

DIABETICKÁ DYSLIPIDÉMIA – DÔLEŽITÁ SÚČASŤ KOMPLEXNEJ STAROSTLIVOSTI O DIABETIKOV 2. TYPU

Ľubomíra Fábryová

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

Diabetici 2. typu predstavujú skupinu pacientov s extrémne vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Ako ukazujú výsledky intervenčných štúdií u diabetikov manažment zameraný na zníženie LDL-cholesterolu, zvýšenie HDL-cholesterolu, ako aj zníženie triacylglycerolov vedie k redukcii makrovaskulárných komplikácií, ako aj kardiovaskulárnej mortality u diabetikov 2. typu. Od uverejnenia NCEP ATP III v máji 2001 boli publikované výsledky najnovších klinických štúdií (najmä v roku 2004), ktoré ovplyvnili aj ďalšie smerovanie odporúčaní v zmysle tesnejšieho manažmentu lipidových parametrov u diabetikov. **Kľúčové slová:** diabetická dyslipidémia, prevencia, cieľové hodnoty.

DIABETIC DYSLIPIDAEMIA – IMPORTANT PART OF THE COMPLEX CARE FOR THE PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2

It is now well established that cardiovascular risk is extremely high in patients with diabetes type 2. The benefits of lipid modification (reduction of LDL-cholesterol and triglycerides and increasing of HDL-cholesterol) in this patient group are clear from emerging data from clinical trials. Since the publication of NCEP ATP III in 2001 new clinical trials with clinical end points have been published. Results of these trials are reflected in the recent update, which now recommend new targets for patients with diabetes type 2.

Key words: diabetic dyslipidemia, prevention, target levels.

Via pract., 2005, roč. 2 (1): 6–10.

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, cerebrovaskulárných ochorení, ochorení periférneho arteriálneho systému) prostredníctvom početných metabolických mechanizmov asociovaných 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 frekventne. 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).

Lipidový profil diabetikov 2. typu je charakterizovaný (obrázok 1):

1. zvýšenou koncentráciou na triacylglyceroly (TAG) a apo C-III bohatých veľkých VLDL častíc (pri rutinnom laboratórnem vyšetrení zisťujeme zvýšené hodnoty TAG),
2. prítomnosťou kvalitatívne zmenených malých denzných LDL častíc so zvýšenou koncentráciou apo B pri kvantitatívne normálnych alebo ľahko zvýšených hodnotách LDL-cholesterolu,
3. taktiež kvantitatívnymi a kvalitatívnymi zmenami HDL-cholesterolu (znížené koncentrácie cholesterolu transportovaného v HDL časticiach, vznik malých denzných HDL častíc strácajúcej kardioprotektivitu).

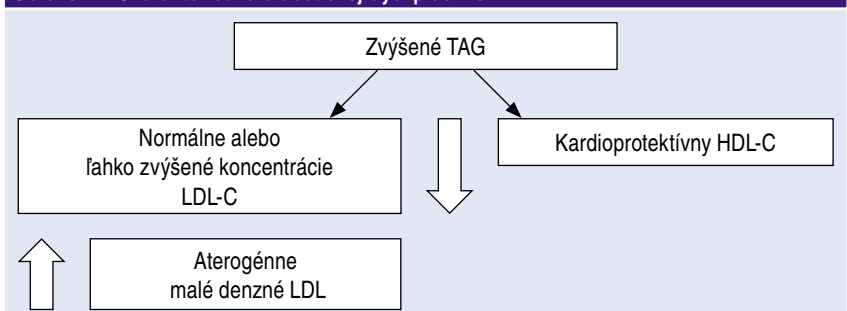
Hoci tento typ dyslipoproteinémie sa v diabetickej populácii vyskytuje najčastejšie, treba počítať s tým, že aj u diabetikov, podobne, ako v ostatnej populácii sa môžeme stretnúť aj s inými typmi primárne (geneticky) podmienených dyslipoproteiné-

mí (familiárna hypertriacylglycerolémia, familiárna hypercholesterolémia).

Prevalencia diabetickej dyslipidémie

Takéto lipidové abnormality bývajú prítomné až u jednej tretiny diabetikov 2. typu s dobrou glykemickou kompenzáciou. V mnohých štúdiách sa typická diabetická dyslipidémia vyskytuje častejšie u žien ako u mužov, čo korešponduje s vyšším kardiovaskulárnym rizikom u diabetických žien. Vo Framinghamskej štúdií bola hypertriacylglycerolémia (definovaná hodnotou TAG nalačno > 2,7 mmol/l) prítomná u 19 % diabetikov 2. typu (v.s. nediabetici 9 %), u 17 % diabetičiek (v.s. nediabetické ženy 8 %). Prevalencia nízkeho HDL-C (< 0,9 mmol/l) bola u mužov diabetikov 21 % (nediabetici 9 %), u žien 25 % (nediabetické ženy 10 %) (4). V kontraste sú hodnoty celkového a LDL-C, ktoré sú porovnateľné s populáciou nediabetikov, napr. v štúdií MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention

Obrázok 1. Charakteristika diabetickej dyslipidémie



Study) boli bazálne hodnoty celkového cholesterolu u diabetikov 5,56 mmol/l a u nediabetikov 5,52 mmol/l) (5).

Aj v štúdií UKPDS zameranej na diabetikov 2. typu bol lipidový profil charakterizovaný relatívne „normálnymi“ hodnotami celkového a LDL-cholesterolu u diabetikov a zvýšenými hodnotami oboch parametrov u diabetičiek v porovnaní s kontrolnou skupinou nediabetikov, zároveň zvýšenými hodnotami TAG a nízkymi hodnotami HDL-cholesterolu (6).

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 kardiovaskulárnych 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. Dlhodobé pretrvávanie aterogénnej prediabetickej fázy podporuje závažnosť dlhodobej stratégie primárnej prevencie DM 2. typu.

Z údajov dostupných v odbornej literatúre jasne vyplýva fakt, že diabetici bez manifestnej ischemickej choroby srdca majú rovnaké riziko výskytu infarktu myokardu (IM) ako nediabetici už po prekonaní IM (7). Podľa NCEP ATP-III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) je diabetes mellitus zaradovaný ako ekvivalent ICHS s rovnakými cieľovými hodnotami lipidov ako u pacientov v sekundárnej prevencii (s prítomnosťou ICHS) (8). Z týchto údajov potom logicky vyplývajú aj ďalšie (u nás už publikované) závery týkajúce sa názvoslovia preventívnych stratégií pri diabetes mellitus. Z tohto uhla pohľadu pod pojmom **primárnej prevencie** u diabetikov 2. typu rozumieme prevenciu samotného vzniku ochorenia ako nositeľa mnohopočetných kardiovaskulárnych rizikových faktorov, **sekundárna prevencia** znamená intervenciu zameranú na diabetikov 2. typu bez prítomného kardiovaskulárneho ochorenia, zatiaľ čo **terciárna prevencia** predstavuje intervencie u diabetikov 2. typu s prítomnou ischemickou chorobou srdca, cerebrovaskulárnou aterosklerózou, aterosklerózou periférnych a renálnych tepien. (9)

Metabolický pôvod diabetickej dyslipidémie

Inzulínová rezistencia vedie u diabetikov 2. typu 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. Ďalej tu 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 častíc (zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze diabetickej dyslipidémie) a tým k zvýšeniu koncentrácie TAG.

Zaujímavou 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. Obe dva 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 redukovaná. Postprandiálna lipémia je výsledkom poškodeného vychytávania remnantných častíc a je zapojená do aterogénnej prostredníctvom endotelovej dysfunkcie a oxidačného stresu. Mnohé štúdie poukazujú na fakt, že postprandiálna hypertriacylglycerolémia je lepším prediktorom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika ako hypertriacylglycerolémia nalačno.

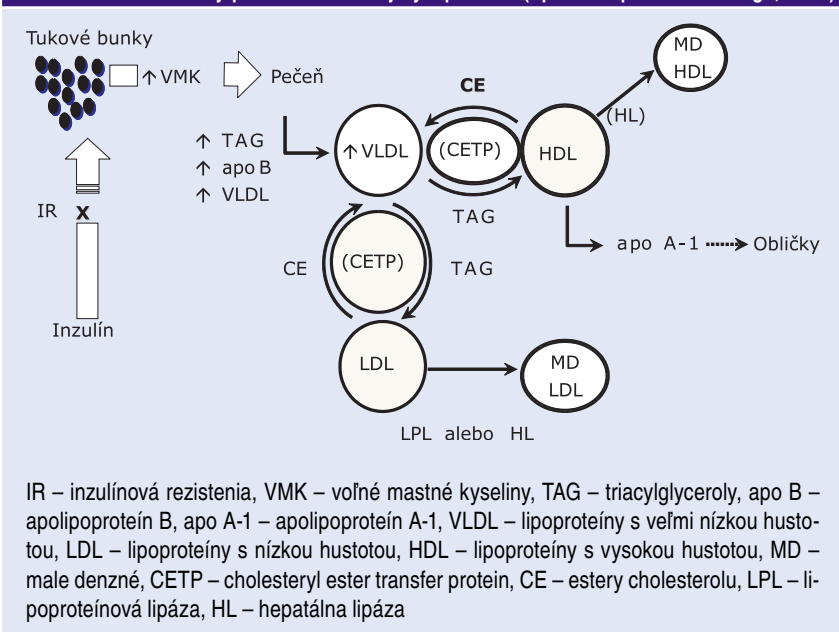
Dve základné zložky diabetickej dyslipidémie, **hypertriacylglycerolémia a nízky HDL-C, sú veľmi úzko späté**. Hypertriacylglycerolémia môže viesť k zníženým hodnotám HDL-C dvomi cestami. Prvou cestou je narušený presun povrchových remnant fosfolipidov a apolipoproteínov z častíc bohatých na TAG do HDL častíc počas lipolýzy (znížená aktivita LPL totiž vedie k zníženiu lipolýzy so znížením množstva povrchových remnant, ktoré by sa mohli zabudovať do HDL častíc). Druhou cestou je predĺžené zotrvávanie častíc bohatých na TAG v cirkulácii, čo umožňuje cholesterylester transferovému proteínu (CETP) sprostredkovať výmenu esterov cholesterolu (CE) z HDL častíc za triacylglyceroly z častíc bohatých na TAG. V pečeni dochádza účinkom hepatálnej lipázy (HL) k hyd-

rolýze podstatnej časti triacylglycerolov a zostávajú na estery cholesterolu chudobné malé HDL3 (prípadne voľný apo A1), ktoré sa rýchlo katabolizujú v pečeni (prípadne v obličkách). Celý cyklus častíc HDL (HDL3 – HDL2a – HDL2b – HDL3) je u pacientov s hypertriacylglycerolémiou urýchlený. Antiaterogénny účinok má subpopulácia veľkých HDL2b. Akcelerácia týchto dejov môže na jednej strane vyústiť do zvýšeného počtu 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 z ich schopnosti redukovať oxidáciu LDL častíc, u diabetikov je táto schopnosť menej efektívna ako u nediabetikov.

Hypertriacylglycerolémia ovplyvňuje aj metabolizmus LDL častíc (rovnakým mechanizmom ako pri HDL časticiach), pričom vznikajú LDL častice bohaté na TAG, ktoré sú dobrým substrátom pre HL. Aktivita HL býva spravidla u diabetikov 2. typu zvýšená. Jej účinkom sú triacylglyceroly masívne odhydrolyzované za vzniku fragmentu tzv. malého denzného lipoproteínu LDL (obrázok 2), ktorý má podstatne menší obsah lipidov a relatívne zvýšený obsah proteínov (apoB). Malé denzné LDL častice sú definované ako častice s priemerom < 25,5 nm a reprezentujú hlavnú zložku aterogénneho fenotypu B. M. Austin poukázala v r. 1990 na zvýšený výskyt malých denzných LDL častíc (fenotypu B) pri koncentrácii TAG 1,5–1,7 mmol/l. V roku 1994 Griffin postuloval zvýšenie hladiny malých denzných LDL častíc pri TAG > 1,3 mmol/l, podľa Millera je prítomný zvýšený výskyt fenotypu B už pri hladinách TAG 1,1 mmol/l.

Výsledkom týchto procesov je pokles kardio-protektivnosti HDL častíc a vznik aterogénnych malých denzných LDL častíc. Prítomnosť malých

Obrázok 2. Metabolický pôvod diabetickej dyslipidémie (upravené podľa Betteridge, 1996)



denznych LDL sa nemusí prejaviť vo fenotype hypercholesterolemie (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 hypetriacylglycerolemie je prítomná aj hyperbetalipoproteinémia) (2, 3).

Diabetici 2. typu v klinických randomizovaných štúdiách

Donedávna sme nemali k dispozícii klinické morbiditno-mortalitné štúdiu zameranú na liečbu diabetickej dyslipidémie, ukončené štúdie boli post hoc analýzami väčších alebo menších podskupín diabetikov.

Prvou takouto štúdiou bola štúdia **Helsinki Heart Study** zameraná na efekt liečby hyperlipidémie gemfibrozilom u mužov stredného veku bez prítomnej ischemickej choroby srdca (v liečenej skupine bol nižší výskyt kardiovaskulárnych príhod, avšak rozdiel nebol štatisticky významný).

Ďalšie štúdie – **4S (the Scandinavian Simvastatin Survival Study)** a **CARE (the Cholesterol and Recurrent Events)** boli sekundárne preventívne štúdie (v kontexte vyššie napísaného sa z hľadiska diabetickej populácie jednalo o štúdie terciárnej prevencie) so simvastatínom a pravastatínom (10). V štúdiu 4S bolo zaradených približne 5% diabetikov (toto nízke percento diabetikov vyplýva aj zo vstupných kritérií štúdie a vylúčenia pacientov s hodnotami TAG > 2,5 mmol/l, najčastejšie sa vyskytujúcou lipidovou abnormalitou u diabetikov). Počas sledovania trvajúceho 5,4 roka pri liečbe simvastatínom došlo k podobnému poklesu sérových lipidov u diabetikov i nediabetikov, s redukciami kardiovaskulárneho rizika u diabetikov 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. Metaanalýza štúdií **CARE** a **LIPID** (11), publikovaná pod názvom **Prospective Pravastatin Pooling Project** (12) podrobila analýze 1368 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 bol zaznamenaný pokles koronárnych príhod o 44%. V štúdiu CARE boli vylučovacie hodnoty pre TAG > 3,95 mmol/l. Z týchto štúdií vyplýva pre klinickú prax veľmi dôležitý záver, že liečba hypercholesterolemie redukuje výskyt rekurentných kardiovaskulárnych príhod u diabetikov s ischemickou chorobou srdca.

Ďalšou štúdiou, ktorá podporila význam hypolipidemickej liečby u diabetikov (bez prítomnosti ICHS alebo s prítomnosťou ICHS) bola **Heart Protection Study (HPS)**. V štúdiu bolo zahrnutých 5963 diabetikov (90% diabetici 2. typu), z toho bolo 3982 diabetikov bez ICHS a 1981 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% redukciami prvej koronárnej príhody nezávisle od bazálnych hodnôt LDL-C, preexistujúceho vaskulárneho ochorenia, typu a trvania DM, ako aj tesnosti glykemickej kontroly (13).

Štúdia **VAHIT (Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)** bola štúdia, ktorá testovala prínos liečby gemfibrozilom zameranej na pacientov s nízkymi hodnotami HDL-C a LDL-C. V sledovanom súbore bola vysoká prevalencia metabolického syndrómu s abdominálnou obezitou, arteriálnou hypertenziou (57%), diabetikmi 2. typu (31%) a pacientov s vysokými hodnotami inzulínu nalačno. Terapia gemfibrozilom viedla k 22% redukcii koronárnych príhod, v porovnaní s placebom gemfibrozil viedol k 6% zvýšeniu HDL-C a 31% poklesu TAG, bez zmien v hodnotách LDL-C. Špeciálny prínos z terapie mala podskupina diabetikov 2. typu a nediabetici, ale s prítomnou hyperinzulinémiou. U diabetikov gemfibrozil redukoval kombinovaný výskyt nefatálneho infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality o 31% a kardiovaskulárnu mortalitu samotnú o 41%. U pacientov s hyperinzulinémiou a bez DM redukoval gemfibrozil výskyt IM a kardiovaskulárnej smrti v podobnom percente ako u diabetikov. Pokiaľ vyššie uvedené čísla preložíme do NNT zistíme, že na prevenciu jednej kardiovaskulárnej príhody musíme liečiť 12 diabetikov, zatiaľ čo pre nediabetikov a pacientov bez hyperinzulinémie je toto číslo 100. Štúdia VAHIT štúdia poukázala na prínos podávania fibrátov so významnou redukciami kardiovaskulárnych príhod u pacientov s nízkymi hodnotami HDL-C, pričom väčší prínos mali diabetici s hyperinzulinémiou alebo nediabetici s hyperinzulinémiou (14).

Angiografická štúdia **DAIS (the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study)** bola intervenčnou štúdiou špecificky dizajnovanou na diabeticke populácie. Primárnym cieľom bolo zistenie, či dlhodobá liečba mikronizovaným fenofibrátom ovplyvní progresiu alebo regresiu angiograficky dokumentovanej koronarsklerózy u diabetikov 2. typu. V štúdiu DAIS liečba fenofibrátom znížila o 42% progresiu aterogenézy 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 (15).

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 2838 diabetikov 2. typu bez ischemickej choroby srdca, ktorí užívali 10 mg atorvastatínu alebo placebo. Štúdia

mala plánované ukončenie v roku 2005. Vzhľadom na významnú redukcii kardiovaskulárnych príhod (vrátane náhlych cievnych mozgových príhod) v atorvastatínovom ramene bola predčasne ukončená na jar 2004. Výsledky štúdie podporujú včasnú iniciáciu hypolipidemickej liečby u diabetikov 2. typu (16).

Z ďalších štúdií prebiehajúcich u diabetikov 2. typu očakávame v dohľadnej dobe výsledky štúdií **ASPEN (Atorvastatin as Prevention of Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus)** a **FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial)**, ktoré by mali priniesť ďalšie upresnenie špecifických odporúčaní pre liečbu dyslipoproteinémií vo vysokorizikovej populácii diabetikov 2. typu.

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

Aplikovanie výsledkov súčasných klinických štúdií v manažmente diabetickej dyslipidémie

NCEP ATP III zaviedol v roku 2001 **pojem rizikového ekvivalentu ICHS**. Predstavuje skupinu pacientov bez prítomnosti ICHS, ale s rovnakým rizikom ako pacienti s ICHS (diabetici, pacienti s inými formami aterosklerózy – ischemickou chorobou dolných končatín, symptomatickým postihnutím karotických tepien, aneurizmou brušnej aorty alebo súbežným výskytom viacerých rizikových faktorov, ktoré zvyšujú desaťročné riziko na viac ako 20%). Všetci takto identifikovaní pacienti sú kandidátmi na intenzívnu lipidy znižujúcu liečbu a cieľové hodnoty LDL-cholesterolu sú pre túto skupinu pacientov rovnaké ako pre pacientov v sekundárnej prevencii (8). Napriek faktu, že hlavný efekt statínov je zameraný na redukcii LDL-cholesterolu (u diabetikov bývajú väčšinou hodnoty LDL-cholesterolu mierne zvýšené alebo normálne) liečba statínmi znižuje výskyt kardiovaskulárnych príhod u diabetikov a LDL-cholesterol ostáva primárnym cieľom intervencie. Sekundárnym cieľom terapie ostáva manažment hypetriacylglycerolemie a nízkeho HDL-C, dosiahnutie cieľa však často vyžaduje použitie kombinovanej liečby (statín – fibrát). Fibráty, ktoré znižujú TAG a zvyšujú HDL-C sú tiež efektívne v redukcii kardiovaskulárnych príhod a redukcii progresie aterosklerotických lézií. Budúcnosť priniesie výsledky štúdií porovnávajúcich efekt liečby statínmi a fibrátmi, či už v kombinácii alebo samostatne. Stratégia liečby dyslipidémii u diabetikov bola podrobne rozpracovaná členmi výboru sekcie porúch lipidového metabolizmu Slovenskej diabetologickej spoločnosti a publikovaná začiatkom roku 2004 (17).

Od uverejnenia NCEP ATP III v máji 2001 však boli publikované výsledky najnovších klinických

štúdií (najmä v roku 2004), ktoré ovplyvnili aj ďalšie smerovanie odporúčaní v zmysle tesnejšieho manažmentu lipidových parametrov ako u diabetologickej, tak aj u diabetologickej populácie (18).

Novinkou v týchto odporúčaní je rozdelenie skupiny rizikových osôb na dve podskupiny – **vysokorizikové a veľmi vysokorizikové osoby**.

U **vysokorizikových osôb** s prítomnosťou ICHS alebo ekvivalentov ICHS (nekoronárne formy klinickej aterosklerózy, diabetes mellitus, mnohopočetné rizikové faktory s 10 ročným rizikom pre ICHS > 20 %) sú odporúčané cieľové hodnoty **LDL-C < 2,6 mmol/l**.

Ako **veľmi vysokorizikové** sú definované osoby s prítomnou ischemickou chorobou srdca a

1. mnohopočetnými rizikovými faktormi – najmä diabetes mellitus,
2. nedostatočne kontrolovanými rizikovými faktormi (pretrvávajúce fajčenie),
3. mnohopočetnými rizikovými faktormi v rámci metabolického syndrómu (TAG > 2,3 mmol/l, non HDL-C > 3,4 mmol/l, HDL-C < 1,0 mmol/l)
4. osoby s akútnym koronárnym syndrómom.

U **veľmi vysokorizikových osôb** sú cieľové hodnoty pre **LDL-C < 1,8 mmol/l** a **non HDL-C < 2,6 mmol/l**. V tejto skupine pacientov s veľmi vysokým rizikom sa odporúča okamžitá iniciácia diétnych a režimových opatrení súčasne s medikamentóznou terapiou, ak sú hodnoty LDL-C > 2,6 mmol/l.

Manažment diabetologickej dyslipidémie by sa v skratke dal zhrnúť do nasledovných bodov (19).

Skriňing sa vykonáva u dospelých diabetikov minimálne raz ročne, v prípade nutnosti kontroly dosahovania cieľových hodnôt aj častejšie. U dospelých s nízko rizikovými hodnotami lipidov (LDL-C < 2,6 mmol/l, HDL-C > 1,2 mmol/l a TAG < 1,7 mmol/l) môže byť vyšetrenie lipidov opakované každé 2 roky.

Odporúčania na liečbu a cieľové hodnoty lipidov (tabuľka 1)

1. Odporúčania na modifikáciu životného štýlu sú zamerané na redukciu príjmu nasýtených tukov a cholesterolu, redukciu hmotnosti (indikovaná u väčšiny diabetikov 2. typu) a zvýšenie fyzickej aktivity.
2. U **diabetikov nad 40 rokov bez prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia** s hodnotami celkového cholesterolu nad 3,5 mmol/l sa odporúča 30 – 40 % redukcia LDL-cholesterolu bez ohľadu na bazálne hodnoty LDL-cholesterolu. Primárnym cieľom je LDL-C < 2,6 mmol/l.
3. U **diabetikov vo veku pod 40 rokov, 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

Tabuľka 1. Cieľové hodnoty lipidov u diabetikov (upravené podľa Standards of medical care in diabetes. Position statements 2005 a 1) Manažment dyslipidémii u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti 2004

Celkový cholesterol		< 4,5 mmol/l
LDL cholesterol	<ul style="list-style-type: none"> • veľmi vysoké riziko • vysoké riziko 	< 1,8 mmol/l < 2,6 mmol/l (2,5 mmol/l)
HDL cholesterol	<ul style="list-style-type: none"> • muži • ženy 	> 1,0 mmol/l > 1,2 mmol/l
Triacylglyceroly		< 1,7 mmol/l
non HDL cholesterol	<ul style="list-style-type: none"> • veľmi vysoké riziko • vysoké riziko 	< 2,6 mmol/l (2,5 mmol/l) < 3,4 mmol/l (3,5 mmol/l)

štýlu sa pridáva farmakoterapia, primárnym cieľom je LDL-C < 2,6 mmol/l.

4. **Diabetici s kardiovaskulárnym ochorením** majú veľmi vysoké riziko, cieľovou hodnotou je LDL-C < 1,8 mmol/l. Na dosiahnutie takýchto cieľových hodnôt musíme veľmi často použiť vyššie dávky najpotentnejších statínov.
5. Ďalším cieľom je ovplyvnenie ďalších lipidových parametrov – zníženie TAG < 1,7 mmol/l a zvýšenie HDL-cholesterolu nad 1,0 mmol/l u mužov a nad 1,2 mmol/l u žien. Zníženie TAG a zvýšenie HDL-C fibrátmi je asociované s redukciami kardiovaskulárných príhod u pacientov s klinickými prejavmi kardiovaskulárneho ochorenia, nízkymi hodnotami HDL-C a relatívne normálnymi hodnotami LDL-cholesterolu.
6. Kombinovaná hypolipidemická liečba (statín a fibrát alebo statín a niacin) je rezervovaná

pre pacientov, u ktorých je potreba dosiahnuť cieľové hodnoty všetkých troch lipidových frakcií (LDL-C, HDL-C, TAG).

7. Kombinovaná liečba nesie so sebou zvýšené riziko zvýšenia pečeňových testov, myozitídy alebo rhabdomyolýzy. Riziko rhabdomyolýzy je nižšie pri kombinovaní nižších dávok statínov s fenofibrátom ako s gemfibrozilom.

Záver

Diabetici 2. typu predstavujú skupinu pacientov s extrémne vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Ako ukazujú výsledky intervenčných štúdií u diabetikov manažment zameraný na zníženie LDL-cholesterolu, zvýšenie HDL-cholesterolu, ako aj zníženie TAG vedie k redukcii makrovaskulárných komplikácií, ako aj kardiovaskulárnej mortality u diabetikov 2. typu.

Literatúra

1. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178.
2. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749.
3. Betteridge DJ. Diabetic dyslipidaemia – implications for vascular risk. In: Betteridge DJ (ed.) *Lipids: Current Perspectives*, s. 135–157. Martin Dunitz, London 1996.
4. Wilson PW, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose tolerance and vascular disease: the Framingham Study. *Monogr Atheroscler* 1985; 13: 1–11.
5. 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.
6. 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.
7. Haffner SM, Alexander CMA, Cook TJ, a spol. 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.
8. 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.
9. Tkáč I. Stratégia prevencie rozvoja aterosklerózy pri diabete 2. typu. *Kardiológia pre prax* 2004; 3: 160–165.
10. 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.
11. Mogensen CA, Passa P, et al. Lipid Intervention Trials in Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl. 2): B49–B53.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Tkáč I, Fábryová L, Klimeš I, Mokáč M, Némethyová Z, Rašlová K, et al. Manažment dyslipidémii u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Interná Med* 2004; 4: 311–317.
18. Grundy S, Cleeman JI, 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.
19. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: S4–S36.