

**PARAGH GYÖRGY DR., KONCSOS PÉTER DR.**

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

# A TERÁPIÁS SZEMLÉLETÜNKET BEFOLYÁSOLÓ LEGUTÓBBI KONSZENZUS KONFERENCIA ÓTA VÉGZETT LIPIDVIZSGÁLATOK

KORÁBBI VIZSGÁLATOK IGAZOLTÁK, HOGY AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉSE SZIGNIFIKÁNS JAVULÁST EREDMÉNYEZ A KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁSBAN ÉS MORBITÁSBAN. BÁR AZ LDL-KOLESZTERIN ÉRTÉKNÉL NEM LÉTEZIK KÜSZÖBÉRTÉK AZ ELÉRT KARDIOVASZKULÁRIS HASZON TEKINTETÉBEN, MÉGIS – SZÁMOS TANULMÁNY ALAPJÁN – NEM SIKERÜL SOKSZOR ELÉRNI A KLINIKAI CÉLÉRTÉKEKET SEM A BETEGEK EGY JELENTŐS RÉSZÉNÉL. ENNEK ELÉRÉSE CÉLJÁBÓL INDÍTOTT INTENZÍV, MAGASABB DÓZISÚ STATINTERÁPIA MELLETT SZÁMOS VIZSGÁLATBAN MEGFIGYELTÉK AZ INZULINREZISZTENCIA FOKOZÓDÁSÁT, VALAMINT A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS ELŐFORDULÁSÁNAK NÖVEKEDÉSÉT, MINT KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTORT. TOVÁBBI VIZSGÁLATOK EBBŐL A SZEMPONTBÓL KÜLÖNBSEGET TALÁLTAK A VIZSGÁLT POPULÁCIÓBAN, AZAZ AZ IDŐSEBBEKNEK FOKOZOTT RIZIKÓT A DIABÉTESZ KIALAKULÁSÁRA, VALAMINT A STATINOK FAJTÁI KÖZÖTT, MÉGIS, AZ ELÉRT KARDIOVASZKULÁRIS HASZON TÖBBET JELENT EZZEL ÉS EGYÉB MELLÉKHATÁSSAL SZEMBEN. EZETIMIBBEL TÖRTÉNT KOMBINÁCIÓS TERÁPIA SORÁN TÖBB BETEGNEK SIKERÜLT ELÉRNI A CÉLÉRTÉKET, MINT A STATIN DÓZISÁNAK EMELÉSÉVEL, VALAMINT MÁS KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁNÁL NEM ÉSZLELTEK ELŐNYT DIABÉTESZES BETEGEK KÖRÉBEN FENOFIBRÁTTAL VAGY NIACIN TERÁPIÁVAL KOMBINÁLVA. AZ ATP-III KORÁBBI AJÁNLÁSA SZERINT A NON-HDL-C-SZINT MÁSODLAGOS CÉLÉRTÉK 2,3 MMOL/L TRIGLICERIDSZINT FELETT, VISZONT HOSSZABB TÁVÚ TANULMÁNYOK SZERINT A NON-HDL-C PONTOSABB PREDIKTÍV FAKTOR A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓT ILLETŐEN, MINT A JELENLEG ELSŐDLEGES CÉLÉRTÉKKÉNT KEZELT LDL-C-SZINT. A KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁS ÉS MORBITÁS SZEMPONTJÁBÓL SZINTÉN VESZÉLYEZTETETT POPULÁCIÓ A KRÓNIKUS VESEELÉGTLENEK CSOPORTJA, AKIKNEK A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉST MIHAMARABB EL KELL KEZDENI A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ MIELŐBBI CSÖKKENTÉSE MIATT.

**Kulcsszavak:** statin, ezetimib, diabetes mellitus, non-HDL-C, krónikus veseelégtelenség

LIPID STUDIES INFLUENCING OUR THERAPEUTIC APPROACH THAT HAVE BEEN CONDUCTED SINCE LAST CONSENSUS CONFERENCE. PREVIOUS STUDIES HAVE ALREADY SHOWN THE CLINICAL BENEFIT OF LDL-C LOWERING REGARDING CARDIOVASCULAR MORTALITY AND MORBIDITY. ALTHOUGH NO EXACT LIMIT HAS BEEN FOUND IN LDL-C LEVELS REGARDING THE CARDIOVASCULAR BENEFIT, HIGH PERCENTAGE OF THE PATIENTS CANNOT ATTAIN THE CLINICAL LDL-C GOAL LEVELS. ELEVATION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INSULIN RESISTANCE HAS BEEN OBSERVED IN SOME STUDIES WITH INTENSIVE, HIGH DOSE STATIN THERAPY; HOWEVER, THERE WERE DIFFERENCES BETWEEN THE TYPES OF STATINS AND POPULATIONS: OLDER PATIENTS TENDED TO DEVELOP DIABETES MORE THAN YOUNGER ONES. ASIDE FROM THESE FINDINGS, SUCCESS OF STATINS IN CARDIOVASCULAR BENEFIT EXCEEDS THESE SIDE EFFECTS. COMBINATION OF STATINS WITH EZETIMIBE HAS BEEN PROVED TO BE MORE EFFICIENT IN REACHING THE GOAL LDL-C LEVELS THAN INTENSIVE STATIN THERAPIES. COMBINATION OF STATINS WITH FENOFIBRATE OR NIACIN DID NOT PROVE TO HAVE MORE CLINICAL BENEFIT IN PRIMARY CARDIOVASCULAR ENDPOINTS COMPARED TO STATIN THERAPY ALONE. PREVIOUSLY, ATP-III RECOMMENDED NON-HDL-C LEVELS AS SECONDARY TARGET ABOVE THE TRIGLYCERIDE LEVEL OF 2.3 MMOL/L; HOWEVER IT WAS FOUND THAT NON-HDL-C LEVELS ARE MORE PREDICTIVE REGARDING THE CARDIOVASCULAR RISK THAN LDL-C LEVELS. PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ARE ENDANGERED OF PROGRESSIVE ATHEROSCLEROSIS, TOO; RECENT STUDIES HAVE SHOWN THAT THE CLINICAL BENEFIT OF LIPID LOWERING THERAPIES COULD BE OBSERVED WHEN STARTED AT AN EARLY STAGE OF THIS CHRONIC DISEASE.

**Keywords:** statin, ezetimibe, diabetes mellitus, non-HDL-C, chronic kidney disease

## NAGY RIZIKÓJÚ BETEGEK STATINKEZELÉSE – INTENZÍV STATINKEZELÉS, KOMBINÁCIÓS TERÁPIA EREDMÉNYESSÉGE

A korábbi nagy, prospektív, multicentrikus, kettős vak vizsgálatok azt igazolták, hogy az LDL csökkentés mind a kardiovaszkuláris eseményeket, mind a kardiovaszkuláris halálozást jelentős mértékben csökkenti. 2008-ban 14 statinnal történt vizsgálat metaanalízisét elvégezve szintén megerősítették a korábbi tanulmányok eredményeit (1). 2010-ben a legalább 1000 embert magába foglaló és legalább 2 évig tartó azon lipidcsökkentő tanulmányokat hasonlították össze, amelyekben szokványos és intenzív statinkezelést végeztek (2). A 39.612 egyént magába foglaló öt tanulmány adatai alapján azt igazolták, hogy az intenzív statinkezelés 15%-kal nagyobb kardiovaszkuláris eseménycsökkenést jelent a szokványos statinkezeléshez képest. A koronária halálozás, vagy a nem halálos miokardiális infarktus 13%-kal, koszorúér revaszkularizáció 19%-kal, iszkémiás stroke 16%-kal csökkent (2). A metaanalízis másik része a statinkezelést a kontrollal hasonlította össze 21 tanulmány alapján, amelyek összesen 129.526 egyén vizsgálatát foglalták magukba 4,8 éves átlagos követési idővel. A tanulmány adatai alapján azt igazolták, hogy 1 mmol/l LDL csökkentés 22%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményezett, az összhalálozás 10%-kal, a koronária halálozás 20%-kal csökkent, viszont nem találtak szignifikáns változást a stroke eredetű és egyéb vaszkuláris halálozás tekintetében. Az alacsony koncentrációjú LDL csoportban ugyanolyan volt a daganatincidencia, mint a magasabb LDL koncentrációban. Minden 1 mmol/l-es LDL csökkenés a vaszkuláris eseményeket ötödével csökkenti. A tanulmány arra is felhívja a figyelmet, hogy az eredmények alapján nem bizonyítható az, hogy lenne a koleszterinszint vonatkozásában küszöbérték. A rizikócsökkenés minden 1 mmol/l koleszterinszint csökkenésre ugyanolyan eredményt hoz, függetlenül a kiindulási LDL koncentrációtól. Ez még akkor is igaz, ha a kiindulási LDL koncentráció kisebb mint 2 mmol/l volt. Az LDL 2-3 mmol/l-rel történő csökkentése a rizikót 40-50%-kal csökkenti (2). Ugyanakkor ezek az elemzések felhívják arra a figyelmet, hogy intenzív statinkezelés mellett is a betegek kis százaléka éri el a célértéket. Ennek biztosítása céljából a dózis titrálása vagy a kombinációs kezelés jön szóba. A statinok dózisének növelése részben a nem kívánt események (májenzimemelkedés, CK-emelkedés, myopathia) növekedéséhez vezethetnek, másrészt egyre több tanulmány hívja fel a figyelmet arra, hogy a statinok növelik az inzulinre-

zisztenciát (3). A Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) tanulmányban 18.686 diabéteszes beteget vizsgáltak 4,3 átlagos követési időn keresztül. Azt találták, hogy a diabéteszes betegekben 1 mmol/l LDL csökkentés az összhalálozást 9%-kal, a major kardiovaszkuláris eseményeket 21%-kal, az akut miokardiális infarktust vagy koronária eredetű halálozást 22%-kal, a koronária revaszkularizációt 25%-kal, a stroke-ot 21%-kal csökkenti. 1000 statint szedő cukorbetegben 42-vel kevesebb éresemény alakult ki (1).

## AZ INTENZÍV STATINKEZELÉS ÉS A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS INCIDENCIÁJÁNAK KAPCSOLATA

Számos szerző arra hívja fel a figyelmet, hogy a statinok alkalmazása mellett nő az új diabétesz incidenciája. Elsőként a JUPITER-vizsgálat hívta fel a figyelmet arra, hogy a rosuvastatint szedő csoportban nőtt az új diabétesz megjelenése (4). 57.593 beteget magába foglaló metaanalízis azt mutatta, hogy a diabétesz incidenciája nem változott szignifikánsan. Ha ebből a WOSCOPS-vizsgálat kizárásra került, akkor viszont szignifikáns diabétesz incidenciának növekedést észleltek (5). 13 statin tanulmányt magába foglaló metaanalízis, amely 91.140 beteg adatát elemezte, az átlagos 4 éves követési idő alatt 4278 egyénnél fejlődött ki diabétesz, 2226 a statinnal kezelt betegekben, 2052 a kontrollcsoportban, ami a statinnal kezelt csoportban 9%-os rizikónövekedést jelentett a diabétesz kialakulása szempontjából (6). A CORONA- és a HPS-tanulmányt kizárva már nem találtak szignifikáns összefüggést a diabétesz incidenciájára. E kettő tanulmányt azért zárták ki, mert csak háziorvosi riport alapján állapították meg a diabétesz diagnózisát és nem igazolt laboreredmé-

nyek alapján (6). A statinok úgy tűnik, hogy a diabétesz rizikóját – főleg idősebb egyéneknél – növelik (6). A PROSPER-tanulmányban a betegek átlagéletkora 76 év volt, és a pravastatin 32%-kal növelte a diabétesz rizikóját (8). A WOSCOPS-tanulmányban, ahol az átlagéletkor 55 év volt, 30%-kal csökkentette a diabétesz rizikóját (9, 6). 16 tanulmány metaanalízisét elvégezve 1146 egyén adatát elemezve azt találták, hogy a statinok módosítják az inzulinszenzitivitást: a pravastatin szignifikánsan javította, míg a simvastatin rontotta (10), de ezen a téren a különböző tanulmányok eltérő eredményeket mutatnak (11). *Her és munkatársai* három különböző, azonos LDL-C csökkentő hatással rendelkező statint hasonlítottak össze és azt találták, hogy a 20 mg atorvastatin szignifikánsan, 3%-kal emelte a HbA<sub>1c</sub>-szintet, 5 mg atorvastatin+5 mg ezetimib csökkentette 0,4%-kal, 10 mg rosuvastatin 1,2%-kal, nem szignifikánsan emelte (12). Öt randomizált, kontrollált tanulmány 39.791 fő adatát elemezve azt sugallja, hogy a statinok között különbség van a diabétesz rizikót illetően, mivel a pravastatin alkalmazása inkább rizikócsökkentő hatással bírt szemben a többi statin rizikót emelő hatásával (13), viszont a 13 tanulmány metaanalízisét elvégző, mintegy 91.140 beteg adatát vizsgáló tanulmány ezt nem tudta igazolni (6). A statinok inzulinrezisztenciát rontó hatásában szerepe lehet a statin okozta myopathianak (14), valamint az alacsony D-vitamin-szintnek, mivel a D-vitamin fokozza az 1-es és 2-es típusú diabétesz rizikóját (15, 16, 17). Másik lehetőség, hogy a statinok csökkentik az adipociták érését, a GLUT4 expressziót, és emelik a GLUT1-szintet az inzulin-szenzitivitást csökkentésével, csökken a sejtek glükózfelvétele (18) (1. ábra). A statinok ezen kívül direkt módon gátolhatják az inzulinszekréciót az izoprenoidok (farnesyl-pirofoszfát, geranyl-geranyl-pirofoszfát) képződésének

1. ÁBRA: STATINOK MELLÉKHATÁSAI



MALLINSON JE.: J PHYSIOL 2009; 587: 219–230

megakadályozásával, amelynek következtében csökken az ubiquinon termelés és az ATP, így károsodik az inzulinszekréció a béta-sejtekben (18, 19, 20). A kérdés az, hogy a statinok dózisa mennyiben befolyásolja ezt a nem kívánt mellékhatást. Őt nagy statin tanulmány metaanalízise arra utal, hogy a nagy dózísú statinkezelés növeli az új diabétesz kialakulását a mérsékelt dózísú statinkezeléshez képest. Ebben a tanulmányban az átlagos követési idő 4,9 év volt. 32.752 olyan egyént vizsgáltak, akiknek a vizsgálat indulásakor nem volt diabétesz mellitusuk. 2749 egyénnél fejlődött ki diabétesz a követés során, 1449 az intenzíven kezelt gyógyszeres csoportba tartozott, 1300 egyén a mérsékelt dózísú csoportba (21). Három másik tanulmányban az intenzív és mérsékelt dózísú statinterápia összehasonlítása során szintén azt igazolták, hogy az intenzív statinterápia növeli a diabétesz incidenciát. *Sabatine és munkatársai* vizsgálatai 4 klinikai tanulmány alapján azt mutatták, hogy az intenzív statinterápia rontja a glükózkontrollt (22). *Koh és munkatársai* 220 hypercholesterinaemiás beteg különböző dózísú atorvastatinnal és placebóval történő kezelése során azt találta, hogy a legnagyobb dózísú volt a legnagyobb az inzulinrezisztencia, a legmagasabb inzulin- és HbA<sub>1c</sub>-szint, összehasonlítva az alacsonyabb dózísúhoz, vagy a placebóhoz (23). Nem találtak összefüggést az LDL csökkentés mértéke és az új diabétesz kialakulása között (6). Ezek alapján felvetődik az a kérdés, hogy a statinok okozta diabétesz incidencia kiküszöbölése céljából nem előnyösebb-e a kombinációs kezelés. Az ezetimib+simvastatin kombinációt statin monoterápiával összehasonlítva közel három és fél éves utánkövetés során azt találták, hogy az LDL-csökkentés szignifikánsan nagyobb volt az ezetimib-simvastatin csoportban a három statin monoterápiához képest. A betegek szignifikánsan nagyobb százaléka érte el az LDL célértéket az első három hónapban. Az ezetimib+simvastatin kombináció hatékonyabbnak tűnt, mint a simvastatin, atorvastatin vagy rosuvastatin monoterápia a célértékek elérésében (24). Egy másik tanulmányban azt vizsgálták, hogy az ezetimib hozzáadása hogyan módosítja a célértékeket a statindózis duplázásához képest. 13 tanulmányt vontak be, amelyben 5080 beteget vizsgáltak, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hatását elemezték. Szignifikánsan nagyobb arányban érték el az LDL-célértéket a statin+ezetimib kombinációban a statin monoterápiához képest. Az LDL-csökkentés mértékéhez az ezetimib hozzáadása szignifikánsan nagyobb mértékben járult hozzá, mint a statindózis duplázása. Az ezetimib+statin sokkal effektívebb LDL-csökkentésben, mint a dózis duplázása, és

ennek eredményeként több beteg érte el a célértéket (25). 6541 diabéteszes és 15.253 nem diabéteszes beteg vizsgálata során 27 randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, 4-24 hétig tartó tanulmányban azt találták, hogy szignifikánsan több diabéteszes és nem diabéteszes beteg érte el az LDL, non-HDL és apoB célértéket az ezetimib és statinkezelés mellett, mint a statin monoterápiában, valamint diabéteszes betegeknel nagyobb százaléku volt az LDL és non-HDL-csökkentés, mint a nem diabéteszes betegekben. A betegek nagyobb százaléka érte el mind az LDL, apoB és a non-HDL-célértéket az ezetimib+statinkezeléssel mint a statin monoterápiával (26). Egy másik tanulmány szerint a metabolikus szindrómás, diabétesz nélküli betegek 54,2%-a, a metabolikus szindrómás diabéteszes betegek 52%-a nem éri el az LDL-célértéket. A betegek több mint 45%-a simvastatin kezelésben részesült és csak 14%-a kapott ezetimibet (27). Egy német tanulmány 60.000 – 2-es típusú diabéteszes – beteget vizsgálva azt mutatta ki, hogy a betegek 16%-a érte el az LDL-célértéket és 33%-uk részesült lipidcsökkentő kezelésben (28). Egy kanadai vizsgálatban 3000 diabéteszes beteg vizsgálatánál 74%-uk részesült statinkezelésben, de 36%-uk nem érte el a 2,5 mmol/l LDL-értéket (29). A fenti tanulmányok azt mutatják, hogy diabéteszes, metabolikus szindrómás betegeknel, ahol a lipidcsökkentő kezelés haszna nagyobb mint a nem diabéteszes populációban, szükséges a hatékony LDL és non-HDL-csökkentő kezelés, amelynek bázisa a statinkezelés kombinációja ezetimibbel.

### KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁK EREDMÉNYESSÉGE FIBRÁT ÉS NIACIN ESETÉBEN

A korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy az LDL célértéket elért betegek azon részénél, akiknek a HDL-szintje alacsony volt vagy a triglicerid értéke magas, nőtt a kardiovaszkuláris események száma azokhoz képest, akik ezen paraméterekben is célértékek voltak. Ez megfogalmazta annak a szükségességét, hogy ne csak az LDL-szintben, hanem mindhárom lipidparaméterben ériük el a célértéket, annak érdekében, hogy csökkentsük a reziduális rizikófaktorokat. Az ACCORD-vizsgálatban 5518 – 2-es típusú – diabéteszes betegek egy részét simvastatin+fenofibrát, míg másik felét simvastatin+placebo kezelésben részesítették. A vizsgálatban a primer végpontot tekintve nem volt különbség a simvastatin+fenofibrát és a simvastatin+placebocsoport között. Meg kell jegyezni azt, hogy a 2,3 mmol/l feletti triglicerid és 0,8 mmol/l alatti HDL alcsoportban a

majör CV-események 31%-os relatív rizikó csökkenését észlelték a statin+fenofibrát csoportban, de ez sem volt szignifikáns (30, 31). Az AIM-HIGH-vizsgálatba 3500 magas triglicerid és alacsony HDL-szinttel rendelkező beteget vizsgáltak 5 éven keresztül követték a betegeket. A betegek egyik csoportjánál (1718 beteg) 2000 mg/nap niacint adtak, a másik csoportja (1696 beteg) placebót kapott simvastatin kezelés mellett, a betegek egy része ezetimib kezelésben is részesült az LDL-C-célérték eredményes elérése érdekében. A 32 hónapos követési idő alatt 1,6% volt a stroke az ER csoportban és 0,9% volt a kontrollcsoportban. 2012 szeptemberére tervezték a befejezést, viszont a Safety Monitoring Board 2011 áprilisában a tanulmány felfüggesztéséről döntött, mert az ER niacin statinhoz való adása nem jelentett pluszt a kardiovaszkuláris klinikai eseményeket illetően. Ugyanakkor a stroke rizikója nőtt az ER niacin kapó csoportban (32). Az AIM-HIGH-tanulmány továbbra is megerősíti az LDL csökkentés jelentőségét, de nem igazolja azt, hogy a HDL emelés plusz kardiovaszkuláris előnyökkel járna. A HPS-2-Thrive-tanulmány 2013-ban fejeződik be, szintén ER niacinnal más populációban alkalmazva a gyógyszert. Az ILLUMINATE-tanulmányban a CETP-inhibitor torcetrapibbal a HDL emelése szintén nem járt klinikai haszonnal (33).

### NON-HDL-C ÉS APOB, MINT PONTOSABB KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓPARAMÉTEREK

Ezek az eredmények is felerősítik a Frost és Havell által ajánlott non-HDL, mint kardiovaszkuláris rizikófaktor ajánlásokban történő szerepeltetését (34). Korábban számos tanulmány megerősítette azt, hogy a non-HDL és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok között szoros pozitív korreláció van (36–48). A PDAY-tanulmányban (*Pathobiological Determinations of Atherosclerosis in Youth*) 15-34 éves kardiovaszkuláris betegségben meghalt egyének boncolását elvégezve azt találták, hogy a non-HDL szoros korrelációt mutatott a fatty streakkel és a lézió nagyságával a koszorúerekben (36). Más tanulmányok olyan betegeknel hívják fel a non-HDL és a kardiovaszkuláris események közötti szoros kapcsolatra a figyelmet, akiknek korábban nem volt kardiovaszkuláris eseményük (40, 42), de kimutatható volt ez a kapcsolat azoknál is, akiknek koszorúér-betegségük van, akut koronária szindrómájuk volt (43, 44). A Lipid Research Clinic 19 éves követéses vizsgálata szintén azt igazolta, hogy a non-HDL jobb előrejelzője a kardiovaszkuláris halálzásnak, mint az LDL-C-szint (45). A non-HDL eloszlást gye-

rekeknel és felnőtteknél vizsgálva azt találták, hogy gyermekkorban ugyanolyan prediktív értékkel bír mint felnőttkorban (49, 50). Sniderman és munkatársai 12 független tanulmány vizsgálata során 233.455 egyén adatait elemezve, amely 22.950 kardiovaszkuláris eseményt foglalt magába, azt találták, hogy a non-HDL célértéket elérte egyéneknél 300.000-rel több eseményt lehetne megelőzni, mint az LDL célértékkel. Az apoB-célértéket elérteknél pedig 500.000-rel több eseményt, mint a non-HDL-célértékkel. Ez a metaanalízis is arra hívja fel a figyelmet, hogy a kardiovaszkuláris rizikómarkerek közül a legjobb marker az apoB, ezt követi a non-HDL, majd az LDL. Ez a tanulmány is megerősíti a non-HDL meghatározás szerepét a kardiovaszkuláris rizikó megelőzésében (51) (2. ábra).

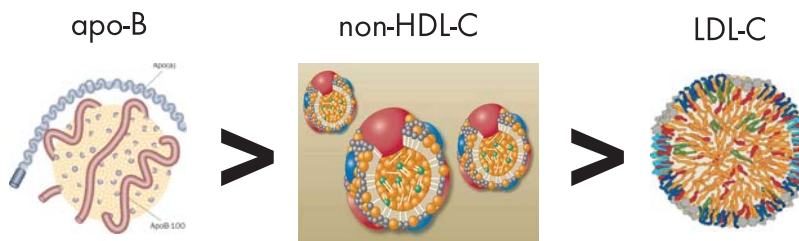
Felnőttekben a non-HDL koncentráció növekedésben kisebb mint férfiakban, 65 éves korig nő, 65 éves kor után csökken a szintje. Nőknél a növekedés üteme nagyobb mint a férfiaknál, a csökkenés nagyobb a férfiaknál mint a nőknél (45). Az ATP-III és az ESC/EAS-ajánlás alapján a non-HDL másodlagos target abban az esetben, ha a triglicerid 2,3 mmol/l felett van az LDL-célérték elérését követően (52, 53). A non-HDL target 0,8 mmol/l-rel nagyobb, mint az LDL-célérték, amely 3,4 mmol/l. Klinikai vizsgálatok metaanalízise alapján 1%-os non-HDL csökkenés 1%-os kardiovaszkuláris esemény-csökkenést eredményez. Korábban végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a betegek jelentős része nem éri el a non-HDL-célértéket (54). A célérték elérése érdekében a statin monoterápia helyett egyre több betegnél a statin+fibrát, statin+ezetimib kombináció javasolt.

### KRÓNIKUS VESEBETEGEK – MIELŐBBI LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS

A krónikus vesebetegségben jelentős mértékben nő a kardiovaszkuláris rizikó. A krónikus vesebetegek nagy része nem az alapbetegségük következtében, hanem valamilyen kardiovaszkuláris szövődmény miatt hal meg. Az átlagpopulációhoz képest krónikus vesebetegekben nagyobb a koleszterinszint, alacsonyabb a HDL-szint, és emelkedett a trigliceridszint. A 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) tanulmányban 1255 – 2-es típusú diabéteszes – krónikus veseelégtelen, hemodialízisben részesülő beteget kezeltek 20 mg atorvastatinnal és a placebo-csoporthoz hasonlították ezeket a betegeket. Átlagosan 1 mmol/l-es LDL-C csökkenést értek el 4 éves követés alatt, a primer végpontokban viszont, mint a szíveredetű halálzásban, a nem fatális akut miokardiális infarktuszban és a stroke-ban nem észleltek

### 2. ÁBRA: AZ LDL, NON-HDL ÉS APOB KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓMARKEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Sniderman és munkatársai 12 független tanulmány, 233.455 egyén, 22.950 kardiovaszkuláris esemény vizsgálata alapján 10 éves követési periódus alatt azt találta, hogy a non-HDL célértékkel 300.000-rel több eseményt lehetett megelőzni, mint az LDL-célértékkel, míg az apoB célértékkel 500.000-rel több eseményt lehetett megelőzni, mint a non-HDL célértékkel.



Ez alapján a legjobb kardiovaszkuláris rizikómarker az **apoB**, ezt követi a **non-HDL-C**, majd az **LDL-C**

SNIDERMAN AD.: CIRCULATION 2011; 4: 337–345.

szignifikáns csökkenést (55). Az AURORA-tanulmányban 2776 hemodializált betegnél napi 10 mg rosuvastatin kezelést hasonlítottak össze placebóval, átlagosan itt is 1 mmol/l-es LDL-C csökkenést értek el a 4 éves követés alatt, és nem szignifikáns, 4%-os primer végpont csökkenést, amely a kardiovaszkuláris halálozást, nem fatális AMI-t vagy stroke-ot foglalta magába. Ezek a tanulmányok arra utaltak, hogy a végstádiumú vesebetegeknek alkalmazott statinkezelés a primer kardiovaszkuláris végpontokra nem fejt ki szignifikáns hatást (56, 57). A legújabb SHARP-vizsgálatban (Study of Heart and Renal Protection) 9438 krónikus veseelégtelen, részben dialízisben részesülő beteget randomizáltak, akiknek az anamnézisében nem szerepelt miokardiális infarktus vagy koronária revaszkularizációs beavatkozás; 4193 beteg ezetimib+simvastatin kezelésben, 1054 beteg simvastatin monoterápiában, 4191 beteg placebokezelésben részesült. A 4,9 éves átlagos követési idő alatt az átlagos LDL-csökkenés mértéke 1 év után a simvastatin csoportban 0,78 mmol/l volt, míg az ezetimib+simvastatin csoportban 1,1 mmol/l. A primer végpontok szignifikánsan, 17%-kal csökkentek a simvastatin+ezetimib csoportban. Ez a vizsgálat arra hívja fel a figyelmet, hogy a krónikus vesebetegségben szenvedő egyéneknél alkalmazott lipidcsökkentő kezelés szignifikánsan csökkentette a primer kardiovaszkuláris eseményeket, mint a koronária halálozást, a miokardiális infarktust, iszkémiás stroke-ot és revaszkularizációt (58). A krónikus vesebetegek klinikai kimenetelének javítása érdekében elvégezték a nagyobb tanulmányok analizisét a KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) keretén belül. Eredetileg 90 tanulmányt akartak bevonni, de a végén csak 53 tanulmányból állt komplett elemzés rendelkezésre, amely mintegy másfélmillió

egyén adatát tartalmazta. A tanulmányok egy részében az átlagpopuláció, a másik részében a nagy rizikójú populáció és a harmadik részében a krónikus vesebeteg populáció elemzését végezték el. Ezek az elemzések is azt mutatják, hogy 60 ml/perc/1,73 m<sup>3</sup> GFR-értéknél szignifikánsan nő az összes halálozás, a kardiovaszkuláris halálozás (59). Ennek megelőzése céljából a SHARP-tanulmány eredményeit is figyelembe véve minél korábban el kell kezdeni a lipidcsökkentő kezelést, hogy megelőzhessük ezeket a komplikációkat és a lipidcsökkentő kezelés bázisa a krónikus vesebetegeknek is a statin, illetve a statin és ezetimib.

### MAGYARORSZÁGI EREDMÉNYEK ÖSSZEGRÉSE AZ ELÉRT CÉLÉRTÉKEK TÜKRÉBEN

Az elmúlt évek Konszenzus Konferenciáit követően több társaság összefogásával olyan módszertani útmutatókat juttattunk el a háziorvosok számára, amelyek elősegítik a Konszenzus Konferencia ajánlásainak gyakorlati megvalósítását. Ez különösen indokolt volt azért is, mert a korábbi hazai, háziorvosi vizsgálatok is igen alacsony célérték elérést találtak az általuk gondozott betegeknek (60). Különösen nehéznek tűnik a helyzet a jellemzően multimorbid háziorvosi betegek körében és az sem vigasztaló, hogy ez más országokban is így van (61). Az ajánlások hatékonyságát a CÉL-, REALITY-, és a MULTI GAP-vizsgálatokban ellenőriztük. A MULTI GAP-tanulmány 2009 nyarán szakorvosok – és részben háziorvosok – által kezelt, már kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek diszlipidémiájának, hipertóniájának és az esetlegesen fennálló diabétesz kezelési stratégiájának felmérésére, az alkalmazott terápiaik hatékonyságának elemzésére szolgált. A vizsgálat 2009. június–augusztus során standard, strukturált

3. ÁBRA: TERÁPIÁS IRÁNYMUTATÓ MÁR STATINNAL KEZELT NAGY CV RIZIKÓJÚ BETEGEK RÉSZÉRE A 2,5 MMOL/L-ES LDL-C-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉHEZ

LDL-iránymutató statinnal kezelt betegeknek *					
Mért LDL-C-érték a statinkezelés után (mmol/l)	Szükséges %-os LDL-C-csökkentés	Igen nagy kardiovaszkuláris kockázat a célérték 1,8 mmol/l LDL-C-szint	Mért LDL-C-érték a statinkezelés után (mmol/l)	Szükséges %-os LDL-C-csökkentés	Nagy kardiovaszkuláris kockázat a célérték 2,5 mmol/l LDL-C-szint
2	10%	Statindózis duplázása	2		Nincs szükség a terápia módosítására. Rendszeresen - 3 havonként - koleszterinszint-kontroll
2,2	18%	Hatékonyabb statin választása (sz.e. nagy dózisban)	2,2		Statindózis duplázása
2,4	25%		2,4		
2,6	31%		2,6	4%	
2,8	36%	Kombinációs terápia az irányelv alapján (ezetimib, fibrát, nikotinsav statinnal való kombinációja)	2,8	11%	Hatékonyabb statin választása (sz.e. nagy dózisban)
3	40%		3	17%	
3,2	44%		3,2	22%	
3,4	47%	Kombinációs terápia az irányelv alapján (ezetimib, fibrát, nikotinsav statinnal való kombinációja)	3,4	26%	Kombinációs terápia az irányelv alapján (ezetimib, fibrát, nikotinsav statinnal való kombinációja)
3,6	50%		3,6	31%	
3,8	53%		3,8	34%	
4?	55%?		4?	38%?	

\* Klinikai vizsgálatok alapján várható átlagos hatások. A tényleges eredmény egyénenként eltérhet.

kérdőív segítségével történt, 80 belgyógyász, 25 diabetológus, 36 kardiológus szakorvos és 106 háziorvos praxisában az utolsó 10-15 kardiovaszkuláris eseményen átesett beteg kezelési stratégiájára fókuszálva. Összesen 3563 beteg eredményei kerültek anonim módon a felmérés adatbázisába. 106 háziorvos 1538 beteg adatát küldte be. Ezen háziorvosok által kezelt

betegek LDL-célértékének vizsgálata 2011-ben azt mutatja, hogy a betegek 11%-a éri el az 1,8 mmol/l-es célértéket. A betegek jelentős százaléka a 2,5 mmol/l-es célérték felett van. A betegek kiindulási LDL-értéke alapján megbecsülhető az a százalékos LDL-csökkenés, amellyel a betegek elérik a célértéket. Így a vizsgálat alapján az látható, hogy a célértéket el nem ért betegek jelen-

tős része csak kombinációs kezeléssel éri el a célértéket. Ennek megkönnyítése céljából táblázatot állítottunk össze, amelyben jelöltük az 1,8 mmol/l-es, és a 2,5 mmol/l-es célérték eléréséhez szükséges százalékos LDL-csökkenést a kiindulási LDL-érték alapján (3. ábra). Ezen táblázat mindennapi gyakorlatban történő alkalmazása segítheti a praktizáló orvost a terápiás döntéseiben.

IRODALOM

- 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: 117–125.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376 (9753): 1670–1681.
- Mallison JE, Constantin-Teodosiu D, Sidaway J, et al. Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. *The Journal of Physiology* 2009; 587: 219–230.
- Ridker PM, Fonseca FAH, Genest J, et al. A Randomized Placebo-Controlled Primary Prevention Trial of Statin Therapy Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1659–1664.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924–1929.
- Preiss SN, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
- Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk - diabetes. *Lancet* 2010; 375: 700–701.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus. Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357–362.
- Baker WL, Talati R, White CM, et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 98–107.
- Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis* 2011; 215 (1): 1–8.
- Her AY, Kim YY, Kang SM, et al. Effects of atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and atorvastatin/ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15: 167–174.
- Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, et al. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1359–1362.
- Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins – mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf* 2009; 4 (3): 209–228.
- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247–1257.
- Laaksonen M, Knekt P, Rissanen H, et al. The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 115–124.
- Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 185–197.
- Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881–1892.
- Mita T, Watada H, Kawamori R. Recently revealed pleiotropic effects of statins. *Endocrinol Diabetol* 2004; 18: 527–533.
- Yada T, Nakata M, Shiraishi T, et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channel in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205–1213.
- Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy – A Meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
- Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE IT–TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004; 110 (Suppl 3): 834.
- Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1209–1216.
- Friedman HS, Rajagopalan S, Barnes JP, et al. Combination therapy with ezetimibe/simvastatin versus statin monotherapy for low-density lipoprotein cholesterol reduction and goal attainment in a real-world clinical setting. *Clin Ther* 2011; 33 (2): 212–224.
- Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (6): 1191–1210. Epub 2011 Apr 7.
- Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8 (2): 160–172.
- Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM, et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET study). *Am J Cardiol* 2009; 103 (12): 1694–1702.
- Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn K, et al. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in Germany. *Dtsch Arbl* 2007; 104: A861–A867.
- Braga MFB, Casanova A, Teoh H, et al. Diabetes Registry to Improve Vascular Events (DRIVE) Investigators. Treatment gaps in the management of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Can J Cardiol* 2010; 26: 297–302.
- Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, et al. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99 (12 A): 56i–67i.
- 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.
- The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255–2267.
- 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.
- Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 268–318.
- Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1003–1008.
- Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 753–761.
- Martin SS, Qasim AN, Mehta NN, et al. Apolipoprotein B but not LDL

- cholesterol is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic whites. *Diabetes* 2009; 58: 1887–1892.
38. Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, et al. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Atherosclerosis* 2009; 202: 289–295.
  39. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, et al. Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. Lipid and nonlipid factors. *Circulation* 1990; 81: 470–476.
  40. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 16–23.
  41. Liu J, Sempos C, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1363–1368.
  42. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294: 326–333.
  43. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106: 2537–2542.
  44. Roy KK, Cannon CP, Cairns R, et al. Prognostic utility of apoB/AI, total cholesterol/HDL, non-HDL cholesterol, or hs-CRP as predictors of clinical risk in patients receiving statin therapy after acute coronary syndromes: Results From PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 424–430.
  45. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413–1419.
  46. Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. The impact of dyslipidaemia on cardiovascular mortality in individuals without a prior history of diabetes in the DECODE Study. *Atherosclerosis* 2009; 206: 298–302.
  47. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology* 2008; 70: 841–847.
  48. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Relationships between lipoprotein components and risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in the Apolipoprotein Mortality Risk Study (AMORIS). *J Intern Med* 2009; 265: 275–287.
  49. Gardner CD, Winkleby MA, Fortmann SP. Population frequency distribution of non-high density lipoprotein cholesterol and associations with gender, age, ethnicity and education: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1998-1994). *Am J Cardiol* 2000; 86: 299–304.
  50. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients. The MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy II) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 626–632.
  51. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2011; 4: 337–345.
  52. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106 (25): 3143–3421.
  53. Reiner Z, Catapano L, De Backer, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32: 1769–1818.
  54. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, et al. Results of the National Cholesterol Education Program Evaluation Project utilizing novel E-technology (NEPTUNE II) survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol* 2005; 96: 556–563.
  55. Wanner C, Krane V, März W, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353 (3): 238–248.
  56. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360 (14): 1395–1407.
  57. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 107–111.
  58. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9.438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160 (5): 785–794.
  59. Levey AS, Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17–28.
  60. Rurik I, Killik M, Székely A. Háziorvosi tapasztalatok az első hazai közfinanszírozott lakosság-szűrési programmal. *Orvosi Hetilap* 2006; 147 (52): 2507–2513.
  61. Maier M, Knopp A, Pusarnig S, Rurik I, Orozco-Beltran D, Yaman H, van Eygen L. Diabetes in Europe: role and contribution of primary care-position paper of the European Forum for Primary Care. *Quality in Primary Care* 2008; 16: 197–207.