

Nízká hladina cholesterolu a diabetes 2. typu

Low concentration of plasma cholesterol and type 2. diabetes mellitus

Jaroslav A. Hubáček^{1,2}

¹Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

²III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ Ing. Jaroslav Hubáček, CSc., DSc. | jahb@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received | Received 11. 1. 2021

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 25. 1. 2021

Abstrakt

Statiny jsou nejčastěji předepisované léky, účinné a s relativně nízkým výskytem nežádoucích vedlejších účinků. Mezi nežádoucími účinky léčby statiny (a i ezetimibem a PCSK9 inhibitory) je diskutováno i potenciální zvýšení rizika výskytu onemocnění diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Zdá se, že rizikovým faktorem je zde primárně nízká hladina plazmatického cholesterolu. Již před čtvrt stoletím byl popsán nižší výskyt diabetu u pacientů s familiární hypercholesterolemií oproti běžné populaci. Vyšší výskyt DM2T byl u pacientů léčených statiny pozorován i v některých klinických studiích. Pomocí mendelovské randomizace bylo prokázáno, že zvýšení riziko vzniku DM2T je kauzálně způsobeno inhibicí aktivity reduktázy HMGCoA, jejíž aktivita je statiny blokována. Další geny, jejichž varianty byly využity jako „proxy“ pro analýzu kauzality mezi snížením cholesterolu a zvýšeným rizikem DM2T, jsou NPC1L1 (inhibitor vstřebávání cholesterolu ve střevě) a PCSK9 (protein řídící degradaci LDL-receptoru). I tyto studie ukázaly, že genetické varianty spojené s nižší hladinou cholesterolu jsou zároveň asociovány se zvýšeným rizikem rozvoje DM2T. Odhad rizik všech „civilizačních“ onemocnění by měl být přísně individualizovaný a komplexní s pečlivým zvážením všech potenciálních nežádoucích účinků léčby (nejen) dyslipidemiky pro každého jedince.

Klíčová slova: diabetes – ezetimib – familiární hypercholesterolemie – genetika – mendelovská randomizace – PCSK9 inhibitory – statiny

Abstract

Statins are the most commonly prescribed drugs, effective and with a low incidence of undesirable side effects. Among the undesirable side effects of statin therapy, the increased risk of type 2 diabetes (T2DM) is discussed. A quarter of century ago, a lower incidence of diabetes was observed in patients with familial hypercholesterolemia. Increased risk of T2DM in statin users has also been observed in some clinical trials. A Mendelian randomization study showed that the increased risk of developing T2DM has causality in the inhibition of HMGCoA reductase activity – activity, whose is blocked by statins. Other genes whose variants have been used as “proxies” to analyze the causality between lowering cholesterol and increasing the risk of T2DM are NPC1L1 (an inhibitor of intestinal cholesterol absorption) and PCSK9 (a protein that controls LDL-receptor degradation). Also here has been confirmed, that genetic variants associated with lower cholesterol levels are also associated with increased risk of T2DM. The risk assessment of the development of complex “civilization” noncommunicable diseases should be strictly individualized and comprehensive, with careful consideration of all potential undesirable side effects of (not only) dyslipidemic treatment for each individual.

Key words: diabetes – ezetimibe – familial hypercholesterolemia – genetics – mendelian randomisation – PCSK9 inhibitor – statin

Úvod

Cholesterol je molekula obsahující typickou steranovou strukturu, cyklopentan-perhydrofenantren. Cholesterol je nedílnou součástí všech buněčných membrán, je prekur-

zorem steroidních hormonů, vitamínu D a žlučových kyselin. V neposlední řadě hraje důležitou roli při ochraně proti akutním infekčním onemocněním, především proti septickým stavům [1]. Odhadovaný každodenní příjem choleste-

rolu potravou je několik set miligramů denně, v závislosti na konzumované dietě. Skutečnost, že endogenní syntéza cholesterolu (energeticky značně náročná) je dalších cca 9 mg na 1 kg tělesné hmotnosti, ukazuje na jeho extrémní důležitost pro správné fungování metabolismu [2].

Příliš vysoké hladiny cholesterolu jsou považovány za jeden z modifikovatelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a jako takové jsou intenzivně intervenovány. V současné době je možné ke snížení hladin plazmatického cholesterolu použít především 3 druhy vysoce účinných léků s odlišným mechanismem působení – statiny, PCSK9 inhibitory a ezetimib.

Statiny [3,4] (nejprodávánější léky v dějinách) jsou inhibitory klíčového enzymu syntézy endogenního cholesterolu 3-hydroxy 3-metylglutaryl-koenzymu A reduktázy (HMGCoA-R) a blokují jeho syntézu v játrech. Inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin-kexin typ 9) ovlivňují recyklaci LDL-receptoru [5]. Ezetimib je selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu v tenkém střevě [6].

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je civilizační metabolické onemocnění charakterizované [7,8] vysokou hladinou glukózy (hyperglykemií vznikající jako následek poruchy sekrece inzulinu) a poruchou účinku inzulinu v cílových tkáních (inzulinová rezistence). DM2T je doprovázen řadou komplikací postihujících zejména zrak, ledviny a nervovou soustavu. Odhaduje se, že v současné době je v ČR přibližně 1 000 000 jedinců s diabetem. Od roku 1992 se prevalence diabetu v ČR zvýšila ze 4,5 % na cca 8,2 %, za stejnou dobu se zvýšila preskripce statinů z prakticky nuly na asi 10 % populace (Vrablík, osobní sdělení).

Mezi nejčastěji zmiňované nežádoucí vedlejší účinky léčby statiny jsou diskutovány komplikace svalové, jaterní, poruchy spánku, deprese a gastrointestinální diskomfort [9,10]. Za nejlépe prokázané a patrně nejzávažnější lze považovat právě potenciální zvýšení rizika vzniku DM2T [11].

Familiární hypercholesterolemie a DM2T

Jedinci s familiární hypercholesterolemií [12,13] (monogenní defekt metabolismu cholesterolu postihující především gen pro LDL-receptor) mají celoživotně zvýšenou hladinu plazmatického cholesterolu a měli by tedy mít celoživotně nižší riziko rozvoje DM2T. Tento fenomén byl poprvé popsán a potvrzen již před více než čtvrt stoletím [14]. I když počty jedinců zahrnutých do studií nejsou z pochopitelných důvodů v řádech tisíců, podobný výsledek přinesly (i když ne všechny) i následné studie [15–17].

Klinické studie

Asociace mezi vyšším rizikem DM2T a léčbou statiny byly pozorovány i v některých klinických studiích. To, že tento vztah nenalezly všechny studie, lze celkem jednoduše vysvětlit předvzběrem jedinců zahrnovaných do studií a relativně krátkou dobou expozice dyslipidemikem. Jako jednu z prvních klinických studií zmiňujících toto riziko je možné zmínit studii JUPITER [18], v níž bylo riziko vzniku diabetu přibližně

o 30 % vyšší u uživatelů rosuvastatinu. Je ale třeba zmínit, že ve studii připadali na jeden nový případ DM2T asi 2 jedinci, u nichž se podařilo zabránit KV-příhodě (fatální i nefatální).

Genetika jako nástroj k potvrzení kauzality mezi nízkým plazmatickým cholesterolem a rizikem DM2T

Mendelovské randomizační studie [19,20] umožňují rozhodnout, zda je daný vztah mezi rizikovým faktorem a onemocněním kauzální, nebo zda se jedná pouze o asociaci. Není tedy překvapivé, že tento geneticko-statistický nástroj byl použit k odhalení kauzality mezi snižováním cholesterolu a zvýšením rizika rozvoje DM2T. Varianty ovlivňující funkce kódovaných proteinů si můžeme pro zjednodušení představit jako celoživotní, byť mírné a nedokonalé inhibitory jejich funkcí.

Autoři první studie [21] shromáždili data od téměř čtvrt milionu pacientů a jako ideální „proxy“ použili variantu v genu pro reduktázu HMGCoA (enzym, jehož aktivita je statiny blokována). Zjistili, že zvýšené riziko vzniku DM2T je alespoň částečně způsobeno právě inhibicí aktivity reduktázy HMGCoA a že tato inhibice zvyšuje (být velice mírně) i index tělesné hmotnosti.

Genů, jejich varianty lze použít jako „proxy“ pro analýzu kauzality mezi snižováním hladiny cholesterolu a zvýšeným rizikem DM2T je celá řada. K mendelovské randomizaci byly použity i varianty v genech pro PCSK9 (protein řídící degradaci LDL-receptoru), pro NPC1L1 („Niemann-PickC1-like 1“ protein; inhibitor vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě), LDL-receptor a transportéry ABCG5 a ABCG8 (regulují intestinální absorpci rostlinných sterolů) [22]. Výsledky prokázaly zásadní vliv přirozené inhibice NPC1L1 na vznik DM2T – efekt byl více než desetinásobný oproti stále ještě významné přirozené inhibici PCSK9. Varianty v ostatních zmíněných genech vykazovaly pouze nevýznamný trend. Tato studie nejen že dále potvrdila ochrannou roli vyšší hladiny cholesterolu proti vývoji DM2T, ale naznačila, že inhibice různých metabolických drah cholesterolu budou mít na vývoj DM2T odlišný vliv. Teoreticky by tedy nejvyšší riziko mělo být spojeno s užíváním ezetimibu.

To, že se jedná primárně o skutečně o nízkou hladinu cholesterolu, která zvyšuje riziko DM2T, ukázala i studie White et al [23]; kteří využili obecné polygenní determinace plazmatických lipidů (s využitím výsledků 130 jednonukleotidových polymorfizmů). Autoři [23] analyzovali souhrnná data asi 285 000 jedinců ze tří GWAs konsorcií (GLGC, DIAGRAM a CARDIoGRAMplusC4D) a prokázali, že geneticky predikované zvýšení hladin LDL-cholesterolu o 1 mmol/l je spojeno s nižším rizikem DM2T přibližně o 20%. Překvapivě, stejný trend, i když se snížením rizika „pouze“ asi o 15 %, byl spojen i s nárůstem hodnot HDL-cholesterolu o 1 mmol/l.

Potenciální mechanismus, jak dyslipidemika zvyšují riziko DM2T

Mechanismus, jak cholesterol snižující medikamenty vedou k diabetu 2. typu, není zcela jasný, ale příčinou statiny indu-

kovaného diabetu 2. typu je zjevně jednak zhoršení funkcí pankreatických B-buněk a následná inzulinová deficiencie a dále zhoršení inzulinové senzitivity v tkáních [24–27]. B-buňka pod vlivem dyslipidemia registruje nedostatek vnějších zdrojů cholesterolu a zvyšuje expresi LDL-receptorů na povrchu. Tak paradoxně dochází ke zvýšení intracelulární koncentrace cholesterolu. Ta pak působí toxicky – přispívá k buněčné apoptóze. Výsledkem je pokles schopnosti pankreatu vyprodukovat potřebné množství inzulinu.

Závěr

Lze považovat za prokázané, že farmakologické snížení (s největší pravděpodobností všemi typy dyslipidemií, i když v případě PCSK9 inhibitorů nemáme dostatek dat, vzhledem k jejich relativně krátké dostupnosti na trhu) hladin plazmatického cholesterolu významně zvyšuje riziko vzniku diabetu 2. typu. Toto riziko není zdánlivě vysoké – rozsáhlá metaanalýza klinických studií [28] zjistila, že k jednomu novému incidentnímu případu DM2T je třeba léčit statiny 255 jedinců po dobu čtyř let.

Vzhledem k závažnému počtu jedinců na hypolipidemické léčbě bychom ale tuto skutečnost neměli podceňovat. Při tomto poměru a faktu, že statiny užívá přibližně 10 % populace v ČR, je teoreticky možné, že statiny budou stát každoročně za nárůstem o jeden tisíc nových případů DM2T.

Pečlivá personalizace medikací a přísná individualizace léčby by měla vést k porovnání komplexních rizik a k „širokospektrální“ minimalizaci všech civilizačních onemocnění obecně a primárně k prodloužení celkového očekávaného dožití, nikoli pouze k redukci jednoho, byť závažného rizikového faktoru.

Poděkování

Autor je podporován projekty MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a grantem programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-01-00046. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

- Guirgis FW, Donnelly JP, Dodani S et al. Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis. *Crit Care* 2016; 20(1): 408. Dostupné z DOI: <<http://10.1186/s13054-016-1579-8>>.
- Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(4): 225–245. Dostupné z DOI: <<http://10.1038/s41580-019-0190-7>>.
- Soška V, Kyselák O. Co je nového v léčbě hypercholesterolemie? *Interní Med* 2016; 18(1): 6–8. Dostupné z WWW: <<https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2016/01/02.pdf>>.
- Goláň L. Chyby a úskalí terapie statiny. *Interní Med* 2003; 5(11): 552–553. Dostupné z WWW: <<http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2003/11/06.pdf>>.
- Vrablík M. Inhibitory PCSK9 ve světle posledních údajů. *Interv Akut Kardiologie* 2016; 15(1): 54–57. Dostupné z WWW: <<https://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2016/01/10.pdf>>.
- Karásek D. Ezetimib v léčbě hypercholesterolemie. *Interní Med* 2019; 21(2): 112–116. Dostupné z WWW: <<https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2019/02/10.pdf>>.

- Haluzík M. Metformin a jeho postavení v léčbě diabetes mellitus 2. typu. *Interní Med* 2014; 16(2): 67–69. Dostupné z WWW: <<https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2014/02/05.pdf>>.
- Krejčí H. Diabetes mellitus 2. typu – od porozumění patogeneze k možnostem jeho remise. *DMEV* 2020; 23(2): 53–65. Dostupné z WWW: <http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2020/DMEV_2_2020/DMEV_2_2020_krejcil.pdf>.
- Vrablík M. Co se děje v současnosti kolem statinů? *Remedia* 2013; 23: 151–154. Dostupné z WWW: <<http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Endokrinologie-a-metabolismus/Co-se-deje-v-soucasnosti-kolem-statinu/8-W-Itf.magarticle.aspx>>.
- Piňha J. Aktuální klinická data o vybraných nežádoucích účincích statinů: diabetes mellitus, kognitivní, renální a hepatální funkce, krvácivé mozkové příhody a katarakta. *Konsensus odborníků Evropské společnosti pro aterosklerózu. Hyper Kardiovask Prevence* 2020; 1: 6–12. Dostupné z WWW: <<http://hypertension.cz/sqlcache/hypertenze-cislo-1-2020.pdf>>.
- Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A et al. Statins and type 2 diabetes mellitus: an update after 1 year. *Curr Pharm Des* 2016; 22(18): 2723–2735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1381612822666160125114626>>.
- Vaclová M, Vrablík M. Novinky o familiární hypercholesterolemii pro kardiology. *Kardiologie* 2019; 2: 60–67. Dostupné z WWW: <<https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2019-2-18/novinky-o-familiarni-hypercholesterolemii-pro-kardiology-113073/download?hl=cs>>.
- Vrablík M, Tichý L, Freiburger T et al. Genetics of familial hypercholesterolemia: New insights. *Front Genet* 2020; 11: 574474. Dostupné z WWW: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.574474/full>>.
- Vohl MC, Gaudet D, Moorjani S et al. Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(5): 366–373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.1250669.x>>.
- Climent E, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V et al. Effect of LDL cholesterol, statins and presence of mutations on the prevalence of type 2 diabetes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Sci Rep* 2017; 7: 5596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06101-6>>.
- Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015; 313(10): 1029–1036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.120>>.
- Fuentes F, Alcalá-Díaz JF, Watts GF et al. Statins do not increase the risk of developing type 2 diabetes in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART study. *Int J Cardiol* 2015; 201: 79–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.107>>.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012; 380(9841): 565–571. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8)>.
- Hubáček J.A. Mendelovské randomizační studie: princip a příklady využití v oblasti kardiologické medicíny. *AtheroRev* 2020; 5(3): 176–180. Dostupné z WWW: <<https://www.atheroreview.eu/casopisy/athero-review/2020-3-23/mendelovske-randomizacni-studie-princip-a-priklady-vyuziti-v-oblasti-kardiologicko-review-124884/download?hl=cs>>.
- Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(11): 3253–3265. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016010098>>.
- Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015; 385(9965): 351–361. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61183-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61183-1)>.
- Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(13): 1383–1391. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.14568>>.
- White J, Swerdlow DI, Preiss D et al. Association of lipid fractions with risks for coronary artery disease and diabetes. *JAMA Car-*

diol. 2016; 1(6): 692–699. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1884>>.

24. Besseling J, Hutten BA. Is there a link between diabetes and cholesterol metabolism? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14(3): 259–261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/14779072.2016.1133292>>.

25. Muscogiuri G, Sarno G, Gastaldelli A et al. The good and bad effects of statins on insulin sensitivity and secretion. *Endocr Res* 2014; 39(4): 137–143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/07435800.2014.952018>>.

26. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 2011; 26(4): 342–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283470359>>.

27. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic action of statins: Mechanisms. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21(6): 23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11883-019-0780-z>>.

28. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735–742. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)>.



Slovenská Asociácia Aterosklerózy

v spolupráci s/so

Slovenskou diabetologickou spoločnosťou
Slovenskou kardiologickou spoločnosťou
Slovenskou hypertenziologickou spoločnosťou

XI. ŠKOLA LIPIDOLÓGIE
a
XXIX. NOVÉ TRENDY V PREVENCIÍ
ATEROSKLERÓZY
10. – 11. február 2021

Digitálny
kongres
live

PROGRAM

• www.saa.sk

Sledovanie a registrácia na
<https://live.meditrend.sk/saa2021/>

Registrovať sa je potrebné každý deň
10. a 11. februára 2021, registrácia sa
otvára 60 minút pred začiatkom
odborného programu (od 12:30 h).