

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék

# Lipidológiai megfontolások 2-es típusú diabetesben\*

Bajnok László dr.

\* A szerkesztőbizottság felkérésére készített kézirat

## Összefoglalás

2-es típusú diabetesben általában egyéb tényezőktől függetlenül is kell sztatint. A különbség az irányelvek között lényegében az, hogy a konzervatívabbnak tekinthető álláspontok szerint ez az esetek nagy részét, míg a legátfogóbb nemzetközi ajánlások szerint ez (csaknem) minden esetet érint és intenzív formában. Ha monoterápia nem elegendő a célértékhez, ezetimibkombináció jön szóba. Ehhez képest, becslések szerint nálunk a cukorbeteg kevesebb mint fele részesül a sztatinok áldásaiban, és ráadásul a dobozforgalmi adatok csökkenő tendenciát mutatnak. A koleszterincsökkentő-ellenes közhangulat a hatást lekicsinyli, extrém formában egészében elvitatja, míg a kockázatokat durván felnagyítja, extrém formában fiktíven kredálja. A sztatintolerancia 1) nem bizonyítottan szer- vagy dóziszfüggő; 2) gyakrabban nem magával a sztatinnal kapcsolatos, hanem nocebohatással; 3) állhatatossággal általában legyőzhető az életminőség megőrzésével. Mindent meg kell tennünk a gyógyszeresedési együttműködés javításáért is, kinek-kinek a saját területén.

■ **Kulcsszavak:** koleszterinszint-csökkentés, lipidológia, cardiovascularis kockázat, kockázat/haszon arány, irányelvek

## Lipidological considerations in type 2 diabetes

**Summary.** In type 2 diabetes, statins are usually needed independently of other factors. The difference between the guidelines is essentially that this involves either most of these cases, according to the more conservative recommendations, or (almost) all cases and in intensive forms, according to the mainstream international ones. If monotherapy is insufficient reaching target, a combination with ezetimibe may be considered. Compared to this, it is estimated that less than half of the diabetics benefit from the statins' blessings at us and, in addition, the box selling data show a downward trend. The public anti-cholesterol-lowering misconceptions abate the effect, even extrudes it in extreme form altogether, while magnifying the risks roughly to extreme, even fictitiously creates extreme. Statin intolerance 1) is not proven to be drug or dose-dependent; 2) more often not related to the statin itself, instead due to nocebo effect; 3) can be overcome with persistence meantime preserving the quality of life. Everything should be done by everyone in their own area to improve adherence to medication.

■ **Key words:** cholesterol lowering, lipidology, cardiovascular risk, risk / benefit ratio, guidelines

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (Nº5) 265–271. 2018. december

DOI: 10.24121/dh.2018.15

## Rövidítések

**CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **LDL-C:** alacsony sűrűségű koleszterin (low density cholesterol); **MKKK:** Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia; **Tg:** triglicerid

**A**csakis 2-es típusú, manifest cardiovascularis betegségtől mentes diabeteses betegekben végzett CARDS (Primary

prevention of Cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) azt igazolta, hogy

már 10 mg atorvasztatin is 37% körüli (95%-os CI: 52–17%) cardiovascularis kockázatsökkentésre képes.<sup>1</sup> Ehhez hasonló lett a 40 mg szimvasztatinnal végzett, szintén brit, nagyszabású HPS (Heart Protection Study) primer prevenció diabeteses alcsoportvizsgálatának az eredménye is: a major cardiovascularis események 33%-os (95%-os CI: 17–46%) csökkenése mutatkozott, és alig szerényebb (27%-os; 95%-os CI: 13–40%), ha az LDL-C „normális” (3 mmol/l alatti) volt.<sup>2</sup> A stabil koronáriabetegyek bevonásával végzett Treating New Targets (TNT) tanulmányban pedig 80 mg atorvasztatin a 10 mg-hoz képest 22%-os előnyt biztosított,<sup>3</sup> a metabolikus szindrómás alcsoportban pedig ennél is nagyobb mértékűt.<sup>4</sup> A sztatinos vizsgálatok metaanalízise olyan robusztus rizikócsökkentő hatást jelez,<sup>5</sup> mint amelyet antihipertenzív kezeléssel lehet elérni (azzal a különbséggel, hogy az utóbbi csak hypertonia esetén hatékony cardiovascularis preventív módszer, míg a sztatin nemcsak hypercholesterinaemiában), és ez meggyőzőbb, mint a glikémiás kontroll vagy a primer prevencióban alkalmazott thrombocytáaggregáció-gátlás macrovascularis hatása. Ennek ellenére a gyógyszerek mostohagyermek a sztatin, az ipari méretű álhírgyártás egyik bűnbakja. A tévhitekkel szembeni tudományos érvelés vesztésre ítélt magyarázkodásnak tűnik, egy véleménynek a sok közül. A koleszterincsökkentő-ellenesek nézetei viszont óhatatlanul nagyobb teret kapnak, hiszen a vélemény szabad, és a jelenség lényegi eleme az egyszerűbben gondolkodók tudománnyal szembeni lázadása. Mindent meg kell tennünk a gyógyszer-szedési együttműködés javításáért is, kinek-kinek a saját területén.

## 2-es típusú diabetesesek koleszterincsökkentése az irányelvekben

A diabetesesek cardiovascularis kockázat szerinti megkülönböztetése az európai prevenció irányelvben főleg (ha nem kizárólag) az (atherogen) lipidcélértékek szempontjából bír valódi jelentőséggel. Az európai lipidcélértékeket az 1. táblázatban tüntettük fel.<sup>6,7</sup>

Ha a triglicerid (Tg) emelkedett, a számolt LDL-C helyett a koleszterin és HDL-C különbségéből képzett másik atherogen lipidszint-paraméter, a non-HDL-C használata célszerű (4,5 feletti Tg-nél már egyáltalán nem számolandó az LDL-C). Ha a Tg <4,5 (de még jobb, ha <2,3) mmol/l, az LDL-C Friedewald szerint számítható (és számítandó): a non-HDL-C-ből a Tg 45%-át levonjuk.<sup>7</sup>

Az Európai Kardiológiai Társaság égisze alatt megjelent két rokon irányelv, a fentebb említett prevenció<sup>6</sup> és a dyslipidaemia-ajánlás<sup>7</sup> diabetesesekre vonatkozó igen nagy kockázati kategóriába sorolását a 2. táblázatban összegeztük; aki nem sorolódik ide, az „magas kockázatú” (kivéve a fiatal, célszervkárosodás nélküli egyes típusú diabetesest). Mint látható, a kettő a célszervkárosodás és a dohányzás minősítő ereje tekintetében azonos, eltérő viszont két lényegi kérdésben (az eredeti dokumentumok igen hasonló tipográfiája ellenére): a prevenció ajánlásban csak a hypercholesterinaemia (koleszterin >8 mmol/l) és a 3. fokozatú hypertonia ( $\geq 180/110$  Hgmm) emeli a beteget igen nagy kockázatúvá.<sup>6</sup> Ennek az a gyakorlati következménye, hogy a dyslipidaemia-irányelv a 2-es típusú diabetesesek nagy részét (kontrollált hypertonia és/vagy közelebbről nem definiált

### 1. táblázat. Az LDL-C (és non-HDL-C) európai célértékei a kockázati kategóriák szerint<sup>6,7</sup>

Ajánlás	Osztály	Szint
Igen magas cardiovascularis kockázatnál LDL-C-cél: <1,8 mmol/l (non-HDL-C-cél: <2,6 mmol/l), vagy ha a kezdeti LDL-C 1,8–3,5 mmol/l közötti, legalább 50%-os csökkentés	I	B
Magas cardiovascularis kockázatnál LDL-C-cél: <2,6 mmol/l (non-HDL-C-cél: <3,4 mmol/l), vagy ha a kezdeti LDL-C 2,6–5,1 mmol/l közötti, legalább 50%-os csökkentés	I	B
Alacsony vagy közepes cardiovascularis kockázatnál, koleszterincsökkentő mellett megfontolandó LDL-C-cél: <3,0 mmol/l (non-HDL-C-cél: <3,8 mmol/l)	Ila	C

A 2. oszlop az ajánlás erősségét jelzi négyfokozatú skálán, ami szerint valamely eljárás I: ajánlott/javasolt, Ila: megfontolandó.

A 3. oszlop a bizonyítékok minőségét jelzi háromfokozatú skálán: A: több randomizált, kontrollált vizsgálatból vagy metaanalízisből származó adatok, B: egy randomizált, kontrollált vizsgálatból vagy több nagy, nem randomizált vizsgálatból származó adat, C: szakértők egybehangzó véleménye, illetve kis és/vagy retrospektív vizsgálatból vagy regiszterből származó adatok

dyslipidaemia esetén is) igen nagy kockázatúnak minősíti,<sup>7</sup> míg a prevenció ajánlás szerint ez számottevően kisebb betegcsoportot érint.<sup>6</sup> Mivel azonban az 1. táblázatban feltüntetett célértékekben közös, hogy mind a nagy, mind az igen nagy kockázatúak döntő része esetén legalább 50%-os LDL-C-csökkentés szükséges (az eredeti dokumentum szöveges magyarázata alapján), a kétféle kockázati kategória megkülönböztetése alárendelt jelentőségű. Ugyanis, tekintettel arra, hogy a diabetesesek döntő hányadában 2,6 mmol/l feletti az LDL-C, a „csak” nagy kockázatba tartozók esetén is intenzív koleszterincsökkentés a standard. A populáció közel felében (a medián feletti induló LDL-C-érték és/vagy az átlagosnál renyhébben reagálók esetében) a szigorú célok sztatin-monoterápia mellett elvileg sem érhetők el, még ha a dózis maximális is. Ilyenkor ezetimib (IIa ajánlás) hozzáadása segíthet.<sup>7</sup> Meg kell azonban jegyezni, hogy jelenleg a nálunk támogatott javallatok köre szűkebb (sajnos): ez csak akut koronária szindrómán vagy cerebrovasculáris eseményen átesett betegek-re vonatkozik, illetve perifériás érműtétet követően. Feltétel az is, hogy az atherogen lipidek szintje három hónapos intenzív sztatin-monoterápia (3. táblázat) ellenére sincsenek célértéken, vagy labor-el téréssel bizonyított sztatinintolerancia áll fenn.

A hazánkban szokásos koleszterincsökkentő módokat a 3. táblázatban ismertetjük. A költséges, de 60% körüli LDL-C-csökkentésre képes 9-es típus szubtilizin/kexin proprotein-konvertázt gátló kezelés az EU nagyobb részében támogatott, de csak válogatott hypercholesterinaemiás esetekben és főleg szekunder prevencióban.

Az amerikai American College of Cardiologists/American Heart Association (ACC/AHA) koleszterincsökkentő irányelve, sem a korábbi, sem az újabb verzió – szemben az európaival –, nem határoz meg szigorú abszolút LDL-C-célértéket diabetes esetén, hanem a gyógyszeres koleszterincsökkentés szükségességét és intenzitását szabályozza (intenzív: legalább 50%-os LDL-C-csökkentés, mérsékelt: 30–50%-os).<sup>8,9</sup> Sztatinkezelés a 40–75 év közötti, a szokásos LDL-C-értékű diabeteseseknek feltétlenül szükséges, további rizikótényezők, hosszú diabetestartam vagy szervkárosodás fennállása esetén az intenzív forma megfontolásával. Hetvenöt év felett a sztatin folytatása megfontolandó (IIa ajánlás), indítása viszont csak megfontolható (IIa

**2. táblázat.** Az Európai Kardiológiai Társaság égisze alatt megjelent két rokon irányelv, a prevenció és a dyslipidaemia meghatározása az igen nagy kockázati kategóriába sorolandó diabetesesekről

Európai irányelv	Prevenció	Dyslipidaemia
Célszervkárosodás, mint proteinuria	+	+
<b>Kockázati tényezők</b>		
Dohányzás	+	+
Hypertonia formája	Súlyos	Bármely
Dyslipidaemia formája	Súlyos	Bármely

ajánlás).<sup>9</sup> Ebben a tekintetben az európai dyslipidaemia-ajánlás a proaktívabb, ugyanazokat a célértékeket javasolva időseknek is, csak óvatosabb dózisztitrálás mellett.<sup>7</sup>

A Klinikai Endokrinológusok Amerikai Társasága és az Endokrinológia Amerikai Kollégiuma (American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology; AACE/ACE) 2017-es dyslipidaemia-ajánlásában meghatároztak egy extrém magas kockázati kategóriát is – az ehhez tartozó, 1,4 mmol/l alatti LDL-C-célértékkel.<sup>10</sup> Idesorolódnak azok, akiknél az atherosclerotikus cardiovascularis betegség

1. progresszív, így 1,8 mmol/l alatti LDL-C ellenére akut koronária szindróma következik be,
2. olyan betegségekkel társult, mint a diabetes, a 3. vagy 4. stádiumú idült vesebetegség, illetve a familiáris hypercholesterinaemia, vagy
3. korai kezdetű (férfinél 55, nőnél 65 év előtti).

Ezen ajánlás egyik fő támasztéka az IMPROVE-IT (IMProvedReduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), amelynek során az ezetimibkombinációval elért LDL-C-csökkenés (1,4 mmol/l, szemben a sztatin-monoterápia 1,8

**3. táblázat.** A közepes intenzitású és intenzív atorvasztatin- és rozuvasztatindózisok, illetve az intenzív koleszterincsökkentést biztosító sztatin + ezetimib kombináció

Készítmény	Közepes intenzitású	Intenzív
Atorvasztatin	10–20 mg	40–80 mg
Rozuvasztatin	5–10 mg	20–40 mg
Ezetimib	–	sztatin + ezetimib

mmol/l értékével) pozitív cardiovascularis hatása igazolódott.<sup>11</sup>

A fenti nemzetközi ajánlások szerint a 2-es típusú diabetesesek gyakorlatilag valamennyi esetben sztatint kell hogy kapjanak, ráadásul rutinszerűen intenzív formában. Konzervatívabb a brit The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ajánlás, amennyiben rutinszerűen csak mérsékelt intenzitású sztatint javasolnak 2-es típusú diabeteseseknek, további azon (rendszerint teljesülő) feltétel mellett, hogy a kockázat bizonyos szint feletti legyen (legalább 10%-os teljes cardiovascularis rizikó, ami SCORE: 3-nak felel meg).<sup>12</sup>

A 2014-es, VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (MKKK VI) lényegében az európai dyslipidaemia-irányelv szellemét vette át a diabetesesek kockázatbesorolásának tekintetében,<sup>13</sup> azonban 2017-ben, az MKKK VII során a fentebb ismertetett, konzervatívabb európai prevenciós ajánlását.<sup>14</sup> Ez azzal is párosul, hogy a magyar ajánlás az 50%-os LDL-C-csökkentés szükségességét csak az igen nagy kockázatú állapotra javasolja, nagy kockázat esetén az LDL-C célértékeként csak <2,5 mmol/l szerepel<sup>14</sup> (amit az esetek nagyobbik hányadában kevésbé intenzív sztatinkezeléssel is el lehet érni). Tehát míg az európai irányelvek szelleme szerint intenzív koleszterincsökkentés a rutin 2-es típusú diabetesben, a hazai ajánlás – a brithez hasonlóan – konzervatívabb lett (az nem kérdés, hogy a 2-es típusú diabetesesek döntő részében sztatint kell).

A szerző az intenzív koleszterincsökkentés rutinját támogatja, és ezt az alábbiakban indokolja meg.

### A sztatintoleranciáról

Az irányelvek intenzív sztatinterápia szükségessége esetén a „maximálisan tolerált” dózist javasolják.

Ez azt sugallja, mintha a „sztatinintolerancia” dózisfüggése kellően bizonyított lenne. (Az idézőjel egy neves szakértői grémiumtól származik.<sup>15</sup>) Holott a 80 mg-os dózist összehasonlító kettős vak klinikai vizsgálatok közül nemcsak az atorvasztatinnal végzettek esetében (PROVE-IT [PRavasztatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy {TIMI 22}], TNT [Treating to New Targets], SPARCL [The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels]) nem volt különbség a myalgia vagy egyéb panaszok gyakoriságában, hanem azokban a vizsgálatokban sem volt meggyőző ilyen differencia (A-Z és SEARCH), amelyekben az egyébként a myopathia tekintetében ma már nem biztonságosnak tekintett 80 mg adagú szimvasztatin szerepelt az aktív ágon. (A pravasztatin előnye sem igazolódott.)

Az általános vélekedéssel ellentétben az esetek nagyobb részében a myalgia alkalmi, és a sztatint ismételt szedése mellett nem ismétlődik.<sup>16,17,18</sup> Az izompanaszokkal szembeni stratégia lépéseit a 4. táblázatban tüntettük fel, amelynek során az állhatatosság a leghatékonyabb eszközünk.<sup>7,16</sup> A kreatinin-kináz vizsgálata szükséges ilyenkor, de ez általában negatív. A táplálék-kiegészítők, vitaminok nem jelentenek alternatívát sem a koleszterinszint-csökkentésben, sem az izomtünetek ellen.<sup>16,18</sup> A panaszok és a gyógyszerbevitel nap-tárban történő feljegyzése és annak ellenőrzése, megbeszélése hatékony taktika lehet.<sup>16,18</sup> Abszolút intoleráns esetben ezetimib- vagy fibrát-monoterápia, esetleg a kettő kombinációja jön szóba.<sup>16</sup>

### A sztatinnal kapcsolatos egyéb lehetséges mellékhatások

A többszázezer véletlen besorolásos betegév adatbázisa nem igazolta, hogy sztatintok mellett

#### 4. táblázat. A sztatint okozta myalgia elleni stratégia lépései

1.	2–4 hét sztatint-szünet után ismét ugyanaz a sztatint csökkentett vagy azonos adagban
2.	2–4 hét sztatint-szünet után másik hosszú hatású sztatint, kis dózissal indítva, majd feltitrlálva
3.	2–4 hét sztatint-szünet után kis dózisú rozuvasztatin vagy atorvasztatin 2 vagy 3, esetleg 7 naponta, majd dózistitrlálás
4.	2–4 hét sztatint-szünet után kisebb adagban fluvasztatin vagy pravasztatin, majd dózistitrlálás
5.	Ezetimib-monoterápia
6.	Fibrát-monoterápia

gyakoribbak lennének a hasi, idegrendszeri, így pszichés és neuropathiás panaszok, a szexuális zavarok, rosszindulatú betegségek.<sup>15,19</sup> Nem beszélhetünk sztatin-hepatopathiáról sem, mert bár a sztatin okozta májenzimemelkedés gyakorisága – dózistól és szertől függően – 0,2–2,1% közötti (rozuvasztatin mellett ritkább, mint atorvasztatin mellett), a progresszív idült és/vagy fatális esetek megszorodását nem lehetett kimutatni.<sup>15,19</sup> Vitatott, hogy sztatin mellett gyakoribb-e a katarakta és a vérzéses stroke.<sup>15,19</sup> (Ha a hatás bizonyítéka a véletlen besorolások vizsgálatokon alapszik, miért van kettős mérce a mellékhatások tekintetében, azon esetekben is, amikor van elég adat? Ráadásul a beteg-tájékoztató panaszt generál, nocebohatású.<sup>15,20</sup>)

### A sztatin és diabetes negatív kapcsolata

A sztatinok az új keletű 2-es típusú diabetes kialakulásának relatív kockázatát, mérsékelten, dózisfüggő módon, 9–26%-kal emelik.<sup>15,19,21,22,23</sup> A kardiometabolikus nettó haszon: a kockázatarány masszívan pozitív, kb. kilenc az egyhez. A diabetogén hatás patomechanizmusa elsősorban az inzulinelválasztás zavarával kapcsolatos (egyes adatok az inzulinrezisztencia fokozódása mellett is szólnak).<sup>15,19,21</sup> A kockázat függ az olyan egyéb tényezőktől is, mint az életkor vagy metabolikus szindróma esetleges fennállása. Az alkalmazott sztatin fajtájának vitatott a jelentősége.<sup>15,19,21</sup>

A kezelt diabetes glikémiás kontrollját a sztatin érdemben (0,3% pontos HbA<sub>1c</sub>-emelkedést elérő mértékben) nem befolyásolja.<sup>21</sup>

### A sztatin nettó haszna

Az irányelvek szelleme alapján az intenzív koleszterincsökkentés standardja a maximális sztatin (sz. e. ezetimibbel kombináltan) és nem a jelenlegi szubmaximális gyakorlat, ami inkább csak külön indokkal indokolt. A szubmaximális intenzív kezelés következményeit egy, a TNT vizsgálati adatainak extrapolálásával végzett gondolat kísérlet a következőképpen illusztrálja: a szubmaximális dózis a maximálishoz képest 70 körülivel kevesebb elkerülhető eseményért felelős 10000 koronáriabeteg ötéves kezelése esetén, miközben csak kettővel kevesebb

az új diabetesből eredő cardiovascularis események feltételezett száma. (Az ellenőrzött klinikai vizsgálatokban a rhabdomyolysis nem volt gyakoribb 80 mg atorvasztatin mellett, mint a kevésbé intenzív ágon.) Az ezetimib nem helyettesíti, hanem kiegészíti a megfelelő intenzitású sztatint. Nem „ész nélküli” kezelésre van szükség, hanem a kockázat mérlegelésére (pl. egyidejűleg 70 év feletti életkor és/vagy női nem és/vagy alacsony testsúly?, hypothyreosis kizárva? stb.) és ésszerű vállalására.

Leginkább tehát nem a beteg, hanem az orvos által „maximálisan tolerált” sztatinterápiáról van szó.

### Az egyéb atherogen dyslipidaemiák és azok gyógyszeres kezelése

Az MKKK VII szerint a non-HDL-C másodlagos cél lehet, célértékei 0,8 mmol/l-rel nagyobbak, mint az adott kategóriára előírt LDL-C-célérték.<sup>14</sup>

A magasabb trigliceridszint és/vagy alacsonyabb HDL-C cardiovascularis kockázati tényező, azonban gyógyszeres befolyásolásuk jelentősége alárendelt. A sztatin mellé adott fibrát pl. csak a 2-es típusú diabetesesek szűk kisebbségét képező kombinált dyslipidaemiás alcsoportban volt hatásos.<sup>24</sup> Ez tükröződik abban, hogy a nemzetközi irányelvek – szemben a magyarral – nem jelölnek ki triglicerid- vagy HDL-C-célértéket.<sup>6,7</sup> A fibráthasználat a 2016-os európai dyslipidaemia-ajánlásban visszatorolódott: a sztatin mellé adott fibrát a 2011-es IIa-ból (megfontolandó) 2016-ban IIb (megfontolható) lett.<sup>7</sup> Ezzel harmonizál évek óta az MKKK, amely legújabbban is azt mondja ki, hogy magas vagy igen magas kockázat és hypertriglyceridaemia vagy atherogen dyslipidaemia társulása esetén a sztatinok kombinációja fibrát, esetleg omega-3-zsír-sav alkalmazásával megfontolható.<sup>14</sup>

Az egyéb gyógyszerek közül a niacin, a koleszterinészter transzfer protein (CETP) gátlók és a re-kombináns HDL nem váltotta be a reményeket. A kérdéskörben azonban további nagy vizsgálatok vannak folyamatban, így a HDL emelését eredményező, epigenetikai módosító szer, az apabetalone alkalmazásával, 2-es típusú diabetesesek bevonásával végzett BETonMACE. A pleiotróp célzatú, 1 g körüli halolajjal végzett vizsgálatok metaanalízise nem jelez hasznot,<sup>25</sup> de az ennél nagyobb adag alkalmazása kifejezetten ígéretes.<sup>26</sup>



### A koleszterinszint-csökkentés adherenciájának javítása

Tudatos programot kell folytatnunk a gyógyszer-szedési együttműködés javításáért. Ha sztatinnal mellett az LDL-C értéke 3,0 (intenzív dózis mellett 2,5) mmol/l feletti, sokkal valószínűbb (minél magasabb, annál inkább), hogy a beteg nem szedi (pontosan) a gyógyszereit, mint az, hogy a kezelés nélküli koleszterin ilyen magas és/vagy a sztatinnal adott válasz ilyen gyenge. Legyen külön stratégiánk az egyre terjedő sztatinnal szembeni véleményekkel szemben is. Ezekre rendszeresen kérdezzünk rá a betegvizitek során!

### Következtetések

A koleszterinszint-csökkentők a legjobban bevizsgált készítmények közé tartoznak mind a hatás, mind a mellékhatás tekintetében, így bizton állíthatjuk, hogy mindkét szempontból első osztályúak, diabetesben (legalább egy) nagyságrendnyivel nagyobb a tőlük várható haszon, mint a kockázat, még maximális dózisok esetén is. Mégsem használjuk ki kellőképpen a bennük rejlő lehetőségeket. Mégis, a legnagyobb problémát a tudománnyal ellentétes irányban mozgó közhangulat jelenti. Ennek szerepe döntőnek tartható annak a ténynek a hátterében, hogy az elmúlt években a sztatinnal dobozforgalma csökkenő tendenciájú.<sup>27</sup> Az orvostársadalomra, különösen vezetőire kitüntetett szerep hárul(na) a nyilvánosság modern kezeléseket elutasító megnyilvánulásaiával való küzdelemben.

Közlésre érkezett: 2018. július 2.

Közlésre elfogadva: 2018. november 14.

#### A szerző levelezési címe:

**Prof. Dr. Bajnok László**

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ,  
I. sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és  
Anyagcsere Tanszék  
7624 Pécs, Ifjúság út 13.  
E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

#### Irodalom

- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696. doi:10.1016/S0140-6736(04)16895-5
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J, et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa050461
- Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al.: Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919-928. doi:10.1016/S0140-6736(06)69292-1
- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al.: Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al.: 2013CC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; pii: S0735-1097(18)39033-8. [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017; 23: 479-497. doi:10.4158/EP171764.APPGL
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489
- National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Clinical guideline [CG181] Published date: July 2014 Last updated: September 2016

13. Karádi I: Cardiovascularis rizikó és lipidterápia 2014 (VI. MKKK). *Metabolizmus* 2015; 13: 16-20.
14. Pados Gy, Karádi I, Kiss RG, Paragh Gy, Tóth K, Bajnok L, et al.: Cardiovascularis kockázat-besorolás: igen nagy, nagy, közepes, kis kockázat 2017. *Cardiologia Hung* 2018; 48: 141-145. doi:10.26430/CHUNGARICA.2018.48.2.141
15. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al.: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al.: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043
17. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, 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: 1580-1590. doi:10.1001/jama.2016.3608
18. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA: An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S58-71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004
19. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al.: Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39: 2526-2539. doi:10.1093/eurheartj/ehy182
20. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP: What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 464-474. doi:10.1177/2047487314525531
21. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N: An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8(3 Suppl): S17-29. doi:10.1016/j.jacl.2014.02.012
22. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al.: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-742. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6
23. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al.: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556-2564. doi:10.1001/jama.2011.860
24. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al.: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574. doi:10.1056/NEJMoa1001282
25. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al.: Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Jul 18; 7: CD003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub3
26. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.: Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2018 Nov 10. doi:10.1056/NEJMoa1812792. [Epub ahead of print]
27. Bajnok L: A koleszterincsökkentés nem a Szent Grál, de nem is az ördög műve. *Cardiologia Hungarica* 2018; 48: 136-140. doi:10.26430/CHUNGARICA.2018.48.2.136