

u pacientů s aterogenní dyslipidemií v rámci diabetes mellitus přinesly studie ODYSSEY DM-INSULIN (30) a DM-DYSLIPIDEMIA (31). Tyto studie fáze 3 b a 4 zkoumaly efekt alirokumabu u jedinců s diabetes mellitus. Ve studii DM-INSULIN byla hodnocena účinnost a bezpečnost současné léčby dvěma biologicky účinnými injekčně podávanými látkami (alirokumab a inzulin) u diabetiků 1. a 2. typu s hypercholesterolemií léčených inzulinem ve vysokém kardiovaskulárním riziku a stabilní maximálně tolerovanou dávkou statinu s/bez další hypolipidemické léčby. Studie DM-DYSLIPIDEMIA hodnotila účinnost a bezpečnost alirokumabu proti standardní léčbě hypolipidemiky (ezetimib, fenofibrát, omega-3 mastné kyseliny nebo kyselina nikotinová) u pacientů s diabetem 2. typu a smíšenou dyslipidemií ve vysokém kardiovaskulárním riziku, při současné stabilní maximálně tolerované léčbě statinem s/bez další hypolipidemické léčby; tato studie jako první hodnotila také jako primární cíl změny v koncentraci non-HDL cholesterolem při léčbě inhibitorem PCSK9. Obě studie, jak ODYSSEY DM-INSULIN (28) a DM-DYSLIPIDEMIA (29), prokázaly účinnost (snížení LDL cholesterolemie o 48–61 %) a bezpečnost léčby alirokumabem také v populaci diabetiků, podobně, jako tomu bylo u nediabetiků v předchozích studiích. Podle post-hoc analýzy došlo také k významnému snížení výskytu kardiovaskulárních příhod (Tab. 1) (32).

V klinickém využití či vývoji jsou další inovativní hypolipidemika s potenciálem ovlivnění aterogenní dyslipidemie – antisense oligonukleotidy (ASO), event. další biologika (4). Patří mezi ně např. mipomersen, ASO zaměřený na produkci lipoproteinů apoB-100. Mipomersen je v současné době rezervován k léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie a nemá jiné povolené indikace. MTP (microsomal triglyceride transfer protein) je klíčový enzym v syntéze jaterních VLDL a střevních chylomikronů, přenášející triglyceridy a jiné neutrální lipidy na nově syntetizované částice apoB. Perorálně podávaný lomitapid, MTP inhibitor, má schválenou indikaci k léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie. Navíc je účinný více než mipomersen v léčbě těžké hypertriglyceridemie, ale je velice nepravděpodobné, zejména s ohledem na velmi vysokou cenu, že bude pro takovou indikaci povolen. Další inovativní léčiva, která ovlivňují produkci lipoproteinů, jsou inhibitory enzymů důležitých v syntéze triglyceridů. Patří sem monoacylglycerol acyltransferáza (MGAT) a diacylglycerol acyltransferáza (DGAT). V experimentální modelu jsou zkoumány ASO, inhibující isoformy DGAT1 (pradigastat) či MGAT2. Další možností, na kterou se klinický vývoj zaměřuje, je možnost ovlivnění clearance

lipoproteinů. Jedná se např. o apoC-III ASO volanesorsen, který byl testován ve studii COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies trial) (33). Angiopietin-like proteiny ANGPTL3 a ANGPTL4 jsou inhibitory lipoproteinové lipázy lokálně tvořené v tukové tkáni, srdci a kosterním svalu. Evinakumab je potom monoklonální protilátka proti ANGPTL3 a léčba vede ke snížení triglyceridemie primárně redukcí apoB-obsahujících lipoproteinů, ale také ke snížení LDL cholesterolu. Evinakumab nebo ANGPTL3 ASO dosud nebyly testovány v léčbě diabetické dyslipidemie (4).

Řadu nových poznatků a možností v léčbě aterogenní dyslipidemie přináší také celá plejáda moderních antidiabetik. Jejich rozbor je však námětem na samostatnou publikaci, a proto ho nyní neuvádíme.

## Souhrn

K léčebnému ovlivnění aterogenní dyslipidemie s cílem prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění u jedinců s inzulínovou rezistencí, obezitou, metabolickým syndromem či diabetes mellitus 2. typu je v současné době k dispozici řada postupů. Pilířem je snaha o modifikaci životního stylu a diety, ale v řadě, ne-li ve většině případů taková opatření sama o sobě nestačí ke korekci aterogenní dyslipidemie. Ačkoliv není aterogenní dyslipidemie primárně charakteristická zvýšením LDL cholesterolu, je k dispozici řada důkazů z randomizovaných klinických studií, která předurčují statiny jako hypolipidemika první volby u většiny pacientů, kromě jedinců s výraznou hypertriglyceridemií a rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Fibráty patří nadále mezi vhodná hypolipidemika do kombinace. Jejich projektivní vliv při současné léčbě statiny bude však nutné ověřit v předem definované populaci pacientů s aterogenní dyslipidemií. V současné době je k dispozici řada inovativních slibných hypolipidemik. Na základě analýzy jedinců s přirozenými genetickými mutacemi mají potenciál k ovlivnění aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Také již probíhají prospektivní klinické studie, které mají za cíl ověřit nejen bezpečnost a účinnost, ale také klinický efekt takových léčiv. Klinické studie s inovativními hypolipidemiky tak vytvářejí platformu k jejich využití v léčbě aterogenní dyslipidemie v budoucnosti.

*Práce byla podporována výzkumnými projekty AZV ČR č. 17-28882 A, 17-31754 A, Progres Q40 LF UK Hradec Králové.*

## LITERATURA

- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes* 2016; 65: 1767–1778.
- Dunn FL. Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 41–51.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197–2206.
- Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Canadian Journal of Cardiology* 34 (2018) 595–604.
- Adeli K, Sacco J, Farr S, Xiao C, Lewis GF. Dyslipidemia of obesity and diabetes. In: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. 6th ed. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 2015: 549–573.
- Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New insights into the regulation of chylomicron production. *Annu Rev Nutr* 2015; 35: 265–294.
- Krauss RM. All low-density lipoprotein particles are not created equal. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 959–961.
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221–1232.
- Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496–504.
- Ferreira-Pêgo C, Babio N, Bes-Rastrollo M et al. PREDIMED Investigators. Frequent Consumption of Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and Natural and Bottled Fruit Juices Is Associated with an Increased Risk of Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Disease Risk. *J Nutr*. 2016; 146(8): 1528–1536.
- Becerra-Tomás N, Babio N, Martínez-González MÁ et al. Replacing red meat and processed red meat for white meat, fish, legumes or eggs is associated with lower risk of incidence of metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2016; 35(6): 1442–1449.