

Δυσλιπιδαιμία στον Σακχαρώδη Διαβήτη*

Μ.Β. Γραμματίκη¹
Ε. Κολλάρη²

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα τεράστιο, συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα της παγκόσμιας υγείας, που αριθμεί εκατομμύρια ασθενών τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Εκτιμάται ότι μέχρι το 2035 ο αριθμός των διαβητικών ασθενών στον πλανήτη θα φτάσει τα 592 εκατομμύρια. Λόγω των μακρο- και μικροαγγειακών επιπλοκών του ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια από τις πρώτες αιτίες θανάτου στην Ευρώπη. Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, την αποδεδειγμένη σχέση ανάμεσα σε δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακή νόσο και την πολλαπλάσια εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με μη διαβητικούς, το ενδιαφέρον της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας είναι συνεχώς στραμμένο στη μελέτη και την αποτελεσματική αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας. Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και υψηλή συγκέντρωση μικρών πυκνών μορίων LDL χοληστερόλης. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστός, όμως είναι κοινώς αποδεκτό πως η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει τον κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη των παραπάνω διαταραχών. Καθώς η συγκεκριμένη τριάδα λιπιδαιμικών διαταραχών ακολουθείται από αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης, η διαβητική δυσλιπιδαιμία θεωρείται πλέον συνώνυμη της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας. Στους ενήλικες διαβητικούς ασθενείς, ο αρχικός έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ πρέπει να γίνεται κατά τη στιγμή της πρώτης διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη, στη συνέχεια στην ηλικία των 40 ετών, και έκτοτε περιοδικά. Οι στατίνες παραμένουν το φάρμακο εκλογής για την ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης και την παροχή καρδιοπροστασίας στους διαβητικούς ασθενείς. Συνδυασμένη θεραπεία (στατίνη-φιμπράτη, στατίνη-εζετιμίμη) συστήνεται μόνο στις ομάδες των ασθενών που θα ωφεληθούν κλινικά από τη συγχρόνηση αυτή, όπως έχει προκύψει από προηγούμενες μελέτες. Συνδυασμός με νιασίνη δεν συνιστάται. Τέλος, αλλαγή στον τρόπο ζωής, διαιτητικές παρεμβάσεις και καλός γλυκαιμικός έλεγχος μπορούν να ελαττώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε κάποιους ασθενείς μέσα από βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ τους.

¹ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού – Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, ΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

² Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκη

* Παρουσιάστηκε στην «Ημερίδα Νέων Ομιλητών» που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της Επιστημονικής Εκδήλωσης της ΔΕΒΕ «Διαβητική Νευροπάθεια, Διαβητικό Πόδι: Νεότερες Εξελίξεις», 22-24 Μαΐου 2015 Θεσσαλονίκη.

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα τεράστιο και συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα της παγκόσμιας υγείας, αριθμώντας εκατομμύρια ασθενείς σε όλες τις ηπείρους και επηρεάζοντας δυσανάλογα τις αναπτυσσόμενες χώρες και τις χώρες με χαμηλό και μεσαίο κατά κεφαλήν εισόδημα¹. Με βάση τα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας του Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) για το έτος 2014, ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη στην Ευρώπη ήταν 7,9% και το αντίστοιχο ποσοστό για την Ελλάδα την ίδια χρονιά ήταν 7,04%. Ανησυχητικός είναι ο ρυθμός αύξησης του επιπολασμού αυτού, καθώς αναμένεται ότι μέχρι το 2035 θα προστεθούν άλλα 205 εκατομμύρια στο σύνολο των διαβητικών, με αποτέλεσμα ο συνολικός αριθμός να ξεπεράσει τα 592 εκατομμύρια ασθενών παγκοσμίως¹, με ένα μεγάλο ποσοστό αυτών (45,8%) να παραμένουν αδιάγνωστοι². Ο αριθμός των διαβητικών ασθενών αυξάνεται λόγω της αύξησης του συνολικού πληθυσμού, της γήρανσης του πληθυσμού, της αστικοποίησης, της αυξημένης επίπτωσης της παχυσαρκίας και της ελλιπούς σωματικής δραστηριότητας³.

Παράλληλα με την αύξηση των ατόμων που νοσούν από ΣΔ, αυξάνεται και ο αριθμός των διαβητικών ασθενών που εμφανίζουν μακρο- και μικροαγγειακές επιπλοκές εξαιτίας του. Πιο αναλυτικά, αποτελεί τη συχνότερη αιτία εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου και τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας⁴, ενώ παράλληλα υπολογίζεται ότι 25-28% των διαβητικών Ευρωπαίων πάσχει από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Αντίστοιχα, η εκτιμώμενη επίπτωση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας στην Ευρώπη κυμαίνεται ανάμεσα σε 10% και 35%¹. Όπως προκύπτει από επιδημιολογικές μελέτες, το 65% των ασθενών με ΣΔ εμφανίζει δυσλιπιδαιμία ή λαμβάνει ήδη υπολιπιδαιμική αγωγή. Οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι πολλαπλάσια στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς⁴.

Όλες οι παραπάνω επιπλοκές, καθώς και άλλες που συνοδεύουν περισσότερο ή λιγότερο συχνά τον ΣΔ είναι υπεύθυνες για την υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα των διαβητικών ασθενών, μετατρέποντας τον ΣΔ σε μια από τις πρώτες αιτίες θανάτου στον ανεπτυγμένο κόσμο¹. Δεδομένης λοιπόν της υψηλής επίπτωσης της δυσλιπιδαιμίας

στους διαβητικούς ασθενείς, της αποδεδειγμένης σχέσης της με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, της πολλαπλάσιας εμφάνισης αυτών και των προκαλούμενων από αυτά θανάτων (1,7 φορές περισσότεροι⁴) στους διαβητικούς ασθενείς, η παγκόσμια ιατρική κοινότητα έχει συνεχώς στραμμένο το ενδιαφέρον της στη μελέτη και στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας.

Παθοφυσιολογία Διαβητικής Δυσλιπιδαιμίας

Η δυσλιπιδαιμία είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΣΔ. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ένα συγκεκριμένο προφίλ δυσλιπιδαιμίας το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, φυσιολογικά ή ηπίως αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης με χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών (LDL-C) με πολύ αυξημένη όμως συγκέντρωση των μικρών πυκνών μορίων (sd-LDL-C) και χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης με υψηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών (HDL-C)⁵. Από τον συνδυασμό των τριών ανωτέρω διαταραχών δημιουργείται η χαρακτηριστική τριάδα της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας η οποία βασίζεται σε μια κοινή παθοφυσιολογική αρχή.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι μέχρι σήμερα πλήρως γνωστός⁶. Κυρίαρχο ρόλο στην παθοφυσιολογία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη⁷⁻¹⁰. Λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζουν τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, πραγματοποιείται μεγαλύτερου βαθμού διάσπαση των αποθηκευμένων σε αυτά τριγλυκεριδίων και απελευθερώνεται μεγαλύτερη ποσότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων από την περιφέρεια προς το ήπαρ⁷⁻¹⁰. Η διαταραχή αυτή απαντά κοινά σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, παχύσαρκα ή μη, και σε ασθενείς με ΣΔΤ2.

Υπό την παρουσία επαρκών αποθηκών γλυκόγνου, το ήπαρ χρησιμοποιεί τα ελεύθερα λιπαρά οξέα για να συνθέσει τριγλυκερίδια. Η παρουσία αυξημένων τριγλυκεριδίων διεγείρει τη σύνθεση και την έκκριση απολιποπρωτεϊνης (apo) B και χοληστερόλης με πολύ χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών (VLDL-C)¹¹. Υπό την παρουσία αυξημένων επιπέδων VLDL-C και φυσιολογικής δραστηριότητας και συγκέντρωσης στο πλάσμα της μεταφορικής πρωτεϊνης CETP ανταλλάσσονται τριγλυκερίδια και HDL-χοληστερινοί εστέρες ανάμεσα στη

VLDL-C και την HDL-C, κάνοντας τη VLDL-C πλούσια σε χοληστερόλη και τα σωματίδια της HDL-C πλούσια σε τριγλυκερίδια. Αυτή η πλούσια σε τριγλυκερίδια HDL-C, υπό τη δράση της ηπατικής λιπάσης και άλλων ενζύμων, υφίσταται διάφορες δομικές αλλαγές (μεταξύ των οποίων και υδρόλυση του τριγλυκεριδίου της), με αποτέλεσμα να διασπώνται οι δεσμοί με την απολιποπρωτεΐνη (απο) A-I. Η ελεύθερη απο A-I καθαίρεται πιο γρήγορα από τους νεφρούς από ό,τι η συνδεδεμένη με την HDL-C, και έτσι ελαττώνονται τόσο τα επίπεδα της απο A-I όσο και της HDL-C^{12,13}. Επιπλέον, σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, η εστεροποίηση της χοληστερόλης είναι είτε ελάχιστα αυξημένη είτε αμετάβλητη, ενώ η δραστηριότητα της CETP είναι αυξημένη. Η CETP εξαντλεί τους χοληστερινικούς εστέρες της HDL-C και με την αυξημένη δραστηριότητά της συμβάλλει άμεσα στην ελάττωση των επιπέδων της¹².

Υπό τη δράση της ίδιας μεταφορικής πρωτεΐνης, ανταλλάσσονται τριγλυκερίδια και LDL-χοληστερινικοί εστέρες ανάμεσα στη VLDL-C και την LDL-C. Έτσι έχουμε πλούσια σε τριγλυκερίδια μόρια LDL-C τα οποία, υφιστάμενα υδρόλυση από την ηπατική ή τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, οδηγούν στον σχηματισμό των αθηρογόνων σωματιδίων sd-LDL-C⁶.

Η σχετική σημασία του παραπάνω μονοπατιού ανταλλαγής λιπιδίων σε άτομα με χαμηλά επίπεδα HDL-C χωρίς υπερτριγλυκεριδαμία ή αυξημένη παραγωγή VLDL-C δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστή. Στα άτομα αυτά, η αδυναμία της ινσουλίνης να επαναπροσδιορίσει την παραγωγή της απο A-I (λόγω ύπαρξης αντίστασης στην ινσουλίνη) θα μπορούσε να συνεισφέρει στα χαμηλά επίπεδα της HDL-C¹³. Επιπλέον, βασικά ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό της HDL-C είναι τροποποιημένα σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη^{11,14}. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται ακόμα με μειωμένη αναλογία στο πλάσμα λιποπρωτεϊνικής προς ηπατική λιπάση, η οποία συμβάλλει στα χαμηλά επίπεδα HDL-C που συναντώνται στα άτομα αυτά¹². Τέλος, η αδιπνεκτίνη φαίνεται να διαδραματίζει έναν άμεσο ρόλο στον καταβολισμό της HDL-C. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ισχυρή αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της αδιπνεκτίνης και στον ρυθμό κλασματικής κάθαρσης της απο A-I, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη θετική συσχέτιση μετα-

ξύ των επιπέδων της HDL-C και της αδιπνεκτίνης. Παρ' όλα αυτά, η θετική αυτή συσχέτιση συμβαίνει ανεξάρτητα από την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων¹⁵.

Συμπερασματικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλει, τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, στον σχηματισμό του παθολογικού αυτού προφίλ με τον τριπλό συνδυασμό των διαταραχών της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας⁶.

Αθηρογονικότητα Διαβητικής Δυσλιπιδαιμίας

Η υπερτριγλυκεριδαμία ως κυρίαρχος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου αποκτά συνεχώς αυξανόμενη σημασία λόγω της αυξημένης επίπτωσης της παχυσαρκίας και της προκαλούμενης αντίστασης στην ινσουλίνη¹⁶. Όσο είναι σήμερα γνωστό, τα τριγλυκερίδια δεν είναι άμεσα αθηρογόνα, αντιπροσωπεύουν όμως έναν σημαντικό βιοδείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου λόγω της σχέσης τους με τις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες και την απολιποπρωτεΐνη C-III (απο C-III), μια «προφλεγμονώδη», «προαθηρογονική» πρωτεΐνη που εντοπίζεται σε όλες τις τάξεις των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος¹⁷. Ουσιαστικά, τα ανευρισκόμενα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα αποτελούν σημαντικό δείκτη συνύπαρξης διαφόρων τύπων αθηρογόνου λιποπρωτεϊναιμίας.

Επιδημιολογικές μελέτες των τελευταίων πέντε δεκαετιών δείχνουν ότι τα επίπεδα της HDL-C σχετίζονται αντίστροφα με τις κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης, σε αντίθεση με την παράλληλη αύξηση που παρουσιάζει ο ρυθμός εμφάνισης των επεισοδίων αυτών με τα επίπεδα της LDL-C¹⁸⁻²². Η προστατευτική δράση της HDL-C έναντι της καρδιαγγειακής νόσου ασκείται κυρίως χάρη στη συμμετοχή της στην εκροή χοληστερόλης από τους ιστούς και στην αποτελεσματικότητά της ως αντιοξειδωτικού και αντιφλεγμονώδους μορίου²³. Πρωτεΐνες και λιπίδια που σχετίζονται με την HDL-C (π.χ. απο A-I) μειώνουν ανεξάρτητα τη φλεγμονώδη επίδραση των ήδη οξειδωμένων λιπιδίων²⁴. Επίσης, η HDL-C παρουσιάζει αγγειοπροστατευτικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες συμβάλλοντας και με ποικίλους άλλους τρόπους στη μείωση των αθηροσκληρωτικών εκδηλώσεων²³, αν και πολλοί ασθενείς που παρουσιάζουν ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα έχουν φυσιολογικά ή ακόμη και υψηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης¹⁸.

Τα σωματίδια της sd-LDL-C συνδέονται πιο

ισχυρά με τις αρτηριακές πρωτεογλυκάνες και διαπερνούν ευκολότερα το αρτηριακό τοίχωμα. Είναι περισσότερο επιρρεπή στην οξειδωση από τα μεγαλύτερα σωματίδια και για τον λόγο αυτό είναι πιο πιθανό να κινητοποιήσουν τις αθηροσκληρωτικές φλεγμονώδεις διαδικασίες στο αγγειακό ενδοθήλιο. Τέλος, τα μικρά πυκνά σωματίδια LDL-C εμφανίζουν χαμηλότερη συγγένεια με τον LDL-υποδοχέα σε σχέση με τα μεσαίου μεγέθους σωματίδια, με αποτέλεσμα μειωμένη κυτταρική πρόσληψή τους και αυξημένης διάρκειας παραμονή τους στην κυκλοφορία²⁵. Για όλους τους παραπάνω λόγους, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου αθηροσκλήρωσης που συνεπάγεται η συνύπαρξη της συγκεκριμένης τριάδας διαταραγμένων λιπιδίων, η διαβητική δυσλιπιδαιμία θεωρείται πλέον συνώνυμο της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας.

Θεραπευτικοί στόχοι – Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Μέχρι πρόσφατα, οι στόχοι των επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος καθορίζονταν εξατομικευμένα μετά από εκτίμηση του βαθμού (σκορ) καρδιαγγειακού κινδύνου του κάθε ασθενούς²⁶. Εφόσον ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται πλέον ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου^{27,28} η χρήση των διαφόρων τέτοιων εργαλείων έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν οι διαβητικοί ασθενείς²⁶. Για τον λόγο αυτό, το 2015 η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA) αναθεώρησε τις οδηγίες σχετικά με την έναρξη και την εντατικοποίηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής βάσει του προφίλ του κάθε διαβητικού ασθενούς²⁶.

Κατά την πρώτη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη συστήνεται να γίνεται βασικός έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ και στη συνέχεια να επαναλαμβάνεται στην ηλικία των 40 ετών και κάθε ένα με δύο έτη έκτοτε. Εφόσον ο ασθενής λάβει φαρμακευτική υπολιπιδαιμική αγωγή, η παρακολούθησή θα πρέπει να γίνεται όσο συχνά απαιτείται για τον έλεγχο της συμμόρφωσης και της αποτελεσματικότητας της αγωγής αυτής²⁶.

Οι στατίνες εξακολουθούν να θεωρούνται φάρμακο εκλογής για τη μείωση της LDL-C και την παροχή καρδιοπροστασίας και στους διαβητικούς ασθενείς²⁶. Χαρακτηριστικά είναι τα συμπεράσματα μιας μεταανάλυσης 14 τυχαιοποιημένων μελε-

τών, στην οποία συμπεριλήφθησαν 18.686 διαβητικοί και 71.370 μη διαβητικοί ασθενείς και είχε ως στόχο να αναδείξει την επίδραση των στατινών μέσα από μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 38,6 mg/dl (1 mmol/l) σε διάφορες κλινικές εκβάσεις²⁹. Από τα αποτελέσματα αυτής φαίνεται ότι για κάθε μείωση της LDL-C κατά 38,6 mg/dl με τη χρήση των στατινών, μειώνονται στους διαβητικούς ασθενείς οι αγγειακοί θάνατοι και οι θάνατοι από κάθε αιτία κατά 13% και 9% αντίστοιχα. Επιπλέον, τα μη θανατηφόρα μείζονα καρδιαγγειακά συμβλήματα και τα μη θανατηφόρα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα των διαβητικών ασθενών μειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά, κατά 22% και 21%. Χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης μεταανάλυσης είναι ότι το όφελος φάνηκε μέσα από μείωση της LDL-C από την αρχική τιμή του κάθε ασθενούς, και όχι από την επίτευξη κάποιας συγκεκριμένης τιμής-στόχου, γεγονός που συνεπάγεται πως ακόμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C αναμένεται να επιφέρει και ακόμα μεγαλύτερο όφελος. Οι περισσότερες μελέτες της επίδρασης των στατινών σε καρδιαγγειακές εκβάσεις αφορούν στη χρήση συγκεκριμένων δόσεων στατίνης και όχι στην επίτευξη συγκεκριμένων στόχων LDL-C³⁰. Βάσει των πιο πρόσφατων οδηγιών της ADA στόχος πλέον είναι η μείωση της LDL-C κατά τουλάχιστον 30% από την αρχική τιμή της, με την εφαρμογή των παρακάτω συστάσεων²⁶.

Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, ανεξαρτήτως ηλικίας και λιπιδαιμικού προφίλ, θα πρέπει να λαμβάνουν υψηλή δόση στατίνης. Οι ασθενείς <40 ετών ή >75 ετών, που δεν έχουν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, εμφανίζουν όμως παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (LDL-C \geq 100 mg/dl, αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα, παχυσαρκία) συστήνεται να λαμβάνουν αγωγή με μέτρια ή υψηλή δόση στατίνης ισχυρής αποτελεσματικότητας. Παρόμοιοι ασθενείς, ηλικίας 40-75 ετών, λόγω του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν, συστήνεται να λαμβάνουν αγωγή με υψηλή δόση στατίνης ισχυρής αποτελεσματικότητας. Ακόμα και σε διαβητικούς ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κανένα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, εφόσον είναι >40 ετών συστήνεται η χορήγηση αγωγής με μέτρια δόση στατίνης ισχυρής αποτελεσματικότητας²⁶.

Η συνδυασμένη θεραπεία στατίνης και φιβράτης είναι γνωστό ότι είναι αποτελεσματική

στη μείωση της LDL-C και των τριγλυκεριδίων και στην αύξηση της HDL-C. Αυτό που έχει όμως σημασία είναι αν αυτή η αριθμητική μεταβολή στα επίπεδα των λιπιδίων έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις στους ασθενείς με ΣΔ. Η μελέτη ACCORD το 2010 παρακολούθησε για 4,7 έτη 5.518 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 οι οποίοι ελάμβαναν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη ή συνδυασμένη θεραπεία σιμβαστατίνης και φαινοφιμπράτης, έχοντας ως πρωταρχικές εκβάσεις την εμφάνιση θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών συμβαμάτων³¹. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν φάνηκε υπεροχή της συνδυασμένης θεραπείας στο σύνολο των διαβητικών ασθενών. Η περαιτέρω όμως ανάλυση των υποομάδων, οι οποίες εμφάνιζαν στην αρχική εκτίμησή τους αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ελαττωμένα επίπεδα HDL-C, έδειξε 31% επιπλέον μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα που ελάμβανε τον συνδυασμό σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με την ομάδα που δεν ελάμβανε φαινοφιμπράτη. Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός φιμπράτης με στατίνη πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς που αναμένεται να έχουν όφελος από αυτόν. Ο κίνδυνος πρόκλησης ραβδομυόλυσης, αν και είναι υπαρκτός, συνδέεται συχνότερα με συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, χορήγηση υψηλών δόσεων στατινών και συγχορήγησή τους με γκεμφιμπροζίλη και όχι φαινοφιμπράτη³².

Η συνδυασμένη θεραπεία στατινής με εξετιμίμπη έχει ως στόχο την ακόμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C και κατ' επέκταση την επιπλέον καρδιοπροστασία. Στη μελέτη IMPROVE-IT ο συνδυασμός της σιμβαστατίνης με εξετιμίμπη οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων από ό,τι η μονοθεραπεία με στατίνη, με ελάττωση κατά 2% του ποσοστού εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, των μειζόνων μη θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων και των μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων³³. Η μελέτη αυτή αφορούσε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, οι οποίοι ήταν διαβητικοί μόνο κατά 27%. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες προς την κατεύθυνση αυτή, σχεδιασμένες ειδικά για ασθενείς με ΣΔ, προκειμένου να φανεί το κλινικό όφελος του συνδυασμού στατινής-εξετιμίμπης και σε αυτή την ειδική ομάδα πληθυσμού.

Ο συνήθης φαινότυπος που συνδυάζει αυξημέ-

να επίπεδα τριγλυκεριδίων και ελαττωμένα επίπεδα HDL-C χωρίς διαταραχές στην LDL-C πρέπει βέβαια να αντιμετωπίζεται με αλλαγές στον τρόπο ζωής και διαιτητικές παρεμβάσεις, καθώς η χρήση φαρμάκων που στοχεύουν στην ομαλοποίηση των λιπιδίων αυτών έχει αποδειχτεί ότι είναι σημαντικά λιγότερο ισχυρή από τις στατίνες³⁴. Μόνο σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαϊμίας (τριγλυκερίδια ≥ 500 mg/dl) συστήνεται στοχευμένη φαρμακευτική αγωγή για την αποφυγή του κινδύνου παγκρεατίτιδας²⁶.

Η συνδυασμένη θεραπεία στατινής και νιασίνης δεν συστήνεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη²⁷, σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της μελέτης AIM-HIGH³⁵. Στη μελέτη αυτή, κατά τη διάρκεια τριάντα έξι μηνών παρακολούθησης ασθενών με ήδη εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο και ελαττωμένα επίπεδα HDL-C κατά την αρχική εκτίμηση (ένα τρίτο των συμμετεχόντων ήταν ασθενείς με ΣΔ), παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της HDL-C και των τριγλυκεριδίων, δεν υπήρξε επιπρόσθετο κλινικό όφελος από την προσθήκη της νιασίνης στη θεραπεία με στατίνη³⁵. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας στις πρωτογενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις και πιθανή αύξηση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα που ελάμβανε τη συνδυασμένη θεραπεία.

Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής

Σε όλες τις παραπάνω οδηγίες προστίθεται απαραίτητα η σύσταση για αλλαγή του τρόπου ζωής και των διαιτητικών συνηθειών. Η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να συμβάλλει σε άμεση μείωση των επιπέδων της LDL-C των διαβητικών ασθενών και κατ' επέκταση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας βοηθά στην απώλεια και διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους³⁶, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται να βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία και τα επίπεδα της HDL-C³⁷. Τόσο η αερόβια όσο και η αναερόβια άσκηση βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ωστόσο ο συνδυασμός τους μαζί με ταυτόχρονη εφαρμογή κατάλληλης δίαιτας προκαλεί την ελάττωση των επιπέδων της VLDL-C πιθανώς μέσω μείωσης του ρυθμού έκκρισης της apo B^{38,39}. Γενικώς, τα πιθανά οφέλη της άσκησης είναι πολλαπλά και εκτείνονται πέρα από τη συνεισφορά της στον γλυκαιμικό έλεγχο και το λιπιδαιμικό προφίλ.

Ο τρόπος με τον οποίο τα λιπίδια του πλάσματος ανταποκρίνονται στις διαιτητικές αλλαγές εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες και το αρχικό λιπιδαιμικό προφίλ του διαβητικού ασθενούς⁴⁰. Διαιτητικές παρεμβάσεις πρέπει να συστήνονται εξατομικευμένα βάσει της ηλικίας του ασθενούς, του τύπου του διαβήτη, των επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος και της συνυπάρχουσας φαρμακευτικής αγωγής και συννοσηρότητας⁴¹. Γενικές κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν την ελάττωση των προσλαμβανόμενων κορεσμένων, trans-ακόρεστων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης⁴²⁻⁴⁵ και την αύξηση των προσλαμβανόμενων φυτικών ινών και ω-3 λιπαρών οξέων, των οποίων η συνεισφορά στη μείωση των τριγλυκεριδίων είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη⁴⁶.

Μικρής ποσότητας κατανάλωση αλκοόλ, πιθανώς μέσω προκαλούμενης αύξησης των επιπέδων της HDL-C, μπορεί να προκαλέσει ήπια μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁴¹. Οι μικρές ποσότητες αλκοόλ δεν προκαλούν οξεία επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης ή τριγλυκεριδίων, ωστόσο όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες αλκοόλ μπορεί να προκληθούν υπεργλυκαιμία και υπεργλυκαιμική υπεργλυκαιμία⁴¹.

Για τους διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν κυρίαρχη αύξηση της LDL-C υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες σχετικά με το ποσοστό που θα πρέπει να καταλαμβάνουν από το σύνολο της διατροφής τους οι πρωτεΐνες (μέχρι 20% του συνόλου των προσλαμβανόμενων θερμίδων), τα κορεσμένα (έως 7%), τα μονοακόρεστα (έως 20%), τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (έως 10%) και η χοληστερόλη (<200 mg/ημέρα)⁴⁷. Ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος θα συνεισφέρει θετικά στην ομαλοποίηση του λιπιδαιμικού προφίλ ιδιαίτερα όταν υπάρχουν υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων πλάσματος²⁶.

Συμπεράσματα

Η δυσλιπιδαιμία αυξάνει τον ήδη υπάρχοντα κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΣΔ. Η χαρακτηριστική τριάδα διαταραχών των λιπιδίων που οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη την καθιστά εξαιρετικά αθηρογόνο. Έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με ΣΔ έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με τους μη διαβητικούς, ανεξαρτήτως των υπολοίπων

παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου⁴⁸. Με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ θα χρειαστούν θεραπευτική αγωγή με στατίνη ή και με άλλους παράγοντες, προκειμένου να επιτύχουν τους θεραπευτικούς στόχους και να αποκτήσουν τη μέγιστη δυνατή καρδιοπροστασία. Η ταυτόχρονη επιτυχής αντιμετώπιση και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που συχνά συνυπάρχουν με τη διαβητική δυσλιπιδαιμία, όπως η υπέρταση και η παχυσαρκία, θα βοηθήσει στο να μεγιστοποιηθεί το κλινικό όφελος από την κατάλληλη υπολιπιδαιμική αγωγή.

Abstract

Grammatiki MV, Kollari E. Diabetic Dyslipidemia. Hellenic Diabetol Chron 2015; 2: 157-164.

Diabetes mellitus is an increasing huge worldwide healthcare problem, counting millions of patients in both developed and developing countries. For 2035, the number of people with diabetes is estimated to be 592 million all over the world. Due to its macro- and microvascular complications, diabetes is among the leading causes of death in Europe. Taking into account the high prevalence of dyslipidemia among diabetic patients, the known and accepted relation between dyslipidemia and cardiovascular disease, and also the multiple cardiovascular events in diabetic patients, the interest of world medical community is constantly focusing on the study and the effective treatment of diabetic dyslipidemia. The characteristic features of the most common dyslipidemia phenotype in diabetes mellitus are high plasma triglyceride concentration, low HDL cholesterol concentration and increased concentration of small dense LDL cholesterol particles. Though the precise pathogenesis of diabetic dyslipidemia is not known, a large body of evidence suggests that insulin resistance plays a central role in the development of the above abnormalities. This specific triad of lipid abnormalities is followed by high risk of atherosclerosis, that is why diabetic dyslipidemia is considered to be synonymous with atherogenic dyslipidemia. In adults, a screening lipid profile is reasonable at the time of first diagnosis, at the initial medical evaluation, and/or at age 40 years and periodically thereafter. Statins are the drugs of choice for LDL cholesterol lowering and cardioprotection in diabetic patients. Combination therapy (statin and fibrate, statin and ezetimibe) is only recommended in patient groups who will have a clinical benefit, according to previous study results. Combination therapy with niacin is not recommended. Finally, lifestyle intervention, nutrition intervention

and good glycemic control can also beneficially modify plasma lipid levels.

Βιβλιογραφία

1. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 206-17.
2. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 150-60.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
4. National Diabetes Statistics Report [Internet]. 2014 June 10. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?loc=db-slabnav>
5. Goldberg JJ. Diabetic Dyslipidemia. Statins versus fibrates in the treatment of diabetic dyslipidemia. Symposium. Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 22-26, 2001.
6. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5: 150-9.
7. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733-49.
8. Krauss RM, Siri PW. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am.* 2004; 88: 897-909.
9. Del Pilar Solano M, Goldberg RB. Management of diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34: 1-25.
10. Cahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35: 491-510.
11. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60: 375-80.
12. Mooradian AD. Obesity-related changes in high density lipoprotein metabolism. *Obesity* 2008; 16: 1152-60.
13. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes mellitus. *Diabetes* 2004; 53: 513-20.
14. Adiels M, Westerbacka J, Soro-Paavonen A, Häkkinen AM, Vehkavaara S, Caslake MJ, et al. Acute suppression of VLDL1 secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. *Diabetologia* 2007; 50: 2356-65.
15. Mooradian AD, Albert SG, Haas MJ. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in obese subjects with normal serum triglycerides: the role of insulin resistance and inflammatory cytokines. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 441-3.
16. Talayero BG, Sacks FM. The Role of Triglycerides in Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.* 2011; 13: 544-52.
17. Brewer HB. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 3F-12F.
18. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977; 62: 707-14.
19. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
20. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
21. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92.
22. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ES, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk. The IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 634-42.
23. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8: 222-32.
24. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP, Watson AD, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res.* 2000; 41: 1495-508.
25. Berneis KK, Kraus RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002; 43: 1363-79.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): S52-S54.
27. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162-72.
28. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 115: 1544-50.
29. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
30. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 520-30.
31. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563-74.
32. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis

- with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 120-2.
33. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano Rp, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2387-97.
 34. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
 35. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2255-67.
 36. Mooradian AD. Obesity: a rational target for managing diabetes mellitus. *Growth Horm IGF Res.* 2001; 11 (Suppl A): S79-S83.
 37. Williams PT. The relationships of vigorous exercise, alcohol, and adiposity to low and high high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Metabolism* 2004; 53: 700-9.
 38. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 357-69.
 39. Alam S, Stolinski M, Pentecost C, Boroujerdi MA, Jones RH, Sonksen PH, 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.
 40. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2265-72.
 41. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S61-S78.
 42. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 1146-55.
 43. Slyper A, Jurva J, Pleuss J, Hoffmann R, Gutterman D. Influence of glycemic load on HDL cholesterol in youth. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 376-9.
 44. Meksawan K, Pendergast DR, Leddy JJ, Mason M, Horvath PJ, Awad A. 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.
 45. 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.
 46. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk.* 1997; 4: 385-91.
 47. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
 48. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.

Λέξεις-κλειδιά:

Στατίνες

Διαβητική δυσλιπιδαιμία

Key-words:

Statins

Diabetic dyslipidemia