

MANAŽMENT ATEROGÉNNEJ DYSLIPIDÉMIE PRI METABOLICKOM SYNDRÓME

Ľubomíra Fábryová

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

Jedným z hlavných ovplyvniteľných rizikových faktorov aterosklerózy je aterogénna dyslipidémia charakterizovaná hypertriacylglycerómiou (hTAG), nízkymi hodnotami HDL-cholesterolu (HDL-C) a prítomnosťou malých denzných LDL častíc. Zdá sa, že aterogénna dyslipidémia (ako konštantná súčasť plnej klinickej manifestácie MS) je v súčasnosti častejším problémom ako izolovaná hypercholesterolemia. Článok sa venuje patogenéze aterogénnej dyslipidémie a našim súčasným terapeutickým (nefarmakologickým i farmakologickým) možnostiam jej ovplyvnenia (tabuľka 5, obrázok 1; 46).

Kľúčové slová: metabolický syndróm, aterogénna dyslipidémia, nefarmakologická liečba, statíny, fibráty, kombinovaná liečba.

MANAGEMENT OF ATHEROGENIC DYSLIPIDAEMIA IN THE METABOLIC SYNDROME

The main modifiable risk factor for atherosclerosis is the atherogenic dyslipidaemia (the combination of elevated serum triglyceride levels, low serum HDL-C levels, and a preponderance of small dense LDL-C particles), particularly for patients with the metabolic syndrome. It has been suggested that the clinical importance of the atherogenic dyslipidaemia probably exceeds that of LDL-cholesterol, because many more patients with coronary artery disease are found to have this trait compared to those with hypercholesterolemia. The pathogenesis of dyslipidemia in the metabolic syndrome will be reviewed and the roles of therapeutic lifestyle modification and drug therapies in the treatment of dyslipidemia will be discussed (table 5, figure 1; 46).

Key words: metabolic syndrome, atherogenic dyslipidaemia, non-pharmacological therapy, statins, fibrates, combined therapy.

Via pract., 2007, roč. 4 (S4): 13–18

Úvod

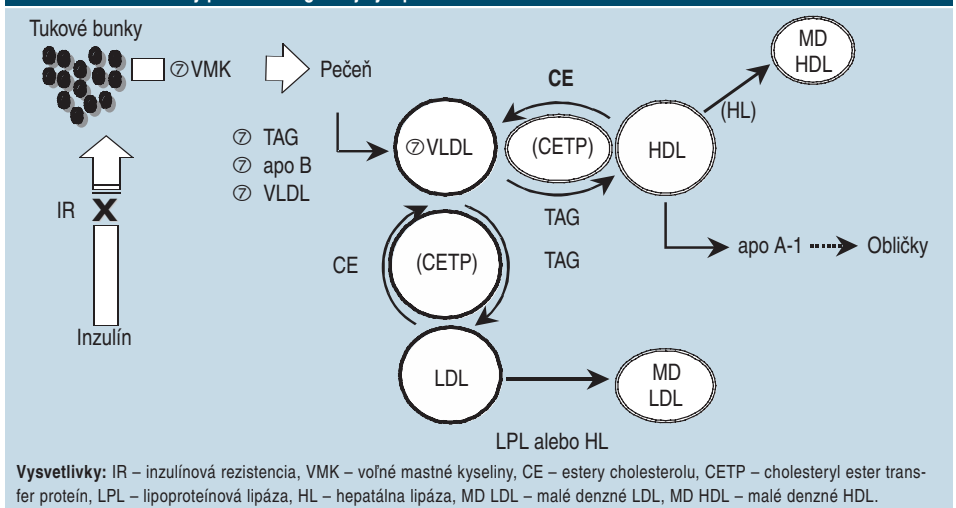
Metabolický syndróm (MS) predstavuje multifaktoriálny komplex proaterogénnych kardiometabolických rizikových faktorov (1, 2, 3), ktoré výrazne zvyšujú riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Mnohé publikované práce zo Slovenska zamerané na prevalenciu MS a jeho zložiek potvrdzujú vysokú prevalenciu MS (projekt MONIKA – 31 % prevalencia MS v 25 až 64-ročnej populácii (4), Pilotný skrining závažných dyslipoproteinémií iniciovaný Slovenskou asociáciou aterosklerózy (SAA) – 11,9 % prevalencia MS (podľa NCEP ATP III kritérií) v populácii 40-ročných (5), projekt "Prevalencia diabetes mellitus na Slovensku" organizovaný Slovenskou diabetologickou spoločnosťou (SDS) – prevalencia MS v sledovanej populácii bola podľa NCEP ATP III kritérií 20,1% a podľa IDF 2005 kritérií 38,1 % (6).

Známe fakty o vysokej prevalencii MS v populácii diabetikov 2. typu potvrdzujú aj údaje z práce zameranej na rizikové faktory aterosklerózy v populácii novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu, kde NCEP ATP III kritériá pre MS splnilo 84,5 % diabetikov 2. typu a „prísnejšie“ IDF 2005 kritéria – 89,5 % diabetikov 2. typu (7).

Hlavnou črtou metabolického syndrómu je aterogénna dyslipidémia charakterizovaná hypertriacylglycerómiou (hTAG), nízkymi hodnotami HDL-cholesterolu (HDL-C) a prítomnosťou malých denzných LDL častíc (obrázok 1). Hypertriacylglycerolemia a nízke hodnoty HDL-C sú dvomi hlavnými kritériami určujúcimi prítomnosť metabolického syndrómu a sú

Obrázok 1. Metabolický pôvod aterogénnej dyslipidémie.



Tabuľka 1. Kritéria pre stanovenie diagnózy metabolického syndrómu (1, 2, 3).

Kritériá		Centrálna obezita	Abnormality metabolizmu glukózy	DLP	AHT
NCEP ATP III	3 z 5 kritérií	obvod pásu > 102 cm (muži), > 88 cm (ženy)	glykémia nalačno ≥ 6,1 mmol/l	TAG ≥ 1,7 mmol/l HDL-C < 1,0 mmol/l (muži) < 1,3 mmol/l (ženy)	Krvný tlak ≥ 130/80mmHg
IDF	centrálna obezita + 2 ďalšie kritériá	europoidné populácie > 94 cm (muži) > 80 cm (ženy)	glykémia nalačno ≥ 5,6 mmol/l alebo dg. DM	TAG ≥ 1,7 mmol/l HDL-C < 1,0 mmol/l (muži) < 1,3 mmol/l (ženy) alebo špecifická liečba lipidovej abnormality	STK ≥ 130 mmHg alebo DTK ≥ 85 mmHg alebo antihypertenzívna liečba

zakomponované do všetkých doposiaľ publikovaných „definícií“ používaných na jeho identifikáciu (1, 2, 3) (tabuľka 1).

V európskej populácii 45 – 55-ročných mužov až jedna tretina má prítomnú aterogénnu dyslipidé-

miu (8). Presnejšie údaje o prevalencii aterogénnej dyslipidémie v slovenskej populácii nemáme k dispozícii, ale dajú sa odhadovať z vyššie publikovaných prác (5, 6, 7). V pilotnom skriningu závažných dyslipoproteinémií u 40-ročných v súbore 2 323 osôb

malo 42,8 % normolipidémiu, 39,8 % malo hypercholesterolémiu, 11,0 % malo kombinovanú dyslipidémiu a 6,6 % malo hypertriacylglycerolémiu. Podľa projektu SDS prevalencia MS a jeho komponentov je na Slovensku porovnateľná s prevalenciou v európskej populácii v iných krajinách, okrem prevalencie nízkych hladín HDL-C (celkovo 56 %, 45 % u mužov a 66 % u žien), ktorá patrí k najvyšším v Európe (6). V populácii novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu (takmer 90 % prevalencia MS) bola kombinovaná dyslipidémia (TAG > 1,7 \wedge LDL-C > 2,5) prítomná u 49,5 % pacientov, kritériá pre h-TAG (LDL \leq 2,5 \wedge TAG > 1,7) spĺňalo 9,4 % pacientov a kritériá pre diagnózu hypercholesterolémie (LDL-C > 2,5 \wedge TAG \leq 1,7) spĺňalo 35,4 % pacientov. Hodnoty TAG > 1,7 mmol/l malo 67 % mužov a 54 % žien, HDL-C < 1,03 (< 1,29) mmol/l spĺňalo 50 % mužov (63 % žien) (7).

Zdá sa, že aterogénna dyslipidémia (ako konštantná súčasť plnej klinickej manifestácie MS) je v súčasnosti častejším problémom ako izolovaná hypercholesterolémia (9).

Charakteristika a pôvod aterogénnej dyslipidémie pri metabolickom syndróme

Hypertriacylglycerolémia

Hypertriacylglycerolémia pri MS (abdominálnej obezite a inzulínovej rezistencii) súvisí hlavne s nadprodukciou na triacylglyceroly (TAG) bohatých VLDL (*very low density lipoproteins*) častíc. To je čiastočne zapríčinené nadmerným prísunom „stavebného“ substrátu pre VLDL častice do pečene. Pri inzulínovej rezistencii (IR) sú viscerálne adipocyty citlivejšie na metabolické účinky lipolytických hormónov (glukokortikoidov, catecholamínov). Zvýšená hormonálna lipolytická aktivita vedie k zvýšenému uvoľňovaniu voľných mastných kyselín (VMK). IR je taktiež spojená s neschopnosťou začlenením VMK do TAG tukového tkaniva (neadekvátna esterifikácia). Výsledkom je zvýšený tok VMK cez portálny systém do pečene, kde slúžia ako substrát pre hepatálnu syntézu TAG. Chronické zvýšenie toku VMK do pečene vedie k zvýšenému ukladaniu TAG v cytozole s následnou zvýšenou produkciou apolipoproteínu (apo) B-100 a zvýšenou sekréciou VLDL častíc pečenu (10).

K zvýšenému toku VMK do pečene prístupuje aj ďalší kľúčový hráč, ktorým je dysregulácia metabolizmu tukov v pečeni. Pečeň produkuje široké spektrum VLDL častíc obsahujúcich apo B-100. Endogénne (produkované pečenu) VLDL častice môžeme rozdeliť na dve hlavné podtriedy: veľké VLDL1 častice (ovplyvňujú plazmatickú koncentráciu TAG u normolipemikov) a menšie, denznejšie VLDL2 (11). Sekrécia VLDL častíc je ovplyvňovaná ako dostupnosťou TAG a cholesterolu v pečeni, tak aj inzulínom. Abnormality inzulínovej sig-

nálnej cesty pri IR ovplyvňujú proces tvorby VLDL častíc na viacerých úrovniach, napr. upreguláciou SREBP-1 (*sterol regulatory element binding protein-1*) a ChREBP (*carbohydrate response element-binding protein*), ktoré stimulujú lipogénu de novo. Synergistický účinok SREBP-1 a ChREBP riadi konverziu glukózy na mastné kyseliny a zvyšuje ich esterifikáciu. Tento proces ďalej zvyšuje dostupnosť TAG pre pečeň, s ich následným ukladaním v pečeni alebo začlenením do VLDL častíc (12). Poškodenie inzulínovej signálnej cesty vedie k zvýšenej akumulácii lipidov v nascentných VLDL časticiach (za normálnych okolností inzulín znižuje tvorbu apo B-100 cestou PI3 (phosphatidylinositol 3) kinázy) (13). Taktiež je zvýšená expresia MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), ktorý zabezpečuje lipidáciu apo B-100. V súčasnosti publikované štúdie na zvieracích modeloch poukazujú na to, že zvýšená expresia MTP a zvýšená dostupnosť lipidov v pečeni je spojená so zníženou degradáciou apo B-100, čo ovplyvňuje nadprodukcii apo B-100 pri inzulínerezistencii.

Hypertriacylglycerolémia je spojená aj s alteráciou metabolizmu na TAG bohatých lipoproteínov (obsahujúcich apo B-48 a apo B-100) v postprandiálnom stave. Hydrolyza chylomikrónov a VLDL triacylglycerolov závisí hlavne od enzýmu – lipoproteínovej lipázy (LPL). Hoci TAG sú vo veľkých lipoproteínových časticiach hydrolyzované rýchlejšie ako v menších časticiach, prísun chylomikrónov po jedle zhoršuje lipolýzu VLDL častíc pre kompetíciu o LPL. Následne je delipidácia VLDL častíc spomalená a predlžuje sa čas pretrávania týchto častíc a ich remnantných častíc v cirkulácii. Tento proces je o to viac zvýraznený pri stavoch IR, keď je produkcia VLDL1 ešte excesívnejšia a aktivita LPL je znížená. V štúdiách na zvieracích modeloch bolo dokázané, že IR je spojená aj s nadprodukcii apo B-48 častíc (u človeka táto otázka ostáva stále nevyjasnená) (14).

Nízky HDL-cholesterol

Metabolizmus na TAG bohatých lipoproteínov je veľmi úzko spätý s metabolizmom HDL častíc a nízke hodnoty HDL-C pri MS bývajú často hodnotené ako sekundárne pri h-TAG (okrem kvantity sa mení aj kvalita HDL častíc, menej väčších HDL2 častíc na úkor menších HDL3 častíc). Kombinácia centrálnej obezity, IR a h-TAG akceleruje katabolizmus HDL častíc, ktoré sú neustále intravaskulárne remodelované lipázami a lipidy transferujúcimi proteínmi, najmä LPL, hepatálnou lipázou (HL), cholesteryl ester transfer proteínom (CETP) a fosfolipidy transfer proteínom (PLTP). Pri MS prebieha zvýšená výmena TAG za estery cholesterolu medzi VLDL a HDL časticami sprostredkovaná CETP, čo vedie k formovaniu na TAG bohatých HDL častíc. Tieto na TAG bohaté a na cholesterol chudobné HDL častice sú rýchlejšie katabolizované HL, ktorá hydrolyzuje fosfolipidy a TAG a redukuje veľkosť a denzitu HDL

častíc (15, 16). Tieto častice sú rýchlejšie katabolizované. HDL častice môžeme rozdeliť na základe zloženia apolipoproteínov na častice obsahujúce lipoprotein AI (LpAI, obsahujúce iba apo AI) a LpAI:All častice (obsahujúce apo AI a apo AII). V súčasnosti publikované kinetické štúdie u nediabetických mužov s MS poukazujú na prítomnosť hyperkatabolizmu oboch (LpAI a LpAI:All) typov častíc (hoci dominantnou zmenou v plazmatickej koncentrácii je redukcia LpAI:All) (15, 16).

Integrálnymi regulátormi metabolizmu HDL častíc a reverzného transportu cholesterolu (RTC) sú povrchové bunkové receptory: ABCA1 (*adenosine triphosphate-binding cassette transporter 1*) a SR-BI (*scavenger receptor class B type I*). Expresia ABCA1, SR-BI a PLTP je regulovaná glukózou a PLTP aktivita býva znížená u subjektov s MS (15, 16).

Malé denzné LDL častice

H-TAG pri MS je spojená s generovaním malých denzných (MD) LDL častíc. Hoci pri MS hodnoty LDL-C bývajú obvyčajne normálne alebo iba ľahko zvýšené, LDL častice majú abnormálne zloženie a ich počet býva zvýšený (MD LDL častice). MD LDL častice sa odlišujú od veľkých LDL častíc svojim chemickým zložením (menej polárnych lipidov), ako aj afinitou k väzbe na proteoglykany (apo B-100 MD LDL častíc obsahuje špecifické segmenty zabezpečujúce väzbu na proteoglykany nachádzajúce sa na povrchu týchto častíc). Početné štúdie potvrdzujú fakt, že koncentrácia plazmatických TAG je najdôležitejším faktorom ovplyvňujúcim variabilitu veľkosti LDL častíc. Kinetické štúdie dokazujú, že veľké VLDL1 častice sú prekurzormi MD LDL častíc a tieto sa tvoria už pri hladinách TAG nad 1,5 mmol/l (17, 18).

Tvorbe MD LDL častíc napomáha aj znížená lipolýza a predĺžené zotrúvanie VLDL1 častíc v cirkulácii. Zvýšená výmena lipidov medzi VLDL a LDL sprostredkovaná CETP vedie k formovaniu na TAG bohatých LDL častíc, z ktorých sa za pomoci HL formujú MD LDL častice. MD LDL častice majú mnohé proaterogénne vlastnosti (horšia väzba na LDL receptor, dlhšie zotrúvanie v cirkulácii, ľahšia penetrácia do intimy artérií, zvýšená väzobná afinita na proteoglykany, zvýšená náchylnosť na oxidáciu, formovanie oxidovaných LDL častíc) (17, 18).

Manažment aterogénnej dyslipidémie pri metabolickom syndróme

Cieľom liečby MS a jeho súčastí je prevencia s ním súvisiacich metabolických a kardiovaskulárnych komplikácií. Liečba dyslipidémie pri MS má byť zacielená na komplexné ovplyvnenie kvantitatívnych (zníženie LDL-C a TAG a zvýšenie HDL-C), ale aj kvalitatívnych zmien lipidového spektra (malé denzné LDL častice, malé denzné HDL častice).

Tabuľka 2. Zmeny v životnom štýle ovplyvňujúce abnormality súvisiace s metabolickým syndrómom (modifikované podľa 21).

Ovplyvnenie abnormality	zvýšením	znížením
centrálna obezita	fyzickej aktivity	denného kalorického príjmu
hypertriacylglycerolemia	fyzickej aktivity a konzumácie ω-3 MK	hmotnosti, príjmu nasýtených MK, jednoduchých cukrov a alkoholu
znížené koncentrácie HDL-C	fyzickej aktivity a konzumácie mononenasýtených MK	príjmu nasýtených MK, hmotnosti a fajčenia
artériová hypertenzia	fyzickej aktivity a konzumácie čerstvého ovocia a zeleniny	hmotnosti a príjmu Na
abnormality metabolizmu glukózy	fyzickej aktivity a konzumácie vlákniny (viac ako 30 g/deň, ovocia, zeleniny, cereálií)	hmotnosti, príjmu nasýtených MK a jednoduchých cukrov

Nefarmakologické opatrenia

Klinický manažment osôb s MS začína **nefarmakologickými opatreniami**, ktoré zahŕňajú zmenu životného štýlu, redukciu hmotnosti, zvýšenie pohybovej aktivity a zmenu stravovacích (diétnych) návykov.

Intenzívna intervencia v zmene životného štýlu je efektívna v redukcii rizika rozvoja DM 2. typu a v zlepšení jednotlivých zložiek metabolického syndrómu (19, 20, 21) (tabuľka 2).

Redukcia hmotnosti je spojená s redukciami sekrécie VLDL-apo B-100, so zvýšením inzulínovej senzitivity a znížením hepatálnej lipogenézy. Pre pacientov s MS je želaný a dosiahnuteľný pokles hmotnosti o 5 – 10 % za 6 – 12 mesiacov. Prispieva k tomu denná aeróbna aktivita, ako aj zmena v stravovacích návykoch (redukcia nasýtených tukov, cholesterolu a zníženie denného kalorického príjmu). NCEP ATP III (ako aj väčšina v súčasnosti platných odporúčaní) odporúča denne < 200 mg cholesterolu, < 7 % nasýtených tukov (z celkovej kalorickej hodnoty) u pacientov so zvýšenými hodnotami LDL-C. U pacientov s aterogénnou dyslipidémiou (aterogénnou triádou) by nemali uhlíhydráty prekročiť viac ako 60 %, tuky 25 – 30 % dennej kalorickej hodnoty, s vyšším zastúpením nenasýtených tukov. Prísnejšia nízkotuková diéta môže viesť k ďalšiemu zníženiu hodnôt HDL-C. Pacienti s kombinovanou dyslipidémiou vyžadujú kombináciu týchto diétnych opatrení. Diétna opatrenia sú vo všeobecnosti úspešnejšie v ovplyvnení hladiny TAG a môžu viesť aj k zlepšeniu hladín LDL-C (približne o 10 %) (22, 23).

Farmakologická liečba

V prípade neúspechu nefarmakologickej liečby je nutné siahnuť k **farmakologickej liečbe**.

Hoci je aterogénna dyslipidémia pri MS definovaná hlavne zvýšenými hladinami TAG a nízkymi hodnotami HDL-C, iniciálna farmakologická liečba je (podľa amerických aj európskych odporúčaní) zameraná predovšetkým na dosiahnutie cieľových hladín LDL-C. Tento fakt vychádza ako z výsledkov veľkých klinických intervenčných statínových štúdií (potvrdený význam intenzívnej redukcie LDL-C vo vzťahu k zníženiu kardiovaskulárneho rizika), tak

aj z faktu, že „normálne“ hodnoty LDL-C sa najmä u vysoko a veľmi vysoko rizikových pacientov posúvajú čoraz nižšie. Panel expertov NCEP ATP III (22) odporúča ako primárny terapeutický cieľ práve zníženie a dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C, ako sekundárny cieľ dosiahnutie cieľových hodnôt non HDL-C (celkový cholesterol – HDL-C), pričom cieľová hodnota pre non HDL-C u pacientov s h-TAG a/alebo nízkym HDL-C je približne o 1 mmol/l vyššia ako pre LDL-C. Terciárnym cieľom liečby by mala byť redukcia TAG a zvýšenie HDL-C (tabuľka 3).

Treba vždy pamätať na to, že tento typ dyslipidémie je vysoko aterogénny, preto podľa súčasných odporúčaní by mali aj pacienti s MS a prítomnou aterogénnou dyslipidémiou dosahovať cieľové hodnoty lipidového spektra ako diabetici 2. typu, resp. ako pacienti s vysokým (veľmi vysokým) KV rizikom (24). Voľba počiatočnej liečby (statín alebo fibrát) závisí od aktuálneho lipidového profilu, často sa nevyhne kombinovanej hypolipidemickej liečbe.

Statíny (inhibítory HMG-CoA redukázy) sú liekmi prvej voľby pre redukciu LDL-C. Pri použití maximálnych dávok najpotentnejších statínov sme schopní dosiahnuť pokles LDL-C o viac ako 50 %, HDL-C sa zvyšuje približne od 5 do 10 %, pokles TAG je veľmi variabilný (závisí od fetypu dyslipidémie, ako aj od jej závažnosti), ale vo všeobecnosti sa pokles hýbe od 10 do 40 %.

Význam liečby statínmi u pacientov s MS vyplýva z post hoc analýz štúdie 4S (25), WOSCOPS (26), ale aj zo v súčasnosti publikovaných štúdií ako je CHES (27), STELLAR (28) a COMETS (29). V štúdií COMETS liečba rosuvastatínom v dávke 10 – 20 mg viedla k takmer 50 % poklesu LDL-C, k redukcii TAG o 25 % a zvýšeniu HDL-C o 6 – 10 %, s markantnou redukcii C reaktívneho proteínu (CRP) ako markera subklinického zápalu.

TNT (*Treating to New Targets*) bola prospektívna, dvojito zaslepená štúdia, ktorá sledovala 4,9 roka 10 001 pacientov s klinicky evidentnou ICHS. V roku 2006 bola publikovaná post hoc analýza vykonaná u 5 584 pacientov s MS (boli použité kritériá NCEP ATP III). V skupine užívajúcej 10 mg atorvastatínu boli koncentrácie LDL-C po trojmesačnej liečbe 2,6 mmol/l a v skupine užívajúcej 80 mg atorvastatínu

boli hodnoty LDL-C 1,8 mmol/l. Po takmer 5-ročnom sledovaní bol štatisticky významný rozdiel vo výskyte kardiovaskulárnych príhod medzi týmito skupinami. Signifikantne viac pacientov s MS (11,3 %) oproti pacientom bez MS (8,0 %) prekonal kardiovaskulárnu príhodu, riziko bolo štatisticky významne ovplyvnené intenzívnou statínovou terapiou (30).

V septembri 2007 bola publikovaná ďalšia post hoc analýza štúdie TNT venovaná prediktívnej hodnote hladín HDL-C u 9 770 pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty LDL-C 2,6 a 1,8 mmol/l. HDL-C u pacientov užívajúcich statín bol významným prediktorom kardiovaskulárnych príhod v sledovanej populácii (31), čo ďalej podporuje význam ovplyvnenia celého lipidového spektra (vrátane HDL-C) v prevencii kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Za viac ako 15-ročné obdobie používania statínov v klinickej praxi sa potvrdila ich vysoká bezpečnosť. Hlavnými nežiaducimi účinkami liečby statínmi sú pečeňová a svalová toxicita. Incidencia zvýšenia aminotransferáz na trojnásobok horného limitu normálu je menej ako 1 % a 2 – 3 % pri maximálnych dávkach statínov. Menej frekventovane sa vyskytujú myalgie, prípadne aj so zvýšením CPK, závažné myopatie vo forme rabdomyolýzy sa môžu vyskytnúť u pacientov s predisponujúcimi faktormi (súčasná liečba imunosupresívami, makrolidovými antibiotikami, pacienti s pečeňovou alebo obličkovou insuficienciou).

Fibráty – aktivátory PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor- α*) efektívne ovplyvňujú všetky tri zložky aterogénnej lipidovej triády (TAG, HDL-C, MD LDL častice). Redukujú hladinu TAG o 30 – 50 %, zvyšujú HDL-C o 10 – 20 %, redukujú LDL-C variabilne, ale nie viac ako o 15 %. Významným efektom fibrátov je redukcia MD LDL častíc (vo fenofibrátových štúdiách okolo 50 %) a posun lipidového fenotypu B do fenotypu A s redukcii aterogénneho potenciálu týchto častíc. Nie malý význam (podobne ako u statínov) majú aj pleiotropné účinky fibrátov na mnohé faktory zasahujúce do aterogenézy (endotelová dysfunkcia, inzulínová senzitivita, oxidačný stres, subklinický zápal, koagulácia) (32, 33, 34). Podskupinové analýzy fibrátových štúdií u pacientov s jednou alebo viacerými črtami metabolického syndrómu podporujú užitočnosť ich včasného podávania (35, 36, 37, 38).

Fibráty predstavujú terapeutickú voľbu u pacientov s inzulínovou rezistenciou, metabolickým syndrómom, u diabetikov 2. typu, avšak bez prítomnosti ICHS, s nízkymi hodnotami HDL-C a zvýšenými hodnotami TAG (bez prítomnosti zvýšených hodnôt LDL-C). Zároveň predstavujú významnú terapeutickú východisko pre kombinovanú liečbu u pacientov na monoterapii statínmi, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť normalizáciu lipidového spektra (najmä zníženie TAG a zvýšenie HDL-C).

Tabuľka 3. Liečba aterogénnej dyslipidémie ako súčasť komplexnej liečby metabolického syndrómu (modifikovaná podľa 21).

Problém	Metabolický syndróm ↓			
Terapeutický krok 1	Úprava životného štýlu (zvýšenie fyzickej aktivity, kvantitatívna i kvalitatívna zmena stravovacích zvyklostí, zanechanie fajčenia)			
Reziduálne KV rizikové faktory	↓ Obezita ↓	↓ Hyperglykémia ↓	↓ Aterogénna DLP ↓	↓ AHT ↓
Terapeutický krok 2	• Rimonabant • Orlistat • Sibutramín • Bariatrická chirurgia ↓	• Metformín • Glitazóny • Ostatné OAD (novšie OAD) + inzulín ↓	• Statíny (+ezetimib) • Fibráty • Niacín • ω-3 MK • Kombinácia hypolipidemík ↓	• ACEI • ARBs • Ostatné lieky ↓
Ciele	Redukcia hmotnosti o 5 – 10 %	Prevenčia DM2T Ak je DM2T prítomný HBA1C < 6,5 %	Veľmi vysoké KV riziko – LDL-C < 1,8 mmol/l Vysoké KV riziko LDL-C < 2,5 mmol/l TAG < 1,7 mmol/l HDL-C > 1,0 mmol/l (muži) > 1,3 mmol/l (ženy)	TK < 130/80 mmHg

Tabuľka 4. Súhrn farmakokinetických interakcií medzi inhibítormi HMG-CoA reduktázy (statínmi) a fibrátmi (modifikované podľa Davidsona, 45).

Inhibitor HMG-CoA reduktázy	Gemfibrozil	Fenofibrát
Atorvastatín	chýbajú dáta	chýbajú dáta
Pravastatín	signifikantné ↑ C _{max}	bez efektu
Fluvastatín	bez efektu	dáta nedostupné
Simvastatín	– 112 % ↑ C _{max}	bez efektu
Cerivastatín	2 – 3-násobné ↑ C _{max}	bez efektu
Rosuvastatín	dáta nedostupné	bez efektu

Vysvetlivky: C_{max} = maximálna koncentrácia, ↑ = zvýšenie

Kombinovaná hypolipidemická liečba. Kombinovaná hypolipidemická liečba využíva výhody ovplyvnenia lipidového spektra rôznymi mechanizmami účinku. V našej klinickej praxi (aj z hľadiska dostupnosti) v liečbe dyslipidémie pri metabolickom syndróme do úvahy prichádza najčastejšie kombinácia statínu s fibrátom. Z fibrátov do kombinácie preferujeme najmä fenofibrát alebo bezafibrát. Dôvodom je fakt, že gemfibrozil má vyššie riziko liekových interakcií (inhibuje proces zabezpečujúci elimináciu inhibitorov HMG-CoA reduktázy – glukuronidáciu).

V súčasnosti pribúdajú neustále informácie o efektívnosti a bezpečnosti kombinovanej liečby statín + fibrát.

Aditívny priaznivý vplyv na všetky lipidové parametre sa zistil v randomizovanej, placebom kontrolovanej cross-over štúdií, v ktorej sa hodnotil účinok liečby 10 mg atorvastatínu s 200 mg fenofibrátom oproti monoterapii s týmito liekmi, alebo kombináciou fenofibrátu s placebom. Autori taktiež zistili lepší účinok kombinovanej liečby na endotelovú dysfunkciu, hladinu hsCRP a fibrinogénu (38). V štúdií SAFARI (*Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidaemia*) kombinovaná liečba simvastatí-

nom v dávke 20 mg a fenofibrátom v dávke 160 mg viedla k významnému ovplyvneniu celého lipidového spektra, ako aj zmene fenotypu (posun od malých LDL častíc k väčším, menej aterogénnym časticiam) pri porovnaní s monoterapiou simvastatínom (39).

U pacientov s kombinovanou DLP a metabolickým syndrómom sa porovnával vplyv simvastatínu 10 mg v kombinácii s fenofibrátom 200 mg, oproti fáze s dvojím placebom a fáze so simvastatínom. Pridaním fenofibrátu k simvastatínu sa znížil obsah cholesterolu a apo-B v priemere o 35 %, došlo k vzostupu HDL-C o 23 % a zmenila sa kvalita LDL častíc s prevahou veľkých LDL a významným poklesom MD LDL častíc. Simvastatín (10 mg) v kombinácii s fenofibrátom (200 mg) zlepšil aterogénnu dyslipidémiu u pacientov s MS (40). Aj kombinácia atorvastatínu s fenofibrátom mala významný vplyv na všetky lipidové abnormality u pacientov s MS a viedla k zníženiu kardiovaskulárneho rizika (41). Údaje o výbornom bezpečnostnom profile kombinácie fenofibrátu so statínmi priniesla aj štúdia FIELD (42).

Začiatkom roku 2010 očakávame výsledky štúdie ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ktorá by mala zodpovedať otázku, či

Tabuľka 5. Odporúčania pre prevenciu myopatie pri kombinovanej liečbe fibrát-statín u pacientov s metabolickým syndrómom (46).

• vyšetrenie obličiek a štítnej žľazy
• podanie statínu 12 hodín pred podaním fibrátu
• zistenie možných interakcií s inými liekmi
• podanie nízkej alebo strednej iniciálnej dávky statínu
• použitie fenofibrátu alebo bezafibrátu do kombinácie
• monitorovanie CPK a svalovej symptomatológie
• poučenie pacienta o symptómoch myopatie

kombinovaná liečba statín-fibrát zredukuje vysokú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu viac ako terapeutická stratégia využívajúca monoterapiu statínom (v kontexte dobrej glykemickkej kontroly u 5 518 diabetikov 2. typu) (43).

Z ďalších možností kombinovanej liečby dyslipidémie pri metabolickom syndróme do úvahy prichádza kombinácia statínu s kyselinou nikotínovou (u nás momentálne nedostupná) alebo kombinácia statínu (alebo fibrátu) s ω-3 masnými kyselinami.

ω-3 masné kyseliny vo vysokých dávkach znižujú hladiny TAG, ich efekt sa prejavuje ako pri eikozopentaénovej, tak aj pri dokozahexaénovej kyseliny, ako aj pri ich kombinácii v rybom oleji. Dávka potrebná na redukciu TAG o 30 – 50 % sa hýbe medzi 3 – 5 g denne. ω-3 masné kyseliny neznižujú LDL-C, ale modifikujú veľkosť a denzitu LDL častíc, čo vedie k redukcii frakcie MD LDL častíc. Efekt na zvyšovanie HDL-C je iba mierny. Okrem antisklerotického účinku majú potvrdený aj antitrombogénny účinok. Ako potvrdzujú mnohé práce, majú svoje miesto aj v liečbe dyslipidémie pri metabolickom syndróme (44).

Kombinovaná liečba prináša so sebou aj možnosť zvýšeného rizika komplikácií v porovnaní s monoterapiou. Patria medzi ne hlavne myotoxicita a hepatotoxicita. Preto aj napriek bezpečnostným údajom z klinických štúdií by pacienti na kombinovanej liečbe statín-fibrát mali byť dôsledne monitorovaní najmä z hľadiska možnosti rozvoja hepatopatie a myopatie. Dôležitými predisponujúcimi faktormi zvyšujúcimi riziko myopatie (či sú statíny a fibráty používané zvlášť alebo v kombinácii) sú: vek (> 65 rokov), poškodenie obličkových funkcií (GFR < 30 mL/min), pečeňové ochorenia, hypotyreóza, nízky objem svalovej hmoty, ženské pohlavie. Pri iniciovaní kombinovanej liečby je vhodná postupná titrácia dávky statínov, ako aj voľba fibrátu (45, 46) (tabuľka 4 a 5).

MUDr. Lubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná ambulancia pre poruchy metabolizmu lipidov, FNŠP Milosrdní bratia, s.r.o
adresa: Námestie SNP 10, 814 65 Bratislava
e-mail: fabry@inethome.sk

Literatúra

- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210–1214.
- Grundty 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.
- Alberti K, Zimmet P, Shaw J for the Epidemiology task force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
- Baráková A, Blažiček P, Námešná J. Prevalencia metabolického syndrómu a vybraných rizikových faktorov zdravia v populácii SR. *Diabetes a obezita* 2006; 12: 18–28.
- Fábryová L, Rašlová K za riešiteľov projektu. Pilotný projekt vyhľadávania závažných dyslipoproteínmií v slovenskej populácii 40-ročných – dizajn štúdie. *Via pract.*, 2004; roč. 1(2): 123–128.
- Mokán M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006; 12: 10–16.
- Fábryová L. Impakt farmakologicky indukovanej redukcie hmotnosti na kardiometabolický rizikový profil. *Interná med* 2007; 7(5): 290–297.
- European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364–376.
- Vinik A. The metabolic basis of atherogenic dyslipidemia. *Clinical Cornerstone* 2005; 7: 27–35.
- Nielsen S, Guo Z, Johnson CM et al. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113: 1582–1588.
- Tan CE, Foster L, Caslake MJ et al. Relations between plasma lipids and postheparin plasma lipases and VLDL and LDL subfraction patterns in normolipemic men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1839–1848.
- Foufelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein 1c. *Biochem J* 2002; 366: 377–391.
- Matsumoto M, Ogawa W, Teshigawara K et al. Role of the insulin receptor substrate 1 and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in insulin-induced expression of sterol regulatory element binding protein 1c and glukokinase genes in rat hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 1672–1680.
- Tan CB. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Cardiovascular and Haematological Disorders-Drug Targets* 2007; 7: 99–108.
- Pascot A, Lemieux I, Prudhomme D et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res* 2001; 42: 2007–2014.
- Inazu A, Koizumi J, Mebuchi H. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 389–396.
- Packard CJ, Demant T, Stewart JP et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res* 2000; 41: 305–318.
- Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A, A24–30.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393–403.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343–1350.
- Bianchi C, Penno G, Romero F et al. Treating the metabolic syndrome. *Expert Rev Cardiovas Ther* 2007; 5(3): 491–506.
- 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.

- Filipová S, Mikeš Z, Dukát A, Fábryová L, Tkáč I, Rašlová K (koordinátori panelu). Aktualizácia lipidového konsenzu 2. *Cardiol* 2006; 6: 252–255.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 194: 1–45.
- Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbinár B et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in non diabetic coronary heart disease patients with and without metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 1735–1740.
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414–419.
- Ballantyne CM, Blazing MA, Hunnigake DB et al. Effect on high-density lipoproteins cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolaemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J* 2003; 146: 862–869.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–160.
- Stalenhoef AFH, Ballantyne CM, Tuomilehto J et al. Comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Diabetologia* 2004; 47 Suppl 1: A409–410.
- Deedwania P, Barter P, Carmena R et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368 (9539): 919–928.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357(13): 1301–1310.
- Okopieň B, Krysiak R, Herman ZS et al. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1770–1778.
- Okopieň B, Haberka M, Madej A et al. Extralipid effects of micronized fenofibrate in dyslipidemic patients. *Pharmacol Rep* 2006; 58 (5): 729–735.
- Tenkanen L, Mänttari M, Kovanen PT et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia. An 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 743–748.
- Bloomfield HE. The role of fibrates in a statin world. *Arch Intern Med* 2006; 166 (7): 715–716.
- Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B et al. Role of the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 177–183.
- Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002; 15 (5): 269–276.
- Koh KK, Quon MJ, Han SH et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1649–1653.
- Grundty SM, Vega GL, Zhong Yuan et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (The SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
- Vega GL, Ma PT, Cater NB et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidaemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 956–960.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA et al. Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes. *Metabolism* 2005; 54: 1065–1074.
- 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 (9500): 1820–1831.
- ACCORD Purpose. 2006. <http://www.accordtrial.org>.
- Carpentier YA, Portois L, Malaise W. n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 98: 71–76.
- Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol* 2002; 90: 50K–60K.
- Ascaso J, Santos PG, Mijares HA et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7(1): 39–58.

Vilém Danzig, Stanislav Šimek, Renata Šimková a kol. ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ U DIABETIKŮ Epidemiologie, rizikové faktory, specifika diagnostických a terapeutických postupů

Publikace shrnuje základní poznatky o epidemiologii, diagnostice a terapii ischemické choroby srdeční (ICHS) ve všech jejích formách u pacientů s diabetem mellitus. Důraz je kladen na odlišnosti klinického obrazu nemoci v této populaci a z ní vyplývající specifické léčebné postupy.

Důvodem pro zařazení této publikace do edičního plánu byl vzrůstající počet pacientů s diabetem v naší populaci a tím vlastně pacientů, kterým je třeba věnovat stejné léčebné úsilí jako nemocným s již rozvinutou ICHS. Kniha uceleně pojednává o tématu, se kterým se denně setkávají v praxi nejen diabetologové a kardiologové, ale i internisté, praktičtí lékaři a celá široká lékařská veřejnost. Česká monografie s danou tematikou na našem knižním trhu doposud chyběla.

Maxdorf 2006, Edice Jessenius, ISBN: 80-7345-079-8, 288 s.

Objednávejte – písomne: Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky: 004202 4101 1681 alebo e-mailom: knihy@maxdorf.cz

www.maxdorf.cz

