

Makrovaskulární komplikace diabetes mellitus: důkazy pro prevenci a léčbu

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.,
Interní klinika FN v Motole a UK 2. LF

Cílem léčby diabetu je dosáhnout asymptomického stavu, snížit riziko komplikací a smrti v důsledku diabetu. Dosáhnout asymptomického stavu je se současnými možnostmi medicíny (u alespoň minimálně spolupracujícího pacienta) poměrně jednoduché. Snížit významně morbiditu ve vztahu ke specifickým komplikacím je také poměrně jednoduché, neboť závislost mezi rizikem komplikací a výškou hyperglykémie není lineární. Což znamená, že při základním zlepšení kompenzace u pacienta s vysokou hyperglykémií dosáhneme nejvyššího snížení rizika (vyjádřeno v absolutní hodnotě poklesu). K téměř dokonalému zamezení vzniku mikroangiopatických, specifických komplikací diabetu je třeba doáhnout normoglykémie. To je v reálné praxi obtížnější, neboť čím více se glykémie blíží normální hodnotě, tím více se do pořadí dostávají nežádoucí účinky léčby, a to zejména riziko hypoglykémie. Pro snížení rizika makrovaskulárních komplikací je třeba vedle terapie hyperglykémie intervenovat i hyperlipidémií (dyslipidémií) a hypertenzi. Výsledky klinických studií z poslední doby, které měly zejména ukázat další cestu ke snížení kardiovaskulárního rizika nepřinesly jednoznačné závěry.

1. Terapie hyperglykémie a riziko makrovaskulárních komplikací

Diabetes mellitus 2. typu je chronická, progresivní nemoc, jejíž konstantní konsekvencí jsou vaskulární komplikace. Existují jasné důkazy o vztahu glykémie (kompenzace diabetu) a rizika komplikací. Intervenční studie, které hodnotily efekt zlepšené kompenzace diabetu na snížení rizika makrovaskulárních komplikací však doposud přinesly inkonzistentní výsledky. Je třeba hledat odpověď na otázku, co je příčinou, že se nedaří jednoznačně prokázat přínos normalizace glykémie pro prevenci kardiovaskulárních komplikací, ačkoliv opačný vztah platí jednoznačně.

Populace pacientů s diabetem 2. typu je velmi heterogenní skupina nemocných, a to i z hlediska kardiovaskulárního rizika. Můžeme považovat za prokázané, že hyperglykémie je jedním z faktorů, které zodpovídají za časný rozvoj aterosklerózy (důkazem je incidence kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 1. typu v relativně nízkém věku). Hyperglykémie poškozují arteriální stěnu relativně pomalu, a zřejmě není hlavním faktorem, který u přítomné pokročilé aterosklerózy iniciuje ischemickou katastrofu z důvodu ruptury plátu. Pokud přijmeme tyto předpoklady, pak můžeme vyvodit, že riziko makrovaskulárních komplikací bude tím vyšší, čím déle trvá diabetes a čím vyšší je hyperglykémie (což je prokázano). Naopak, intervence hyperglykémie z hlediska snížení rizika kardiovaskulárních komplikací (infarktu myokardu a smrti z kardiovaskulárních příčin, resp. revaskularizace) může být neefektivnější zejména u osob, které ještě nemají aterosklerózu věnčitých tepen v pokročilém stádiu. To znamená, u mladších osob, u těch kterým diabetes netrvá dlouho, které jsou celkem dobře kompenzovány. K průkazu vlivu těsné kompenzace také potřebujeme dostatečně dlouhý čas intervence – nejméně 5 let (odpovídá statinovým studiím)

UKPDS

Posouzení vlivu snížení hyperglykémie respektive normalizace glykémie na incidenci ICHS a kardiovaskulární mortalitu byl jeden z hlavních cílů studie první velké studie u pacientů s diabetem 2. typu - UKPDS. V první fázi studie nebyl přímý důkaz pro význam snížení glykémie při snižování rizika ICHS přinesen, statisticky hodnocen, vliv na snížení rizika ICHS byl hraniční. Analýzou dat však bylo možné prokázat, že každé snížení glykohemoglobinu o 1 % (DCCT) sníží riziko infarktu myokardu o 14 %. V roce 2008 byly uveřejněny výsledky následného sledování, ve kterém byl jednoznačně prokázán přínos těsné kompenzace pro snížení rizika ICHS. Došlo k relativní redukci rizika náhlého úmrtí (o 9 %, $p = 0,04$), mikrovaskulárních komplikací (o 24 %, $p = 0,001$), infarktu myokardu (o 15 %, $p = 0,01$) a smrti z jiných příčin (13 %, $p = 0,0007$). Pacient s těsnou kompenzací se z hlediska rizika infarktu myokardu nachází tedy jednoznačně v mnohem příznivější situaci než pacient s trvale špatně kompenzovaným diabetem.

Studii UKPDS tak byly potvrzeny i výsledky dlouhodobého sledování pacientů ze studie DCCT, která poprvé prokázala v roce 1993, že intenzifikovaný režim léčby diabetes mellitus 1. typu (systém kombinující malé dávky rychle působícího inzulínu aplikované před jídlem s dlouhodobě účinným inzulínem jako náhradou bazální inzulínové sekrece) snižuje riziko vzniku a rychlost progresu mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie). Při dlouhodobém sledování, jehož výsledek byl zveřejněn v prosinci 2005 (studie EDIC), se ukázalo, že osoby, které byly lépe kompenzovány na intenzifikované léčbě inzulínem, mají i snížené dlouhodobé riziko kardiovaskulárních komplikací (snížení rizika pro kombinovaný výstupní ukazatel (IM, AP, CMP, smrt a revaskularizace) o 42 % ($p = 0,02$); snížení rizika pro IM, CMP a smrt o 57 % ($p = 0,02$).

ACCORD

Studie ACCORD byla provedena v USA a Kanady u 10 250 pacientů s diabetem 2. typu, převážně v ordinacích praktických lékařů. Studie hledala odpověď na přínos intenzivní terapie hyperglykémie, hypertenze a dyslipidémie.

Primárním ukazatelem byl pro část řešící význam intervence hyperglykémie první výskyt sdruženého ukazatele (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda). Tato však byla předčasně zastavena pro zvýšený výskyt úmrtí v intenzivně léčené větvi.

Průměrný věk pacientů byl 62,2 let, 61% muži, 35% mělo v anamnéze kardiovaskulární příhodu (podobně jako ADVANCE), průměrný BMI byl 32,2 kg/m², kuřáci 14%, trvání DM 10 let, průměrný vstupní glykovaný hemoglobin byl 8,3%. Pacienti tedy byli s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací. Podle protokolu, pokud nebyl glykovaný hemoglobin pod 6 %, a byla opakovaně nalezena glykémie nalačno vyšší než 5,6 mmol/l nebo postprandiální glykémie vyšší než 7,8 mmol/l, měla být v intenzivně intervenované větvi dále intenzifikována léčba (!).

V intenzivně léčené větvi se podařilo dosáhnout výrazného zlepšení kompenzace, již po třech měsících byl průměrný glykovaný hemoglobin 6,7 %(!), od prvního roku se po celou dobu sledování hodnota pohybovala okolo 6,4 %, což bylo významně méně než průměrných 7,5% ve větvi standardně léčené. Intenzivní léčba byla zatížena vyšší incidencí závažné hypoglykémie (10,5% vs. 3,5%), vyšším vzestupem hmotnosti (u 28% osob vs. 14% osob nárůst o 10 kg a více). Hypoglykémie byly monitorovány pouze závažné, v případě, že se objevily, byla terapie redukována..

V intenzivně léčené větvi se do doby zastavení studie vyskytlo více úmrtí (257 proti 203, $p = 0,04$), méně nefatálních infarktů myokardu (186 proti 235, $p = 0,004$), incidence

mozkových příhod byla stejná. Většina diference v celkovém počtu úmrtí byla způsobena náhlou smrtí z kardiovaskulárních příčin (rozdíl 25 případů). Přes tento vývoj je ve studii jednoznačná tendence k pozitivnímu vlivu intenzivní léčby na kompozitní výsledný ukazatel ve prospěch právě intenzivní léčby. Intenzivní terapie (snížení glykémie) bylo jednoznačně prospěšná z hlediska redukce rizika kardiovaskulárních komplikací u všech pacientů bez anamnézy předchozí kardiovaskulární příhody nebo u všech pacientů s lepší kompenzací při vstupu do studie (glykovaný hemoglobin pod 8%) .

Přestože záznamy o incidenci hypoglykémie se týkaly pouze závažných příhod, byla provedena velmi podrobná analýza vztahu mortality, primárního konečného ukazatele a hypoglykémie. Koncepce studie a její výsledky nedovolily jednoznačně potvrdit hypoglykémii jako riziko pro zvýšenou mortalitu, nicméně všechny nepřímé indicie pro tento vztah svědčí.

Problémem studie ACCORD byla špatná strategie léčby. Ta nebyla titrována na základě primárního vyhodnocení glykémie, ale glykovaného hemoglobinu. Data ze studie ACCORD neumožňují najít jednoznačné vysvětlení pro rozdíl v mortalitě. Je zvažován vliv změny léčby, rychlost poklesu glykémie, hypoglykémie, další faktory nezjištěné. Nicméně, s ohledem na údaje získané v dalších studiích, je velmi pravděpodobné, že normalizace glykémie není zodpovědná za zvýšený počet úmrtí. Naopak, je velmi pravděpodobné, že tato diference je způsobena zvýšenou incidencí zejména nerozpoznané hypoglykémie, která byla příčinou zvýšeného počtu náhlých úmrtí. Je tedy výsledek studie ACCORD přímým důsledkem nedokonalé léčby zatížené nežádoucím účinkem terapie (hypoglykémie), jejíž incidence roste se zlepšující se kompenzací.

ADVANCE

Studie ADVANCE byla koncipována jako randomizovaná, prospektivní, multicentrická a placebem kontrolovaná. Ve studii participovalo celkem 215 center ve 20 státech Evropy, Asie, Austrálie a Severní Ameriky. Do studie vstoupili pacienti s diabetem 2. typu, věk pacientů při vstupu do studie musel být 55 let a více, trvání diabetu minimálně 10 let. Pro zařazení museli mít nejméně jeden rizikový faktor pro rozvoj vaskulárních komplikací, nebo musela u nich být přítomna nejméně jedna mikrovaskulární či makrovaskulární komplikace diabetes mellitus.

Pacienti zařazení do studie byly randomizovány do dvou větví. V první, intenzivně intervenované, byla léčebná strategie zaměřena na dosažení hodnoty glykovaného hemoglobinu nižší nebo rovné 6,5%. V této větvi byl součástí léčby vždy gliklazid v tabletách s řízeným uvolňováním v dávce 30 – 120 mg denně (DIAPREL MR), nebylo povoleno použití jiné sulfonylurey. Naopak ve skupině se standardní terapií hyperglykémie bylo povoleno používání všech derivátů sulfonylurey, krom gliklazidu. Časování, výběr a dávkování všech ostatních léků bylo ponecháno na uvážení ošetřujícího lékaře.

Ve větvi léčené standardním způsobem, bylo cílem dosažení hodnoty glykovaného hemoglobinu definované standardy v příslušné zemi. Vyjma výše uvedeného gliklazidu MR byla léčba diabetu ponechána na úvaze ošetřujícímu lékaři.

Konečnými cíly studie byly kardiovaskulární komplikace. Primární endpoint byl složený ukazatel mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Makrovaskulární komplikace byly definovány jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální cévní mozková příhoda a nefatální infarkt myokardu. Mikrovaskulární komplikace byly definovány jako nově zjištěná či zhoršená nefropatie (mikroalbuminurie, proteinurie, zdvojnásobení sérového kreatininu, potřeba hemodialýzy), nebo retinopatie (vývoj proliferativní retinopatie, makulárního edému, slepoty, nebo potřeba fotokoagulace laserem). Dále byly stanoveny sekundární cíle, které se kryly většinou s jednotlivými vaskulárními příhodami.

Ve studii bylo randomizováno 11 140 pacientů, 5571 v větví s intenzivním terapeutickým režimem a 5569 ve větví se standardní léčbou. Základní charakteristiky obou souborů se nelišily. Průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu byla na začátku 7,5% a glykémie nalačno 8,5 mmol/l. Medián sledování byl 5,0 roků, na jeho konci byl průměrný glykovaný hemoglobin v intenzivně intervenované větví 6,5%, ve větví se standardní léčbou 7,3%. Na konci studie byl také mírně nižší průměrný systolický krevní tlak ve skupině intenzivně léčené (rozdíl o 1,6 mmHg). V intenzivně léčené větví bylo na konci studie 90% pacientů léčeno gliklazidem MR, 70,4% z nich mělo dávku 120 mg denně. Inzulínem bylo léčeno na konci studie 40,5% pacientů v intenzivně intervenované větví a 24,1% pacientů léčených standardně. Velmi dobré kompenzace (glykovaný hemoglobin pod 7%) dosáhlo v intenzivně léčené větví přes 80% pacientů. Mezi oběma větvemi nebyl rozdíl v léčbě statiny, antihypertenzivy a antiagregačními léky.

Během studie se vyskytla makrovaskulární či mikrovaskulární komplikace u 18,1% pacientů v intenzivně léčené větví a u 20,0% ve větví standardně léčené (HR 0,90; CI, 0,82-0,98; $p=0,01$). Rozdíl incidence byl statisticky vysoce významný ($p = 0,01$) a znamená, že intenzivní léčba uchránila jednoho z 52 léčených pacientů od vzniku komplikace, snížila relativní riziko vzniku příhody o 10%. Tento rozdíl byl způsobem nižší incidencí mikrovaskulárních komplikací, a to nefropatie (snížení relativního rizika o 21% / HR, 0,86; 95% CI, (0,77-0,97; $p=0,01$)). Intenzivní léčba snížila významně riziko vzniku incipientní nefropatie (nově vzniklé mikroalbuminurie o 9%, proteinurie o 30% rozdíl v incidenci makrovaskulárních komplikací nebyl mezi oběma větvemi statisticky významný. Během sledování zemřelo v intenzivně léčené větví 8,9% pacientů a ve standardně léčené větví 9,6% pacientů, rozdíl nebyl statisticky významný.

Intenzivní léčba přinesla podle očekávání mírné zvýšení rizika hypoglykémie (roční incidence závažných hypoglykemických příhod 0,7/100 osob proti 0,4/100 osob), nicméně právě hypoglykémii bylo v hodnocení studie věnována větší pozornost. Počet zaznamenaných hypoglykemií byl celkově relativně velmi malý. Ve skupině se standardní kompenzací byla roční průměrná incidence 0,4 příhody závažné hypoglykémie na 100 pacientů, ve skupině s těsnou kompenzací 0,7 příhody závažné hypoglykémie na 100 pacientů, což je třetinový výskyt oproti studii UKPDS, ale při mnohem těsnější kompenzací diabetu. Bez hypoglykémie během celé doby sledování bylo 47% pacientů ve skupině s těsnou kompenzací a 62% ve standardně léčené skupině.

Efekt intenzivní léčby založené na gliklazidu byl stejný v definovaných podskupinách podle pohlaví, věku, krevního tlaku, kompenzace

Design studie byl velmi blízký klinické praxi, terapeutické modality byly vybírány v souladu s lokálními standardy platícími v jednotlivých státech. Tato skutečnost činí výsledky studie ADVANCE významnými pro klinickou praxi, neboť lze oprávněně předpokládat, že při převodu výstupů studie do doporučení pro léčbu diabetu a jejich praktické aplikaci bude dosaženo stejně pozitivních výsledků.

Průkaz jasné redukce incidence nefropatie ve studii ADVANCE je významný zejména s ohledem na známou silnou asociaci ukazatelů renálního postižení a rizika vzniku závažných vaskulárních příhod, konečné fáze renálního onemocnění a úmrtí u pacientů s diabetem mellitem.

Ve studii ADVANCE snížila léčba založená na gliclazidu MR ve skupině těsné kompenzace glykémie hodnoty glykovaného hemoglobinu průměrně na 6,5 %. Tato strategie těsné kompenzace glykémie významně snížila primární kombinovaný cíl závažných makro- a mikrovaskulárních komplikací hlavně v důsledku významné redukce vzniku nefropatie. Nebylo prokázáno signifikantní snížení samostatně hodnocených závažných makrovaskulárních komplikací, byl však zaznamenán pozitivní trend ve prospěch strategie

těsné kompenzace glykémie (intenzivní léčba přinesla redukci relativního rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 12%).

VADT

Cílem studie VADT bylo zjistit vliv zlepšené kompenzace na kardiovaskulární komplikace (smrt z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, městnavé srdeční selhání, revaskularizace, amputace z důvodů ischemie) u pacientů s diabetem 2. typu. Studie byla koncipována jako prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie, do které bylo zařazeno 1791 pacientů s diabetem 2. typu a s vysokým rizikem cévních komplikací. Pacienti byly randomizováni do dvou větví, v jedné bylo cílem intenzivní intervence glykémie dosáhnout glykovaného hemoglobinu pod 6% (4,8 – 6%), ve druhé se standardně vedenou léčbou bylo cílem dosáhnout glykovaného hemoglobinu mezi 8 – 9 %. Průměrný věk účastníků byl $60,5 \pm 8,7$ roků, průměrný BMI byl 31 ± 4 kg/m², průměrný glykovaný hemoglobin při vstupu do studie byl $9,4 \pm 1,5$ %.

Terapie byla intenzifikována v postupných krocích, po základní léčbě metforminem nebo glibepridem, rosiglitazon, inzulin a další léčba až k dosažení cílových hodnot. V obou větvích byla stejným způsobem léčena hypertenze a intervenovány lipidy.

V obou větvích se zlepšila kompenzace diabetu, na konci sledování (průměrně 6 let) byl v intenzivně léčené větvi medián glykovaného hemoglobinu 6,9 %, u standardně intervenovaných pacientů 8,4 %.

Rozdíl v incidenci kardiovaskulárních příhod (primární ukazatel) byl nalezen, nedosáhl však statistické významnosti (incidence během 6 let ve standardně léčené větvi byla 29,3% a v intenzivně léčené větvi 25,9%; $p = 0,11$). Statisticky významně predikovaly první kardiovaskulární příhodu věk, trvání diabetu, předchozí léčba inzulinem, krevní tlak, kompenzace diabetu ($p = 0,03!$), LDL ($p = 0,03$) i HDL cholesterol a samozřejmě anamnéza předchozí kardiovaskulární příhody při vstupu do studie. Pokud byl vyhodnocen celý průběh sledování, tak byl vliv kompenzace mnohem zřetelnější, ale také se prokázal vliv hypoglykémie jako rizikového faktoru pro vznik první kardiovaskulární příhody. Hypoglykémie také zvyšovala velmi významně riziko smrti z kardiovaskulárních příčin v celém souboru, celkové riziko smrti v souboru standardně léčených pacientů,

Délka trvání diabetu byla pozitivním prediktorem rizika kardiovaskulární příhody, nicméně, u pacientů s krátkou dobou trvání byl nalezen ochranný vliv intenzivní léčby ve vztahu k riziku kardiovaskulární příhody.

VADT neprokázala pozitivní vliv intenzivní léčby hyperglykémie na kardiovaskulární riziko v celém souboru. Avšak, u osob s relativně krátkou dobou trvání diabetu (do 10 let) a s minimálním postižením koronárních tepen je přínos intenzivní léčby hyperglykémie zřetelný a statisticky významný. Hypoglykémie, jako nežádoucí důsledek léčby, zvyšuje prokazatelně riziko náhlé smrti a kardiovaskulárních příhod.

Významné výsledky přinesla podstudie VADT s názvem RACED (Risk Factors, Atherosclerosis and Clinical Events in Type 2 Diabetes), která hodnotila prediktivní význam kalciového indexu (CAC/AAC) pro pacienty. Prokázala, že existuje vztah mezi CAC/AAC a rizikem kardiovaskulární příhody, tento vztah je kontinuální a není závislý na přítomnosti ostatních klasických rizikových faktorů, z hlediska definice magnitudy rizika je silnější, než přítomnost či nepřítomnost koronární příhody v anamnéze. Proto kalciový index identifikuje s vysokou přesností osoby s vysokým (nebo naopak velmi nízkým) rizikem kardiovaskulární příhody. U osob, které měly nízký index při vstupu do studie, byl intenzivní terapií hyperglykémie dosaženo významné snížení kardiovaskulárního rizika, u osob, u nichž byl při vstupu do studie tento index již vysoký, nebyl vliv intenzivní léčby diabetu prokazatelný. Impakt intenzivní léčby je ohromující. Rozdělíme – li celý soubor do kvartilů podle

kalciového indexu, pak v kvartilu s nejnižším indexem byla incidence kardiovaskulárních příhod během sledování ve skupině standardně léčené 16% a ve skupině léčené intenzivně 1% (vyjádřeno relativním rozdílem intenzivní léčby glykémie snižuje riziko o **94%!!**), ve druhém kvartilu bylo zaznamenáno 20% příhod proti 5% v intenzivně léčebné skupině. Dále intenzita CT nálezu kalcifikace koronárních tepen korelovala s incidencí infarktu myokardu (HR = 1,4 – 2,9).

Za nejdůležitější považují zjištění o riziku, které vyplývá z hypoglykémie. Významný rozdíl v přínosu intenzivní léčby pro prevenci kardiovaskulárních příhod u osob lišících se postižením koronárních tepen je zásadním zjištěním, které nutně musí implikovat přehodnocení celé terapeutické strategie diferencované podle individuálního rizika pacienta.

Riziko makrovaskulárních komplikací a intenzivní terapie diabetu

Hypoglykémie byla doposud vnímána zejména jako překážka, která brání dosažení těsné kompenzace. Data, která vyplývají z velkých diabetologických studií, však ukazují ještě jiné, a velmi závažné nebezpečí. Vyšší incidence (riziko) hypoglykémie znamená vyšší riziko smrti. Vyhnout se mu lze pouze racionálním vedením terapie (pozdolná kompenzace podle glykémie nalačno a postprandiálně, ne pouze podle glykovaného hemoglobinu), využitím terapie snižující riziko vzniku hypoglykémie (metformin, glitazony, inkretinová léčba, bazální inzulín resp, inzulínová analoga, gliklazid). Přesto však také může teoreticky nastat situace, kdy přínos těsné kompenzace pro snížení rizika vzniku kardiovaskulárních příhod je vyvážen nepříznivým dopadem zvýšené incidence hypoglykémii s následným zvýšením rizika smrti.

Výsledný sumární výstup ze studií UKPDS, ADVANCE, ACCORD a VADT tak může být vyjádřen i následovně.

Intenzivní léčbou je možno dlouhodobě zlepšit kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu. Z důvodu progresu nemoci je třeba extenzivní terapie antidiabetickými léky. Léčba musí být vedena s rozmyslem a postupnou titrací podle glykémie k cílovým hodnotám, které musí být stanoveny individuálně (podle věku, délky trvání nemoci, přítomných komplikací mikro i makrovaskulárních, riziku hypoglykémie a přítomnosti rizikových faktorů). U jedinců mladších, s kratší dobou trvání diabetu (do 10 let), můžeme očekávat, že normalizace glykémie dobře vedenou a bezpečnou léčbou sníží i kardiovaskulární riziko. Naopak, u osob s pokročilými změnami na věnčitých tepnách, s dlouhým trváním diabetu, může zvýšené riziko hypoglykémie vyplývající z intenzivní léčby vést ke zvýšenému riziku úmrtí. Proto, zejména u těchto osob, je nutno volit individuální cíle léčby a vybírat takovou terapii, která minimalizuje riziko hypoglykémie.

V posledních letech bylo zveřejněno několik metaanalýz, které potvrzují výsledky studie UKPDS – zlepšení kompenzace diabetu je cestou ke snížení rizika ICHS a ke snížení mortality.

2. Léčba hypertenze u diabetu 2. typu

Z klinického hlediska je propojení hypertenze a diabetu 2. typu závažným fenoménem. Znám je již řadu desetiletí, nicméně až teprve v poslední době je intenzivně studován. Toto má dva základní důvody. Ukázalo se, že hypertenze je prokazatelně spojena u diabetiků s časným rozvojem makrovaskulárních, aterosklerotických komplikací, zvýšenou incidencí srdečního selhání a rozvojem a progresí mikroangiopatických komplikací (zejména neuropatie diabetické a retinopatie diabetické). Druhým zásadním popudem pro intenzivní studium problematiky hypertenze u diabetiků 2. typu bylo to, že medicína dostala konečně

do rukou celou škálu léků, které byly nejen účinné v léčbě hypertenze, ale zejména prosty závažnějších nežádoucích účinků, tudíž bezpečné a v běžné klinické praxi dobře užitelné.

Hypertenze je u nemocných s diabetem 2. typu více než 2x častější, než u nediabetiků. Relativní mortalita na kardiovaskulární nemoci je u diabetiků s nedůsledně korigovanou hypertenzí 4 – 6x vyšší, než u diabetiků bez hypertenze. Hypertenze a diabetes 2. typu jsou nyní považovány za klinické projevy metabolického syndromu. Z tohoto pohledu nepřekvapí, že až v 80% případů předchází tzv. esenciální hypertenze manifestaci diabetu 2. typu.

UKPDS studie přinesla vedle jiných poznatků zásadní zjištění významné pro strategii léčby hypertenze u diabetiků 2. typu. Důsledná léčba hypertenze snižuje významně mortalitu (rozdíl v mortalitě mezi intenzivněji léčenou skupinou a skupinou s méně intenzivně korigovanou hypertenzí se blížil 15%), také však významně riziko cévní mozkové příhody, mikrovaskulárních komplikací (nově retinopatie!). Snad z hlediska stanovení praktické strategie pro léčbu hypertenze u diabetiků 2. typu byla významnější další zjištění. Byla prokázána přímá korelace mezi systolickým tlakem krevním a rizikem komplikací na jedné straně a nebyla prokázána prahová hodnota krevního tlaku pro snížení tohoto rizika na straně druhé. Jinými slovy, UKPDS studie naznačila, že ideálním cílovým krevním tlakem při léčbě hypertenze u diabetika 2. typu je normotenze.

Nicméně, předpokládá se, že křivka popisující vztah mezi mortalitou a výškou krevního tlaku má tvar J. Tedy, se snižujícím se krevním tlakem klesá riziko smrti do určitého bodu, při dalším snižování se rizik smrti zvyšuje. Je to celkem logické, protože určité natlakování krevního řečiště potřebuje organismus k životu. Do uveřejnění výsledků studie ACCORD nebyla zcela jasné, kde ale leží hodnota krevního tlaku, jež je bodem inverze vztahu. V tomto bodě se prospěch z terapie zvrátí v dosti významný neprospěch. Snížení krevního tlaku pod normu, jako cíl terapie diabetu, je celkem ambiciozní cíl s jistě špatně předpověditelným efektem.

ACCORD

Druhá část výše popsané studie ACCORD hodnotila vliv intenzivní terapie hypertenze s cílem udržení systolického krevního tlaku pod 120 mmHg. Studie neprokázala, že by bylo přínosem pro pacienty s diabetem 2. typu cílit hodnoty krevního tlaku až pod systolu 120 mmHg z hlediska mortality. Možná jsme svědky opět stejné situace, jaká je v léčbě hyperglykémie – snížit ji přesně na normu je těžké, ale snížit ji na normu tak, aby nedošlo ke vzniku hypoglykémie, která pacienty může i zabít, je opravdu, ale opravdu velmi těžké – shodné konstatování, zdá se, platí i pro léčbu hypertenze.

Vraťme se k prvotnímu smyslu terapie hypertenze - ačkoliv se vědělo dlouho, že hypertenze se asociuje s riziky řady chorob, terapie hypertenze přinesla význam zejména a hlavně ve snížení rizika cévních mozkových příhod. V tomto směru ACCORD neklamal. Intenzivní terapie přinesla snížení rizika všech stejně jako nefatálních mozkových příhod. K zabránění jedné příhody je nutno léčit 89 pacientů intenzivně po 5 let. Nevím, jestli při komentování výsledků studie nebylo zapomenuto, na hlavní smysl snižování hypertenze.

Riziko komplikací diabetu a terapie hypertenze

Podle mého soudu, rozumný cíl je snížit krevní tlak na hodnoty stanovené u každého pacienta individuálně, přičemž je třeba mít na vědomí, že nejvyšší prospěch přináší dosažení hodnot pod 130/80. Pro další snižování je třeba vážit mnoho okolností, včetně věku nemocného, jeho tolerance terapie a samozřejmě také jeho schopnost dodržovat alespoň základní principy životosprávy.

3. Léčba hyperlipidémie a dyslipidémie u diabetu

Podle některých údajů až 75% nemocných s diabetes mellitus 2. typu umírá v důsledku kardiovaskulárních komplikací, prevalence ischemické choroby srdeční je u diabetiků vyšší než v ostatní populaci (údaje jsou nepřesné, odhaduje se na 25 – 35%), klinická manifestace nastupuje v mladším věku, průběh je komplikovaný a typické je multisegmentální postižení věnčitých tepen. Riziko ischemické choroby srdeční u diabetiků je tak vysoké, že u neléčených je shodné s nediabetiky v sekundární prevenci. Riziko infarktu myokardu je u diabetika přibližně 4x vyšší, než u nediabetika, pokud má diabetik hypertenzi, toto riziko může být až 6x vyšší.

Cholesterol je považován za jeden z hlavních rizikových faktorů rozvoje ICHS v obecné populaci, nicméně po dlouhou dobu vládly rozpaky nad otázkou, jaké vlastně jsou příčinné souvislosti mezi aterosklerózou a diabetem, jestliže průměrné hladiny cholesterolu v séru jsou u diabetiků blízké nediabetické populaci. I když ani v současnosti nemůžeme považovat všechny vztahy za plně objasněné, popsání a odhalení, lze shrnout, že zejména diabetes 2. typu je provázen celou řadou měřitelných odchylek, které zvyšují pravděpodobnost rozvoje aterosklerózy. Společným jmenovatelem je pak zejména přítomnost inzulínové rezistence.

Heart protection study

Klinická studie Oxfordské univerzity s názvem Heart Protection Study (7), do níž bylo zařazeno 20 536 osob (z toho 5 963 diabetiků), byla koncipována jako multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná. Osoby zařazené do studie vykazovaly vysoké riziko vzniku komplikací aterosklerózy (stav po infarktu myokardu, tranzitní ischemická ataka, hypertenze, ischemická choroba dolních končetin, diabetes mellitus), byly ve věku 40 – 80 let. Průměrné sledování bylo téměř 6 let.

Účastníci studie byli léčeni jedním ze čtyř způsobů – simvastatinem 40 mg denně či placebem. Hlavním cílem studie bylo prokázat, zdali léčba 40 mg simvastatinu (ZOCOR[®]) ovlivní mortalitu a morbiditu zejména na kardiovaskulární nemoci u osob s vysokým rizikem těchto komplikací bez ohledu na hodnoty celkového cholesterolu, a to jak v primární, tak i v sekundární prevenci.

Celkově bylo do studie zařazeno 5 963 pacientů s diabetem (věk 40 – 80 let), z nichž (stejně jako u nediabetiků) část měla již známou diagnózu ischemické choroby srdeční, část byla bez klinických známek komplikací aterosklerózy. 615 (10%) z celého počtu mělo diabetes 1. typu, ostatní diabetes 2. typu. Diabetici byli lehce obéznější, mladší a měli lehce nižší (!) hladiny celkového a LDL cholesterolu, lehce vyšší koncentraci triacylglycerolů v séru ve srovnání s nediabetickou populací. 40 mg simvastatinu v denní dávce snížilo průměrně LDL cholesterol o 1,5 mmol/l.

Ve skupině diabetiků léčené simvastatinem došlo k vysoce statisticky významné 27% redukci incidence prvního infarktu myokardu a smrti z koronárních příčin (snížení koronární mortality o 20% a prvního infarktu myokardu o 37%). Incidence primární revaskularizace se snížila o 24% ve skupině léčených simvastatinem. Taktéž skupině diabetiků léčených simvastatinem došlo ke snížení incidence první nefatální a fatální CMP o 25%.

Snížení LDL cholesterolu o 1 mmol/l po dobu trvání studie bylo provázeno snížením incidence koronárních příhod o 25% ve skupině diabetiků bez ischemické choroby srdeční při vstupu do studie. U celé skupiny pacientů s diabetem došlo po léčbě ke snížení rizika tzv. velké kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, cévní příhoda mozková, revaskularizace) o 24%. Celkově byly pozitivní efekty léčby simvastatinem shodné s populací nediabetiků.

Efekt léčby u diabetiků nebyl závislý na pohlaví, věku, kreatininémii, léčbě hypertenze a hmotnosti. Velmi zajímavá je skutečnost, že efekt léčby nebyl závislý na typu diabetu, době trvání diabetu, a vstupní úrovni kompenzace diabetu (stejně výsledky u nemocných s HbA1c pod 7% a nad 7%).

HPS tak jednoznačně ukázala, že naprostá většina nemocných s diabetem může mít velký prospěch z léčby simvastatinem (statiny obecně). Nicméně, i při terapii statiny zůstává kardiovaskulární riziko pacientů s diabetem vyšší, než odpovídající riziko u nediabetiků. Čím dál tím více se upírá pozornost k ovlivnění tohoto tzv. residuálního rizika. Proto se v r. 2010 upírala pozornost do Atlanty, kde byly uveřejněny výsledky studie ACCORD lipid. Fibráty mají totiž smutný osud. Vlastně, doposud neexistuje jediná, dostatečně velká studie, která by testovala jejich význam u pacientů, u nichž jsou v první řadě indikováni. To jsou ti, kteří mají primárně vysoké triglyceridy a nízký HDL cholesterol. To jsou ti, kteří mají inzulínovou rezistenci takové míře, že mají vysoké kardiovaskulární riziko. U těchto nemocných sice terapie statiny přináší významný efekt, ale residuální riziko, je stále relativně vysoké. Studie FIELD byla provedena se špatným designem, vstupní kritéria splnili i ti nemocní, které by soudný diabetolog fibráty neléčil. Také potenciální přínos fenofibrátu byl prokázán pouze u těch, u nichž byly typické známky diabetické dyslipidémie. To ponechám stranou umělého zkrácení výsledků diferencovaným použitím statinů v dvou léčebných větvích, které bez adjustace znemožnili seriózní hodnocení výsledků.

ACCORD Lipid

Tato část studie ACCORD hodnotila proti sobě terapii statinem a kombinovanou terapii statin s fenofibrátem. V riziku velkých kardiovaskulárních příhod nebylo v obou větvích rozdílu. Pouze u předem definované skupiny osob s typickou diabetickou dyslipidémií (vysoké triacylglyceroly a nízký HDL cholesterol) bylo prokázáno snížení kardiovaskulárního rizika při terapii kombinací fibrát/statin.

Ve studii ACCORD se prokázalo, že u jiné, než výše definované populace nemá léčba fenofibrátem valný význam. Naopak u dobře indikovaných pacientů by mohlo přidání fenofibrátu ke statinu ovlivnit významně prognózu pacientů v pozitivním smyslu.

Léčba hyperlipidémie a dyslipidémie v prevenci komplikací

Z obecného pohledu – léky mají dostávat ti, kteří z terapie mají prokazatelný a největší prospěch, je přínos studie ACCORD nebyvalý. Studie ACCORD prokázala (predefinovaná analýza!!), že ve správné indikaci je přínos kombinace simvastatin/fenofibrát velký.

4. Postprandiální glykémie a kardiovaskulární riziko

Studie NAVIGATOR byla velkolepým projektem, do kterého byl zahrnut soubor 9306 pacientů s porušenou glukózovou tolerancí, randomizovaně rozdělený na dvě skupiny, v jedné k intervenci pozžit nateglinid (rychlý sekretagog). Cílem terapie bylo snížení postprandiální glykémie, cílem studie měl být důkaz, že tato terapie sníží riziko nově vzniklého diabetu a riziko kardiovaskulárních komplikací. Randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená studie ale neprokázala nic.

Myšlenka stojící u studie NAVIGATOR je celkem srozumitelná a logická. Jestliže je postprandiální glykémie významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární příhody a současně jestliže u většiny pacientů se zvyšuje postprandiální glykémie významně při přechodu z porušené glukózové tolerance do diabetu, je pravděpodobné, že ovlivnění postprandiální glykémie sníží počet nemocných u nichž se vyvine diabetes a ještě se sníží

riziko kardiovaskulárních příhod. Podobný výsledek byl získán ve studii STOP NIDDM, kde byla jako intervence použita akarbóza.

Nicméně, výsledek studie NAVIGATOR, který byl uveřejněn v březnu 2010 přinesl jisté zklamání. Vliv léčby nateglinidem u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí na riziko vzniku diabetu nebyl prokázán, a nebyl prokázán ani vliv nateglinidu na riziko kardiovaskulárních příhod (standardní sumární hlavní ukazatel – smrt, cévní mozkové příhody, akutní infarkt myokardu). Tento výsledek nutně vyvolává řadu otázek. Odpověď na ně však může být pouze jistou mírou spekulace.

Osoby léčené nateglinidem měly proti těm na placebo po celou dobu průběhu sledování lehce nižší glykémii postprandiální. rozdíl však neovlivnil riziko manifestace diabetu. Léčení nateglinidem měli vyšší hmotnost, a větší objem pasu (přímý důsledek terapie). Možná tato skutečnost ovlivnila progresi do diabetu. Sklon křivek popisujících průběh postprandiální glykémie je v obou větvích stejný, je naprosto shodný s průběhem křivek ve studii UKPDS. Což znamená, že nateglinid pouze mírně posunul průměrnou postprandiální glykémii níže, ale nezabránil úbytku sekrece inzulínu. Avšak osoby na placebo měli postprandiální glykémii ještě nižší, což autoři vysvětlují jako důsledek metodiky, kdy v den provedení oGTT byla ráno dávka nateglinidu vynechána. Jako důkaz udávají konečný rozdíl v vykovaném hemoglobinu, který byl nižší u osob léčených nateglinidem. Tyto však také měli nižší glykémii nalačno.

Postprandiální hyperglykémie je důsledek nejen selhávající sekrece inzulínu, ale také důsledek inzulínové rezistence (periferních tkání i jaterních buněk). Nateglinid řeší pouze jednu část problému. Navíc, nedovede patrně snížit rychlost ubývání sekrece inzulínu (křivky vzestupu postprandiální glykémie jsou souběžné, takže asi také neurychluje apoptózu B buněk, na rozdíl od glibenklamidu). Snížit riziko diabetu mohou zejména takové postupy a intervence, které ovlivní inzulínovou rezistenci (průkazy jsou pro rosiglitazon, orlistat, ACE inhibitory), anebo sníží celkovou zátěž glukózou (průkaz pro akarbózu). Pouhé zvýšení sekrece inzulínu asi nestačí. Vycházím ovšem z předpokladu, že v mezidobí mezi kontrolními oGTT měli osoby léčené nateglinidem postprandiální glykémii nižší než osoby na placebo. To ale není ovšem jisté, protože v mezidobí nebyly postprandiální glykémie měřeny.

Tato studie jistě může zpochybnit tezi o rizikovosti postprandiální glykémie. Je třeba však připomenout, že rozdíl v kardiovaskulárním riziku je dán v první řadě absolutní výškou postprandiální glykémie. Ve studii NAVIGATOR byl rozdíl mezi větvemi malý. Postprandiální hyperglykémie může být pouze známkou rizikového metabolismu, který její izolované snížení neřeší. Že byla po celou dobu postprandiální glykémie nižší v intervenované větvi předpokládáme, ale nevíme. Proč léčba snižující zejména postprandiální glykémii nebyla efektivní skutečně nelze vůbec říci.

5. Závěr

Citované resp. komentované studie přinesly méně poznatků a zásadních sdělení, než bylo očekáváno. Avšak v současnosti je již poměrně obtížné získat významné a překvapivé efekty. Výsledky základní terapie se jednoznačně projevují i v populaci tak rizikové, jako jsou pacienti s diabetem 2. typu, jejíž obecné kardiovaskulární riziko je i při běžných standardních metodách terapie takto významně potlačeno. Proto přínos nových intervencí se mnohem složitěji prokazuje, a proto, dle mého názoru, bude tato nová a intenzivní terapie přínosná zejména při dobře individuálně navržené léčbě, která, krom jiného, zohledňuje individuální riziko pacienta.

Časnou identifikací osob s porušenou glukózovou tolerancí a jejich sledování se podaří zavést farmakologickou léčbu ihned v počátku vzniku diabetes mellitus 2. typu, od začátku vzniku onemocnění tak může být udržována normoglykémie. Pokud od začátku

využijeme možnosti farmakoterapie, která nezvyšuje riziko hypoglykémie (metformin, glitazony, inkretinová léčba, orlistat), nebo pouze minimálně (gliklazid), vyhneme se jejím nežádoucím dopadům. Jsou doposud u pacientů s diabetem 2. typu podceňovány, ale jsou zásadní pro osud nemocného. Hypoglykémie zvyšuje riziko přejídání a přírůstku hmotnosti, snižuje komplianci pacienta, a zvyšuje riziko náhlé kardiovaskulární příhody.

Terapie musí být individualizovaná podle individuálně stanovených cílů. Podle výsledků prospektivních studií (DCCT/EDIC, Kumamoto, STENO II) je zřejmé, že prospěch s normalizace glykémie, resp. přínos těsné kompenzace diabetu se objeví až s odstupem více let. Tato skutečnost implikuje dva zásadní klinické výstupy: snaha o skutečně těsnou kompenzaci diabetu má smysl tam, kde očekávaná délka života pacienta odpovídá době, která je potřebná, aby se projevila přínos intenzivní léčby (toto však platí také pro intervenci hyperlipidémie, krevního tlaku). Naopak, pokud je pacient obecně zatížen vysokým rizikem jakýchkoliv komplikací, které omezují délku života, je namísto stanovení individuálních cílů léčby. Současně, se znalostí nových výsledků studií ADVANCE, ACCORD a VADT je zřejmé, že bude nutno zohlednit mnohem podrobněji individuální kardiovaskulární riziko pro daného pacienta i na základě jiných, než pouze standardních ukazatelů (věk, kouření, LDL cholesterol). Stratifikace pacientů podle rizika a současně podle možnosti dosáhnout intenzivní léčbou pozitivního přínosu tak musí být základním krokem v začátku léčby diabetu 2. typu.

Trvalým předmětem diskuze zůstane vliv intenzivní léčby hyperglykémie na celkovou mortalitu pacientů. Výsledky citovaných a komentovaných studií jednoznačně výsledky nepřinesly. Je třeba připomenout, že významný podíl na celkovém snížení mortality pacientů s diabetem mají terapie zejména hypertenze a dyslipidémie/hyperlipidémie. Nicméně, epidemiologické důkazy svědčí pro to, že také snížení glykémie na hodnoty blízké se zdravým osobám, má vliv na mortalitu. Pokud metaanalyticky propojíme populace studie UKPDS a ADVANCE, zjistíme, že vliv intenzivní léčby na mortalitu je statisticky hraniční (HR 0,93, interval spolehlivosti 0,85; 1,02).

Protože je diabetes 2. typu heterogenním onemocněním, a protože můžeme intervenci diabetu nyní vybírat i na základě patofyziologických kritérií, je jistě racionální postulace požadavku na přísně individualizovanou volbu terapie. Známy konsenzus pro léčbu diabetu 2. typu je určen k obecnému užití v ordinaci praktického lékaře. V ČR nemůžeme usotoupit od požadavku, aby odborník individualizoval léčbu podle profilu pacienta (v souladu s obecnými principy, které jsou zakotveny ve standardech). Současně se ukazuje, že pro osud nemocného je velmi důležitý právě způsob léčby (rozhodnutí o taktice a strategii) právě na začátku onemocnění, ihned po jeho diagnostice. Proto, paradoxně, do rukou odborníka (diabetologa) by se měl dostat zejména pacient tzv. „lehký“ (s mírnou hyperglykémií, bez komplikací).

Jestliže potenciál perorálních antidiabetik je u osob se stejným vstupním glykovaným hemoglobinem přibližně stejný, pak se při jejich výběru stává velmi významným hlediskem riziko nežádoucích účinků, z nichž se do popředí dostává riziko hypoglykémie. Z tohoto pohledu jsou jistě přínosem nové třídy léků (inkretinová terapie, inhibitory DPP IV, agonisté receptoru pro GLP 1). Není žádného důvodu proč měnit cíle léčby diabetu, je ale důvod, proč ze stávající léčby vybírat tu, která zatíží pacienty nejnižším rizikem hypoglykemických příhod.

Pozn. Všechny hodnoty glykovaného hemoglobinu v kapitole klinické studie jsou uvedeny v kalibraci DCCT. Pro přepočítání viz www.diab.cz

Literatura

1. Abaira, C. et al.: Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim analysis. *Diab Obes Metab* 2008;
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545 – 59
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Glycemia treatment strategies in the the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 34i – 43i Suppl
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21i – 33i Suppl
5. Holman RR, et al. 10-year follow up of intensive glucose control in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:285-298
6. Ray KK, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcome and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.
7. Godberg RB, Melies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E.: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98: 2513-2519.
8. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without previous myocardial infarction implications treatment of hyperlipidemia in diabetic subjects without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234
9. Pyörälä K, Pederson TR, Kiekshus J, Faergeman O., Olson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-620
10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
11. The ADVANCE Collaboration Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.
12. Settler CH, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomised trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27–38.
13. ÚZIS, ročenka, www.uzis.cz
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

- complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998; 317:713-720.
 18. MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastation in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-2016.
 19. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357
 20. MRC/BHF. High Protection Study of cholesterol lowering with simvastation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.