

Dijabetička dislipidemija

Bilješko, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:024792>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Bilješko

Dijabetička dislipidemija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022

Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Tomislava Buluma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

ADA: eng. American Diabetic Association (Američko dijabetičko društvo)

APO B: eng. apolipoprotein B (apolipoprotein B)

ATP: eng. adenosine triphosphate (adenozin trifosfat)

CETP: eng. cholesteryl ester transfer protein (kolesterol ester transfer protein)

CK: eng. creatine kinase (kreatinin kinaza)

DASH: eng. Dietary Approaches to Stop Hypertension (dijetalni pristup za zaustavljanje hipertenzije)

DM: eng. diabetes mellitus (šećerna bolest)

DMT1: eng. diabetes mellitus type 1 (šećerna bolest tipa 1)

DMT2: eng. diabetes mellitus type 2 (šećerna bolest tipa 2)

DPP-4 inhibitor- eng. dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (inhibitor enzima dipeptidil peptidaze 4)

EAS: eng. European Atherosclerosis Society (Europsko društvo za aterosklerozu)

ESC: eng. European Society of Cardiology (Europsko kardiološko društvo)

GLP-1: eng. Glucagon- like peptide 1 (glukagonu sličan peptid 1)

GLUT-4: eng. glucose transporter type 4 (prijenosnik glukoze tip 4)

HbA1c: eng. glycated hemoglobin (glikirani hemoglobin)

HDL: eng. highdensity lipoproteins (lipoproteini visoke gustoće)

HSL: eng. hormone-sensitive lipase (hormonski osjetljiva lipaza)

IDL: eng. intermediate-density lipoproteins (lipoproteini srednje gustoće)

IRS: eng insulin receptor substrates (inzulinski receptorski supstrati)

KVB: eng. cardiovascular disease (kardiovaskularne bolesti)

LDL: eng. low-density lipoprotein (lipoproteini niske gustoće)

Lp(a): eng. low- density lipoprotein variant containing a protein called apolipoprotein a (varijanta lipoproteina niske gustoće koja sadrži apolipoprotein a)

LPL: eng. lipoprotein lipase (lipoprotein-lipaza)

MTP eng. microsomal tryglyceride protein (mikrosomalni protein za prijenos triglicerida)

Mttp: eng. microsomal tryglyceride transfer protein

NAFLD: eng. nonalcoholic fatty liver disease (nealkoholna masna bolest jetre)

NO : eng. nitrogen oxide (dušikov oksid)

OGGT: eng. oral tolerance test glucose (test oralnog opterećenja glukozom)

PCSK9: eng. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (inhibitor proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9)

(PI)3K: eng. phosphoinositide 3- kinas (fosfatidilinozitol 3- kinaza)

PPAR-alfa: eng. peroxisome proliferator- activated receptor (paroksizomski proliferator- aktivirani receptor)

SdLDL- eng. small dense LDL-cholesterol (male, guste LDL kolesterolske čestice)

SGLT-2: eng. sodium-glucose co-transporter 2 (suprijenosnik glukoze i natrija 2)

TG: eng. triglycerides (trigliceridi)

TNF-alfa: eng. tumor necrosis factor-alfa (faktor tumorske nekroze alfa)

TNF-β: eng. tumor necrosis factor beta (transformirajući čimbenik rasta)

VLDL: eng. very-low-density lipoprotein (lipoproteini vrlo niske gustoće)

SADRŽAJ:

1.SAŽETAK	
2.SUMMARY	
3.UVOD	1
4. INZULINSKA REZISTENCIJA I ŠEĆERNA BOLEST	2
4.1 Inzulinska rezistencija	2
4.2 Šećerna bolest tipa 2.....	3
5. SERUMSKI LIPIDI	6
6. DISLIPIDEMIJA U INZULINSKOJ REZISTENCIJI I ŠEĆERNOJ BOLESTI	8
6.1 VLDL- KOLESTEROL I HIPERTRIGLICERIDEMIJA	9
6.2 NISKI HDL-KOLESTEROL.....	10
6.3. POVIŠENI LDL KOLESTEROL TE MALE GUSTE LDL ČESTICE	11
7. DIJABETIČKA DISLIPIDEMIJA I KARDIOVASKULARNA BOLEST	13
8. LIJEČENJE DIJABETIČKE DISLIPIDEMIJE	15
8.1 SMJERNICE U LIJEČENJU DIJABETIČKE DISLIPIDEMIJE	16
8.2. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE	18
8.3 STATINI.....	19
8.4 FIBRATI.....	20
8.5 INHIBITORI APSORPCIJE KOLESTEROLA.....	21
8.6 INHIBITORI PROPROTEIN KONVERTAZE SUBTILIZIN/KEKSIN TIPA 9	21
9. ZAKLJUČAK	23
10. ZAHVALE	24
11. LITERATURA	25
12. ŽIVOTOPIS.....	31

1. SAŽETAK

Naslov: Dijabetička dislipidemija

Autor: Iva Bilješko

Šećerna bolest tipa 2 je kronična bolest koja ukoliko nije zadovoljavajuće regulirana rezultira razvojem kroničnih komplikacija na raznim organima i značajno povećava rizik kardiovaskularne bolesti. Šećerna bolest tipa 2 predstavlja izniman javnozdravstveni problem jer bolesnici u većini slučajeva nemaju jasne simptome, otkivaju se prekasno uz komplikacije te opterećuju zdravstveni sustav. Temeljni patofiziološki čimbenik razvoja šećerne bolesti tipa 2 je inzulinska rezistencija koja je povezana s razvojem metaboličkog sindroma te karakteristične dijabetičke dislipidemije koja značajno doprinosi povišenom kardiovaskularnom riziku. Dijabetičku dislipidemiju karakterizira povišena razina VLDL-kolesterola i triglicerida uz sniženu razinu HDL-kolesterola. Značajne promjene se događaju i na razini LDL kolesterola koji često nije značajno povišen ali dominira prevaga malih gustih LDL čestica koje su značajno aterogenije od normalnih LDL-čestica. Male guste LDL čestice su osjetljivije na oksidaciju, lakše ulaze u arterijsku stijenku od velikih čestica te se duže zadržavaju u cirkulaciji. U novim smjernicama u liječenju dijabetičke dislipidemije dodatno je snižena ciljna vrijednost LDL-kolesterola kao glavnog terapijskog cilja, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću i komorbiditetima. Temelj liječenja dijabetičke dislipidemije predstavlja pridržavanje dijabetičke dijeta te tjelesna aktivnost. Većina bolesnika zahtijevaju i farmakološko liječenje kod kojeg prednost imaju visokopotentni statini (atorvastatin, rosuvastatin) sa ili bez ezetimiba, fibrati u slučaju hipertrigliceridemije te u slučaju potrebe PCSK-9 inhibitore.

Ključne riječi: inzulinska rezistencija, dijabetička dislipidemija, šećerna bolest, kardiovaskularni rizik

2.SUMMARY

Title: Diabetic dyslipidemia

Author: Iva Bilješko

Diabetes type 2 is a chronic disease, which unless regulated results in development of chronic complications for different organs and increases cardiovascular risk. It also represents an exceptional public health issue due to lack of clear symptoms in the majority of patients. It is discovered too late with secondary complications which burden the health care system. Essential pathophysiological factor in diabetes type 2 development is the insulin resistance which leads to development of metabolic syndrome, as well as specific dyslipidemia in diabetes. It contributes significantly to the increased cardiovascular risk. Dyslipidemia in diabetes is characterised with higher levels of VLDL-cholesterol and triglyceride with lower level of HDL-cholesterol. Significant changes are happening at the LDL-cholesterol level which hasn't increased but there is a dominating level of small and thick LDL-particles. They are vastly more atherogenic than normal LDL-particles. Small and thick LDL-particles are more sensitive to oxidation and easier to enter in the endothelium than bigger particles, which are contained longer in circulation. New guidelines for dyslipidemia in diabetes are showing that lowering LDL-cholesterol values is the main therapy goal, especially with patients with diabetes and comorbidities. Dyslipidemia in diabetes treatment is based on diabetic diet and physical activity. Majority of patients also demand pharmacological treatment which is based on high potent statins (atorvastatin, rosuvastatin) with or without ezetimibe, fibrates in case of hypertriglyceridemia, and if needed PCSK-9 inhibitors.

Key words: insulin resistance, dyslipidemia in diabetes, diabetes, cardiovascular risk

3.UVOD

Dijabetes tipa 2 (DMT2) je kronična metabolička bolest koju karakterizira hiperglikemija, ali i poremećaji metabolizma lipida i proteina.(1)

Dijabetes je veliki javnozdravstveni problem koji pogađa preko 5 % stanovništva. (1)

Uzrokuju ga dva fiziološka defekta: otpornost na djelovanje inzulina i nedostatak lučenja inzulina. U ranoj fazi bolesti β stanice luče dovoljno inzulina da kompenziraju inzulinsku rezistenciju na ciljnim organima i održavaju normalnu razinu glukoze u plazmi. Pacijenti razvijaju dijabetes kada dolazi do značajnog zatajenja β stanica gušterače. (1)

Bolesnici s DMT2 imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (KVB), a dislipidemija se smatra ključnim markerom ovog povećanog rizika. Najvažnije promjene u lipidnom profilu kod dijabetesa su: hipertrigliceridemija, smanjene koncentracije lipoproteina visoke gustoće (HDL) i pomak u distribuciji lipoproteina niske gustoće(LDL) prema malim česticama bogatim trigliceridima (sdLDL).(2)

Šećerna bolest se smatra stanjem ubrzane ateroskleroze. S obzirom na pritajen tijek nerijetko su već u trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti razvijene makrovaskularne komplikacije. Izuzetno je važno pravodobno dijagnosticirati i liječiti šećernu bolest s ciljem ne samo kontrole glikemije već i svih pridruženih čimbenika KV rizika , uključujući arterijsku hipertenziju i dislipidemiju .(3)

Od presudne su važnosti nefarmakološke mjere i promjena stila života s ciljem redukcije tjelesne mase s obzirom da je gotovo 90 % osoba sa (DMT2) preuhranjeno ili pretilo.(3)

Sniženje razine LDL-a prvi je prioritet u liječenju dijabetičke dislipidemije. Statini su prvi lijek izbora zatim ezetimib , pa fenofibrati i na kraju nova klasa lijekova inhibitori proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) (4)

4. INZULINSKA REZISTENCIJA I ŠEĆERNA BOLEST

4.1 Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija (IR) se definira kao niska osjetljivost stanica na inzulin. U stanju normalne inzulinske osjetljivosti, inzulin omogućuje snižavanje razine glukoze u krvi. (5) Način na koji se to ostvaruje je putem vezivanja inzulina na njegov receptor na staničnoj membrani. (6)

Inzulinski receptor sastoji se od četiri odvojene podjedinice, koje se drže na okupu disulfidnim vezama. Dvije alfa -podjedinice smještene su izvan stanične membrane, a dvije beta-podjedinice prodiru kroz membranu i ulaze u staničnu citoplazmu. (7)

Aktivacija receptora uzrokuje fosforilaciju brojnih unutarstaničnih proteina, među kojima su najbolje istraženi inzulinski receptorski supstrati (IRS), koji posreduju specifične učinke inzulina u pojedinim tkivima. (7)

Inzulin je najsnažniji anabolički hormon u našem organizmu koji regulira metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina, hormona rasta, diferencijaciju stanica i endotel krvne žile. (8)

Nedostatak inzulina je posljedica:

1. smanjenog lučenja inzulina iz beta stanica,
2. poremećenog inzulinskog odgovora u ciljnim tkivima
3. inzulinski antagonisti oštećuju inzulinske receptore ili signalizaciju. (9)

IR je zapravo nesposobnost ciljnih tkiva da adekvatno iskorištavaju glukozu iz krvi u svojim stanicama i tako potisnu endogenu proizvodnju glukoze i lipolizu, kao i da aktivno stimuliraju sintezu glikogena. (10)

Patogeneza DMT2 se bazira na neadekvatnoj sposobnosti beta stanica gušterače da održe adekvatnu hiperinzulinemiju potrebnu za kompenzaciju inzulinske rezistencije. (11)

Metaboličke posljedice IR mogu rezultirati nekoliko metabolički i klinički povezanih stanja poput: hiperglikemije, hipertenzije dislipidemije, hiperuricemije, povišenim upalnim markerima, endotelnom disfunkcijom. (12)

Patološka rezistencija na inzulin se u osnovi razvija se kroz dinamične i kompleksne interakcije genotipa i načina života, koji označava sjedilački način života prije svega uz nedostatak tjelovježbe i prekomjerni unos hrane.(7)

Prirođeni čimbenici uključuju: mutacije gena za inzulinski receptor, transportere glukoze i signalne proteine, protutijela na inzulinski receptor, kao i brojna druga, do sada neidentificirana stanja.(8) Mutacije u inzulinskoj signalnoj kaskadi mogu uzrokovati genetske oblike IR, kao što su: Rabson-Mendenhallov sindrom, lipodistrofija, miotonička distrofija, inzulinska rezistencija tipa A itd.(13)

Novija istraživanja pokazuju da pretili ljudi imaju manje inzulinskih receptora, ali ipak glavčina IR uzrokovana je poremećajima u signalizacijskim putevima.(7) Inzulin je snažan inhibitor lipolize i sputava oslobađanje slobodnih masnih kiselina iz adipocita. (14) U pacijenata koji boluju od IR adipociti stvaraju brojne citokine, hormone i slobodne masne kiseline što mijenja djelovanje inzulina.(15)

Napredovanje IR može dovesti do metaboličkog sindroma, nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) i DMT2.(12)

4.2. Šećerna bolest tipa 2

Dijabetes melitus (DM) je kronični metabolički poremećaj karakteriziran dugotrajnom hiperglikemijom. Nastaje kao posljedica otpornosti na periferno djelovanje inzulina, poremećenog izlučivanja inzulina ili oboje.(16) Tijekom posljednjih trideset godina , broj ljudi s DM se udvostručio na globalnoj razini, što ga čini jednim od najvažnijih javnozdravstvenih problema. (17)

Najznačajniji razlog za tu pojavu je promjena načina života koju obilježava veći unos visokokalorične hrane i smanjena tjelesna aktivnost (18).

- Rizični čimbenici

Osim genski čimbenika , ostali predisponirajući čimbenici za pojavu bolesti su : intrauterini utjecaji, porođajna težina, spolni hormoni (snižene razine testosterona u muškaraca i povišene razine androgena u žena), IR, kava, pušenje, alkohol. (19)

- Epidemiologija i klinička prezentacija šećerne bolesti

U Republici Hrvatskoj pretpostavlja se da od DMT2 boluje oko 417 000 ljudi , od ovog broja 42% je neotkrivenih i nemaju postavljenu dijagnozu DMT2. (14) Mnogi pacijenti s DMT2 su asimptomatski jer bolest ima podmukao i pritajen tijek i upravo zbog toga dijagnoza se nerijetko postavlja tek kad se razviju komplikacije dijabetesa. Klasični simptomi su: poliurija , polidipisija , polifagija , umor, a drugi simptomi koji mogu upućivati na hiperglikemiju su: zamagljen vid, parestezije , te se 16 % prezentira infekcijom.(20)

- Dijagnostika šećerne bolesti tipa 2

Test oralnog opterećenja glukozom (OGGT) je i nadalje zlatni standard u dijagnostici šećerne bolesti, provodi se da se u uzorku krvi (pune krvi ili plazme) na tašte odredi vrijednost glukoze u krvi. Dva sata nakon oralnog opterećenja sa 75 g glukoze otopljene u vodi ponovo odredi vrijednost glukoze u krvi (19). Osim OGGT-a kao dijagnostički kriterij se može koristiti glikirani hemoglobin (HbA1c) te glikemija natašte preko 7,0 mmol/L ili slučajno izmjerena glikemija preko 11,0 mmol/L.

1.1 Tablica: Kriterij za dijagnostiku šećerne bolesti. Prema : ADA.(21)

Glukoza na tašte $\geq 7,0$ mmol/L	ILI
Vrijednost glukoze nakon 2h tijekom OGGT $\geq 11,1$ mmol/L	ILI
HbA1c $\geq 6,5\%$	ILI
Pacijent s klasičnim simptomima hiperglikemije ili kliničkom slikom hiperglikemične krize , slučajno izmjerena vrijednost $\geq 11,0$ mmol/L	

HbA1c treba mjeriti u svih dijabetičara, kako u početku bolesti radi procjene stanja dijabetesa tako i tijekom daljnjeg života radi procjene uspjeha liječenja. Pomoću HbA1c moguće je validirati vrijednost glukoze u zadnja tri mjeseca.(22)

Uz HbA1c potrebno je mjeriti glukozu u plazmi natašte, glukozu u plazmi postpradijalno jer s HbA1c čine glukotrijadu na temelju koje se radi procjena liječenja. (22)

- Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Samozbrinjavanje šećerne bolesti obuhvaća: dijabetičku prehranu, provođenje svakodnevne tjelesne aktivnosti te samokontrolu razine glukoze u krvi.

Lijekovi koji se danas koriste u liječenju DMT2 mogu se podijeliti u tri osnovne skupine:

1. β -citolotropni lijekovi (skupina lijekova koja stimulira β -stanice na lučenje inzulina),
2. ne β -citolotropni lijekovi
3. inzulinski pripravci.

Osnovne skupine oralnih lijekova za regulaciju glikemije uključuju: derivati sulfonilureje, bigvanidi, inhibitori alfa-glukozidaze, tiazolidindioni ili glitazoni, derivati benzojeve kisleline odnosno glinidi, inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori), agonisti glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1 agonisti) te inhibitori kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT-2 inhibitori).

Metformin je zlatni standard u liječenju DMT2, pripadnik skupine bigvanida . On svojim učinkom inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu te na taj način inhibira stvaranje glukoze u jetri . Djeluje i u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem ulaska i iskorištenja glukoze u perifernoj stanici te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu. (23)

5.SERUMSKI LIPIDI

Lipidi plazme su kompleksi, koji su netopljivi u vodi, a vežu se s apolipoproteinima kako bi mogli cirkulirati u plazmi. Apolipoproteini omogućuju vezanje lipoproteina za specifične receptore te su važni za metabolizam lipida. (24)

Lipoproteini plazme su globularne čestice, služe za prijenos krvlju vitamina topljivih u mastima i lipida. One se međusobno razlikuju po sadržaju triaciglicerola, esterificiranog i neesterificiranog kolesterola, fosfolipida i proteina, te se pomoću ultracentrifuge lipoproteini plazme dijele u šest glavnih skupina:

1. hilomikroni
2. lipoproteini vrlo niske gustoće VLDL
3. lipoproteini niske gustoće LDL
4. lipoproteini srednje gustoće IDL
5. lipoproteini visoke gustoće HDL
6. Lp(a) lipoproteini. (24)

LDL karakterizira visok udio kolesterola, dok su hilomikroni najveći i najbogatiji trigliceridima, a HDL čestice obiluju fosfolipidima. Niske koncentracije HDL i visoke koncentracije LDL povezane su s visokim stupnjem rizika od moždanog i srčanog udara, ateroskleroze te visokog krvnog tlaka. (24)

VLDL sintetizira i izlučuje jetra, glavni su izvor energije u organizmu izloženom gladovanju. Nakon što se VLDL sintetizira u lumen endoplazmatskog retikuluma transportira se u Golgijev aparat gdje prolazi brojne modifikacije. (25) Kad se potroši dio triglicerida u VLDL-u, on prelazi u IDL, koji ima veću koncentraciju kolesterola, daljnom potrošnjom triglicerida nastaju LDL. (26)

Prekomjerna stvaranje VLDL1 čini središte problema dislipidemije povezane sa DM2 i metaboličkim sindromom. (24)

Inzulin u zdravih osoba inhibira sintezu VLDL čestica tako što povećava razgradnju apo B i smanjuje ekspresiju MTP-a (eng. Microsomal triglyceride protein). (24).

LDL.- sadrži 70 %kolesterola i smatra se njegovim glavnim prijenosnikom do različitih tkiva. Uklanja se iz krvotoka većinom putem specifičnih LDL receptora u hepatocitima, a preostali 20% se uklanja makrofazima i glatkim mišićnim stanicama.(25)

Kod ozljede endotela krvnih žila, LDL ostaje „ zarobljen“ u intimi arterije jer glikoaminoglikan ima visok afinitet za apoB. To se smatra prvim korakom u razvoju arteroskleroze.(27)

HDL na nekoliko načina sudjeluje u sprječavanju nastajanja arterosklerotskog plaka. Prvenstveno njihova zadaća je da prenose višak kolesterola od perifernog tkiva do jetre. Uz to ima antitrombotski , protuupalni i antioksidativni učinak.(28) Stoga se HDL kolesterol smatra „ dobrim kolesterolom“.(28)

6. DISLIPIDEMIJA U INZULINSKOJ REZISTENCIJI I ŠEĆERNOJ BOLESTI

DMT2 je kronična bolest sa visokom prevalencijom, koja je karakterizirana hiperglikemijom, ali i poremećajima u metabolizmu lipida i proteina. (29) Kod DMT2 abnormalnosti lipida su vrlo česte i povezane su s povećanim rizikom od KVB.(30) Stoga se dislipidemija smatra čimbenikom rizika koji bi trebao biti rano prepoznat i liječen.(31) Izuzetno je česta prisutnost dislipidemije kod oboljelih od DMT2 i pogađa 70% pacijenata.(31) Danas je poznato da lipidni poremećaji imaju ogroman aterogeni potencijal i da njihova korekcija predstavlja prvi korak u borbi za redukciju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.(32)

Smatra se da je IR glavni pokretač dijabetičke dislipidemije (33) Kompenzacijska hiperinzulinemija koja se povezuje s IR također doprinosi patogenezi dislipidemije(34)

Inzulin je ključni hormon u regulaciji metabolizma lipida, djeluje kao inhibitor lipaze , potiče skladištenje triacilglicerola u adipocitima i smanjuje lučenje cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva koji su supstrati za VLDL. Inzulin potiče uklanjanje LDL-a povećanjem ekspresije i aktivnosti LDL receptora. (31) Defekt u djelovanju inzulina i hiperglikemija mogu dovesti do promjena u lipoproteinima plazme u bolesnika s dijabetesom.(35)

Nekoliko čimbenika je odgovorno za dijabetičku dislipidemiju :

1. učinci inzulina na proizvodnju apoproteina u jetri
2. regulacija lipoprotein lipaze (LPL)
3. periferno djelovanje inzulina na masno tkivo i mišiće. (36)

Osnovne karakteristike dijabetičke dislipidemije su:

1. Visoka koncentracija triglicerida u plazmi (hipertrigliceridemija)
2. Smanjena koncentracija HDL
3. Povećana koncentracija sdLDL. (31)

Ove komponente zajedno čine aterogenu lipidnu trijadu.(36)

Abnormalnosti lipoproteina kod DMT2 mogu se podijeliti na kvantitativne i kvalitativne. Kvantitativne promjene uključuju povećanu razinu triglicerida i smanjenu razinu HDL-kolesterola. Kvalitativne promjene uključuju povećanje sdLDL.(32) Ove promijene

imaju proaterogeni potencijal tako da se ovaj oblik dislipidemije definira kao aterogena dislipidemija.(34)

6.1 VLDL- KOLESTEROL I HIPERTRIGLICERIDEMIJA

Hipertrigliceridemija je najčešća abnormalnost serumskih lipida u dijabetičkoj populaciji .(37) Ona nastaje kao posljedica IR.(38) Inzulin regulira koncentraciju VLDL u serumu inhibiranjem proizvodnje VLDL u jetri i stimuliranjem uklanjanja VLDL aktivacijom LPL. Pokazalo se da inzulin igra ulogu u gotovo svim koracima stvaranja i izlučivanja VLDL-a. On inhibira transkripciju Mttp, gena koji kodira mikrosom transfer protein (MTP), ključnog enzima uključenog u stvaranje VLDL-a.(38)

Dva čimbenika mogu povećati proizvodnju VLDL u jetri :

1. Povratak više masnih kiselina zbog pojačanog djelovanja lipaze osjetljive na hormone (HSL) u masnom tkivu
2. Djelovanje inzulina izravno na sintezu apoB.(39)

Pri IR dolazi do pojačane lipolize i povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina. Slobodne masne kiseline transportiraju se do jetre, gdje stimuliraju sintezu lipoproteinski čestica bogatih trigliceridima VLDL1 i povećano se izlučuje apoB. (39) Kad su jetreni trigliceridi povećani , razgradnja apoB je smanjena , a proizvodnja VLDL olakšana .(38) IR potiskuje razgradnju apoB posredovanu fosfoinozolidom(PI) 3-kinazom i pojačava djelovanje (MTP), faktora koji ograničava brzinu okupljanja VLDL.(38) Kod DMT2, povećan unos slobodnih masnih kiselina u jetru , smanjena degradacija apoB i pojačana ekspresija MTP mogu povećati proizvodnju VLDL u jetri.(37) Što je duže jetra izložena stanju kronične hiperinzulinemije, to će biti veća sinteza VLDL čestica (39)

Povećana ekspresija apolipoproteina CIII u dijabetesu dovodi do smanjene aktivnosti LPL što rezultira usporenim katabolizmom VLDL čestica.(30) Budući da je inzulin aktivator LPL-a, nedostatak inzulina smanjuje također aktivnost LPL-a, enzima koji ograničava brzinu katabolizma lipoproteina bogatih TG kao što su IDL i VLDL.(40)

Prekomjerna proizvodnja VLDL1 čestica smatra se središnjom abnormalnošću lipoproteina koja karakterizira dijabetičku dislipidemiju i koja potiče stvaranje sdLDL

čestica i smanjenu razinu HDL-kolesterola.(38) Povišene razine velikih čestica VLDL inicira slijed događaja koji dovodi do stvaranja malih gustih LDL vrsta, zbog čega se VLDL čestice prikazuju kao potencijalnog krivca za dislipidemiju (38)

6.2 NISKI HDL-KOLESTEROL

Hipertrigliceridemija je najčešća neuravnoteženost lipida kod IR i prvenstveno je posljedica povećanog stvaranja čestica vrlo niske gustoće VLDL.(40) Lipoproteini bogati TG utječu na metabolizam HDL-a na najmanje dva važna načina:

1. točka interakcije je posredovanjem lipolitičkim enzimom LPL
2. preko kolesterol ester transfernog enzima (CETP).(41)

U stanju hipertigliceridemije aktivnost (CETP) raste. Ovaj enzim vrši tranziciju triglicerida sa lipoproteinskim česticama bogatim trigliceridima na HDL i LDL čestice u zamjenu za kolesterol. Na ovaj način HDL i LDL bivaju bogate trigliceridima odnosno imaju manji sadržaj kolesterola.(30)Uslijed zamijene estera kolesterola za trigliceride , HDL čestice postaju manje i gušće, dolazi do promjena odnosa lipidnih komponenata u jezgri , što posljedično dovodi do konformacijski promjena i gubitka antiaterogenih svojstava HDL čestica.(30) HDL siromašan lipidima ima smanjen afinitet za apoA-1(glavna apolipoproteinska komponenta HDL-a), on se filtrira u glomerulu i razgrađuje u bubrezima.(41) Takav HDL podliježe ubrzanom kataboliziranju, postaje supstrat za hepatičku lipazu ili LPL čime se objašnjava niska razina plazmatskog HDL-a.(42) HDL pokazuje kardioprotektivne učinke kao što su : antioksidativno , protuupalno i vazodilatatorno djelovanje(30).

Osim toga pokazalo se kako je HDL kod DMT2 manje učinkovit u promicanju sinteze NO.(38) Dakle, obogaćivanje TG u kombinaciji s posredovanom lipolizom HDL-a vjerojatno doprinosi ubrzanom razvoju ateroskleroze koja je karakteristična za IR.(41)

HDL čestice zbog promjena u biološkoj aktivnosti gube na svom antiaterogenom potencijalu i prelaze u takozvane „disfunkcionalne HDL čestice „(42)

Prema mnogim istraživanjima HDL lipoproteinske čestice koje nastaju u DMT2 najviše pridonose povećanom riziku za KVB (42)

S obzirom da HDL-ovi imaju sposobnost povećanja preuzimanja glukoze u skeletnim mišićima i stimulirati lučenje inzulina iz beta stanica gušterače, onda ne čudi što niska koncentracija HDL-a kod DMT2 također može doprinijeti pogoršanju kontrole dijabetesa. Niska koncentracija HDL-a ne može biti samo posljedica dijabetesa i pridonijeti povećanom kardiovaskularnom riziku kod dijabetičara, već može rezultirati i pogoršanjem kontrole glikemije u osoba s dijabetesom.(43)

6.3.POVIŠENI LDL KOLESTEROL TE MALE GUSTE LDL ČESTICE

Lipoproteini niske gustoće (LDL) imaju ključnu ulogu u razvoju i napredovanju ateroskleroze i KVB.(44)

LDL su sferične čestice, promjera 22-29nm, sastavljene od jezgre od esterificiranog kolesterola i triglicerida. Svaka LDL čestica ima jednu apo B molekulu, koju prepoznaju LDL receptori koji čiste LDL iz plazme. LDL su čestice koje se razlikuju po veličini, gustoći , kemijskom sastavu i aterogenosti.(45)

Djelovanjem (CETP) dolazi do prijenosa triglicerida u suprotnom smjeru tako da LDL osiromašeni kolesterolskim esterima postaju bogati trigliceridima. Čestice LDL-a bogatog TG-om su poželjan supstrat za jetrenu lipazu. Djelovanjem hepatične i lipoproteinske lipaze, trigliceridima bogate LDL čestice, transformiraju se u male, guste LDL čestice.(34)

sdLDL čestice smatraju se proaterogenijima od velikih LDL čestica iz više razloga. One imaju smanjen afinitet za LDL receptor što rezultira produljenim vremenskim razdobljem u cirkulaciji. Osim toga , ove male čestice lakše ulaze u arterijsku stijenu od velikih čestica, a zatim se jače vežu na intraarterijske proteoglikane.,koji ih zarobljavaju u arterijskoj stijenci. Konačno, sdLDL čestice su osjetljivije na oksidaciju, što bih moglo rezultirati pojačanim unosom od strane makrofaga.(46) Iako su ovo nalazi in vitro oni podupiru koncept da sdLDL doprinosi oštećenju arterija u bolesnika s karakterističnom dislipidemijom povezanom s DMT2.(47)

Čini se da je stvaranje sdLDL pogodnije u prisutnosti IR i hipertrigliceridemije.(34) Nedavna studije pokazala da su koncentracije sdLDL bolji marker za procjenu koronarne bolesti srca od ukupnog LDL.(45)

SdLDL čestice vrlo lako podliježu procesima oksidativne modifikacije i glikolizacije. Oksidacija rezultira stvaranjem epitopa specifični za oksidaciju na LDL česticama koji induciraju imunološki odgovor i upalu.(45) Oksidirani LDL ima aterogeno djelovanje na vaskularnu stijenku uključujući stimulaciju stvaranja pjenasti stanica i aktivaciju upale.(46) Ove čestice oksidativno izmijenjene lakše prolaze endotel krvnih žila i bivaju preuzete putem „scavenger receptore“ ili receptora hvatača od strane makrofaga. Makrofazi na ovaj način postaju bogati kolesterolom i prelaze u tzv. pjenaste stanice koje su jedan od glavnih faktora u patogenezi ateroskleroze.(30) Pjenaste stanice prolaze kroz apoptozu i formiraju nekrotičnu jezgru. Akumulacija apoptotičkih pjenastih stanica i kristala kolesterola dovodi do stvaranja aterosklerotskih lezija. (48)

Treća aterogena modifikacija LDL je desialilacija , ona povećava afinitet sdLDL čestica prema proteoglikanima u arterijskoj stijenci . Kao rezultat toga, desijalizirani sdLDL ima produljeno vrijeme boravka u subendotelnom prostoru gdje može doprinijeti skladištenju lipida i razvoju plaka arteroskleroze.(49)

Ove promjene i prisutnost sdLDL čestice, doprinosi ubrzanom aterosklerozi čak i u stanju predijabetesa.(34)

7. DIJABETIČKA DISLIPIDEMIJA I KARDIOVASKULARNA BOLEST

KVB je kronična nezarazna bolest i jedan od najvažnijih uzorka smrti i invaliditeta. (49)

Ateroskleroza je glavna makrovaskularna komplikacija dijabetesa i primarni temeljni uzrok KVB koja predstavlja veliki teret za zdravstveni sustav. Dijabetes je povezan s ubrzanom aterosklerozom koja dovodi do široko rasprostranjenih vaskularnih lezija uključujući :KVB koje su glavni uzrok prerane smrti kod dijabetesa, koronarne arterijske bolesti, cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti.(49)

U Framinghamskoj studiji , angina pektoris, infarkt miokarda i iznenadna smrt bili su dva puta češći u dijabetičara u usporedbi s nedijabetičarima.(50)

Dislipidemija u bolesnika s DMT2 predstavlja dodatni rizik za razvoj štetnih posljedica za bolesnike s KVB.(51)

Važno je prevenirati rizične čimbenike poput dislipidemije kako bi se smanjile stope komplikacija povezanih s dijabetesom.(52)

ATP kao gorivo za miokard nastaje oksidacijom masnih kiselina. Tijekom ozljede srce prelazi s korištenja masnih kiselina kao energetske supstrate prema glukozu . Ta je metabolička fleksibilnost narušena kod IR gdje su masne kiseline jedini izvor goriva. Ovaj pomak rezultira povećanjem unosa i nakupljanjem lipida u srcu uzrokujući lipotoksičnost.(53)

Nejasno je da li samo jedna komponenta koja posreduje veći dio rizika ili je kombinacija poremećaja lipida odgovorna za prekomjerni kardiovaskularni rizik.(54)

Dislipidemija kod dijabetesa je stanje koje uključuje: niske razine HDL-a, hipertrigliceridemiju i povećane razine sdLDL-a.(52) S takvim lipoproteinima modificiranim oksidacijom i glikozilacijom dolazi do razvoja ateroskleroze. Ovo je stanje povezano s povećanom smrtnošću u bolesnika s dijabetesom i s većim kardiovaskularnim rizikom.(55)

Nedavna istraživanja sugeriraju da je nizak HDL kolesterol neovisan čimbenik ne samo za KVB već i za razvoj samog dijabetesa. Ove promjene i prisutnost sdLDL čestica, vjerojatno doprinosi aterosklerozi čak i u stanju predijabetesa. (34)

Ateroskleroza je upalna bolest koja se pojavljuje na mjestima endotelne ozljede. Monociti koji su prošli kroz endotel diferenciraju se u makrofage koji endocitiraju sdLDL čestice. To dovodi do razvoja makrofaga prepunim lipidima i nastanka pjenastih stanica , koje tvore masne pruge na stijenci arterija i pojačavaju upalni odgovor izlučivanjem faktora rasta i citokina.(54)

U mnogim intervencijskim studijama pokazalo se da su smanjenje LDL kolesterola i triglicerida te povećanje HDL kolesterola učinkovita u smanjenju makrovaskularnih bolesti i smrtnosti u DMT2.(55)

Terapijske strategije uključuju: promjenu načina života, kontrolu glukoze i specifičnu terapiju za sniženje lipida.(54)

8. LIJEČENJE DIJABETIČKE DISLIPIDEMIJE

Liječenje dijabetičke dislipidemije neophodno je zbog njezinog utjecaja na KVB, koje su vodeći uzrok smrti u bolesnika s dijabetesom.(56)

Za liječenje dijabetičke dislipidemije preporučuje se pristup u tri koraka.

1. treba savjetovati promjenu prehrane i načina života , uključujući smanjen unos kolesterola , masti .
2. dobru kontrolu glikemije treba postići dijetom i hipoglikemijskim lijekovima
3. treba koristiti lijekove za snižavanje lipida .(57)

Početnim koracima u liječenju dijabetičke dislipidemija smatraju se promjene u načinu života ,uključujući prehranu (ograničenje kalorija radi gubitka težine , smanjenje ugljikohidrata i izbjegavanje slatke hrane i pića , masti i alkohola koji pogoršavaju hipertrigliceridemiju) kao i povećanje aerobne tjelovježbe.(53) Gubitak težine i povećana tjelesna aktivnost (barem 30 minuta fizičke aktivnosti na dan)dovest će do smanjenja triglicerida i povećanja razine HDL kolesterola te također do umjerenog snižavanja razine LDL kolesterola.(58)

U liječenju kardiovaskularnih bolesti potrebno je ograničiti unos masnoća bogatih zasićenim masnim kiselinama (meso , maslac) i transmasnih kiselina (pržena hrana, pekarski proizvodi). Prednost u prehrani treba dati proizvodima bogatim omega 3-masnim kiselinama (riba, orašasti plodovi) i uljima bogatim nezasićenim masnom kiselinama (maslinovo). Prehranu treba obogatiti kvalitetnim izvorima proteina,(svježi sir , bjelanjci), smanjiti unos soli (ne dosoljavanje gotove hrane), povećati unos voća i povrća .(59)

Međutim, najčešće je potrebna farmakoterapija za snižavanje lipida za uspješnu normalizaciju dijabetičke dislipidemije.(56). Početna farmakološka terapija trebala bi biti uporaba statina .(58) Inhibitori apsorpcije kolesterola.(smola, niacin ili fenofibrati)mogu se pridodati farmakoterapiji ukoliko je potrebno postizanje normalnih vrijednosti LDL-a ili u slučaju netolerancije na statine .(58) Fibrati su učinkovitiji od niacina u snižavanju razine triglicerida , ali niacin povećava razinu HDL-a znatno više nego fibrati. (60)

Noviji antihyperglikemijski lijekovi poput SGLT-2 i agonisti GLP-1 dokazano smanjuju kardiovaskularni morbiditet i smrtnost. Poboljšana kontrola glikemije može sniziti razinu triglicerida , također može uzrokovati povoljnu promjenu u sastavu LDL-a.(58)

8.1 SMJERNICE U LIJEČENJU DIJABETIČKE DISLIPIDEMIJE

Nove smjernice u liječenju dislipidemije, izdane 2019., imaju važnu ulogu u razumijevanju i kliničkom shvaćanju dislipidemije. Ono što je označilo najveći korak naprijed jeste shvaćanje kako vrijednosti LDL-a ne mogu bit preniske te da regulacija i snižavanje vrijednosti LDL-a ima višestruko kliničko značenje i korist. (61)

Pacijenti se dijele u kategorije prema procijenjenom kardiovaskularnom riziku. Kardiovaskularni rizik se procjene na temelju SCORE tablica, koje našu zemlju i dalje svrstavaju u zemlju visokog kardiovaskularnog rizika. Kardiovaskularni rizik u sklopu SCORE tablica uključuje nekoliko podataka: spol, dob, pušački status, vrijednost krvnog tlaka i vrijednosti ukupnog kolesterola. Ovako određen kardiovaskularni rizik ima kliničko značenje jer procjenjuje desetogodišnji kumulativni kardiovaskularni rizik za prvi fatalni događaj kod svakog pacijenta.

Ono što je također značajno jest stav prema bolesnicima koji boluju od DMT2 tj. stroži kriteriji te prelazak u niže kategorije dijela bolesnika.(61)

Pacijenti se dijele u kategorije prema procijenjenom SCORE rezultatu dijele u:

1. vrlo visoki rizik (SCORE vrijednost ≥ 10 %) uključuje : aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest koja je dokazana kliničkom ili slikovnom metodom, šećernom bolešću dugog trajanja > 20 godina i teškom kroničnom bubrežnom bolesti.
2. visoki rizik (SCORE vrijednost 5-9 %) jesu bolesnici s : povišenim jednim čimbenikom rizika (npr. ukupni kolesterol > 8 mmol/L, tlak $\geq 180/110$ mmHg, LDL $> 4,9$ mmol/L), šećerna bolest trajanja ≥ 10 godina i obiteljskom hiperkolesterolemijom.
3. umjereni rizik (SCORE vrijednost 1-4%) mlađi bolesnici sa šećernom bolesti trajanja < 10 godina i bez dodatni čimbenika rizika
4. nizak rizik (SCORE vrijednost < 1 %)

Smjernice ističu atherogenost lipoproteinski čestica koje sadržavaju ApoB tj. LDL-a i VLDL-a. Preporučuje se mjerenje: LDL-kolesterola (primarni lipidni cilj za probir, dijagnozu i liječenje), triglicerida i prema novim smjernica HDL kolesterola i ApoB u svrhu procjene rizika u osoba sa šećernom bolesti, pretilih ili u onih osoba s visokim trigliceridima(61). Osnovni princip u liječenju KVB uključuje promjene životnih navika, kontrolu arterijskog tlaka i snižavanje LDL-kolesterola zbog njegove ključne uloge u nastanku ateroskleroze.

Za razliku od smjernica iz 2016, nove smjernice razlikuju preporučene vrijednosti LDL-kolesterola za osobe s niskim i umjerenim rizikom,

Terapijski ciljevi lipidnog profila u osoba vrlo visokog rizika su HDL < 2,2 mmol/L i ApoB < 65 g/L, HDL < 2,6 mmol/L i ApoB < 80 mg/dL za osobe visokog rizika, HDL < 3,4 mmol/L i ApoB < 100 mg/dL za osobe umjerenog rizika.(61)

Tablica 2. Terapijski ciljevi LDL kolesterola iz smjernica ESC/EAS 2019. za liječenje dislipidemija (61)

Kategorija rizika	LDL kolesterol ciljevi
Bolesnici s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću koji dožive drugi kardiovaskularni događaj unutar 2 god. uz maksimalno podnošljivu terapiju statinima	<1.0 mmol/L
Vrlo visoki rizik	Smanjenje $\geq 50\%$ i <1,4 mmol/L
Visoki rizik	Smanjenje $\geq 50\%$ i <1,8 mmol/L
Umjereni rizik	<2.6 mmol/L
Niski rizik	<3.0 mmol/L

Smjernice iz 2019 ističu važnost snižavanja LDL-kolesterola po principu što niže, to bolje. Nije definirana donja granica LDL-kolesterola jer ne postoje dokazi za pojavu

komplikacija zbog „preniskog“ LDL-kolesterola. Smanjenjem LDL-kolesterola za svaki 1 mmol/L smanjit ćemo rizik od kardiovaskularnih komplikacija za oko 20 %.(61)

8.2. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Nefarmakološko liječenje uključuje zdravu prehranu, mršavljenje i tjelesnu aktivnost.(57)

American Diabetes Association (ADA) preporučuje mediteransku prehranu ili DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) prehranu.(57) Prvi korak je smanjenje konzumacije zasićenih masnih kiselina. Međutim postoji iznimka, stearinska kiselina koja ne povećava razinu LDL-kolesterola jer se ulaskom u krvotok brzo transformira u oleinsku kiselinu. Stearinska kiselina je komponenta kakao maslaca, pa tamna čokolada može biti opcija za one koji vole ovu deliciju.(62) Glavni predstavnik nezasićenih masnih kiselina je oleinska kiselina koja je prisutna u maslinovom ulju, suhom voću (orasi, bademi, lješnjaci) i avokadu. Njezino glavno djelovanje na profil lipida je smanjenje razine LDL-kolesterola bez utjecaja na razine HDL-kolesterola.(62) Orašasti plodovi, kikiriki, žitarice dobar su izvor nezasićenih masti, smanjuju kolesterol, krvni tlak i rizik od KVB-a i dijabetesa.(57) Omega 3 masne kiseline mogu se dobiti iz ribljeg ulja, a njihova konzumacija može smanjiti razinu triglicerida, krvni tlak, agregaciju trombocita i upalu.(62)

Većina osoba s DM2 ima prekomjernu težinu, a zdravlje tih osoba može se poboljšati gubitkom težine.(63) Promjene životnih navika (gubitak težine, prestanak pušenja, povećanje tjelesne aktivnosti) mogu povećati HDL kolesterol. (58)

Epidemiološki podaci pokazuju da samo 30 minuta dnevno tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta, uključujući brzo hodanje, smanjuje učestalost kardiovaskularnih događaja u muškaraca i žena. Redovita tjelovježba može usporiti napredovanje asimptomatske koronarne i periferne arterioskleroze (64). Smanjenje tjelesne težine za oko 5% poboljšava lipidni profil, IR i glikemiju. Gubitak težine smanjuje razinu triglicerida, podiže razinu HDL-kolesterola i može poboljšati krvni tlak.(57)

8.3 STATINI

Otkriće statina bilo je ključno otkriće u kardiovaskularnoj medicini.(65) Statini imaju za cilj smanjiti koncentraciju LDL zbog čega su oni kamen temeljac u liječenju dijabetičke dislipidemije (66) U bolesnika s dijabetesom, statini smanjuju kardiovaskularne događaje približno 20 % za svakih 1 mmol/L sniženja LDL-kolesterola.(67) Većina dostupnih podataka sugerira da su statini učinkoviti i sigurni lijekovi koji mogu maksimalno smanjiti razine LDL-a, uz paralelno smanjenje razine TG-a i skromno povećanje razine HDL-a.(68)

Statini inhibiraju 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktazu,.(65) Na taj način smanjuju biosintezu kolesterola u jetri i iscrpljuju zalihe kolesterola u hepatocitima. Hepatociti na to reagiraju tako što povećavaju ekspresiju LDL receptora na površini stanice u nastojanju da ubrzaju cirkulirajuću endocitozu LDL čestica za nadoknađivanje intracelularnog deficita kolesterola . Na kraju to rezultira smanjenjem broja cirkulirajućih LDL čestica (58). Iako je primarni učinak statina snižavanje LDL-a povećanjem regulacije LDL receptora , studije sugeriraju da statini snažno smanjuju apoB i sdLDL, dva važna čimbenika rizika kod dijabetičke dislipidemije (67)

Prema intezitetu snižavanja LDL-kolesterola razlikujemo terapiju statinom visokog inteziteta (atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20 -40 mg) koji postižu redukciju LDL-A od oko 50 % i terapiju umjerenog inteziteta (niže doze atorvastatina i rosuvastatina, simvastatina, fluvastatina) kojom se postiže redukcija oko 30 %.(61)

Ovi lijekovi imaju antiaterogene učinke koji su neovisni o lipidima . Ovi takozvani pleotropni učinci utječu na endotelnu funkciju , upalni proces i stabilnost plaka.(69)

Rabdomioliza je najvažnija nuspojava terapije statinima. Preporučuje se mjerenje kreatin kinaze (CK) prije uvođenja lijeka . Rutinsko praćenje CK nije nužno , osim pri pojavi simptoma kao npr. mialgije.(61)

Statini se nisu pokazali korisnima u bolesnika na hemodijalizi ili srčanim popuštanjem., te se ne bih smjeli koristiti kod trudnica.(61)

8.4 FIBRATI

Fibrati su derivati fibrinske kiseline i koriste se za liječenje poremećaja lipida više od 40 godina . Fibrati uključuju :bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat i fenofibrat Mehanizam djelovanja ostvaruje uglavnom kao sintetski ligand za receptore aktivirane proliferatorom peroksisoma (PPAR alpha)(70)

Aktivacija receptora uzrokuje nekoliko promjena u metabolizmu lipida , što uključuje : povećanje sinteze apo AI i apoAII koji su proteini za HDL čestice, smanjuje proizvodnju apoCIII fiziološki inhibitor LPL, povećanje ekspresije samog LPL što rezultira smanjenjem razine TG u krvotoku.(70) Terapija fibratima rezultira značajnim smanjenjem razine serumskih triglicerida za 30 do 50 % i povećanjem razine HDL-a za 2 do 20 %. Najnoviji lijekovi ove klase također su učinkoviti u snižavanju razine LDL-a. (71) Fibrati pospješuju pomak s malih, gustih LDL čestica na veće, koje su manje osjetljive na oksidaciju i posjeduju veći afinitet za LDL receptore.(72)

Ispitivanja su pokazala da agonisti PPAR α receptora smanjuju kardiovaskularni morbiditet u bolesnika s dijabetesom; progresija plaka se smanjuje a ima i protektivni učinak na dijabetičku nefropatiju i retinopatiju i smanjuje se rizik od amputacije. (73)

Agonisti PPAR α receptora indicirani su u bolesnika s dijabetesom koji imaju rezidualnu dislipidemiju (visoki trigliceridi i/ili nizak HDL) unatoč liječenju statinima, te u bolesnika prekomjerne tjelesne težine i onih koji imaju hipertrigliceridemiju (73)

Fibrati su općenito dobro podnošljivi lijekovi s malo nuspojava.(45)Najvažnija nuspojava je miozitis , koji se uglavnom opaža u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili kada se kombiniraju sa statinima.(71)

8.5 INHIBITORI APSORPCIJE KOLESTEROLA

Predstavnik ove skupine je ezetimib koji snažno i selektivno inhibira apsorpciju kolesterola u crijevima što u konačnici uzrokuje smanjenje LDL-kolesterola. (74) Ezetimib je koncentriran u crijevnim stanicama gdje inhibira apsorpciju kolesterola vezanjem na transporter sterola Niemann-Pick C1-Like.(67)

Klinička ispitivanja su pokazala da Ezetimib snižava LDL kolesterol i povisuje HDL kolesterol u ljudi.(74) Velika randomizirana ispitivanja objavljena 2005. primijetile su da osobe s DM-om koje su liječene kombinacijom statin /ezetimib imaju veće smanjenje LDL-kolesterola u usporedbi s liječenjem samim statinom. Ispitivanja su pokazala da je LDL-kolesterol niži uz kombinaciju statina s ezetimibom nego udvostručenje doze statina.

Ovi rezultati su uvršteni u smjernice koje stavljaju ezetimib na drugo mjesto nakon statina u terapiji za snižavanje lipida. (67)

Neupitno je da smanjenje kolesterola u plazmi putem prehrane i/ili lijekovima dovodi do smanjenja incidencije smrti od kardiovaskularnih događaja.(74)

8.6 INHIBITORI PROPROTEIN KONVERTAZE SUBTILIZIN/KEKSIN TIPA 9

PCSK9-inhibitori alirocumab i evolokumab vrlo su snažni lijekovi i mogu značajno smanjiti LDL-kolesterol kad se koriste kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinima(31) Oba su potpuno humanizirana monoklonska antitijela koja se mogu vezati do slobodnog enzima PCSK9. Ovaj enzim odgovoran je za razgradnju jetrenih LDL receptora, njegova inhibicija dovodi do pojačanog izlučivanja LDL-kolesterola u jetri i posljedično niže razine LDL-kolesterola u plazmi. (66)

Inhibitori PCSK9 indicirani su u bolesnika s aterosklerotksom kardiovaskularnom bolesti koji su na terapiji statinima sa ili bez ezetimiba.(31)

Pokazali su se vrlo učinkovitima u redukciji KV događaja u bolesnika vrlo visokog rizika. Osim što snizuju koncentraciju LDL-kolesterola za čak 60 % djeluju i na smanjenje

serumskog Lp(a). To je značajno s obzirom da je Lp(a) čimbenik rizika povezan s povećanom aterogenezom, trombozom i aortalnom stenozom.(61)

Šira uporaba alirocumab i evolokumab ostaje ograničena zbog svoje previsoke cijene. Međutim studije su dokazale da su inhibitori PCSK9 najučinkovitiji u snižavanju LDL-a čak i u odnosu na statine visokog intenziteta.(51)

9. ZAKLJUČAK

DMT2 je bolest koja dovodi do teških komplikacija, a sami bolesnici nisu skloni promjenama životnih navika. Većina oboljelih ima prisutnu i dijabetičku dislipidemiju, osobito oni s loše reguliranom šećernom bolešću. Bolesnici s DMT2 imaju visoki kardiovaskularni rizik, odnosno imaju veću šansu da u 10 godina dožive fatalan ili iznimno težak moždani udar, srčani udar te iznenadnu smrt. Ovi bolesnici imaju kraći životni vijek, imaju veći rizik razvoja trajnog invaliditeta (sljepoća, dijaliza, amputacija ekstremiteta), a samo liječenje komplikacija je iznimno izazovno za liječenje, ali i za cijeli zdravstveni sustav. IR je temeljni patofiziološki čimbenik razvoja karakteristične dijabetičke dislipidemije u šećernoj bolesti. Od svih lipoproteinskih čestica dominira prevaga malih gustih LDL čestica koje su značajno aterogenije od normalnih LDL-čestica te značajno povećavaju kardiovaskularni rizik. Upravo stoga u novim smjernicama u liječenju dislipidemije dodatno je snižena ciljna vrijednost LDL-kolesterola, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U samom liječenju, uz nefarmakološke mjere koje uključuju pravilnu prehranu i tjelesnu aktivnost, prednost imaju visokopotentni statini uz ezetimib te u slučaju potrebe PCSK-9 inhibitore.

10. ZAHVALE

Zahvale cijenjenom mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Bulumu na posvećenom vremenu, nesebičnom trudu, posvećenosti i kvalitetnim savjetima. Zahvaljujem Vam se što ste mi omogućili da pišem na ovu temu koja je jako zanimljiva i intrigantna.

Posebne zahvale idu mojoj majci Ankici i baki Marici (Seko) koje su bile nepresušan izvor emocionalne, moralne i duhovne potpore. Željela bih se zahvaliti i mojem ocu Anti na pozitivnom stavu i vjeri u mene. Tu su i moje sestre Antonija i Andrea koje su uvijek bile tu uz i za mene fizički i duhom.

Željela bih se zahvaliti i svojim prijateljicama i kolegama/ kolegicama koji su mi unatoč napornom učenju i nastavi uljepšali studentske dane, a nadam se i daljnju karijeru.

Zahvalila bih svim onim nastavnicima/ -icama koji su ne samo svojim prenošenjem znanja već trudom, radom i posvećenošću pružili osobni primjer i uzor kvalitetnog liječnika/ liječnica.

11. LITERATURA

1. Stefanović A, Zeljković A, Vekić J, Spasojević-Kalimanovska V, Jelić-Ivanović Z, Spasić S. Dyslipidemia in type 2 diabetes melitus. U Arhivu za farmaciju.2019; 69(5):338-348
2. Taylor SI. Deconstructing type 2 diabetes. *Cell*. 1999;97(1):9-12
3. Šimunič M. Kardiovaskularne komplikacije šećerne bolesti. PhD Thesis University of Rijeka. Faculty of Medicine. Department of Internal Medicine. 2020.
4. Moon YS, Kashyap ML. Pharmacologic treatment of type 2 diabetic dyslipidemia. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(12):1692-1713.
5. Stolar MW. Insulin resistance, diabetes, and the adipocyte. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59 Suppl 9:S3-S8.
6. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-S148.
7. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija.U: Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, ur.12 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012
8. Smirčić- Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus*. 2004;13(2):15-25
9. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. Published 2020 Aug 30.
10. Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*. 2021;125:154892
11. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118-127.
12. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance.2021 Nov 15. In:StatPearls (Internet).Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

13. Gosavi S, Sangamesh S, Ananda Rao A, Patel S, Hodigere VC. Insulin, Insulin Everywhere: A Rare Case Report of Rabson-Mendenhall Syndrome. *Cureus*. 2021;13(2):e13126. Published 2021 Feb 4.
14. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:476279.
15. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8152-8161.
16. Goyal R, Jialal I. Dijabetes melitus tipa 2. Treasure Island: StatPearls Publishing; siječanj 2022.
17. Lei Chen ,Dianna J. Magliano iPaul Z. Zimmet. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(4):228-36.
18. Dijabetes u Hrvatskoj i svijetu. Hrvatsko znanstveno-statistički časopis za 2014 godinu.(Internet) Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdrastvo;2015 (Pristupljeno 21.05.2022.)
19. Poljičanin T. Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix*. 2009;XV(80/8);82-88
20. Care in Diabetes. Diabetes American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care.2019;42(Suppl.1):S13-S28
21. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*. 2022;15(80/81):90-8
22. Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(17):354-395.
23. C, Cañizo-Gómez FJ del. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(17):354
24. Štraus B, Petrik J. Lipidi i lipoproteini. U: Čvorišćec D, Čepelak I, urednici. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str.141-7
25. Schroeter H, Williams RJ, Matin R, Iversen L, Rice-Evans CA. Phenolic antioxidants attenuate neuronal cell death following uptake of oxidized low-density lipoprotein. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(12):1222-1233.

26. Tiwari S, Siddiqi SA. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(5):1079-1086.
27. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis.* 2010;211(1):1-8.
28. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 2014;55(2):168-179
29. März W, Kleber ME, Scharnagl H, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(9):663-675.
30. Kane JP, Pullinger CR, Goldfine ID, Malloy MJ. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2021;61:21-27.
31. Thapa, SD, KC, SR, Gautam, S. i Gyawali, D. (2017.). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Patology of Nepal*, 7(2),1149-1154.
32. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes.* 2019;10(5):280-290.
33. Warraich HJ, Rana JS. Dyslipidemia in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol.* 2017;6(1):27-32. Published 2017 Feb 15.
34. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism.* 2014;63(12):1469-1479.
35. Miccoli R, Keyzer DD, Giuseppe Penno D, Stefano Del Prato D. Insulin resistance and lipid disorders. *Future Lipidol.* 2008 Dec 1;3(6):651–64
36. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):965-971.
37. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 2003;46(6):733-749.
38. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(9):771-782.
39. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs.* 2013;73(4):327-339.
40. Yanai H, Hirowatari Y, Yoshida H. Diabetic dyslipidemia: evaluation and mechanism. *Glob Health Med.* 2019;1(1):30-35.

41. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem.* 2003;36(6):421-429.
42. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes.* 1996;45 Suppl 3:S27-S30.
43. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(3):150-159.
44. Barter PJ. The causes and consequences of low levels of high density lipoproteins in patients with diabetes. *Diabetes Metab J.* 2011;35(2):101-106.
45. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1273042.
46. Sacks FM, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4525-4532.
47. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids.* 2010;45(10):907-914.
48. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1496-1504.
49. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors. *Biomedicines.* 2021;9(11):1602. Published 2021 Nov 3.
50. Kasetta JR, Skafar DF, Ram JL, Jacober SJ, Sowers JR. Cardiovascular disease in the diabetic woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1835-1838.
51. Warraich HJ, Rana JS. Diabetic Dyslipidemia: Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease and Implications of Newer Therapies. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(12):125. Published 2018 Oct 11.
52. Chen SC, Tseng CH. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(2-3):88-100.

53. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122. Published 2018 Aug 31.
54. Sugden M, Holness M. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: implications for atherogenesis and treatment. *Clin Lipidol*. 2011 Aug 1;6(4):401–11
55. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789.
56. Rodriguez V, Newman JD, Schwartzbard AZ. Towards more specific treatment for diabetic dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(4):307-312.
57. Garg A. Treatment of diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 1998;81(4A):47B-51B.
58. Haffner SM; American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S68-S71.
59. Upute-dijeta kod hiperlipidemije. Opća županijska bolnica Požega, gradska bolnica Pakrac odsjek za prehranu dijetetiku
60. Moon YS, Kashyap ML. Pharmacologic treatment of type 2 diabetic dyslipidemia. *Pharmacotherapy*. 2004;24(12):1692-1713.
61. Skorić, Boško. Što je novo u posljednjim smjernicama o liječenju dislipidemije Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu?. *Cardiologia Croatica* , 2021, 16.
62. Gravina CF, Bertolami M, Rodrigues GH. Dyslipidemia: evidence of efficacy of the pharmacological and non-pharmacological treatment in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2012;9(2):83-90.
63. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(2):184.
64. Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2003;5(4):299-307.
65. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):203-219.

66. Gupta M, Tummala R, Ghosh RK, et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):334-341.
67. Ng DS. Diabetic dyslipidemia: from evolving pathophysiological insight to emerging therapeutic targets. *Can J Diabetes*. 2013;37(5):319-326.
68. Wang SY, Hsieh MC, Tu ST, Chuang CS. New frontiers in the treatment of diabetic dyslipidemia. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(2-3):204-212.
69. Haffner SM. Statin therapy for the treatment of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):280-287.
70. Okopień B, Buldak L, Bóldys A. Fibrates in the management of atherogenic dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(12):913-921.
71. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(5):269-276.
72. Champan, M. John. Fibrates: a therapeutic review. *BJD& VD*, 2006. 6(1), 11-19.
73. Staels B, Maes M, Zambon A. Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(9):542-553.
74. van Heek M, Austin TM, Farley C, Cook JA, Tetzloff GG, Davis HR. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, normalizes combined dyslipidemia in obese hyperinsulinemic hamsters. *Diabetes*. 2001;50(6):1330-1335.

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime: Iva

Prezime: Bilješko

Datum rođenja: 05.02.1997.

Mjesto rođenja: Nova Bila, BiH

OBRAZOVANJE:

2017.-2022.: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2015.- 2017.: Sveučilište u Mostaru , Medicinski fakultet

2011.- 2015.: Srednja škola Novi Travnik, Novi Travnik, BiH

2003.- 2011.: Osnovna škola Novi Travnik, Novi Travnik, BiH

2003.- 2011.: Osnovna glazbena škola „Jakov Gotovac“, Novi Travnik, BiH- 6 razreda osnovne glazbene škole, smjer: klavir

AKTIVNOSTI:

2016.- 2017.: demonstratorica na katedri za Histologiju i Embriologiju, Medicinski fakultet Mostar

CERTIFIKATI:

2018.: Pasivni sudionik 14. „Croatian medical summit“ (CROSS)

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno korištenje engleskog jezika u govoru i pismu (B2)

Poznavanje rada na računalu (MS Office, Internet)

Osobine: odgovornost, upornost, timski rad, samostalnost u radu, komunikativnost, volja i želja za znanjem i napredovanjem