

MANAŽMENT DYSLIPIDÉMIÍ U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS

*Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti a Slovenskej asociácie aterosklerózy**

Ivan Tkáč, Ľubomíra Fábryová, Katarína Rašlová

Interná med. 2006; 6 (1): xxx-xxx

*Pôvodné stanovisko bolo vypracované v roku 2004 autorským kolektívom I. Tkáč, Ľ. Fábryová, I. Klimeš, M. Mokáň, Z. Némethyová, K. Rašlová, E. Šebóková a publikované v časopisoch *Interná medicína* a *Diabetes a obezita*. Táto inovovaná verzia bola vypracovaná v januári 2006.

Charakteristika dyslipidémii pri diabetes mellitus

Zvýšená hladina LDL-cholesterolu

Priemerné hladiny LDL-cholesterolu (LDL-Ch) sú u diabetikov podobné ako v nediabetickej populácii. Hladina LDL-Ch vyššia, ako je definovaná optimálna hladina u diabetikov (>2,5 mmol/l), však býva prítomná u väčšiny diabetikov 2. typu. Hladiny LDL-Ch nie sú spravidla ovplyvnené glykemickou kompenzáciou. Pri hladinách LDL-Ch vyšších ako 5,0 mmol/l je potrebné uvažovať o primárnej (familiárnej hypercholesterolémii) alebo o sekundárnej forme hypercholesterolémie. Zo sekundárnych foriem prichádzajú do úvahy hlavne zvýšenie LDL-Ch pri proteinúrii v rámci diabetickej a nediabetickej nefropatie a pri nerozpoznannej alebo neliečenej hypotyreóze. V epidemiologických štúdiách bol medzi zvýšenou hladinou LDL-Ch a výskytom kardiovaskulárnych ochorení zistený vysoko signifikantný vzťah⁽¹⁻³⁾.

Diabetická dyslipidémia (dyslipidémia pri inzulínovej rezistencii, dyslipidémia pri metabolickom syndróme, aterogénna dyslipidémia)

Diabetes mellitus 2. typu zahŕňa približne 90 % všetkých prípadov cukrovky. Jeho základným prejavom je dyslipidémia pri inzulínovej rezistencii, ktorej manifestácia predchádza diagnózu diabetu aj o niekoľko rokov. Táto dyslipidémia je jedným zo základných prejavov metabolického syndrómu a je charakterizovaná zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG), znížením hladiny HDL-cholesterolu (HDL-Ch), a zvýšením zastúpením malých, denzných častíc LDL (dLDL), ako aj malých denzných častíc HDL (dHDL). Jej konštantným prejavom je aj postprandiálna hypertriacylglycerolémia (HTAG) a zvýšenie hladiny apolipoproteínu B (apoB). Dôsledkom zvýšenia počtu týchto častíc sú často zvýšené aj hladiny celkového cholesterolu a non-HDL-cholesterolu u diabetikov (**tabuľka 1**). Býva zvýšená aj koncentrácia apoC-III, ktorý je inhibítorom aktivity kľúčového enzýmu katabolizmu lipoproteínov bohatých na TAG – lipoproteínovej lipázy (LPL)⁽⁴⁾.

Zvýšenie hladiny TAG zvyčajne nepresahuje 4,5 mmol/l. Pri vyšších hodnotách je potrebné myslieť na nedostatočnú metabolickú kompenzáciu diabetu (glykovaný hemoglobín > 10 %) alebo na súčasnú prítomnosť familiárnej kombinovanej hyperlipidémie (FKH), familiárnej hyper-

triacylglycerolémie, alkoholovej hepatopatie, prípadne iných menej častých príčin sekundárnej HTAG. Zlepšenie glykemickej kompenzácie vedie k normalizácii hladín TAG len u diabetikov 1. typu. Pri diabete 2. typu pri zlepšení glykemickej kompenzácie zvyčajne dochádza k zlepšeniu, ale nie k úplnej normalizácii hladín TAG. Dyslipidémia pri inzulínovej rezistencii je často sprevádzaná nealkoholovou steatózou a steatohepatitídou.

Prospektívne epidemiologické štúdie kohort diabetikov ukázali, že zvýšenie TAG aj non-HDL-cholesterolu, ako aj znížené hladiny HDL-Ch boli nezávislými rizikovými faktormi rozvoja ICHS⁽¹⁻³⁾.

Patogenéza diabetickej dyslipidémie

Inzulínová rezistencia vedie u diabetikov 2. typu k zníženiu supresie hormónsensitívnej lipázy (HSL) v adipocytoch so zvýšením prisunu voľných mastných kyselín (VMK) z tukového tkaniva do pečene s následnou zvýšenou tvorbou na TAG bohatých častíc VLDL. Chýba aj inhibičný efekt inzulínu na hepatálnu produkciu častíc VLDL obsahujúcich apo B. V dôsledku zvýšenej ponuky substrátu, ako aj zníženého inhibičného efektu dochádza k zvýšenej hepatálnej produkcii veľkých na TAG bohatých častíc VLDL, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze diabetickej dyslipidémie, a tým k zvýšeniu koncentrácie TAG.

Tabuľka 1. Charakteristika diabetickej dyslipidémie

| 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 dLDL | 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 |

Dôležitou funkciou inzulínu je udržanie rovnováhy medzi chylomikrónmi (TAG obsahujúce lipoproteíny intestinálneho pôvodu) a VLDL (TAG obsahujúce lipoproteíny hepatálneho pôvodu), u diabetikov tento regulačný mechanizmus zlyháva. Keďže obidva typy častíc bohatých na TAG majú spoločnú metabolickú cestu, výsledkom je postprandiálna lipémia s predĺženým polčasom chylomikrónov. Katabolizmus týchto častíc je iniciovaný LPL, ktorej aktivita je u diabetikov 2. typu znížená. Postprandiálna lipémia je výsledkom poškodeného vychytávania remnantných častíc a je zapojená do aterogenézy prostredníctvom ovplyvnenia endotelovej dysfunkcie a oxidačného stresu. Mnohé štúdie poukazujú na fakt, že postprandiálna HTAG je lepším prediktorom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika ako HTAG nalačno.

Dve základné zložky diabetickej dyslipidémie, **hypertriacylglycerolémia a nízka hladina HDL-Ch, sú veľmi úzko späté**. HTAG môže viesť k zníženým hodnotám HDL-Ch dvomi cestami. Prvou cestou je narušený presun povrchových remnantov fosfolipidov a apolipoproteínov z častíc bohatých na TAG do častíc HDL počas lipolýzy, keďže znížená aktivita LPL vedie k zníženiu lipolýzy so znížením množstva povrchových remnantov, ktoré by sa mohli zabudovať do častíc HDL. Druhou cestou je predĺžené zotrúvanie častíc bohatých na TAG v cirkulácii, čo umožňuje cholesterylester transferovému proteínu (CETP) sprostredkovať výmenu esterov cholesterolu z častíc HDL za TAG z častíc bohatých na TAG. V pečeni dochádza účinkom hepatálnej lipázy (HL) k hydrolyze podstatnej časti TAG a zostávajú na estery cholesterolu chudobné malé HDL₃, ktoré sa rýchlo katabolizujú v pečeni, prípadne v obličkách. Celý cyklus častíc HDL (HDL₃ - HDL_{2a} - HDL_{2b} - HDL₃) je u pacientov s HTAG urýchlený. Antiaterogénny účinok má subpopulácia veľkých častíc HDL_{2b}. Akcelerácia týchto dejov môže na jednej strane vyústiť do zvýšeného počtu častíc HDL₃ so zmenenou fyziologickou funkciou, väčšinou však akcelerácia remodelácie častíc HDL vedie k zvýšenému výdaju esterov cholesterolu z týchto častíc, a tým k zníženiu koncentrácie HDL-Ch. Časť protektívneho efektu častíc HDL vyplýva z ich schopnosti redukovať oxidáciu LDL častíc, u diabetikov je táto schopnosť menej efektívna ako u nediabetikov.

Hypertriacylglycerolémia ovplyvňuje aj metabolizmus častíc LDL podobným mechanizmom ako pri časticiach HDL, pričom vznikajú častice LDL bohaté na TAG, ktoré sú vhodným substrátom pre HL. Aktivita HL býva spravidla u diabetikov 2. typu zvýšená. Jej účinkom sú TAG masívne hydrolyzované za vzniku fragmentu tzv. malých denzných lipoproteínov LDL. Malé denzné častice LDL sú definované ako častice s priemerom menším ako 25,5 nm a reprezentujú hlavnú zložku aterogénneho fenotypu B. Fenotyp B charakterizuje zvýšený počet aterogénnych dLDL častíc so zvýšením koncentrácie apoB, keďže každá častica LDL obsahuje jednu molekulu apo B₁₀₀, a tieto častice sú vychytávané scavengerovými receptormi. Austinová popísala v r. 1990 zvýšený výskyt dLDL častíc (fenotypu B) pri koncentrácii TAG 1,5–1,7 mmol/l, zatiaľ čo podľa ne-

skorších prác je prítomný dominujúci fenotyp B už pri hladinách TAG > 1,1 mmol/l^(5,6).

Metabolizmus lipoproteínových častíc je dynamický a ovplyvniteľný rôznymi okolnosťami, napr. stupňom už spomínanej inzulínovej rezistencie, ktorá ovplyvňuje aktivitu rôznych enzýmov (HSL, LPL) alebo proteínov (CETP). V poslednom čase sa však pozornosť sústreďuje na apolipoproteíny, ktoré napriek tomu, že sa vyskytujú v minoritných koncentráciách, sú tiež schopné ovplyvňovať metabolizmus častíc VLDL a LDL.

Takýmto kľúčovým apolipoproteínom sa javí apolipoproteín C-III (apoC-III), ktorý ovplyvňuje metabolizmus častíc bohatých na TAG. ApoC-III spomaľuje ako lipolýzu častíc VLDL, tak aj vychytávanie remnantných častíc prostredníctvom LDL receptorov, čo vedie k zvýšeniu koncentrácie TAG v krvi. ApoC-III sprostredkuje väzbu apoB na endotel, čím uľahčuje prienik remnantných častíc do subendotelového priestoru. Zvýšená koncentrácia VLDL apoC-III⁺ a LDL apoC-III⁺ častíc predstavuje špecifický kardiovaskulárny rizikový faktor a vysvetľuje vysoké kardiovaskulárne riziko spojené s HTAG u diabetikov i nediabetikov^(7,8).

Medicína dôkazov: Klinické randomizované štúdie zamerané na zníženie LDL cholesterolu

Z prvých ukončených klinických randomizovaných štúdií so statínmi boli k dispozícii iba dodatočné (post-hoc) analýzy menších alebo väčších podskupín diabetikov.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) zahŕňala spolu 483 diabetikov s ICHS a hypercholesterolémiou – priemerné hodnoty LDL-Ch na začiatku štúdie boli 4,9 mmol/l. V štúdiu 4S došlo u diabetikov ku zníženiu incidencie závažných koronárnych príhod (úmrtie na ICHS alebo nefatálny infarkt myokardu) o 42%. V skupine 678 pacientov s hranične zvýšenou glykémiou nalačno (impaired fasting glucose - IFG), medzi ktorými dominujú pacienti s metabolickým syndrómom, došlo k významnému zníženiu nielen počtu závažných koronárnych príhod o 38%, ale aj celkovej mortality o 43%. I keď efekt simvastatínu v štúdiu 4S bol lepší u diabetikov a jedincov s IFG ako u nediabetikov, táto štúdia nezahŕňala pacientov s typickou diabeticou dyslipidémiou, keďže zaradení pacienti mali hypercholesterolémiu a diabetici s hladinou TAG > 2,5 mmol/l boli zo štúdie vylúčení⁽⁹⁾.

Cholesterol and Recurrent Events (CARE). V tejto sekundárne preventívnej štúdiu s pravastatínom bolo zaradených 586 diabetikov, ktorí lepšie reprezentovali typickú populáciu chorých s ICHS a diabetom, keďže priemerné hodnoty LDL-Ch boli 3,6 mmol/l a hladiny TAG vylučujúce zaradenie do štúdie museli byť vyššie ako v štúdiu 4S (> 4 mmol/l). V štúdiu CARE sa u diabetikov liečených pravastatínom pozorovalo významné zníženie incidencie závažných koronárnych príhod a revaskularizácií o 25%⁽¹⁰⁾.

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID). Do štúdie bolo zaradených 1077 diabetikov s ICHS, pričom priemerná hodnota LDL-cholesterolu na

začiatku štúdie bola 3,7 mmol/l. V aktívne liečenej skupine došlo k signifikantnému zníženiu incidencie závažných koronárnych príhod, revaskularizácií alebo cievnych mozgových príhod o 21 %. Efekt liečby bol signifikantný aj v podskupine 940 pacientov s IFG, u ktorých došlo v aktívne liečenej skupine k zníženiu incidencie všetkých vaskulárnych príhod o 26 %⁽¹¹⁾.

Lescol Intervention Prevention Study (LIPS). Do tejto sekundárne preventívnej štúdie boli zaradení pacienti, u ktorých bola vykonaná prvá perkutánna koronárna intervencia (PCI), medzi ktorými bolo 202 chorých s diabetom. U diabetikov, ktorí dostávali fluvastatín 80 mg denne, sa pozorovalo zníženie incidencie primárneho kombinovaného ukazovateľa pozostávajúceho z incidencie úmrtí na ICHS, nefatálneho infarktu myokardu a revaskularizácií o 47 %⁽¹²⁾.

Vyššie uvedené štúdie zahŕňali *per definitionem* len diabetikov s prejavmi aterosklerózy. Existuje však dostatok epidemiologických dôkazov o tom, že diabetici bez klinických prejavov aterosklerózy majú rovnaké kardiovaskulárne riziko ako nediabetici s klinickými prejavmi aterosklerózy⁽¹³⁾. Z toho dôvodu sa diabetes v posledných odporúčaníach National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III označuje ako ekvivalent aterosklerózy a teda diabetici aj bez makrovaskulárnych ochorení sa považujú za cieľovú skupinu sekundárnej prevencie⁽¹⁴⁾. Doteraz však chýbali údaje z klinických randomizovaných štúdií týkajúce sa efektu hypolipidémik práve v skupine diabetikov bez prejavov aterosklerózy.

Heart Protection Study (HPS), v ktorej bol podávaný simvastatín v dávke 40 mg a porovnávaný s placebom alebo bazálnou dávkou statínu, priniesla zásadné poznatky týkajúce sa diabetikov bez predchádzajúceho makrovaskulárneho postihnutia. Do štúdie HPS bolo zaradených 5963 diabetikov, z toho bolo 2912 diabetikov bez akýchkoľvek prejavov predchádzajúcej aterosklerózy koronárnych, cerebrálnych alebo periférnych tepien. Priemerné hladiny LDL-Ch u diabetikov boli na začiatku štúdie 3,2 mmol/l.

Incidencia závažných vaskulárnych príhod (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo revaskularizácia) bola v celej skupine diabetikov liečených simvastatínom nižšia o 22 %. V podskupine 1981 diabetikov s existujúcim makrovaskulárnym postihnutím došlo k signifikantnému zníženiu počtu závažných vaskulárnych príhod o 12 %. V podskupine diabetikov bez predchádzajúceho makrovaskulárneho postihnutia došlo pri liečbe simvastatínom k vysoko signifikantnému zníženiu incidencie závažných vaskulárnych príhod o 33 %. Prínos liečby bol značný aj u diabetikov s počiatočnými hladinami LDL-Ch < 3,0 mmol/l. V tejto podskupine chorých došlo pri liečbe k dosiahnutiu priemerných hodnôt LDL-Ch 1,8 mmol/l, čo viedlo k signifikantnému zníženiu incidencie závažných vaskulárnych príhod o 27 %⁽¹⁵⁾.

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Ide o prvú štúdiu so statínom, ktorá bola cielene zameraná iba na diabetikov 2. typu bez predchádzajúceho kardio-

vaskulárneho postihnutia. Do tejto štúdie bolo zaradených 2838 diabetikov 2. typu.

Pri liečbe atorvastatínom v dávke 10 mg sa pozorovalo zníženie LDL-Ch o 1 mmol/l a dosiahnuté priemerné hladiny 2,0 mmol/l na konci štúdie. V štúdií CARDS bolo relatívne riziko výskytu akútnych koronárnych príhod, revaskularizácií alebo cievnych mozgových príhod znížené o 37 %.

Podobne ako v štúdií HPS viedla liečba atorvastatínom v štúdií CARDS k zníženiu incidencie primárneho ukazovateľa o 37 % aj v podskupine, ktorá mala bazálne hladiny LDL-Ch < 3,1 mmol/l⁽¹⁶⁾.

Medicína dôkazov: Klinické randomizované štúdie zamerané na diabetickú dyslipidémiu

Vyššie uvedené štúdie so statínmi boli zamerané na zníženie kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej morbidita prostredníctvom zníženia hladiny LDL-Ch. Doteraz bolo vykonaných menej morbiditno-mortalitných štúdií, ktoré by boli primárne zamerané na ovplyvnenie diabetickej dyslipidémie.

Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) zahŕňala 769 diabetikov 2. typu, ktorí mali diagnostikovanú ICHS a nízke hladiny HDL-Ch < 1,04 mmol/l. Liečba gemfibrozilom viedla u diabetikov k zníženiu hladiny TAG o 20 %, pričom na konci štúdie boli v tejto skupine dosiahnuté priemerné hodnoty 1,5 mmol/l.

V skupine diabetikov liečenej gemfibrozilom došlo k signifikantnému zníženiu incidencie vaskulárnych príhod (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) o 32 %⁽¹⁷⁾.

Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Do tejto štúdie bolo zaradených 3090 pacientov s prekonaným infarktom myokardu alebo so stabilnou anginou pectoris.

V celom súbore chorých znížila liečba bezafibrátom incidenciu nefatálneho infarktu myokardu alebo náhlej smrti nesignifikantne o 7 %. Pri post-hoc analýze sa však ukázalo, že efekt v podskupine chorých s bazálnou hladinou TAG ≥ 2,3 mmol/l bol signifikantný a bolo dosiahnuté zníženie primárneho endpointu až o 40 %.

V skupine 1470 pacientov s metabolickým syndrómom liečba bezafibrátom viedla k signifikantnej redukcii incidencie primárneho endpointu o 25 % a nefatálneho infarktu myokardu o 33 %⁽¹⁸⁾.

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)

Ide o prvú morbiditno-mortalitnú štúdiu štúdiu s fibrátom zameranú na vysokorizikovú populáciu diabetikov 2. typu. Do štúdie bolo zaradených spolu 9795 pacientov. V skupine randomizovanej na liečbu fenofibrátom došlo k zníženiu hladiny TAG o 20 %, pričom na konci štúdie boli dosiahnuté priemerné hladiny TAG 1,4 mmol/l.

Primárnym sledovaným ukazovateľom bol výskyt prvého nefatálneho infarktu myokardu alebo úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, ktorý bol znížený v skupine liečenej fenofibrátom nesignifikantne o 11 %. Pozorovalo sa

však významné zníženie incidencie nefatálneho infarktu myokardu o 24 %.

Prínos liečby fenofibrátom bol pozorovateľný hlavne v doterajších klinických štúdiách nesledovanej podskupiny diabetikov bez predchádzajúceho kardiovaskulárneho ochorenia, v ktorej sa zistilo významné zníženie incidencie primárneho endpointu o 25 %⁽¹⁹⁾.

Stratégia liečby dyslipidémii u diabetikov

Nasledujúce odporúčania sa budú týkať väčšiny pacientov s diabetom, ktorí majú zvyčajne normálne až mierne zvýšené hladiny LDL-Ch a TAG a normálne až znížené hladiny HDL-Ch. Extrémne zvýšenie LDL-Ch nad 5 mmol/l a triacylglycerolov nad 10 mmol/l je u diabetikov vzácné a signalizuje prítomnosť familiárnej hypercholesterolémie, familiárnej kombinovanej hyperlipidémie, prípadne zriedkavej familiárnej hypertriacylglycerolémie, ktoré je potrebné liečiť zvyčajne kombináciou viacerých hypolipidemik. Diéta má spočívať hlavne v redukcii kalorického príjmu a relatívneho množstva tukov strave pod 30 % denného energetického príjmu a preferovaním tukov so zvýšeným zastúpením nenasýtených mastných kyselín. Drastická redukcia cholesterolu v potrave nie je potrebná, keďže u väčšiny diabetikov sú hladiny LDL-Ch len mierne zvýšené a diéta s takouto redukciou cholesterolu môže viesť aj k zníženiu HDL-Ch. Zjednodušene možno povedať, že väčšina diabetikov postačí dodržiavanie diabetickej diéty. Od diétnych opatrení možno očakávať pokles hladiny LDL-Ch približne v rozmedzí 0,40-0,65 mmol/l⁽²⁰⁾.

Redukcia hmotnosti, abstinencia fajčenia a prísnejšia glykemická kompenzácia môžu viesť k miernemu zníženiu hladín TAG a zvýšeniu hladiny HDL-Ch, ale zriedka k ich úplnej normalizácii. Režimové opatrenia treba začať vždy pri liečbe diabetickej dyslipidémie. Ak má diabetik už prítomné prejavy aterosklerózy, je vhodné začať súčasne aj farmakologickú liečbu. Inak je možné pri hladinách LDL-Ch do 3,5 mmol/l počkať 3 mesiace na efekt režimových opatrení. Klinická skúsenosť ukazuje, že dosiahnutie optimálnych hladín lipidov režimovými opatreniami sa podarí dosiahnuť len u malého percenta diabetikov.

Cieľom liečby dyslipidémie u diabetikov by mala byť normalizácia celého lipidového spektra, čiže dosiahnutie cieľových resp. optimálnych hladín LDL-Ch, TAG a HDL-Ch, ktoré sú uvedené v **tabuľke 2**. Pri stanovení diagnózy diabetu je vhodné vyšetriť celé lipidové spektrum, t.j. cel-

kový cholesterol, TAG, HDL-Ch a vypočítať LDL-Ch. Vyšetrenie celého lipidového profilu je potrebné aj pri sledovaní efektu režimových intervencií a farmakologickej liečby. LDL-Ch je možné vypočítať podľa nasledujúceho (Friedewaldovho) vzorca, pokiaľ nie sú hladiny TAG vyššie ako 4,5 mmol/l:

$$LDL-Ch = \text{celkový cholesterol} - HDL-Ch - 0,45 \cdot TAG$$

U farmakologicky liečených pacientov sú potrebné kontroly lipidového spektra a bezpečnostných parametrov (hepatálne testy, kreatínkináza, kreatinín) raz za 3 mesiace. U dobre kompenzovaných diabetikov, ktorí mali opakovane potvrdené cieľové hladiny LDL-C, TAG a optimálnu hladinu HDL-C, stačí vyšetrovať lipidový profil raz ročne.

Primárnym cieľom liečby je dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-Ch, keďže dosiahnutie týchto hodnôt viedlo u diabetikov vo viacerých klinických randomizovaných štúdiách (4S, CARE, LIPID, HPS, LIPS a CARDS) k poklesu kardiovaskulárnej morbidita a mortality. Sekundárnym cieľom liečby je dosiahnuť optimálne hladiny TAG a HDL-Ch. Ovplyvnenie hladín TAG a HDL-Ch viedlo u diabetikov v štúdiách FIELD a VA-HIT k zníženiu kardiovaskulárnej morbidita.

Pri dokázaných prejavoch aterosklerózy začíname hypolipidemickú liečbu bez vyčkávania na efekt režimových opatrení. Ak u diabetika nie je dokázaná prítomnosť aterosklerózy, možno vykonať 3-6 mesačný pokus o liečebné režimové opatrenia a o zlepšenie kompenzácie diabetu. Pri hypolipidemickú liečbu je možné orientačne sa riadiť nasledovným algoritmom:

Liečba zameraná na zníženie LDL-Ch

Začatie liečby je indikované pri hodnote LDL-Ch > 2,5 mmol/l. Cieľové hodnoty LDL cholesterolu sú < 2,5 mmol/l u diabetikov bez kardiovaskulárneho ochorenia a < 1,8 mmol/l u diabetikov po infarkte myokardu, akútnom koronárnom syndróme, cievnej mozgovej príhode a po koronárnych a karotických revaskularizáciách^(14,20).

Liečbu je vhodné začať takým statinom (lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin), u ktorého sa dá očakávať, že pri bazálnej dávke sa dosiahne cieľová hladina LDL-Ch. Statíny výrazne znižujú hladinu LDL-Ch a mierne znižujú hladinu TAG. Znižujú aj počet malých, denzných častíc LDL a hladinu CRP. Najčastejším vedľajším nežiaducim účinkom môže byť zvýšenie hepatálnych aminotransferáz. Zriedkavým, ale potenciálne život ohrozujúcim vedľajším účinkom, je myopatia, resp. jej najzávažnejší stupeň - netraumatická rhabdomyolýza.

Pri liečbe bazálnou dávkou statínu možno očakávať pokles LDL-Ch v rozmedzí 25-40 %. Ak sa nepodarí dosiahnuť cieľovú hladinu LDL-Ch za 3 mesiace, dávku statínu možno zvýšiť. Zdvojnásobením dávky statínu možno očakávať ďalšie zníženie hladiny LDL-Ch v rozmedzí 5-10 %. Alternatívnou možnosťou je pridanie ezetimibu, ktorý je

Tabuľka 2. Cieľové hodnoty lipidov

| | |
|------------------------|-----------------------------|
| LDL-cholesterol | <2,5 mmol/l <1,8 mmol/l* |
| Triacylglyceroly | <1,5 mmol/l |
| HDL-cholesterol (muži) | >1,0 mmol/l |
| HDL-cholesterol (ženy) | >1,3 mmol/l |

*U diabetikov, ktorí prekonali infarkt myokardu, akútny koronárny syndróm alebo cievnu mozgovú príhodu.

Poznámka: Podľa slovenského Lipidového konsenzu - 2⁽²²⁾ sú optimálne hodnoty HDL-Ch u mužov >1,4 mmol/l a u žien >1,6 mmol/l, ale dosiahnutie týchto hodnôt súčasnými terapeutickými prostriedkami je veľmi problematické.

inhibítom črevnej resorpcie cholesterolu, pričom táto liečba vedie k zníženiu hladiny LDL-Ch o 15-20 %.

Liečba zameraná na zníženie hladiny TAG

Ak sú hladiny TAG > 4,5 mmol/l, LDL-Ch nie je možné určiť výpočtom. Zníženie TAG je u takých pacientov dôležité aj z hľadiska prevencie rozvoja akútnej pankreatitídy a nealkoholovej steatózy pečene, prípadne steatohepatitídy.

Cieľové hladiny TAG sú < 1,5 mmol/l, čo vyplýva z výsledkov vyššie uvedených randomizovaných štúdií, ako aj z faktu, že pri hladinách TAG > 1,5 mmol/l dominujú malé, denzné častice LDL.

Liečbu zvýšených hladín TAG je vhodné začať podaním fibrátu (gemfibrozil, fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát). Fibráty znižujú TAG v rozmedzí 20-50 %, zvyšujú HDL-Ch v rozmedzí 5-15 % a vedú aj k miernemu zníženiu LDL-Ch 5-15 %, pričom však priaznivo ovplyvňujú denzitu častíc LDL. Vedľajšie účinky liečby fibrátmi sú podobné ako pri liečbe statínmi, a to zvýšenie hepatálnych testov a veľmi zriedkavo aj rabdomyolýza. Fibráty nie je vhodné podávať pri renálnej insuficiencii. Pri liečbe fibrátom sa zvyčajne podarí dosiahnuť hladinu TAG < 4,5 mmol/l, čo umožňuje vypočítať hodnotu LDL-Ch, ktorá je potrebná na zváženie ďalšej liečby.

Liečba zameraná na ovplyvnenie hladín LDL-Ch aj TAG

Významný percentuálny podiel diabetikov 2. typu má súčasne zvýšené hladiny LDL-Ch > 2,5 mmol/l a TAG > 1,5 mmol/l, čiže vyššie ako sú cieľové hodnoty uvedených lipidov.

Liečbu kombinovanej dyslipidémie je potrebné začať monoterapiou na základe vyššie uvedených kritérií. Ak pri monoterapii statínom pretrvávajú zvýšené hodnoty TAG > 2,0 mmol/l, je indikovaná kombinovaná liečba statínu s fibrátom na dosiahnutie hladín TAG < 1,5 mmol/l. Pri terapeutických rozpakoch pri hranične zvýšených hodnotách TAG 1,5-2,0 mmol/l podporuje rozhodnutie začať liečbu fibrátom prítomnosť znížených hladín HDL-Ch (< 1,0 mmol/l u mužov, < 1,3 mmol/l u žien). Na druhej strane, je kombinovaná liečba indikovaná, ak po začatí liečby fibrátom sú hladiny LDL-Ch zvýšené > 2,5 mmol/l.

Racionálne zdôvodnenie kombinovanej liečby dyslipidémie spočíva v pôsobení statínov na odlišné aspekty dyslipidémie u diabetikov. Na jednej strane, statíny znižujú hladinu najsilnejšieho lipidového rizikového faktoru LDL-Ch,

Tabuľka 3. Orientačný algoritmus liečby dyslipidémii u pacientov s diabetes mellitus

| Bazálne hodnoty (mmol/l) | Prvá voľba | Hladiny lipidov po liečbe (mmol/l) | Liek do kombinácie |
|--------------------------|------------|--|--------------------|
| LDL-Ch > 2,5 | statín | LDL-Ch > 2,5 a TAG < 2,0 LDL-Ch > 2,5 a TAG > 2,0 | ezetimib fibrát |
| TAG > 4,5 | fibrát | TAG < 4,5 a LDL-Ch > 2,5 | statín |

Poznámka: Liečbu je potrebné prispôbiť lipidovému spektru konkrétneho pacienta pri rešpektovaní kontraindikácií a tolerancie jednotlivých liekov.

zatiaľ čo fibráty pôsobia priaznivo na „aterogénnu triádu“ diabetickej dyslipidémie – hypertriacylglycerolemii, znížený HDL-Ch a zvýšené zastúpenie malých dLDL častíc. Orientačný algoritmus liečby dyslipidémii u diabetikov je uvedený v **tabuľke 3**.

Vyššie uvedené odporúčania sa vzťahujú hlavne na diabetikov 2. typu, ktorí predstavujú až 90 % všetkých diabetikov. Zatiaľ nie je úplne jasné, či sa tieto odporúčania dajú plne aplikovať aj na diabetikov 1. typu, u ktorých sa ochorenie začína v mladšom veku a pri neprítomnosti diabetickej nefropatie nemusia mať zvýšené riziko rozvoja aterosklerózy. Analýza z epidemiologickej štúdie EURODIAB u diabetikov 1. typu ukázala, že aj v tejto skupine pacientov je ICHS asociovaná so zvýšenou hladinou LDL-Ch. Táto asociácia je však evidentná len za prítomnosti klinickej albuminúrie⁽²¹⁾. Na základe týchto poznatkov je možné odporúčať dosiahnutie cieľových hladín LDL-Ch u tých diabetikov 1. typu, ktorí už majú makrovaskulárne komplikácie, ako aj u diabetikov 1. typu bez makrovaskulárneho postihnutia, ale s prítomnou klinickou albuminúriou alebo s inými rizikovými faktormi poukazujúcimi na zvýšené kardiovaskulárne riziko⁽²⁰⁾.

Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
IV. interná klinika LF UPJŠ a FN LP
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: IvanTkac@lf.upjs.sk

MUDr. Lubomíra Fábryová
NsP, Milosrdní bratia, Bratislava

doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.
Metabolické centrum, s.r.o.,
Cesta na Červený most 1, Bratislava

Literatúra

- Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, et al. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1354-1359.
- Turner RC, Millins H, Neil HAV, et al. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998;316: 823-828.
- Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 830-835.
- Taskinen M-R. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003;46: 733-749.
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens C, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and the risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1998;260:1917-1921.
- Miller M. Epidemiology of triglyceride as coronary artery disease risk factor. *Clin Cardiol* 1999;22(Suppl. 2): 11-16.
- Lee SJ, Campos H, Moye LA, et al. LDL containing apolipoprotein C-III is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 853-858.
- Alaupovic P, Mack WJ, Knight-Gibson C, et al. The role of triglyceride-rich lipoprotein families in the progression of atherosclerotic lesions as determined by sequential coronary angiography from a controlled clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 715-722.
- Haffner SM, Alexander CM, 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.
- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with

pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 1998;102: 1893-1900.

11. Keech A, Colquhoun D, Best J, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose. Results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26: 2713-2721.

12. Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, et al. for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;287: 3215-3222.

13. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339: 229-234.

14. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110: 227-239.

15. Heart Protection Study Collaborative Group. 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.

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

17. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al.; for the VA-HIT Study Group. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162: 2597-2604.

18. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165: 1154-1160.

19. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1849-1861.

20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(suppl. 1): S4-S36.

21. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR; on behalf of the EURODIAB PCS Group: Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 2071-2077.

22. Rašlová K, Filipová S, Mikeš Z, Tkáč I, Turay J, et al. Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií u dospelých „Lipidový konsenzus – 2“. *Interná Med* 2003;3(1): 10-18.