

Súčasný pohľad na patofyziologický a klinický význam podtried LDL – prehľad

P. Sabaka, M. Bendžala, A. Dukát

Súhrn

Triedu lipoproteínových častíc malej denzity (LDL) delíme podľa veľkosti na veľké, stredné a malé LDL častice. Podtrieda malých denzných LDL častíc (sdLDL) sa dostala do centra záujmu kvôli asociácii ich koncentrácie s tradičnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ako aj s rizikom koronárnych príhod a vzniku ischemickej choroby srdca. Ich úloha v patogenéze aterosklerózy a jej komplikácií vyplýva z ich odlišných biologických vlastností. Ich plazmatický polčas je výrazne predĺžený, ľahšie podliehajú oxidácii, sú retinované v intíme ciev, kde sa podieľajú na tvorbe penových buniek. Ich koncentrácia môže byť ovplyvnená jednak liečbou statínmi, jednak aj režimovými opatreniami, ako redukcia hmotnosti a pravidelná fyzická aktivita. Napriek tomu však postavenie ich stanovovania v klinickej medicíne zostáva len okrajové. Dôvodom je hlavne nedostatok dôkazov o tom, že ovplyvnenie sdLDL prináša klinický benefit bez ohľadu na celkovú koncentráciu LDL. Vysokú koncentráciu sdLDL ale môžeme predpokladať u pacientov s hypertriacylglycerolémiou, diabetes mellitus 2. typu, metabolickým syndrómom a abdominálnou obezitou ako aj s vysokým aterogénnym indexom plazmy. Takýto pacienti sú nositeľmi vysokého kardiovaskulárneho rizika a v ich liečbe sú na mieste režimové opatrenia, ako redukcia hmotnosti a pravidelná fyzická aktivita, ako aj dôsledný manažment tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

Kľúčové slová

podtriedy LDL – malé denzné LDL – kardiovaskulárne riziko

Summary

Current opinions on pathophysiologic and clinical role of LDL subfractions – a review. The low density lipoprotein (LDL) fraction is divided in subfractions of large, medium and small LDL particles according to their size. The subfractions of small dense LDL (sdLDL) is of particular interest because of its association with traditional cardiovascular risk factors, risk of coronary events and coronary heart disease. Their role in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications results from their distinctive biological properties. They possess significantly longer plasmatic half-life, are more prone to oxidation and are retained in the arterial wall where they participate in the formation of foam cells. Their concentration can be influenced by high dose statin therapy and also by lifestyle changes like weight loss and regular physical activity. Despite all this, their role in daily clinical practice remains only of marginal significance. The reason for this is a lack of evidence of benefits of treatment strategies focused on sdLDL reduction regardless of the total LDL concentration. A high concentration of sdLDL can be anticipated in patients with hypertriacylglycerolemia, diabetes mellitus, metabolic syndrome, abdominal obesity and high atherogenic index of plasma. These patients possess high cardiovascular risk and may significantly benefit from weight loss, regular physical activity and also from a strict management of traditional risk factors.

Keywords

LDL subfractions – small dense LDL – cardiovascular risk

PODTRIEDY LDL A ICH VZŤAH KU KARDIOVASKULÁRNEMU RIZIKU

Prvý jednoznačný dôkaz asociácie sérovej koncentrácie cholesterolu s rizikom kardiovaskulárnych príhod priniesla Framinghamská štúdia už v 60-tych rokoch minulého storočia [1]. Tieto poznatky viedli v nasledujúcich rokoch k vzostupu záujmu o štúdiu plazmatického cholesterolu, jeho metabolizmu a úlohe v patofyziológii kardiovaskulárnych chorôb. Po objavení lipoproteínov nízkej denzity (LDL) ako lipoproteínových častíc obsahujúcich prevažné množstvo plazmatického cholesterolu sa záujem preventív-

ných kardiológov sústredil najmä na túto lipoproteínovú triedu. Bola to opäť Framinghamská štúdia, v ktorej bolo sledované štatisticky významne zvýšené relatívne riziko rozvoja ischemickej choroby srdca u jedincov so zvýšenou koncentráciou LDL, pri čom sledovaná asociácia bola silnejšia než pri celkovej koncentrácii cholesterolu. Rovnaká biologická závislosť bola pozorovaná i v prípade rizika akútnych koronárnych príhod. Tento vzťah neskôr potvrdili i mnohé ďalšie prospektívne štúdie [2,3].

Výskum plazmatických lipoproteínov neskôr priniesol objav, že jednot-

livé lipoproteínové triedy nepredstavujú homogénnu entitu, ale sú ďalej deliteľné do podtried (alebo subfrakcií), ktoré majú rozdielne nielen fyzikálno-chemické, ale aj biologické vlastnosti. Gofman et al už v roku 1954 publikovali prácu, v ktorej prvýkrát poukázali na štruktúrnú diverzitu LDL [4]. V roku 1983 Ficher et al za pomoci ultracentrifugácie pozorovali dva vzorce rozdeľovania LDL častíc. Takzvaný monodisperzný typ bol charakteristický rozložením denzity LDL častíc v úzkom rozmedzí. Tento vzorec bol zastúpený u väčšiny skúmaných jedincov a prevažoval u nor-

motriacylglycerolemických zdravých dobrovoľníkov. Naopak u hypertriacylglycerolemických jedincov dominoval polydispersný vzorec rozdelenia LDL častíc. Tento bol podmienený prítomnosťou veľkej heterogenity LDL v zmysle veľkosti častíc a ich denzity. Ako sa neskôr preukázalo, za túto heterogenitu sú zodpovedné LDL častice o vysokej denzite, takzvané malé denzné LDL. Fischer et al taktiež prvýkrát opisali možnú asociáciu medzi prítomnosťou polydispersného fenotypu daného prítomnosťou malých denzných LDL častíc a kardiovaskulárnych chorôb [5]. Ako sa vyvíjali metodiky schopné deliť a stanoviť jednotlivé lipoproteínové podtriedy podľa denzity alebo veľkosti častíc, zistilo sa, že diverzita veľkostí a denzít LDL častíc u každého jedinca je generalizovaná, i keď rozsah tejto diverzity môže byť interindividuálne rozdielny. Krauss et al pomocou gradientovej elektroforézy rozdelili LDL triedu na tri podtriedy. LDL-I subfrakcia bola daná najnižšou denzitou, a to 1,025 – 1,034 g/ml, naopak LDL-III zahŕňala najmenšie častice o najväčšej hustote v rozmedzí denzít 1,044 – 1,060 g/ml. Tieto častice dostali podľa svojich fyzikálno-chemických vlastností názov malé denzné LDL (sdLDL). Podtrieda LDL- II zahŕňala častice o hustote medzi LDL-I a LDL-III. Na základe dominancie jednotlivých LDL subfrakcií Krauss et al zaviedli delenie na fenotyp A s dominanciou veľkých LDL častíc a fenotyp B s dominanciou malých denzných LDL. Nositelia týchto dvoch fenotypov predstavujú asi 90 % populácie, zvyšok tvoria nositelia, ktorých fenotyp distribúcie LDL sa označuje ako intermediárny a nedá sa u nich preukázať jednoznačná predomnancia ani malých ani veľkých LDL častíc [6]. Význam sdLDL ako rizikového faktora kardiovaskulárnych ochorení bol opakovane potvrdený vo viacerých prierezových i prospektívnych štúdiách. Austin et al dokázali trojnásobne zvýšené riziko nefatálneho akútneho infarktu myokardu u jedincov s prevahou sdLDL nezávisle od veku, pohlavia a BMI [7]. Silné dôkazy o tomto vzťahu priniesla quebecká kardiovas-

kulárna štúdia, ktorá ako prvá prospektívna štúdia dokázala vzťah medzi priemernou veľkosťou LDL častíc a rizikom rozvoja ischemickej choroby srdca, a to aj nezávisle od veku a BMI. Podľa tejto štúdie sú pacienti s priemernou veľkosťou LDL pod 26,05 nm (teda s vysokou koncentráciou sdLDL) nositeľmi viac ako 2,2-násobného rizika rozvoja ischemickej choroby srdca počas piatich rokov oproti pacientom s priemernou veľkosťou LDL nad túto hranicu [8]. Na zrejmu úlohu malých denzných LDL v patogenéze aterosklerózy a jej komplikácií poukázali aj mnohé neskoršie práce. Napríklad prierezová štúdia s využitím koronárnej angiografie preukázala asociáciu koncentrácie sdLDL s prítomnosťou aterosklerotických zmien nezávislú od veku, pohlavia, fajčenia a obvodu pásu [9]. Na druhej strane výsledky rozsiahlej prierezovej štúdie poukazujú na to, že sdLDL sú síce asociované so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych príhod, táto asociácia sa však vytráca po adjustácii na koncentráciu triacylglycerolu (TAG) [10]. V posledných rokoch však veľká prospektívna observačná štúdia priniesla závery, že priemerná veľkosť LDL častíc je nezávislým prediktorom nielen kardiovaskulárnej, ale aj celkovej mortality [11].

ATEROGENITA MALÝCH DENZNÝCH LDL

Aterogenita malých denzných LDL častíc vyplýva z ich odlišných biologických vlastností. Apoproteín B, ktorý je ligandom LDL receptora a je nevyhnutný pre vychytávanie LDL v cirkulácii, má u sdLDL pozmenenú štruktúru [12]. To podmieňuje následne ich nižšiu afinitu k LDL receptoru. Malé denzné LDL častice majú preto dlhší plazmatický polčas a sú výraznejšie odbúravane cestou nezávislou od LDL receptora [13]. To sa realizuje cestou makrofágov v intime ciev, čo vedie k vzniku penových buniek [14]. Malé denzné LDL vo vyššej miere podliehajú oxidácii a premene na oxidované LDL. To ďalej prispieva k ich zníženej afinite k LDL receptoru, zvýšenému plazmatickému polčasu, a teda aj vychytávaniu makrofágmi v cievnej

stene [12]. Oxidované sdLDL sú retinované v intime, k čomu prispieva aj ich silnejšia väzba na proteoglykány matrix cievnej steny [15]. Oxidované sdLDL zrejme tiež podporujú endotelovú dysfunkciu, ktorá je jedným z hlavných patofyziologických fenoménov podieľajúcich sa na rozvoji aterosklerózy [16].

DETERMINANTY DISTRIBÚCIE LDL CHOLESTEROLU

Aterogénny fenotyp B charakteristický dominanciou malých denzných LDL partikul bol Kraussom a spolupracovníkmi identifikovaný asi u 25 % bežnej populácie. U mužov je častejší než u žien, rovnako jeho prevalencia stúpa s vekom [6]. U pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom je zastúpený podstatne výraznejšie [17,18]. Dedičnosť priemernej veľkosti LDL častíc je odhadovaná približne na 25 %. Táto dedičnosť je nižšia ako napríklad pri celkovej koncentrácii LDL, teda distribúcia LDL je viac ovplyvnená faktormi prostredia [19]. Koncentrácia sdLDL je asociovaná so zvýšenou plazmatickou koncentráciou TAG a so zníženou hladinou lipoproteínov vysokej denzity (HDL). U jedincov s koncentráciou TAG do 1,5 mmol/l je fenotyp B pomerne zriedkavý. Nad túto hranicu prevalencia fenotypu B ako aj koncentrácia sdLDL narastá proporcionálne so zvyšovaním koncentrácie TAG. U mužov je krivka tejto závislosti podstatne strmšia než u žien [20–22]. Koncentrácia sdLDL je významne vyššia aj u obezných pacientov najmä s abdominálnym typom obezity [22]. Keďže koncentrácia sdLDL koreluje s mierou inzulínovej rezistencie, je taktiež významne vyššia u diabetikov 2. typu a jedincov s metabolickým syndrómom [23].

PÔVOD MALÝCH DENZNÝCH LDL

Priemerná veľkosť LDL častíc je významne asociovaná z hladinou TAG, pričom významne klesá u jedincov s hypertriacylglycerolémiou [20,22]. Asociácia vysokej koncentrácie sdLDL so zvýšenou koncentráciou TAG naznačuje, že na rozvoji oboch stavov sa môžu podieľať rovnaké metabolické mecha-

nizmy. Nižšie hladiny sdLDL u žien ako aj nižšia prevalencia fenotypu B poukazuje i na možné hormonálne vplyvy. Metabolické štúdie dokázali, že u jedincov s hraničnou alebo mierne až stredne zvýšenou hladinou TAG sú LDL pomalšie metabolizované metabolickou dráhou za účasti LDL receptora. LDL častice majú takto dlhší plazmatický polčas a sú výraznejšie remodelované pôsobením enzýmu cholesterolesťer transférujúceho proteínu (CETP), ktorý prenáša cholesterolesťery z LDL (i z HDL) na veľmi nízkodenzitný lipoproteín (VLDL) výmenou za TAG [19]. LDL častice sa takto postupne obohacujú o triacylglyceroly. Takto pozmenené LDL sa stávajú dobrým substrátom pre hepatálnu lipázu. Tento enzým zrejme hrá kľúčovú úlohu pri formovaní malých denzných LDL častíc. Hepatálna lipáza má oveľa vyššiu afinitu k LDL než endotelová lipáza a katalyzuje hydrolýzu ako TAG v centre LDL častíc, tak fosfolipidy na ich povrchu [23]. Viaceré práce preukázali asociáciu medzi aktivitou HDL a koncentráciou sdLDL [23,24]. Úlohu hepatálnej lipázy pri formovaní sdLDL podporuje i zistenie, že u jedincov s jej deficitom sú sdLDL v plazme nedetekovateľné [20,23]. Aktivita hepatálnej lipázy je nižšia u premenopauzálnych žien, čo môže podmieňovať i nižšiu prevalenciu LDL fenotypu B v tejto populácii [20].

SÚČASNÝ PRAKTICKÝ VÝZNAM POZNATKOV O PODTRIEDACH LDL

Úroveň súčasného poznania zatiaľ žiaľ neprináša možnosti významnejšieho praktického využitia stanovovania podtried LDL. Metódy stanovenia plazmatickej koncentrácie sdLDL sú využívané prevažne na vedeckovýskumné účely. Lineárna elektroforéza v polyakrylamidovom géli je najdostupnejšia metóda, nenašla však zatiaľ širšie klinické uplatnenie [25]. Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti síce poukazujú na asociáciu malých denzných LDL so vznikom kardiovaskulárnych ochorení a predpokladajú význam ich stanovovania a prípadného ovplyvňovania ich

koncentrácie v budúcnosti, v súčasnosti však neodporúčajú rutinné stanovovanie koncentrácie sdLDL alebo priemernej veľkosti LDL. Dôvodom sú najmä veľmi limitované možnosti ovplyvnenia koncentrácie sdLDL a neexistencia presvedčivých dôkazov, že terapeutickým zásahom do koncentrácie sdLDL môžeme ovplyvniť prognózu pacientov [26]. Síce sa preukázalo, že liečba vysokou dávkou statínu redukuje koncentráciu sdLDL, nie je však zatiaľ známy efekt na prognózu u pacientov, ktorí majú síce normálnu celkovú koncentráciu LDL, avšak s predominciou sdLDL. Indikáciou statínovej liečby teda zostáva dyslipidémia s nadbytkom LDL bez ohľadu na koncentráciu sdLDL [27]. Vieme, že fenotyp s predominciou sdLDL môžeme očakávať u pacientov s abdominálnou obezitou, diabetes mellitus 2. typu, metabolickým syndrómom a hypertriacylglycerolémiou. Vysokú koncentráciu sdLDL môžeme taktiež očakávať u pacientov s vysokým aterogénnym indexom plazmy. Aterogénny index plazmy (AIP) je dekadický logaritmus podielu plazmatickej koncentrácie TAG a HDL. Je preukázané, že AIP úzko koreluje s koncentráciou sdLDL ako aj inými tradičnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a je prediktorom vekovo adjustovanej incidencie ischemickej choroby srdca a je pozitívne asociovaný s progresiou stenózy koronárnych artérií vizualizovaných pomocou koronarografie. Aterogénny index plazmy do 0,1 je asociovaný s nízkym kardiovaskulárnym rizikom, 0,1 – 0,24 so stredným a nad 0,24 s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Práve u nich môžeme očakávať prítomnosť aterogénneho fenotypu s predominciou sdLDL [28,29]. Z viacerých prospektívnych štúdií vieme, že koncentráciu sdLDL môžeme znížiť režimovými opatreniami, a to najmä redukciami hmotnosti a pravidelnou fyzickou aktivitou [25,30]. Ak u pacientov teda predpokladáme prítomnosť vysokej koncentrácie sdLDL na základe komorbidít, ako je metabolický syndróm, diabetes alebo triacylglycerolémia, alebo na základe vysokého AIP, je

raciálne takýchto pacientov dôsledne edukovať o spomínaných režimových opatreniach. Keďže su tieto pacienti nositeľmi vysokého kardiovaskulárneho rizika, je dôležité dôsledne menežovať ostatné tradičné kardiovaskulárne rizikové faktory, ako je artériová hypertenzia, obezita, elevovaná koncentrácia LDL, fajčenie a podobne.

ZÁVERY

Hoci stanovovanie koncentrácie sdLDL doposiaľ nenašlo využitie v rutinnej klinickej praxi a má význam najmä v biomedicínskom výskume, u pacientov, u ktorých predpokladáme vysokú koncentráciu sdLDL, či už podľa prítomnosti komorbidít ako diabetes mellitus a metabolický syndróm, alebo vysokého aterogénneho indexu plazmy, je nevyhnutné dôsledný manažment tradičných kardiovaskulárných rizikových faktorov a taktiež dôraz na režimové opatrenia, o ktorých vieme, že redukujú nielen koncentráciu sdLDL, ale aj kardiovaskulárne riziko.

Literatúra

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six-year follow-up experience. The Framingham Study Ann Intern Med 1961; 55: 33–50.
2. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 1986; 256(20): 2835–2838.
3. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: the Framingham Study. Ann Intern Med 1971; 74(1): 1–12.
4. Gofman JW, Delalla O, Glazier FI et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary artery disease. Plasma 1954; 2: 413–422.
5. Fisher WR. Heterogeneity of plasma low density lipoproteins manifestations of the physiologic phenomenon in man. Metabolism 1983; 32(3): 283–291.
6. Krauss RM, Blanche PJ. Detection and quantitation of LDL subfractions. Curr Opin Lipidol 1992; 3(6): 377–383.
7. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988; 260(13): 1917–1921.
8. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a pre-

dicator of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the quebec cardiovascular study. *Circulation* 1997; 95(1): 69–75.

9. Toft-Petersen AP, Tilsted HH, Aarøe J et al. Small dense LDL particles – a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case-control study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 21. doi: 10.1186/1476-511X-10-21.

10. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276(11): 882–888.

11. Grammer TB, Kleber ME, März W et al. Low-density lipoprotein particle diameter and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2015; 36(1): 31–38. doi: 10.1093/eurheartj/ehu055.

12. Galeano NF, Milne R, Marcel YL et al. Apolipoprotein B structure and receptor recognition of triglyceride-rich low density lipoprotein (LDL) is modified in small LDL but not in triglyceride-rich LDL of normal size. *J Biol Chem* 1994; 269(1): 511–519.

13. Garoufi A, Vorre S, Soldatou A et al. Plant sterols-enriched diet decreases small, dense LDL-cholesterol levels in children with hypercholesterolemia: a prospective study. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 42. doi: 10.1186/1824-7288-40-42.

14. Uchida Y, Maezawa Y, Uchida Y et al. Localization of oxidized low-density lipoprotein and its relation to plaque morphology in human coronary artery. *PLoS One* 2013; 8(2): e55188. doi: 10.1371/journal.pone.0055188.

15. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005; 112(5): 651–657.

16. Woodman RJ, Watts GF, Playford DA et al. Oxidized LDL and small LDL particle size are indepen-

dently predictive of a selective defect in microcirculatory endothelial function in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(5): 612–617.

17. Yoshino H, Hasegawa K, Yokono K et al. Atherogenic phenotype remains in elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15(1): 34–37. doi: 10.1111/ggi.12218.

18. Olusi SO, George S. Prevalence of LDL atherogenic phenotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 75–80. doi: 10.2147/VHRM.S17015.

19. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids* 2010; 45(10): 907–914. doi: 10.1007/s11745-010-3408-1.

20. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(12): 3542–3556.

21. Packard C, Caslake M, Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol* 2000; 74 (Suppl 1): S17–S22.

22. Kang HS, Gutin B, Barbeau P et al. Low-density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(8): 1030–1035.

23. Zambon A, Austin MA, Brown BG et al. Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(2): 147–153.

24. Garvey WT, Kwon S, Zheng D et al. The effects of insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003; 52(2): 453–462.

25. Sabaka P, Kruzliak P, Balaz D et al. Effect of short term aerobic exercise on fasting and postprandial lipoprotein subfractions in healthy sedentary men. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 151. doi: 10.1186/s12944-015-0148-5.

26. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769–1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.

27. Nishikido T, Oyama J, Keida T et al. High-dose statin therapy with rosuvastatin reduces small dense LDL and MDA-LDL: The Standard versus high-dose therapy with Rosuvastatin for lipiD lowering (SARD) trial. *J Cardiol* 2016; 67(4): 340–346. doi: 10.1016/j.jcc.2015.05.017.

28. Dobiášová M. AIP-atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitr Lek* 2006; 52(1): 64–71.

29. Dobiášová M, Frohlich J, Šedová M et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res* 2011; 52(3): 566–571. doi: 10.1194/jlr.P011668.

30. Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS et al. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(5): 1025–1031.

MUDr. Peter Sabaka, PhD.
MUDr. Matej Bendžala, CSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP
II. Interná klinika LF UK a UN Bratislava
petersabaka@gmail.com

Jediný GLP-1 agonista s podávaním raz týždenne¹

1 signifikantná účinnosť v znižovaní HbA_{1c} (1,28% - 1,99%)¹⁻⁴

2 signifikantné zníženie tlaku krvi²

3 signifikantné zníženie triacylglycerolov²

4 signifikantné zníženie hmotnosti²

5 nízke riziko hypoglykémie^{1, 6}

6 bez titrácie⁵

Bydureon je vysoko účinný GLP-1 agonista, ktorý preukázal pretrvávajúci účinok počas 6 rokov⁷



Skrátená informácia o lieku:

Názov lieku: BYDUREON 2mg **Lieková forma:** Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním **Zloženie:** Každá liekovka obsahuje 2 mg exenatidu. **Terapeutické indikácie:** Liečba diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, sulfonylmočovinou, tiazolidindiónom, metformínom a sulfonylmočovinou, metformínom a tiazolidindiónom u dospelých, ktorí nedosiahli primeranú glykemickú kontrolu podávaním maximálnych tolerovaných dávok týchto perorálnych terapií. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 2 mg exenatidu raz týždenne, kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla. Každá dávka lieku sa podáva ako podkožná injekcia do brucha, stehna alebo ramena ihneď po nariadení suspenzie. Pokyny na nariadenie suspenzie lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a „Návod na použitie“. **Starší pacienti:** Nie je potrebná žiadna úprava dávky v závislosti od veku. **Poškodenie obličiek:** Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernym poškodením obličiek. Použitie u pacientov so stredným poškodením obličiek sa neodporúča. Podávanie sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažným poškodením funkcie obličiek. **Poškodenie pečene:** Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s poškodením pečene. **Deti a dospievajúci:** Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená, preto sa podávanie neodporúča. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** BYDUREON sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetického ketoacidózy. Nesmie sa podávať intravenózne alebo intramuskulárne. Podávanie sa neodporúča u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením. Spontánne boli hlásené zriedkavé prípady akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy: pretrvávajúcej, závažnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa má BYDUREON vysadiť; v prípade, že je akútna pankreatitída potvrdená s BYDUREONOM sa nesmie pokračovať. Výskyt hypoglykémie bol v klinických štúdiách vyšší pri použití v kombinácii so sulfonylmočovinou. Aby sa znížilo riziko hypoglykémie v súvislosti s užívaním sulfonylmočoviny, je potrebné zvážiť redukciu dávky sulfonylmočoviny. U pacientov liečených exenatidom sa zaznamenal rýchly úbytok hmotnosti v priemere > 1,5 kg za týždeň. Takýto úbytok hmotnosti môže mať škodlivé dôsledky. Po prerušení liečby môže pretrvať účinok BYDUREONU. Tento fakt treba mať na zreteli pri výbere iného lieku a nastavení jeho dávky. **Liekové a iné interakcie:** Nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania perorálnych liekov citlivých na spomalené vyprázdňovanie žalúdka. U pacientov liečených warfarínom a/alebo derivátmi kumarolu sa má na začiatku liečby monitorovať INR (International Normalized Ratio - Medzinárodný normalizovaný pomer). **Používanie v gravidite a počas laktácie:** BYDUREON sa má vysadiť aspoň 3 mesiace pred plánovanou graviditou. Nesmie byť podávaný počas gravidity a nemá sa užívať počas dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Pri podávaní BYDUREONU v kombinácii so sulfonylmočovinou je potrebné upozorniť pacientov, aby podnikli opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas riadenia vozidiel a obsluhy strojov. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté nežiaduce reakcie: nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, pruritus v mieste podania injekcie a hypoglykémia (so sulfonylmočovinou). Časté nežiaduce reakcie: znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, závraty, dyspepsia, abdominálna bolesť, gastroezofageálny reflux, abdominálna distenzia, erukácia, plynatosť, únava, začervenanie v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie, somnolencia, hyperhidróza, asténia, pocit nervozity. Menej časté: intestinálna obštrukcia, pruritus a/alebo urtikária, dysgeúzia. **Balenie:** 4 jednodávkové súpravy a viacnásobné balenie obsahujúce 3 x 4 jednodávkové súpravy. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge, Veľká Británia; Pred predpisovaním lieku BYDUREON si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis. **Dátum poslednej revízie textu:** Január 2015.

Referencie:

1. Drucker DJ, et al. Lancet 2008; 372: 1240-50.
2. Buse JB, et al. Diabetes Care 2010; 33: 1255-61.
3. MacConnell L, et al. Diabetes Metab Syndr Obes 2013; 6: 31-41.
4. MacConnell L, et al. Poster presented at EASD 2013. P-980.

5. BYDUREON. Súhrn charakteristických vlastností lieku Bydureon. Dátum poslednej revízie textu: Október 2014.
6. Diamant M, et al. Lancet 2010; 375: 2234-3.
7. Klein E, et al. EASD 2014, Vienna, Austria, OP77