

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИСЛИПИДЕМИИТЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

ЗАХАРНИЯТ ДИАБЕТ ТИП 2 Е СВЪРЗАН С ПОВИШЕНА ЧЕСТОТА И СМЪРТНОСТ ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. Заедно с наличната инсулинова резистентност заболяването обикновено се характеризира със специфичен липиден фенотип, включващ повишени триглицериди, ниски нива на липопротеините с висока плътност, а липопротеините с ниска плътност са с отклонения от нормата при 25%. Тази липидна констелация се смята за атерогенна. Близо 50% от пациентите имат налична дислипидемия, а по-голяма част от тях не достигат оптималните прицелни нива на липидите при лечение. Агресивната терапия за понижаване на мазнините показва ползи и намалява риска от възникване на кардиоваскуларни инциденти и заболявания.

Характерно за захарен диабет тип 2 е съчетанието:

- Повишено производство на липопротеини с много ниска плътност (VLDL).
- Намаляване на катаболната скорост на липопротеини с междинна плътност (IDL) и възникване на малки, плътни липопротеини с ниска плътност (LDL).
- Повишено производство на липопротеини с висока плътност (HDL), свързани с повишения катаболизъм.
- Наличие на остатъчни липопротеини, аполипопротеин В 100 (АpoВ) и малки, плътни HDL частици^[6].

Провеждането на агресивната терапия по отношение на дислипидемията се смята, че ще намали риска от развитие на кардио-васкуларни промени при захарен диабет тип 2, като първоначалният таргет е понижаване на нивата на LDL. Въз основа на съвременните препоръки пациентите със ЗД тип 2 трябва да имат LDL-C под 1.8 mmol/L. Други допълнителни липидни цели са триглицериди под 1.7 mmol/L, HDL над 1.2 mmol/L за жени и над 1.0 mmol/L при мъже^[4].

Преполога се, че пациентите със

Съвременните познания за захарния диабет тип 2 (ЗД2) показват, че последният е свързан с повишена честота от сърдечно-съдовите заболявания^[1]. Заедно с наличната инсулинова резистентност заболяването обикновено се характеризира със специфичен липиден фенотип, включващ повишени триглицериди, ниски нива на липопротеините с висока плътност (HDL-C), а липопротеините с ниска плътност са с отклонения от нормата при 25% от пациентите^[2]. Активността на липопротеинлипазата (основен ензим, участващ в метаболизма на богатите на триглицериди липопротеини) е нарушена в състояние на повишени нива

на кръвната захар. Дислипидемията при пациентите със захарен диабет тип 2 се характеризира с повишени нива на триглицериди (TG), ниски нива на липопротеини с висока плътност (HDL) и преобладаване на малки, плътни частици липопротеини с ниска плътност (LDL)^[7]. Дислипидемията вероятно изпреварва поставянето на диагнозата захарен диабет и е налична при 50% от пациентите със ЗД2, като при голяма част от тях е с неоптимален контрол^[3,5]. Промените се наблюдават и при активността на протеина за трансфер на холестеролови естери (СЕТР), което резултира в намаляване на нивата на HDL^[8].



г-р Мила Арнаудова,
гм,
г-р Иванина
Арабаджиева,
доц. г-р Цветелина
Тотомирова, гм

Клиника
Ендокринология и
болести на обмяната,
ВМА, гр. София

Ключови думи
захарен
диабет тип 2,
дислипидемия,
сърдечно-съдови
заболявания

захарен диабет тип 2, с клинично изявена исхемична болест на сърцето и ниво на LDL холестерол над 2.6 mmol/l след промяната в хранителния режим и физическа активност, трябва да бъдат лекувани с фармакологични средства^[9]. Тези препоръки се базират не само на високата честота на ИБС при захарен диабет тип 2, а също и на по-високата смъртност от сърдечно-съдови заболявания. При пациенти с клинично сърдечно-съдово заболяване или много високи нива на LDL холестерол (над 5 mmol/l), фармакологичната терапия трябва да започне едновременно с началото на поведенческата терапия. Започването на фармакологична терапия при хипертриглицеридемия зависи от конкретния пациент и контрола на гликемиите при нива между 2.3 mmol/l и 4.5 mmol/l, а над 4.5 mmol/l е необходимо задължително започване на фармакологичното лечение поради повишения риск от панкреатит.

Постигането на препоръчителните липидни и липопротеинови цели обикновено изисква фармакологична терапия в допълнение към промените в начина на живот (диета с ниско съдържание на мазнини/холестерол и физическа активност).

Препоръките на Американската диабетна асоциация включват промяна в хранителния режим и физическа активност^[11,12]. Загубата на телесно тегло и повишената физическа активност ще доведат до намаляване на триглицеридите и повишаване нивата на HDL холестерол, а също и до умерено понижаване нивата на LDL холестерол. Хранителният режим включва намаление на наситените мазнини и увеличаване на въглехидратите или мононенаситените мазнини с цел

компенсиране намаляването на наситените мазнини. Според данни на Американската сърдечна асоциация посочените поведенчески корекции при пациенти с исхемична болест водят до снижение на LDL холестерола с 0.4-0.6 mmol/l^[13]. Терапията за хипертриглицеридемия включва препоръки за загуба на тегло, повишена физическа активност и умерена консумация на алкохол.

Слабият ефект на нефармакологичните средства определя необходимостта от често прибягване към фармакотерапия за постигане на определените цели.

Статините са препоръчителни за първа линия лечение с цел понижаване на нивата на LDL при пациенти със захарен диабет тип 2 с налично сърдечно-съдово заболяване или такива над 40 години с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване^[14]. Изборът на статини трябва да зависи главно от възможностите за намаляването на LDL, необходимостта за постигане на целите, от първоначалното ниво на LDL и от преценката на лекуващия лекар.

Благоприятните ефекти от лечението със статини се определят предимно от понижаването на нивата на LDL-C, но се отчитат ефекти и върху HDL-C и други липопротеини. В някои проследявания по-високите дози статини са умерено ефективни за намаляване на нивата на триглицеридите при изразено високи нива над 3.4 mmol/l.

Рандомизираните контролирани проучвания демонстрират, че понижаването на LDL-C при употребата на статини намалява сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. По-нови проучвания, сравняващи интензивни и умерени статинови те-

рапии подкрепя концепцията за ползите от по-агресивно понижаване на липидите. В скандинавското проучване 4S за оценка ефективността на simvastatin се отчита значително намаляване честотата на ИБС и общата смъртност при пациенти със захарен диабет с висок LDL холестерол и с предишна клинична история за ИБС. В проучването CARE приемът на pravastatin намалява честотата на ИБС значително при пациенти със захарен диабет със средни нива на LDL и анамнеза за ИБС. В проучването ASCOT-LLA (англо-скандинавски кардиологични резултати Trial-Lipid-Lowering Arm) в група от 2532 пациенти със захарен диабет тип 2, с добре контролирани (средни или по-ниски) нива холестерол, приемът на atorvastatin се свързва с намаляване с 23% ($p=0.04$) в общия брой на сърдечно-съдови заболявания в сравнение с плацебо, намалението на нивата на триглицеридите и LDL-C са съответно 17 и 27%^[15].

Честите нежелани събития, свързани с употребата на статини, включват стомашно-чревни разстройства и мускулни болки, като гозозависимата хепатоксичност и миотоксичност са с най-голямо клинично значение^[16]. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатинин <30 ml/min).

Данните от клинични проследявания показват, че употребата на статини, особено когато се прилагат в интензивни дози, са свързани с по-голяма честота на новоустановен захарен диабет сред лекуваните. Наблюденията показват, че е наличен полиморфизъм, свързан с ниска активност на хидроксил-метил-глутарил коензим А редуктаза или на пропротеин конвертаза subtilisin/

kexin тип 9 (PCSK9), което води не само до ниски нива на LDL-C, но и до повишен риск от захарен диабет. Съчетано със съобщения за по-ниско разпространение на захарен диабет при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия, вероятно наблюдението за новопоявил се захарен диабет е резултат от понижаването на липидите, отколкото на самия статин. Въпреки това, предвид сърдечно-съдовите ползи от терапия със статини при пациенти със захарен диабет тип 2, тези наблюденията не са променили клиничната практика при пациентите с висок риск от кардио-васкуларни заболявания, да се използват статини за интензивно понижаване на липидните нива^[29].

Ezetimib е селективен инхибитор на абсорбцията на холестерол, ефективна липидопонижаваща субстанция. Той може да се използва като монотерапия, както и при непоносимост към статини^[17]. Ezetimib може да се използва и в комбинация със статинова терапия за по-голяма ефикасност на понижаване на липидите. Той води до намаляване на LDL-C с до 20%. Употребата му доказано понижава възпалителния маркер С-реактивен протеин (CRP), когато се прилага в комбинация със статини^[18].

Niacin (никотинова киселина) се използва за лечение на дислипидемия при пациенти със захарен диабет тип 2 като остава най-ефективният агент за повишаване нивата на HDL-C, но високите дози могат да влошат гликемичния контрол. Комбинацията от статини с никотинова киселина е с добър ефект при диабетна дислипидемия, но може значително да влоши риска от миопатия^[17]. Затова тази комбинация трябва да се използва с изключител-

но внимание – ниски дози никотинова киселина до 2 г дневно с често мониториране на нивата на глюкоза. Допълнителните нежелани реакции, свързани с употребата на niacin, включват зачервяване, сърбеж, гагене, стомашно-чревни разстройства, хипотония и тахикардия. Niacin plus laropirant – антагонист на рецептора на простагландин D2 и средство за намаляване на зачервяването, причинено от niacin, е използван успешно за подобряване на липидния профил^[19]. Понастоящем laropirant не се използва поради значими странични ефекти без доказани кардио-васкуларни ползи.

Фибратите се използват за понижаване на нивата на триглицеридите и повишаване тези на HDL-C. Фибратите са агонисти на PPAR α . Ранни проучвания, използващи gemfibrozil, показват кардио-васкуларна полза. В проучването FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) при 9795 пациенти със захарен диабет тип 2, fenofibrate не повлиява значително първичната крайна точка – коронарните събития, спрямо плацебо (11% намаление)^[20]. Честите нежелани реакции, свързани с фибрати, включват стомашно-чревни смущения, обрив, главоболие, панкреатит, миалгия и миотоксичност (в редки случаи по-вероятно при употреба на gemfibrozil, отколкото на fenofibrate^[21]). Фибратна терапия не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция, тежка чернодробна дисфункция и предшестващо заболяване на жлъчния мехур^[16].

Модулаторите на жлъчни киселини (смоли) са средства, които променят резорбцията на жлъчните киселини и могат потенциално да повлияят както на холестероловия, така и на глюкозния метаболизъм^[24].

Colesevelam понижава LDL-C, когато се използва като монотерапия до 18%^[27] и може да доведе до намаляване до 48%, когато се използва в комбинация със статин, при пациенти с лека до умерена хиперхолестеролемия^[28]. В проучване GLOWS заедно със значително намаляване на apoB, намаление се наблюдава и при LDL частици (15.5% намаление спрямо плацебо, $p=0.006$), главно поради подобрене в броя на малките LDL частици ($p=0.054$ спрямо плацебо)^[29]. Използването на смоли при пациенти със захарен диабет тип 2 е свързано с някои притеснения главно поради връзка с повишени нива на триглицериди на гладно.

PCSK9 играе важна роля в регулирането на чернодробната експресия на LDL рецептора. В съвременната терапия се използват моноклонални антитела, инхибитори на протеин конвертазата subtilisin/kexin тип 9 (PCSK9). Alirocumab и evolocumab са напълно хуманизиран моноклонални антитела, които се свързват селективно и с висок афинитет към PCSK9, предотвратявайки свързването му с LDL рецептора. Следователно броят на наличните LDL рецептори върху хепатоцитите се повишава и на свой ред повече LDL-C частици могат да бъдат премахнати от циркулацията. Те намаляват LDL-C с до 60%, когато се прилага като монотерапия или в комбинация със статини при обща популация. Подобни липидни ефекти са докладвани при пациенти със захарен диабет^[25]. Лечението с evolocumab в допълнение към статините намаляват LDL-C до нива по-ниски от 1.0 mmol/l и предизвиква регресия на коронарната артериална атеросклероза и намаляване на сърдечно-съдовите събития^[26].

Бемпеговата киселина (bempedoic acid) е първи представител на класа си и представлява инхибитор на АТР-цитрат лиаза (ACL), ензим включен в биосинтезата на холестерола. Бемпеговата киселина е пролекарство, което се метаболизира в черния дроб от много гълговерижна ацил-СоА синтетаза 1 (ACSVL1) за образуване на фармакологично активния метаболит bempedoic acid-СоА, който инхибира чернодробния синтез на холестерол и води до регулиране на чернодробните LDL рецептори, повишено усвояване и клирънс на LDL и понижаване на плазмените нива на LDL-С. Въпреки че и ACL (мишената на бемпеговата киселина) и HMG-СоА редуктазата (мишената на статините) участват в синтеза на холестерол в черния дроб, резултатите от предклинични, клинични и рандомизирани проучвания предполагат, че инхибирането на ACL вероятно не повлиява неблагоприятно гликемичния контрол и може да бъде свързано с намален риск от развитие на захарен диабет. Проучванията за оценка на липидопонижаващата ефикасност показват гозозависимо понижаване на LDL-С до 30% и CRP до 40% при пациентите със и без захарен диабет^[22,23].

Inclisiran увеличава броя на повърхностните рецептори на липопротеините с ниска плътност, експресирани върху хепатоцитите, използвайки малка интерферираща РНК, насочена срещу иРНК на пропротеин конвертаза subtilisin/kexin тип 9 (PCSK9). Този нов механизъм може да намали LDL с около 50%, подобно на намаленията, постигнати със статини при висока доза или PCSK9-инхибиращи моноклонални антитела. Понастоящем inclisiran е показан за лечение на възрастни с хетерозиготна фамилна хиперхолес-

теролемия или клинично атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, които не могат да постигнат целеви концентрации на LDL с диетата и максимално поносима статинова терапия. Той е по-скъп от PCSK9-инхибиращите моноклонални антитела и липсват клинични доказателства за очакваното намаляване на случаите на атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания, когато се добави към терапия със статини.

Някои пациенти съобщават за реакции на мястото на инжектиране, като цяло е налице добър профил на безопасност. Дозироване на inclisiran предлага предимство пред PCSK9-инхибиращите моноклонални антитела, тъй като се прилага на всеки 6 месеца след първоначалната изходна и 3-месечна доза, а не на всяка втора или четвърта седмица.

За разлика от PCSK9-инхибиращите моноклонални антитела, все още не е отбелязано, че inclisiran индуцира неутрализиращи антислежавателни антитела, които могат да повлияят на ефикасността на лекарството. По този начин, inclisiran е нова малка интерферираща РНК молекула, която предоставя допълнителни възможности за управление на хиперхолестеролемия, рефрактерна на статини.

Съображенията за цена и доказателства обаче предполагат, че не трябва да измества допълнителната терапия с PCSK9-инхибиращите моноклонални антитела, въпреки че има профил на ефикасност, безопасност, поносимост и лекарствени взаимодействия, превъзхождащи други антихиперхолестеролемични опции като ломитапид, ниацин, секвестранти на жлъчни киселини и бемпегова киселина^[23].

Захарен диабет тип 2 е свързан с характерен атерогенен профил, а по-голяма част от възрастните пациенти не постигат таргетни нива. Агресивната терапия за понижаване на липидите показва ползи с цел намаляване на риска от възникване на кардиоваскуларни инциденти и заболявания. ■

Книгопис:

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study: Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex (UKPDS 27). *Diabetes Care*. 1997; 20: 1683-1687. doi:10.2337/diacare.20.11.1683
2. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110:1100-7.
3. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004; 291: 335-342. doi:10.1001/jama.291.3.335
4. Aronoff A. SEVIDSA 2017 guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab Diabetes S Afr*. 2017;22(1 Suppl 1):151-196.
5. Adiels M, Olsson SO, Taskiran MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1225-1236. doi:10.1161/ATVBAHA.107.160192
6. Solano MP, Goldberg RB. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol Rev*. 2006; 14: 125-135. doi:10.1097/01.crd.0000188034.76283.5e
7. Goff DC, Gerstein HC, Ginsberg HN et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 48-20.
8. de Vries R, Borggreve SE, Dullaart RP. Role of lipases, lecithin: cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in abnormal high density lipoprotein metabolism in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin Lab*. 2003; 49: 601-613.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;32(Suppl 1):S13-S61. doi: 10.2337/doi09-S013
10. American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Position Statement). *Diabetes Care* 26 (Suppl 1):S51-S61, 2003
11. American Diabetes Association: Diabetes mellitus and exercise (Position Statement). *Diabetes Care* 24:S51-S55, 2001
12. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation* 95:1683-1685, 1997
13. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:41-20.
14. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA) *Diabetes Care*. 2005;28:1151-1157. doi: 10.2337/diacare.28.5.1151
15. Wang S, Cai R, Yuan Y, et al. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:39982
16. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:379-387.
17. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224-33.
18. Laurant B, Dishy V, Luo WL, et al. Laropiprant in combination with extended-release niacin does not alter urine T1-dehydrothromboxane B2, a marker of in vivo platelet function, in healthy, hypercholesterolemic, and diabetic subjects. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:1426-1435.
19. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-1861.
20. Prueksaranont T, Tang C, Qiu Y et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2002;30:1280-1287. doi: 10.1124/dmd.30.11.1280
21. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, MacDougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34:676-83.
22. Smith KW, White CM. Inclisiran: A Novel Small Interfering RNA Drug for Low Density Lipoprotein Reduction. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2022. doi.org/10.1002/jcph.2045.
23. Reasner CA. Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52:136-144.
24. Scherer N, Dings C, Böhm M, Laufs U, Lehr T. Alternative treatment regimens with the PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab: a pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling approach. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; 57(7):946-54.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376: 1713-22.
26. Insull W Jr, Toth P, Mullican W et al. Effectiveness of colesevlam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:971-982.
27. Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P et al. Coadministration of colesevlam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis*. 2001;158:407-416.
28. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, et al. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevlam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2007; 29:74-83.
29. Rosenson RS, Abby SL, Jones MR. Colesevelam HCl effects on atherogenic lipoprotein subclasses in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2009; 204:342-344.