

Diabetes a dyslipidémia: prečo majú k sebe tak blízko?

Katarína Rašlová

Koordináčne centrum pre familiárne hyperlipoproteínémie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Diabetes mellitus predstavuje skupinu metabolických ochorení, ktoré sú charakterizované hyperglykémiou spôsobenou poruchou inzulínovej sekrécie, účinnosti inzulínu alebo ich kombináciou. Príčinou predčasných úmrtí pacientov postihnutých diabetom sú predovšetkým kardiovaskulárne ochorenia. Riziko úmrtia na srdcovocievnu komplikáciu je tak vysoké, že sa diabetes mellitus považuje za rizikový ekvivalent manifestnému aterosklerotickému ochoreniu. Vysoké kardiovaskulárne riziko je podmienené aj tým, že veľká časť diabetikov má dyslipidémiu. Prehľadná práca sa venuje patogenéze dyslipidémie u diabetu 1. a 2. typu s dôrazom na aterogénnu dyslipidémiu. Popisuje stratégiu liečebných postupov a ich efekt na riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Kľúčové slová: aterogénna dyslipidémia – diabetes mellitus 2. typu – fibráty – statíny

Diabetes and dyslipidemia: Why are they so closely related?

Summary

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases that are characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. The cause of premature death among patients with diabetes predominantly involves cardiovascular diseases. The risk of death from cardiovascular complications is so high that diabetes mellitus is considered a risk equivalent to a manifest atherosclerotic disease. High cardiovascular risk is also determined by dyslipidemia which is present in a large number of patients with diabetes. The review is devoted to the pathogenesis of dyslipidemia in type 1 and type 2 diabetes with an emphasis on atherogenic dyslipidemia. It describes the strategy of therapeutic procedures and their effect on cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: atherogenic dyslipidemia – fibrates – statins – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Diabetes mellitus (DM) predstavuje skupinu metabolických ochorení, ktoré sú charakterizované hyperglykémiou spôsobenou poruchou inzulínovej sekrécie, účinnosti inzulínu alebo ich kombináciou. Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je spôsobený úplným deficitom inzulínu, ktorého príčinou je deštrukcia B-buniek pankreasu najčastejšie na autoimunitnom podklade. Preto jedinou možnosťou liečby DM1T je náhrada chýbajúceho inzulínu. Od publikovania výsledkov štúdie Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) sa väčšina pacientov s DM1T lieči pomocou intenzifikovaného inzulínového režimu [1].

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je heterogénna metabolická porucha charakterizovaná relatívnym nedostatkom inzulínu ako výsledok zníženej citlivosti tkanív na inzulín a/alebo nedostatočnou sekréciou inzulínu z B-buniek pankreasu. DM2T predstavuje viac ako 80 % všetkých prípadov DM. Včasný zahájenie liečby u DM2T zlepšuje celkovú metabolickú kontrolu a pôsobí pre-

venciu v rozvoji mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií [2].

Inzulín má významnú úlohu v regulácii metabolizmu plazmatických lipoproteínov, a preto neprekvapuje, že pri DM je veľmi vysoký výskyt dyslipoproteínémie (DLP). DLP a DM predstavujú 2 závažné nezávislé rizikové faktory aterosklerózy, ktorých súčasný vplyv exponenciálne zvyšuje riziko kardiovaskulárnych (KV) príhod a úmrtí. Je preto logické, že diagnostika a liečba DLP patrí k základným postupom v prevencii diabetickej makroangiopatie, ktorá je príčinou 6-násobne vyššej kardiovaskulárnej mortality u pacientov s DM1T a 3-násobne vyššej u osôb s DM2T [3,4]. Obzvlášť vysoké riziko majú premenopauzálne ženy diabetičky, u ktorých sa zdá, že diabetes podmieňuje stratu protektívneho efektu ženského pohlavia pred aterosklerózou [5].

Abnormálny profil plazmatických lipoproteínov sa vyskytuje oveľa častejšie u diabetikov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) ako u diabetikov, ktorí ICHS nemajú [6,7]. Prospektívne randomizované placebo kontrolo-

vané štúdie ukázali, že hypolipemická liečba významne znižuje riziko kardiovaskulárnej mortality a morbiditu u pacientov s DM v primárnej aj sekundárnej prevencii. Kardioprotektívny efekt sa potvrdil u fibrátov i statínov [8–10].

Patogenéza dyslipoproteinémie u diabetes mellitus 1. typu

U dobre kompenzovaných pacientov s DM1T je výskyt primárnej DLP podobný ako vo všeobecnej nediabetickej populácii. Sekundárna DLP u DM1T je výsledkom zlej metabolickej kontroly, pričom tieto zmeny sa zväčša normalizujú s úpravou diabetickej liečby a metabolickej kompenzácie [11]. Pri dekompenzovanom DM1T sa pravidelne zisťuje závažná hypertriglyceridémia. V metabolizme lipoproteínov bohatých na triglyceridy (chylomikróny a VLDL) hrá významnú úlohu enzým lipoproteínová lipáza (LPL), ktorá zabezpečuje hydrolyzu triglyceridov (TG) za vzniku voľných mastných kyselín. Inzulín zohráva významnú úlohu pri expresii a regulácii aktivity LPL a dôsledkom jeho nedostatku je hypertriglyceridémia. Pri ťažkej inzulínovej deficiencii sa zisťuje v sére hyperchylomikronémia (HLP typ I podľa Fredricksona), pri ktorej je zvýšené riziko akútnej pankreatitídy a môže byť sprevádzaná eruptívnou xantomatózou. Vývin mikroalbuminúrie a nefropatie u DM1T je často spojený s trvalou poruchou metabolizmu lipoproteínov, čo významnou mierou prispieva k progresii aterosklerózy u pacientov s diabeticou nefropatiou [12].

Patogenéza dyslipoproteinémie u diabetes mellitus 2. typu

Iná situácia je u pacientov s DM2T, u ktorých je porucha glukózového metabolizmu v úzkom vzťahu k inzulínovej rezistencii (IR). DLP sa často zisťuje už v štádiu poruchy glukózovej tolerancie (PGT), ale tiež mnoho rokov pred manifestáciou PGT a DM2T. Podľa jednej z hypotéz sa predpokladá, že primárnym faktorom pri vzniku IR je porucha metabolizmu chylomikrónových remnantov, a tým zvýšená postprandiálna hladina voľných mastných kyselín. Táto vedie:

- ku aktivácii glukoneogenézy zvýšenou ponukou acetyl CoA v hepatocytoch, zvýšená produkcia glukózy iniciuje hypersekreciu inzulínu, potrebnú pre udržanie normoglykémie
- ďalším prejavom zvýšenej ponuky VMK v hepatocytoch je nadprodukcia VLDL
- v adipocytoch je prítomná hormón senzitivná lipáza, ktorej aktivita je naopak inzulínom inhibovaná, pri hyperinzulinémii a inzulínovej rezistencii stúpa aktivita hormón senzitivnej lipázy a dochádza ku hydrolyze intracelulárnych zásob triglyceridov za vzniku voľných mastných kyselín a ich uvoľňovaniu do cirkulácie, vzniká tak bludný kruh, ktorého výsledkom sú v priebehu času závažné komplikácie charakteristické pre metabolický syndróm a DM2T [13]

Populačné a klinické štúdie veľmi konzistentne poukázali na to, že u DM2T sa vyskytuje 2- až 3-krát častejšie

typická dyslipidémia, ktorá je charakterizovaná miernou hypertriglyceridémiou, nízkou hladinou HDL-cholesterolu, normálnou koncentráciou LDL-cholesterolu a vysokým pomerom LDL : HDL, ktorá dostala názov aterogénna dyslipidémia (AD). LDL častice majú charakteristické kvalitatívne zmeny v zmysle prevahy malých denzných LDL. Charakteristický lipidový profil pacienta s AD je normálna alebo mierne zvýšená hladina celkového a LDL-cholesterolu, zvýšená hladina triglyceridov (TG) > 1,7 mmol/l a nízky HDL-cholesterol: u mužov < 1 mmol/l a u žien < 1,3 mmol/l.

Aterogénny index plazmy (AIP), logaritmicke transformovaný pomer triglyceridov ku HDL-cholesterolu, pomáha pri hodnotení aterogénneho lipidového profilu bez potreby drahých a technicky náročných laboratórnych stanovení. Sledovanie AIP v populácii 8 000 osôb ukázalo, že tento index sa môže deliť do 3 rizikových kategórií: hodnoty pod 0,11 predstavujú nízke riziko, hodnoty v rozmedzí +0,11 až +0,21 stredné riziko, kým hodnoty > +0,21 sú typické pre pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Pacienti s DM2T mali typicky zvýšené hodnoty AIP, a to > 0,4 [14].

Liečba

V liečbe DLP u pacientov s DM1T je vždy nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kontrolu, pri ktorej sa vo väčšine prípadov hladina lipidov normalizuje. V prípade, že napriek dobrej glykemickej kontrole pretrváva DLP, je treba zahájiť jej liečbu.

U pacientov s DM2T dobrá glykemická kontrola často nestačí k normalizácii hodnôt lipoproteínov.

Z hľadiska KV rizika sa pacienti s diabetom rozdeľujú do 2 kategórií:

- do kategórie s veľmi vysokým rizikom patria diabetici v sekundárnej prevencii, ale aj diabetici v primárnej prevencii, ktorí majú viac ako 2 ďalšie rizikové faktory, napr. HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l, hypertenziu ($\geq 140/90$ mm Hg) a užívajú antihypertenzívnu liečbu
- do kategórie s vysokým rizikom patria diabetici v primárnej prevencii a menej ako 2 rizikovými faktormi, v skupine s veľmi vysokým rizikom sú cieľové hladiny LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l, TG < 1,5 mmol/l a v skupine s vysokým KV rizikom je cieľová hladina LDL-cholesterolu < 2,6 mmol/l [15]

Hladina HDL-cholesterolu má za cieľ dosiahnuť > 1,0 mmol/l u mužov a > 1,3 mmol/l u žien. Optimálne hodnoty AIP sú < 0,11.

Stratégia liečby DLP u diabetikov je nasledovná:

- edukácia (pre dobrú komplianciu pacienta s DLP je potrebné realizovať jeho edukáciu a pri kontrolných vyšetreniach s ním v rámci reedukácie vyhodnotiť jeďálny lístok)
- nefarmakologická liečba (zmena životného štýlu: diéta, nefajčiť, pravidelná fyzická aktivita, redukcia telesnej hmotnosti)
- farmakologická liečba
- komplexné ovplyvnenie ďalších rizikových faktorov

Diéta a telesná aktivita

U pacientov s DLP je dodržiavanie diéty s nízkym obsahom živočíšnych tukov a cholesterolu základom pri každom type liečby. Platí to aj u pacientov, ktorí sa liečia farmakologicky. Pravidelné aeróbne cvičenie priaznivo ovplyvňuje telesnú hmotnosť, hladiny lipoproteínov a ich kvalitatívne zloženie. Klinická skúsenosť ukazuje, že dosiahnutie optimálnych hladín lipidov režimovými opatreniami sa podarí dosiahnuť len u malého percenta diabetikov.

Farmakologická liečba

Provoradým cieľom u diabetu je dosiahnuť cieľovú hladinu LDL-cholesterolu, keďže dosiahnutie týchto hodnôt viedlo u diabetikov v klinických randomizovaných štúdiách (4S, CARE, LIPID, HPS, LIPS a CARDS) k poklesu kardiovaskulárnej morbidity a mortality [10,16–20]. Sekundárnym cieľom liečby je dosiahnuť optimálne hladiny TG a HDL-cholesterolu. Ovplyvnenie hladín TG a HDL-cholesterolu viedlo u diabetikov v štúdiách FIELD, BIP, VA-HIT k zníženiu kardiovaskulárnej morbidity [21–23].

Liečba zameraná na zníženie LDL-cholesterolu

Liekmi voľby sú statíny. Liečbu je vhodné začať potentným statínom (atorvastatín, rosuvastatín) a takou dávkou, u ktorej sa dá očakávať, že sa dosiahnu cieľové hladiny LDL-cholesterolu. Statíny tiež mierne znižujú hladinu TG (asi o 20–30 %) a u časti pacientov s AD sa aj monoterapiou statínom dosiahne cieľová hladina TG.

Liečba zameraná na zníženie hladiny TG

Cieľové hladiny TG sú < 1,5 mmol/l, čo vyplýva z výsledkov vyššie uvedených randomizovaných štúdií, ako aj z faktu, že pri hladinách TG > 1,5 mmol/l dominujú malé, denzné častice LDL. Fibráty znižujú TG v rozmedzí 30–50 %, zvyšujú HDL-cholesterol v rozmedzí 5–15 % a vedú aj k miernemu zníženiu LDL-cholesterolu o 5–15 %, pričom však priaznivo ovplyvňujú denzitu častíc LDL a HDL.

Liečba zameraná na zníženie hladiny LDL-cholesterolu aj TG

Ak napriek dosiahnutiu cieľovej hladiny LDL-cholesterolu pretrvávajú u AD hypertriglyceridémia, je potrebné začať kombinovanú liečbu statínom s fibrátom. Priaznivý efekt kombinácie statínu s fibrátom u AD sa zakladá na znížení LDL-cholesterolu statínom, ktorý je najsilnejším lipidovým rizikovým faktorom, a súčasne priaznivým pôsobením fibrátov na zníženie HDL-cholesterolu a zvýšenie zastúpenie malých denzných LDL. V podskupine diabetikov s AD v štúdiu ACCORD LIPID mala kombinácia simvastatínu s fenofibrátom priaznivý vplyv na pokles kardiovaskulárnych príhod a mortality [24].

Záver

Väčšina pacientov s diabetom potrebuje kombináciu viacerých antidiabetík a hypolipemík na dosiahnutie

dobrej metabolickej kompenzácie. Klinické štúdie ukázali, že včasná, komplexná, intenzívna a individualizovaná liečba významne znižuje riziko makrovaskulárnych aj mikrovaskulárnych komplikácií. Priaznivý vplyv na kompliance pacienta pri takejto komplexnej liečbe má vývoj nových foriem liekov, ktoré sú kombináciou viacerých mechanizmov účinku.

Literatúra

1. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkins SL. The Diabetes Control and Complications Trial: the gift that keeps giving. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(10): 537–545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2009.179>>.
2. Ray KK, Wilde MI, Sivakumaran R et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765–1772. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8)>.
3. Krowlewska AS, Kosinski EJ, Warram JH et al. Magnitude and determinants of coronary heart disease in juvenile onset insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59(8): 750–755.
4. Barret-Connor E, Phillips T, Khaw KT Lipoproteins as predictors of ischemic heart disease in non insulin dependent diabetic men. *Am J Prev Med* 1987; 3(4): 206–210.
5. Barret-Connor E, Wingard DL Sex difference in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 118(4): 489–496.
6. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridemia as risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance and diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris prospective study. *Diabetologia* 1989; 32(5): 300–304.
7. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA et al. LDL size and subclass pattern in a biethnic population. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993; 13(11): 1623–1630.
8. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. For the Veterans Affairs-High density lipoprotein Intervention Trial study group. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the VA-HIT. *Arch Intern Med* 2002; 162(22): 2597–2604.
9. [Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators]. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357(9260): 905–910. Erratum in *Lancet* 2001; 357(9271):1890.
10. [Heart Protection Study Collaborative Group]. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005–2016.
11. Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Loadholt CB et al. Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients: Relationship with control. *Diabetologia* 1981; 21(3): 216–223.
12. Packard JC, Shepherd J Physiology of the lipoprotein transport system: an overview of lipoprotein metabolism. In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J. Lipoproteins in Health and Disease. Arnold: London: 1999, 17–30. ISBN 978-0340552698.
13. Reaven GM, Chen IDI, Jeppesen J et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense LDL particles. *J Clin Invest* 1993; 92(1): 141–146.
14. Frohlich J, Dobiášová M Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003; 49(11): 1873–1880.
15. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015; 9(2): 129–169. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.02.003>>.

16. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2661–2667.
17. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 1998; 98(23): 2513–2519.
18. Keech A, Colquhoun D, Best J et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose. Results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2713–2721.
19. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C et al. [Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators]. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 287(24): 3215–3222.
20. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. [CARDS investigators]. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685–696.
21. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. [VA-HIT Study Group]. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162(22): 2597–2604.
22. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1154–1160.
23. [FIELD Study Investigators]. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1849–1861.
24. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>>.

doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.

✉ raslova.katarina@gmail.com

Koordináčne centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie,
Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Slovenská
republika

www.szu.sk

Doručeno do redakce 7. 11. 2016

Přijato po recenzi 21. 11. 2016