotinizmu a měl příznivé účinky u diabetické dyslipidemie (snížení triglyceridů a zvýšení HDL-cholesterolu). Zdálo se, že se rimonabant stane velmi účinným lékem k ovlivnění několika různých složek metabolického syndromu; významné zvýšení rizika deprese včetně suicidality však bylo příčinou ukončení jeho užívání.

Kombinace hypolipidemik

Kombinaci hypolipidemik je vhodné použít tam, kde monoterapie nestačí k dosažení žádoucích hodnot plazmatických lipidů; kombinací léčba umožňuje také snížení dávek jednotlivých látek, a omezuje tak výskyt nežádoucích účinků. Hlavní indikace pro kombinaci léčby jsou dvě: léčba smíšené dyslipidemie a snaha o maximální snížení LDL-cholesterolu. U pacientů s metabolickým syndromem se setkáváme především s první z těchto možností.

U smíšené dyslipidemie jsou základem kombinací hypolipidemik statiny s fibráty. Jedná se o velmi racionální kombinaci, protože obě tyto skupiny hypolipidemik se svým účinkem na plazmatické lipidy velmi výhodně doplňují. Navíc cílová skupina pacientů se smíšenou dyslipidemií představuje velkou část klientely kardiologických a zvláště pak diabetologických ambulancí. Z hlediska bezpečnosti této léčby je nezbytné zmínit, že riziko myopatie při kombinaci statinů s fibráty stoupá. Na druhé straně však ani v tomto případě není riziko nepřiměřeně vysoké,

a rozhodně není důvodem, abychom tuto léčbu v indikovaných případech neužívali. Samozřejmostí je však pečlivější klinické i laboratorní sledování pacientů z hlediska rozvoje myopatie. Pokud jde o volbu preparátů, lze použít všechny u nás dostupné statiny i fibráty; statiny však užíváme nejvýše ve středních dávkách (atorvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg).

Pokud potřebujeme dosáhnout výrazného snížení LDL-cholesterolu, můžeme využít kombinaci statinů s pryskyřicí (nebo – při jejich nesnášenlivosti – s ezetimibem). Efekt pryskyřice i ezetimibu je aditivní k účinku statinu – jejich přidání do kombinace tedy vede k dalšímu snížení LDL-cholesterolu o 10–20%.

Dyslipidemie u metabolického syndromu: statiny, nebo fibráty?

Ze všech výše uvedených hypolipidemik používáme v klinické praxi zdaleka nejvíce statiny a fibráty. V posledních letech je proto opakovaně diskutována otázka, které z těchto léků jsou k léčbě dyslipidemií u metabolického syndromu vhodnější. Tato otázka je však zavádějící, protože statiny a fibráty se v léčbě dyslipidemie nevylučují, ale svými účinky se naopak výhodně doplňují.

Z hlediska důkazů o snížení kardiovaskulárního rizika jsou statiny jistě na prvním místě. Primárním cílem léčby dyslipidemií je snížení celkového a LDL-cholesterolu a základními léky k dosažení tohoto cíle jsou nepochybně statiny. A přestože hypercholesterolemie není typickou součástí dyslipidemie metabolického syndromu, vyskytuje se u pacientů s metabolickým syndromem velmi často; léčba statiny je proto indikována u většiny pacientů s metabolickým syndromem.

Při hypertriglyceridemii a/nebo snížení HDL-cholesterolu jsou naopak indikovány fibráty; v monoterapii je používáme u pacientů, kteří mají normální nebo jen mírně zvýšený cholesterol. Zvláštní význam však zřejmě mohou fibráty získat v léčbě diabetiků, kde se může uplatnit jejich příz-

nivý vliv na mikrovaskulární komplikace diabetu – především diabetickou retinopatii.

U většiny pacientů s dyslipidemií metabolického syndromu však monoterapie statiny ani fibráty nestačí k normalizaci všech odchylek lipidového spektra a k dosažení cílových hodnot je nutné použít kombinaci léků z obou těchto skupin.

Léčba dalších rizikových faktorů

Hlavním cílem léčby dyslipidemií není především normalizace plazmatických lipidů, ale účinné snížení kardiovaskulárního rizika. Toto riziko je ale výsledkem souhry celého souboru rizikových faktorů aterosklerózy. Racionální léčba pacientů s dyslipidemií nesmí být omezena na léčbu vlastní dyslipidemie, ale musí zahrnovat i účinné ovlivnění všech ostatních ovlivnitelných rizikových faktorů, pokud jsou přítomny. Jedná se zejména o následující léčebné postupy a intervence:

- léčba diabetes mellitus 2. typu
- léčba arteriální hypertenze
- zanechání kouření
- snížení tělesné hmotnosti (u nadváhy nebo obezity – zvláště centrálního typu)

Zvláště léčba kuřáctví má v tomto směru zcela mimořádný význam. Kuřáci mají téměř dvojnásobně vyšší kardiovaskulární riziko ve srovnání s nekuřáky a zanechání kouření vede ke snížení tohoto rizika během několika

málo let. Léčba nikotinizmu proto patří k neúčinnějším způsobům kardiovaskulární prevence vůbec.

Literatura

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
2. Ford ES, Abbasi F, Reaven GM et al. Prevalence of insulin resistance and the metabolic syndrome with alternative definitions of impaired fasting glucose. *Atherosclerosis* 2005; 181: 143–148.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
4. Isomaa B, Almren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
5. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 3): C10–C13.
6. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37–45.
7. Cífková R, Škodová Z. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci. *Čas Lék Čes* 2004; 143: 219–226.
8. Vavrková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007; 53: 181–197.
9. Eilat-Adar S, Eldar M, Goldbourt U. Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 352–358.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
11. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
12. 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.
13. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 185–197.
14. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. 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.
15. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101: 20B–26B.
16. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH et al. Ezetimibe and cancer – an uncertain association. *N Engl J Med* 2008; 359: 1398–1399.
17. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–2122.

doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D.
www.lf1.cuni.cz
e-mail: tstulc@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 16. 2. 2009

www.csnn.eu