

PARAGH GYÖRGY DR., SIRA LÍVIA DR., JUHÁSZ IMRE DR., SZENTIMREI RÉKA DR., BALOGH ZOLTÁN DR.
 Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

DIABÉTESZ, MINT A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK RIZIKÓFAKTORA

A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS FŐ MORBIDITÁSI ÉS HALÁLOZÁSI OKÁT A NAGYÉR-SZÖVŐDMÉNYEK JELENTIK. A KORONÁRIABETEGSÉG, PANGÁSOS SZÍVELÉGTELENSÉG, ISZKÉMIÁS STROKE ÉS A PERIFÉRIÁS ARTÉRIÁS ÉRSZŰKÜLET 2-4-SZER GYAKORIBB MIND A RÉGÓTA FENNÁLLÓ 1-ES, MIND A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES BETEGEK KÖRÉBEN, MINT AZ ÁTLAGPOPULÁCIÓBAN. A FELGYORSULT ÉRELMESZESEDÉS EGYIK FŐ KÓROKI TÉNYEZŐJE AZ ATEROGEN DYSLIPIDAEMIA. A LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA ELSŐDLEGES CÉLÉRTÉKÉT AZ LDL-KOLESZTERIN, MÁSODLAGOS CÉLÉRTÉKÉT A NON-HDL-KOLESZTERINSZINT ELÉRÉSE JELENTI. A DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIA ELSŐDLEGES GYÓGYSZERES KEZELÉSÉT A STATINOK JELENTIK. A LEGÚJABB AMERIKAI LIPIDCSÖKKENTÉSI IRÁNYELV A STATINOKAT ELSŐSORBAN A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYEKNEK ÉS CSAK MÁSODLAGOSAN KOLESZTERINCÖKKENTŐKNEK TARTJA. A STATINOK ÚJONNAN KIALAKULT DIABÉTESZT PROVOKÁLÓ HATÁSA MINIMÁLIS, DÓZIS- ÉS KÉSZÍTMÉNYFÜGGŐ, AZONBAN EZT A POTENCIÁLISAN KEDVEZŐTLEN HATÁST JELENTŐSEN FELÜLMÚLJA A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓT CSÖKKENTŐ HATÁSUK.

Kulcsszavak: kardiovaszkuláris rizikó, megelőzés, statinok

DIABETES AS A RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES. MACROVASCULAR DISEASE IS THE MAIN CAUSE OF MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. THE INCIDENCE OF CORONARY HEART DISEASE, CONGESTIVE HEART FAILURE, ISCHEMIC STROKE AND PERIPHERAL ARTERY DISEASE ARE ABOUT 2 TO 4 TIMES HIGHER IN BOTH LONG STANDING TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES COMPARED TO THE GENERAL POPULATION. ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA IS ONE OF THE MAJOR CONTRIBUTORS FOR ACCELERATED ATHEROSCLEROSIS. LDL-C IS THE PRIMARY TARGET OF LIPID-LOWERING THERAPY AND THEN NON-HDL-C IS THE SECONDARY TARGET. STATINS ARE THE FIRST-LINE DRUGS IN THE TREATMENT OF DIABETIC DYSLIPIDEMIA. ACCORDING TO THE NEWEST AMERICAN LIPID-LOWERING GUIDELINE STATINS ARE CONSIDERED AS CARDIOVASCULAR RISK REDUCERS RATHER THAN CHOLESTEROL-LOWERING TREATMENT OPTION. RESULTS OF METAANALYSES HAVE SHOWED THAT DIABETOGENIC EFFECT OF STATINS IS MINIMAL, IT IS A CLASS EFFECT AND DEPENDS ON THE TYPE AND APPLIED DOSES OF STATINS. HOWEVER CARDIOVASCULAR PROTECTIVE EFFECTS OF STATINS CLEARLY EXCEEDED THEIR POTENTIAL DIABETOGENIC EFFECT.

Keywords: cardiovascular risk, prevention, statins

A diabetes mellitus a fejlett nyugati országok egyik leggyakoribb anyagcsere-betegsége.

Jelentőségét az adja, hogy a cukorbetegekben jelentősen nő a kardiovaszkuláris halálozás, 2-4-szeresére nő az iszkémiás stroke előfordulása. 10 diabéteszes betegből 8-nál kardiovaszkuláris esemény (szívinfarktusz, szívelégtelenség, malignus kamrai rit-

muszavar) a halál oka, és kb. 5-10 évvel csökken a betegek várható élettartama. Ezen kívül a felnőttkori vakság kialakulásának vezető okát adja, a felnőttkorban kialakuló végstádiumú veseelégtelenség mintegy 35-44%-áért felel, valamint a nem traumatikus lábamputáció vezető oka (1). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a diabetes mellitusban észlelhető kardiovaszkulá-

ris rizikótényezőket minél előbb ismerjük fel és megfelelően kezeljük, ezzel a fentebb említett szövődmények kialakulása késleltethető, vagy csökkenthető.

Diabetes mellitusban az egyik gyakori rizikótényező a dyslipidaemia. 2-es típusú diabetes mellitusban inzulinrezisztencia észlelhető. Emiatt a zsírsejtek és az izomsejtek kisebb mértékben

tudják felvenni a glükózt, fokozódik a zsírsajtekben lévő lipidek lebontása, aminek eredményeként megnő a szérum szabad zsírsav szintje. A magasabb vércukorérték stimulálja a pancreas β -sejtjeinek inzulintermelését és a kezdeti időszakban, amikor még az inzulintermelő képesség megvan, kompenzatorikus hyperinsulinaemia észlelhető. A magas szérum vércukor, szabad zsírsav és inzulinszint együttesen fokozza a máj endogén lipidszintézisét (2). Az inzulín lipidszintézisre gyakorolt hatását májsejtkultúrán vizsgálva azt találták, hogy az akután alkalmazott inzulín gátolja a VLDL-szekréción (3). Más kísérletben izoláltan perfundált májmodell alkalmazva az akut inzulínhatás fokozta a VLDL termelést (4). Mi lehet a két ellentétes eredmény oka? A fenti kísérletek elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy abban az esetben, ha elég szabad zsírsav-forrás áll rendelkezésre, az inzulín fokozza a VLDL-képződést. Izolált perfundált májmodell esetén kezdetben nem volt elég szabad zsírsav, ezért csökkent a VLDL termelése, később a májsejtek által termelt szabad zsírsav hatására fokozódott a VLDL-termelés. Hogyan képes az inzulín fokozni a VLDL szintézisét a májban? Egészséges egyénben az inzulín gátolja a VLDL felhalmozódását és szekréciónját a májsejtekben az apoB degradáció növelésével, a mikroszomális transzfer protein expresszió gátlásán keresztül (5, 6).

A DIABÉTESZBEN ÉSZLEHETŐ DYSLIPIDAEMIA JELLEGZETESSÉGEI

Megfigyelték azt, hogy hypothyreosisban, obesitasban, 2-es típusú diabetes mellitusban az inzulín mikroszomális transzfer proteinre gyakorolt gátló hatása nem érvényesül és ennek következtében a durva felszínű endoplazmatikus retikulumban termelődött apoB100 mindegyikéhez kapcsolódik triglicerid és nagy mennyiségben képződik VLDL (7). A VLDL trigliceridben és koleszterinben gazdag lipoprotein partikulumok. 2-es típusú diabetesben ennek a fokozott termelődése is felelős a hypertriglyceridaemia kialakulásáért. Ezen kívül megfigyelhető a lipoprotein lipáz enzim aktivitásának csökkenése, ami fontos szerepet játszik a trigliceridben gazdag lipoproteinek

lebontásában. 2-es típusú diabetesben igazolható az apoCIII-szint emelkedése, ami gátolja a lipoprotein lipáz aktiválódását. Az exogéne felvett trigliceridek lebontása is késik, hiszen a szervezetben fokozottan termelődő trigliceridben gazdag lipoproteinek kimerítik a lipoprotein lipáz kapacitását, ezért jellegzetesen posztprandiális hypertriglyceridaemia észlelhető. Ez alatt azt értjük, hogy étkezést követően 8 órával a trigliceridszint nem tér vissza a kiindulási értékre. A magas trigliceridszint protrombotikus hatású, a magas VII, X-es véralvadási faktorok, fibrinogén és plazminogén-aktivátor inhibitor (PAI-1) szintek következtében. A lipidfrakciók közül többnyire a koleszterin mérsékelt emelkedése észlelhető. Az LDL-koleszterin frakciók közül az oxidációra és glikációra érzékeny, a legkifejezettebb ateroszklerotikus hatással rendelkező kicsi, denz LDL felhalmozódása észlelhető. Ennek hátterében az áll, hogy a koleszterinészter transzferprotein (CETP) hatására csökken a VLDL triglicerid tartalma és nő a koleszterinészter tartalma. A hepatikus lipáz hatására ebből a VLDL-ből kicsi, denz LDL képződik, ami könnyen átjutva az endotheliális sejteken, a subendotheliális térbe kerül, ahol erősen kötődik a heparán-szulfát proteoglikánokhoz és hosszú a felezési ideje (8, 9) (1. ábra).

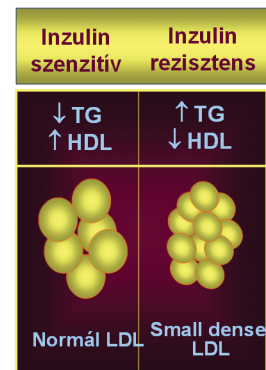
A lipidfrakciók közül a HDL véd az érmeleszedéssel szemben. 2-es típusú diabetes mellitusban megfigyelhető a

HDL-szint csökkenése. Ennek hátterében részben az áll, hogy a HDL építőanyagai a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása során felszabaduló lipid- és apolipoprotein komponensek. Minthogy csökkent a triglicerid lebontása, csökken ezen prekursorok mennyisége is. A csökkent HDL-szint további oka a koleszterinészter transzfer-protein (CETP) fokozott aktivitása, aminek eredményeként a HDL-ről koleszterinészter kerül a trigliceridben gazdag lipoproteinekre és a trigliceridben gazdag lipoproteinekből triglicerid a HDL-re, így összességében a HDL triglicerid tartalma növekszik, míg koleszterinészter tartalma csökken. Ezáltal megváltozik a HDL morfológiája, kisebb, denzebb lesz, könnyebben metabolizálódik a hepatikus lipáz hatását követően a cubulin és megalin receptorokon keresztül (10, 11). Ezen kívül diabetes mellitusban a fokozott oxidatív stressz miatt megváltozik a HDL összetétele, benne lévő fehérje komponensek aránya, és ezért a HDL nem tud eleget tenni a védőfunkciónak, hanem úgynevezett diszfunkcionális HDL-lé válik (12, 13). Összefoglalva a 2-es típusú diabetes mellitusra jellemző lipideltérések a következők: (döntően posztprandiális) hypertriglyceridaemia, az LDL partikulumok minőségének megváltozása, a kicsi, denz LDL arányának növekedése, alacsony HDL-szint, valamint a HDL összetételének és funkciójának megváltozása.

1. ÁBRA: AZ ATHEROGÉN DYSLIPIDAEMIA FŐBB JELLEGZETESSÉGEI INZULINREZISZTENCIA ÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS ESETÉN

Jellemző lipideltérések inzulinrezisztenciában és 2-es típusú diabetes mellitusban

- **Hypertriglyceridaemia**
- **Kvalitatív LDL partikulum változások**
- **Alacsony HDL**
- **Postprandiális hypertriglyceridaemia**



CÉLÉRTÉK-VEZÉRELT LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS DIABÉTESZBEN

A diabetes mellitus szövődményeinek megelőzésében jelentős szerepet játszik ezen kóros lipideltérések normalizálása. Ezt már felismerték az European NIDDM Policy Group-ban, ahol a szénhidrát-háztartás rendezése mellett a lipidértékek megfelelő beállítását is javasolták. Ez alapján kívánatos és nem megfelelő lipidparamétereket határoztak meg. A koleszterin esetén 5,2 mmol/l, triglicerid esetén 1,7 mmol/l alatti értéket, míg HDL esetén 1,1 mmol/l fölötti értéket tartották kívánatosnak (14). A lipidcsökkentő tanulmányok diabéteszes betegeket érintő alcsoport elemzése is arra hívta fel a figyelmet, hogy a cukorbetegknél alkalmazott lipidcsökkentő kezelés ugyanolyan hatékony vagy még kifejezettebb kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményez, mint a nem diabéteszes populációban alkalmazott kezelés (15). Ezért 1998-ban az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) a diabéteszes betegek számára az LDL-C-célértéket nagyér-betegség esetén 2,6 mmol/l alatti értékben határozta meg. Ha egynél több rizikófaktor volt jelen, akkor is ezt a célértéket javasolta. Abban az esetben, ha nem volt rizikófaktor, akkor 3 mmol/l-es LDL-célértéket javasoltak (16). Az ezt követő években diabéteszes betegek körében elvégzett lipidcsökkentő tanulmányok megerősítették a lipidcsökkentés jelentőségét a kardiovaszkuláris prevencióban. Ezek közül kiemelkedik a HPS (Heart Protection Study), ahová 20 536 egyént vontak be és ezek közül 5 963 személy diabéteszes beteg volt, 3 000 primer prevenció, 3 000 szekunder prevenció betege. Ez a multicentrikus, prospektív tanulmány azt igazolta, hogy a napi 40 mg simvastatin kezelés 22%-os major kardiovaszkuláris eseménycsökkenést eredményezett. A csökkenés azonos volt minden LDL alcsoportban, azokban is, akiknél alacsonyabb LDL-koleszterinszint volt, mint 3 mmol/l és akiknek nem volt kardiovaszkuláris betegsége (17). A CARDS- (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) tanulmányba 2838 2-es típusú cukorbeteg betegeket vontak be. A betegek egyik fele napi 10 mg atorvastatin kezelés-

ben részesült, másik fele placebót kapott. Ezen 2-es típusú cukorbeteg betegeket átlagosan 3,9 évig követve azt találták, hogy a kardiovaszkuláris betegek összesített rizikója 32%-kal, az összhalálozás esélye 27%-kal csökkent (18). A későbbi metaanalízisekben, így a Cholesterol Treatment Trialists' Collaborationben 18 686 diabéteszes beteg adatait elemezték 14 statinnal történt vizsgálat alapján. A betegek átlagos követési ideje 4,3 év volt. Azt találták, hogy 1 mmol/l LDL-szint csökkenés az összhalálozást 9%-kal, a major kardiovaszkuláris eseményeket 21%-kal, az akut szívinfarktus vagy koronária eredetű halálozást 22%-kal, a koronária revaszkularizációs igényt 25%-kal, míg az iszkémiás stroke kialakulásának esélyét 21%-kal csökkentette. 1000 statint szedő cukorbeteg közül 42-vel kevesebb éresemény fordult elő, mintha nem szedtek volna statint (19).

Ezen eredményeket is figyelembe véve az ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) 2011-es ajánlás a következő rizikókatéroriába sorolja a betegeket: a nagyon magas kategóriában 1,8 mmol/l alatti, a magas rizikókatéroriában 2,5 mmol/l alatti, a mérsékelt rizikókatéroriában 3,5 mmol/l alatti LDL-koleszterin a célérték (20). A diabéteszes betegek a nagyon magas vagy a magas rizikókatéroriába tartoznak. A korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy annak ellenére, hogy a betegek elérik az LDL-célértéket, jelentős kardiovaszkuláris kockázat marad. Ezért vizsgálták azokat a rizikótényezőket, amelyek hozzájárulhatnak ezen kardiovaszkuláris események kialakulásához. A lipidek közül a TNT- (Treating to New Targets) és IDEAL- (Incremental decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering) tanulmányban a napi 80 mg atorvastatinnal LDL-C-célértékre kezelt betegek között azt találták, hogy a kardiovaszkuláris esemény relatív kockázata növekedett a trigliceridszint emelkedésével (21). A PROVE-IT TIMI-tanulmány is arra hívta fel a figyelmet, hogy azon betegeknél, akik elérték az 1,8 mmol/l-es LDL-célértéket, a 2,3 mmol/l fölötti trigliceridérték esetén 27%-kal nagyobb volt az ISZB-események relatív kockázata, a 2,3 mmol/l-nél alacsonyabb trigliceridértékkel

rendelkezőkhöz képest (22). Ezen reziduális lipidrizikó szerepét vizsgálták az ACCORD Lipid-tanulmányban, amelybe 5518 2-es típusú diabéteszes betegeket vontak be. A betegek egyik fele simvastatin kezelésben részesült, amellyel elérték a kívánt LDL-célértéket, a másik fele simvastatin+fenofibrát kezelést kapott, amivel az LDL-célértéken kívül egyidejűleg a triglicerid és a HDL-célérték elérésére törekedtek (23). Kíváncsiak voltak arra, hogy ha mindhárom lipidparaméterben elérik a betegek a célértéket, akkor az a kardiovaszkuláris szövődmények szempontjából jelent-e további előnyt? A tanulmányba bevont betegek átlagos kiindulási LDL-C értéke 2,6 mmol/l, HDL-koleszterin értéke 0,99 mmol/l és trigliceridértéke 1,8 mmol/l volt. Azt találták, hogy az összes betegre vonatkoztatva nem csökkent szignifikánsan a kardiovaszkuláris események száma a statin+fibrát kombinált terápiás csoportban a statin monoterápiához képest. Abban az esetben, ha olyan alcsoport-elemzést végeztek, amelyben a kiindulási triglicerid 2,3 mmol/l fölött volt és a HDL 0,88 mmol/l alatt, akkor 31%-os relatív rizikócsökkenést észleltek (24).

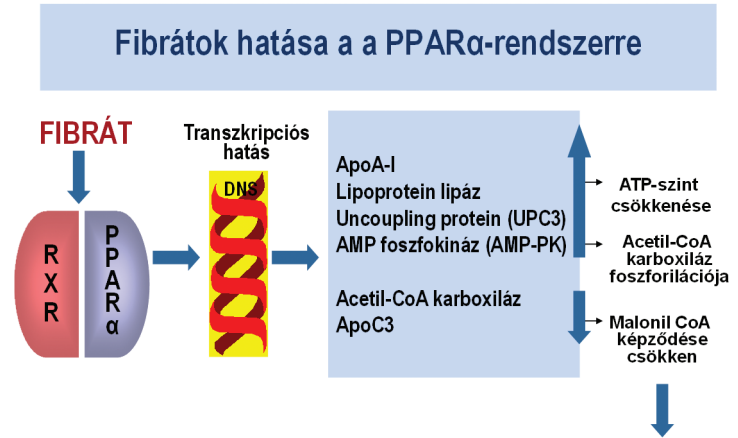
További tanulmányokban elemezték a fibrátok kardiovaszkuláris hatását a dyslipidaemiás és a nem dyslipidaemiás alcsoportban. Azt találták, hogy az ACCORD-on kívül a FIELD-, BIP-, HHS-, VA-HIT-tanulmányokban egyaránt szignifikánsan kedvezőbb volt a fibrátok kardiovaszkuláris hatása a dyslipidaemiás alcsoportban a nem dyslipidaemiás alcsoportéhoz képest (25, 26, 27, 28). A 2. ábrán a fibrátok fontosabb molekuláris hatásait foglaltuk össze. Kimutatták azt is, hogy a trigliceridszint emelkedésével egyidejűleg növekszik a dyslipidaemia esélye, ezért ebben a csoportban a célértéknek az LDL-en kívül a non-HDL-koleszterin értéket kell tekinteni, mivel ez tartalmazza az összes apoB tartalmú atherogén lipidfrakciót (VLDL, IDL, LDL, Lp(a)) (29). A non-HDL-koleszterin ebben a betegcsoportban jobban reprezentálja az atherogén lipoproteinek, mint önmagában az LDL-C szintje. Ennek az atherogén dyslipidaemiának a jelentősége 2-es típusú diabetes mellitusban, valamint metabolikus szindrómában kiemelkedő (30, 31, 32). Az AIM-HIGH-tanulmányban

statin+acidum nicotinicum adásával próbálták elérni az LDL-célértéken kívül egyúttal a triglicerid és HDL célértéket is. Azt találták, hogy a kombinált terápiában részesült betegek között nem csökkent a kardiovaszkuláris események száma a statin monoterápiában részesülőkhöz képest, sőt a stroke incidenciája emelkedett, ezért a tanulmányt hamarabb be kellett fejezni (33).

STATINOK HATÁSA AZ ÚJONNAN KIALAKULÓ DIABETES MELLITUSRA

A diabetes mellitusban alkalmazott statinkezelés során nem szabad figyelmen kívül hagyni azokat a megfigyeléseket, amelyek a statinoknak az újonnan kialakuló diabéteszre vonatkozóan születtek. A JUPITER- (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) tanulmányban magas hsCRP-szinttel (nagy érzékenységű C-reaktív protein) rendelkező primer prevenció betegeknek a napi 20 mg rosuvastatin (vs. placebo) alkalmazása mellett azt észlelték, hogy jelentősen csökkent a kardiovaszkuláris események előfordulása párhuzamosan az LDL- és hsCRP-szintek csökkenésével, azonban 25%-kal növekedett az újonnan felismert diabétesz incidenciája a rosuvastatinnal kezelt csoportban (34). Ezt követően a korábbi tanulmányok metaanalízisét elvégezve (JUPITER, WOSCOPS, HPS, LIPID, ASCOT-LLA, CORONA) azt találták, hogy az 57 583 statinnal átlagosan 3,9 kezelt betegeknél nem változott szignifikánsan a diabetes mellitus kockázata. A WOSCOPS- (West of Scotland Coronary Prevention Study) vizsgálatban a diabétesz definíciója nem volt precíz, ezért ha ezt a vizsgálatot kivették a tanulmányból, akkor szignifikánsan (13%-kal, $p=0,008$) nőtt az új diabetes mellitus megjelenése (35). Felvetődött az a kérdés, hogy az új diabetes mellitus kialakulása összefügg-e a statinok dózisával. A korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy az intenzív statinkezelés szignifikánsan nagyobb mértékben növeli az új diabetes mellitus incidenciáját, mint az alacsony dózisú statinkezelés (36). A statinok közül leginkább diabétogén a rosuvastatin, ezt követi a simvastatin, majd az atorva-

2. ÁBRA: A FIBRÁTOK FONTOSABB MOLEKULÁRIS HATÁSAI



A mitochondriális béta-oxidáció szabályozásában játszik szerepet, valamint energiaforrás az izomsejtek számára.

statin (37). Ezért a mindennapi gyakorlatban a nagy dózisú statinok alkalmazása ronthatja a szénhidrát-anyagcserét (38). Ennek megelőzése céljából a célérték elérése érdekében alacsony vagy közepes dózisú statin és ezetimib kombináció a kívánatos, valamint statint tartósan szedők körében indokolt a szénhidrát-háztartás paramétereinek (HbA_{1c}, éhomi és posztprandiális vércukor) évente történő ellenőrzése. A statinok diabétogén hatásának hátterében a mitokondriális elektrontranszferben alapvető ubiquinon (koenzim-Q₁₀) csökkent termelődése miatt a β -sejtek ATP-hiánya miatt károsodó inzulinszekréció, a citokin-indukálta NO-túltermelés következtében fokozott β -sejt apoptózis, valamint a statinok hatására az izoprenoidok csökkent képződése állhat. Ez utóbbi a GLUT-4 (glükóztanszporter-4) expressziójának gátlása miatt a zsírszövetek glükózfelvételét károsítja. A statin+ezetimib kombinációval elvégzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el az LDL-C célt, mint a statin monoterápiával (39).

A LEGÚJABB LIPIDCSÖKKENTŐ AJÁNLÁSOK EURÓPÁBAN ÉS AMERIKÁBAN

Az előbb említett adatokat is figyelembe véve az európai ESC/EASD ajánlás szélesebb tudományos alapokra támaszkodva, míg az amerikai ACC/AHA ajánlás csak a randomizált, kontrollált tanulmányok primer vég-

pontjaira támaszkodva hozta létre az ajánlását. Az ESC/EASD ajánlás alapján minden mikroalbuminuriás, diabéteszes nephropathiás 1-es típusú cukorbeteg számára LDL-C csökkentés javasolt, aminek mértéke legalább 30%-os legyen. Első választandó készítmény a statin vagy kombinációban alkalmazása. A 2-es típusú diabéteszben és egyúttal kardiovaszkuláris betegségben vagy krónikus vesebetegségben szenvedők számára, illetve kardiovaszkuláris betegség nélkül 40 évnél idősebb, egy vagy több kardiovaszkuláris rizikóval vagy célszervkárosodással rendelkező betegek számára javasolt LDL-célérték 1,8 mmol/l, míg másodlagos célértékként 2,6 mmol/l-nél kisebb non-HDL-koleszterinszint elérése javasolt. Minden egyéb 2-es típusú diabéteszben – az igen nagy kockázatúakat kivéve – az elsődleges cél a 2,5 mmol/l-es LDL-C elérése. Másodlagos cél a 3,3 mmol/l alatti non-HDL-koleszterin fenntartása (40). Statinkezelés megfontolandó egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkező 1-es típusú diabéteszes beteg számára, függetlenül a kiindulási LDL-C-értéktől. Az ESC/EASD közös irányelve szerint a 2-es típusú diabetes mellitusra jellemző a dyslipidaemia malignus természete, amit jobban tükröz a non-HDL-koleszterin értéke (40). A 2,6 mmol/l alatti non-HDL-koleszterin célérték megfontolandó, mint másodlagos cél, az igen nagy rizikó kategóriában, valamint a 3,3 mmol/l alatti célérték a nagy rizikójú kategóriában. Figyelembe kell venni a statin-

kezelés intenzifikálását a statin + ezetimib kombináció megkezdése előtt. HDL-C-szintet emelő gyógyszert 2-es típusú diabetes mellitusban a kardiovaszkuláris események megelőzésére nem javasolnak (40) (3. ábra).

Az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2011-es ajánlásában is szerepel az, hogy a non-HDL-koleszterin másodlagos cél, ha a triglicerid 2,3 mmol/l fölött van és a non-HDL-koleszterin célértéke 0,8 mmol/l-rel nagyobb, mint az LDL-célérték (41) (4. ábra).

A 2013-as amerikai ACC/AHA irányelvben minden olyan diabeteszes beteg számára, akinek az LDL-C szintje 70-189 mg/dl (1,8-4,89 mmol/l) között van mérsékelt intenzív (30-50%-os LDL-C csökkenést eredményező: napi 10-20 mg atorvastatin, 5-10 mg rosuvastatin, 20-40 mg simvastatin, 40 mg pravastatin, napi 80 mg fluvastatin XL) statinterápia javasolt primer prevencióban. Azon betegek számára, akiknek a becsült 10 éves kardiovaszkuláris esemény kialakulási rizikója 7,5% fölötti, ún. nagyon intenzív statinterápia javasolt (50%-nál nagyobb mértékű LDL-C-szint csökkenést eredményező, napi 40-80 mg atorvastatin vagy 20-40 mg rosuvastatin alkalmazásával). 40-75 év közötti diabeteszes betegeknél a terápia megválasztásakor figyelembe kell venni a potenciális mellékhatásokat, a várható gyógyszer-interakciókat és a beteg preferenciáját, mielőtt elkezdjük a statinkezelést vagy folytatjuk, illetve intenzívebbé tesszük azt (42).

A NEM STATIN TÍPUSÚ LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK HATÁSA DIABÉTESZBEN

Az ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) ajánlás alapján kis vagy közepes intenzitású statinterápia kiegészítéseként, ha a fenofibrát várható terápiás haszna meghaladja az alkalmazás kockázatát, javasolt az akut pancreatitis megelőzése érdekében 5,6 mmol/l fölötti trigliceridszint esetén mikronizált fenofibrátot alkalmazni. Kardiovaszkuláris esemény kockázatának csökkentésére, ha a még tolerált maximális intenzitású statinterápia sem éri el a várt terápiás választ és a

3. ÁBRA: AZ EURÓPAI ESC/EASD AJÁNLÁS A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS INTENZITÁSÁT ILLETŐEN A KÜLÖNBÖZŐ DIABÉTESZ KATEGÓRIÁKBAN

JAVASLATOK DIABÉTESZBEN, PRE-DIABÉTESZBEN ÉS KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEKBE (ESC/EASD 2013)

JAVASLATOK	OSZTÁLY	SZINT
STATINKEZELÉS JAVASOLT 1-ES ÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES BETEGEKNEK, IGEN NAGY RIZIKÓ ESETÉBEN (IGAZOLT, TÁRSULT CVD, SÚLYOS CKD VAGY EGY VAGY TÖBB CV-RIZIKÓFAKTOR TÁRSULÁSA CÉLSZERVKÁROSODÁSSAL) 1,8 MMOL/L ALATTI CÉL LDL-C-ÉRTÉKKEL, DE LEGALÁBB $\geq 50\%$ MÉRTÉKŰ LDL-C CSÖKKENTÉS, HA A CÉLÉRTÉK NEM VOLT ELÉRHETŐ	I	A
STATINKEZELÉS JAVASOLT A NAGY RIZIKÓJÚ 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES BETEGEKNEK (NINCS EGYÉB CV-RIZIKÓFAKTOROK ÉS NINCS CÉLSZERVKÁROSODÁSUK), 2,5 MMOL/L ALATTI CÉL LDL-C-ÉRTÉKKEL	I	A
STATINKEZELÉS MEGFONTOLHATÓ CV-ESEMÉNYRE NAGY RIZIKÓVAL RENDELKEZŐ 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES BETEGEKBE, FÜGGETLENŰL A KIINDULÁSI LDL-C-SZINTTŐL	IIb	C
MEGFONTOLHATÓ EGY 2,6 MMOL/L ALATTI NON-HDL-CÉLÉRTÉK, MINT MÁSODLAGOS CÉL, AZ IGEN NAGY RIZIKÓJÚ BETEGEK, ÉS EGY 3,3 MMOL/L ALATTI NON-HDL CÉLÉRTÉK A NAGY RIZIKÓJÚ BETEGEK ESETÉBEN	IIb	C
FIGYELEMBE KELL VENNİ A STATINKEZELÉS INTENZIFIKÁLÁSÁT EGY EZETIMIBBEL KIEGÉSZÍTETT KOMBINÁCIÓS KEZELÉS ELKEZDÉSE ELŐTT	IIa	C
HDL-C EMELŐ GYÓGYSZEREK ADÁSA 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN CV-ESEMÉNYEK MEGELŐZÉSÉRE NEM JAVASOLT	III	A

ESC GUIDELINES ON DIABETES, PRE-DIABETES, AND CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPED IN COLLABORATION WITH THE EASD EUROPEAN HEART JOURNAL (2013) 34, 3035-3087

4. ÁBRA: AZ V. MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA 2011-ES AJÁNLÁSA A LIPID-CÉLÉRTÉKEKET ILLETŐEN

5. CÉLÉRTÉKEK LIPIDANYAGCSERÉBEN

Igen nagy kockázatú állapot* (lásd kockázat-besorolást)	Nagy kockázatú állapot • egyéb koronária, cerebrovaszkuláris és perifériás érbetegségek • diabetes mellitus • krónikus vesebetegség	Kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú állapot (lásd kockázat-besorolást)
Koleszterin (Ch) <3,5 mmol/l LDL-Ch <1,8 mmol/l	Ch <4,5 mmol/l LDL-Ch <2,5 mmol/l Triglicerid** <1,7 mmol/l HDL-Ch** >1,0 mmol/l (férfi) >1,3 mmol/l (nő)	Ch <5,0 mmol/l LDL-Ch <3,0 mmol/l Triglicerid <1,7 mmol/l HDL-Ch >1,0 mmol/l (férfi) >1,3 mmol/l (nő)
* Akut koronária szindróma, stroke és kritikus végtag iszkémia esetén a Ch értéktől függetlenül intenzív statin kezelés javasolt	** Non-HDL másodlagos cél, ha a tg >2,3 mmol/l. Célértéke 0,8 mmol/l-el nagyobb, mint az LDL célérték.	

Ha életmód-változtatás után a lipoprotein/lipid értékek a célérték felett maradnak vagy a kardiovaszkuláris tünetektől mentes állapotban a kockázat $\geq 5\%$ (SCORE táblázat), akkor gyógyszeres kezeléssel való kiegészítés javasolt. Primer terápiás cél az LDL-koleszterin, amelynek csökkentésében hypercholesterinaemia esetén a statinok, illetve statin és ezetimib alkalmazása preferálandó. Amennyiben hypertriglyceridaemia is észlelhető, anyagcsere állapottól függően kombinációs antilipidaemiás terápia választandó (statin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, ω -3 zsírsavak), a IV. és V. típusban fibrátot.

A célérték elérésének prioritása mellett kívánatos az LDL-Ch szint $>50\%$ -os és 2 mmol/l alá csökkentése az ateroszklerózis regressziójának eléréséhez, intenzív statin vagy kombinációs terápiával.

Non-HDL-C cél: <2,4 (3,1) mmol/l, Apo B <0,6 (0,8) g/l.

beteg vagy szekunder prevenció csoportba tartozik, vagy 40-75 év közötti cukorbeteg, vagy a kiindulási LDL-C szérumszintje 4,9 mmol/l fölötti, ekkor a statin kiegészítéseként a triglicerid

szintjének csökkentésére elsősorban a fibrátok javasoltak, mert csökkentik a vércukorszintet, javítják a szöveti inzulin-érzékenységet és csökkentik a HbA_{1c}-szintet, valamint késleltethetik

az új diabétesz megjelenését (43). Ezzel szemben a niacin emeli a glükózsztintet, egyúttal rontja a HbA_{1c}-szintet. Az omega-3 zsírsavak javítják az inzulinrezisztenciát, nem befolyásolják a glükóz- és a HbA_{1c}-értékeket. Az ezetimib kis mértékben csökkenti a glükózsztintet, mérsékli az inzulinrezisztenciát, testsúlyt, javítja a HbA_{1c}-

értéket (44, 45). Az ioncserélő gyan-
ták kedvező hatásúak a szénhidrát-
háztartásra, mérséklik az új diabétesz
megjelenését (44). Az Egyesült Álla-
mokban a colesévelam a vércukor-
csökkentő szerek között is szerepel
(46).

Amennyiben tisztában vagyunk a dia-
béteszes betegek rizikóstatusával, a

lipid-abnormalitás mértékével és típu-
sával, a megfelelően kiválasztott terá-
pia lehetővé teszi a lipid-célértékek
elérését. A hazai és a nemzetközi aján-
lások figyelembevételével elkezdett
kezelés és a célértékek következetes
megtartása biztosítja azt, hogy a
cukorbeteg kardiovaszkuláris rizikó-
ja jelentős mértékben csökkenjen.

IRODALOM

- Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Fact Sheet, Available at <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates.htm>.
- ewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993; 42: 833–842.
- Chirieac DV, Chirieac LR, Corsetti JP, et al. Glucose-stimulated insulin secretion suppresses hepatic triglyceride-rich lipoprotein and apoB production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E1003–E1011.
- Lin MC, Gordon D, Wetterau JR. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulates MTP gene expression. *J Lipid Res* 1995; 36: 1073–1081.
- Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I, et al. Enhanced expression of hepatic acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology* 1998; 27: 557–562.
- Bartels ED, Lauritsen M, Nielsen LB. Hepatic expression of microsomal triglyceride transfer protein and in vivo secretion of triglyceride-rich lipoproteins are increased in obese diabetic mice. *Diabetes* 2002; 51: 1233–1239.
- Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36: 232–240.
- Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629–637.
- McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1284–1290.
- Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R. Lipids and lipid management in diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 325–338.
- Kardassis D, Mosialou I, Kanaki M, et al. Metabolism of HDL and its regulation. *Curr Med Chem* 2014; 21: 2864–2880.
- Merkel M. [Diabetic dyslipoproteinemia: beyond LDL]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 1067–1073.
- Kostapanos MS, Elisaf MS. High density lipoproteins and type 2 diabetes: Emerging concepts in their relationship. *World J Exp Med* 2014; 4: 1–6.
- Alberti G. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998–1999, International Diabetes Federation, European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 390–420.
- Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820–825.
- American Diabetes Association 58th annual meeting and scientific sessions. Chicago, Illinois, USA. June 13-16, 1998. Abstracts. *Diabetes* 1998; 47 (Suppl 1): A1–496.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. 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.
- Newman CB, Szarek M, Colhoun HM, et al. The safety and tolerability of atorvastatin 10 mg in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 177–183.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- Faergeman O, Holme I, Fayyad R, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 459–463.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.
- Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, et al. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 561–671.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
- Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820–825.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. For the VA-HIT Study Group: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585–1591.
- The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 692–694.
- Rosenblit PD. Do persons with diabetes benefit from combination statin and fibrate therapy? *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 112–124.
- Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 125. doi: 10.1186/1475-2840-11-125.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–1361.
- AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: baseline

- characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J* 2011; 161: 538–543.
34. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1659V1664.
35. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924–1929.
36. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–1669.
37. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1535–1545.
38. Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel BH. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in type 2 diabetes – the CORALL study. *Diabet Med* 2012; 29: 628–631.
39. Friedman HS, Rajagopalan S, Barnes JP, et al. Combination therapy with ezetimibe/simvastatin versus statin monotherapy for low-density lipoprotein cholesterol reduction and goal attainment in a real-world clinical setting. *Clin Ther* 2011; 33: 212–224.
40. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–3087.
41. V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia. *Metabolizmus* 2012; 10 (Suppl A): 1–81.
42. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2013; e4. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005. [Epub ahead of print]
43. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–2934.
44. Goyal P, Igel LI, LaScalea K, et al. Cardiometabolic impact of non-statin lipid lowering therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 390. doi: 10.1007/s11883-013-0390-0.
45. Zafir B, Jain M. Lipid-lowering therapies, glucose control and incident diabetes: evidence, mechanisms and clinical implications. *Cardiovasc. Drugs Ther* 2014; 28: 361–377.
46. Dayer-Berenson L, Finckenor M. Expanded colesevelam administration options with oral suspension formulation for patients with diabetes and hypercholesterolemia. *Postgrad Med* 2014; 126: 126–134.

XVI. Budapest Diabetes Szimpózium

09.00–09.30

Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

Az előadások tartama 20 perc + 5 perc diskuszió

Üléseelnök: Dr. Jermendy György

09.30–09.55

Dr. Halmos Tamás: Az inzulinrezisztencia sokszínű arca

09.55–10.20

Dr. Gerő László: Langerhans-sziget-transzplantáció, összeállítás diabétesben – hitek és tények

10.20–10.45

Dr. Kempler Péter: Neuropathia diabetica: egyértelmű kérdések, bizonytalan válaszok

10.45–11.10

Dr. Karádi István: Lipidsökkentő terápia diabétesben – miért vannak ellentmondások az új, nemzetközi szakmai irányelvekben?

11.10–11.40 Szünet

Üléseelnök: Dr. Halmos Tamás

11.40–12.05

Dr. Wittmann István: Van-e a vesének patogenetikai szerepe a szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásában és fenntartásában?

12.05–12.30

Dr. Jermendy György: Klinikai tapasztalatok SGLT-2-gátló terápiával

12.30–12.55

Dr. Winkler Gábor: Szulfanilurea vagy DPP-4-gátló? A szulfanilurea-terápia mellett szóló érvek

2015. február 21. szombat

09.00–13.30 óra

Semmelweis Egyetem NET díszterem,
Budapest VIII. Nagyváradi tér 4.

A diabetológia aktuális kérdései

Szervezők:

Prof. Dr. Halmos Tamás,
Prof. Dr. Jermendy György

12.55–13.20

Dr. Hidvégi Tibor: Szulfanilurea vagy DPP-4-gátló? A DPP-4-gátlók mellett szóló érvek

Zárszó

13.30 Állófogadás

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 7 kreditpont értékű.