

DIABETICKÁ DYSLIPIDÉMIE - CO PŘINÁŠÍ NOVÁ DOPORUČENÍ?

MUDr. Marcela Szabó

Interní klinika IPVZ, Zlín, Spolupracující Centrum WHO pro studium diabetes mellitus

Epidemiologické a klinické studie opakovaně prokázaly, že pacienti s diabetes mellitus mají 2–4× vyšší riziko rozvoje aterosklerózy než lidé bez diabetu. U diabetiků postihuje ateroskleróza obě pohlaví se stejnou závažností – zvýšené riziko aterosklerózy je tedy zvláště nápadné u žen s diabetes mellitus. Obvyklé rizikové faktory předčasné aterosklerózy (kouření, hypertenze, obezita a dyslipidémie) se u diabetiků uplatňují stejně jako u osob bez diabetu, nelze jimi však zcela vysvětlit příliš vysoké riziko aterosklerózy.

Klíčová slova: diabetická dyslipidémie, primární porucha, rizikový kardiovaskulární profil, nová doporučení.

DYSLIPIDEMIA IN DIABETES – WHAT IS NOVEL IN CURRENT RECOMMENDATIONS?

Epidemiologic and clinical studies have repeatedly showed that patients with diabetes are 2–4 fold risk of developing atherosclerosis than people without diabetes. In diabetic patients, atherosclerosis affects both males and females with the same effect – high risk of atherosclerosis is therefore particularly striking in diabetic women. Common risk factors for accelerated atherosclerosis (smoking, hypertension, obesity, dyslipidemia) have the same impact in diabetic patients as in persons without diabetes, but the very high risk of atherosclerosis could not be explained solely by them.

Key words: diabetic dyslipidemia, primary disorder, risk cardiovascular profile, new recommendations.

Dřívější domněnka, že lipoproteinové abnormality jsou u diabetiků sekundární k nedostatečné glykemické kontrole, vedly k zaměření pozornosti na léčbu hyperglykémie a léčba dyslipidémie byla často zanedbávána. Dnes víme, že lipoproteinové abnormality často o mnoho let předchází diabetes mellitus a perzistují navzdory dosažení euglykémie, zejména u diabetes mellitus 2. typu.

Diabetická dyslipidémie se oproti dyslipidémii nacházející u nediabetické populace vyznačuje určitými zvláštnostmi. V lipidovém spektru dominuje většinou hypertriacylglycerolémie. Hladina cholesterolu o vysoké hustotě (HDL) je často snížena. Hladina cholesterolu o nízké hustotě (LDL) je většinou v normě, ovšem LDL cholesterol je kvalitativně odlišný – je zde zastoupen větší podíl malých denzích LDL partikulí, které jsou snadněji oxidabilní a tedy více aterogenní. Další strukturální abnormality zahrnují glykaci apoproteinů a nárůst frakce neesterifikovaného cholesterolu. Tím dochází ke změně velikosti LDL partikulí, které mohou být zvýšeně aterogenní i při normální koncentraci. Asociace malých denzích VLDL s vyšší hladinou triacylglycerolů vede ke zvýšené aterogenitě triglyceridů.

S přihlédnutím ke všem výše uvedeným údajům je nasnadě, že dyslipidémie v diabetické populaci by měla být ještě důsledněji monitorována a ještě agresivněji léčena, než v populaci nediabetické.

Dyslipidémie provázející diabetes mellitus 1. typu

Lipidový profil pacienta s diabetes mellitus 1. typu je většinou ovlivňován úrovní glykemické kontroly. Jestliže je kontrola glykemií adekvátní, spektrum sérových lipidů je většinou stejné jako u osob bez diabetu a není zvýšeně aterogenní. Údaje ze studie DCCT ukázaly, že u osob s dobře léčeným diabetes mellitus 1. typu bez jiných přidružených nemocí, byly hladiny lipidů a lipoproteinů velmi podobné hladinám zjišťovaným u nediabetické populace. Mírné rozkolísání kontroly glykemií je spojeno s pouhým vzestupem sérových triacylglycerolů, zatímco nejsou signifikantní změny koncentrace LDL a HDL. Špatná kontrola diabe-

tu se závažným inzulínovým deficitem a diabetickou ketoacidózou je často spojena s výraznou hypertriacylglycerolémií při redukované aktivitě lipoproteinové lipázy, stejně tak s elevací LDL a redukcí HDL. Optimalizace inzulínové léčby velmi rychle navozuje původní aktivitu lipoproteinové lipázy a normalizuje metabolismus triacylglycerolů. Reakce LDL a HDL nastupuje pomaleji. Pozoruhodné bylo zjištění, že přísnou inzulínovou léčbou (zejména pomocí kontinuální subkutánní infúze inzulínu – CSII), bylo u diabetiků 1. typu dosaženo dokonce i podnormálních hladin LDL a nadnormálních hladin HDL.

Dyslipidémie provázející diabetes mellitus 2. typu

Abnormální lipoproteinové spektrum se vyskytuje mnohem častěji u pacientů s diabetes mellitus 2. než 1. typu. Lipoproteinové abnormality nacházíme jak u pacientů s recentním, tak dříve známým diabetes mellitus 2. typu. Nebylo nalezeno spojení mezi prevalencí dyslipidémie a způsobem léčby (dieta, perorální antidiabetika, inzulín), pokud bylo pomocí těchto rozdílných způsobů léčby dosaženo stejného zlepšení kontroly diabetu.

Střední hodnoty koncentrace plazmatických triacylglycerolů jsou vyšší a HDL nižší u pacientů s diabetes mellitus 2. typu než u nediabetické populace odpovídajícího věku a pohlaví. Koncentrace LDL cholesterolu jsou většinou nezměněny, je zde však větší podíl malých denzích LDL partikulí.

Stanovení diabetické dyslipidémie

Jelikož diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem předčasné aterosklerózy, je nutno lipidový profil zjišťovat u každého pacienta s diabetes mellitus co nejdříve po dosažení adekvátní glykemické kontroly. Preferujeme přímé stanovení LDL cholesterolu, které je přesnější, než stanovení LDL výpočtem pomocí Friedewaldovy rovnice. Elektroforézu lipoproteinů se podle recentních poznatků nedoporučuje rutinně provádět, jelikož nepřináší další informace a pro diabetologickou praxi není přínosem. Proto-

že v lipidech a lipoproteinových měřeních se mohou vyskytovat rozmanité rozdíly dané jak variabilitou laboratoře, tak variabilitou režimu a compliance pacienta. Ke stanovení počáteční diagnózy by měly být použity alespoň 2 různé náběry krve.

Cílové hodnoty sérových lipidů u diabetiků

Jelikož LDL, jak již bylo uvedeno výše, vykazuje u diabetiků specifické rysy s vyšší aterogenitou, je cílová hladina LDL ještě nižší než u nediabetické populace. Dle posledních doporučení prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku, vytvořených zástupci devíti českých odborných společností (Česká kardiologická společnost, Česká společnost pro aterosklerózu, Česká diabetologická společnost ČLS JEP, Česká společnost pro hypertenzi, Česká internistická společnost ČLS JEP, Česká angiologická společnost ČLS JEP, Česká obezitologická společnost ČSL JEP, Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP), jsou cílové hladiny sérových lipidů u diabetiků jak v primární, tak v sekundární prevenci stejné jako pro osoby bez diabetu v sekundární prevenci – tabulka 1.

Léčba diabetické dyslipidémie

1. Než přistoupíme k léčebné intervenci dyslipidémie, prvotní je **optimalizace léčby diabetes mellitus**. Ač vliv kompenzace diabetu na snížení makroangiopatických komplikací nebyl jednoznačně potvrzen jak ve studii DCCT u diabetiků 1. typu, tak ve studii UKPDS u diabetiků 2. typu, vždy se před zahájením léčby dyslipidémie snažíme o dosažení co nejlepších kontrol glukózového metabolismu. Již výše citovaná Společná doporučení devíti českých společností pro prevenci ischemické choroby srdeční v dospělém věku obsahují i cílové hodnoty kompenzace diabetu – tabulka 2.

Jestliže dyslipidémie perzistuje navzdory správné kontrole diabetes mellitus, svědčí to o primární poruše metabolismu lipidů s nutností další léčby.

Dalším krokem v terapii jsou nefarmakologická režimová opatření:

2. **Dieta:** Dietní opatření v léčbě diabetické dyslipidémie se ve svých hlavních rysech shoduje se zásadami diety diabetické. Obsah cholesterolu méně než 300 mg denně, obsah tuků méně než 30 % z celkového denního příjmu kalorií, z nich nasycených tuků méně než 10 % a zbytek rozdělit stejným dílem mezi mononenasycené a polynenasycené tuky. Velmi vhodné jsou omega-3-polynenasycené mastné kyseliny eikosapeptanová a dokosaheptaenová, které jsou přítomny ve vysoké koncentraci v rybím oleji. Podávání samotného rybího oleje však u diabetiků vedlo k rozkolísání kontroly diabetu a u některých pacientů k hypertriacylglycerolémii. Proto se místo podávání rybího oleje pacientům s diabetes mellitus doporučuje zařadit do jídelníčku asi 2× týdně mořské ryby. Dieta má zahrnovat vysoký obsah vlákniny, jak rozpustné tak nerozpustné, která má hned několik významů. Rozpustná vláknina (pektin, guar guma, muciny, hemicelulózy) zpomaluje evakuaci žaludku, čímž zvyšuje a prodlužuje pocit sytosti při malém energetickém obsahu, zpomaluje tráve-

ní a vstřebávání živin. Nerozpustná vláknina (celulóza) váže na sebe vodu, čímž zvětšuje objem stolice, urychluje pasáž tlustým střevem, váže ve střevě žlučové kyseliny, které se nevstřebávají a v játrech se syntetizují z cholesterolu nové, čímž klesá hladina plazmatického cholesterolu. Při průchodu potravy tlustým střevem rozkládají bakterie vlákninu na mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které inhibují glukoneogenezi a oxidaci tuků.

U pacientů s nadváhou je nutná dieta redukční se snahou o dosažení optimální hmotnosti.

3. **Zvýšení tělesné zátěže cvičením:** Doporučujeme zejména aerobní cvičení (turistika, plavání, cyklistika) v trvání asi 30 minut, nejlépe pravidelně denně nebo alespoň 4× týdně. Při stanovení individuálního programu je třeba přihlídnout k věku, kondici, stavu kardiovaskulárního systému, zájmům pacienta.

4. **Nekouření:** U silných kuřáků se v iniciační fázi zanechávání kouření využívají nikotinové náhražky – je třeba dbát kontraindikací (koronární spazmy, ischemická choroba dolních končetin). Pacienta upozorníme na nutnost redukční diety eventuálně zvýšení energetického výdeje coby prevenci vzestupu tělesné hmotnosti (u silných kuřáků může po zanechání kouření energetický výdej poklesnout až o 10 %). Apelujeme na ostatní členy rodiny, aby sami nekouřili, čímž snížíme riziko návratu pacienta ke kouření a vyloučíme vliv pasivního kouření.

5. Nevedou-li režimová opatření uplatňovaná 3–6 měsíců k úpravě lipidového spektra na požadované hodnoty, pokračujeme u pacientů bez manifestní aterosklerózy s nízkým a středním rizikem jejího rozvoje k **farmakoterapii**. U pacientů s manifestní aterosklerózou nebo s vysokým rizikem jejího vzniku intervenujeme farmakologicky dříve, většinou již při zjištění dyslipidémie zároveň s režimovými

Tabulka 1. Cílové hodnoty sérových lipidů pro diabetiky (Podle Společných doporučení devíti českých odborných společností pro prevenci ischemické choroby srdeční v dospělém věku, r. 2000)

Lipidy	Cílové hodnoty u diabetiků
celkový cholesterol	< 5,0 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3,0 mmol/l
HDL-cholesterol	> 1,0 mmol/l
triacylglyceroly	< 2,0 mmol/l

Tabulka 2. Cílové hodnoty kompenzace DM v prevenci ICHS (Podle Společných doporučení devíti českých odborných společností pro prevenci ischemické choroby srdeční v dospělém věku, r. 2000)

Sledovaný parametr	Cílová hodnota
HbA1c	6,2–7,5 %
glykémie nalačno	5,1–6,5 mmol/l
glykémie posprádkově	7,6–9,0 mmol/l

Tabulka 3. Výběr hypolipidemika podle typu poruchy metabolismu lipidů

Převaha LDL-cholesterolu	Převaha triacylglycerolů	Kombinovaná porucha
statiny	fibráty	statin + fibrát
pryskyřice	kyselina nikotinová	vyšší dávka statinu fibrát + pryskyřice statin + kyselina nikotinová

opatřeními. Při výběru hypolipidemika se řídíme typem poruchy – tabulka 3.

Statiny: Snižují nitrobuňčovou syntézu cholesterolu v játrech kompetitivní inhibicí enzymu HMG-CoA reduktázy. Redukce jaterního cholesterolu zahrnuje stimulaci syntézy LDL receptorů s následným vzestupem clearance LDL z plazmy. Statiny mají však více účinků v různých úrovních kaskády VLDL-IDL-LDL.

Statiny jsou pro diabetiky velmi vhodnými hypolipidemiky hned z několika důvodů:

- nezhoršují glykemickou kontrolu
- jsou na rozdíl od jiných hypolipidemik (zejména v porovnání s kyselinou nikotinovou a pryskyřicí) pacienti velmi dobře tolerováni
- bylo s nimi provedeno nejvíce klinických studií dokumentujících snížení mortality a morbiditu na cévní nemoci (jak ICHS tak CMP).

Jelikož za nejdůležitější účinek statinů je považována stabilizace aterosklerotického plátu, lze neefektivnější *cost* versus *benefit* této léčby očekávat v sekundární prevenci aterosklerózy.

Pryskyřice: Jedná se o nerozpustné prášky, na které se v zaživacím traktu navazují žlučové kyseliny. Tímto mechanismem pryskyřice přerušují enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin, čímž vzrůstá konverze cholesterolu na žlučové kyseliny v játrech a urychluje se syntéza LDL receptorů. Důsledkem je snížení LDL-cholesterolu v plazmě. Nicméně produkce VLDL hepatocyty většinou vzrůstá, což vede k dalšímu nárůstu hodnoty sérových triacylglycerolů, které jsou u diabetiků elevovány především. Z tohoto důvodu nejsou pryskyřice v léčbě diabetické dyslipidémie příliš vhodné. Navíc jsou pacienti většinou špatně tolerováni zejména pro zaživací potíže (především u pacientů s autonomní neuropatií mohou nepříjemně potencionovat zácpu).

Fibráty: Nejdůležitějším mechanismem účinku fibrátů je zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy, čímž dochází k redukci triacylglycerolů. Pro svůj hlavní efekt (snížení triacylglycerolů + nárůst HDL) jsou lékem volby u diabetické dyslipidémie. Jejich nevýhodou při použití u diabetiků je zvyšování litogenity žluči (3× vyšší výskyt litiázy žlučníku u diabetiků v porovnání s nediabetickou populací se vysvětluje zejména zpomalenou evakuací žlučníku danou jeho zpomalenou motilitou při autonomní diabetické neuropatii).

Literatura

1. Cífková, R. at al. (2001): Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností, Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 4, 1: 13–27.
2. Česka, R. (1999): Cholesterol a ateroskleróza, 2. vyd. Maxdorf.
3. Jirkovská, A. (2000): Současný klinický pohled na dyslipoproteinémii u diabetiků, Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 3, 3: 155–164.
4. Sorrentino, M. J. (2001): Cholesterol reduction to prevent CAD. What do the data show? Postgraduate Medicine Czech 2, 2: 12–19.

Kyselina nikotinová a její deriváty: Ačkoli přesný mechanismus účinku kyseliny nikotinové nebyl dosud zcela jednoznačně objasněn, předpokládá se, že snižuje produkci VLDL v játrech inhibicí uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně. Kyselina nikotinová však není příliš vhodným lékem k terapii diabetické dyslipidémie, neboť zhoršuje glykemickou kontrolu, zejména u pacientů s vysokou inzulinovou rezistencí (neplatí pro její derivát Acipimox). Navíc je pacienty často špatně tolerována pro řadu vedlejších účinků, z nich zejména prostaglandiny způsobenou kožní flushe. U některých obézních diabetiků bylo pozorováno i zhoršení hyperurikémie s urychlením rozvoje dny.

Kombinace léků: Používají se zejména u pacientů se závažnou dyslipidémií v sekundární prevenci aterosklerózy nebo v primární prevenci u pacientů s vysoce rizikovým kardiovaskulárním profilem. Kombinace umožňuje zvýšení hypolipidemického efektu při nižší použité dávce léku. Zejména kombinace statinu s fibrátem však pro vzestup rizika myopatie a rhabdomyolýzy vyžaduje pečlivé sledování pacienta a monitorování subjektivních potíží a řady laboratorních parametrů.

6. Vliv dalších farmak na sérové lipidy:

- **Metformin** byl vyvinut jako antihyperglykemické agens, u pacientů jim léčených však byl prokázán pokles inzulinové rezistence a snížení LDL-cholesterolu, snížení hodnot krevního tlaku a snížení hladin prokoagulantů.
- Při terapii **inhibitory alfa-glukozidáz** bylo mimo zlepšení kontroly diabetu pozorováno snížení hodnot krevních triacylglycerolů.
- **Orlistat** snížením vstřebávání tuků ze střeva vede ke snížení LDL-cholesterolu a zlepšuje poměr HDL/LDL.
- **Antioxidanty** jsou účinné v ochraně lipoproteinů před oxidací.
- **Estrogeny** mimo jiné pozitivní účinky u žen po menopauze vedou ke snížení LDL-cholesterolu.

Závěr

Diabetici patří mezi nejrizikovější skupiny populace stran rozvoje předčasné aterosklerózy a přes výše uvedené poznatky nebyla řada otázek ještě jednoznačně zodpovězena. Proto sledování a léčbě krevních lipidů věnujeme u diabetiků zaslouženou pozornost a problematika diabetické dyslipidémie zůstává v popředí zájmu diabetologů i do budoucna.

5. Spanheimer, R. G. (2001): Reducing cardiovascular risk in diabetes. Which factors to modify first? Postgraduate Medicine Czech 2, 4: 33–40.

6. Škrha J. (2001): Diabetes mellitus – rizikový faktor kardiovaskulárních chorob. Vnitř. lék. 47, 5: 281–284.

7. Widimský, J. (1998): Léčba dyslipidémií a ICHS, Triton.