proLékaře.cz | 21.1.2026

Léčba diabetiků hypolipidemiky a studie ASPEN

Š. Svačina

Klíčová slova

diabetes 2. typu – statiny – fibráty – cholesterol – makrovaskulární komplikace

Souhrn

Diabetes 2. typu je onemocnění s extrémním kardiovaskulárním rizikem. Studie ASCOT-LLA a CARDS prokázaly významnou redukci kardiovaskulárního rizika při léčbě 10 mg atorvastatinu. Nedávno ukončená studie FIELD však neprokázala signifikantní redukci kardiovaskulárního rizika u diabetiků léčených fenofibrátem. V placebové skupině byl však častěji užíván statin, a tím mohl být očekávaný efekt fibrátu snižován. Studie ASPEN s podáním 10 mg atorvastatinu či placeba diabetikům 2. typu v primární a sekundární prevenci překvapivě neprokázala signifikantní efekt statinu. V problematickém designu studie byla však další hypolipidemika užívána téměř 2krát častěji v placebo skupině. Studie ASPEN tak v žádném případě nezpochybňuje závěry starších studií s atorvastatinem.

Keywords

type 2 diabetes – statin – fibrate – cholesterol – macrovascular complications

Summary

Diabetes treatment with hypolipidemic drugs and study ASPEN. Type 2 diabetic patients are in extreme cardiovascular risk. The studies ASCOT-LLA a CARDS have showed a significant reduction of cardiovascular risk in diabetes using 10 mg atorvastatin. Recently finished the FIELD study did not show any significant risk reduction using fibrate. Statin was more frequently used in the placebo group and this could reduce the effect of fibrate in the comparison of both groups. 10 mg atorvastatin or placebo were used in the ASPEN study in type 2 diabetic patients in primary and secondary cardiovascular disease prevention. The design of the study and the changing guidelines cause two times higher use of other hypolipidemic drugs in the placebo group. ASPEN study does not bring controversies to older statin studies.

Úvod

Diabetes 1. i 2. typu je jako nemoc definován hyperglykemií nalačno nebo při orálním glukózovém tolerančním testu.

Zároveň však až 3/4 diabetiků umírají na cévní komplikace. Jiným pohledem na diabetes je v poslední době používaná definice, že diabetes je závažné cévní onemocnění provázené hyperglykemií. Toto vymezení je dáno závažností cévních komplikací diabetu. Cévní komplikace diabetu jsou dvojího typu – makrovaskulární a mikrovaskulární. Makrovaskulární komplikace jsou způsobeny aterosklerotickým poškozením. V poslední době bylo dosaženo významných úspěchů v léčbě a prevenci makrovaskulárních komplikací diabetiků (podrobně viz [1]). Je známo, že diabetici 2. typu mají již při vzniku onemocnění pokročilé aterosklerotické změny [2]. Léčba diabetika dnes musí být komplexní a snažíme se korigovat nejen hyperglykemii, ale i krevní tlak a dyslipidemii. Monitorování lipidogramu je součástí kvalitní péče o diabetiky, a v současnosti se dokonce diskutuje o tom, že by každý diabetik měl být léčen statinem.

Metabolizmus cholesterolu u diabetiků a statinové studie

V posledních letech byla publikována řada prací (u nás přehledně viz [3]), které dokládají, že u diabetiků 2. typu je snížena absorpce cholesterolu a zvýšena jeho syntéza. Diabetik tedy hůře reaguje na nízkocholesterolovou dietu, a naopak velmi dobře reaguje na podávání statinu. V posledních 10 letech prokázala celá řada studií v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění efekt statinů u diabetiků (např. LIPID, 4S, CARE, HPS, GREACE). Pokud bylo možné porovnat diabetiky a nediabetiky, byl efekt u diabetiků ve většině studií vyšší [4].

Nejpřesvědčivější výsledky pak v poslední době přinesla lipidová větev studie ASCOT-LLA a studie CARDS. Ve studii ASCOT-LLA [5] byl podáván atorvastatin 10 mg hypertonikům bez ischemické choroby srdeční s 3 dalšími rizikovými faktory aterosklerózy. Výrazná většina pacientů byli diabetici, průměrná glykemie byla 8,6 mmol/l. Došlo k poklesu výskytu velkých kardiovaskulárních příhod na 0,77 % u pacientů léčených 10 mg atorvastatinu vůči placebu ($p = 0,03$). Při léčbě 1 000 pacientů po dobu 1 roku se zabrání 9 velkým kardiovaskulárním příhodám. Během 3 let došlo k poklesu hladiny LDL-cholesterolu z 3,3 na 2,15 mmol/l. Nedávno bychom přitom řekli, že je to posun v rámci normy.

Ještě větší podporou statinové léčby u diabetiků je studie CARDS [6], která sledovala v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění pouze diabetiky 2. typu a přinesla důkaz opodstatnění včasné statinové léčby. Snížení výskytu kardiovaskulárních příhod o 37 % při léčbě atorvastatinem je spojeno se snížením hodnot LDL-cholesterolu z 3,0 na 2,0 mmol/l (což je rozmezí pásma normálních hodnot).

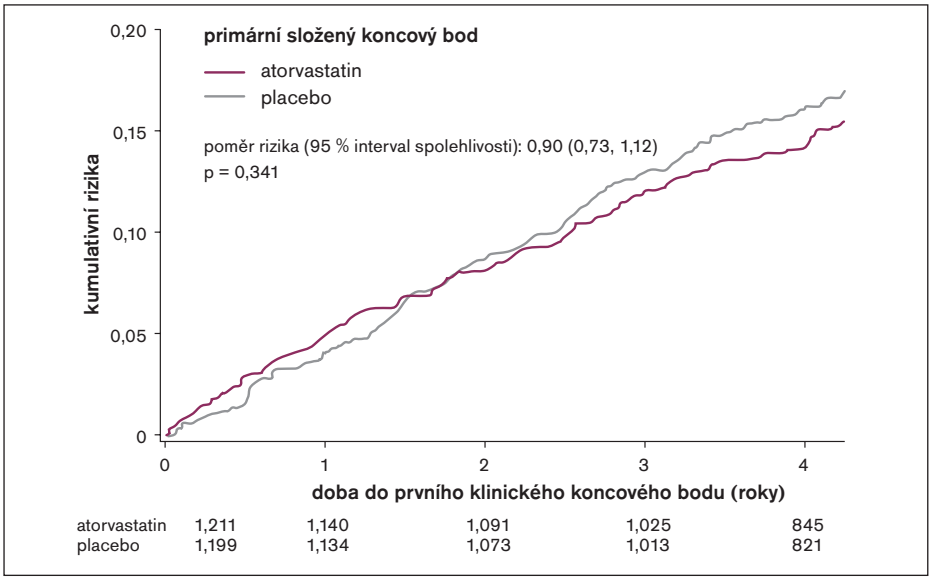
Fibráty studie u diabetiků

Starší studie DAIS prokázala exaktně vliv fibrátů na zpomalení rozvoje koronarograficky měřených plátů u diabetiků 2. typu. Nezabývala se mortalitou a klinickými dopady změn. S velkými nadějemi byla proto očekávána studie FIELD [7]. 10 000 diabetiků 2. typu bylo léčeno fenofibrátem nebo placebem po více než 5 let. Primárním cílem studie byl výskyt koronárních příhod celkem, fatálních i nefatálních. Ty byly diagnostikovány u 5,9 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, a 5,2 % pacientů léčených fenofibrátem a nebyl zaznamenán jejich pokles (relativní redukce 11 %, $p = 0,16$). Významnou chybou v designu studie však byla skutečnost, že pacienti užívali statin, a to signifikantně rozdílně v obou skupinách: 17 % v placebové skupině a 8 % ve fenofibrátové skupině ($p < 0,0001$).

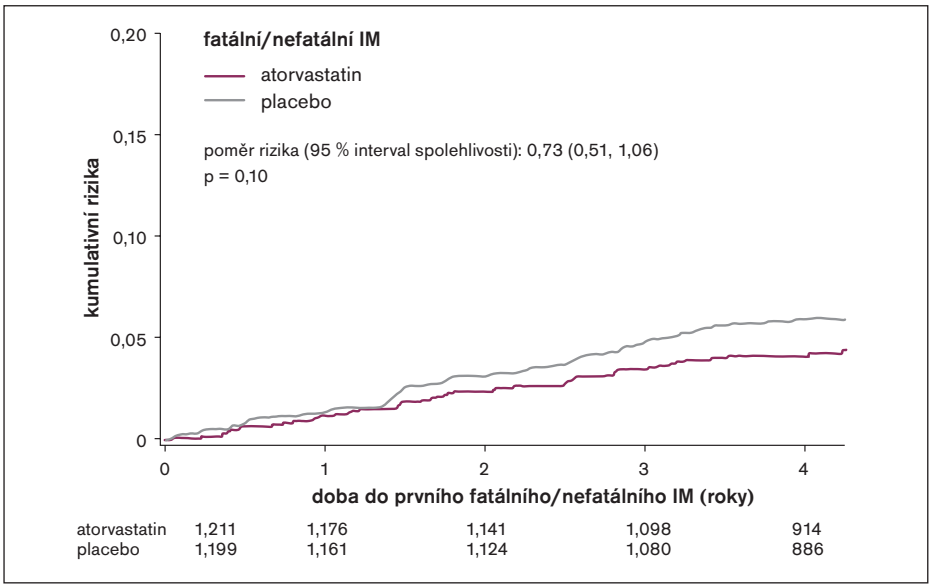
Studie ASPEN

S napětím byly očekávány výsledky studie ASPEN s podáváním atorvastatinu diabetikům 2. typu v primární i sekundární prevenci

proLékaře.cz | 21.1.2026



Graf 1. Kumulativní rizika primárního složeného koncového bodu pro celkovou populaci studie.



Graf 2. Kumulativní rizika fatálního/nefatálního infarktu myokardu pro celkovou populaci studie.

[8]. Ukázalo se však, že i tato studie je problematická ve svém designu a s ohledem na délku trvání je i významně ovlivněna rozvojem kardiologie, zejména intervenčních metod. Celkem 2 410 diabetiků 2. typu bylo randomizováno na skupinu placebovou a skupinu léčenou 10 mg atorvastatinu. Primárním cílem dvojitě zaslepené 4leté studie byl výskyt kardiovaskulárních příhod (úmrtí na kardiovaskulární onemocnění, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozkové příhody, katetrizační a chirurgické výkony pro ischemickou chorobu srdeční a zhoršení nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci). Ve skupině léčené atorvastatinem došlo k významnému poklesu cholesterolu, a to o 29 % proti placebu ($p < 0{,}0001$). V primárním cíli studie však nebyl rozdíl ve skupině léčené atorvastatinem (13,7 %) a placebem (15,0 %) (graf 1) a nedošlo ani k signifikantnímu rozdílu ve vzniku fatálního či nefatálního infarktu myokardu: 10,4 % pacientů léčených atorvastatinem a 10,8 % léčených placebem (graf 2).

Tyto nesignifikantní výsledky studie souvisí s jejím problematickým designem. Během dlouhé studie se změnily doporučené léčebné postupy a pouze 67 % pacientů léčených atorvastatinem a 58 % pacientů léčených placebem ukončilo studii s předepsanou medikací (tedy medikací atorvastatinem nebo placebem). A podobně jako ve studii FIELD měl další hypolipidemickou léčbu téměř 2násobek pacientů léčených placebem (26,9 %) než těch, kteří byli léčeni atorvastatinem (15,4 %). Tato skutečnost samozřejmě výsledek studie ovlivnit může.

Sami autoři konstatují, že tento závěr studie nezpochybňuje výsledky starších studií, a doporučují léčit diabetiky nadále dle současných doporučení. To u nás znamená, že cílovou hodnotou pro celkový cholesterol je 4,5 mmol/l a pro LDL-cholesterol 2,5 mmol/l.

Závěr

Diabetici 2. typu jsou skupinou velmi výrazně ohroženou koronárními příhodami. Počty pacientů, u kterých došlo ke kardiovaskulární příhodě, jsou vysoké (přibližně každý 7. pacient ve studii ASPEN). Tyto pacienty je třeba léčit, a je proto otázkou, zda má ještě smysl tak dlouhé studie s hypolipidemiky s nezměněným původním designem v dnešní době provádět. Přidávání dalších hypolipidemik vede k rozdílnému užívání léků v designovaných větvích studie. V budoucnu bude tedy třeba provádět studie na ještě větších souborech pacientů a pokusit se ve schématu studie zabránit jiným rozdílům, než je základní rozdíl v medikaci lékem, který je předmětem studie. Studie ASPEN rozhodně nezpochybnila výsledky starších studií s atorvastatinem u diabetiků 2. typu. Nadále platí, že diabetik z této léčby výrazně profituje a měl by být léčen k cílovým hodnotám LDL-cholesterolu 2,5 mmol/l a v sekundární prevenci k hodnotám ještě nižším.

Literatura

1. Svačina Š et al. Cévní komplikace diabetu. Praha: Galén 2005.

2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa 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: 229–234.

3. Svačina Š. Diabetes a hypolipidemika. In: Svačina Š et al. Cévní komplikace diabetu. Praha: Galén 2005.

4. Šmahelová A. Necholesterolové steroly a diabetes 2. typu. In: Svačina S. Trendy v diabetologii. Praha: Galén 2005. Vol 10.

5. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT--LLA). Diabetes Care 2005; 28: 1151–1157.

6. Colhoun HM 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.

7. FIELD Study GROUP. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet 2001; 357: 905–910. Erratum in: Lancet 2001; 357: 1890.

8. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006; 29: 1478–1485.

Doručeno do redakce 1. 9. 06
Přijato k otištění po recenzi 11. 9. 06

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha