

# Nová hypolipidemika v léčbě diabetické dyslipidemie

## New hypolipidemic agents in the treatment of diabetic dyslipidemia

Vladimír Blaha, Jakub Víšek

III. interní gerontometabolická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

✉ prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc. | blaha@lfhk.cuni.cz | www.lfhk.cuni.cz

*Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 27. 3. 2019*

*Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii/Accepted 10. 4. 2019*

### Abstrakt

Dyslipidemie zahrnují široké spektrum kvantitativních, resp. kvalitativních změn v lipidogramu. Podle etiologie rozlišujeme primární dyslipidemie, podmíněné geneticky, a sekundární dyslipidemie, které jsou vyvolány jiným onemocněním nebo patologickým stavem. Diabetická dyslipidemie patří do sekundárních dyslipidemii a rozhodujícím způsobem určuje kardiovaskulární (KV) riziko diabetiků 2. typu. Inzulínová rezistence vyvolává nadprodukcí aterogenních lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL), a dále podporuje tvorbu malých denzních částic o nízké hustotě (Low-Density Lipoprotein – LDL) a snižuje tvorbu částic o vysoké hustotě (High-Density Lipoprotein – HDL). Vedoucí příčinou morbidity a mortality diabetiků představují kardiovaskulární onemocnění. V patogenezi aterosklerózy v rámci ischemické choroby srdeční se významnou měrou uplatňují malé denzní LDL-částice. Snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) KV-riziko redukuje. Evropská doporučení pro léčbu dyslipidemii u diabetiků 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním (KVO) nebo s nefropatií a u diabetiků bez KVO starších 40 let v přítomnosti alespoň jednoho jiného rizikového faktoru KVO, nebo s poškozením cílového orgánu je/jsou: cílová hodnota LDL-C < 1,8 mmol/l, a sekundární cíle: non-HDL-C < 2,6 mmol/l, apoB < 0,80 g/l. Pro všechny ostatní diabetiky 2. typu bez dalších rizikových faktorů nebo poškození cílového orgánu je/jsou: cílová hodnota LDL-C < 2,6 mmol/l a sekundární cíle: non-HDL-C < 3,4 mmol/l, apoB < 0, 1 g/l. Statiny jsou u diabetiků lékem první volby ke snížení LDL-C. Do kombinace používáme ezetimib a statin, zejména u vysoce rizikových pacientů. U diabetiků s vysokou hladinou triacylglycerolů a nízkým HDL-cholesterolem (HDL-C) se mohou příznivě uplatnit fibráty. Novými hypolipidemiky v léčbě diabetiků s dyslipidemií představují inhibitory proproteinových konvertáz subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9). Signifikantně snižují LDL-cholesterolemii a u diabetiků s dyslipidemií, rekurentním výskytem KV-příhod a přetrvávající zvýšenou LDL-cholesterolemii představují další hypolipidemikum do kombinace s maximálně tolerovanou dávkou statinu.

**Klíčová slova:** ateroskleróza – diabetes mellitus – hypercholesterolemie – kardiovaskulární onemocnění – kardiovaskulární riziko – LDL-cholesterol

### Abstract

Dyslipidemias represent a variety of quantitative and/or qualitative lipoprotein abnormalities. According to etiology, we distinguish primary dyslipidemias with strictly genetic background and secondary ones with their origin in other disease or pathological states. Diabetic dyslipidemia is a type of secondary dyslipidemia and plays an important role in determining the cardiovascular risk of subjects with type 2 diabetes. In these patients, insulin resistance is responsible for overproduction and secretion of atherogenic very low density lipoprotein. In addition, insulin resistance promotes the production of small dense low-density lipoprotein (LDL) and reduces high-density lipoprotein (HDL) production. Cardiovascular disease remains a leading cause of morbidity and mortality in diabetic patients. Previous results support the role for small, dense LDL particles in the etiology of atherosclerosis and their association with coronary artery disease. Moreover, lowering LDL-C reduces the risk of cardiovascular death. Therefore, the European guidelines for the management of dyslipidemias recommend an LDL-C goal < 2.6 mmol/l in diabetic subjects without cardiovascular events. Moreover, if triacylglycerols (TAG) are elevated, they recommend a non-HDL-C goal < 3.4 mmol/l in diabetic individuals without cardiovascular events. Statins are the first line of LDL-lowering therapy in diabetic patients and combined therapy with ezetimibe and statins could be useful in very high cardiovascular risk diabetic subjects. Furthermore, the effect of a fibrate as an add-on

treatment to a statin could improve the lipid profile in diabetic individuals with high TAG and low HDL-C. Regarding new therapies, recent data from phase III trials show that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors considerably decrease LDL-C. Thus, they may be useful in diabetic patients with concomitant diseases such as familial dyslipidemia, recurrent cardiovascular events, and elevated LDL-C after second drug administration in addition to maximal statin dose or statin intolerance.

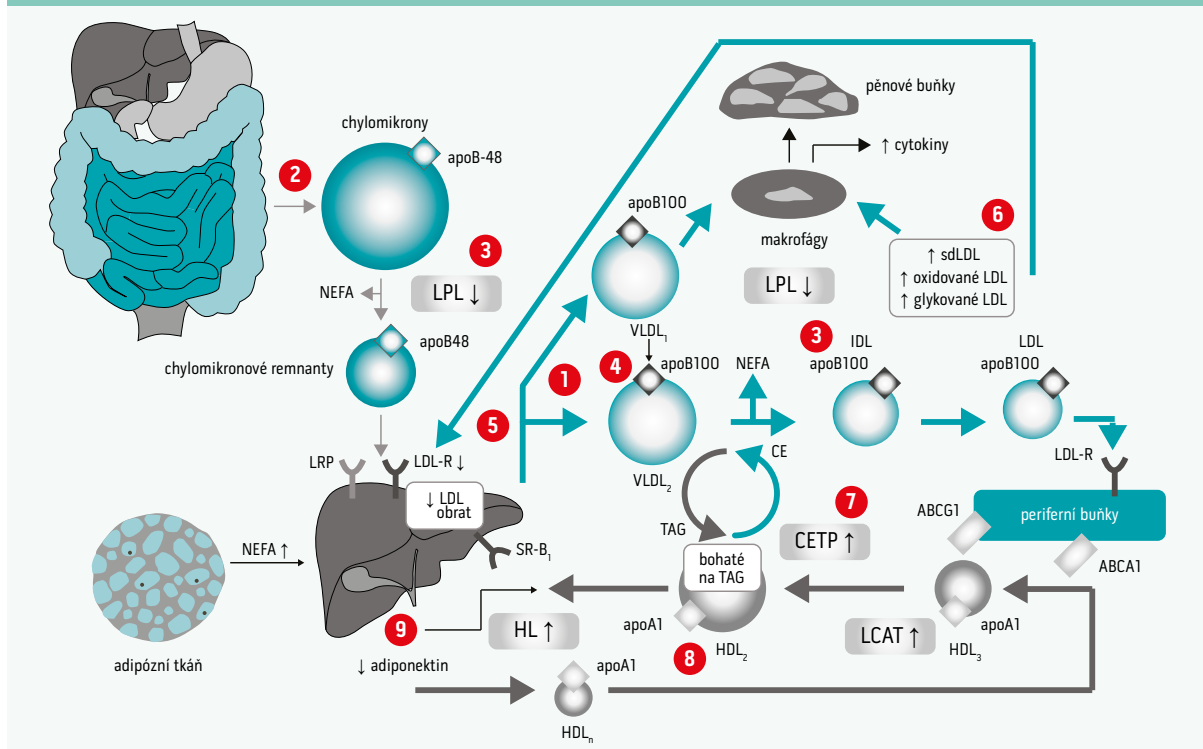
**Key words:** atherosclerosis – cardiovascular disease – cardiovascular risk – diabetes mellitus – hypercholesterolemia – LDL-cholesterol

## Úvod

Dyslipidemie patří mezi nejdůležitější kardiovaskulární rizikové faktory [1] a je charakteristická řadou kvantitativních, resp. kvalitativních změn v metabolismu lipoproteinů. Klasicky dělíme dyslipidemie dle etiologie na primární a sekundární [2]; zatímco jsou čisté primární dyslipidemie genetického původu, diabetes 2. typu (DM2T) je nejčastější příčinou sekundární dyslipidemie [3]. Diabetická dyslipidemie má navíc klíčovou roli při vzniku

kardiovaskulárních onemocnění (KVO) diabetiků 2. typu [4]. U pacientů s DM2T indukuje inzulinová rezistence zvýšení lipolýzy v tukové tkáni, dochází ke zvýšení koncentrace volných mastných kyselin (Free Fatty Acid – FFA) v plazmě a ke snížení degradace apolipoproteinu (apo) B100 v játrech [5]. Dochází také ke tvorbě a sekreci více aterogenních lipoproteinů o velmi nízké hustotě (Very Low Density Lipoprotein – VLDL) z jater, ke zvýšení plazmatické koncentrace malých denzních částic

**Schéma | Abnormality v lipidogramu u DM2T:** (1) zvýšená tvorba VLDL (zejm. VLDL1) (2) zvýšená tvorba chylomikronů (3) snížení katabolizmu jak chylomikronů, tak VLDL (snížení aktivity LPL) (4) zvýšená tvorba velkých částic VLDL (VLDL1), zejména vychytávaných makrofágy, LDL (abnormality ve složení a kinetice) (5) snížený obrat LDL (snížení receptorů LDL B/E) (6) zvýšení počtu glykovaných částic LDL, malých denzních LDL (bohatých na TAG) a oxidovaných LDL, které jsou preferenčně vychytávány makrofágy; HDL (snížení HDL-C, kvalitativní změny a změny v kinetice) (7) zvýšení aktivity CETP (zvýšený transfer triacylglycerolů z TAG-bohatých lipoproteinů na LDL a HDL částice) (8) zvýšený obsah TAG v HDL, který podporuje aktivitu HDL a katabolizmus HDL (9) nízký obsah adiponektinu v plazmě, podporuje zvýšený katabolizmus HDL. Upraveno podle [14]



ABCA1 – ATP-Binding Cassette A1 ABCG1 – ATP-Binding Cassette G1 apo – apolipoprotein CE – Cholesterol Ester CETP – CE Transfer Protein HDL – High-Density Lipoprotein HDL-C – HDL-cholesterol HDL<sub>n</sub> – HDL nascent HL – hepatic lipase LCAT – lecithin-cholesterol acyltransferase LDL – Low Density Lipoprotein LDL-R – LDL-receptor LPL – Lipoprotein Lipase LRP – LDL-Receptor-Related Protein NEFA – Nonesterified Fatty Acid sdLDL – small, dense LDL SR-B1 – Scavenger Receptor B1 DM2T – type 2 diabetes mellitus TAG – triacylglycerol VLDL – Very Low-Density Lipoprotein

o nízké hustotě (Low-Density Lipoprotein – LDL) a ke snížení koncentrace částic o vysoké hustotě (High-Density Lipoprotein – HDL) [6]. Abnormality v lipidogramu podmíněné inzulínovou resistencí mohou i předcházet formální diagnóze diabetu. Calanna et al [7] prokázali ve srovnání s jedinci s normoglykemií u pacientů s prediabetem signifikantní zvýšení triglyceridů a poměru apoB/apoA1.

Diabetici mají 3krát vyšší riziko úmrtí z KV-příčin než ne-diabetici [8]. Zásadní podíl na vzniku aterosklerotických KVO u diabetiků mají malé denzní LDL-částice [9] a zvýšení malých denzních LDL částic u diabetiků signifikantně koreluje s progresí ischemické choroby srdeční [10], výskytem fatálních i nefatálních KV-příhod nezávisle na jiných lipoproteinech [11]. Dnes také již víme, že snížení LDL-cholesterolemie hypolipidemiky vede k redukci výskytu KV-příhod [12]. Současná evropská doporučení uvádějí, že pro všechny diabetiky 1. typu s mikroalbuminurií anebo renálním onemocněním je doporučeno snížení LDL-C (alespoň o 50 %) pomocí statinů jako léků 1. volby nezávisle na vstupní koncentraci LDL-C. Pro diabetiky 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním (KVO) nebo s nefropatií a pro diabetiky bez KVO starší 40 let v přítomnosti alespoň jednoho jiného rizikového faktoru KVO, nebo s poškozením cílového orgánu je/jsou: cílová hodnota LDL-C < 1,8 mmol/l, a sekundární cíle: non-HDL-C < 2,6 mmol/l, apoB < 0,80 g/l. Pro všechny ostatní diabetiky 2. typu bez dalších rizikových faktorů nebo poškození cílového orgánu je/jsou: cílová hodnota LDL-C < 2,6 mmol/l a sekundární cíle: non-HDL-C < 3,4 mmol/l, apoB < 0,1 g/l [13]. Základem hypolipidemické léčby jsou vedle dietních a režimových opatření statiny, dále se v kombinacích uplatňují ezetimib, ev. fibráty, omega-3 mastné kyseliny a sekvestranty žlučových kyselin (schéma).

## Inhibitory PCSK9

Management dyslipidemie u diabetiků s vysokým KV-rizikem vyžaduje vývoj nových postupů. Tato nutnost vyplývá z nemožnosti dosáhnout u celé řady diabetiků doporuče-

ných cílových hodnot lipidů při léčbě konvenčními hypolipidemiky. Dle některých pozorování totiž dosáhne doporučených cílů lipidů pouze 60–70 % pacientů ve vysokém KV-riziku i přes terapii maximálně tolerovanými intenzivními dávkami statinů (atorvastatin a rosuvastatin) [15]. Biologickou funkci PCSK9 (proteín konvertáza subtilizin-kexin typu 9) popsali poprvé roku 2003 Abifadelová et al [16] u rodiny, u jejíž členů byla autosomálně dominantní hypercholesterolemie vyvolána novou tzv. gain of function mutací v genu pro PCSK9. Později bylo popsáno dalších více než 50 gain of function variant PCSK9 [17]. Byly ovšem také objeveny opačné tzv. loss of function mutace PCSK9, které jsou spojené se snížením LDL-cholesterolemie [18]. Od tohoto objevu byl již jenom pověstný krůček k objevu inhibitorů PCSK9 jako nových hypolipidemik.

V posledních 5 letech bylo vyvinuto několik monoklonálních protilátek proti PCSK9, a to alirokumab, evolokumab a bokocizumab [19], a vývoj nadále pokračuje. V současné době je v klinickém použití evolokumab a alirokumab poté, co obě molekuly prošly fázemi III klinických zkoušek, které prokázaly spolehlivé snížení LDL-cholesterolemie [20]. V případě třetí molekuly – bokocizumabu – byl klinický vývoj ukončen v říjnu 2016 z důvodu nedostatečně dlouhodobé účinnosti vyvolané tvorbou protilátek.

## Nová hypolipidemika v léčbě diabetické dyslipidemie: inhibitory PCSK9

Do současné chvíle proběhlo u diabetiků několik randomizovaných klinických studií (Randomized Clinical Trial – RCT) s inhibitory PCSK9 (tab).

### RCT s alirokumabem

Alirocumab prokázal ve studii ODYSSEY LONG TERM signifikantní redukci LDL-cholesterolemie ve skupině 2 341 pacientů léčených maximálně tolerovanou dávkou statinu (s či bez ezetimibu) a alirokumabem 150 mg subkutánně každé 2 týdny po dobu 78 týdnů oproti placebo. V této studii mělo

**Tab | Přehled post-hoc analýz hlavních randomizovaných klinických studií s inhibitory PCSK9 u diabetiků.**  
Upraveno podle [24]

	pacienti s DM2T n (%)	LDL-C-redukce (%)	kardiovaskulární příhody poměr rizik (95% CI)
<b>studie s alirokumabem</b>			
ODYSSEY LONG TERM	818 (34,9)	-61,0	0,52 (0,31–0,90)
ODYSSEY COMBO II	221 (30,7)	-50,6	–
ODYSSEY ALTERNATIVE	75 (23,9)	-54,8	–
ODYSSEY DM-INSULIN	441 (85,3)	-48,2	–
<b>studie s evolokumabem</b>			
PROFICIO OSLER I–II	599 (13,4)	-60,9	0,47 (0,28–0,78)
PROFICIO GAUSS III	26 (11,9)	-52,8	–
PROFICIO GLAGOV	202 (20,9)	-56,3	–
PROFICIO FOURIER	11 031 (40,0)	-59,0	0,85 (0,79–0,92)

CI – konfidenční interval/Confidence Interval

818 jedinců (34,9 %) DM2T [21]. Podobně ve studii ODYSSEY COMBO II, v níž byl alirokumab podáván pacientům s vysokým KV-rizikem a hypercholesterolemií v dávce 75 mg subkutánně každé 2 týdny po dobu 52 týdnů, došlo ve srovnání s ezetimibem k signifikantnímu snížení LDL-cholesterolemie za 24 týdnů léčby [22]. Snížení LDL-C v plazmě bylo v obou studiích konstantní po celou dobu trvání sledování. Konečně ve studii ODYSSEY ALTERNATIVE došlo při léčbě alirokumabem po dobu 24 týdnů k signifikantnímu snížení LDL-cholesterolemie u pacientů s primární hypercholesterolemií, kteří netolerovali léčbu statiny a zároveň měli střední nebo vysoké KV-riziko [23].

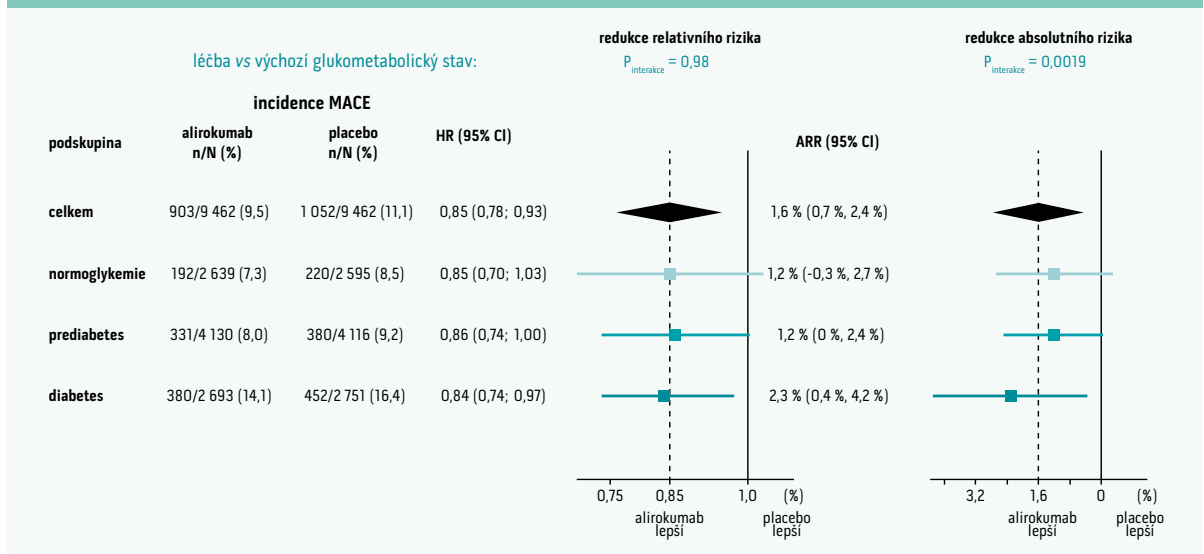
Další informace o účinku alirokumabu u pacientů s DM přinesly studie ODYSSEY DM-INSULIN [25] a DM-DYSLIPIDEMIA [26]. Tyto studie fáze 3b a 4 zkoumaly efekt alirokumabu u jedinců s DM. Ve studii DM-INSULIN byla hodnocena účinnost a bezpečnost současné léčby dvěma biologicky účinnými injekčně podávanými látkami (alirokumab a inzulín) u diabetiků 1. a 2. typu s hypercholesterolemií léčených inzulinem ve vysokém KV-riziku a stabilní maximálně tolerovanou dávkou statinu s další hypolipidemickou léčbou nebo bez léčby. Studie DM-DYSLIPIDEMIA hodnotila účinnost a bezpečnost alirokumabu proti standardní léčbě hypolipidemiky (ezetimib, fenofibrát, omega-3 mastné kyseliny nebo kyselina nikotinová) u pacientů s DM2T a smíšenou dyslipidemií ve vysokém KV-riziku při současné stabilní maximálně tolerované léčbě statinem s další hypolipidemickou léčbou nebo bez léčby; tato studie jako první hodnotila také jako primární cíl změny v koncentraci non-HDL cholesterolu při léčbě inhibitory PCSK9. Obě studie, jak ODYSSEY DM-INSULIN [25], tak DM-DYSLIPIDEMIA [26], prokázaly účinnost

(snížení LDL-cholesterolemie o 48–61 %) a bezpečnost léčby alirokumabem také v populaci diabetiků, podobně, jako tomu bylo u nediabetiků v předchozích studiích. Podle post-hoc analýzy došlo také k významnému snížení výskytu KV-příhod (tab) [24].

Dlouhodobé hodnocení vlivu léčby alirokumabem na KV-morbiditu a mortalitu přinesla studie ODYSSEY OUTCOMES [27]. Studie prokázala, že léčba alirokumabem u pacientů po recentním akutním koronárním syndromu sníží LDL-C o > 60 % a současně sníží výskyt KV-příhod o 15 % ( $p = 0,0003$ ). Navíc u pacientů s vyšším vstupním LDL-C (> 2,6 mmol/l) se výskyt KV-příhod snížil ještě více, a to o 24 %, což dokládá, že vstupní hodnota LDL-C měla zásadní vliv na osud pacientů. Co je také důležité, ve studii ODYSSEY OUTCOMES bylo prokázáno signifikantní snížení celkové mortality o 15 % a ve skupině pacientů s vyšším vstupním LDL-C (> 2,6 mmol/l) dokonce o 29 %. Z tohoto důvodu zahrnuje současná aktualizace doporučení ESC/EAS také kapitulu o léčbě a využití inhibitorů PCSK9 v klinické praxi [28], a bude tak podkladem pro následné hodnocení nákladové efektivity léčby inhibitory PCSK9 u pacientů s aterosklerotickým KVO.

Studie ODYSSEY OUTCOMES hodnotila 18 924 pacientů, ze kterých mělo 29 % DM. V předem specifikované analýze byl hodnocen vliv léčby alirokumabem, účinnost a bezpečnost dle vstupního glukometabolického stavu včetně nového výskytu diabetu. V grafu 1 je uveden výskyt primárních sledovaných cílů (Major Adverse Cardiac Events/MACE = úmrtí z KV-příčin, nonfatální infarkt myokardu, ischemická cévní příhoda mozková nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris). Léčba alirokumabem snižila

Graf 1 | Výskyt primárních sledovaných cílů ve studii ODYSSEY OUTCOMES dle vstupního glukometabolického stavu. Upraveno podle [29]



medián (Q1, Q3) sledování: 2,8 (2,3–3,4) roku

ARR – redukce absolutního rizika/Absolute Risk Reduction HR – poměr rizik/Hazard Ratio MACE – velké kardiovaskulární příhody/Major Adverse Cardiac Events n – počet léčených N – počet zařazených do podskupiny

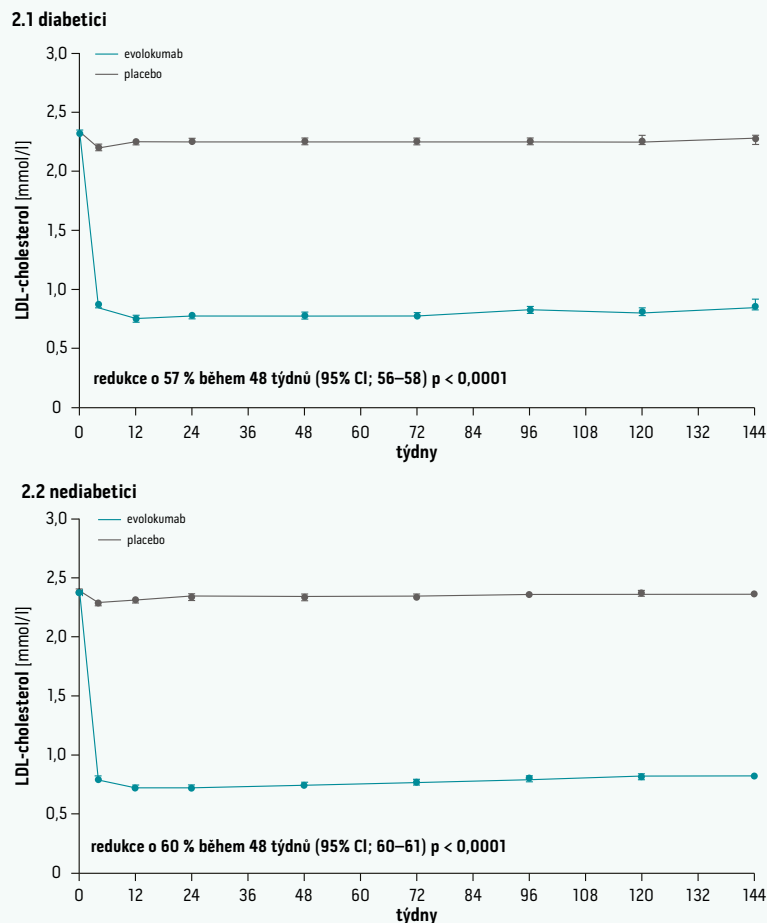
výskytu primárních sledovaných cílů ve všech skupinách, a neprokázala rozdíl dle vstupního glukometabolického stavu: vyšší absolutní snížení KV-rizika při léčbě alirokumabem bylo prokázáno u diabetiků. Léčba alirokumabem nevedla ke zvýšení výskytu diabetu [29].

## RCT s evolokumabem

Podobné výsledky přinesla léčba evolokumabem. Ve studii OSLER I a II (Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL-Cholesterol) byly 4 465 pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV-rizikem léčeny statiny s ezetimibem nebo bez ezetimibu navíc pomocí evolokumabu 140 mg každé 2 týdny nebo 420 mg měsíčně subkutánně po dobu 11,1 měsíců. Léčba vedla k signifikantnímu snížení LDL-cholesterolemie oproti standardní léčbě. V této studii bylo sledováno celkem 599 diabetiků (13,4 %) [30]. Snížení LDL-cholesterolu v plazmě zůstalo po dobu trvání studie konstantní. Ve studii GAUSS (The Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects) III, ve které byl evolokumab podáván v dávce 420 mg subkutánně 1krát za měsíc, došlo ve srov-

nání s ezetimibem k signifikantnímu snížení LDL-cholesterolemie [31]. Zajímavá data přinesla studie GLAGOV [32], v níž bylo 970 pacientů s ischemickou chorobou srdeční potvrzenou koronární angiografií léčeno evolokumabem v dávce 420 mg subkutánně jednou za měsíc po dobu 78 týdnů: ve srovnání s placebem došlo k signifikantní regresi koronárních plátů. Tyto výsledky dokládají možnost regrese dyslipidemií podmíněné koronární aterosklerózy. Podle metaanalýzy 3 randomizovaných klinických studií, ve kterých bylo 413 diabetiků 2. typu léčeno evolokumabem, došlo k signifikantnímu snížení LDL-cholesterolu o 39 a 60 % ve srovnání s ezetimibem nebo placebem [33]. V předem specifikované subanalýze studie FOURIER bylo hodnoceno 11 031 pacientů s DM vs 16 533 pacientů bez DM (ze kterých mělo 10 344 pacientů prediabetes a 6189 mělo normoglykemii); ve srovnání s placebem došlo ke snížení mediánu LDL-C o 57 % u diabetiků a o 60 % u nediabetiků (graf 2) [34]. Evolokumab signifikantně snížil KV-riziko u všech pacientů – s diabetem i bez diabetu: hazard ratio pro primární cíle studie byl u pacientů s DM, resp. bez DM 0,83 (95% CI 0,75–0,93;  $p = 0,0008$ ) a 0,87

**Graf 2 | Vliv léčby evolokumabem na LDL-cholesterolemii u diabetiků a nediabetiků ve studii FOURIER.**  
Upraveno podle [34]



(95% CI 0,79–0,96;  $p = 0,0052$ ), (P-interakce = 0,60). Nicméně vzhledem k vyššímu vstupnímu KV-riziku vykazovali pacienti s DM při léčbě evolokumabem vyšší absolutní snížení rizika ve srovnání s pacienty bez DM: 2,7 % (95% CI 0,7–4,8) vs 1,6 % (95% CI 0,1–3,2) pro primární cíle během 3 let léčby).

## Závěr

Diabetici představují skupinu pacientů s vysokým KV-rizikem, u kterých jsou při výběru vhodného hypolipidemika v prevenci KV-příhod statiny lékem první volby [35]. Výsledky studie IMPROVE-IT dále prokázaly, že u diabetiků aditivní léčba ezetimibem k již zavedené léčbě statinem dále sníží KV-riziko [36]. Další alternativou v kombinované hypolipidemické léčbě diabetiků se zvýšením triacylglycerolů a nízkým HDL-C jsou fibráty, nicméně v současné chvíli máme o jejich pozitivním vlivu při současné léčbě statiny omezené množství důkazů. Oproti tomu prokázaly inhibitory PCSK9 signifikantní účinnost ve snižování LDL-C také ve skupině diabetiků. A co je nejdůležitější, jak evolokumab, tak alirocumab mají potenciál snížit KV-mortalitu u pacientů s anamnézou předchozího KVO. Zda to platí i pro diabetiky v primární prevenci dosud nevíme, je třeba vyčkat na výsledky dalších studií. Do té doby představují inhibitory PCSK9 účinnou a bezpečnou léčebnou modalitu pro pacienty s komorbiditní familiární dyslipidemií, předchozím výskytem KV-příhod a s přetrvávající vysokou hladinou LDL-C přes maximální tolerovanou dávku statinu včetně diabetiků [37].

*Práce byla podporována výzkumnými projekty AZV ČR č. 17-31754A, 17-29241A, Progres Q40 LF UK Hradec Králové.*

## Literatura

- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257(16): 2176–2180.
- Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med* 75(3): 471–472.
- Tomkin G, Owens D. Diabetes and dyslipidemia: characterizing lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2017; 10: 333–343. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S115855>>.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa 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(4): 229–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>>.
- Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RAF et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(4): 906–916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00117.2003>>.
- Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2010; 211(2): 353–360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.028>>.
- Calanna S, Scicali R, Di Pino A et al. Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(6): 670–676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.01.013>>.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)>.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>>.
- Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer J-C et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the diabetes atherosclerosis intervention study (DAIS). *Circulation* 2003; 107(13): 1733–1737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000057982.50167.6E>>.
- Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276(11): 875–881.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators]. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117–125. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)>.
- Vrablik, M., Piřha, J., Bláha, V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *Vnitřní lékařství* 2018; 64(1): 9–16.
- Handelsman Y1, Lepor NE. PCSK9 Inhibitors in Lipid Management of Patients with Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk: A Review. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(13). pii: e008953. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.008953>>.
- Santos RD, Waters DD, Tarasenko L et al. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: The Lipid Treatment Assessment Project 2. *Atherosclerosis* 2012; 224(1): 150–153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.052>>.
- Abifadel M, Varret M, Rabes J-P et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34(2): 154–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng1161>>.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 407–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh236>>.
- Yue P, Averna M, Lin X et al. The c.43\_44insCTG variation in PCSK9 is associated with low plasma LDL-cholesterol in a Caucasian population. *Hum Mutat* 2006; 27(5): 460–466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/humu.20316>>.
- Cainzos-Achirica M, Martín SS, Cornell JE et al. PCSK9 inhibitors: a new era in lipid-lowering treatment? *Ann Intern Med* 2015; 163(1): 64–65. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M15-0920>>.
- Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015; 13: 123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0358-8>>.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>>.
- Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36(19): 1186–1194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv028>>.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9(6):758–769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>>.
- Scicali R, Di Pino A, Ferrari V et al. New treatment options for lipid lowering therapy in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2018; 55(3): 209–218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-017-1089-4>>.
- Leiter LA, Cariou B, Muller-Wieland D et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: the ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(12): 1781–1792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13114>>.

26. Ray KK, Leiter LA, Muller-Wieland D et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: the ODYSSEY DMDYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(6): 1479–1489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13257>>.
27. Schwartz, GG, Steg, PG, Hanotin, C et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.
28. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2018; 39(14): 1131–1143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx549>>.
29. Ray KK, Colhoun H, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and Diabetes—Prespecified Analyses of ODYSSEY OUTCOMES. *Diabetes* 2018; 67(Supplement 1). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db18-6-LB>>.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>>.
31. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(15): 1580–1590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.3608>>.
32. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(22): 2373–2384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>>.
33. Sattar N, Preiss D, Robinson JG et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(5): 403–410. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00003-6)>.
34. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): 941–950. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3)>.
35. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22(2): 233–240.
36. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the “high-intensity cholesterol-lowering therapy” strategy replace the “high-intensity statin therapy”? *Atherosclerosis* 2015; 240(1): 161–162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.002>>.
37. Santos RD. PCSK9 inhibition in type 2 diabetes: so far so good, but not there yet. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(5): 377–379. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00014-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00014-0)>.