

## Diabetes, hypertenzia a dyslipidémia – smrtiace trio

Andrej Dukát

II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

### Abstrakt

Epidemiologické štúdie identifikovali tri závažné patofyziologické stavy, ktoré sa podieľajú na procese urýchlenia procesu aterosklerózy s jej klinickými dôsledkami. Diabetes mellitus, artériová hypertenzia a dyslipidémia predstavujú tie komorbidity, ktoré sa podstatnou mierou podieľajú na súčasnej epidémii kardiovaskulárnych ochorení a vysokej miere úmrtnosti nielen v rozvinutých, ale aj rozvojových krajinách. Pri kardiovaskulárnej prevencii sa využívajú komplexné princípy spoločného ovplyvnenia všetkých troch uvedených komorbidít.

**Kľúčové slová:** kardiovaskulárne ochorenia – diabetes mellitus – komorbidity – kardiovaskulárna prevencia – liečba

## Diabetes, hypertension and dyslipidemia – mortal trio

### Abstract

Epidemiological studies identified three main pathophysiological factors influencing the process of atherosclerosis with its clinical consequences. Diabetes mellitus, arterial hypertension and dyslipidemia represent comorbidities mostly influencing the current epidemic of cardiovascular diseases and morbidity not only in the developed countries, but as well as in the developing countries. Preventive measures use complex principles influencing their all factors.

**Key words:** cardiovascular diseases – diabetes mellitus – comorbidities – cardiovascular prevention – therapy.

### Úvod

Diabetes mellitus (DM), vysoký krvný tlak a porucha metabolizmu tukov v súčasnosti predstavujú celosvetovú epidémiu, ktorá sa každoročne podieľa na úmrtnosti miliónov ľudí. Z tohto dôvodu ich nezriedka epidemiológovia nazývajú aj smrtiacim triom. Podľa AHA (American Heart Association) pacient s DM má až 4-násobne vyššie riziko ochorenia srdca i ciev než dospelá osoba bez tohoto ochorenia [1]. U pacientov s DM sú vedúcou príčinou ich úmrtia ochorenia srdca a mozgovocievne príhody. Realitou je, že najmenej 65 % pacientov s DM zomrie na niektorú z foriem ochorenia srdca, alebo na cievnu mozgovú príhodu [1].

Vysoký krvný tlak sa už dávnejšie (Framinghamská štúdia) [1] rozpoznal ako hlavný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení. Hypertenzia a DM sú veľmi časté komorbidity, ktoré sa vyskytujú v kombinácii u daných pacientov súčasne, a v tejto situácii sa riziko kardiovaskulárnych (KV) ochorení u nich zdvojnásobuje. Z tohto dôvodu sa niekedy označujú aj ako tzv. **letálne duo**. Diabetes a hypertenzia sú aditívnymi rizikovými faktormi. KV riziko sa následne u mužov zdvojnásobuje a u žien je dokonca 4-násobné. Hyperglykémia predikuje u pacienta vznik hypertenzie a hypertenzia predikuje u pacienta vznik dysglykémie.

Diabetes mellitus a hypertenzia významne zvyšujú aj riziko poškodenia mozgu a vedú k poklesu kognitívnych

funkcií, výsledkom ktorých je demencia, vrátane demencie Alzheimerovho typu. Ak sa u pacienta DM a hypertenzia vyskytnú už v strednom veku života, jeho priemerný objem mozgu klesá o 3 % a objem hipokampu o 4 %. Následne majú 2-násobne vyšší výskyt porúch pamäti s porovnateľnou skupinou osôb, ktoré tieto komorbidity nemajú. Dobrá kontrola krvného tlaku (TK) a glukózy v krvi v strednom veku života môže znížiť výskyt demencie vo vyššom veku až o celú polovicu.

### Odporúčaný prístup ku pacientovi s diabetes mellitus a hypertenziou

Prevalencia hypertenzie u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je asi do 49 % a u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) viac než 60 %. V našej každodennej klinickej praxi je však prevalencia hypertenzie podstatne vyššia. Zvýšenie krvného tlaku sa patofyziologicky vysvetľuje hyperinzulinémiou so zvýšenou renálnou reabsorpciou sodíka, so zvýšením tonusu sympatického nervového systému a aktiváciou systému renín-angiotenzín-aldosteronového systému. Ďalšie zvýšenie prevalencie hypertenzie u DM2T spôsobujú okrem vyššieho veku i komorbidity, ako sú napr. obezita a poškodenie obličiek.

I keď nám európske i naše národné odporúčania prinášajú presné cieľové hodnoty TK, kam by mala viesť antihypertenzívna liečba, v každodennej klinickej

kej praxi je užitočnejšie liečbu realizovať na individuálnom prístupe personalizovanej medicíny. Komplexný liečebný prístup potom bude zohľadňovať vek pacienta, jeho komorbidity, liekové interakcie a znaky cievneho postihnutia [1].

Odporúčané hodnoty krvného tlaku u pacientov s DM sa viackrát menili. Vo všeobecnosti však miera zníženia hodnôt krvného tlaku je potrebná u všetkých pacientov s DM na dosiahnutie zníženia už spomenutého veľmi vysokého KV rizika. V medicíne dôkazov máme doklady o priaznivom ovplyvnení kardiovaskulárneho rizika znížením hodnôt krvného tlaku prinajmenej na hodnoty 140/85 mm Hg [1].

V medicíne dôkazov štúdia HOT (Hypertension Optimal Treatment) ukázala na zníženie rizika, ak došlo ku zníženiu diastolického krvného tlaku < 80 mm Hg. Avšak v štúdiu dosiahnutý priemerný diastolický TK bol i tak nad touto hodnotou a priemerný systolický TK bol 144 mm Hg [3]. Štúdia UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) ukázala, že dosiahnutie lepšej kontroly TK (144/82 mm Hg) v porovnaní s horšou kontrolou (154/87 mm Hg) viedlo ku poklesu makrovaskulárnych príhod o 24 %. V post-hoc analýze štúdie UKPDS sa preukázal pokles mortality o 15 % na poklese o každých 10 mm Hg ku 120 mm Hg systolického krvného tlaku a bez preukázania určitej presnej hranice [4]. Nedávno v štúdiu ACCORD bola sledovaná intenzívna liečba hypertenzie (dosiahnutý systolický TK 119 mm Hg) oproti dosiahnutým štandardným hodnotám (systolický TK 134 mm Hg) počas sledovania 4,7 roka u viac než 4 700 pacientov. Hodnotil sa tzv. združený ukazovateľ (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgovocievna príhoda, alebo úmrtie na kardiovaskulárnu príčinu). V intenzívne liečenej skupine sa liečbou nedosiahlo jeho štatisticky významné ovplyvnenie oproti štandardným dosiahnutým hodnotám krvného tlaku. Teda zníženie systolického tlaku na nižšie hodnoty už neprináša pre pacienta benefit z hľadiska ďalšieho ovplyvnenia kardiovaskulárneho rizika. Priemerný počet antihypertenzív v intenzívne liečenej skupine bol 3,5 a v štandardne liečenej skupine 2,1. Výskyt závažných vedľajších nežiaducich účinkov liečby, ako hypotenzia a pokles obličkových funkcií, bol 3,3 % v intenzívne liečenej skupine oproti 1,3 % v štandardne liečenej skupine. Štúdia nepodporila predpoklad o benefite poklesu systolického krvného tlaku liečbou < 130 mm Hg.

V následne realizovanej metaanalýze z 13 randomizovaných kontrolných štúdií na 37 736 pacientoch s diabetes mellitus a prediabetes (IFG – impaired fasting glucose, alebo IGT – impaired glucose tolerance) boli porovnané výsledky liečby v dvoch skupinách: intenzívne liečenej skupine (systolický TK ≤ 135 mm Hg) a štandardne liečenej skupine pacientov (systolický TK ≤ 140 mm Hg). Intenzívnejšie liečená skupina pacientov viedla ku 10% poklesu mortality na všetky príčiny (95% CI; 0,83–0,98) a 17% poklesu cievnej mozgovej príhody, ale mala o 20 % vyšší výskyt závažných vedľajších nežiaducich príhod. Pokles systolického krvného tlaku

< 130 mm Hg viedol ku vyššiemu poklesu vo výskyte mozgovocievnej príhody, ale bez ďalšieho ovplyvnenia ostatných kardiovaskulárnych príhod [5].

Záverom je teda možné uviesť, že je potrebné liečbou dosiahnuť hodnoty krvného tlaku u pacientov s DM ≤ 140/≤ 85 mm Hg. Ďalší pokles týchto hodnôt môže byť spojený s vyšším výskytom vedľajších nežiaducich účinkov, zvlášť u pacientov vo vyššom veku a s dlhším trvaním DM. Hodnotenie pomeru riziko a benefit liečby spadá teda do princípov personalizovanej medicíny. Na dosiahnutie doporučených cieľových hodnôt krvného tlaku budú pacienti s hypertenziou a DM potrebovať kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. U pacientov s diabetes mellitus a nefropatiou s významnou proteínúriou je možné i nižšie zníženie systolického krvného tlaku liečbou (< 130 mm Hg), ak túto liečbu pacient dobre toleruje. Pri liečbe pacienta s proteínúriou je možné použiť všetky dostupné antihypertenzíva s preferenciou liečiv ovplyvňujúcich systém renín-angiotenzín-aldosteron. Ukázalo sa však, že napriek kombinovanej liečbe mnoho pacientov s DM a hypertenziou v klinickej praxi nedosahuje požadované cieľové hodnoty krvného tlaku.

### Liečba vysokého krvného tlaku Nefarmakologická liečba

Základným prístupom v celkovom manažmente pacienta s hypertenziou a diabetom je celková intervencia zameraná na zmenu štýlu života daného pacienta. Reštrikcia soli, dosiahnutie optimálnej telesnej hmotnosti, pravidelný telesný tréning a nefajčenie predstavujú neoddeliteľnú súčasť farmakologickej liečby. Dlhodobé výsledky na dosiahnutie adekvátnej kontroly krvného tlaku sa však v klinickej praxi vo všetkých vyspelých krajinách nepodarilo týmto spôsobom intervencie dosiahnuť.

### Farmakologická liečba

Hoci máme pomerne dostatočnú medicínu dôkazov v otázke liečby hypertenzie, špecifických štúdií zameraných na pacientov s DM nemáme potrebný dostatok [1]. Určité informácie teda máme iba z analýz podskupín pacientov, ktorí mali súčasne prítomné ochorenie diabetes mellitus.

Zvláštnu výhodu v liečbe pacientov s hypertenziou a DM s prítomným vysokým pripočítateľným kardiovaskulárnym rizikom predstavuje skupina liečiv blokujúcich systém renín-angiotenzín-aldosteron (RAAS). Klinické skúsenosti ukázali, že zahájenie liečby inhibíciou RAAS je výhodnejšie oproti blokáde kalciových kanálov vo vzťahu ku mikroalbuminúrii. Dvojité blokáda RAAS (angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátora AT1-receptora) nepriniesla dodatočný benefit, avšak sa prejavil vyšší výskyt vedľajších účinkov liečby (štúdia ONTARGET) [6]. V štúdiu ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Using Cardio-Renal Endpoints) pridanie aliskirenu v ďalšej kombinovanej blokáde systému renín-angiotenzín-aldosteron u pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnych a renálnych príhod nevedol ku ich priaznivému ovplyvneniu [7].

Keďže pacienti s hypertenziou a diabetes mellitus majú porušený diurnálny znak TK, v klinickej praxi je užitočné realizovať u tejto skupiny pacientov vyšetrenie 24-hodinového TK. Podľa výsledku je potom treba rozložiť antihypertenzívnu liečbu na dve dávky počas dňa tak, aby časť bola podaná vo večernej dobe s cieľom ovplyvnenia inverzného diurnálneho znaku u tejto skupiny pacientov.

Predmetom častých diskusií v poslednom čase bol vplyv antihypertenzív na metabolické parametre (metabolizmus cukrov, tukov a kyseliny močovej) s ohľadom na dlhodobú liečbu tejto skupiny pacientov. Už dlhšiu dobu sa popisoval vplyv diuretík a betablokátorov s ohľadom na zvýšenie rizika vzniku nového DM v porovnaní s benefitom liečby s blokátormi RAAS a antagonistami kalcia. V už spomenutej štúdii UKPDS z hľadiska kompenzácie hyperkémie oproti kompenzáci hypertenzie negatívne metabolické vplyvy uvedenými druhmi liekov boli menej významné z hľadiska makrovasikulárneho postihnutia. Nie je známe, či rôzne typy diuretík (tiazidy, furosemid, indapamid či chlortalidon) a betablokátorov (tri triedy) sa líšia v účinkoch z hľadiska ovplyvnenia kardiovaskulárneho rizika pri ich použití v dlhodobej liečbe. Liečba betablokátormi (okrem kardiovaskulárnych komorbidít) sa u týchto pacientov nepovažuje za liečbu prvej línie. Urychlenie manifestácie nového DM pri dlhodobej liečbe statínmi je už dlhšiu dobu známa [8]. Nedávno opakovaná analýza štúdie NAVIGATOR sledovala 5-ročnú liečbu pacientov z hľadiska novozisteného DM. Sledovaná bola veľká vzorka doposiaľ neliečených pacientov následne liečených betablokátormi (5 640 pacientov), diuretikami (6 346), antagonistami kalcia (6 146) a statínmi (6 146). Ak sa po 12 mesiacoch liečby objavila hyperglykémia nalačno, bol realizovaný glukózový tolerančný test na potvrdenie diagnózy nového DM. Liečba diuretikami viedla ku zvýšenému výskytu nového DM (HR = 1,23; 95% CI: 1,06–1,44) a rovnako aj liečba statínmi (HR: 1,32; 95% CI: 1,14–1,48). Liečba betablokátormi bola z uvedenej ohľadu negatívna (HR = 1,10; 95% CI: 0,92–1,31), ako aj liečba antagonistami kalcia (HR = 0,95; 95% CI: 0,79–1,13). Tieto výsledky poukazujú na potrebu pozorného výberu antihypertenzívnej liečby, zvlášť v skupine pacientov s metabolickým syndrómom a prediabetom [9].

Väčšina pacientov s hypertenziou a DM bude vyžadovať kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. Kombinácia diuretika s betablokátorom, ako iníciaľna liečba je málo výhodná. Štúdia ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) preukázala výhodu kombinácie liečbou antagonistom kalcia s blokátormi RAAS oproti kombinácii blokátora RAAS s diuretikom na ovplyvnenie závažných KV príhod [10].

Vzhľadom na vzostup prevalencie diabety v Európe posledný epidemiologický prieskum EUROASPIRE III v porovnaní s jeho II. prieskumom (The European Action on Secondary Prevention through intervention to Reduce Events) poukázal na takmer zdvojnásobenie prevalencie

dyslipidémie charakterizovanej zvýšenou hladinou triacylglycerolov a nízkou hladinou HDL-cholesterolu [11]. Veľký register vo Švédsku (75 048 pacientov) ukázal, že až takmer polovica pacientov s DM2T (49 %) vôbec nedostávala hypolipidemickú liečbu. A z liečených pacientov, ktorí už mali prítomnú koronárnu chorobu srdca, viac než 70 % pacientov nedosiahlo požadované cieľové hodnoty a malo hladiny LDL-cholesterolu > 1,8 mmol/l [12].

V medicíne dôkazov máme dostatok poznatkov o kauzálnej asociácii hustých triacylglycerolových partikul s ich remnantami, spolu s nízkou hladinou HDL-cholesterolu a zvýšeným KV rizikom [13,14]. Diabetická dyslipidémia predstavuje nahromadenie (cluster) abnormalít, ktorých charakteristickou črtou je zvýšenie apolipoproteínu B (apoB) a prítomnosťou malých hustých LDL-partikul [15]. Predstavuje asociáciu so zvýšeným rizikom pre koronárnu chorobu srdca a KV príhod [16]. Údaje získané z veľkých statínových štúdií u pacientov s DM ďalej poukázali na význam nízkych hladín HDL-cholesterolu ako nezávislého markera kardiovaskulárnych príhod, dokonca i pri takmer normálnych hodnotách LDL-cholesterolu [17]. Údaje zo štúdií FIELD a ACCORD potvrdili klinický i prognostický význam prítomnosti aterogénnej dyslipidémie u pacientov s DM [18,19]. Zároveň poukázali na prítomné veľmi vysoké reziduálne riziko (napr. štúdie HPS, CARDS) napriek liečbe statínmi u pacientov s diabetes mellitus [20].

### Liečba dyslipidémie Nefarmakologická liečba

Pre nefarmakologickú liečbu platia všetky už horeuvedené princípy. Posledné odporúčania pre kardiovaskulárnu prevenciu tieto zvlášť pripomínajú a zdôrazňujú potrebu čím lepšej kompenzácie glykémie, lipémie a udržania normotenzie [21]. Princípy nefarmakologickej liečby v skupine pacientov s diabézou sú neoddeliteľnou súčasťou komplexného prístupu v ich celkovom manažmente.

### Farmakologická liečba

Z medicíny dôkazov máme dostatok vedomostí o význame liečby statínmi u pacientov s DM2T na prevenciu závažných KV príhod [22]. Metaanalýza 14 randomizovaných klinických štúdií u 18 686 pacientov s DM liečených statínom po dobu 4,3 roka ukázala na 9% pokles celkovej mortality a 21% pokles závažných kardiovaskulárnych príhod na každé zníženie hladiny LDL-cholesterolu o 1 mmol/l (RR: 0,79; 99% CI: 0,72–0,87;  $p < 0,0001$ ) [23]. Intenzifikovaná liečba statínom viedla ku ďalšiemu 16% poklesu rizika infarktu myokardu a KV úmrtia [24]. Metaanalýza 10 randomizovaných klinických štúdií u 41 778 pacientov s intenzifikovanou liečbou statínom po dobu 2,3 roka redukovala združený ukazovateľ koronárnej choroby srdca o 10% (95% CI: 0,84–0,96;  $p < 0,0001$ ), avšak nedošlo k ovplyvneniu celkovej mortality [25].

Intenzifikáciu hypolipidemickej liečby je možné dosiahnuť jej kombinovanou liečbou, pri ktorej je základom

liečby vždy statín. Ku statínu je možné pridať ezetimib na dosiahnutie ďalšieho poklesu hladiny LDL-cholesterolu, čo vedie ku ďalšiemu 6% zníženiu kombinovaného ukazovateľa kardiovaskulárnej mortality (štúdia IMPROVE-IT) [26]. Tieto výsledky boli preukázané u > 18 000 pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami po dobu sledovania (7 rokov).

Kombinovaná liečba statínom a ezetimibom u pacientov s chronickou obličkovou chorobou taktiež preukázala významný 17% pokles závažných kardiovaskulárnych príhod (štúdia SHARP), čo nedokázala u takýchto pacientov žiadna hypolipidemická liečba monoterapiou so statínom [27]. Výsledky sú dôležité aj pre komplexný manažment pacientov s kardioenálnym postihnutím [28]. Hoci relatívna redukcia KV príhod je podobná u pacientov s DM aj bez DM, absolútny benefit u pacientov s DM je vyšší pre ich vyššie kardiovaskulárne riziko. Doposiaľ však nebola robená štúdia sledujúca liečbu statínom u mladších pacientov s DM, zvlášť u tých, ktorí majú už prítomné poškodenie obličiek.

Ďalšou možnosťou kombinovanej hypolipidemickej liečby u pacientov s DM a dyslipidémiou je kombinovaná liečba statínom a fibrátom. Už spomenuté štúdie ACCORD a FIELD ukázali, že miesto tejto kombinovanej liečby je u podskupiny pacientov s DM2T s prítomnou aterogénnou diabetickou dyslipidémiou (zvýšenou hladinou triacylglycerolov, zníženou hladinou HDL-cholesterolu a prítomnosťou malých hustých LDL-partikúl) [18,19]. Kombinovaná liečba u pacientov s DM má dokázaný klinický význam v prevencii a liečbe mikrovaskulárnych komplikácií [29,30].

Miesto kombinovanej liečby statínom a inhibítorom PCSK9 u pacientov s DM zatiaľ nie je známe a štúdie ukončené v III. fáze klinických skúšaní sú zatiaľ iba krátkodobé [31,32].

Z preventívnych štúdií s hypolipidemikami u pacientov s DM v rámci medicíny dôkazov boli významné výsledky predovšetkým z troch štúdií: HPS, CARDS a ASCOT. V štúdií CARDS (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) u pacientov s DM2T liečba 10 mg atorvastatínu viedla ku 37% poklesu akútnych koronárnych príhod (95% CI: -52– -17;  $p < 0,0001$ ) [33]. V štúdií HPS (The Heart Protection Study) u pacientov s prítomným vysokým kardiovaskulárnym rizikom liečba 40 mg simvastatínu znížila kompozitný kardiovaskulárny ukazovateľ o 33 % (95% CI: 17–46;  $p = 0,0003$ ) [34]. V podskupine štúdie ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) u pacientov s DM2T a hypertenziou prídanie 10 mg atorvastatínu k liečbe viedlo ku 23% poklesu závažných KV príhod (95% CI: 0,61–0,98;  $p = 0,04$ ) [35].

Závažným problémom súčasnosti je reziduálne kardiovaskulárne riziko. Aj napriek hypolipidemickej liečbe statínom a dosiahnutiu cieľových hodnôt LDL-cholesterolu zostáva u liečených pacientov s DM neúnosne vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko [36].

Počas rokov sa skúšali viaceré stratégie na zvýšenie nízkych hladín HDL-cholesterolu. Už z Framinghamskej

štúdie je známy inverzný vzťah medzi hladinou HDL-cholesterolu a kardiovaskulárnymi ochoreniami. Napriek možnostiam zvýšenia hladín HDL-cholesterolu farmakologicky účinnosť a bezpečnosť viacerými modalitami liečby sa zatiaľ nepreukázala. Funkčnosť HDL-partikúl a zvýšenie hladiny HDL-cholesterolu v patogenéze kardiovaskulárných ochorení zostáva však naďalej nie celkom známa [1].

## Literatúra

- Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087.
- Hansson L, Zanchetti A, Camurers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755–1762.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 412–419.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585.
- Bangalore S, Kumar S, Lobach I et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123(24): 2799–2810.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1547–1559.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2204–2213.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375 (9716): 735–742.
- Shen S, Shah J, Reyes JJ. Role of diuretics,  $\beta$  blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ* 2013; 347: f6745. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.f6745>>.
- Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(1): 77–85.
- Kotseva K, Wood D, DeBacker G et al. EUROASPIRE III: a survey on lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(2): 121–137.
- Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K et al. Blood lipids in 75 048 type 2 patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18(1): 97–105.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32(11): 1345–1361.
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(20): 2292–2333.
- Di Angelantonio E, Sanwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993–2000.

16. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40 000 patients. *Eur Heart J* 2011; 32(11): 1409–1415.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. 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(9493): 1267–1278.
18. Taskinen MR, Barter PJ, Enholm C et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(9): 1846–1855.
19. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574.
20. Dukát A, Fábryová L. Možné prístupy na zníženie reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2.typu. *Kardiológia* 2010; 19(6): 474–478.
21. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): S76–S99. Dostupné z WWW: <<http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437740.48606.d1>>.
22. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. 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.
23. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3):438–445.
24. Turbull F, Neal B, Chalmers J et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1410–1419.
25. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217(Suppl 1): S1–S44.
26. Cannon CP. IMPROVE-IT Trial. A comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. American Heart Association 2014 Scientific Session, Chicago AHA.
27. Baigent C, Landrey MU, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181–2192.
28. Breza J, Žilinská Z, Bujdák P et al. Urologické komplikácie po transplantácii obličky. *Urol Listy* 2009; 7(1): 38–48.
29. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(2): 267–272.
30. Jun M, Foote C, Neal B et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9729): 1875–1884.
31. 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; 46:1–7.
32. Raal F, Dufour R, Turner T et al. The Addition of evolocumab Allows the Majority of Heterozygous Familial Hypercholesterolemic Patients to Achieve Low-density Lipoprotein Cholesterol Goals – Results from the Phase 3 Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study. *ACC* 2014.
33. 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(9435): 685–696.
34. 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(9374): 2005–2016.
35. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1151–1157.
36. Galajda P, Mokáň M, Mokáň M. Prediabetické stavy. *Súč Klin Pr* 2014; 11(1):4–9.

**prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP**

✉ [andrej.dukat@sm.unb.sk](mailto:andrej.dukat@sm.unb.sk)

II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

*Doručené do redakcie 11. 1. 2015*

*Prijaté do tlače po recenzii 28. 1. 2015*