

Manažment dyslipoproteinémie pri diabetes mellitus

Management of dyslipoproteinemia in the presence of diabetes mellitus

Katarína Rašlová

Koordináčne centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

✉ doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc. | raslova.katarina@gmail.com | www.szu.sk

Kľúčové slová/Klíčová slova

aterogénna dyslipidémia
diabetes mellitus 2. typu
fibráty
statíny

Key words

type 2 diabetes mellitus
atherogenic dyslipidemia
statins
fibrates

Doručené do redakcie/

Doručeno do redakce/Received
15. 5. 2017

Prijaté po recenzii/

Přijato po recenzii/Accepted
29. 5. 2017

Abstrakt

Diabetes mellitus predstavuje skupinu metabolických ochorení, ktoré sú charakterizované hyperglykémiou spôsobenou poruchou inzulínovej sekrécie, účinnosti inzulínu alebo ich kombináciou. Inzulín má významnú úlohu v regulácii metabolizmu plazmatických lipoproteínov, a preto neprekvapuje, že je pri diabete veľmi vysoký výskyt dyslipoproteinémie. Dyslipoproteinémia a diabetes predstavujú dva závažné nezávislé rizikové faktory aterosklerózy, ktorých súčasný vplyv exponenciálne zvyšuje riziko kardiovaskulárnych príhod a úmrtí. Klinické štúdie ukázali, že liečba dyslipidémie u diabetikov má významný podiel v prevencii kardiovaskulárnych príhod a úmrtí.

Abstract

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases that are characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Insulin plays an important role in the regulation of metabolism of plasma lipoproteins and therefore a high incidence of dyslipoproteinemia in patients with diabetes is not surprising. Dyslipoproteinemia and diabetes represent two major independent risk factors for atherosclerosis, the parallel impacts of which exponentially increase the risk for cardiovascular events and death. Clinical studies have shown that treatment of dyslipidemia in diabetic patients plays an important part in the prevention of cardiovascular events and death.

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.

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je metabolická porucha charakterizovaná relatívnym nedostatkom inzulínu ako výsledok zníženej citlivosti tkanív na inzulín alebo nedostatočnou sekréciou inzulínu z B-buniek pankreasu. Včasná zahájenie liečby u DM2T zlepšuje celkovú metabolickú kontrolu a prevenciu v rozvoji mikro- a makrovaskulárnych komplikácií [1].

Inzulín hrá významnú úlohu v regulácii metabolizmu plazmatických lipoproteínov, a preto neprekvapuje, že pri DM je veľmi vysoký výskyt dyslipoproteinémie (DLP). DLP a DM predstavujú 2 závažné nezávislé rizikové faktory a-

terosklerózy, ktorých súčasný vplyv exponenciálne zvyšuje riziko kardiovaskulárnych príhod a úmrtí. Abnormálny profil plazmatických lipoproteínov sa vyskytuje oveľa častejšie u diabetikov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) ako u diabetikov, ktorí ICHS nemajú [2,3]. Výsledky epidemiologických štúdií konzistentne poukazujú na to, že pacienti s DM1T a DM2T majú 6-násobne a 3-násobne vyššiu kardiovaskulárnu mortalitu ako osoby bez diabetu, resp. [4,5]. Obzvlášť vysoké riziko majú premenopauzálne ženy diabetičky, u ktorých sa zdá, že DM podmieňuje stratu protektívneho efektu ženského pohlavia pred aterosklerózou [6].

Prospektívne randomizované 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 statínov aj fibrátov [7,8,9].

Dyslipidémia pri DM2T

DM2T zahŕňa > 90 % všetkých prípadov cukrovky. Jedným z jeho charakteristických prejavov je DLP charakterizo-

vaná zvýšenou hladinou triglyceridov (TG), nízkou hladinou HDL-cholesterolu (high density cholesterol – HDL-C) a prevahou aterogénnych malých denzných LDL-častíc. Jedná sa o DLP, ktorej manifestácia predchádza diagnózu diabetu aj o niekoľko rokov, lebo je jedným zo základných prejavov metabolického syndrómu. Jej konštantným prejavom je aj postprandiálna hypertriglyceridémia a zvýšenie hladiny apolipoproteínu B (apoB). ApoB reflektuje zvýšenie počtu lipoproteínových častíc o veľmi nízkej denznej hustote (very low-density lipoprotein – VLDL), o strednej hustote (intermediate density lipoprotein – IDL) a nízkej hustote (low density lipoprotein – LDL). Dôsledkom zvýšenia počtu týchto častíc majú diabetici často zvýšené aj hladiny celkového cholesterolu (total cholesterol T-C) a non-HDL-C. DLP pri inzulínovej rezistencii je často sprevádzaná nealkoholovou steatózou a steatohepatitídou [10].

Charakteristický lipidový profil u diabetika je normálna alebo mierne zvýšená hladina celkového a LDL-cholesterolu (LDL-C), zvýšená hladina TG > 1,7 mmol/l a nízký HDL-C: u mužov pod 1 mmol/l a u žien pod 1,3 mmol/l. Zvýšenie hladiny TG zvyčajne nepresahuje 5 mmol/l. Pri vyšších hodnotách je potrebné myslieť na nedostatčnú metabolickú kompenzáciu diabetu alebo na súčasnú prítomnosť familiárnej kombinovanej hyperlipoproteinémie alebo iných primárnych alebo sekundárnych príčin hypertriglyceridémie. Zlepšenie glykemickej kompenzácie vedie k normalizácii hladín TG len u DM1T. U DM2T so zlepšením glykemickej kompenzácie zvyčajne dochádza k normalizácii hladín TG iba u časti pacientov. U väčšiny DM2T dochádza zriedka k úplnej normalizácii hladín TG.

Aterogénny index plazmy (AIP – logaritmicke transformovaný pomer triglyceridov ku HDL-C) pomáha pri hodnotení aterogénneho lipidového profilu bez potreby drahých a technicky náročných laboratorných stanovení. Sledovanie AIP v populácii 8 000 osôb ukázalo, že tento index sa môže deliť do 3 rizikových kategórií: hodnoty < 0,11 predstavujú nízke riziko, hodnoty v rozmedzí 0,11–0,21 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 [11].

Liečba

V liečbe DLP u pacientov s DM1T je vždy nutné dosiahnuť optimálnu glykemickeú 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 glykemickeá kontrola často nestačí k normalizácii hodnôt lipoproteínov.

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

1. do kategórie s veľmi vysokým rizikom patria diabetici v sekundárnej prevencii, pacienti s diabetickou nefropatiou a tí, ktorí majú > 2 ďalšie rizikové faktory (napr.:

HDL-C < 1,0 mmol/l, hypertenziu (\geq 140/90 mm Hg) a užívajú antihypertenzívnu liečbu)

2. 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-C < 1,8 mmol/l, TG < 1,5 mmol/l a v skupine s vysokým KV-rizikom je cieľová hladina LDL-C < 2,6 mmol/l [15]

Hladina HDL-C 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:

1. edukácia (pre dobrú komplianciu pacienta s DLP je potrebné realizovať jeho edukáciu a pri kontrolných vyšetreniach s ním v rámci reedukácie vyhodnotiť jedálny lístok)
2. nefarmakologická liečba (diéta, nefajčiť, pravidelná fyzická aktivita, redukcia telesnej hmotnosti)
3. farmakologická liečba
4. 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 aerobné cvičenie priaznivo ovplyvňuje nielen kompenzáciu diabetu, ale tiež telesnú hmotnosť, hladiny lipoproteínov a ich kvalitatívne zloženie. Klinická skúsenosť ukazuje, že dosiahnutie optimálnych hladín lipidov režimovými opatreniami sa podarí dosiahnuť len u malej časti diabetikov.

Farmakologická liečba

Prvoradým cieľom u diabetu je dosiahnuť cieľovú hladinu LDL-C, keďže dosiahnutie týchto hodnôt viedlo u diabetikov v klinických randomizovaných štúdiách (4S, CARE, LIPID, HPS, LIPS a CARDS) k poklesu kardiovaskulárnej morbidity a mortality [12–17]. Sekundárnym cieľom liečby je dosiahnuť optimálne hladiny TG a HDL-C. Ovplyvnenie hladín TG a HDL-C viedlo u diabetikov v štúdiách FIELD, BIP, VA-HIT k zníženiu kardiovaskulárnej morbidity [7, 18,19].

Liečba zameraná na zníženie LDL-C

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-C. Statíny tiež mierne znižujú hladinu TG (asi o 20–30 %) a u časti pacientov sa cieľová hladina TG dosiahne aj monoterapiou statínom.

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-C v rozmedzí 5–15 % a vedú aj k miernemu zníženiu LDL-C o 5–15 %, pričom však priaznivo ovplyvňujú denzitu častíc LDL a HDL.

Liečba zameraná na zníženie hladiny LDL-C aj TG

Ak napriek dosiahnutiu cieľovej hladiny LDL-C pretrváva hypertriglyceridémia, je potrebné začať kombinovanú liečbu statínom s fibrátom. Priaznivý efekt kombináčnej liečby statínom s fibrátom sa zakladá na znížení LDL-C statínom, lebo LDL-C je najsilnejším lipidovým rizikovým faktorom, a súčasne priaznivým pôsobením fibrátov na znížený HDL-C a zvýšené zastúpenie malých denzných LDL. V podskupine diabetikov s aterogénnou dyslipidémiou v štúdií ACCORD LIPID mala kombinácia simvastatin + fenofibrát priaznivý vplyv na pokles kardiovaskulárnych príhod a mortality [20].

Záver

Väčšina pacientov s diabetesom 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. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S 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)>.
2. Fontbonne A, Eschewege 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.
3. Haffner SM, Mykkänen L, Valdez RA et al. LDL size and subclass pattern in a biethnic population. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(11): 1623–1630.
4. Krowlewski 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.
5. Barret-Connor E, Phillipi 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.
6. Barret-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 118(4): 489–496.
7. 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.
8. [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.
9. Collins R, Armitage J, Parish S et al. [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.
10. Taskinen M-R. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46(6): 733–749.
11. 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.
12. 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>>.
13. 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.
14. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. [Care Investigators]. 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.
15. 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.
16. Serruys PWJC, 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.
17. 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.
18. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. [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. Erratum in *Correction to the FIELD study report. Lancet* 2006; 368(9545): 1420.
19. 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.
20. 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>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 362(18): 1748.