

Aterogénna dyslipidémia - dôležitý cieľ komplexnej starostlivosti o diabetikov 2. typu

Ľ. Fábryová

Súhrn:

Diabetici 2. typu predstavujú skupinu pacientov s extrémne vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Ako ukazujú výsledky intervenčných štúdií u diabetikov, manažment zameraný na komplexné ovplyvnenie lipidového spektra (zníženie LDL-cholesterolu, zvýšenie HDL-cholesterolu, ako aj zníženie triacylglycerolov) vedie k redukcii makrovaskulárnych (aj mikrovaskulárnych) komplikácií, ako aj kardiovaskulárnej mortality u diabetikov 2. typu. V ostatných rokoch boli publikované výsledky viacerých klinických štúdií, ako statínových, tak aj fibrátových, ktoré ovplyvnili ďalšie smerovanie odporúčení v zmysle tesnejšieho manažmentu lipidových parametrov u diabetikov.

Kľúčové slová:

diabetická dyslipidémia – prevencia – cieľové hodnoty

Summary:

It is now well established that cardiovascular risk is extremely high in patients with diabetes type 2. The benefits of lipid modification (the reduction of LDL-cholesterol and triglycerides, and increasing HDL-cholesterol) in this patient group are clear from emerging data from clinical trials. In recent years new clinical trials with clinical end points have been published. Results of these trials are reflected in the recent update, which now recommends new targets for patients with diabetes type 2.

Key words:

diabetic dyslipidemia – prevention – target levels

ÚVOD

Akcelerácia aterosklerózy u diabetikov je multifaktoriálna a začína sa roky pred stanovením diagnózy diabetes mellitus (DM). Viac ako 50 % novodiagnostikovaných diabetikov má prítomnú ischemickú chorobu srdca. Riziko aterosklerotických príhod je 2- až 4-krát vyššie u diabetikov v porovnaní s nediabetickou populáciou. Aterosklerotické komplikácie sú až v 65 % príčinou úmrtia diabetikov (55 % zomiera na kardiovaskulárne ochorenia a 10 % zomiera na cerebrovaskulárne ochorenia) [1].

DM 2. typu zvyšuje riziko manifestácie aterosklerotických komplikácií (ischemickej choroby srdca, cerebrovaskulárnych ochorení, ochorení periférneho arteriálneho systému) prostredníctvom početných metabolických mechanizmov asociova-

ných so skupinou rizikových faktorov známych ako metabolický syndróm (genetické faktory, hyperglykémia, hyperinzulinémia s inzulínovou rezistenciou, endotelová dysfunkcia, oxidačný stres, prokoagulačný a antifibrinolytický stav, dyslipidémia) [1].

CHARAKTERISTIKA DIABETICKEJ DYSLIPIDÉMIE

Najdlhšie študovaným mechanizmom vo vzťahu k aterogenéze u diabetikov 2. typu sú lipidové abnormality, ktoré sa v tejto populácii vyskytujú veľmi často. DM 2. typu vedie k alterácii metabolizmu lipidov i lipoproteínov nalačno i v postprandiálnom stave, vedie ku kvantitatívnym i kvalitatívnym zmenám koncentrácie a zloženia lipoproteínov [2, 3].

Hlavnými črtami aterogénneho lipoproteínového fenotypu charakteristického pre diabetes mellitus 2. typu, ako aj pre metabolický syndróm, sú (tab. 1) [4]:

- zvýšená koncentrácia na **triacylglyceroly** (TAG) a apo C-III bohatých veľkých VLDL a VLDL remnantných častíc (pri rutinnom laboratórnom vyšetrení zisťujeme zvýšené hodnoty TAG)
- prítomnosť kvalitatívne zmenených **malých denzných LDL častíc** so zvýšenou koncentráciou apo B pri kvantitatívne normálnych alebo ľahko zvýšených hodnotách LDL-cholesterolu
- kvantitatívne a kvalitatívne zmeny **HDL-cholesterolu** (znížené koncentrácie cholesterolu transportovaného v HDL časticiach, vznik malých denzných HDL častíc strácajúcej kardioprotektivitu).

Hoci tento typ dyslipoproteinémie sa v diabetickej populácii vyskytuje najčastejšie, treba počítať s tým, že aj u diabetikov, podobne ako v ostatnej populácii, sa môžeme stretnúť aj s inými typmi primárne (geneticky) podmienených dyslipoproteinémií (familiárna hypertriacylglycerolémia, familiárna hypercholesterolémia).

PREVALENCIA DIABETICKEJ DYSLIPIDÉMIE

Takéto lipidové abnormality bývajú prítomné až u 1/3 diabetikov 2. typu s dobrou glykemickou kompenzáciou. V mnohých štúdiách sa typická diabetickej dyslipidémie vyskytuje častejšie u žien ako u mužov, čo korešponduje s vyšším kardiovaskulárnym rizikom u diabetickej žien. Vo Framinghamskej štúdií bola hypertriacylglycerolémia (definovaná hodnotou TAG nalačno > 2,7 mmol/l) prítomná u 19 % diabetikov 2. typu (v. nediabetici 9 %), u 17 % diabetickej (v. nediabetickej ženy 8 %). Prevalencia nízkeho HDL-C (< 0,9 mmol/l) bola u mužov diabetikov 21 % (nediabetici 9 %), u žien 25 % (nediabetickej ženy 10 %) [5]. V štúdií UKPDS, zameranej na diabetikov 2. typu, bol lipidový profil charakterizovaný taktiež zvýšenými hodnotami TAG a nízkymi hodnotami HDL-cholesterolu pri relatívne „normálnych“ hodnotách celkového a LDL-cholesterolu [6]. V štúdií MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Study) boli bazálne hodnoty celkového cholesterolu u diabetikov 5,56 mmol/l a u nediabetikov 5,52 mmol/l [7]. Treba však povedať, že v súčasnosti vzhľadom na naše vedomosti nemôžeme tieto hodnoty pre LDL-C a celkový cholesterol považovať za „normálne“.

Metabolické abnormality (hyperinzulinémia, dyslipidémia) bývajú často prítomné už v tzv. prediabetickom štádiu (obdobie pred klinickou manifestáciou DM), charakterizovanom ešte relatívne normálnymi hodnotami glykémii. Vo veľkom počte štúdií už práve v tomto období bol potvrdený vysoký výskyt ostatných kardiovaskulárných rizikových faktorov (zvýšený krvný tlak, zvýšené TAG a znížené koncentrácie HDL-C), čo podporuje myšlienku, že nielen hyperglykémia je zodpovedná za prítomnú dyslipidémiu, ale svoju úlohu v rozvoji dyslipidémie zohrávajú ďalšie faktory, napr. inzulínová rezistencia (IR). Dlhodobé trvanie aterogénnej prediabetickej fázy dáva logický podklad pre nutnosť

Tab. 1. Charakteristika diabetickej dyslipidémie (4).

Lipidový parameter	Hladiny pri DM v porovnaní s optimálnymi	Typické patologické hodnoty
Triacylglyceroly	Zvýšené mierne až stredne	1,5 - 4,5 mmol/l
HDL-cholesterol	Znížený	< 1,0 mmol/l (muži) < 1,3 mmol/l (ženy)
Zastúpenie malých denzných LDL	Zvýšené	Dominuje frakcia LDL ₃
Apolipoproteín B	Zvýšený	> 0,9 g/l
LDL-cholesterol	Zvýšený mierne až stredne	2,5-5,0 mmol/l
Celkový cholesterol	Zvýšený na vrub zvýšenia LDL a VLDL cholesterolu	4,5-6,5 mmol/l
Non-HDL cholesterol	Zvýšený na vrub zvýšenia LDL a VLDL cholesterolu	>3,5 mmol/l

dlhodobej stratégie zameranej na primárnu prevenciu DM 2. typu.

PATOGENÉZA DIABETICKEJ DYSLIPIDÉMIE

Podľa výsledkov rôznych štúdií 80 - 90 % diabetikov 2. typu má prítomnú inzulínovú rezistenciu, ktorá vedie k zníženiu supresie hormónsensitívnej lipázy (HSL) v adipocytoch so zvýšením prísunu voľných mastných kyselín (VMK) z tukového tkaniva do pečene s následnou zvýšenou tvorbou na triacylglyceroly bohatých VLDL. Chýba aj inhibičný efekt inzulínu na hepatálnu produkciu častíc obsahujúcich apo B (VLDL). V dôsledku zvýšenej ponuky substrátu, ako aj zníženého inhibičného efektu dochádza k zvýšenej hepatálnej produkcii veľkých na TAG bohatých VLDL-1 častíc (zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze diabetickej dyslipidémie) a tým k zvýšeniu koncentrácie TAG.

Inzulín udržiava rovnováhu medzi chylomikrónmi (TAG obsahujúce lipoproteíny intestinálneho pôvodu) a VLDL (TAG obsahujúce lipoproteíny hepatálneho pôvodu), u diabetikov tento regulačný mechanizmus zlyháva. Obidva typy častíc, bohatých na triacylglyceroly, majú spoločnú metabolickú cestu, výsledkom je postprandiálna lipémia s predĺženým polčasom chylomikrónov. Katabolizmus týchto častíc je iniciovaný lipoproteínovou lipázou (LPL), ktorej aktivita je u diabetikov 2. typu znížená. Postprandiálna lipémia je výsledkom poškodeného vychytávania remnantných častíc a je zapojená do aterogénnej prostredníctvom endotelovej dysfunkcie a oxidačného stresu (postprandiálna hypertriacylglycerolémia je lepším prediktorom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika ako hypertriacylglycerolémia nalačno).

Tab. 2. Cieľové hodnoty lipidov u diabetikov (4).

LDL cholesterol - veľmi vysoké riziko	< 1,8 mmol/l
- vysoké riziko	< 2,5 mmol/l
HDL cholesterol - muži	> 1,0 mmol/l
- ženy	> 1,3 mmol/l
Triacylglyceroly	< 1,5 mmol/l
Non HDL cholesterol - veľmi vysoké riziko	< 2,5 mmol/l
- vysoké riziko	< 3,5 mmol/l

Dve základné zložky diabetickej dyslipidémie, hypertriacylglycerolémia a nízky HDL-C, sú veľmi úzko späté. Hypertriacylglycerolémia môže viesť k zníženým hodnotám HDL-C dvomi cestami. Prvou cestou je narušený presun povrchových remnantov fosfolipidov a apolipoproteínov z častíc bohatých na TAG do HDL častíc počas lipolýzy LPL. Druhou cestou je predĺžené zotrvávanie častíc bohatých na TAG v cirkulácii, čo umožňuje kľúčovému hráčovi - cholesterol ester transferovému proteínu (CETP) - sprostredkovať výmenu esterov cholesterolu (CE) z HDL častíc za triacylglyceroly z častíc bohatých na TAG. Aktivita CETP je u diabetikov 2. typu, ako aj u pacientov s inzulínovou rezistenciou zvýšená. V pečeni dochádza účinkom hepatálnej lipázy (HL) k hydrolýze podstatnej časti triacylglycerolov a zostávajú na estery cholesterolu chudobné malé HDL₃ (prípadne voľný apo A-I), ktoré sa rýchlo katabolizujú v pečeni (prípadne v obličkách). Celý cyklus častíc HDL (HDL₃ - HDL_{2a} - HDL_{2b} - HDL₃) je u pacientov s hypertriacylglycerolémiou urýchlený. Antiaterogénny účinok má subpopulácia veľkých HDL_{2b} častíc. Akcelerácia týchto dejov môže na jednej strane vyústiť do zvýšeného počtu malých denzných

HDL₃ častíc s alterovanou fyziologickou funkciou, väčšinou však akcelerácia remodelácie HDL častíc vedie k zvýšenému výdaju esterov cholesterolu z HDL častíc a tým k zníženiu koncentrácie HDL-cholesterolu. Časť protektívneho efektu HDL častíc vyplýva aj z ich schopnosti redukovať oxidáciu LDL častíc, u diabetikov je táto schopnosť menej efektívna ako u nediabetikov. Glykácia apo A-I vedie k zníženiu aktivity HDL častíc v reverznom transporte cholesterolu.

Hypertriacylglycerolémia ovplyvňuje aj metabolizmus LDL častíc (rovnakým mechanizmom ako pri HDL časticach), pričom vznikajú LDL častice bohaté na TAG, ktoré sú dobrým substrátom pre HL. Aktivita HL býva spravidla u diabetikov 2. typu zvýšená. Jej účinkom sa triacylglyceroly masívne odhydrolyzovávajú za vzniku fragmentu tzv. malého denzného lipoproteínu LDL (obr. 1), ktorý má podstatne menší obsah lipidov a relatívne zvýšený obsah proteínov (apoB). Malé denzné LDL častice sú definované ako častice s priemerom < ako 25,5 nm a reprezentujú hlavnú zložku aterogénneho fenotypu M. Austinová poukázala v roku 1991 na zvýšený výskyt malých denzných LDL častíc (fenotypu B) pri koncentrácii TAG 1,5 - 1,7 mmol/l [7]. V roku 1994 Griffin postuloval zvýšenie hladiny malých denzných LDL častíc pri TAG > 1,3 mmol/l [8], podľa

Millera je prítomný zvýšený výskyt fenotypu B už pri hladinách TAG 1,1 mmol/l [9].

Výsledkom týchto procesov je vznik malých denzných HDL častíc s poklesom ich kardioprotektívnosti a vznik aterogénnych malých denzných LDL častíc. Prítomnosť malých denzných LDL sa nemusí prejavíť vo fenotype hypercholesterolémiou (kuriózne u diabetikov nemusia byť zvýšené hodnoty LDL-cholesterolu), avšak cholesterol je transportovaný väčším počtom menších častíc (LDL₃), z ktorých každá obsahuje molekulu apo B₁₀₀ (okrem hypetriacylglycerolémie je prítomná aj hyperbetalipoproteinémia) [2, 3].

DIABETICI 2. TYPU V KLINICKÝCH RANDOMIZOVANÝCH ŠTÚDIÁCH

K výsledkom post hoc analýz klinických štúdií (statínových aj fibrátových), hodnotiacich hypolipidemickú liečbu a jej vplyv na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu u podskupiny diabetikov (alebo pacientov s metabolickým syndrómom), dnes pribudli informácie z ďalších štúdií, do ktorých boli zaradení iba diabetici. V súčasnosti tak máme údaje od 31 565 diabetikov liečených statínmi (18 707) alebo fibrátmi (12 858) v primárne a sekundárne preventívnych štúdiách. V ďalšej časti textu je poskytnutý stručný prehľad týchto štúdií, podrobnejšie boli rozpracované v nasledujúcich citovaných článkoch [4, 11].

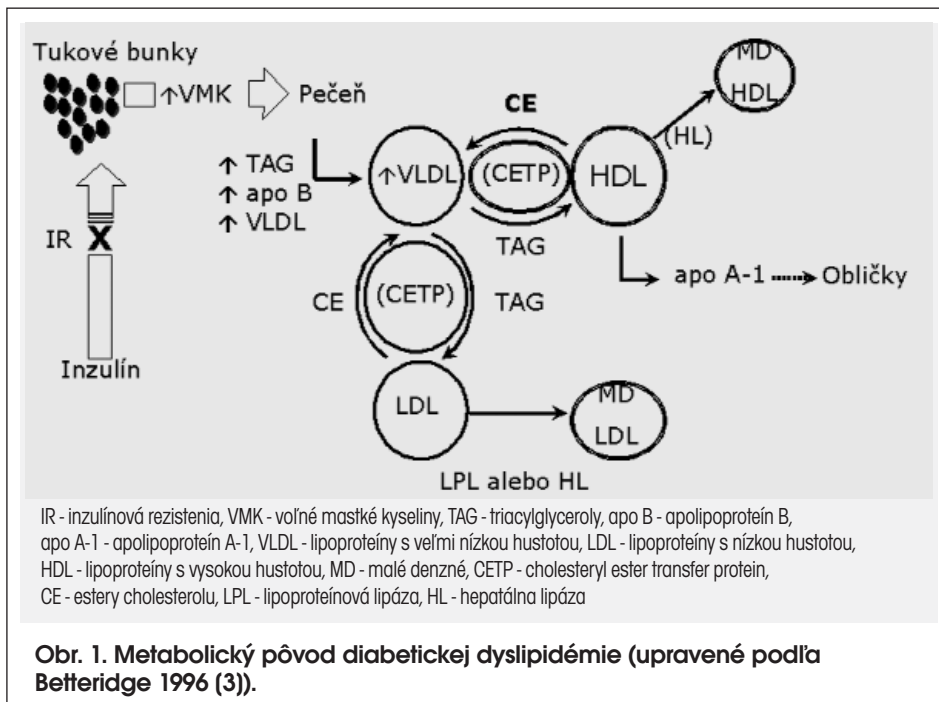
Klinické štúdie - podskupiny diabetikov

Štúdia VAHIT (Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) testovala prínos podávania gemfibrozilu u pacientov s nízkymi hodnotami HDL-C a LDL-C. Počas sledovania došlo k signifikantnej redukcii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s nízkymi hodnotami HDL-C, pričom väčší prínos mali diabetici s hyperinzulinémiou alebo nediabetici s hyperinzulinémiou (redukcia kombinovaného výskytu nefatálneho infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality o 31 % a kardiovaskulárnej mortality o 41 %) [12].

V 4S štúdií (the Scandinavian Simvastatin Survival Study) sa sledoval prínos znižovania LDL-cholesterolu diétou a simvastatínom na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Post hoc podskupinová analýza zahrňovala 202 diabetikov a 4 242 nediabetikov. Obidve skupiny profitovali z liečby, u diabetikov došlo k redukcii kardiovaskulárneho rizika o 55 %. Absolútny klinický benefit vyplývajúci z redukcie LDL-C bol vyšší u diabetikov ako u nediabetikov s ICHS, pretože diabetici mali vyššie absolútne riziko rekurentných koronárnych a ostatných aterosklerotických príhod [13].

Metaanalýza štúdií CARE a LIPID, publikovaná pod názvom Prospective Pravastatin Pooling Project [14], podrobila analýze 1 368 diabetikov. Skupina diabetikov liečených pravastatínom mala o 25 % nižší výskyt koronárnych príhod (úmrtie na ICHS, nefatálny IM, koronárny bypass alebo angioplastika). Prínos z liečby mali aj diabetici (n = 370) s LDL-C < 3,2 mmol/l, u ktorých sa zaznamenal pokles koronárnych príhod o 44 %.

Ďalšou štúdiou, ktorá podporila význam hypolipidemickej liečby u diabetikov (bez prítomnosti ICHS alebo s prítomnosťou ICHS), bola Heart Protection Study (HPS). V štúdií bolo zahrnutých 5 963 diabetikov (90 % diabetici 2. typu), z toho bolo 3 982 diabetikov bez ICHS a 1 981 diabetikov s makrovaskulárnymi komplikáciami. U diabetikov nad 40 rokov s celkovým cholesterolom > 3,5 mmol/l bol pokles LDL-C o 30 % oproti vstupným hodnotám pri liečbe simvastatínom asociovaný s 25 % redukcii prvej koronárnej príhody nezávisle od bazálnych hodnôt LDL-C, preexistujúceho vaskulárneho ochorenia, typu



a trvania DM, ako aj tesnosti glykemickej kontroly [15].

V lipidovom ramene Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-LLA) 10 305 hypertonikov (z toho 2 532 diabetikov 2. typu) bez ICHS, ale s minimálne 3 kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi dostávalo 10 mg atorvastatínu alebo placebo. Počas 3,3-ročného sledovania bol 9,2 % výskyt kardiovaskulárnych príhod v skupine liečenej atorvastatínom, zatiaľ čo v placebovej skupine bol 11,9 %, redukcia nebola štatisticky významná. Aj počet kardiovaskulárnych príhod v podskupine diabetikov bol veľmi malý [16].

Podobne aj v štúdií Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) nebol významný benefit v podskupine diabetikov užívajúcich 40 mg pravastatínu denne popri antihypertenzívnej intervencii [17].

Klinické štúdie zamerané na diabetikov

Angiografická štúdia DAIS (the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) bola intervenčnou štúdiou špecificky dizajnovanou na diabetickú populáciu. Primárnym cieľom bolo zistenie, či dlhodobá liečba mikronizovaným fenofibrátom ovplyvní progresiu alebo regresiu angiograficky dokumentovanej koronarsklerózy u diabetikov 2. typu. V štúdií DAIS liečba fenofibrátom znížila o 42 % progresiu aterosklerózy koronárnych artérií hodnotenú zmenami fokálnych stenóz. Výskyt koronárnych príhod klesol o 23 %. Autori štúdie konštatujú, že fenofibrát ovplyvnil progresiu ICHS u diabetikov 2. typu i pri relatívne malých kvantitatívnych zmenách celého lipoproteínového spektra [18].

Prvou klinickou štúdiou dizajnovanou špecificky na posúdenie významu prevencie pri predchádzaní vzniku závažných kardiovaskulárnych príhod u diabetikov 2. typu bola štúdia CARDS (the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Do štúdie CARDS bolo zaradených 2 838 diabetikov 2. typu bez ischemickej choroby srdca, ktorí užívali 10 mg atorvastatínu alebo placebo. Štúdia mala plánované ukončenie v roku 2005. Vzhľadom na významnú redukciu kardiovaskulárnych príhod (vrátane cievnych mozgových príhod) v atorvastatínovom ramene bola predčasne ukončená na jar 2004. Výsledky štúdie podporujú včasnú iniciáciu hypolipidemickej liečby u diabetikov 2. typu [19].

V 4-D (Deutsche Diabetes Dialyse Studie) prospektívnej štúdií bolo randomizovaných 1 255 dialyzovaných diabetikov 2. typu (atorvastatín 20 mg v. placebo). Napriek redukcii LDL-cholesterolu o 42 % nedošlo k významnému poklesu kombinovaného primárneho endpointu (úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, nefatálne infarkty myokardu a cievne mozgové príhody (CMP)) počas 4-ročného sledovania. Kontroverzne v skupine liečenej atorvastatínom sa zaznamenalo zvýšenie incidencie fatálnych CMP [20].

Analýza hlavných klinických implikácií štúdie FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial) sa nedá urobiť bez toho, aby sme si pripomenuli vstupné klinické a biochemické parametre sledovanej populácie. Išlo o diabetikov 2. typu vo včasnom štádiu ochorenia (priemerný čas trvania diabetes mellitus od stanovenia diagnózy bol 5 rokov), pacienti boli optimálne glykemicky kompenzovaní počas celej štúdie ($HbA_{1C} = 6,9 \%$), 38 % populácie zaradenej do štúdie malo súčasne nízke hodnoty HDL-cholesterolu, ako aj zvýšené hodnoty TAG, 78 % zaradených diabetikov spĺňalo kritérium zaradenia do primárnej prevencie. Na základe uvedených kritérií majú títo pacienti mierne 10-ročné kardiovaskulárne riziko podľa Framinghamského skórovacieho systému (približne 12 %). V priebehu 5 rokov liečby fenofibrátom v porovnaní s placebom nedošlo k významnej redukcii primárnych endpointov (prvý fatálny alebo nefatálny infarkt myokardu). Výsledok mohol byť ovplyvnený ako zaradením pacientov v miernom kardiovaskulárnom riziku, tak aj vysokým percentom (38 %) pacientov liečených statínmi v placebovej skupine. Súčasná metaanalýza 14 randomizovaných statínových štúdií publikovaných v rokoch 1994 - 2004 poukazuje na fakt, že každá redukcia LDL-C o 1,0 mmol/l vedie k 22 % redukcii vaskulárnych príhod u diabetikov [21]. Na druhej strane v štúdií FIELD liečba fenofibrátom viedla k poklesu sekundárnych endpointov o 11 %. FIELD prináša veľa údajov bezpečnostnom profile fenofibrátu samotného, ako aj použitého v kombinácii so statínom. V štúdií FIELD profitovali z liečby fenofibrátom diabetici bez kardiovaskulárneho ochorenia s redukciiu incidencie primárneho endpointu (kardiovaskulárnych príhod) o 25 % a incidencie celkových kardiovaskulárnych príhod o 19 %. Fenofibrátom musíme liečiť

50 diabetikov bez kardiovaskulárneho ochorenia 5 rokov, aby sme predišli kardiovaskulárnej príhode u jedného pacienta.

V skupine diabetikov liečených fenofibrátom došlo k významnej redukcii progresie albuminúrie, podobné výsledky boli zistené aj v štúdií DAIS. Priaznivý efekt podávania fenofibrátu sa prejavil aj v nižšej potrebe laserovej koagulácie retiny (- 30 %). Tieto závery podporujú priaznivý efekt fenofibrátu na mikrovaskulatúru, nedajú sa vysvetliť zmenami HbA_{1C} , konkomitantnou medikáciou alebo redukciiu krvného tlaku vo fenofibrátovej skupine. Mechanizmus zatiaľ nie je uspokojivo vysvetlený, predpokladá sa priamy protizápalový vplyv fenofibrátu na cievnu stenu, špecificky na cievny endotel [22].

Aplikovanie výsledkov súčasných klinických štúdií v manažmente diabetickej dyslipidémie

Stratégiu liečby dyslipidemií u diabetikov podrobne rozpracovali členovia výboru sekcie porúch lipidového metabolizmu Slovenskej diabetologickej spoločnosti [11] v roku 2004, v januári 2006 bola publikovaná inovovaná verzia [4], napriek tomu si ešte dovoľím urobiť zopár poznámok a krátky súhrn.

Diabetici 2. typu predstavujú skupinu pacientov s extrémne vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Intervencia je zameraná na normalizáciu komplexu lipidových porúch s cieľom znížiť kardiovaskulárnu mortalitu.

Podľa v súčasnosti platných guidelines sa diabetes mellitus zaraďuje ako ekvivalent ICHS (diabetici bez kardiovaskulárneho ochorenia majú rovnaké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody ako nediabetici po prekonanej kardiovaskulárnej príhode), preto majú diabetici 2. typu rovnaké cieľové hodnoty pre lipidové spektrum ako pacienti v sekundárnej prevencii (s prítomnosťou ICHS) [15, 19, 23 - 27]. Pre úplnosť však treba povedať, že v súčasnosti existujú aj názory, že diabetes mellitus síce zvyšuje riziko koronárnej príhody, ale riziko nie je až také vysoké ako u pacientov po prekonanej kardiovaskulárnej príhode. Podľa týchto štúdií nie všetci diabetici majú rovnaké kardiovaskulárne riziko - líši sa v závislosti od pohlavia, veku, trvania ochorenia, konkomitantnej medikácie, kvality glykemickej kompenzácie, prítomnosti mikrovaskulárnych komplikácií (diabetická

retinopatia, incipientná diabetická nefropatia - mikroalbuminúria) [28 - 31].

Ako postupovať u diabetikov 2. typu v manažmente dyslipidémie?

Dôležitým pilierom terapie dyslipidemií je nefarmakologická intervencia. Odporúčania na modifikáciu životného štýlu sú zamerané na redukciu príjmu nasýtených tukov a cholesterolu, redukciu hmotnosti (indikovaná u väčšiny diabetikov 2. typu) a zvýšenie pohybovej aktivity.

U diabetikov bez prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia, ale so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (kumulácia iných rizikových faktorov alebo dlhotrvajúci DM), ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C pri samotnej úprave životného štýlu, sa pridáva farmakoterapia, primárnym cieľom je LDL-C < 2,5 mmol/l.

Diabetici s kardiovaskulárnym ochorením (s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom) majú cieľovú hodnotu LDL-C < 1,8 mmol/l.

Sekundárnym cieľom je ovplyvnenie ďalších lipidových parametrov - zníženie TAG < 1,5 mmol/l a zvýšenie HDL-cholesterolu nad 1,0 mmol/l u mužov a nad 1,3 mmol/l u žien.

Liečba statínmi znižuje výskyt kardiovaskulárných príhod u diabetikov a LDL-cholesterol ostáva primárnym cieľom intervencie. Statíny sú tak liekom prvej voľby u diabetikov s prítomnou ICHS (alebo ekvivalentmi ICHS), podobne aj u diabetikov 2. typu s hypercholesterolémiou.

Fibráty reprezentujú prvú terapeutickú voľbu u diabetikov vo včasných štádiách ochorenia bez prítomnosti ICHS (alebo ekvivalentov ICHS), pri optimálnej glykemickkej kompenzáci s nízkymi hodnotami HDL-cholesterolu a zvýšenými hodnotami TAG (bez prítomnosti zvýšených hodnôt LDL-cholesterolu).

Veľmi často sa však v snahe doceliť normalizáciu všetkých 3 lipidových frakcií (LDL-C, HDL-C, TAG) s využitím prídavného efektu (napr. redukcia progresie mikroangiopatie - retinopatie a mikroalbuminúrie) nevyhne kombinovanej hypolipidemickej liečbe statín - fibrát, ktorá pri správnej indikácii a monitorovaní možných nežiaducich účinkov predstavuje bezpečnú a dobre tolerovanú liečbu.

ZÁVER

Ako ukazujú výsledky intervenčných štúdií u diabetikov, manažment zameraný na zníženie LDL-cholesterolu, zvýšenie HDL-cholesterolu, ako aj zníženie TAG vedie k redukcii makrovaskulárných a mikrovaskulárných komplikácií, ako aj kardiovaskulárnej mortality u diabetikov 2. typu.

Literatúra

- Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160-178.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733-749.
- Betteridge DJ. Diabetic dyslipidaemia - implications for vascular risk. In: Betteridge DJ (ed). *Lipids: Current Perspectives*. Martin Dunitz: London 1996: 135-157.
- Tkáč I, Fábryová L, Rašlová K. Manažment dyslipidemií u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti a Slovenskej asociácie aterosklerózy. *Interná medicína* 2006; 6(1): 2-7.
- Wilson PW, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose tolerance and vascular disease: the Framingham Study. *Monogr Atheroscler* 1985; 13: 1-11
- 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.
- Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11:2-14.
- Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106(2):241-53.
- Miller M. Epidemiology of triglyceride as coronary artery disease risk factor. *Clin Cardiol* 1999; 22 Suppl.2:11-16.
- Stamler J, Vacaro O, Neaton O et al. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
- Tkáč I, Fábryová L, Klimeš I, Mokáč M, Němethyová Z, Rašlová K et al. Manažment dyslipidemií u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Interná Med* 2004; 4: 311-317.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. For the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341(6): 410-416.
- Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Study. *Circulation* 1998; 97: 1453-1460.
- Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J et al. for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group: Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-1900.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.

17. ALLHAT Writing Group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic hypertensive patients randomise to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.

18. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.

19. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.

20. Wanner C, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353(3): 238-248.

21. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.

22. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1820-1831.

23. Haffner SM, Alexander CMA, Cook TJ et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.

24. Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

25. Grundy S, Cleeman JJ, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.

26. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long term prognosis in patients with unstable angina and on Q wave myocardial infarction results of OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.

27. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? *Diabetes Care* 2005; 28: 1588-1593.

28. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939-942.

29. Lottu PA, Gaziano JM, Chae CU et al. Diabetes and all cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 242-247.

30. Hu FB, Stamper MJ, Solomon CG et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years follow up. *Arch Int Med* 2001; 161: 1717-1723.

31. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R et al. Impact of incident diabetes and incident non fatal cardiovascular disease on 18 year mortality: the Multiple Risk Factor Intervention Trial experience. *Diabetes Care* 2003; 26: 848-854.

MUDr. Ľubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu,
poruchy látkovej premeny a výživy
Špecializovaná ambulancia pre poruchy
metabolizmu lipidov
Fakultná NsP Milosrdní bratia, s.r.o.,
Bratislava