

Dislipidemija u dijabetes melitusu tip 2

**Aleksandra Stefanović*, Aleksandra Zeljković, Jelena Vekić,
Vesna Spasojević-Kalimanovska, Zorana Jelić-Ivanović, Slavica Spasić**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,
Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Aleksandra Stefanović, Tel. + 381 11 3951 264
e-mail: alex@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Dijabetes melitus tip 2 je hronično oboljenje sa visokom prevalencom, koje se karakteriše hiperglikemijom, ali i poremećajima u metabolizmu lipida i proteina. Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB) i upravo se dislipidemija smatra ključnim uzročnikom ovog povećanog rizika. Hipertrigliceridemija, snižena koncentracija holesterola u lipoproteinskim česticama visoke gustine (HDL-h) i promena u raspodeli lipoproteinskih čestica niske gustine (LDL) u smeru većeg udela malih čestica, bogatih trigliceridima, predstavljaju najvažnije promene lipidnog profila koje se odnose na dislipidemiju u dijabetesu. Kako je dijabetes stanje kontinuirane blage inflamacije niskog stepena i stalne produkcije slobodnih radikala, HDL lipoproteinske čestice takođe podležu strukturnim i funkcionalnim promenama, usled čega gube svoje ateroprotektivne osobine. Terapija dislipidemije kod pacijenata mlađih od 40 godina bez prisutnih drugih faktora rizika za razvoj KVB počinje promenom životnog stila, a kod pacijenata starijih od 40 godina lekovi izbora u terapiji su statini. Glikemijska i lipidna kontrola kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa značajno umanjuje rizik od nastanka KVB.

Ključne reči: dijabetes melitus tip 2; dislipidemija;
rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Uvod

Dijabetes melitus tip 2 je najčešća metabolička bolest koju karakteriše poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, odnosno hiperglikemija (1). Međutim, poremećaji u metabolizmu ugljenih hidrata, u ovom oboljenju praćeni su i poremećajima metabolizma lipida, kao i proteina. Ovako kompleksni metabolički disbalansi nastaju kao posledica smanjenog lučenja insulina, koje je udruženo sa smanjenom osetljivošću (rezistencijom) insulinskih receptora na insulin. Dijabetes melitus tip 2 je jedno od najčešćih hroničnih, nezaraznih oboljenja kako globalno, tako i u našoj zemlji (2). Stalni porast incidence dijabetes melitusa tip 2 koji poprima epidemijski karakter predstavlja svakako jedan od najvećih zdravstvenih izazova 21. veka. Radi se o multifaktorskom, patofiziološkom stanju koje je usko povezano sa gojaznošću, promenama u parametrima lipidnog profila, izmenjenim oksidativnim statusom, blagom inflamacijom i kao takvo, povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB).

Epidemiološki podaci govore da je 2014. godine 8,5% odraslog stanovništva u svetu imalo dijagnozu dijabetesa, a po podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine 1,6 miliona ljudi umrlo je od direktnih posledica ove bolesti (3). Broj obolelih od dijabetesa raste već duži niz godina, svuda u svetu i procenjuje se da će 2040. godine iznositi oko 642 miliona (2). Najveći procenat novoobolelih od dijabetesa (80%) živi u zemljama u razvoju u kojima se i očekuje najveći porast broja obolelih u budućem periodu. Procenjuje se da u našoj zemlji od dijabetesa boluje 750 hiljada ljudi, što čini oko 13,2 % naše odrasle populacije, pri čemu 95% obolelih ima tip 2 dijabetes (2). Najveći broj pacijenata u trenutku dijagnoze dijabetes melitusa tip 2 ima između 40 i 60 godina starosti. Međutim, najnovija istraživanja ukazuju na sve veću učestalost bolesti među decom i adolescentima, što se povezuje kako sa nepravilnom ishranom i većim procentom gojazne dece i mladih osoba, tako i sa sedentarnim načinom života (3). Početni simptomi ove bolesti su blagi i ona najčešće protiče neopaženo u početnim stadijumima, a otkriva se tek u stadijumima uznapredovale bolesti, kada se jave neke od hroničnih komplikacija. Prema podacima Registra za dijabetes u Srbiji, više od polovine novoregistrovanih pacijenata već ima istoriju jedne ili više hroničnih komplikacija bolesti, ishemijsku bolest srca, moždani udar, dijabetesno stopalo, retinopatiju, neuropatiju ili nefropatiju, čime tretman i terapija dijabetesa bivaju u mnogome otežani (2).

Patofiziološki mehanizmi nastanka dislipidemije u dijabetesu

Pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2 smatraju se osobama sa povećanim rizikom za razvoj KVB. Kod ovih pacijenata kardiovaskularni rizik je prisutan godinama pre pojave hiperglikemije. Kao glavni razlog navodi se činjenica da KVB i tip 2 dijabetes melitus dele iste tradicionalne faktore rizika: insulinsku rezistenciju, gojaznost, hipertenziju i dislipidemiju, odnosno komponente metaboličkog sindroma. Pacijenti

s dijabetes melitusom tip 2 u proseku imaju dva do četiri puta veći rizik za razvoj KVB u poređenju sa opštom populacijom (4).

Iako se dugo vremena smatralo da hiperglikemija predstavlja najvažniji faktor povećanog rizika za razvoj KVB kod ovih pacijenata, rezultati najnovijih istraživanja su pokazali da se dobra metabolička kontrola dijabetesa povezuje sa smanjenjem incidence mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa tip 2, dok manje utiče na pojavu makrovaskularnih komplikacija (5). S druge strane, dislipidemija koja se karakteriše spektrom različitih kvantitativnih i kvalitativnih promena u parametrima lipidnog profila se u istraživanjima pokazala možda i najznačajnijim prediktorom povećanog rizika. Osnovne karakteristike dislipidemije u tip 2 dijabetes melitusu su hipertrigliceridemija, snižena koncentracija holesterola u lipoproteinskim česticama visoke gustine (HDL-h) i promena u raspodeli lipoproteinskih čestica niske gustine (LDL), u smislu da udeo subfrakcija ovih čestica bogatih trigliceridima, tzv. malih, gustih (sdLDL) postaje veći (4). Hipertrigliceridemija, iako najčešće blaga, predstavlja dominantnu promenu lipidnog profila kod dijabetičara i nastaje pre svega kao posledica insulinske rezistencije. Insulin na nivou adipoznog tkiva deluje kao inhibitor hormon senzitivne lipaze, tako da u slučaju insulinske rezistencije dolazi do pojačane lipolize i povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju. Povećani priliv slobodnih masnih kiselina u jetru, dovodi do povećane sinteze lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima (lipoproteinske čestice veoma niske gustine, VLDL) (6). Takođe, na nivou jetre u stanju insulinske rezistencije suprimiran je inhibitorni efekat insulina na transkripciju gena mikrozomalnog triglicerid transfernog proteina, koji posreduje u transferu triglicerida u procesu biosinteze VLDL čestica, što takođe povećava intenzitet sinteze ovih čestica (4). Rezultati studija su pokazali da kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 dolazi i do promene raspodele VLDL čestica i to na taj način da je uočeno povećanje udela VLDL 1 čestica koje su bogatije trigliceridima (7). S druge strane, hipertrigliceridemija koja se javlja u dijabetes melitusu tip 2, svakako je uslovljena i usporenim katabolizmom VLDL čestica (4). Oslobađanje slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju u stanju insulinske rezistencije povezano je sa odvajanjem enzima lipoproteinske lipaze od endotela krvnih sudova što direktno dovodi do smanjenja aktivnosti ovog enzima (8). Povećana ekspresija apolipoproteina CIII (apo CIII) u dijabetesu takođe se dovodi u vezu sa smanjenom aktivnošću lipoproteinske lipaze. Osim smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze, usporen katabolizam VLDL čestica uslovljen je i smanjenim preuzimanjem ovih čestica od strane jetre, što je takođe povezano sa povećanom ekspresijom apo CIII i gubitkom afiniteta LDL receptora za ovako izmenjene VLDL partikule (9). U dijabetes melitusu tip 2 dolazi i do povećane produkcije hilomikrona u intestinumu nakon obroka (postprandijalna hipertrigliceridemija), koja se dovodi u vezu sa povećanom sintezom apolipoproteina B-48 (apo B-48) u stanju insulinske rezistencije (4).

Kvalitativne i kvantitativne promene LDL i HDL lipoproteinskih čestica koje nastaju u dijabetesu po mnogim istraživačima najviše doprinose povećanom riziku za

razvoj KVB kod ovih pacijenata (5,10). Naime, u stanju hipertrigliceridemije, aktivnost holesterol estar transfernog enzima (CETP) raste. Ovaj enzim vrši prenos triglicerida sa lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima (VLDL) na HDL i LDL čestice u zamenu za estre holesterola. Na ovaj način LDL i HDL čestice bivaju bogatije trigliceridima, odnosno imaju manji sadržaj holesterola (koncentracija HDL-h je snižena). Iako je koncentracija holesterola u LDL česticama (LDL-h) kod dijabetičara uglavnom slična onoj u opštoj populaciji, rezultati studija su pokazali da u dijabetesu dolazi do značajnijih kvalitativnih promena ovih čestica, uglavnom glikozilacije i oksidacije. Pod dejstvom hepatične i lipoproteinske lipaze, trigliceridima bogate LDL čestice, transformišu se u male, guste LDL čestice. Male, guste LDL čestice imaju manji afinitet za vezivanje za LDL receptore, pre svega zbog promena vezanih za apolipoprotein B-100 (apo B-100), tako da je njihovo zadržavanje u plazmi produženo (10). Ove čestice takođe lakše podležu oksidativnim modifikacijama u stanjima praćenim pojačanim oksidativnim stresom kao što je dijabetes, i ovako oksidativno izmenjene lakše prolaze endotel krvnih sudova i bivaju preuzete putem "scavenger receptora" ili receptora hvatača od strane makrofaga (11). Makrofage na ovaj način postaju bogate holesterolom i prelaze u tzv. penaste ćelije koje su jedan od glavnih faktora u patogenezi ateroskleroze. Takođe, u vaskularnom zidu, oksidovane LDL čestice ispoljavaju proinflamatorne, imunogene, apoptotične i citotoksične efekte (11). Naime, one mogu delovati hemotaktično na cirkulišuće monocite koje prelaze u subendotelni prostor i tu pod dejstvom proinflamatornih citokina prelaze u tkivne makrofage. Dodatno, male, guste LDL čestice inhibiraju pokretljivost makrofaga, indukuju ekspresiju adhezionih molekula na endotelnim ćelijama, što sve zajedno kao posledicu ima formiranje aterosklerotskog plaka (11).

Osim LDL čestica, stanje hiperglikemije, pojačanog oksidativnog stresa i inflamacije karakteristično za dijabetes, dovodi do kvalitativnih i kvantitativnih promena i na nivou HDL lipoproteinskih čestica (12). U cirkulaciji se HDL čestice nalaze u vidu različitih subfrakcija koje se međusobno razlikuju po veličini, sastavu, odnosno fizičko-hemijskim i metaboličkim osobinama (13). Reverzni transport holesterola, koji predstavlja prenos holesterola od perifernog tkiva ka jetri je jedan od osnovnih mehanizama antiaterogenog dejstva HDL čestica (14). Takođe, HDL čestice poseduju veliki antioksidativni potencijal koji u najvećoj meri potiče od apolipoproteina A-I (apo A-I), koji ima sposobnost uklanjanja oksidativnih fosfolipida sa površine LDL čestica, čime se inhibira njihova oksidacija (14). Nekoliko antioksidativnih enzima, paraoksonaza 1 (PON 1), glutation peroksidaza (GSPx), faktor aktivacije trombocita acetilhidrolaza (PAF-AH, eng. *platelet activating factor acetylhydrolase*), koji se nalaze na površini HDL čestica sprečavaju oksidativnu modifikaciju LDL čestica i takođe umnogome doprinose antioksidativnom profilu HDL čestica. Osim napred navedenih, HDL čestice imaju i sposobnost da inhibiraju ekspresiju adhezionih molekula na zidovima krvnih sudova, da inhibiraju agregaciju trombocita čime se smanjuje rizik za nastanak tromboza, da sprečavaju inhibiciju endotelne NO sintaze što ih sve zajedno

čini izuzetno potentnom antiaterogenom komponentom u cirkulaciji (14). Kako su HDL čestice u cirkulaciji različite veličine i sastava, veći broj studija se bavio upravo ispitivanjem antiaterogenog potencijala različitih subfrakcija (15). Iako rezultati studija nisu u potpunosti konzistentni, generalno je prihvaćeno da manje HDL čestice (HDL 3 subfrakcije) koje su siromašnije lipidima, kod zdravih osoba imaju veći kapacitet da preuzmu holesterol iz perifernog tkiva u procesu reverznog transporta holesterola, a time i veći antiaterogeni potencijal. Takođe, razlike u antioksidativnom potencijalu između HDL subfrakcija potiču delom i zbog toga što su antioksidativni enzimi slabije ili jače vezani za različite subfrakcije HDL čestica. Kontush i saradnici (15) su pokazali da HDL 3 subfrakcije imaju veći kapacitet za sprečavanje oksidativne modifikacije LDL čestica kod zdravih osoba, pa bi po ovoj teoriji nosioci HDL 3 fenotipa (osobe koje imaju veći udeo manjih HDL 3 čestica, u odnosu na HDL 2 čestice koje su većeg dijametra) imali manji rizik za razvoj KVB. Međutim, sama veličina HDL čestica nije uvek najbolji pokazatelj njihovog antiaterogenog potencijala. U stanjima inflamacije, hiperglikemije, oksidativnog stresa, ili dislipidemije, HDL 3 subfrakcije su podložnije strukturnim i funkcionalnim modifikacijama u odnosu na veće HDL 2 subfrakcije. Tako izmenjene HDL čestice gube na svom antiaterogenom potencijalu, trpe promene biološke aktivnosti i prelaze u takozvane "disfunkcionalne HDL čestice" (14, 16, 17). Promene HDL čestica u napred navedenim stanjima koja su karakteristična za tip 2 dijabetes melitusa ogledaju se na nivou i proteinske i lipidne komponente. Svakako je jedna od najznačajnijih promena strukturna modifikacija HDL čestica koja nastaje kao posledica smanjene sinteze apo A-I u jetri i zamene apo A-I sa površine HDL čestica serumskim amiloidom A (SAA), proteinom akutne faze. Kao rezultat ovih metaboličkih promena, HDL čestice sadrže manje apo A-I (14). Takođe, apo A-I kod dijabetičara podleže i oksidativnom modifikacijama zbog intenzivnog oksidativnog stresa, čime se u mnogome smanjuje njegova uloga u reverznom transportu holesterola. Povećana aktivnost CETP u stanjima hipertrigliceridemije, smatra se glavnim uzročnikom promena lipidnog sastava HDL čestica u dijabetesu. Usled zamene estara holesterola za trigliceride, ove čestice postaju manje i gušće, dolazi do promene odnosa lipidnih komponenata u jezgri, što posledično dovodi do konformacionih promena i gubitka antiaterogenih svojstava HDL čestica (15). Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 posebnu ulogu ima glikacija proteina, koja uzrokuje dodatnu promenu HDL čestica i smanjenje njihove funkcionalnosti (18).

Sve napred navedene promene parametara lipidnog profila smatraju se vodećim uzročnicima povećanog rizika za razvoj KVB kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Terapija dislipidemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

Preporučeni higijensko-dijetetski režim

Kod novodijagnostikovanih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mlađih od 40 godina, kod kojih nije došlo do pojave nekog od kardiovaskularnih događaja, prvi terapijski modalitet je promena životnog stila, pre svega, redukcija telesne težine (ukoliko se radi o pacijentima sa povišenom telesnom težinom i gojaznim pacijentima), promena načina ishrane i povećanje fizičke aktivnosti (19). Primena režima ishrane kojima se redukuje energetska unos i koje dovode do redukcije telesne težine povezana je i sa boljom glikemijskom kontrolom, ali i sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika (20). Rezultati studija su pokazali da smanjenje unosa zasićenih masnih kiselina koje je praćeno povećanim unosom složenih ugljenih hidrata dovodi do sniženja koncentracije ukupnog holesterola, LDL-h i HDL-h (21). S druge strane, zamena zasićenih masnih kiselina u ishrani mono i polinezasićenim masnim kiselinama, povećava koncentraciju HDL-h, dok se dijetarni unos trans masnih kiselina povezuje sa razvojem dislipidemije (22). Zbog različitih efekata na parametre lipidnog profila koje mogu imati dijetarni režimi koji se koriste za redukciju telesne težine, sve veća pažnja se poklanja individualizaciji dijeta, odnosno prilagođavanju tipa dijeta svakom pacijentu.

Umerena fizička aktivnost kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 dovodi do bolje glikemijske i lipidne kontrole (23). Naime, povećanje fizičke aktivnosti kod ovih pacijenata može biti povezano sa redukcijom telesne težine, povećanjem osetljivosti insulinskih receptora na insulin kao i povećanjem koncentracije HDL-h. Smatra se da je povećanje koncentracije HDL-h nakon kontrolisanog aerobnog treninga zavisno i od polimorfizma enzima CETP i lipoproteinske lipaze koji su uključeni u metaboličke procese sazrevanja HDL čestica (24, 25), tako da efekti aerobnog vežbanja kod svih pacijenata neće biti isti. Takođe, rezultati nekih studija su pokazali da kontrolisani aerobni treninzi kod ovih pacijenata mogu biti povezani sa smanjenom sintezom apo B-100 i time doprineti regulisanju hipertrigliceridemije (26). Umerena fizička aktivnost utiče i na smanjenje produkcije inflamatornih citokina i na taj način indirektno i na metabolizam lipoproteinskih čestica (23). Međutim, uprkos nesumnjivom pozitivnom efektu vežbanja na metaboličku dislipidemiju, bitno je naglasiti da osim šetnje koja se preporučuje svim pacijentima sa tipom 2 dijabetesa, intenzivniji aerobni treninzi moraju biti izvođeni pod nadzorom stručnog instruktora vežbanja, nakon provere opšteg zdravstvenog stanja pacijenta.

Farmakološka terapija

Neki lekovi koji se koriste u terapiji tip 2 dijabetes melitusa imaju povoljan efekat i na dislipidemiju koja prati ovu bolest. Terapija insulinom dovodi do povećanja koncentracije HDL-h i smanjenja koncentracije triglicerida, dok metformin smanjuje koncentraciju triglicerida indirektno, smanjenjem insulinske rezistencije (4).

Primarni cilj terapije dislipidemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji nemaju KVB jeste postizanje koncentracija LDL-h ispod 2,6 mmol/L (3). Najnovije evropske preporuke vezane za prevenciju KVB kod pacijenata sa dijabetesom preporučuju uvođenje terapije statinima svim pacijentima starijim od 40 godina, kao i mlađim pacijentima koji imaju jedan ili više faktora rizika za razvoj KVB (5). Mehanizam dejstva statina je inhibicija regulatornog enzima u procesu biosinteze holesterol, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze i rezultati većeg broja studija su pokazali da terapija statinima smanjuje rizik od KVB kod ovih pacijenata (27). Međutim, kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, statini ne dovode do zaustavljanja zadebljanja intime medie karotidne arterije, tako da terapijske doze statina nekada moraju biti veće u odnosu na pacijente bez dijabetesa. Kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa kod kojih je nivo LDL-h blizak optimalnom, preporučuje se terapija fibratima koji deluju kao agonisti PPAR- α receptora (receptora koji se aktiviraju proliferacijom peroksizoma; *peroxisome proliferator-activated receptors*), čime se povećava koncentracija HDL-h i redukuje koncentracija triglicerida (3). Primena ove terapije smanjuje rizik za nastanak neželjenog kardiovaskularnog ishoda kod pacijenata sa dijabetesom koji već imaju neku KVB, a koncentracija LDL-h je bliska preporučenim vrednostima (3,5). Rezultati najnovijih kliničkih studija su pokazali da kod pacijenata kod kojih statini ne pokažu očekivani terapijski efekat, upotreba najnovijih lekova, inhibitora enzima PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), snižava koncentraciji LDL-h, a ne utiče na postignutu glikemijsku kontrolu (28). Kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa hipertrigliceridemija je uglavnom blaga do umerena, tako da je primarni cilj terapije dislipidemije, kao što je napred navedeno snižavanje koncentracije LDL-h. Međutim, ukoliko je koncentracija triglicerida veća od 5,7 mmol/L, primarni terapijski cilj postaje smanjenje koncentracije triglicerida ispod ove vrednosti zbog rizika za nastanak akutnog pankreatitisa. Lekovi koji se najčešće koriste u terapiji hipertrigliceridemije kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa su fibrati. Kod nekih pacijenata kombinovana terapija statinima i fibratima može biti neophodna za rad što bolje kontrole dislipidemije (3).

Zaključak

Dislipidemija predstavlja ključni faktor rizika za razvoj KVB kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Dislipidemija kod ovih pacijenata se karakteriše hipertrigliceridemijom, sniženim koncentracijama HDL-hi pomeranjem raspodele LDL čestica ka malim gustim česticama. Raspodela HDL čestica je takođe pomerena ka malim, gustim HDL 3 subfrakcijama koje usled strukturnih i funkcionalnih modifikacija gube svoju primarnu antiaterogenu funkciju. Terapija dislipidemije kod pacijenata sa dijabetesom pre svega je usmerena na smanjenje rizika za razvoj KVB. Kod svih pacijenata starijih od 40 godina, ali i kod mlađih ukoliko već imaju neku KVB u trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa, terapija izbora su statini, čak i ukoliko su koncentracije ukupnog holesterola u granicama preporučenih vrednosti za zdravu

populaciju. Iako se terapija dislipidemije smatra osnovom u sprečavanju kardiovaskularnih događaja kod ovih pacijenata, uvek se moraju imati u vidu i tretirati i ostali faktori rizika često udruženi sa dijabetesom i to najčešće hipertenzija i gojaznost.

Zahvalnica

Autori su finansijski podržani sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175035).

Literatura

1. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2017.
2. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji 2016. Registar za dijabetes u Srbiji, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”
3. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i lečenja diabetes mellitus-a. Republička komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.
4. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther* 2016; 7: 203-19.
5. Authors/Task Force Members: Piepoli FM, ArnoW, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Carlos B et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2016; 37: 2315–81.
6. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 2006; 368(1-2): 1-19.
7. Mackey RH, Mora S, Bertoni AG, Wassel CL, Carnethon MR, Sibley CT et al. Lipoprotein particles and incident type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2015; 38(4): 628-36.
8. Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of plasma fatty acid metabolism. *Clin Chim Acta* 1999; 286(1-2): 163-80.
9. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014; 371(1): 32-41.

11. Arca M, Pigna G, Favoccia C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10(6): 684-6.
12. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronic Dis Transl Med* 2017; 3(2): 89–94.
13. Farrbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10(3): 353–61.
14. Camont L, John C, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in molecular medicine* 2011; 17: 594-603.
15. Camont L, John C, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in molecular medicine* 2011; 17: 594-603.
16. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Atheroscler Thromb Vasc Bio* 2003; 23: 1881-8.
17. Smith J. Dysfunctional HDL as diagnostic and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2010; 30: 151-5.
18. Stefanović A, Kotur-Stevuljević V, Spasić S, et al. HDL 2 particles are associated with hyperglycaemia, lower PON1 activity and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Biochem* 2010; 43(15): 1230-5.
19. Godfrey L, Yamada-Fowler N, Smith J, Thornalley PJ, Rabbani N. Arginine-directed glycation and decreased HDL plasma concentration and functionality. *Nutrition and Diabetes* 2014; e134: doi:10.1038/nutd.2014.31.
20. Warraich HJ, WongJamal, Rana S. Role for Combination Therapy in Diabetic Dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 32.
21. Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, et al. Weight loss, glycemic control, and cardiovascular disease risk factors in response to differential diet composition in a weight loss program in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1573-80.
22. Meksawan K, Pendergast DR, Leddy JJ, Mason M, Horvath PJ, Awad AB. Effect of low and high fat diets on nutrient intakes and selected cardiovascular risk factors in sedentary men and women. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 131-40.
23. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC . The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006; 27: 2-16.
24. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology and menagement. *Drugs* 2013; 73: 327-39.
25. Wilund KR, Ferrell RE, Phares DA, Goldberg AP, Hagberg JM. Changes in high-density lipoprotein-cholesterol subfractions with exercise training may be dependent on cholesteryl ester transfer protein (CETP) genotype. *Metabolism* 2002; 51:774-8.
26. Halvestadt A, Phares DA, Ferrell RE, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. High-density lipoproteincholesterol, its subfractions and responses to exercise training and dependent on endothelial lipase genotype. *Metabolism* 2003; 52: 1505-11.
27. Alam S, Stolinski M, Pentecost C, et al. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 688-94.

28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
29. Handelman Y, Lepor NE. PCSK9 Inhibitors in Lipid Management of Patients With Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk: A Review. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(13): e008953.

Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus

**Aleksandra Stefanović^{*}, Aleksandra Zeljković, Jelena Vekić,
Vesna Spasojević-Kalimanovska, Zorana Jelić-Ivanović, Slavica Spasić**

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,
Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: Aleksandra Stefanović, Tel. + 381 11 3951 264
e-mail: alex@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Type 2 diabetes mellitus is a chronic high-prevalence metabolic disease, which is characterized by hyperglycaemia, but also with lipid and protein metabolism disorders. Patients with type 2 diabetes have a high risk for cardiovascular disease (CVD) development and dyslipidemia is considered as a key marker of this increased risk. Hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) concentrations, and a shift in low-density lipoprotein particles (LDL) distribution toward the small, triglycerides-rich particles, are the most important changes in the lipid profile in diabetes. Type 2 diabetes is a metabolic disorder associated with low grade inflammation and oxidative stress, so in this condition high density lipoprotein particles (HDL) also undergo structural and functional changes and, as a consequence, lose their atheroprotective role. Dyslipidemia treatment in type 2 diabetes patients younger than 40 and without any other risk factor for CVD development starts with changes in a lifestyle, but in patients older than 40 years, first line medications are statins. Glycemic and lipid control in type 2 diabetes patients significantly reduces CVD risk.

Keywords: diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, cardiovascular disease risk.
