

Zníženie reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Čo nám priniesli najdôležitejšie výsledky ukončenej štúdie ACCORD?

A. Dukát, Ľ. Fábryová, Ľ. Gašpar, M. Wawruch

Súhrn

Diabetes mellitus 2. typu a jeho predklinické stavy nazývané dnes prediabetes predstavujú jeden z najväčších problémov klinickej medicíny v súčasnosti vo všetkých krajinách sveta. Nárast týchto klinických stavov v medicíne už nadobudol charakter pandémie a na jeho náraste sa podieľa základná príčina – diabetizita. V predloženej súhrne sú rozobrané možnosti liečby pacientov s vysokým rizikom v kontexte výsledkov práve ukončeného programu niekoľkých podštúdií sledovania ACCORD.

Kľúčové slová

diabetes mellitus – kardiovaskulárne riziko – liečba – fibráty

Summary

Minimizing residual cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. What can we learn from the main results of the completed ACCORD study? At present, type 2 diabetes and its preclinical states, called prediabetes, represent one of the most important problems of clinical medicine throughout the world. The recent increase in these clinical states in medicine, now literally taking a form of pandemic, has been facilitated by its main cause – diabetes. The present overview illustrates various options available for treatment of high-risk patients in the context of recently completed programme of substudies to the ACCORD study.

Keywords

diabetes mellitus – cardiovascular risk – therapy – fibrates

Napriek nespornému klinickému benefitu vyplývajúcejmu zo zníženia hladín celkového a LDL-cholesterolu a zvýšeného krvného tlaku v tejto skupine pacientov stále ostáva značné klinické riziko – reziduálne kardiovaskulárne riziko.

Počas posledných najmä dvoch desaťročí pribudlo mnoho dôkazov o tom, že pacienti s diabetes mellitus (DM) 2. typu či aj pacienti s poruchou glukózovej tolerancie majú nepriaznivú prognózu z hľadiska závažných kardiovaskulárnych príhod. Je to podmienené zvlášť kombináciou rizika ako: zápalovej aktivácie, hyperglykémie, hypertenzie a dyslipidémie. Všetky tieto riziká sa podpisujú na významnom negatívnom

vplyve na zhoršenej funkcii endotelu [1].

Už dávnejšie sa riziko závažných kardiovaskulárnych príhod u pacientov s DM 2. typu pripodobňovalo k pacientom po prekonanom infarkte myokardu [2]. Z tohto dôvodu toto našlo svoje zakotvenie v súčasných platných preventívnych odporúčaniach a diabetes sa považuje za ekvivalent koronárneho rizika [3]. Diabetes mellitus významným spôsobom zvyšuje riziko cievneho poškodenia ako makrovaskulárnych, tak i mikrovaskulárnych komplikácií [4].

Je všeobecne známym faktom, že incidencia a prevalencia DM 2. typu a prediabetes rapidne narastá vo všetkých krajinách sveta, pritom rozvo-

jových krajín nevynímajúc [5]. Dnes sa už otvorene priznáva ich pandemický rast. Za hlavné príčiny sa považujú: nízka fyzická aktivita, obezita a starnutie populácie vo väčšine krajín sveta [6]. Napriek tomu, že sa jedná o ochorenie dospelého veku (a progresívne s vekom narastá), jeho variácia je vo viacerých krajinách veľmi rôzna. Zvlášť sa to týka krajín tzv. tretieho sveta, kde sú podobne vyznačené viac aj pohlavné rozdiely, významne viac žije žien s diabetes mellitus 2. typu [7,8].

Keďže významná časť pacientov s týmto ochorením nie je detekovaná, súčasné epidemiologické údaje o pandémii ešte viac podhodnocujú skutočnú situáciu [9].

PORUCHA GLUKÓZOVEJ TOLERANCIE A HRANIČNÁ GLYKÉMIA NALAČNO

Dnes sa už vo všeobecnosti uznáva koncepcia prediabetu ako stavu, ktorý určitý čas predchádza manifestácii základného ochorenia [10]. Progresia z normálnej homeostázy glukózy ku porušenej homeostáze je kontinuálny dej a dva horeuvedené termíny (IGT, impaired glucose tolerance a IFG, impaired fasting glucose) vyjadrujú intermediárny stav pred manifestáciou diabetu [11,12]. Obe prahové hodnoty glykémie (5,6 a 6,99 mmol/l) nedosahujú hodnoty pre definíciu diabetu, avšak existuje aj prekryvanie medzi nimi, ktoré sa v súčasnosti označuje aj ako prediabetes [13]. IGT je asymptomatický stav, kedy je porušená regulácia glukózy v druhej hodine po 75 g glukózy p.o., IFG popisuje stav, kedy je zvýšená plazmatická hladina glykémie nad normálne hodnoty [13,14]. Pacienti v obidvoch skupinách majú vysoké riziko progresie do diabetes mellitus 2. typu, pričom u IGT predstavuje ročná progresia 17 %. V populáciách Európy sa IFG vyskytuje približne v 12 %. Vo všeobecnosti je prevalencia IGT vyššia než IFG. Vo vekovej skupine 40 – 59 rokov sa ich prevalencia odhaduje na 8,4 a 6,3 % [15]. Akokoľvek však v obidvoch skupinách je dokázané zvýšené riziko cievnych komplikácií, takže sa títo pacienti podieľajú na celkovo zvýšenom prirátateľnom kardiovaskulárnom riziku [15].

MAKROVASKULÁRNE KOMPLIKÁCIE

Vedúcou komplikáciou u diabetikov 2. typu je kardiovaskulárne ochorenie a približne polovica pacientov s týmto ochorením na kardiovaskulárne ochorenie aj zomrie. Títo pacienti majú častý výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu, mozgovocievnej príhody, periférneho postihnutia ciev dolných končatín i chronického srdcového zlyhávania. Oba popisované stavy v prediabete (IGT a IFG) zvyšujú svoje globálne kardiovaskulárne riziko prítomnosťou ďalších

častých rizík, ktoré tieto stavy sprevádzajú. Sú to hlavne fajčenie, dyslipoproteínémia a artériová hypertenzia. Manifestný diabetes mellitus 2. typu potom zdvojnásobuje riziko koronárnej choroby srdca u mužov a u žien zvyšuje riziko až štvornásobne [8,16]. Z tohto dôvodu (hoci ženy majú vo všeobecnosti nižšie absolútne riziko koronárnej choroby srdca, než majú muži), majú ženy väčšie proporcionálne riziko tohto ochorenia [17]. Prevalencia mozgovocievnej príhody u pacientov s DM 2. typu z klinických sledovaní sa pohybuje medzi 4 – 12 % a v populačných sledovaniach medzi 4 – 5 % [7]. Diabetici 2. typu majú až trojnásobne vyššie riziko mozgovocievnej príhody oproti všeobecnej populácii a je viac vyznačené u mužov, pričom prevalencia lineárne narastá s vekom [18].

MIKROVASKULÁRNE KOMPLIKÁCIE

V zásade sa jedná o štyri komplikácie: nefropatiu, retinopatiu, neuropatiu a vaskulopatiu malých ciev na dolných končatinách. Tieto komplikácie sú nesmierne závažné, pretože sa podieľajú najväčšou proporciou na ekonomickej a sociálnej záťaži diabetes mellitus v spoločnosti. Diabetes mellitus je vedúcou príčinou slepoty, obličkového zlyhania a amputácie dolných končatín [6,7,19]. V tomto kontexte je potrebné chápať iba nedávno publikované výsledky štúdií v medicíne dôkazov (napríklad štúdiu ACCORD).

DIABETICKÁ NEFROPATIA

Predstavuje vedúcu príčinu konečného chronického poškodenia obličiek a podieľa sa na celej polovici pacientov vyžadujúcich transplantáciu obličiek [19]. Incidencia renálneho zlyhania u pacientov s DM 2. typu je asi 6/1 000 pacientorokov, pričom asi tretina z nich zomrie a ďalšie dve tretiny budú potrebovať dialyzačnú liečbu [20]. Incidencia sa zvyšuje s vekom a dĺžkou trvania diabetu [21].

Dôležitým markerom diabetickej nefropatie je proteinúria, ktorá vý-

znamne zvyšuje cievne riziko. Prevalencia mikroalbuminúrie sa pohybuje z klinických sledovaní medzi 3 – 57 % a v populačných sledovaniach medzi 19 – 42 %. Prevalencia manifestnej nefropatie sa pohybuje z klinických sledovaní medzi 5 – 20 % a v populačných sledovaniach medzi 9 – 33 % [22]. Aj tu je podobnou črtou zvyšovanie prevalencie nefropatie s vekom a u mužov [21].

DIABETICKÁ RETINOPATIA

Predstavuje progresívne ochorenie mikrocirkulácie retiny a je najčastejšou príčinou slepoty u pacientov vo veku 30 – 70 rokov [23]. Prevalencia retinopatie u pacientov s diabetes mellitus sa pohybuje z klinických sledovaní medzi 22 – 65 % a v populačných sledovaniach medzi 10 – 55 % [24]. Ročná incidencia proliferatívnej retinopatie je približne 1 % a je častejšia u žien a tiež stúpa s dĺžkou trvania diabetu [25]. Kým prevalencia slepoty sa pohybuje u týchto pacientov medzi 3 – 7 %, ďalších 10 – 24 % majú významné zhoršenie zraku [23,26].

DIABETICKÁ NEUROPATIA A VASKULOPATIA NA DOLNÝCH KONČATINÁCH

Diabetici 2. typu majú viac než 25krát vyššie riziko amputácie než pacienti bez diabetes mellitus [27]. Prevalencia diabetickej neuropatie sa pohybuje z klinických sledovaní medzi 8 – 68 % a v populačných sledovaniach medzi 13 – 45 % [28]. Prevalencia amputácií dolných končatín je oveľa nižšia a predstavuje 0,2 – 4,8 %, pričom ročná incidencia amputácií je medzi 46 – 936/100 000. Podobne je prítomná závislosť na dĺžke trvania diabetu a s narastajúcim vekom [19,30].

SPOLOČENSKÝ VÝZNAM A ÚMRTNOSŤ

Z údajov WHO vyplýva, že viac než 500 000 mužov zomrelo na priame príčiny súvisiace s ochorením diabetes mellitus (čo je 1,6 % zo všetkých úmrtí) a viac než 630 000 žien (čo je 2,3 %) [31]. IDF (International Diabetes Fede-

ration) však upozorňuje na významné podhodnotenie celkovej situácie a udáva 3,8 mil. úmrtí (6 %) zapríčinených diabetes mellitus vo svete [32]. Akokoľvek však diabetes mellitus predstavuje ôsmu vedúcu predčasnú príčinu smrti, nehovoriac vôbec o významnom zhoršení kvality života každého daného pacienta s týmto ochorením. Nezanedbateľným faktom sú však aj ekonomické ukazovatele. Ekonomické náklady na liečbu pacientov s makrovaskulárnymi komplikáciami sú trojnásobne vyššie než u diabetikov bez týchto komplikácií a sedemnásobne vyššie než u pacientov bez tohto ochorenia. Náklady na liečbu pacientov s mikrovaskulárnymi komplikáciami sú dvojnásobne vyššie než u diabetikov bez týchto komplikácií [33,34].

NAJNOVŠIA MEDICÍNA DŮKAZOV. ČO NOVÉ PRINIESLA ŠTÚDIA ACCORD?

Nedávno publikované výsledky randomizovanej klinickej štúdie ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, plánovaná ako 2×2 faktoriálna analýza) priniesla viacero neočakávaných výsledkov, ako napríklad ACCORD BP podštúdia. Táto je však predmetom iných publikácií a dotýka sa problematiky diskutovanej v článku iba okrajovo [35]. Podštúdia so sledovaním cieľového systolického krvného tlaku pod 120 mmHg a 140 mmHg u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (celá tretina – 34 % mali už prítomné kardiovaskulárne ochorenie) trvala 4,7 roka. Najdôležitejším záverom je, že neboli zistené významné rozdiely pri sledovaní primárneho cieľa (združené nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgovocievna príhoda, alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin) medzi oboma sledovanými skupinami. Vedľajšie nežiaduce účinky liečby boli viac vyznačené v intenzívne liečenej skupine. Faktorový návrh znížil štatistickú silu a počet závažných príhod bol nižší, než sa očakávalo. Tu je možné vysvetlenie, že primárny sledovaný cieľ nebol štatisticky významný, kým niektoré sekun-

dárne ciele (napr. mozgovocievna príhoda) už boli. Tým doposiaľ presne nevieme optimálnu hodnotu cieľového krvného tlaku u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Na tomto mieste však budú spomenuté iba najdôležitejšie výsledky týkajúce sa podštúdií LIPID a ACCORD Eye, nakoľko tieto už úzko súvisia s hore uvedeným rozborom.

ACCORD štúdia bola v istom zmysle štúdiou prelomovou. Na rozdiel od UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) či ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) nebola zameraná iba na kontrolu krvného tlaku či glykémie, ale aj krvných lipidov. Teda v ACCORD Lipid štúdiu boli pacienti randomizovaní na liečbu buď simvastatínom v monoterapii, alebo v kombinácii s fenofibrátom. Randomizovaných bolo celkovo 5 518 pacientov do dvoch liečebných ramien (monoterapia a kombinovaná liečba fibrát + statín). Kombinovaná liečba neovplyvnila významne hore uvedený sledovaný primárny cieľ, bol naznačený trend ku zvýšeniu rizika u žien v porovnaní s mužmi [35]. Ani v primárnych (združený ukazovateľ nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgovocievna príhoda a úmrtie z kardiovaskulárnych príčin), ani v sekundárnych ukazovateľoch (kombinácia primárneho cieľa plus revaskularizácia alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhanie) sa nezistili štatisticky významné rozdiely pri uvedených dvoch liečebných možnostiach hypolipidemickej liečby. V predšpecifikovanej analýze podskupín bol trend ku benefitu pri liečbe fenofibrátom u pacientov s dyslipidémiou, kde boli hladiny triacylglycerolov (TAG) $\geq 2,3$ mmol/l (204 mg/dl) a hladiny HDL-cholesterolu (HDL-C) $\leq 0,88$ mmol/l (34 mg/dl). Tento nález má svoju potencionálnu dôležitosť, nakoľko odporúčania ATP III takto definujú uvedené dva dôležité faktory lipidogramu. Randomizovaných bolo takto do sledovania celkovo 5 518 pacientov do dvoch liečebných ramien (monoterapia a kombinovaná liečba fibrát + statín). V skupine s monoterapiou

piou bolo po randomizácii celkovo 2 753 a v skupine liečenej kombinovanou hypolipidemickou liečbou celkovo 2 765 pacientov. Dokázalo sa, že aj kombinovaná hypolipidemická liečba simvastatín s fenofibrátom je bezpečná, ak sa rešpektujú známe klinické situácie.

Hoci statíny sú účinné liečivá u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, časť výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod je u nich stále veľmi vysoká [35,36]. Mortalitné dáta pri liečbe fibrátmi boli zatiaľ nejednotné (štúdie HHS, VA-HIT, FIELD). Štúdia ACCORD bola podporená NHLBI v USA (National Heart Lung and Blood Institute) a bola uskutočnená v 77 klinických centrách v USA a Kanade. Etiku a bezpečnosť zaistovali vybrané komisie, vzorky krvi boli analyzované v centrálnom laboratóriu.

Testovaná hypotéza, že fenofibrát zvýšením plazmatických hladín HDL-C a znížením hladín TAG u pacientov s diabetes mellitus 2. typu priniesie dodatočný kardiovaskulárny benefit oproti samotnému statínu – simvastatínu, sa nepotvrdil v 4,7-ročnom sledovaní u väčšiny sledovaných pacientov – diabetikov. Z tejto možnosti profitovala určitá podskupina sledovaných pacientov. V post-hoc skupinovej analýze pacientov s typickou dyslipidémiou u pacientov s diabetes mellitus (nízky HDL-C, vysoké TAG) sa potvrdili výsledky, ktoré boli známe z už uskutočnených štúdií HHS, BIP, VA-HIT a FIELD. V tejto skupine pacientov prinieslo pridanie fenofibrátu ku statínu benefit – 31% pokles kardiovaskulárneho rizika (relatívna redukcia rizika). Absolútna redukcia rizika u aterogénnej dyslipidémie predstavovala 4,95 %. Sú to teda tí pacienti s diabetom, ktorí majú aterogénny typ dyslipidémie a boli liečení podľa platných odporúčaní iba statínom samotným. Tieto výsledky zo štúdie ACCORD Lipid sú konzistentné s inými štúdiami a podporujú používanie fibrátov v každodennej liečebnej praxi podľa súčasných odporúčaní (platných zahraničných i prijatých domácich) [37].

Veľmi významnou z hľadiska možného liečebného prínosu sa ukázala byť podštúdia ACCORD-EYE.

Literatúra

1. Laakso M, Kuusisto J. Understanding patient needs: diabetology for cardiologists. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl B): B5-B20.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S13-S61.
3. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88-136.
4. Nicholls SJ, Rydén L. Reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 (Suppl 1): S1.
5. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates from the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
6. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 (Suppl 1): S3-S8.
7. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Webpage 2009.
8. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59(1): 8-13.
9. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414-1431.
10. Harris MI, Klein R, Welborn TA et al. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15(7): 815-819.
11. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization 1999.
12. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
13. Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M et al. Plasma glucose levels as predictors of diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(5): 818-824.
14. Qiao O. Age and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61-69.
15. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance as a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22(6): 920-924.
16. Resnick HE, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 53: 245-267.
17. Avogaro A, Giorda C, Maggini M et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1241-1247.
18. Davis TM, Millns H, Stratton IM et al. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med* 1999; 159(10): 1097-1103.
19. US Renal Data System. Webpage 2009.
20. Stengel B, Billon S, van Dijk PC et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9): 1824-1833.
21. Stewart JH, McCredie MR, Williams SM et al. Trends in incidence of treated end-stage renal disease, overall and by primary renal disease, in persons aged 20-64 years in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998-2002. *Nephrology* 2007; 12(5): 520-527.
22. Yokoyama H, Sone H, Oishi M et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1212-1219.
23. Ringborg A, Lindgren P, Martinell M et al. Prevalence and incidence of Type 2 diabetes and its complications 1996-2003 – estimates from a Swedish population-based study. *Diabet Med* 2008; 25(10): 1178-1186.
24. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14(4): 179-183.
25. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States 2005-2050. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(12): 1740-1747.
26. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; 82(11): 844-851.
27. Davis TM, Stratton IM, Fox CJ et al. U.K. Prospective Diabetes Study 22: effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(9): 1435-1441.
28. Pradeepa R, Rema M, Vignesh J et al. Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy in an urban south Indian population: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-55). *Diabet Med* 2008; 25(4): 407-412.
29. Al-Mahroos F, Al-Roomi K. Diabetic neuropathy, foot ulceration, peripheral vascular disease and potential risk factors among patients with diabetes in Bahrain: a nationwide primary care diabetes clinic-based study. *Ann Saudi Med* 2007; 27(1): 25-31.
30. Börü U, Alp R, Sargin H et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetic center in Turkey. *Endocr J* 2004; 51(6): 563-567.
31. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 2): S14-S21.
32. Fuller JH, Elford J, Goldblatt P et al. Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem. *Diabetologia* 1983; 24(5): 336-341.
33. Roglic G, Unwin N, Bennett PH et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2130-2135.
34. Nichols GA, Brown JB. The impact of cardiovascular disease on medical care costs in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 482-486.
35. Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1628-1630.
36. The ACCORD Study Group: Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010.
37. Fruchart JC. ACCORD Lipid Study brings new hope to people with type 2 diabetes and atherogenic dyslipidemia. Editorial. 59th Scientific Session ACC Atlanta March 14, 2010: 1-3.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC¹

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.²

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.¹

MUDr. Martin Wawruch³

¹II. Interná klinika LF UK
a FNŠP Bratislava

²Metabol KLINIK, s.r.o., Ambulancia
pre diabetológiu, poruchy látkovej
premeny a výživy, Špecializovaná
lipidologická ambulancia v Bratislave

³Ústav farmakológie, LF UK v Bratislave
andrej.dukat@faneba.sk