

LÉČBA DYSLIPIDEMIE U DIABETIKŮ

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Centrum pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií, FN u sv. Anny v Brně

U nemocných s diabetes mellitus je velmi vysoký výskyt dyslipidemie. Je nutno rozlišovat mezi sekundární dyslipidemií způsobenou neuspokojivou kompenzací diabetu a dyslipidemií jako samostatným onemocněním sdruženým s diabetes mellitus. Typickým nálezem je kombinovaná hyperlipoproteinemie, časté je i snížení HDL-cholesterolu. Pravidlem bývá i zvýšený apolipoprotein B₁₀₀ a zvýšená koncentrace malých LDL₃. Cílové hodnoty krevních lipidů jsou stejné jako u nemocných v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Základem léčby je dobrá kompenzace diabetu, úprava tělesné hmotnosti, změna stravovacích návyků a pravidelná fyzická aktivita. Nevedou-li tyto změny k úpravě krevních lipidů, jsou indikována hypolipidemika. Při jejich výběru je třeba zohlednit typ dyslipidemie. Hlavním cílem je dosažení cílové koncentrace LDL-cholesterolu (nebo non HDL-cholesterolu). U velké části nemocných s diabetes mellitus je indikována kombinovaná léčba statinu s fibrátem.

Klíčová slova: dyslipidemie, diabetes mellitus, non HDL-cholesterol, apolipoprotein B, triacylglyceroly, LDL-cholesterol.

THE TREATMENT OF LIPID DISORDERS IN DIABETIC PATIENTS

The prevalence of lipid disorders in diabetic patients is very high. It is necessary to differentiate between secondary dyslipidemia caused by insufficient diabetes compensation and dyslipidemia as a separate disorder associated with diabetes mellitus. The combined hyperlipidemia is a typical finding, frequently associated with a decrease of HDL-cholesterol. Frequently we encounter also an increase of apolipoprotein B₁₀₀ and increased concentration of small LDL₃. Target blood levels of lipids are the same as in patients in secondary prevention of cardiovascular diseases. A good control of diabetes, optimizing of body weight, dietary changes and regular physical activity are essential in the treatment. If these measures do not lead to improvement in lipid profile, therapy with hypolipidemics is indicated. The choice of medications should reflect the type of dyslipidemia. Reaching of target levels of LDL-cholesterol or non HDL-cholesterol are the principal goal of treatment. A combined therapy with a statin and a fibrate is indicated in a large number of patients.

Key words: dyslipidemia, diabetes mellitus, non HDL-cholesterol, apolipoprotein B, triacylglycerols, LDL-cholesterol.

Interní Med. 2007; 4: 163–166

Úvod

Dyslipidemie (dále jen DLP) je velmi častý laboratorní nález u osob s diabetes mellitus (DM). Kardiovaskulární komplikace u osob s DM jsou 3–5x častější než u nediabetiků. Včasná diagnostika DLP a její adekvátní léčba má zásadní význam pro zlepšení prognózy těchto nemocných. Etiologie diabetické DLP je vždy komplexní: podílejí se na ní faktory genetické a faktory životního stylu, často ale má rozhodující vliv stav kompenzace diabetu. DLP u DM 1. typu a DM 2. typu má odlišný charakter, a proto bývá často nutný odlišný přístup k její intervenci.

Diagnostika diabetické DLP

U každého diabetika by měla být změřena hladina celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu (HDL-ch), triglyceridů a dále vypočtena nebo změřena hladina LDL-cholesterolu (LDL-ch). Užitečné může být doplnění o stanovení koncentrace apolipoproteinu B. Velmi důležitá je informace o případné chylozitě séra (lehce chylozní – silně chylozní – mléčně zkalené). Z vypočtených hodnot je užitečným parametrem non HDL-ch (vhodný jako sekundární cíl léčby místo LDL-ch u osob s hypertriglyceridemií) a poměr celkový/HDL-ch (zohledňuje koncentraci HDL-ch, která se významně podílí na výši individuálního rizika) (8).

Koncentrace LDL-ch může být stanovena tzv. přímým měřením nebo výpočtem. Výpočet je možné provést, pokud je koncentrace Tg do 4,5 mmol/l.

Přímé měření LDL-ch je možné při triglyceridech 4,5–12 mmol/l. Při hladině Tg > 12 mmol/l dává i přímé měření většinou nesprávné výsledky (3).

Sekundární DLP u osob s DM

Dekompenzace diabetu vede k rozvoji sekundární DLP. Dochází nejprve k vzestupu hladiny triglyceridů, o něco později i k vzestupu celkového cholesterolu (cholesterol ve frakci VLDL), objevuje se i chylozita séra. Při těžší dekompenzaci DM mohou triglyceridy dosáhnout hodnoty několika desítek mmol/l, celkový cholesterol bývá o něco nižší, sérum je silně chylozní až mléčně zkalené. Závislost hladiny krevních lipidů na kompenzaci diabetu je těsnější u DM 1. typu. Kompenzace diabetu proto vždy musí předcházet vyšetření krevních lipidů i event. podání hypolipidemik.

Typ DLP u nemocných s DM

DLP při diabetu (především DM 2. typu) je charakterizována hypertriglyceridemií, nejčastějším nálezem je ale kombinovaná DLP, koncentrace LDL-ch může být jen mírně zvýšená (7). Časté je i snížení HDL-ch, aterogenní DLP doplňuje přítomnost zvýšené koncentrace tzv. malých denzních LDL (frakce LDL₃). Podíl malých LDL₃ se zvyšuje se zvyšující se hladinou triglyceridů > 1,7 mmol/l (2). Charakteristické bývá zvýšení koncentrace apolipoproteinu B₁₀₀.

Postup ve vyšetření lipidů

U „nového“ diabetika, dosud neléčeného pro DLP, je vhodné provést opakované vyšetření krevních lipidů v rozmezí 1–8 týdnů (ve stejné laboratoři, pacient má dodržovat svůj obvyklý životní styl). Dále je třeba pracovat s průměrnými hodnotami těchto měření a je-li rozdíl obou vyšetření velký (nad 15–20%), zvláště pak, je-li koncentrace cholesterolu hraniční v oblasti rozhodovacího limitu (pro event. nasazení hypolipidemik), je vhodné provést ještě třetí vyšetření. Důvodem opakovaného vyšetření je snaha o omezení vlivu biologické variability a laboratorní chyby stanovení, které mohou vést k nesprávnému postupu v léčbě. Při dalším sledování pacienta již stačí obvykle jediné vyšetření krevních lipidů (6).

Odběr žilní krve na stanovení krevních lipidů má být proveden po lačnění trvajícím 9–12 hodin. Pacient ale nemá žízň, vhodné jsou neslazené nealkoholické nápoje. Dva až tři dny před odběrem krve je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu (sekundární DLP). Odběr krve má být proveden nejdříve za 3 týdny po lehkém onemocnění (tonsilitis, chřipka atd.) a za 3 měsíce po závažnějším onemocnění (operace, pneumonie atd.), protože interkurentní onemocnění vede k sekundární DLP.

Cílové hodnoty krevních lipidů

Riziko kardiovaskulárního onemocnění u nemocných s DM je velmi vysoké. Cílové hodnoty krev-

ních lipidů pro nemocné s DM 2. typu a pro diabetiky 1. typu s diabetickou nefropatií (mikroalbuminurie) jsou proto stejné jako pro nemocné v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (6). Cílové hodnoty jsou stanoveny pro celkový cholesterol a pro LDL-ch (tabulka 1).

U osob s hladinou triglyceridů > 4,5 mmol/l je vhodné použít jako cílový ukazatel místo LDL-ch buď non HDL-ch, nebo apolipoprotein B – (tabulka 2). Zvýšená koncentrace apolipoproteinu B může být přítom u diabetiků lepším ukazatelem rizika než LDL-ch již od hladiny triglyceridů > 1,7 mmol/l.

Pro HDL-ch a pro triglyceridy nejsou cílové hodnoty definovány. Zvýšená koncentrace triglyceridů a snížená koncentrace HDL-ch ale přináší zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací (4, 5). Je proto žádoucí dosáhnout takových hodnot, které riziko kardiovaskulárních komplikací minimalizují. Oba parametry jsou také vodítkem při rozhodování o volbě hypolipidemika, jejich optimální hodnoty jsou uvedeny v tabulce 3.

Léčba diabetické DLP

Prvním krokem při nálezu DLP u osob s DM musí být vyloučení sekundární DLP při nedostatečné kompenzaci diabetu. V takovém případě spočívá léčba DLP v úpravě léčby antidiabetiky či inzulinem. Hypolipidemika za této situace nemá smysl podávat.

Změny životního stylu

Cílem léčby DLP není úprava laboratorních hodnot krevních lipidů, ta je jen prostředkem k dosažení cíle, kterým je snížení rizika kardiovaskulárních komplikací. Je proto nutné eliminovat i další modifikovatelné rizikové faktory, pokud jsou přítomny. Nefarmakologický přístup k léčbě DLP spočívá v těchto postupech:

- zákaz kouření
- zvýšení fyzické aktivity
- redukce nadměrné tělesné hmotnosti
- změna stravovacích návyků.

Zvýšení fyzické aktivity: pravidelná fyzická aktivita snižuje triglyceridy i LDL-ch, zvyšuje HDL-ch, je důležitá pro kompenzaci diabetu. I pohybová aktivita mírné intenzity, je-li pravidelná, má příznivý metabolický efekt a zlepšuje stav kardiovaskulárního aparátu.

Redukce nadměrné tělesné hmotnosti: vede ke snížení hladiny triglyceridů, zvýšení HDL-ch, snižuje se celkový (i LDL) cholesterol. Tento efekt se ale často projeví až po určité době latence po redukcí hmotnosti, kdy se hmotnost nemocného stabilizuje. V první fázi hubnutí nemusí být tyto změny patrné, někdy dokonce může dojít přechodně i k vzestupu celkového cholesterolu a poklesu HDL-ch, což může

Tabulka 1. Cílové hodnoty celkového a LDL-cholesterolu pro osoby s diabetes mellitus

	DM 2. typu, DM 1. typu s mikroalbuminurií (bez KVO)	DM a současně přítomnost KVO
celkový cholesterol	< 4,5 mmol/l	< 4,5 mmol/l
LDL-cholesterol	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l

Legenda: KVO – kardiovaskulární onemocnění

Tabulka 2. Cílové hodnoty non-HDL-cholesterolu a apolipoproteinu B

	DM 2. typu, DM 1. typu s mikroalbuminurií (bez KVO)	DM a současně přítomnost KVO
non-HDL-cholesterol	< 3,3 mmol/l	< 2,8 mmol/l
apolipoprotein B	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l

Legenda: KVO – kardiovaskulární onemocnění

Tabulka 3. Optimální hodnoty HDL-cholesterolu a triglyceridů

HDL-cholesterol	muži > 1,0 mmol/l	ženy > 1,2 mmol/l
triglyceridy	muži < 1,7 mmol/l	ženy < 1,7 mmol/l
poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol	< 5,0	< 4,0

působit na nemocného i lékaře demotivačně. Ke zlepšení stavu metabolismu může postačovat redukce hmotnosti o 5–10 %. To má význam i z hlediska psychiky nemocného, protože je to cíl snáze dosažitelný.

Změna stravovacích návyků: Dietní opatření při léčbě DLP u osob s DM se významně neliší od standardních doporučení k léčbě nemocných s DLP. Hlavní zásady jsou následující:

- Tuky mají tvořit 25–30 % denního kalorického příjmu. Z toho nasycené tuky < 7 %, mononenasycené tuky asi 20 % a polynenasycené tuky asi 10 % denního energetického příjmu. Příjem cholesterolu má být < 200 mg/den.
- Bílkoviny mají tvořit < 15 % kalorického příjmu.
- Obsah rostlinné vlákniny má být 20–30 g/den, nejméně 5x denně má být zařazena do jídelníčku zelenina a ovoce.
- Alkohol je nutné maximálně omezit. Zvyšuje mimo jiné triglyceridy, je bohatým zdrojem kalorií a jeho vyšší konzumace vede často k těžkým sekundárním DLP.

Nelze doporučit podávání vitaminů s předpokládaným antioxidačním účinkem (C, E, β-karoten), protože intervenční studie s těmito vitaminy neprokázaly žádný pozitivní vliv na morbiditu a mortalitu na KVO.

Zákaz kouření: kromě všeobecně známých negativních účinků na kardiovaskulární aparát má kouření i přímý vliv na krevní lipidy – snižuje HDL-ch a zvyšuje LDL-ch. Nekouření je jednou ze základních podmínek ke snížení rizika kardiovaskulárních komplikací.

Farmakoterapie DLP u osob s DM

Zahájení farmakoterapie

Pokud se nedaří dosáhnout cílových hodnot krevních lipidů změnami životního stylu a diabetes

je uspokojivě kompenzován, je na místě podání hypolipidemika. Léčba hypolipidemiky bývá léčbou na celý život. Při volbě léku je třeba vycházet z konkrétního nálezu v krevních lipidech. Hladina krevních lipidů před zahájením farmakoterapie má být stabilní (opakované měření). Pokud hladina krevních lipidů v období bez farmakoterapie výrazně kolísá (sekundární DLP), není možné posoudit, zda změna po nasazení léku je způsobena lékem, nebo zda by k ní došlo kolísáním hladiny i bez farmakoterapie.

Volba léku podle typu DLP

Při izolovaném zvýšení LDL-ch a při kombinované DLP s triglyceridy do 5 mmol/l jsou lékem první volby vždy statiny. Dávku statinu je vhodné titrovat tak, abychom dosáhli cílové hodnoty LDL-ch (koncentraci LDL-ch lze při triglyceridech < 4,5 mmol/l vypočítat i změřit). Při intoleranci statinů je možné použít ezetimib (viz jeho preskripční omezení). Pryskyřice nebývají u osob s DM vhodné, protože mohou zvyšovat hladinu Tg. Nestačí-li monoterapie statinem k dosažení cílového LDL-ch, je vhodná kombinace statin + ezetimib. Pokud je při léčbě statinem dosaženo cílové hladiny LDL-ch a přetrvává zvýšená hladina triglyceridů a/nebo snížený HDL-ch, je vhodné přidat do kombinace fibrát. Hladinu triglyceridů snižují také omega 3 mastné kyseliny v dávce 1–2 g denně.

Při izolované hypertriglyceridemii nebo kombinované DLP s hladinou triglyceridů 5–10 mmol/l je základem vždy léčba nefarmakologická, zcela zásadní význam má kompenzace diabetu. Farmakoterapii je vhodné zahájit fibráty ke snížení hladiny triglyceridů. Pokud při léčbě fibráty přetrvává vyšší než cílový LDL-ch (nebo non HDL-ch), je indikována kombinace fibrátu se statinem (9).

Při velmi vysoké hladině triglyceridů > 10 mmol/l jde většinou o sekundární DLP (nedostatečná kompenzace diabetu, alkohol). Riziko pankreatitidy zde

převažuje nad rizikem kardiovaskulárních komplikací. Léčba nebude úspěšná bez kompenzace diabetu, striktního zákazu alkoholu a diety s výrazným omezením tuků. K omezení rizika pankreatitidy je žádoucí snížení triglyceridů alespoň $< 7\text{--}10\text{ mmol/l}$, lékem volby jsou zde fibráty, pomoci mohou i omega 3 mastné kyseliny v dávce 1–2 g denně.

Sledování léčby DLP

Po zahájení léčby hypolipidemiky nebo při změně terapie by měla být první kontrola nejdéle po 2 měsících. Při dlouhodobě nastavené, dobře tolerované a neměnicí se léčbě mohou být intervaly kontrol krevních lipidů prodlužovány na 6–12 měsíců. Při hodnocení krevních lipidů při dlouhodobé léčbě je důležitější trend hodnot než jednotlivý výsledek. Dojde-li u pacienta s původně stabilní hodnotou krevních lipidů k výraznějšímu vzestupu při neměnicí se terapii, je vždy nutno pátrat po

příčině a není na místě změna hypolipidemika. U nemocných s DM bývá nejčastější příčinou zhoršení kompenzace DM. Z ostatních příčin to bývá vynechání medikace (pacient nejprve dobře hypolipidemika a teprve poté přichází na odběr krve), interkurentní onemocnění, konzumace alkoholu ve dnech před odběrem krve, zhoršení compliance

k dietě, vzestup tělesné hmotnosti. Nebylo prokázáno, že by hypolipidemika při dlouhodobé léčbě „ztrácela na účinnosti“.

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53, 656 91 – Brno

e-mail: vladimir.soska@fnusa.cz

Literatura

1. Cífková R, Býma S, Češka R, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Vnitřní lékařství, 2005; 51 (9): 1021–1036.
2. Griffin, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis, 1994; 106: 241–253.
3. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: A critical assessment of direct measurement by homogenous assays versus calculation. Clin Chem, 2002; 48: 236–254.
4. Sacks FM for the Expert Group on HDL cholesterol: The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: Expert group recommendations. Am. J. Cardiol., 2000; 90: 139–142.
5. Soška V. Triacylglyceroly jako rizikový faktor pro předčasnou ischemickou chorobu srdeční. Vnitřní lékařství, 46, 2000; 8: 476–479.
6. Soška V. Poruchy metabolismu lipidů: Diagnostika a léčba. Grada, Praha 2001: 180 s.
7. Soška V. Dyslipidémie u metabolického syndromu. Vnitřní lékařství 2005; 51 (1): 77–81.
8. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). NIH Publication 02-5215. Circulation, 2002; 106: 3143–3420.
9. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem české společnosti pro aterosklerózu. Vnitřní lékařství 2007 (v tisku).