

# XIV. MEDZINÁRODNÉ SYMPÓZIUM O ATEROSKLERÓZE V RÍME

Ľubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy,

Špecializovaná ambulancia pre poruchy metabolizmu lipidov, FNsP Milosrdní bratia, s.r.o., Bratislava

V druhej polovici júna 2006 sa vo „večnom meste“ Rím konalo XIV. medzinárodné sympóziu o ateroskleróze (International Symposium on Atherosclerosis – ISA 2006). Podujatie prilákalo viac ako 6 000 účastníkov z 86 krajín celého sveta. Ako spomenul prezident kongresu Cesare R. Sirtori (Taliansko), od prvého medzinárodného sympózia o ateroskleróze v roku 1965 uplynulo viac ako 40 rokov. Najmä v poslednej dekáde sa udiali dramatické zmeny vo vnímaní prevencie a liečby aterosklerózy.

Via pract., 2006, roč. 3 (9): 419–425

ISA 2006 bolo zamerané tak na tradičné oblasti záujmu špecialistov zaoberajúcich sa aterosklerózou – metabolizmus lipidov a lipoproteínov, hypolipidemickú liečbu, diétne prístupy, mechanizmy porúch zrážanlivosti vo vzťahu k lipidom – ako aj na nové oblasti, ktoré môžu potenciálne ovplyvniť rozvoj v oblasti aterosklerózy a zároveň zlepšiť starostlivosť o pacientov. Témy zahŕňali oblasti obezity, metabolického syndrómu, diabetes mellitus, AIDS, reumatoidnej artritídy, ale aj nových diagnostických technológií na stanovenie včasných štádií aterosklerózy a biochemických metódik umožňujúcich lepšiu identifikáciu rizikových pacientov. To všetko odznelo v rámci niekoľkých paralelne prebiehajúcich plenárnych sekcií, sympózií, workshopov alebo posterov (približne 2 000 posterov v priebehu 4 dní, z toho 7 posterov slovenských autorov).

## Správa National Lipid Association (NLA) o bezpečnosti statínov

Správa bola zameraná na informácie vzťahujúce sa na bezpečnosť a toleranciu statínov. Ako uviedol J. McKenney (USA) asymptomatické zvýšenie pečenejých enzýmov – AST a ALT nad 3-násobok horného limitu normálu (HLN) sa vyskytuje u menej ako 1 % pacientov užívajúcich iniciálnu alebo priemernú dávku statínov a u 2 – 3 % pacientov užívajúcich 80 mg statínu. Takéto zvýšenie hepatálnych testov býva väčšinou prechodné a pri nezmenenej dávke statínu odznie u 70 % pacientov spontánne. Pri definovaní zvýšenia AST a ALT nad 3-násobok HLN pri dvoch nasledujúcich meraniach počet pacientov so signifikantným zvýšením klesá z 300/100 000 osobo-rokov na 110/100 000 osobo-rokov. Veľmi závažnou otázkou vo vzťahu bezpečnosti statínov ku pečeni je, či statíny zapríčiňujú závažnú dysfunkciu pečene alebo jej zlyhanie. V FDA AERS (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*) databáze bolo od roku 1999 zaznamenaných 30 prípadov zlyhania pečene u pacientov na statinovej liečbe (1 prípad/milión predpisov statínov). Merck SAES (*Merck Serious Adverse Event System*) databáza zaznamenáva 22 prípadov zlyhania pečene u pacientov užívajúcich lovastatín (1 prípad/1,14 milióna ľudí). Tieto počty zlyhania pečene sú rovnaké ako v populácii neužívajúcej statinovú liečbu. Z počtu 51 745 pacientov po transplantácii pečene (v rokoch 1990 – 2002) iba jeden už

val statín. Zdá sa, že práve vyššie uvedené údaje by mohli byť podnetom na zmenu FDA odporúčenej preskripčnej informácie vo vzťahu ku kontrole transamináz pri terapii statínmi. Avšak kým sa tak nestane, naďalej sa odporúča pokračovať v meraní transamináz pred začatím terapie statínmi, 12 týždňov po začatí liečby, pri titrovaní dávky ako aj pri rutinných kontrolách. U pacientov užívajúcich statíny by sa klinickí pracovníci mali zamerať najmä na potenciálne signály hepatotoxicity (žltacka, malátnosť, únava, letargia, hepatomegália, nepriamy bilirubín, zvýšenie protrombinového času). V prípade diagnostikovania poškodenia pečene je nutné prerušiť liečbu statínom, v spolupráci s gastroenterológom alebo hepatológom doriešiť etiológiu. Pokiaľ zistíme izolované zvýšenie transamináz v rozsahu od 1 – 3 násobku HLN, nie je nutné prerušiť liečbu statínmi. Pokiaľ je zvýšenie transamináz vyššie ako 3 násobok HLN aj pri zopakovaní testov treba vylúčiť iné možné príčiny. Pokračovanie terapie statínmi, jej prechodné alebo definitívne vysadenie závisí od rozhodnutia klinika.

M. Davidson (USA) vo svojej prezentácii uviedol, že pokiaľ nie je prítomná rhabdomyolýza, výskyt akútneho obličkového zlyhania alebo obličkovej nedostatočnosti je vo vzťahu k statinovej liečbe nepravdepodobný (výskyt je rovnako frekventovaný u pacientov so statinovou liečbou ako bez nej). Napr. v troch pravastatinových štúdiách (CARE, LIPID a WOSCOPS) bolo renálne zlyhanie častejšie v placebovej skupine. V FDA AERS sú prípady obličkového zlyhania veľmi raritné, všeobecne medzi 0,3 – 0,9 prípadov/1 milión preskripcii statínov. V roku 2005 FDA priniesla prehľad 38 prípadov obličkového zlyhania u pacientov užívajúcich rosuvastatín a nenašla vzťah medzi terapiou statínom a výskytom závažného obličkového poškodenia. Práve naopak, výsledky malých randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT) ako aj post hoc analýzy veľkých endpointových štúdií poukazujú na fakt, že terapia statínmi môže zlepšovať funkciu obličiek. Post hoc analýza štúdií CARE (pravastatín) a GREACE (atorvastatín) priniesla údaje o zlepšení glomerulárnej filtrácie u pacientov liečených statínmi v porovnaní s kontrolnou skupinou. U viac ako 10 000 diabetikov a nediabetikov užívajúcich rosuvastatín približne 3,8 roka bolo zaznamenané zlepšenie sérového kreatinínu ako aj glomerulárnej filtrácie. Proteinúria vyskytujúca sa v súvislosti s terapiou statínmi je

daná fyziologickou interferenciou vychytávania proteínov v renálnych tubuloch cestou na koncentráciu závislej inhibície HMG-CoA reduktázy. Pokiaľ sa v štúdiách in vitro pridá do kultúry mevalonát inhibícia vychytávania proteínov sa zníži. V klinických statinových štúdiách je proteín prítomný v moči liečených pacientov nízkomolekulovej hmotnosti, čo svedčí na jeho tubulárny pôvod. Hoci proteinúria je veľmi pravdepodobne prítomná pri liečbe všetkými statínmi, omnoho častejšie sa vyskytuje u potentnejších inhibítorov HMG-CoA reduktázy, podľa FDA nie je asociovaná s poškodením alebo zlyhaním obličiek.

Mierne zvýšenie hladín kreatinínu ani prítomnosti proteinúrie nie je dôvodom na vysadenie alebo redukciiu statinovej terapie (pri proteinúrii je vhodné doriešiť jej pôvod). Chronická reálna insuficiencia (CHRI) nie je kontraindikáciou použitia statinovej liečby, dávku statínu redukuje podľa závažnosti CHRI.

Výskyt závažnej svalovej toxicity pri liečbe statínmi býva raritný – T. Jacobson (USA). Metaanalýza 21 klinických štúdií poukázala na výskyt myopatie (prítomnosť svalovej symptomatológie so súčasne zvýšenými hodnotami CPK nad 10 násobok HLN) u 5 prípadov/100 000 osobo-rokov a rhabdomyolýzy u 1,6 prípadov/100 000 osobo-rokov. Údaje sú porovnateľné s FDA AERS databázou (0,3 – 2,2 prípadov myopatie a 0,3 – 13,5 prípadov rhabdomyolýzy na milión preskripcii statínov). Najčastejšie sa pri terapii statínmi (1,5 – 3,0 % pacientov užívajúcich statíny v klinických štúdiách) vyskytuje myalgia (svalová symptomatológia bez prítomnosti zvýšenia CPK). Medzi v súčasnosti dostupnými statínmi je riziko svalového poškodenia približne rovnaké, výnimkou bol *cervastatín* zapríčiňujúci 5 – 7 násobne vyššiu incidenciu poškodenia svalov vrátane rhabdomyolýzy a úmrtia (nepriaznivé farmakokinetické vlastnosti, mnohopočetné liekové interakcie, vysoká dávka). Exaktný mechanizmus svalového poškodenia pri terapii statínmi nie je jasný. Do úvahy prichádza koncentrácia statínov v sére (farmakokinetika), potenciál liekových interakcií u liekov metabolizujúcich sa súčasne cez cytochróm P 450, dávka statínu (častejší výskyt pri vyšších dávkach statínov), riziko pacienta na rozvoj myopatie (vek, obličkové ochorenie, diabetes mellitus, neliečená hypotyreóza, infekcie, perioperačné obdobie, abúzus alkoholu), všetko bez závislosti k poklesu LDL-C.

U symptomatických pacientov je nutné merať a kontrolovať CPK (uľahčenie rozhodovania o pokračovaní v liečbe statínmi). Liečbu statínmi ukončujeme u pacientov s rbdomyolýzou (CPK viac ako 10 násobok HLN so zvýšením hladín kreatinínu).

Potenciálne riziko vzniku periférnej neuropatie pri liečbe statínmi je malé – **J. Guyton** (USA). Pokiaľ sa pri vyšetrení pacienta užívajúceho statín potvrdí diagnóza periférnej neuropatie bez identifikácie inej príčiny, prechodne vysadíme statín, po odznení symptómov možno začať terapiu iným statínom.

Z pohľadu demencie a zhoršenia kognitívnych funkcií neexistujú údaje potvrdzujúce vzťah ku terapii statínmi (*Heart Protection Study – HPS, štúdia PROSPER*). Práve naopak existujú údaje z malých klinických štúdií, že statíny môžu zlepšovať kognitívne funkcie (u pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených atorvastatínom došlo k zlepšeniu kognitívnych funkcií oproti pacientom na placebe).

## Vplyv inhibície CETP na kardiovaskulárne riziko

**J. Tuomilehto** (Fínsko) sa venoval nízkym hodnotám HDL-cholesterolu (pod 1,0 mmol/l u oboch pohlaví) ako silnému, nezávislému rizikovému faktoru pre rozvoj aterosklerózy a kardiovaskulárnych (KV) príhod. Nízke hodnoty HDL-C bývajú súčasťou aterogénnej dyslipidémie vyskytujúcej sa pri metabolickom syndróme a u diabetikov 2. typu, ale podobne aj kombinovanej hyperlipoproteinémie a hypertriacylglycerolémie.

Kľúčovým faktorom v regulácii ako koncentrácie HDL-C, tak aj intravaskulárneho metabolizmu HDL častíc, je CETP (*cholesterol ester transfer protein*). Zabezpečuje transfer esterov cholesterolu z HDL častíc do lipoproteínov obsahujúcich apo B (VLDL, VLDL remnany, LDL) a naopak presun triacylglycerolov (TAG) z týchto častíc do HDL častíc. Aktivita CETP je pri aterogénnej dyslipidémii trojnásobne zvýšená, čo vedie k zvýšeniu masy cholesterolu transportovanej aterogénnymi lipoproteínmi, k vzniku aterogénneho fenotypu charakterizovaného prítomnosťou malých denzných LDL častíc ako aj malých na TAG bohatých a na estery cholesterolu chudobných HDL častíc so zníženou biologickou aktivitou a skráteným polčasom prežívania.

Zvýšená aktivita CETP je spojená so zvýšeným KV rizikom ako dokazujú údaje z rôznych klinických štúdií (EPIC-Norfolk štúdie, štúdie u pacientov s familiárnou hypercholesterolemiou).

**J. Chapman** (Francúzsko) poukázal na fakt, že inhibícia CETP je cieľom farmakologickej intervencie vedúcej ku zvýšeniu koncentrácií HDL-C.

Ideálny inhibitor CETP by mal spĺňať tieto vlastnosti:

- špecifita na CETP,
- dlhý plazmatický polčas (viac ako 20 hodín),
- zníženie aktivity CETP (50 – 80 %) meranej transferom esterov cholesterolu ako aj TAG,
- zvýšenie koncentrácie HDL-C a apo A-1 viac ako o 50 % so zvýšením biologickej aktivity HDL častíc,
- zníženie LDL, VLDL, VLDL remnantných častíc o viac ako 10 %,

– aktívny v preprandiálnom aj postprandiálnom stave, synergicky pôsobiaci so statínmi alebo fibrátmi sprostredkovanou redukcii aktivity CETP, bez tkanivovej akumulácie, bez ovplyvnenia metabolizmu cez cytochróm P 450,

– nízka incidencia nežiaducich účinkov s dlhodobou bezpečnosťou.

V súčasnosti máme dostupné informácie o dvoch molekulách CETP inhibitorov (torcetrapib a JTT-705), obidve sú v neskorých fázach klinického vývoja s rozdielnym mechanizmom účinku. Torcetrapib je vysoko špecifický pre CETP s tvorbou inaktívnych komplexov medzi CETP a HDL časticami. JTT-705 sa viaže na CETP kovalentne cez tvorbu disulfidických mostíkov s cysteínom.

**D. Rader** (USA) v prezentácii zosumarizoval klinické a bezpečnostné dáta súvisiace s liečbou inhibitori CETP (torcetrapib a JTT-705) v jednotlivých fázach klinického skúšania.

Výsledky II. fázy klinického skúšania u 493 osôb so zvýšenými hodnotami LDL-C, bez prítomnej ischemickej choroby srdca (prvý krát publikované v novembri 2005 na AHA) poukázali na zvýšenie HDL-C o viac ako 66 % (kombinácia torcetrapib 60 mg a atorvastatín 80 mg). Dávka 60 mg torcetrapibu je použitá aj v III. fáze klinického skúšania.

Do II. fázy placebo kontrolovaného klinického skúšania JTT-705 bolo zaradených 198 zdravých osôb s mierou hypolipoproteinémiou. Pri 4-týždňovom podávaní JTT-705 (300, 600 a 900 mg denne) došlo k na dávke závislej inhibícii aktivity CETP, k zvýšeniu HDL-C (+15 %, + 26 % a + 34 %) a k redukcii LDL-C. Kombinácia JTT-705 (300, 600 mg) s pravastatínom (40 mg) viedla ku zvýšeniu HDL-C o viac ako 28 % (v závislosti od dávky).

Vo vzťahu k bezpečnostným údajom, pri podávaní JTT-705 vo vyšších dávkach (900 mg denne) sa vyskytli mierne gastrointestinálne ťažkosti (hnačky, nauzea). Pri podávaní torcetrapibu (120 mg denne) sa vyskytli bolesti hlavy a dyspepsia. Oveľa zaujímavejšie sú však údaje o zvyšovaní krvného tlaku (TK) pri podávaní torcetrapibu. Pri dávke 90 mg torcetrapibu denne dochádzalo k zvýšeniu systolického TK o 5,2 mmHg. Viac ako 9 % osôb užívajúcich torcetrapib malo perzistujúce zvýšenie systolického TK o viac ako 15 mmHg, alebo muselo kvôli zvýšeniu hodnôt TK prerušiť liečbu.

Tento na dávke torcetrapibu závislý vplyv na TK bol prvý krát pozorovaný u potkanov (druh s deficienciou CETP), podobný efekt nebol sledovaný u JTT-705, čo indikuje, že tento vplyv je nezávislý od inhibície CETP.

Čo však tieto dáta budú znamenať pre redukcii KV morbidity a mortality ukáza až veľké, dlhodobé, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie.

## Aké nízke hladiny LDL-C by sme mali dosahovať (z pohľadu intravaskulárnych ultrazvukových štúdií)?

**C. Ballantyne** (USA) použil ako príklad spomalenia progresie aterosklerózy statínmi jednu z angiografických štú-

dií LCAS (*Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*, 1997). V diskusii dodal, že angiografia nie je ideálnym nástrojom na vizualizáciu artérií, lepšou technikou (znázorňujúcou tak lúmen ako aj rozsah aterómu) je intravaskulárny ultrazvuk (IVUS).

V štúdií REVERSAL (*the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering trial*) sa pomocou intravaskulárneho ultrazvuku dokázal vplyv intenzívnej statínovej liečby (pravastatín alebo atorvastatín) na spomalenie progresie objemu sklerotického plaku. Priemerné hodnoty LDL-C klesli z 3,9 mmol/l na 2,8 mmol/l v skupine liečenej pravastatínom (40 mg) a na 2,0 mmol/l v skupine liečenej atorvastatínom (80 mg).

Štúdia ASTEROID (*A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound – Derived coronary atheroma burden*) priniesla prvé informácie o regresií aterosklerózy meranej intravaskulárnym ultrazvukom pri 53 % redukcii LDL-C u pacientov liečených 40 mg rosuvastatínu denne (dosiahnutý LDL-C – 1,6 mmol/l, pomer LDL-C/HDL-C 1,3).

Treba však poznamenať, že obidve uvedené metódy sú invazívne a finančne náročné, preto sa v súčasnosti skôr diskutuje o jednoduchších a pacienta menej zaťažujúcich vyšetrovacích metódach, ako je meranie intimomediálneho zhrubnutia karotíd ultrazvukom (CIMT, veľmi dobrá korelácia s kardiovaskulárnymi príhodami) alebo použitie magnetickej rezonancie (MRI, podáva kvantitatívne dáta o objeme plaku, o nekrotickom jadre bohatom na lipidy a fibróznej čiapke).

**J. Kastelein** (Holandsko) poukázal na to, že modernou hypolipidemickou liečbou (potentnejšie statíny, kombinácia hypolipidemík) sme schopní ovplyvniť aterogénny lipidový profil a dosiahnuť optimálne hladiny LDL-C, non HDL-C a apo B u väčšieho počtu pacientov. Podľa najnovších poznatkov dosiahnutie LDL-C pod 1,6 mmol/l a pomeru LDL-C/HDL-C menej ako 1,3 vedie k regresií aterosklerózy. V súčasnosti prebiehajú mnohé klinické štúdie, ktoré skúmajú potenciálny benefit takéhoto odporúčania.

## Odporúčania pre cieľové hodnoty LDL-C vs. klinická prax

**D. Wood** (Veľká Británia) zhrnul klinické priority v európskych odporúčaniach zameraných na prevenciu KV ochorení publikovaných v roku 2003. Tieto sú zamerané na pacientov s ICHS, na asymptomatické osoby s vysokým rizikom rozvoja aterosklerózy (osoby s mnohopočetnými rizikovými faktormi s výsledným 10-ročným rizikom rozvoja fatálnej KV príhody  $\geq 5\%$  teraz, alebo po extrapolácii na vek 60 rokov, osoby s markantne zvýšenou úrovňou jednotlivých rizikových faktorov a na osoby s diabetom mellitom) ako aj na pokrvných príbuzných osôb s včasným výskytom aterosklerotických komplikácií. Na odhad celkového rizika je odporúčaný nový model založený na KV mortalitných údajoch z európskych populácií – SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) systém. Riziko pre intenzívne ovplyvnenie životného štýlu a nasadenie hypolipidemickej liečby je definované  $\geq 5\%$  riziko vzniku fatálnej KV príhody počas 10 rokov. Cieľom je

ovplyvniť aj jednotlivé rizikové faktory (nefajčiť, vyberať zdravé potraviny, byť fyzicky aktívny, dosiahnuť BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, krvný tlak < 140/90 mmHg (u diabetikov < 130 /80 mmHg).

Všeobecným cieľom je dosiahnutie celkového cholesterolu < 5,0 mmol/l a LDL-C < 3,0 mmol/l, pre vysoko rizikovú populáciu s ICHS a diabetikov dosiahnutie celkového cholesterolu < 4,5 mmol/l a pre LDL-C < 2,5 mmol/l. Európske štúdie zamerané na súčasnú klinickú prax EUROASPIRE a REALITY však poukazujú na veľký rozdiel medzi profesionálnymi štandardmi a každodennou klinickou praxou. Podobné údaje máme k dispozícii aj u nás, v roku 2005 boli publikované výsledky časti projektu ORBITS, ktorý bol zameraný na vyhodnotenie kvality farmakoterapie statínmi v bežnej klinickej praxi na Slovensku (Cardiol 2005, Suppl. 1: 14S).

Zdá sa, že výzvou súčasnosti je zameranie sa na pacientov vyššie uvedených prioritných skupín, súčasný manažment všetkých KV rizikových faktorov, striktné dosahovanie cieľových hodnôt a najmä včasná indikácia efektívnej (často aj kombinovanej) hypolipidemickej liečby.

## Perspektívy inhibície biosyntézy cholesterolu – inhibícia squalén syntázy

**A. Corsini** (Taliansko) zhrnul na začiatok mechanizmus účinku statínov, ktoré znižujú hepatálnu biosyntézu cholesterolu prostredníctvom inhibície enzýmu HMG-CoA reduktázy. Avšak statíny cez inhibíciu HMG-CoA reduktázy znižujú aj produkciu mevalonátu, intermediárneho produktu biosyntézy cholesterolu, prekursoru nesteroidných skupín. Tieto sú inkorporované napríklad do dolicholov dôležitých pre syntézu glykoproteínov, ubiquinónov zasahujúcich do elektrónového transportu a prenylovaných proteínov dôležitých na rôzne bunkové funkcie. Inhibícia HMG-CoA reduktázy tak vedie napr. aj k pleiotropným účinkom statínov, ale môže byť zodpovedná aj za vedľajšie efekty asociované so statínovou terapiou – myopatia a hepatotoxicita. Zablokovanie biosyntézy cholesterolu na nižšej úrovni (za HMG-CoA reduktázou) by mohlo viesť ku selektívnejšej a viac špecifickej farmakologickej intervencii. V súčasnosti sú vo vývoji rôzne triedy inhibítorov squalén syntázy. Bude veľmi zaujímavé vidieť, či budú mať inhibitory *squalén syntázy* lepší účinok ako statíny (budú môcť byť použité v monoterapii, alebo ostanú iba komplementárnou terapiou ku statínom). Táto otázka je naozaj veľmi zaujímavá ako z pohľadu možnosti kombinácie hypolipidemík s rôznym mechanizmom účinku, tak aj efektivity v dosahovaní cieľových hodnôt. Samozrejme je nutné počkať na výsledky farmakokinetických, farmakodynamických a toxikologických štúdií.

**T. Nishimoto** (Japonsko) poukázal na prvé skúsenosti s inhibítorom squalén syntázy TAK-475 u rôznych skupín zvierat. TAK-475 preukázal hypolipidemický účinok (zvyšoval klírens sprostredkovaný LDL receptormi, znižoval sekreciu TAG pečene). V porovnaní s atorvastatínom mal lepší efekt na HDL-C, zvyšoval plazmatickú a hepatálnu hladinu koenzýmu Q10. **M. Shiomi** (Japonsko) uviedol, že podávanie TAK-475 (v dávke 100 alebo 200 mg/kg) u animálnych mo-

delov bolo účinné v oddialení progresie aterosklerózy a potlačení destabilizácie koronárnych plakov.

## Manažment diabetikov 2. typu s dyslipidemiou

**A. Keech** (Austrália) – analýza hlavných klinických implikácií štúdie FIELD (*The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial*) sa nedá urobiť bez pripomenutia vstupných klinických a biochemických parametrov sledovanej populácie. Išlo o diabetikov 2. typu vo včasnom štádiu ochorenia (priemerný čas trvania DM od stanovenia diagnózy bol 5 rokov), pacienti boli optimálne glykemicky kompenzovaní počas celej štúdie (HbA1c = 6,9 %), 38 % populácie zaradenej do štúdie malo súčasne nízke hodnoty HDL-C ako aj zvýšené hodnoty TAG, 78 % zaradených diabetikov spĺňalo kritérium zaradenia do primárnej prevencie. Na základe uvedených kritérií mali títo pacienti mierne 10-ročné KV riziko podľa *Framinghamského skórovacieho systému* (približne 12 %). V priebehu 5 rokov liečby fenofibrátom v porovnaní s placebom nedošlo k signifikantnej redukcii primárnych endpointov (prvý fatálny alebo nefatálny IM). Výsledok mohol byť ovplyvnený ako zaradením pacientov v miernom KV riziku, tak aj vysokým percentom (38 %) pacientov liečených statínmi v placebovej skupine. Súčasná metaanalýza štrnástich randomizovaných statínových štúdií publikovaných v rokoch 1994 – 2004 poukazujú na fakt, že každá redukcia LDL-C o 1,0 mmol/l vedie k 22 % redukcii vaskulárnych príhod u diabetikov. V štúdií FIELD liečba fenofibrátom viedla k poklesu sekundárnych endpointov o 11 %. FIELD prináša veľa údajov o bezpečnostnom profile fenofibrátu samotného ako aj použitého v kombinácii so statínom. V štúdií FIELD profitovali z liečby fenofibrátom diabetici bez KV ochorenia s redukciiu incidencie primárneho endpointu (KV príhod) o 25 % a incidencie celkových KV o 19 %. Fenofibrátom musíme liečiť 50 diabetikov bez KV ochorenia 5 rokov, aby sme predišli KV príhode u jedného pacienta.

V skupine diabetikov liečených fenofibrátom došlo k signifikantnej redukcii progresie albuminúrie, podobné výsledky boli zistené aj v štúdií DAIS. Priaznivý efekt podávania fenofibrátu sa prejavil aj v nižšej potrebe laserovej koagulácie retiny (-30 %). Tieto závery podporujú priaznivý efekt fenofibrátu na mikrovaskulatúru, nedajú sa vysvetliť zmenami HbA1c, konkomitantnou medikáciou alebo redukciiou TK vo fenofibrátovej skupine. Mechanizmus zatiaľ nie je uspokojivo vysvetlený, predpokladá sa priamy protizápalový vplyv fenofibrátu na cievnú stenu, špecificky na cievnny endotel.

**A. Zambon** (Taliansko) sa venoval klinickým implikáciám štúdie FIELD. U diabetikov, bez prítomnosti KV ochorenia, ale so zvýšeným KV rizikom (kumulácia iných rizikových faktorov alebo dlhotrvajúci DM), ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C pri samotnej úprave životného štýlu sa pridáva farmakoterapia, primárnym cieľom je LDL-C < 2,5 mmol/l. Diabetici s KV ochorením (s veľmi vysokým KV rizikom) majú cieľovú hodnotu LDL-C < 1,8 mmol/l.

Liečba statínmi znižuje výskyt KV príhod u diabetikov a LDL-C ostáva primárnym cieľom intervencie. Statíny sú tak liekom prvej voľby u diabetikov s prítomnou ICHS (ale-

bo ekvivalentmi ICHS), podobne aj u diabetikov 2. typu s hypercholesterolémiou. Fibráty reprezentujú prvú terapeutickú voľbu u diabetikov vo včasných štádiách ochorenia, bez prítomnosti ICHS (alebo ekvivalentov ICHS), pri optimálnej glykemickej kompenzáci s nízkymi hodnotami HDL-C a zvýšenými hodnotami TAG (bez prítomnosti zvýšených hodnôt LDL-C). Veľmi často sa však v snahe doceliť normalizáciu LDL-C, HDL-C a TAG, s využitím prídavného efektu (napr. redukcia progresie mikroangiopatie – retinopatie a mikroalbuminúrie), nevyhneme kombinovanej hypolipidemickej liečbe statín – fibrát, ktorá pri správnej indikácii a monitorovaní možných nežiaducich účinkov predstavuje bezpečnú a dobre tolerovanú liečbu.

**P. H. Jones** (USA) sa zaoberal pohľadom na kombinovanú liečbu statín – fibrát. Skonštatoval, že klinické štúdie poukazujú na redukciiu KV rizika pri použití statínov alebo fibrátov u vysoko rizikových pacientov (napr. diabetikov 2. typu).

V súčasnosti máme k dispozícii klinické štúdie zamerané na účinnosť a bezpečnosť kombinovanej liečby statín – fibrát ako aj retrospektívne analýzy FDA AERS zamerané na analýzu počtu rabdomyolýz pri použití kombinovanej liečby (statín a gemfibrozil vs. statín a fenofibrát).

Nedávno bola objasnená príčina zvýšeného počtu rabdomyolýz pri kombinácii statín a gemfibrozil. Príčinou je inhibičný efekt gemfibrozilu na glukuronidáciu statínov, s následným zvýšením plazmatickej koncentrácie statínov pri ich súčasnom podávaní.

Krátkodobé štúdie porovnávajúce efekt podávania atorvastatínu, simvastatínu, rosuvastatínu voči fenofibrátu samostatne, alebo v kombinácii s fenofibrátom, priniesli údaje o tom, že kombinovaná terapia vedie k výraznejšej redukcii TAG a LDL-C a k zvýšeniu koncentrácie HDL-C, ako samostatná terapia statínom alebo fenofibrátom. V týchto štúdiách neboli zaznamenané prípady myopatie a rabdomyolýz (na milión preskripcií kombinovanej liečby statín a fenofibrát) bolo 15 krát menej ako pri kombinácii gemfibrozil a statín.

Pokiaľ je indikovaná kombinovaná liečba statín a fibrát, veľmi zaujímavým rozdielom ovplyvňujúcim bezpečnosť tejto kombinácie je fakt, že fenofibrát neovplyvňuje glukuronidáciu statínov.

## Metabolický syndróm alebo od kardiovaskulárneho rizika ku kardiometabolickému riziku

Metabolický syndróm (MS) púta v ostatných piatich rokoch pozornosť ako klinikov, tak aj výskumníkov a stal sa štandardnou súčasťou odborných podujatí zaoberajúcich sa kardiometabolickými ochoreniami, o čom svedčí aj množstvo prezentácií, ktoré odzneli na ISA 2006.

**S. M. Grundy** (USA) sa zaoberal dôvodmi, ktoré viedli v roku 2005 k vytvoreniu updatu klinických kritérií pre MS z roku 2001 v NCEP ATP-III.

MS je konšteláciou rizikových faktorov asociovaných so zvýšeným rizikom vzniku KV ochorení, diabetes mellitus (DM) 2. typu a ich komplikácií (aterogénna dyslipidémia, zvý-



šený TK, zvýšená glykémia, protrombotický a proinflatórnny stav). MS má multifaktoriálny pôvod, predominantným rizikovým faktorom je obezita (abdominálna obezita) a inzulinová rezistencia (IR). Často sa vyskytujú súčasne a ich vzťah k MS nie je plne definovaný. Avšak v súčasnosti panuje všeobecná zhoda v tom, že zvýšená prevalencia obezity je zodpovedná za zvýšený výskyt MS. Z ďalších faktorov, ktoré môžu viesť k prejavom MS patrí fyzická inaktivita, starnutie, endokrinná dysfunkcia a genetická predispozícia.

V roku 2001 NCEP ATP III uvádza popri LDL-C do klinickej praxe aj MS, čo bolo založené na viac ako dve desaťročia trvajúcom výskume zameranom na význam súčasného výskytu viacerých metabolických rizikových faktorov. Ďalším významným dôvodom bol extrémny nárast obezity v USA.

Do rutinej praxe boli zavedené veľmi jednoduché klinické kritériá na stanovenie klinickej diagnózy MS. Diagnóza bola založená na identifikácii najmenej 3 z 5 rizikových faktorov (zvýšený obvod pásu – abdominálna obezita, zvýšené TAG, znížený HDL-C, zvýšený TK a zvýšená glykémia).

V roku 2005 AHA/NHLBI urobil update správy NCEP ATP III z roku 2001, tieto nové kritériá predstavovali minimálne zmeny oproti pôvodnej správe. Obvod pásu ostal rovnaký, želaný obvod pásu sa znížil u osôb s dokázanou IR alebo osôb pochádzajúcich z etnických skupín s vysokou prevalenciou IR. Hodnoty pre TAG a HDL-C ostali rovnaké, ale u osôb s normalizovanými hodnotami TAG a HDL-C na hypolipidemickú liečbu sa zarátavali aj tieto rizikové faktory. Ako vysoké hodnoty TK boli definované hodnoty TK  $\geq 130/85$  mmHg alebo na antihypertenzívnej liečbe. Glykémia nalačno bola znížená z hodnôt 6,1 mmol/l na 5,6 mmol/l v koordinácii s definíciou zvýšenej glykémie nalačno podľa AHA z januára 2004.

Update ATP III kladie v klinickom manažmente MS hlavný dôraz na zmenu životného štýlu (redukcia hmotnosti, zvýšenie pohybovej aktivity, antiaterogénna diéta). Manažment jednotlivých rizikových faktorov závisí od odporúčaní na liečbu obezity, dyslipidémii, arteriálnej hypertenzie, protrombotického stavu, diabetes mellitus (AHA, ADA, NHLBI).

MS nepredstavuje nástroj na stanovenie KV. Avšak rozpoznanie MS v klinickej praxi povzbudzuje k identifikovaniu osôb s mnohopočetnými rizikovými faktormi, u ktorých najmä razantné ovplyvnenie životného štýlu môže viesť k simultánnemu zlepšeniu jednotlivých rizikových faktorov. Primeraný manažment MS nám dáva príležitosť zredukovať riziko ako rozvoja KV príhod, tak aj rozvoja DM 2. typu.

**J. P. Despres** (Kanada) poukázal na to, že napriek veľmi dobre dokumentovanému zdravotnému riziku vyplývajúcemu z obezity, lekári bývajú často zmätení z nedostatku komplikácií u niektorých veľmi obéznych pacientov s relatívne normálnym profilom metabolických rizikových faktorov a napriek ich signifikantnej obezite. Na druhej strane jedinci s miernou nadhmotnosťou majú prítomný celý cluster aterogénnych a diabetogénnych metabolických abnormalít. Meranie hmotnosti a výpočet BMI je relevantný iba ako počiatočná informácia na klasifikovanie pacienta, ináč BMI poskytuje veľmi malú informáciu o rozložení telesného tuku.

Z tohto uhla pohľadu mnohé štúdie, vykonané za obdobie ostatných dvoch dekád, potvrdzujú, že vysoká proporcia najmä abdominálneho (špeciálne intraabdominálneho) tuku je spojená so súčasným výskytom nových emergentných metabolických rizikových faktorov/markerov zvyšujúcich riziko rozvoja DM 2. typu, KV príhod a KV mortality.

Existujú údaje o tom, že výpočet globálneho rizika KV príhody použitím súčasných rizikových skórovacích systémov u pacientov s viscerálnou obezitou nie je adekvátny. Prvoradou úlohou je nájsť nástroje na lepší odhad KV rizika a rizika vzniku DM 2. typu u pacientov s tradičnými rizikovými faktormi ako aj s emergentnými markermi u osôb s excesívnou intraabdominálnou obezitou. Východiskom sa zdá definovanie kardiometabolického rizika na miesto globálneho rizika.

### Dyslipidémia u pacientov s chronickým obličkovým ochorením

**B. Fellstrom** (Švédsko) – pacienti s chronickým obličkovým ochorením majú vyššie riziko vzniku KV ochorení ako aj vyššiu prevalenciu dyslipidémie v porovnaní so všeobecnou populáciou. Z tradičných rizikových faktorov aterosklerózy kľúčovú úlohu zohráva dyslipidémia vo všetkých štádiách chronického obličkového ochorenia. Štúdie poukazujú na to, že dyslipidémia vedie k progresii renálneho poškodenia prostredníctvom rozvoja glomerulosklerózy a tubulointerstiálnych lézií spolu s akceleráciou aterosklerózy.

Hypolipidemická liečba môže znížiť riziko dyslipidemiou indukovaného obličkového poškodenia a KV príhod. Klinické randomizované štúdie v uvedenej populácii pacientov majú za úlohu zodpovedať kľúčové otázky týkajúce sa efektívnosti a bezpečnosti hypolipidemickú liečbu, vzťahu ovplyvnenia dyslipidémie ku zníženiu KV morbidity a mortality ako aj k pleiotropnému efektu hypolipidemickú liečbu (protizápalový efekt a efekt na redukciu progresie obličkového ochorenia).

Veľmi dobre je preštudovaný vzťah hypolipidemickú liečbu u pacientov po transplantácii obličky. Okrem veľkého počtu malých štúdií máme k dispozícii výsledky veľkej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie **ALERT** (*The Assessment of Lescol in Renal Transplantation*), v ktorej u pacientov po transplantácii obličky po podávaní fluvastatínu od 40 do 80 mg denne došlo k 32 % redukcii LDL-C oproti placebovej skupine.

U pacientov v 2. – 4. štádiu chronického obličkového ochorenia máme dostupné údaje z post hoc analýzy štúdie **CARE** (*the Cholesterol and Recurrent Events study*). U 1 711 pacientov s hodnotami klirensu kreatinínu  $< 75$  ml/min bol zaznamenaný 28 % pokles výskytu infarktu myokardu a fatálnych kardiovaskulárnych príhod v skupine liečenej pravastatínom pri štatisticky nevýznamnej zmene celkovej mortality.

Najnovšie údaje máme k dispozícii zo štúdie **4D (Deutsche Diabetes Dialyse Studie)** štúdie (randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia u 1 255 diabetikov 2. typu na chronickej hemodialýze). Z týchto pacientov bolo 619 liečených 20 mg

atorvastatínu počas 4 rokov. Liečba statínom bola bezpečná a viedla k 42 % redukcii LDL-C. Napriek tomu došlo iba k štatisticky nevýznamnej 8 % redukcii kombinovaného endpointu (KV mortality, nefatálneho IM, fatálnej a nefatálnej CMP). Negatívne výsledky 4D štúdie môžu byť podľa vysvetlenia inštitútorov spôsobené významnejšie rozvinutým KV ochorením u chronicky hemodialyzovaných diabetikov a zároveň tým, že terapia statínom bola indikovaná veľmi neskoro.

### Rozdiely v rizikových faktoroch pre cievnú mozgovú príhodu a ischemickú chorobu srdca, lipidy a cievná mozgová príhoda

**J. Gaziano** (USA) upozornil na fakt, že rizikové faktory pre rozvoj cievnú mozgovú príhodu (CMP) a ICHS majú určitú podobnosť, ale nie sú identické. Zatiaľ čo ICHS reprezentuje jednoduchý etiologický proces, CMP môžu mať rôzny pôvod (napr. v USA je 85 % CMP ischemického pôvodu a 15 % pôvodu hemoragického, presne opačná situácia je však v ázijských populáciách). Ischemická CMP je dôsledkom aterosklerotického postihnutia cerebrovaskulárneho riečiska alebo embolizácie. Fibrilácia predsiení, IM, srdcové zlyhanie ako prejavy ICHS, sú závažnými rizikovými faktormi pre rozvoj ischemickej CMP. Počet hemoragických CMP je podstatne nižší (ako bolo spomínané vyššie), tak aj rizikové faktory pre ich rozvoj sú menej objasnené.

Rizikové faktory pre ICHS a CMP môžeme rozdeliť do dvoch skupín:

- neovplyvniteľné (vek, pohlavie) – predikujú riziko a
- ovplyvniteľné (fajčenie, arteriálna hypertenzia) – predikujú riziko, ale zároveň sú aj cieľom pre intervenciu. Mužské pohlavie predstavuje vyššie riziko pre rozvoj ICHS, muži majú taktiež vyššie riziko pre rozvoj ischemickej CMP. Ženy majú vyššie riziko pre rozvoj hemoragických CMP. Na populačnej úrovni u mužov na 2 – 3 prekonané IM pripadá 1 CMP, u žien je pomer veľmi blízky 1 : 1.

Niektoré rizikové faktory sú prediktormi rozvoja ako ICHS, tak aj CMP, ale úroveň asociácie býva rozdielna (AHT má vyššiu asociáciu s CMP, zatiaľ čo dyslipidémia má užší vzťah k riziku rozvoja ICHS). Zatiaľ čo vzťah medzi celkovým cholesterolom a rizikom ICHS je lineárny, vzťah medzi rizikom CMP a celkovým cholesterolom má tvar krivky U (priamy vzťah pre ischemickú CMP a inverzný vzťah pre hemoragickú CMP). To by mohlo aj vysvetliť, prečo majú ázijské populácie s historicky nízkymi hodnotami LDL-C, vysoké riziko pre rozvoj hemoragickej CMP.

Medzi ďalšie modifikovateľné rizikové faktory patrí konzumácia alkoholu. Umiernená konzumácia alkoholu pôsobí kardioprotektívne, vzťah ku CMP je však podstatne komplikovanejší. Súčasné údaje poukazujú na protektívny efekt umierneného konzumácie alkoholu na ischemickú CMP, ale na zvýšenie rizika vo vzťahu ku hemoragickej CMP.

Ďalším modifikovateľným rizikovým faktorom je diabetes mellitus. Výsledky z Framinghamskej štúdie poukazujú na to, že dobrá glykemická kompenzácia má priamy vzťah k redukcii rizika ICHS, ale redukcia rizika sa nezistila pre

CMP. Výsledky početných štúdií poukazujú na vzťah medzi zvýšeným BMI a rizikom pre ICHS a ischemickú CMP, limitované dáta existujú pre vzťah BMI a hemoragickú CMP.

**P. Amarencu** (Francúzsko) uviedol prehľad metaanalýzy údajov zo statínových štúdií (viac ako 90 000 pacientov) zameranej na vzťah statínov a poklesu LDL-C ku prevencii CMP. Relatívne riziko redukcie pre CMP bolo 21 % bez rozdielu medzi štúdiami, fatálne CMP boli redukované nesignifikantne o 9 %, počet hemoragických CMP sa nezvýšil. Efekt statínov bol úzko spojený s redukciami LDL-C, jeho redukcia vysvetľuje 34 až 80 % sledovaného benefitu, pričom ponecháva priestor aj pre pleiotropné účinky statínov. Každá redukcia LDL-C o 10 % viedla k redukcii rizika všetkých CMP o 13,2 % (údaje z HPS, CARDS, ASCOT štúdie). Zatiaľ nemáme údaje o benefite podávania statínov v prevencii rekurentných CMP. V súčasnosti máme dostupné údaje založené na medicíne dôkazov pre podávanie statínov u pacientov po prekonanom IM a s rizikom vzniku CMP aj pri „normálnych“ hladinách cholesterolu. Dovedáva neexistovali jasné odporúčania na užívanie statínov u pacientov po prekonanej ischemickej CMP bez prekonanej koronárnej príhody (80 % pacientov s ischemickou CMP). Odpoveď na túto otázku dala veľká randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia SPARCL (*The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), ktorej výsledky boli prvýkrát uverejnené v máji 2006, prednesené aj na ISA 2006 a publikované v auguste 2006 (N Engl J Med. 2006; 355: 549–559). V tejto štúdii u pacientov s CMP alebo tranzitorným ischemickým atakom (TIA) užívajúcich 80 mg atorvastatínu došlo k redukcii rizika rekurentnej CMP, TIA a KV príhod v porovnaní s placebovou skupinou. Liečba atorvastatínom bola sprevádzaná mierne vyšším rizikom hemoragických CMP.

#### Omega-3 mastné kyseliny – vzťah ku kardiovaskulárnym ochoreniam

Omega-3 mastné kyseliny (MK), dlhoreťazcové, morské (eikosapentaénová – EPA, dokosahexaénová – DHA) MK sú na scéne prevencie KV ochorení už viac ako dvadsať rokov. Vďaka enormnému množstvu epidemiologických, klinických a experimentálnych výskumných dát je práve v súčasnosti vhodné sa zastaviť, zhodnotiť silu a kvalitu týchto údajov ako aj urobiť odporúčania na súčasnú terapiu a pripraviť nezodpovedané otázky pre budúci výskum – **R. De Caterina** (Taliansko).

Epidemiologické údaje porovnávajúce populácie s rôznymi príjmom omega-3 MK ako aj longitudinálne štúdie podporujú protektívnu úlohu omega-3 MK vo vzťahu ku KV ochoreniam. Veľmi zjednodušene možno zhrnúť, že omega-3 MK pôsobia antiaterogénne, antiťombogénne a antiarytmogénne – **M. de Lorgeril** (Francúzsko).

Priame údaje o antiaterogénnom efekte omega-3 MK pochádzajú z post mortem vykonávaných porovnávacích štúdií (Newman a spol.). Klinické dáta podporujúce redukcii progresie aterosklerózy pri terapii omega-3 MK pochádzajú zo štúdie SCIMO (*Study on Prevention of Coronary Atherosclerosis by Intervention with Marine Omega-3 fatty acids*), v ktorej bola vykonaná kvantitatívna analýza progresie/regresie plaku v koronárnych artériách.

Štúdia JELIS (*The Japan EPA Lipid Intervention Study*) je prvou veľkou randomizovanou štúdiou testujúcou hypotézu, či dlhodobé používanie vysokopurifikovanej EPA (1 800 mg/deň) prinesie efekt v prevencii KV príhod u Japoncov s hypercholesterolémiou – **M. Yokoyama** (Japonsko). Do 5-ročného sledovania bolo zaradených 18 645 pacientov s hodnotami celkového cholesterolu > 6,5 mmol/l, boli randomizovaní do dvoch skupín užívajúcich statín a EPA, alebo iba statín. Primárnym endopointom bol výskyt prvej koronárnej príhody (náhla kardiálna smrť, fatálny a nefatálny IM, nestabilná angína pectoris alebo angioplastika, stent, koronárny bypass). V EPA skupine v sekundárnej prevencii došlo k signifikantnej 19 % redukcii primárneho endopointu, výsledok v skupine primárnej prevencie pri užívaní EPA bol podobný (18 %), ale nie signifikantne významný. Hladina LDL-C nebola signifikantným faktorom ovplyvňujúcim redukcii KV príhod. Nebol zaznamenaný štatisticky signifikantne významný rozdiel medzi oboma skupinami v celkovej a KV mortalite (prvýkrát boli výsledky tejto štúdie prezentované v novembri 2005 na AHA sympóziu v Dallase).

**E. Berg Schmidt** (Dánsko) – dáta z niektorých intervenčných klinických štúdií podporujú hypotézu efektu omega-3 MK na výskyt náhle koronárnej smrti (DART štúdia, GISSI – Prevencion trial), zatiaľ čo napríklad údaje zo štúdie JELIS nepotvrdili signifikantný efekt liečby EPA na výskyt náhle koronárnej smrti. Z hľadiska možnosti prevencie fatálnych arytmií podávaním omega-3 MK existujú taktiež rôznorodé výsledky. Je však dokázané, že pacienti s viac ako jednou arytmiickou príhodou majú signifikantne nižšie koncentrácie EPA a DHA v sérových fosfolipidoch ako pacienti bez arytmií.

#### Fytosteroly – nový nástroj v kardiovaskulárnej prevencii

**P. J. Jones** (Kanada) sa venoval fyziológii a mechanizmu účinku fytosterolov (sterolov a stanolov) – atraktívnych prírodných zložiek stravy. Rastlinné steroly (najčastejšie mixtúra sitosterolu a campesterolu) sa iba veľmi málo odlišujú od cholesterolu, rozdiel existuje v ich metabolizme. Fytosteroly a ich deriváty ovplyvňujú hladinu cholesterolu najpravdepodobnejšie redukciiu absorpcie cholesterolu a hepatálnej eliminácie cholesterolu. Mechanizmus spočíva v interferencii s micelárnym transportom cholesterolu do enterocytov, v alterácii expresie celulórného transportného proteínu vrátane

NPC1-L1 (Niemann-pick C1-Like 1 proteín) a ABCG5/G8 proteínu, ktoré „pumpujú“ cholesterol cez bunkovú membránu do enterocytov a hepatocytov. Heterogenita odpovede lipidov na konzumáciu fytosterolov je vysvetľovaná možnými polymorfizmami vo vzťahu k NPC1-L1 a ABCG5/G8 génom.

**E. A. Trautwein** (Holandsko) poukázal na dáta pochádzajúce z metaanalýzy 41 štúdií. Konzumácia 2,0–2,5 g rastlinných sterolov denne (pri konzumácii viac ako 3 g sterolov denne je len minimálny prídavný benefit, Katan a spol. 2003, optimálna denná dávka je 2 g) vedie k redukcii LDL-C o 10 % v priebehu 3–4 týždňov a pri dlhobojnej konzumácii tento efekt pretrváva. Hladina HDL-C a TAG nie je ovplyvnená konzumáciou fytosterolov. Na fytosteroly bohaté potraviny zohrávajú významnú aditívnu úlohu v manažmente koncentrácií cholesterolu popri hypolipidemickej diéte a medikamentóznej liečbe (statíny, fibráty). Sú veľmi dobre tolerované. Spočiatku boli fytosterolmi obohacované potraviny založené na tukovej báze ako napr. margaríny, šalátové dressingy kvôli lepšej rozpustnosti. V súčasnosti sú fytosterolmi obohacované mliečne výrobky (jogurty, jogurtové nápoje, mlieko), ale napríklad aj džúsy.

**L. Ose** (Nórsko) zhrnul súčasné odporúčania vo vzťahu ku konzumácii fytosterolov. Podľa NCEP ATP-III guidelines z roku 2001 bola odporučená ako možnosť terapeutickej voľby pre zníženie LDL-C, konzumácia 2 g rastlinných sterolov a stanolov denne. V ISA odporúčaniach sa nachádza konštatovanie, že konzumácia fytosterolov môže ovplyvniť zvýšené hladiny LDL-C. Austrálske odporúčania pre manažment dyslipidémii uvádzajú dennú konzumáciu 2–3 g rastlinných sterolov. FMS (*Finish Medical Society*) v roku 2004 konštatovala, že by sme mali vo výžive preferovať potraviny s rastlinnými sterolmi, ale nešpecifikovala bližšie ich denný príjem. FNA (*Finish Nutritionists Association*) odporúča denne konzumáciu 25g margarínu obsahujúceho sitostanol a sitosterol.

**E. Windler** (Nemecko) – v štúdiu CORA (*Coronary Risk Factors for Atherosclerosis*) vyššie koncentrácie fytosterolov pôsobili kardioprotektívne. V multivariačnej analýze, vrátane hlavných KV rizikových faktorov, každý 1 mg/l plazmatických fytosterolov indikoval nezávislý 13 % protektívny efekt na KV ochorenia.

V súčasnosti boli publikované výsledky placebo kontrolovaných štúdií u detí s familiárnou hypercholesterolémiou a u dospelých so zvýšenými hladinami LDL-C. Avšak stále pociťujeme nedostatok výsledkov štúdií s klinickými KV endopointami.

#### MUDr. Ľubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy; Špecializovaná ambulancia pre poruchy metabolizmu lipidov, FNŠP Milosrdní bratia, s.r.o. SNP 10, 814 65 Bratislava  
e-mail: lfabyrova@milosrdni.sk