

Platí „LDL-hypotéza“ i pro pacienty s diabetem?

Milan Kvapil

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Souhrn

Základním symptomem diabetes mellitus je hyperglykemie. Zvýšené kardiovaskulární riziko (KVR) u pacientů s diabetes mellitus 1. i 2. typu má však multifaktoriální etiologii. Současný negativní vliv hyperglykemie, hypertenze a hyperlipidemie na cévní systém se navzájem potencuje. Důsledná prevence kardiovaskulárních rizikových parametrů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) významně snížila mortalitu a morbiditu na kardiovaskulární nemoci. Přesto zbývá „reziduální riziko“. Plné využití potenciálu statinů a jejich kombinace s ezetimibem může ještě více snížit KVR a prodloužit tak život pacientů s DM2T. Význam intervence inhibitory PCSK9 pro snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetes mellitus je předmětem studia.

Klíčová slova: diabetes mellitus – ezetimib – inhibitory PCSK9 – kardiovaskulární riziko – LDL-cholesterol – statiny

Does “LDL hypothesis” also apply to patients with diabetes?

Summary

The basic symptom of diabetes mellitus is hyperglycemia. However the increased cardiovascular risk in patients with both type 1 and type 2 diabetes mellitus has a multifactorial etiology. Concurrent negative effects of hyperglycemia, hypertension and hyperlipidemia on the vascular system reinforce one another. Consistent prevention of cardiovascular risk parameters in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2T) has brought significant decline in mortality and morbidity due to cardiovascular diseases. Still there is “residual risk” remaining. The full use of the potential of statins and their combination with ezetimibe may lower the CV risk even more and extend the life of patients with DM2. The importance of an intervention by means of PCSK9 inhibitors for the cardiovascular risk reduction in patients with diabetes mellitus is the subject of study.

Key words: diabetes mellitus – ezetimibe – PCSK9 inhibitors – cardiovascular risk – LDL-cholesterol – statins

Úvod

Hyperglykemie poškozuje cévy, a to jak mikrocirkulaci, tak arteriální systém. Není však jediným rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací. Zejména u pacientů s diabetem 2. typu je obvykle přítomna tzv. diabetická dyslipidemie (důsledek inzulínové rezistence) a hypertenze. Současný negativní vliv hyperglykemie, hypertenze a hyperlipidemie na cévní systém se navzájem potencuje. Výsledkem je zvýšené kardiovaskulární riziko (KVR) u pacientů s diabetes mellitus 1. (DM1T) i 2. typu (DM2T) [1,2]. Vliv zlepšení kompenzace diabetu na snížení kardiovaskulárního rizika u DM1T i DM2T prokázaly intervenční studie [3,4]. Ještě přesvědčivěji bylo prokázáno snížení specifických, mikrovaskulárních komplikací intenzivní terapií diabetu, tedy zlepšením kompenzace u pacientů s DM1T a DM2T [5,6]. Kardiovaskulární riziko u pacientů s DM2T vedle intenzivní antidiabetické a antihypertenzivní léčby však prokazatelně zlepšuje zejména léčba statiny [7], tedy přímá intervence a snížení LDL-cholesterolu.

Vliv terapie statiny na snížení KVR u pacientů s DM2T

Cholesterol je považován za jeden z hlavních rizikových faktorů rozvoje ICHS v obecné populaci, osoby s DM2T mají podle starších prací násobně vyšší KVR než obecná populace, přitom průměrné hodnoty LDL-cholesterolu jsou u osob s DM2T blízké nediabetické populaci [8].

První důkazy, že léčba statiny významně sníží KVR u pacientů s diabetes mellitus (DM), přinesla velká studie 4S [9]. Post hoc provedená analýza prokázala významnější snížení KVR u skupiny pacientů s DM. Analýza byla provedena u 202 osob s DM a 4 242 osob bez diabetu. Studie byla kontrolována placebem, aktivní terapie simvastatinem v základní dávce 20 mg byla titrována podle odezvy na 40 mg. U pacientů s DM tato studie jako první prokázala význam terapie statiny pro snížení KVR. Relativní riziko bylo ve studii následující u DM: celková mortalita 0,57 (95% CI, 0,30–1,08; $P = 0,087$), velké kardiovaskulární příhody 0,45 (95% CI, 0,27–0,74; $P = 0,002$), u nediabetiků 0,71 (95% CI, 0,58–0,87;

$P = 0,001$) a 0,74 (95% CI, 0,68–0,82; $P < 0,0001$). Výsledky byly potvrzeny studií CARDS [10] a zejména predefinovanou analýzou pro pacienty s DM ve studii Heart Protection Study (HPS) [7].

Hlavním cílem studie HPS bylo prokázat, zdali léčba simvastatinem (40 mg pro die) ovlivní mortalitu a morbiditu zejména na kardiovaskulární nemoci u osob s vysokým KVR bez ohledu na hodnoty celkového cholesterolu, a to jak v primární, tak i v sekundární prevenci.

Zařazeno bylo 5 963 pacientů s DM (věk 40–80 let), z nichž (stejně jako u nediabetiků) část měla již známou diagnózu ICHS, část byla bez klinických známek komplikací aterosklerózy. 615 (10 %) pacientů z celého počtu mělo DM1T, ostatní DM2T. Diabetici byli lehce obéznější, mladší a měli lehce nižší (!) hladiny celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu, lehce vyšší koncentraci triacylglycerolů v séru ve srovnání s nediabetickou populací. 40 mg simvastatinu v denní dávce snížilo průměrně LDL-cholesterol o 1,5 mmol/l.

Ve skupině diabetiků léčené simvastatinem došlo k vysoce statisticky významné 27% redukci incidence prvního infarktu myokardu (IM) a smrti z koronárních příčin (snížení koronární mortality o 20 % a prvního IM o 37 %). Incidence primární revaskularizace se snížila o 24 % ve skupině léčených simvastatinem. V intervenované skupině došlo ke snížení incidence první nefatální a fatální CMP o 25 %.

Snížení LDL-cholesterolu o 1 mmol/l po dobu trvání studie bylo provázeno snížením incidence koronárních příhod o 25 % ve skupině diabetiků bez ICHS při vstupu do studie. U celé skupiny pacientů s DM došlo po léčbě ke snížení rizika tzv. velké kardiovaskulární příhody (IM, CMP, revaskularizace) o 24 %. Celkově byly pozitivní efekty léčby simvastatinem shodné s populací nediabetiků. Efekt léčby u diabetiků nebyl závislý na pohlaví, věku, kreatininemii, léčbě hypertenze a hmotnosti. Velmi zajímavá je skutečnost, že efekt léčby nebyl závislý na typu diabetu, době trvání diabetu, a vstupní úrovni kompenzace diabetu (stejně výsledky u nemocných s $HbA_{1c} < 7 \%$ i $> 7 \%$). Hodnot cholesterolie $< 3,0$ mmol/l bylo dosaženo u více než 91 % osob s DM.

Studie HPS a CARDS definovaly pozici terapie statiny jako úhelného kamene prevence KVR u pacientů s diabetem. Jinými slovy, u osob s velmi vysokým KVR, což v principu jsou pacienti s diabetem, je snížení LDL-cholesterolu statiny velmi účinné pro primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod.

Ezetimib

Ezetimib byl vyvinut a do klinické praxe zaveden jako první látka z nové lékové skupiny, která selektivně inhibuje absorpci cholesterolu a blízkých rostlinných sterolů ze střevního lumen ovlivněním tzv. Niemann-Pick C1 like proteinu (NPC1L1). Ezetimib neovlivňuje absorpci triacylglycerolů (TG), v tucích rozpustných vitaminů a neváže žlučové kyseliny [11–14].

Poločas ezetimibu je asi 22 hod, enterohepatální oběh prodlužuje jeho efekt, proto stačí podávání 1krát

denně. Snížení LDL-cholesterolu koreluje s hladinou ezetimibu v krvi, dávka 10 mg per os vede standardně k významnému snížení LDL-cholesterolu při průměrné sérové koncentraci 15 ng/ml. Ezetimib má minimum nežádoucích účinků, nevykazuje nežádoucí interakci s jinými léky, má podobný bezpečnostní profil jako placebo.

Ezetimib snižuje absorpci cholesterolu ze střeva až o 54 %. Sám o sobě snižuje ezetimib hladinu LDL-cholesterolu o 19 %, TG o 8 % a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu o 3 %. V kombinaci se statinem snižuje hladinu LDL-cholesterolu v celém širokém rozsahu terapeutických dávek.

Koncentrace celkového cholesterolu v plazmě je ovlivněna zejména objemem syntézy cholesterolu v jaterních buňkách a množstvím cholesterolu, který se vstřebává ze střeva (tento pochází ze žluči a z potravy). Ezetimib je látka, která efektivně snižuje množství vstřebaného cholesterolu, a tím významně snižuje cholesterolémii. Ezetimib má místo v léčbě zejména v kombinaci se statinem. Tato kombinace maximálně využívá principu tzv. duální inhibice (statin blokuje syntézu cholesterolu a ezetimib blokuje jeho absorpci). Bylo prokázáno, že právě osoby s DM2T vstřebávají více cholesterolu ze střeva než nediabetici [15], dále že právě duální inhibice ezetimibu se statinem je u DM2T účinnější ve snižování LDL-cholesterolu proti nediabetikům [16].

Koncem roku 2014 byly zveřejněny výsledky studie IMPROVE IT [17–19], která hodnotila přínos duální inhibice proti izolované terapii statinem pro snížení kardiovaskulárního rizika. Výsledky studie IMPROVE IT prokázaly, že větší snížení LDL-cholesterolu kombinací ezetimibu se 40 mg simvastatinu v porovnání se 40 mg simvastatinu snižuje také kardiovaskulární riziko. Významná je skutečnost, že tento výsledek platí i pro podskupinu pacientů s DM. Výsledky tak jsou potvrzením 3 základních skutečností.

- Snížení LDL-cholesterolu ezetimibem v kombinaci se statinem (duální inhibice) snižuje kardiovaskulární riziko.
- Terapie ezetimibem je bezpečná.
- „LDL-hypotézu“ posouvají na úroveň „LDL-principu“: vlastním efektem terapie statiny nejsou jejich molekuly a pleiotropní účinky, ale snížení LDL-cholesterolu, což je také vlastní terapeutický cíl.

Mechanismus účinku ezetimibu byl vysvětlen [12,13], nicméně až celkem nedávno byla publikována práce, která popsala genetickou odchylku, která vlastně simuluje efekt ezetimibu [20]. Při studiu těchto pacientů, kteří mají sníženou funkci NPC1L1 a vstřebávají méně cholesterolu ze střeva, se ukázalo, že žijí až do smrti, která je postihuje v celkem vysokém věku. Tento nálezn můžeme přijmout jako nativní potvrzení výsledků studie IMPROVE IT a současně potvrzení potenciálu ezetimibu snížit KVR.

Aktuální situace terapie hypolipidemiky u pacientů s DM v České republice

Recentně byla publikována první pilotní analýza dat VZP o pacientech s diabetem [21,22]. Mezi roky 2005 a 2013 se

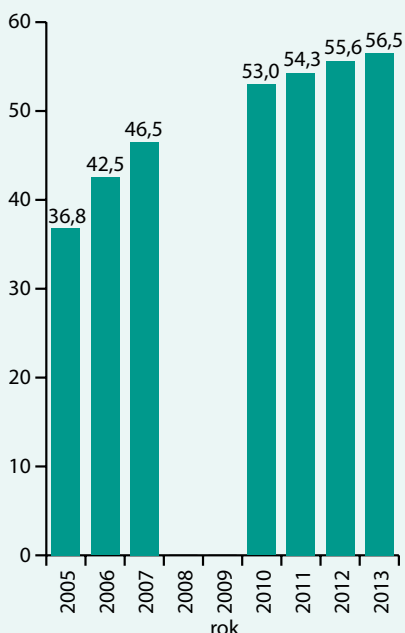
zvýšil podíl osob léčených jakýmkoliv hypolipidemikou v souboru pacientů, kteří měli předepsanou antidiabetickou terapii, z 35,8 % na 56,5 %. V roce 2013 bylo 58,5 % pacientů ze souboru sledovaných pouze u diabetologa léčeno jakýmkoliv hypolipidemikem (graf 1), z toho 52,1 % bylo léčeno statinem a pouze 1,2 % mělo předepsaný ezetimib. Je zřejmé, že potenciál prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s DM není v České republice plně využit, což se týká zejména duální terapie ezetimib + statin.

Inhibitory proproteinové konvertázy subtilisin-kexinu typu 9 (iPCSK9)

Z prvních klinických studií je známo, že iPCSK9 významně a intenzivně snižují LDL-cholesterol, snížení je větší, než lze dosáhnout standardní terapií statinem [23]. Nyní byly publikovány 2 velmi významné práce, které prokazují, že toto snížení je bezpečné a je současně provázáno snížením kardiovaskulární morbidita a mortality.

První studie byla provedena s evolukumabem [24], byla to extenze základních randomizovaných studií fáze II. či III. Medián sledování byl 11,1 měsíců, v aktivní větvi byl podáván evolukumab a standardní terapie, v kontrolní větvi pouze standardní terapie. Evolukumab snížil LDL-cholesterol o 61 % z mediánu 3,1 mmol/l na 1,2 mmol/l ($P < 0,001$). Aktivní terapie snížila během 1. roku incidenci kardiovaskulárních příhod z 2,18 % (standardní terapie) na 0,95 % (HR 0,47; 95% CI 0,28–0,78; $P = 0,003$).

Graf.1. Podíl léčených diabetiků jakýmkoliv hypolipidemikem ze všech registrovaných pacientů u VZP léčených jakýmkoliv antidiabetikem (tj. bez rozdílu typu diabetu). Upraveno podle [21,22]



Druhá studie byla provedena s alirokumabem [25], zahrnovala 2 341 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem randomizovaných v poměru 2 : 1 (alirokumab : placebo). V obou skupinách byly podávány statiny v maximální tolerované dávce. Alirokumab snížil LDL-cholesterol o 62 % ($P < 0,001$), účinek přetrvával po dobu 78 týdnů. V post hoc provedené analýze byla incidence kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nestabilní angina pectoris) významně nižší ve skupině léčené alirokumabem (1,7 % vs. 3,3 %; HR 0,52; 95% CI 0,31–0,90; $P = 0,02$).

Obě citované práce nejsou prospektivními randomizovanými studiemi s primárním cílem zhodnocení ovlivnění kardiovaskulárního rizika iPCSK9. Přesto jsou výsledky impresivní.

Místo kombinace statin + ezetimib v éře iPCSK9 u pacientů s DM

Z dostupných výsledků klinických studií není možné snadno odvodit, jaký výsledek by přineslo přímé porovnání skutečně maximální tolerované terapie duální inhibicí statin + ezetimib s iPCSK9 u pacientů s DM2T. Tito nemocní mají jistě primárně zvýšené KVR. Ve studii IMPROVE IT bylo dosaženo kombinací statinu a ezetimibu hodnoty 1,3 mmol/l. Ezetimib je u pacientů s diabetem účinnější než u nediabetiků [15,16]. Lze kvalifikovaně odhadnout, že v kombinaci se 40 mg atorvastatinu by mohl ezetimib u těchto pacientů dosáhnout hodnoty asi 1,1 mmol/l. V porovnání s výslednými hodnotami citované studie s evolokumabem [24] není velkého rozdílu ve výsledné hladině LDL-cholesterolu. Jistě, předmětem diskuse zůstane klinický význam ovlivnění Lp(a) iPCSK9 [26,27]. Nicméně, lze předpokládat, že takovéto porovnání asi nebude v brzké době provedeno. Přímé srovnání iPCSK9 s monoterapií nemá žádnou vypovídací hodnotu [28], protože efekt ezetimibu se plně projevuje v kombinaci se statinem.

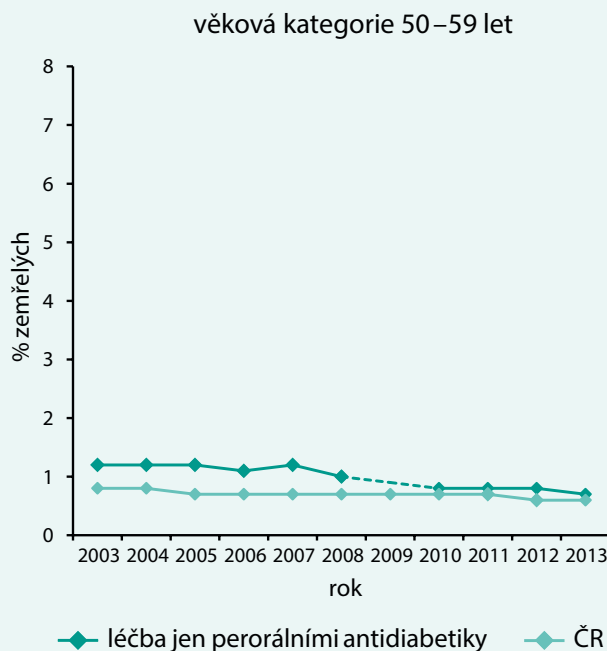
Správnou indikaci iPCSK9 u pacientů s diabetem bude třeba pečlivě ověřit. Ezetimib neovlivňuje hladinu PCSK9 [29]. Kontrace PCSK9 je nezávisle asociovaná s koncentrací gamaglutamyltransferázy u pacientů s diabetem, což může ukazovat na potenciální ovlivnění PCSK9 jaterními funkcemi nebo přítomnou steatózou [30]. PCSK9 a glykémie ovlivňují LDL-cholesterol velmi pravděpodobně nezávisle [31]. Je tedy pravděpodobné, že přítomnost diabetu může mít větší vliv na katabolismus apolipoproteinu B100 než PCSK9 [32].

Závěr

Důsledná prevence KVR u pacientů s DM2T významně snížila mortalitu a morbiditu na kardiovaskulární nemoci. Mortalita pacientů s diabetem léčených perorálními antidiabetiky se v ČR snižuje (graf 2). Přesto zbývá „reziduální riziko“. Plné využití potenciálu statinů [33,34] a jejich kombinace s ezetimibem může ještě více snížit KVR a prodloužit tak život pacientů s DM2T. Očekávaná doba dožití pro osoby s diabetem diagnostikovaným v 60. roku života může být i více než 20 let (kvali-

Graf 2. Vývoj celkové mortality pacientů se zaznamenanou antidiabetickou terapií v letech 2003–2013 v datech VZP u věkové kategorie 50–59.

Porovnání s mortalitou stejné věkové skupiny obecné populace České republiky. Pacient byl do skupiny léčených perorálními antidiabetiky přiřazen vždy na základě zaznamenané terapie v datech VZP jak v daném roce, tak i v roce předcházejícím. Tedy pro přiřazení pacienta do skupiny bylo nutné, aby měl pacient záznam o dané terapii alespoň v jednom z těchto 2 let. Upraveno podle [21,22].



fikovaný odhad). Proto se do popředí dostává prevence specifických, mikrovaskulárních komplikací, které by při přetrvávající hyperglykemii, pokud by nebyl pacient důsledně léčen antidiabetickou terapií, musely nutně vzniknout a mohly by být přímou příčinou úmrtí (diabetické onemocnění ledvin, syndrom diabetické nohy). Imperativem se tak stává nutnost léčit hyperglykemii od diagnózy DM2T důsledně a současně bezpečně.

Na otázku položenou v názvu práce lze odpovědět: ano, jistě „LDL-hypotéza“ platí. Po uveřejnění výsledků studie IMPROVE IT lze již hovořit dokonce o „LDL-principu“. Platí i pro pacienty s DM2T. Nicméně, s novými poznatky, bude i tento princip jistě dále podrobován zkoušce „falzifikací“ ve shodě s tezemi sira K. R. Poppera.

Literatura

1. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1972–1982.
2. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA et al. Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort. *Diabet Med* 2007; 24(10): 1164–1167.
3. Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 9–16.

4. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 818–828.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102(4): 647–661.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
7. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005–2016.
8. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234.
9. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20(4): 614–620.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. 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(9435): 685–696.
11. Kvapil M. Ezetimib – nová možnost pro kombinovanou léčbu hypercholesterolemie. *Vnitř Lék* 2004; 50(8): 643–644.

12. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 415–427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S33664>>.
13. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 239–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142233>>.
14. Informace dostupné z WWW: <http://www.sukl.cz/SPC_ezetimib>.
15. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II diabetes mellitus with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996; 126(2): 325–332.
16. Okada K, Yagyu H, Kotani K et al. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2010; 57(10): 903–908.
17. IMPROVE IT. Informace dostupné z WWW: < IMPROVE IT: http://www.cardiosource.org/science-and-quality/clinical-trials/i/improve-it.aspx?w_nav=RI (22. 11. 2014)>.
18. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168(2): 205–212.
19. Výsledky studie IMPROVE IT. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878>>.
20. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014; 371(22): 2072–2082.
21. Kvapil M, Pavlík T, Klika P et al. Základní analýza údajů o pacientech s diabetes mellitus. *DMEV* 2015; 18: (Supl 1): 21.
22. Kvapil M, Dušek P, Pavlík T et al. Pilotní analýza dat VZP 2010–2013 zaměřená na hypolipidemickou terapii u pacientů s diabetem. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie* 2015. Triton: Praha 2015: 227–230. ISBN 978–80–7387–887–0.
23. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014; 371(22): 2072–2082.
24. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J* 2015; pii: ehv174. [Epub ahead of print].
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500–1509.
26. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–1499.
27. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(13): 1278–1288.
28. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J* 2013; 34(24): 1783–1789.
29. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014; 176(1): 55–61.
30. Miyoshi T, Nakamura K, Doi M et al. Impact of Ezetimibe Alone or in Addition to a Statin on Plasma PCSK9 Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes and Hypercholesterolemia: A Pilot Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15(3): 213–219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40256-015-0119-2>>.
31. Cariou B, Le Bras M, Langhi C et al. Association between plasma PCSK9 and gamma-glutamyl transferase levels in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2010; 211(2): 700–702.
32. Vergès B, Duvillard L, Brindisi MC et al. Lack of association between plasma PCSK9 and LDL-apoB100 catabolism in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2011; 219(1): 342–348.
33. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Cholesterol Treatment Trials' (CTT) Collaborators. 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.
34. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2376>>.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

✉ milan.kvapil@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 25. 5. 2015

Přijato po recenzi 28. 6. 2015