

DIABETIČNA DISLIPIDEMIJA: OD PATOGENEZE DO NAJNOVEJŠIH MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

DIABETIC DYSLIPIDEMIA: FROM PATHOGENESIS TO THE LATEST TREATMENT OPTIONS

AVTORJA / AUTHORS:

doc. dr. Miodrag Janić, dr. med.

doc. dr. Mojca Lunder, dr. med.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika,
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miodrag.janic@kclj.si

1 UVOD

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni, povezanih z aterosklerozo, za dva- do štirikrat večja kot pri splošni populaciji (1, 2). Sladkorna

POVZETEK

Sladkorna bolezen je neposredni dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, tveganje pa se ob sočasni dislipidemiji še dodatno poveča. Diabetična dislipidemija je sekundarna oblika dislipidemije in je značilna za bolnike z insulinsko rezistenco oz. s sladkorno boleznijo tipa 2. Lipidni profil zaznamujejo povišane vrednosti trigliceridov in lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL) ter znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote (HDL), medtem ko je skupna koncentracija lipoproteinov nizke gostote (LDL) običajno le nekoliko povišana, so pa delci LDL običajno manjši, bolj gosti in bolj aterogeni. V prispevku opisujemo patofiziologijo presnovne lipidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo in povzemamo slovenske in evropske smernice zdravljenja diabetične dislipidemije, vključujoč dostopne možnosti zdravljenja od nefarmakoloških ukrepov do farmakološkega zdravljenja, ki obsega statine, ezetimib, fibrate ter najnovejša biološka zdravila – zaviralce proprotein konvertaze subtilizin keksin tipa 9 (PCSK9).

KLJUČNE BESEDE:

diabetična dislipidemija, dislipidemija, sladkorna bolezen, zdravljenje

ABSTRACT

Diabetes mellitus *per se* is a risk factor for cardiovascular diseases, the risk rising even further with concomitant dyslipidemia. Diabetic dyslipidemia is secondary and present in patients with type 2 diabetes and those with insulin resistance. It has a characteristic lipid profile with increased triglycerides and very low-density lipoprotein (VLDL) levels and decreased high density lipoprotein (HDL) concentration. The low-density lipoprotein (LDL) concentration is usually only slightly increased, but LDL particles are usually smaller, denser and therefore more atherogenic. The manuscript describes the pathophysiology of lipid metabolism in patients with diabetes and summarises Slovenian and European treatment guidelines for diabetic dyslipidemia ranging from non-pharmacological to pharmacological possibilities, comprising statins, ezetimibe, fibrates as well as proprotein



convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors.

KEY WORDS:

diabetic dyslipidemia, diabetes mellitus, dyslipidemia, treatment options

bolezen je neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, tveganje pa se še dodatno poveča ob sočasno prisotni dislipidemiji, ki je pri sladkorni bolezni večinoma sekundarna (3, 4). Doseganje optimalnih glikemičnih ciljev ima pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 na srčno-žilno tveganje in klinične izide zdravljenja le majhen vpliv (5). Dosedanje raziskave so pokazale povezavo med koncentracijo lipoproteinov nizke gostote (LDL) in pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov (1, 6). Diabetična dislipidemija je prisotna pri približno 72–85 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo kljub doseganju tarčnih serumskih vrednosti LDL ostaja povišano tveganje za z aterosklerozo povezanimi srčno-žilnimi boleznimi, t. i. rezidualno tveganje. Slednje bi lahko bilo deloma tudi na račun povišanih vrednosti trigliceridov, ki so značilni za diabetično dislipidemijo (7). Motnja v presnovi lipidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je posledica insulinske rezistence in ne same hiperglikemije. Značilni lipidni profil, ki ga zasledimo pri sladkorni bolezni tipa 2, je prisoten tudi pri starih mejne bazalne glikemije in motene tolerance za glukozo (1). Ta specifični lipidni profil predstavlja ključni doprinos k povečanju tveganja za srčno-žilne zaplete pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

2 PATOFIZIOLOGIJA PRESNOVE LIPIDOV PRI SLADKORNI BOLEZNI

Pri zdravih posameznikih se zaužite maščobe v obliki trigliceridov aktivno prenašajo ali prehajajo v enterocite, kjer se ob vezavi s holesterolom tvorijo veliki, s trigliceridi bogati lipoproteini – hilomikroni. Lipoproteini sicer lahko vsebujejo različno število apolipoproteinov (apo), med katerimi se določeni lahko izmenjujejo z drugimi lipoproteini. Vsak hilomikron vsebuje en neizmenljivi apoB48. S pomočjo lipoprotein lipaze, ki izvaja lipolizo trigliceridov iz hilomikronov, slednji dostavljajo z energijo bogate maščobne kisline v maščobno tkivo, skeletne mišice in druga tkiva. Lipoprotein apoC-II, vezan na hilomikronu, aktivira lipoprotein lipazo,

medtem ko jo prav tako nanj vezani apoC-III, zavira. Po postopnem izgubljanju maščobnih kislin ostajajo majhni gosti hilomikronski ostanki, ki so bogati s holesterolnimi estri. Slednji dodatno prevzemajo holesterolne estre od lipoproteinov visoke gostote (HDL) s pomočjo prenašalnega proteina. Hilomikronski ostanki se nato absorbirajo v jetrih s pomočjo receptorja za LDL (endogena pot). Ta proces zavira proprotein konvertaza subtilizin keksin tipa 9 (PCSK9), ki z vezavo na receptorje za LDL spodbuja njihovo lizosomsko razgradnjo (2, 6, 8). Po drugi strani se iz jeter sproščajo v obtok lipoproteini zelo nizke gostote (VLDL), ki vsebujejo en neizmenljivi apoB100. S trigliceridi bogato lipidno jedro VLDL nastane iz hilomikronskih ostankov, endogenih maščobnih zalog (lipoliza v maščobnem tkivu) in *de novo* lipogeneze (zapleten in natančno reguliran metabolični proces, pri katerem iz »odvečnih« ogljikovih hidratov nastajajo maščobne kisline, ki se nato zaestrijo v trigliceride). Podobno kot hilomikroni VLDL postopoma izgubljajo maščobne kisline, kar sprva vodi v nastanek lipoproteinov vmesne gostote (IDL) in kasneje LDL, ki se s pomočjo apoB100 in receptorja za LDL privzame v jetrih (endogena pot). HDL, ki imajo nase vezan apoA1, opravljajo t. i. reverzni transport holesterola, saj prenašajo odvečni holesterol iz perifernih tkiv do jeter. To lahko opravijo neposredno ali posredno, z izmenjavo holesterola za trigliceride v apoB vsebujočih lipoproteinih. Proces poteka s pomočjo prenašalnega proteina za holesterolne estre (2, 6, 9). Presnova lipidov je shematsko prikazana na sliki 1.

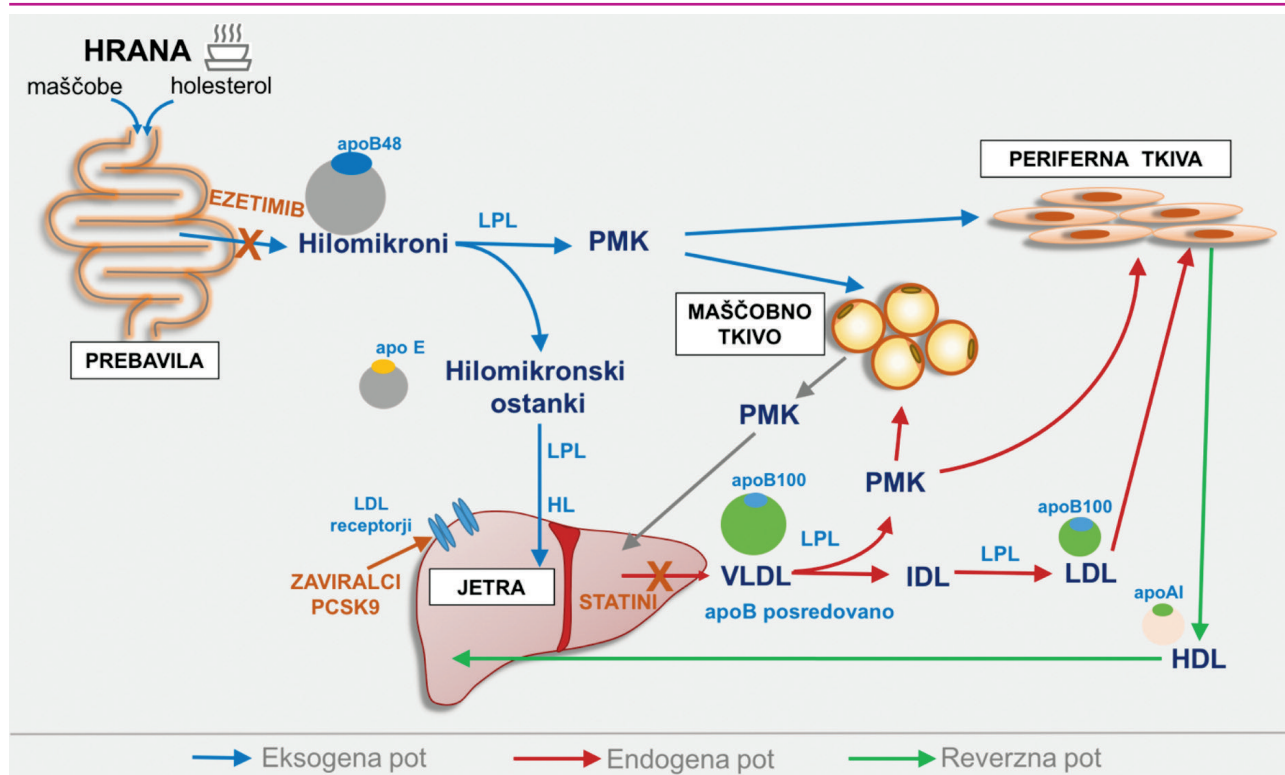
Odpornost celic na delovanje insulina v črevesju in jetrih onemogoči, da bi insulin zavrl sproščanje hilomikronov in VLDL. Podobno sta onemogočeni zavora lipolize in hramba maščobnih kislin v maščobnem tkivu. Rezultat je povečana koncentracija prostih maščobnih kislin v krvnem obtoku, kar vodi v nastanek in sproščanje velike količine s trigliceridi bogatih lipoproteinov (hilomikroni, veliki VLDL) (6). Slednji se presnavljajo s pomočjo lipoprotein lipaze, ki pa kmalu postane popolnoma zasičena. Posledično se število s trigliceridi bogatih lipoproteinov kopiči. Okrnjena je tudi presnova v jetrih, kar vodi v njihovo kopičenje in nastanek zamaščenih jeter (10). Sladkorna bolezen tipa 2 in hipertrigliceridemija sta povezani tudi preko povečanega razmerja med apoC-III in apoC-II, kar dodatno zavira delovanje lipoprotein lipaze in povzroča kopičenje s trigliceridi bogatih lipoproteinov. Opisano botruje absolutnemu kopičenju s trigliceridi bogatih lipoproteinskih ostankov (hilomikroni, ostanki VLDL), ki so aterogeni (2, 6).

Značilni lipidni profil, ki opredeljuje diabetično dislipidemijo v ožjem pomenu, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in stanji z insulinsko rezistenco zajema povišane koncen-

tracije trigliceridov na tešče in po jedi, apoB in majhnih gostih LDL (mgLDL) ter znižano koncentracijo HDL in apoAI. Tak profil imenujemo tudi aterogena dislipidemija (2, 9, 11). Spremembe lipoproteinov so kvantitativne in kvalitativne. Med kvantitativne spremembe sodita porast koncentracije trigliceridov in zmanjšanje koncentracije HDL, medtem ko med kvalitativne spremembe prištevamo povečana deleža mgLDL ter velikih lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL), ki so predstopnja v nastanku mgLDL (1, 2). Kljub temu se skupna koncentracija LDL pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 bistveno ne razlikuje v primerjavi s posamezniki brez sladkorne bolezni, zato je pri bolnikih s sladkorno boleznijo smotrno določanje ne-HDL holesterola, to je vseh aterogenih lipoproteinov (1, 10). Koncentracija HDL je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sekundarno znižana zaradi strukturnih sprememb. Povišan nivo trigliceridov spodbuja delovanje prenašalnega

proteina za holesterolne estre, ki pospešeno izmenjuje holesterolne estre s trigliceridi med lipoproteini, bogatimi s trigliceridi ter HDL in LDL. Rezultat je obogatitve HDL in LDL s trigliceridi. S trigliceridi obogatena HDL in LDL sta podvržena hidrolizi z jetrno lipazo, ki proizvaja majhne goste HDL in mgLDL, ki vsebujeta majhen delež holesterolnih estrov. MgLDL se predvsem kopičijo, ko koncentracija trigliceridov preseže 1,5 mmol/L in je delovanje jetrne lipaze pospešeno, ter so bolj podvrženi dodatnim spremembam, kot sta glikacija in oksidacija. MgLDL so tudi težje odstranljivi s pomočjo receptorja za LDL in z lahkoto prehajajo v arterijsko steno (1, 2, 12, 13).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 je lipidni profil običajno drugačen od tistega pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri prvih je koncentracija trigliceridov normalna, koncentracija HDL pa je na zgornji meji normale ali malo zvišana. Slednje je posledica eksogenega insulina, ki spod-



Slika 1: Shematski prikaz endogene, eksogene in reverzne poti presnove lipidov s prikazom tarčnih mest delovanja protilipidnih zdravil. HL – hidrolaza; LPL – lipoprotein lipaza; PMK – proste maščobne kisline; apoB48 – apolipoprotein B48; apoE – apolipoprotein E; apoAI – apolipoprotein AI; VLDL – lipoprotein zelo nizke gostote; IDL – lipoprotein vmesne gostote; LDL – lipoprotein nizke gostote; HDL – lipoprotein visoke gostote; PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin kexin tipa 9.

Figure 1: Schematic representation of endogenous, exogenous and reverse lipid metabolism pathways with anti-lipid drug targets. HL – hydrolase; LPL – lipoprotein lipase; PMK – free fatty acids; apoB48 – apolipoprotein B48; apoE – apolipoprotein E; apoAI – apolipoprotein AI; VLDL – very low-density lipoprotein; IDL – intermediate density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoprotein; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

buja delovanje lipoprotein lipaze v maščobnem tkivu in poveča presnovo VLDL. Pri tej populaciji bolnikov so kvalitativne spremembe LDL in HDL aterogene (10).

3 PRISOTNOST POVIŠANE VREDNOSTI TRIGLICERIDOV PRI BOLNIKIHZ NOVO ODKRITO OZ. NEZDRAVLJENO SLADKORNO BOLEZNIJO

Pri bolnikih z novo odkrito oz. dalj časa slabše urejeno sladkorno boleznijo je neredko prisotna izrazita hipertrigliceridemija z vrednostmi trigliceridov tudi nad 10 mmol/L. Slednja bolnika ogroža za nastanek akutnega pankreatitisa. Mehanizem nastanka hipertrigliceridemije pri stanjih s pomanjkanjem insulina je opisan v prejšnjem poglavju (2, 6). Pri teh bolnikih je pomembno, da se pred pričetkom zdravljenja same hipertrigliceridemije osredotočimo na ureditev glikemije oz. nadomestimo pomanjkanje insulina. Ključni encim, ki je pomemben pri odstranjevanju trigliceridov iz krvnega obtoka, je lipoprotein lipaza. Slednjo proizvajajo adipociti in miociti, vezana pa je na endotelijskih celicah, njeno sintezo spodbuja insulin. S sproščanjem in povečanjem njenega učinka prihaja do hidrolize trigliceridov ter kopičenja maščobnih kislin v maščobnem tkivu (10). Posledično pride v nekaj dneh zdravljenja sladkorne bolezni z insulinom do pomembnega zmanjšanja koncentracije trigliceridov. Sprememba farmakološkega zdravljenja je zato priporočljiva šele po ureditvi glikemije.

4 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIJE PRI BOLNIKIHZ SLADKORNO BOLEZNIJO

V dosedanjih raziskavah so ugotovili, da je pri zdravljenju diabetične dislipidemije za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov ključno znižanje LDL, ki je tudi glavni kazalec pri spremljanju učinkovitosti njenega zdravljenja (3). Razlog za to so mgLDL, kljub specifičnemu profilu pri diabetični dislipidemiji. Raziskave namreč kažejo, da zdravljenje s statini v petih letih zniža tveganje za koronarno bolezen za 23 % pri znižanju LDL za 1 mmol/L, ne glede na izhodiščni LDL. Učinek je podoben pri bolnikih s sladkorno boleznijo, pri katerih predvidevamo, da je zaradi večjega absolutnega

tveganja absolutna korist še večja. Po drugi strani trenutno tudi nimamo učinkovitega zdravila, ki bi specifično vplivalo na znižanje aterogenih mgLDL (9).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo moramo pomisliti tudi na druge razloge sekundarne dislipidemije, ki imajo podoben lipidni profil. Predvsem moramo biti pozorni na sočasno ledvično bolezen in hipotirozo. Ne smemo pozabiti niti na morebitno sočasno prisotnost prirojenih (primarnih) motenj v presnovi holesterola (npr. družinska hiperholesterolemija) (12).

3.1 SLOVENSKA PRIPOROČILA

Priporočila temeljijo na opredelitvi stopnje srčno-žilne ogroženosti, kjer bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 uvrstimo v dve skupini:

- 1) skupino z **zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo**, če je prisotna:
 - znana srčno-žilna bolezen ALI
 - okvara tarčnega organa (ledvična bolezen s proteinurijo oz. oGF < 60 ml/min/1,73 m²) ALI
 - v primeru, da nimajo okvare tarčnega organa, imajo pa enega od dodatnih dejavnikov tveganja: kajenje, arterijska hipertenzija ali dislipidemija (LDL > 3,0 mmol/L);
- 2) skupino z **veliko srčno-žilno ogroženostjo**, če je prisotna:
 - sladkorna bolezen, vendar nimajo okvare tarčnega organa ali dodatnih dejavnikov tveganja (kajenje, arterijska hipertenzija ali dislipidemija; LDL > 3,0 mmol/L).

Ciljna vrednost LDL je pri bolnikih z zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo < 1,8 mmol/L oz. za vsaj 50 % nižja glede na izhodiščno vrednost; pri bolnikih z veliko srčno-žilno ogroženostjo pa < 2,5 mmol/L oz. za vsaj 50 % nižja glede na izhodiščno vrednost (14). Pristop k zdravljenju diabetične dislipidemije glede na slovenska priporočila je prikazan na sliki 2.

3.2 EVROPSKA PRIPOROČILA

Septembra 2019 so izšla najnovejša priporočila Evropskega kardiološkega združenja (ESC) za zdravljenje dislipidemij. Slednja se nekoliko razlikujejo od dosedanjih slovenskih in evropskih priporočil. V nadaljevanju navajamo bistvene poudarke, ki veljajo za bolnike s sladkorno boleznijo. Spremenila sta se razvrstitev bolnikov s sladkorno boleznijo glede na srčno-žilno ogroženost ter terapevtski cilji pri omenjenih skupinah, in sicer:

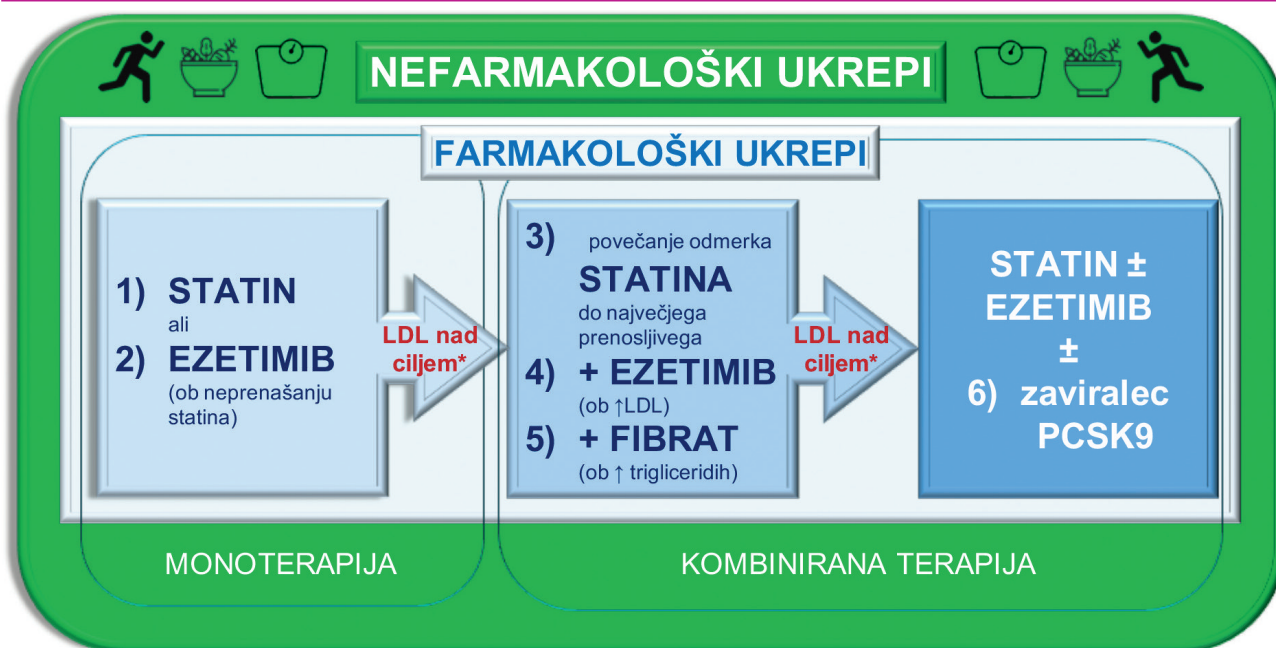
- 1) v skupino z **zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo** uvrščamo bolnike s sladkorno boleznijo in okvaro tarčnega organa (mikroalbuminurija, retinopatija, nevropatija) ali sladkorno boleznijo in vsaj tremi dejavniki tveganja oz. bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1, ki traja več kot 20 let, s priporočilom za znižanje LDL za vsaj 50 % od izhodiščne vrednosti in terapevtskim ciljem za LDL < 1,4 mmol/L;
- 2) v skupino z **veliko srčno-žilno ogroženostjo** uvrščamo bolnike s sladkorno boleznijo brez okvare tarčnega organa, s trajanjem sladkorne bolezni več kot 10 let ali z manj kot tremi dejavniki tveganja, s priporočilom za znižanje LDL za vsaj 50 % od izhodiščne vrednosti in terapevtskim ciljem za LDL < 1,8 mmol/L;
- 3) v skupino bolnikov z **zmerno srčno-žilno ogroženostjo** uvrščamo bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so mlajši od 35 let, ali bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so mlajši od 50 let, ki imajo sladkorno bolezen manj kot 10 let in nimajo dodatnih dejavnikov tveganja, priporočeni terapevtski cilj za LDL < 2,6 mmol/L.

Dodatno priporočajo zdravljenje s statini pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so visoko ali zelo visoko ogroženi (9). Priporočila so glede pristopa k zdravljenju enaka kot predhodna in jih natančneje opisujemo v nadaljevanju.

4 STRATEGIJE ZDRAVLJENJA

4.1 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Nefarmakološki ukrepi za zdravljenje diabetične dislipidemije obsegajo prehranska priporočila, znižanje telesne mase, redno telesno dejavnost in opustitev kajenja (1, 3). Ti ukrepi ostajajo temelj zdravljenja (2). Priporočeni nefarmakološki ukrepi pri bolnikih s sladkorno boleznijo in njenimi predstopnjami so v preglednici 1 (10).



Slika 2: Pristop k zdravljenju diabetične dislipidemije glede na slovenska priporočila. *Ciljna vrednost LDL je pri bolnikih z zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo < 1,8 mmol/L oz. za vsaj 50 % nižja glede na izhodiščno vrednost; pri bolnikih z veliko srčno-žilno ogroženostjo pa < 2,5 mmol/L oz. za vsaj 50 % nižja glede na izhodiščno vrednost. LDL – lipoprotein nizke gostote; PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin kexsin tipa 9.

Figure 2: Approach to diabetic dyslipidemia treatment according to Slovenian recommendations. *LDL target for patients with very high cardiovascular risk < 1.8 mmol/L, respectively, or at least 50% lower than the baseline value; in patients with high cardiovascular risk, LDL target < 2.5 mmol/L, respectively, or at least 50% lower than the baseline value. LDL – low density lipoprotein; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Preglednica 1: Priporočila za spremembo življenjskega sloga pri bolnikih s sladkorno boleznijo in njenimi predstopnjami. Povzeto po (10).

Table 1: Recommendations for lifestyle adjustments in patients with diabetes and prediabetes states. Adapted from (10).

| Priporočilo | Razred ^a | Nivo ^b |
|---|---------------------|-------------------|
| Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali njenimi predstopnjami se svetuje opustitev kajenja. | I | A |
| Za odložitev ali preprečevanje napredovanja predstopenj sladkorne bolezni (kot je motena toleranca za glukozo) do sladkorne bolezni se svetuje sprememba življenjskega sloga. | I | A |
| Za prepečevanje oz. zmanjšanje pridobivanja telesne mase se pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali njenimi predstopnjami svetuje znižan kalorični vnos. ^c | I | A |
| Za kontrolo in preprečevanje sladkorne bolezni se svetuje zmerna do intenzivna telesna aktivnost, najbolje kombinacija aerobne in rezistenčne vadbe. Če ni kontraindikacije zanjo (pridružene bolezni, kratka pričakovana življenjska doba), je priporočeno več kot 150 minut telesne aktivnosti tedensko. ^d | I | A |
| Za znižanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov se priporoča mediteranski tip prehrane, ki je bogata s polinenasičenimi in mononenasičenimi maščobami. | Ila | B |
| Za znižanje tveganja sladkorne bolezni ali srčno-žilnih bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo se odsvetuje nadomeščanje vitaminov ali mikrohranil. | III | B |

^a Razred priporočila (I: je priporočeno; IIa: potrebno je razmisliti o; III: ni priporočeno)

^b Nivo dokaza (A: podatki iz več randomiziranih kliničnih raziskav ali metaanaliz; B: podatki iz ene randomizirane klinične raziskave ali večjih nerandomiziranih raziskav; C: konsenz ali mnenje ekspertov oz. manjših raziskav).

^c Pogosto naveden cilj prekomerno prehranjenih ali debelih bolnikov s sladkorno boleznijo je 5-odstotna izguba telesne mase v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

^d Priporočljivo je, da posamezniki zmanjšajo čas sedenja, in sicer s prekinitvami obdobja sedenja z zmerno do intenzivno telesno aktivnostjo v intervalih, daljših od 10 min (kar je okvirni ekvivalent 1000 korakom).

4.1.1 Prehranska priporočila

Temeljno nefarmakološko zdravljenje diabetične dislipidemije je sprememba prehranskih navad (3). Svetujemo povečanje vnosa rastlinskih sterolov, vlaknin ter maščobnih kislin omega-3 s prehrano in zmanjšanje vnosa nasičenih in trans maščobnih kislin (1). Rastlinski steroli se nahajajo v sadju, oreščkih, zelenjavi in rastlinskih oljih. Povečanje vnosa rastlinskih sterolov je v raziskavah vplivalo predvsem na znižanje LDL (za 10–15 %) in trigliceridov (3). Dobri viri nenasičenih maščobnih kislin so oreščki, arašidi in žita, ki naj bi prav tako znižali holesterol v krvi. Maščobne kisline omega-3 uporabljamo kot dodatek pri zniževanju trigliceridov v krvi, v nekaterih raziskavah so pokazale zaščitno delovanje na srčno-žilne dogodke. Ameriško diabetološko združenje (ADA, *American Diabetes Association*) priporoča mediteranski način prehranjevanja ali način prehranjevanja, ki ga priporočajo za preprečevanje nastanka arterijske hipertenzije (DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (1).

4.1.2 Znižanje telesne mase

Za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prekomerno prehranjeni, svetujemo vključitev v programe za znižanje te-

lesne mase, v sklopu katerih priporočajo znižanje energijskega vnosa za 500–700 kcal dnevno (3). Ob vsaj 5-odstotnem znižanju telesne mase so beležili izboljšanje lipidnega profila ter zmanjšanje insulinske rezistence in znižanje krvnega tlaka. Znižanje telesne mase naj bi privedlo do upada trigliceridov, povišanja HDL in tudi do blagega znižanja LDL. Sicer v raziskavah znižanje telesne mase ni bilo neposredno povezano z zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni, zato poleg nefarmakoloških ukrepov priporočamo tudi vzporedno upoštevanje farmakoloških ukrepov (1).

4.1.3 Telesna dejavnost

Priporočamo redno telesno dejavnost, ki naj bi trajala 30 do 60 minut dnevno večino dni v tednu ali 2,5 do 5 ur telesne dejavnosti tedensko (9). Vključitev bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 v vodeno vadbo je privedla do blagega znižanja LDL in povišanja HDL (15).

4.2 FARMAKOLOŠKI UKREPI

Povzetek evropskih priporočil zdravljenja dislipidemij s farmakološkimi ukrepi je v preglednici 2 (10).

Preglednica 2: Priporočila za zdravljenje dislipidemij s farmakološkimi ukrepi. HDL – lipoproteini visoke gostote; LDL – lipoproteini nizke gostote; PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin kexin tipa 9. Povzeto po (10).

Table 2: Recommendations for pharmacological treatment of dyslipidemias. HDL – high density lipoproteins; LDL – low density lipoproteins; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. Adapted from (10).

| Priporočilo | Razred ^a | Nivo ^b |
|---|---------------------|-------------------|
| Cilji zdravljenja | | |
| Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zmerno srčno-žilno ogroženostjo se priporoča tarčni LDL < 2,6 mmol/L. | I | A |
| Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in veliko srčno-žilno ogroženostjo se priporoča tarčni LDL < 1,8 mmol/L in znižanje LDL za vsaj 50 %. | I | A |
| Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo se priporoča tarčni LDL < 1,4 mmol/L in znižanje LDL za vsaj 50 %. | I | B |
| Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo se kot sekundarni cilj priporoča vrednost ne-HDL-holesterola < 2,2 mmol/L; pri bolnikih z veliko srčno-žilno ogroženostjo se priporoča vrednost ne-HDL-holesterola < 2,6 mmol/L. | I | B |
| Zdravljenje | | |
| Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in povišano vrednostjo LDL se kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje dislipidemije svetujejo statini. Odločitev glede zdravljenja s statini se opravi na podlagi srčno-žilne ogroženosti in ciljne vrednosti LDL holesterola. | I | A |
| V primeru, ko ciljni LDL ni dosežen, se priporoča kombinirano zdravljenje z ezetimibom. | I | B |
| Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo, pri katerih vrednost LDL holesterola vztraja nad ciljem kljub najvišjem prenosljivem odmerku statina v kombinaciji z ezetimibom, ali pri bolnikih, ki statina ne prenašajo, se priporoča zdravljenje z zaviralci PCSK9. | I | A |
| Pri bolnikih s povišanimi vrednostmi trigliceridov in nizko vrednostjo HDL holesterola se priporočajo nefarmakološki ukrepi (z osredotočenjem na znižanju telesne mase, zmanjšanem vnosu enostavnih ogljikovih hidratov in alkohola) in zdravljenje s fibratom. | IIa | B |
| Pred uvedbo kombinacijskega zdravljenja se svetuje povišanje odmerka statina. | IIa | C |
| Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 z visoko srčno-žilno ogroženostjo se ne glede na izhodiščno vrednost LDL svetuje uvedba statina. | IIa | A |
| Pri asimptomatskih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, mlajših od 30 let, se svetuje razmislek o uvedbi statina. | IIb | C |
| Uvedba statina se ne priporoča pri ženskah v rodni dobi. | III | A |

^a Razred priporočila (I: je priporočeno; IIa: potrebno je razmisliti o; IIb: možno razmisliti o; III: ni priporočeno)

^b Nivo dokaza (A: podatki iz več randomiziranih kliničnih raziskav ali metaanaliz; B: podatki iz ene randomizirane klinične raziskave ali večjih nerandomiziranih raziskav; C: konsenz ali mnenje ekspertov oz. manjših raziskav).

4.2.1 Statini

Statini kompetitivno zavirajo 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktazo, s čimer preprečijo endogeno sintezo holesterola v jetrih. Znižanje sinteze holesterola v jetrih pripelje do kompenzatornega povečanja izražanja receptorjev za LDL, kar dodatno vodi v znižanje LDL v plazmi in vzdrževanje znotrajcelične koncentracije holesterola. Statini

znižajo tudi trigliceride in povzročijo porast HDL. Imajo t. i. pleiotropne učinke, saj zmanjšujejo vnetje in oksidativni stres v arterijski steni, stabilizirajo aterosklerotične plake ter izboljšajo endotelno funkcijo (16). Glede na moč znižanja LDL delimo statine v tri skupine: 1) statini z močno jakostjo – znižajo LDL tudi za več kot 50 % (atorvastatin 40–80 mg oz. rosuvastatin 20–40 mg), 2) skupina s srednjo jakostjo – znižajo LDL za 30–50 % (atorvastatin 10–20 mg, rosuva-



statin 5–10 mg, simvastatin 20–40 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 80 mg) ter 3) skupina z nizko jakostjo – znižajo LDL za manj kot 30 % (simvastatin 10 mg, pravastatin 10–20 mg, fluvastatin 40 mg) (16).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo se je v več raziskavah izkazalo, da statini pomembno znižajo stopnjo srčno-žilnih dogodkov, vključujoč ishemično možgansko kap. Metaanaliza 14 randomiziranih raziskav je v povprečnem obdobju sledenja 4,3 leta pokazala znižanje LDL ob zdravljenju s statinom za 1 mmol/L, znižanje stopnje srčno-žilnih dogodkov za 21 % in z žilnim dogodkom povezane umrljivosti za 13 % (1, 17). Njihov učinek na mgLDL je sicer le zmeren, saj z nižanjem absolutne količine LDL vplivajo tudi na znižanje mgLDL, pri čemer pa ne spremenijo njihovega deleža in nanje nimajo kvalitativnega vpliva (18).

Bolniki statine dobro prenašajo, stopnja neželenih učinkov je nizka. Najbolj pogosta je mialgija (pri 5–10 % zdravljenih), medtem ko sta s statini povzročena nekrotizirajoča avtoimuna miopatija in rabdomioliza redki (1). Kljub temu sta adherenca in perzistenca jemanja statinov relativno nizki (po podatkih iz leta 2014 je bila adherenca pri bolnikih po srčno-žilnem dogodku okoli 64 %, pri bolnikih, ki srčno-žilnega dogodka niso utrpeli, pa manjša od 40 %) (19).

Za statine so ugotovili, da zelo redko vplivajo na pojav novonastale sladkorne bolezni, slednja naj bi se razvila v štirih letih pri enem od 255 s statinom zdravljenih bolnikov (20, 21). Dejavniki tveganja za novonastalo sladkorno bolezen ob zdravljenju s statini naj bi bili: višji odmerek statina, že razvit metabolični sindrom, indeks telesne mase nad 30 kg/m² in glikiran hemoglobin nad 6 %. Kljub temu je pomembno poudariti, da dobrobiti zdravljenja s statini bistveno presegajo nizko tveganje za razvoj sladkorne bolezni, zato statini ostajajo zdravila prvega izbora pri zdravljenju diabetične dislipidemije (1, 20, 21).

4.2.2 Zaviralci absorpcije holesterola – ezetimib

Ezetimib zavira absorpcijo holesterola v črevesju in posledično zniža njegovo koncentracijo v plazmi, dodatno pa pospešuje razgradnjo LDL. Uporabljamo ga v kombinaciji s statini oz. pri bolnikih, ki statina ne prenašajo (20). Ezetimib je v kombinaciji s simvastatinom pri bolnikih s sladkorno boleznijo za 5,5 % zmanjšal tveganje za srčno-žilne dogodke in umrljivost, ob tem je imel ugoden varnostni profil. V omenjeni raziskavi so pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s kombinacijo simvastatina in ezetimiba, beležili za 39 % nižje tveganje za ishemično možgansko kap in 24 % nižje tveganje za miokardni infarkt (22).

4.2.3 Zaviralci proprotein konvertaze subtilizin keksin tipa 9 (PCSK9)

V fizioloških pogojih se LDL veže na receptor za LDL na jetrni celici, pri čemer nato celica z endocitozo privzame kompleks LDL-receptor za LDL. Nizek pH v endosomu zmanjša afiniteto delcev LDL za njihov receptor, ob tem se slednji reciklira in potuje nazaj na površino celice. LDL se v endosomu razgradi. Serin proteaza PCSK9 je jetrni encim, ki se veže na receptorje za LDL in pospeši njihovo razgradnjo. Zaviralci PCSK9 so skupina monoklonskih protiteles, ki ta proces zavirajo, kar privede do znižanja LDL za 50–60 % (4). V klinični uporabi sta dva zaviralca PCSK9, in sicer alirokumab in evolokumab. Oba apliciramo v obliki podkožnih injekcij, in sicer na 2–4 tedne (1, 8). Evolokumab apliciramo v odmerku 140 mg vsaka dva tedna ali v odmerku 420 mg enkrat mesečno. Alirokumab apliciramo v odmerku 150 mg vsaka dva tedna ali v odmerku 300 mg enkrat mesečno. Odmerka sta pri obeh zdravljenih klinično enakovredna (8).

Ob zdravljenju z alirokumabom so beležili znižanje LDL za 55–60 %, medtem ko je evolokumab znižal LDL za 60 %. V raziskavah srčno-žilne varnosti so ugotavljali vpliv zaviralcev PCSK9 na pojavnost srčno-žilnih dogodkov. V podanalizi raziskave ODYSSEY se je pri bolnikih, ki so prejeli alirokumab, tveganje za primarni opazovani dogodek (vključuje srčno-žilno smrt, ishemično možgansko kap, miokardni infarkt in nestabilno angino pectoris) po 2,8 letih zdravljenja znižalo za 15 %. Krivulji pojavnosti srčno-žilnih dogodkov sta se razklenili že po enem letu zdravljenja (1, 8). V raziskavi FOURIER se je po 2,2 letih zdravljenja z evolokumabom pri bolnikih s sladkorno boleznijo pojavnost primarnega opazovanega dogodka (vključuje srčno-žilno smrt, možgansko kap, miokardni infarkt, koronarno revaskularizacijo in hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris) znižala za 17 % (1, 23). Krivulji pojavnosti srčno-žilnih dogodkov sta se v tej raziskavi razklenili že po šestih mesecih zdravljenja z evolokumabom. Dodatno pri bolnikih, zdravljenih z alirokumabom ali evolokumabom, niso beležili povečanja tveganja za razvoj sladkorne bolezni ali poslabšanja kognitivnih funkcij (8, 23).

Med najpomembnejšimi omejitvami za predpis zaviralcev PCSK9 je njihova cena, saj so približno stokrat dražji v primerjavi s statini. Pokazalo se je, da jih bolniki dobro prenašajo, beležili so predvsem nekaj lokalnih reakcij na vbođenem mestu (1).

Ob zdravljenju z zaviralci PCSK9 priporočamo nadaljevanje zdravljenja s statini oz. ezetimibom, saj imajo statini večji vpliv na znižanje trigliceridov kot zaviralci PCSK9 (25–30

% v primerjavi s 15 %). Poleg tega imajo statini tudi dokazano protivnetno delovanje. V nasprotju s statini so zaviralci PCSK9 znižali nivo Lp(a) v plazmi za 25 % (8).

V Sloveniji od 30. 4. 2019 velja omejitev predpisovanja za predpis zaviralcev PCSK9, predpisujemo jih lahko:

1) v **sekundarni preventivi** kot dodatek optimalnemu zdravljenju s kombinacijo statina (v največjih možnih odmerkih, ki jih posameznik še prenaša) in ezetimiba:

- pri bolnikih brez dodatnih stanj*, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija plazemskega LDL > 3,6 mmol/l,
- pri bolnikih z dodatnimi stanji*, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija plazemskega LDL > 2,6 mmol/l,
- če je koncentracija Lp(a) > 1000 mg/l (> 150 nmol/l) in dokumentirano napredovanje ateroskleroze, tudi ob koncentraciji plazemskega LDL v ciljnem območju;

2) v **primarni preventivi** kot dodatek optimalnemu zdravljenju s kombinacijo statina (v največjih možnih odmerkih, ki jih posameznik še prenaša) in ezetimiba:

- pri bolnikih z zelo verjetno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo brez dodatnih stanj**, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija plazemskega LDL > 4,5 mmol/l,
- pri bolnikih z zelo verjetno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in dodatnimi stanji**, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija plazemskega LDL > 3,6 mmol/l,
- pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, kjer se priporoča uporaba evolokumaba;

3) ob **neprenašanju statinov**: pred uporabo/predpisom zdravila dokumentirano zdravljenje z vsaj dvema statinom, ob katerem je prišlo do neželenih učinkov (24, 25).

* dodatna stanja, ki povečujejo posameznikovo srčno-žilno ogroženost v okvirih sekundarne preventive so naslednja: (1) huda/razširjena večžilna aterosklerotična bolezen, (2) hitro napredovanje aterosklerotične žilne bolezni (ponoven akutni koronarni sindrom, potreba po nenačrtovani ponovni revaskularizaciji, ponovna ishemična možganska kap), (3) družinska hiperholesterolemija, (4) sladkorna bolezen z okvaro tarčnih organov ali z dodatnimi dejavniki tveganja, in (5) koncentracija Lp(a) > 500 mg/L. **dodatna stanja, ki povečujejo posameznikovo srčno-žilno ogroženost v okvirih primarne preventive so naslednja: (1) bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, ki ni bila zdravljena > 40 let, (2) sladkorna bolezen z okvaro tarčnih organov in/ali dodatnimi dejavniki tveganja, (3) kajenje, (4) arterijska hipertenzija, (5) koncentracija Lp(a) > 500 mg/L, (6) pre-

zgodnja potrjena koronarna bolezen pri sorodnikih v prvem kolenu (pred 55. letom starosti za moške oz. pred 65. letom starosti za ženske).

Predpis zaviralcev PCSK9 v Sloveniji ni omejen na specialnost zdravnikov, predpiše jih lahko kateri koli specialist ob upoštevanju zgoraj navedenih pogojev, pri čemer mora biti vsak bolnik vpisan in voden v nacionalnem elektronskem registru. Posledično so s tem namenom organizirani konziliji za moteno presnovo krvnih maščob v večjih slovenskih bolnišnicah (26, 27).

4.2.4 Fibrati

Fibrati aktivirajo jedrni receptor PPARa (*peroxisome proliferator-activated receptor*), preko katerega spodbudijo aktivnost lipoprotein lipaze in zmanjšajo koncentracijo trigliceridov. Fibrati znižajo trigliceride v plazmi za 30–50 %, dodatno pa znižajo tudi postprandialno lipemijo. Zvišajo tudi HDL in po nekaterih podatkih znižajo LDL. Po nekaterih podatkih tudi pomembno zmanjšajo delež mgLDL, saj preusmerijo presnovo k večjim LDL. Kljub uspešnemu znižanju trigliceridov in drugim ugodnim učinkom pa niso pokazali pomembnega znižanja tveganja za srčno-žilno obolevnost in umrljivost pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali brez nje (2, 18, 20).

Ker presnova fibratov poteka preko ledvic, se jih izogibamo pri napredovali ledvični bolezni. Kombinacija gemfibrozila in statina je zaradi velike nevarnosti miopatije kontraindicirana, medtem ko je fenofibrat s tega stališča varnejši. Predpišemo ga predvsem pri bolnikih s hudo hipertrigliceridemijo na tešče (> 10 mmol/L), pri katerih drugi nefarmakološki ukrepi niso bili učinkoviti in vztraja povečano tveganje za pankreatitis. O dodatku fibrata razmislimo tudi pri bolnikih z mešano dislipidemijo, pri katerih ob zdravljenju s statinom vztrajajo visoki trigliceridi in nizek HDL (1, 2, 14).

5 SKLEP

Diabetična dislipidemija pospešuje napredovanje ateroskleroze in povečuje tveganje za srčno-žilne zaplete pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Zato je pri bolniku s sladkorno boleznijo poleg dobro urejene glikemije ključen čim boljši nadzor nad vrednostmi lipidov. Temelj zdravljenja predstavljajo nefarmakološki ukrepi, ki pa so le omejeno učinkoviti. Po-



sledično je zgodaj potrebna uvedba zdravil ob nefarmakoloških ukrepih. Zdravilo prvega izbora za zdravljenje diabetične dislipidemije so statini. V primeru, da s statinom visoke jakosti v najvišjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša, ne uspemo doseči ciljnega znižanja vrednosti LDL, razmislimo o uvedbi dodatnega zdravila. O dodatnem zdravilu se odločamo glede na najbolj izstopajoče patološke vrednosti lipidov. Če peroralna zdravila ne zadostujejo za doseganje ciljnih vrednosti LDL, imamo na voljo sodobna biološka zdravila, ki so injektabilna in učinkovito znižajo LDL ter zmanjšujejo srčno-žilno tveganje. Kljub številnim učinkovitim možnostim zdravljenja pa diabetična dislipidemija ostaja pomembna, včasih spregledana entiteta, na katero moramo zgodaj pomisliti in se skrbno odločati o zdravljenju.

6 LITERATURA

- Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes*. 2019;10(5):280-90.
- Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):595-604.
- Mbue ND, Mbue JE, Anderson JA. Management of Lipids in Patients with Diabetes. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(4):605-19.
- Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol*. 2017;9(2):76-91.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197-206.
- Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
- Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased Cardiovascular Risk in Hypertriglyceridemic Patients With Statin-Controlled LDL Cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3019-27.
- Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):155-65.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes*. 2016;65(7):1767-78.
- American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103-S23.
- Langlois MR, Nordestgaard BG. Which Lipids Should Be Analyzed for Diagnostic Workup and Follow-up of Patients with Hyperlipidemias? *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10):88.
- Jug B, Pongrac Barlovič D. Dislipidemije in protitrombotična zaščita. In: Zaletel J, Ravnik Oblak M, editors. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. 1. izdaja ed. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2016. p. 78-82.
- Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(3):349-60.
- Lunder M, Žiberna L, Drevenšek G, Šabovič M. Zaščitni pleiotropni učinki statinov. *Zdrav Vestn*. 2011(80):39-49.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
- 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.
- Colantonio LD, Rosenson RS, Deng L, Monda KL, Dai Y, Farkouh ME, et al. Adherence to Statin Therapy Among US Adults Between 2007 and 2014. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010376.
- Warraich HJ, Rana JS. Diabetic Dyslipidemia: Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease and Implications of Newer Therapies. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(12):125.
- Rocco MB. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(12):883-93.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82.
- Locatelli I, Janežič A, Mardetko N, Janežič A, Detiček A, Kos M. Priložnosti in izzivi vezani na novo skupino zdravil (zaviralci PCSK9) za zniževanje holesterola LDL. *Farm Vestn*. 2016(67):151-8.
- Centralna baza zdravil 2019 [cited 2019 17.08.2019]. Available from: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/CCBB1CDE07F43E19C1257EC300837D62?opendocument>.
- Centralna baza zdravil 2019 [cited 2019 23.08.2019]. Available from: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/928367E4AE29A94AC1257F3A000532C2?opendocument>.
- Konzilij za moteno presnovo krvnih maščob UKC Ljubljana 2019 [cited 2019 24.08.2019]. Available from: https://www.kclj.si/index.php?dir=/strokovna_javnost/organiziranost_klinik/interna_klinika/ko_za_zilne_bolezni.
- Konzilij za moteno presnovo krvnih maščob UKC Maribor 2019 [cited 2019 24.08.2019]. Available from: <https://www.ukc-mb.si/oddelki-službe-enote/klinika-za-interno-medicino/oddelek-za-kardiologijo-in-angiologijo/obrazec>.