

Захарен диабет тип 2, дислипидемия и сърдечно-съдов риск

Д-р Рая Иванова

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

В началото на месец декември 2010 г. се проведе първата Европейска конференция „Сърце, съдове и диабет“. Дискусиите бяха фокусирани върху превенцията на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) при диабет. Една от водещите теми беше диабетната дислипидемия като доказан сърдечно-съдов рисков фактор и необходимостта от интензифицирано лечение с оглед редуцията на високия остатъчен сърдечно-съдов риск, независимо от достигането на прицелните стойности на LDL-холестерола при терапия със статини.

На базата на резултатите от редица епидемиологични и клинични проучвания NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel) определи диабета като еквивалент на риск за исхемична болест на сърцето.¹ При захарен диабет рискът за ИБС и инсулт е два до четири пъти по-висок. Установено е, че 10-годишният риск за миокарден инфаркт при диабетници е около 20% и е сходен с този за рецидив на миокардния инфаркт при лица без диабет, но с ИБС.

Диабетната дислипидемия се характеризира с редица нарушения на липидната и липопротеиновата обмяна, които имат важна роля за развитието на ранната атеросклероза и повишения макроваскуларен риск.^{2, 3, 4} При захарен диабет тип 2 най-често се установяват повишени нива на триглицеридите, намалени нива на HDL-холестерола и повишени нива на малките плътни LDL-частици. Анализът на резултатите от проучването UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показва, че LDL-холестерола (LDL-х) предсказва коронарния риск в най-голяма степен, следван от систолното артериално налягане и хипергликемията (hazard ratio за горната трета спрямо долната трета е съответно 2.26, 1.82 и 1.52).⁵ Именно в тази насока е приложението на статини като първична

медикаментозна терапия при диабетна дислипидемия, заедно с промените в начина на живот и хранене.

Ефектът на статините (аторвастатин, симвастатин, правастатин, в доза от 10 до 80 mg) върху понижението на холестерола и свързаната с него редуция на сърдечно-съдовия риск и смъртност при диабет е установен в редица проспективни, рандомизирани и плацебо-контролирани проучвания (табл. 1).⁶⁻¹¹ В проучването CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), което е превантивно, рандомизирано, двойно-сляпо и плацебо-контролирано, ефекта на аторвастатин в доза 10 mg/дневно при голям брой пациенти с диабет тип 2, и без данни за ИБС или инсулт и LDL-холестерол $\leq 4,14$ mmol/l се сравнява с този на плацебо.⁹ Проучването беше затворено две години по-рано поради ясно доказаната полза на активното лечение ($p < 0.001$) и намаление с 37% на честотата на големите сърдечно-съдови инциденти (остър коронарен синдром, коронарна реваскуларизация или инсулт). При 75% от пациентите на лечение с аторвастатин е достигнато ниво на LDL-х под 2.47 mmol/l (96 mg/dl), а в 25% от тях – под 1.66 mmol/l (66 mg/dl).

В проучването TNT (The Treating to New Targets) се сравнява ефекта на аторвастатин 80 mg дневно с този

на аторвастатин 10 mg дневно при 1501 пациенти с хиперхолестеролемия, захарен диабет и стабилна ИБС. Резултатите показват, че приложението на високата доза аторвастатин за период от 4.9 години намалява с 25% риска за големи сърдечно-съдови инциденти в сравнение с аторвастатин в доза 10 mg дневно.¹⁰

В края на проучването честотата на първичния критерий (фатален и нефатален миокарден инфаркт, остатъчен сърдечен риск, ресуститация, както и фатален и нефатален инсулт) е 17.9 % в групата на аторвастатин 10 mg дневно и 13.8% в групата с висока доза. Средните нива на LDL-х са понижени до 2.55 mmol/l и 1.99 mmol/l съответно при прием на ниската и по-високата доза. В друго проучване, което е post hoc нализ на TNT проучването, се сравнява ефекта на същите дози аторвастатин, но при пациенти с хиперхолестеролемия, диабет, ИБС и с или без бъбречна недостатъчност.¹² Резултатите показват, че приложението на аторвастатин при пациентите с диабет и лека и умерена бъбречна недостатъчност намалява релативния риск за сърдечно-съдови инциденти с 35% (20.9% при аторвастатин 80 mg срещу 13.9% при аторвастатин в доза 10 mg/дневно, $p=0.04$) и само с 10% при пациентите с диабет и нормална бъбречна функция (14.1% при атор-

вастатин 80 mg vs 12.8% при аторвастатин 10 mg $p=0.56$). Анализът на тези резултати показва, че терапевтичният ефект на високите дози статини е по-голям при пациентите с висок сърдечно-съдов риск. И в двете проучвания честотата на нежеланите реакции, включително повишение на чернодробните ензими, е сходна за ниската и високата доза аторвастатин. По отношение на повишените чернодробни ензими при терапия със статини, важно значение имат резултатите от *post hoc* анализа на проучването GREACE (Grec Atorvastatin and Coronary Heart Disease), при който се извършва оценка на безопасността и ефективността на аторвастатин при пациенти с хиперхолестеролемия, неалкохолна стеатозна болест и леко до умерено повишени чернодробни ензими.

Приложението на аторвастатин в доза 24 mg дневно за период от 3 години води до значимо подобрение на стойностите на чернодробните ензими, докато в плацебо групата се отчита дори нарастване на ензимите за проследения период от време. Средните нива на LDL-х намаляват с 44% в групата на статини, а в контролната група – с 5%. Сравняването на ефекта на статините (главно аторвастатин) върху честотата на сърдечно-съдовите събития в общата група пациенти с повишени чернодробни ензими с друга група пациенти с нормални стойности на чернодробните ензими показва по-голяма редукция на релативния риск – съответно 68% и 35%. От всички участници в анализа само при 7 (<1%) терапията със статини е прекъсната поради повишаване на ензимите над три пъти спрямо референтните граници. На базата на тези резултати се заключава, че терапията със статини при пациентите със завишени до 3 пъти над нормата чернодробни ензими е благоприятна от гледна точка на безопасност дори води до подобрение на чернодробните функционални тестове и намаление на релативния коронарен риск.

В обобщение, данните от всички

проведени проучвания при лица с диабет тип 2, лекувани със статини, показват, че значимото понижение на LDL-х е съпроводено с намаление на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Посочените данни оправдават приложението на статини при лечението на диабетната дислипидемия за първична и вторична превенция на ИБС.

Според последния стандарт на Американската диабетна асоциация за диагноза и лечение на захарния диабет, терапия със статини, независимо от базалните нива на липидите), се провежда при всички пациенти с ИБС, както и при тези над 40-годишна възраст без ИБС, но с един или повече сърдечно-съдови рискови фактори.¹³ При пациентите с нисък сърдечно-съдов риск (възраст под 40 години, без ИБС), терапията със статини е показана при наличие на няколко сърдечно-съдови рискови фактора и ниво на LDL-х е над 2.6 mmol/l. При пациентите с ИБС прицелната стойност на LDL-х е под <1.8 mmol/l. При недостигане на таржетната стойност след приложение на максимално толерираната доза статини, алтернативна терапевтична цел е намалението на LDL-х с около 30–40% спрямо базалното ниво. Прицелните нива за триглицеридите са <1.7 mmol/l и за HDL-х >1.0 mmol/l I за мъже и >1.3 mmol/l за жени. Според ръководството на NCEP ATP-III лечението на дислипидемията е според сърдечно-съдовия риск. Освен LDL-х, който е основен таржет на липидопонижаваща терапия, не-HDL-холестеролът се посочва като втори таржет на терапията при лица с повишени триглицериди.

Не-HDL-холестеролът е холестероловият еквивалент на аполипопротеин В (Апо В, аполипопротеин на липопротеините с много ниска плътност – VLDL, с междинна плътност – IDL, и с ниска плътност – LDL). И двата липидна параметъра корелират по-между си и са по-силни предиктори на сърдечно-съдовия риск от LDL-х. В извършения *post hoc* анализ на две проучвания – TNT (Treating to New Targets) и IDEAL

(Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering), включващи съответно 10 001 пациенти с ИБС и 8888 пациенти с ганни за преживян миокарден инфаркт, се установява, че връзката на не-HDL-холестерола и апо В с появата на сърдечно-съдови събития е по-силна в сравнение с тази на LDL-х (hazard ratio 1.19, 1.19 и 1.15 съответно). Не-HDL-холестеролът се равнява на разликата на между стойностите на общия холестерол и HDL-х и неговите прицелни нива са с 30 mg/dL по-високи от тези на LDL-х.

Въпреки достигането на таржетните нива на LDL-х със статиновата терапия, остатъчният сърдечно-съдов риск остава висок. Терапията със статини намалява релативния сърдечно-съдов риск до 45%.¹⁶ Извършеният наскоро мета анализ на 14 рандомизирани проучвания на ефекта на статините, обхващащ 90 056 участници от цял свят (от тях 18 686 с диабет), показва, че средното намаление на LDL-х с 1 mmol/l (~40 mg/dl) за 5-годишен период на наблюдение е свързано с редукция на миокардния инфаркт и коронарната смърт с 23%, оставайки остатъчен риск от 77% за бъдещи сърдечно-съдови събития.^{14, 17}

Остатъчният сърдечно-съдов риск е по-голям при лицата със смесена дислипидемия (повишени триглицериди, намален HDL-х и повишен LDL-х), която често е налице при пациентите с диабет, ИБС и метаболитен синдром и липса на нормализиране на променения липиден профил при монотерапия със статини.^{18, 19, 20, 21, 22, 23} Ефектът на терапията със статини върху съдовия риск е основно свързан с намалението на LDL-х (около 30–60%), но е налице умерен ефект по отношение на триглицеридите и HDL-холестерола (намаление на нивата на триглицеридите с около 10–20% и повишение на HDL-х от 0–10%). В САЩ около 2/3 от пациентите с ИБС или еквивалент на терапия със статини имат ниски нива на HDL-х, дори и при достигане на прицелните стойности на LDL-х. Повишените нива на триглицеридите и пониже-

ните нива на HDL-холестерола са независими от LDL-холестерола сърдечно-съдови рискови фактори.

За намаляване на остатъчния сърдечно-съдов риск терапевтичното поведение има за цел достигане на прицелните нива на всички липидни показатели. Данните от редица проучвания показват, че приложението на високи дози статини намалява честотата на сърдечно-съдовите събития с по-голям процент при сравнение с ефекта на обичайните дози. Комбинираната терапия, статини в комбинация с други липидопонижаващи средства, като фибрати, ниацин, секвестранти на жлъчните киселини, езетимиб или други, увеличава вероятността за достигане на посочената цел. Налице са текущите проучвания, чиято задача е именно да оценят има ли по-голям клиничен принос от такава комбинирана терапия в сравнение със самостоятелното приложение на статини.

В проучване на ефекта езетимиб (селективно инхибиращ чревната абсорбция на холестерола) в комбинация със статин (симвастатин) в различни дози при пациенти с хиперхолестеролия се установява, че комбинираната терапия по-ефективно намалява нивата на LDL-х и триглицерите и повишава HDL-х в сравнение със монотерапията със статин. Наскоро ефектът на тази комбинация бе потвърден и в проучването SHARP (Study of Heart and Renal Protection) при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Комбинираната терапия на статин с езетимиб е ефективна, води до допълнително понижаване на LDL-х с до 25% и е показана при пациенти, които трудно достигат таргетните нива на LDL-Хс при монотерапия със статин.

При проучване на ефектите на Colesevelam hydrochloride (неабсорбируем хидрогел, свързващ жлъчните киселини с висок афинитет) и сравняването им при комбинация с аторвастатин в доза 10 mg дневно или монотерапия с аторвастатин 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролия, се установява че комби-

Проучване	N пациенти с диабет	Статин/доза	Среден базален LDL-х (mg/dl)	Среден постигнат LDL-х (mg/dl)	% редукция на LDL-х	% редукция на СС инциденти	P
Вторична превенция							
4S	483	Simvastatin 20–40 mg	189	117	36	42	0.001
CARE	586	Pravastatin 40 mg	136	96	27	25	0.05
LIPID	782	Pravastatin 40 mg	150	112	25	19	NS
HPS	5.936	Simvastatin 40 mg	124	89		22	0.0001
ASPEN	2.410	Atorvastatin 10 mg	113	79	30	10	NS
Първична превенция							
ASCOT	2.532	Atorvastatin 10 mg	132	81	34	36	0.0005
CARDS	2.838	Atorvastatin 10 mg	117	81	40	37	0.001
Статини висока vs ниска доза							
PROVE-IT	734	Atorvastatin 80 mg vs. pravastatin 40 mg	106	62 vs. 95	41	17	NS
TNT	1.231	Atorvastatin 80 mg vs. atorvastatin 10 mg	99	73 vs. 99	22	25	0.0001

Табл. 1. Ефект на лечението със статини върху LDL-холестерола и релативния сърдечно-съдов риск при пациенти със захарен диабет тип 2

нираната терапия понижава LDL-х с 48%.¹⁹ Този резултат е сходен с ефекта на монотерапията с аторвастатин 80 mg (53% понижение на LDL-х), но зачимо по-добър спрямо монотерапията с аторвастатин 10 mg дневно (38% понижение на LDL-х, p<0.05).

В друго проучване се съобщава, че Colesevelam hydrochloride самостоятелно води до намаление не само на LDL-х, но повлиява благоприятно гликемичния контрол, преценен по нивата на HbA_{1c}. Прибавен към терапията с метформин, ефектът на намаление на HbA_{1c} е по-изразен спрямо плацебо-групата. В комбинация с метформин се постига също намаление на общия холестерин и повишение на HDL-х, но липса на ефект върху нивата на триглицеридите.

В заключение, сърдечно-съдовият риск при диабетиците се оценява като равен на този на лицата с изявена коронарна болест, поради което е необходимо насочено и ефективно лечение на сърдечно-съдовите рискови фактори при тези па-

циенти. Контролът на диабетната дислипидемия има ключова роля в превенцията на сърдечно-съдовите усложнения при диабетиците. Достигането на прицелните стойности на LDL-холестерол е най-важният компонент от този контрол. На базата на клиничните ползи доказани в големи рандомизирани плацебо-контролирани проучвания, съвременните ръководства препоръчват употребата на статини при диабетици дори и без повишен LDL-холестерол, когато имат един или повече допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори. Диабетната дислипидемия има своята специфика. Освен LDL-холестерол, който е основният липиден рисков фактор, са налице и допълнителни липидни рискови фактори (триглицериди и HDL-холестерол), за чието контролиране може да се наложи увеличаване дозата на статините или комбинирането им с други медикаменти, които понижават триглицеридите и повишават HDL-холестерола.

Литература

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106, 3143–3421.
2. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J* 2005; 150, 859–70.
3. Davis NS. Diabetic Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Clinical Cornerstone* 2008; 9, Suppl 2, S17–S27.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.