

616.379—008.64:616.153.963.01—08

THERAPIE HYPERLIPOPROTEINÉMII U DIABETU

Z. KREJSOVÁ, H. BÍLKOVÁ

Interní oddělení OÚNZ Karlovy Vary (vedoucí: MUDr. J. Vácha)

Oddělení klinické biochemie OÚNZ Karlovy Vary (vedoucí: MUDr. RNDr. H. Váchová)

Souhrn

V průběhu pěti let byla sledována skupina diabetiků glycidově kompenzovaných při dietní léčbě. Do souboru nebyli zahrnuti nemocní léčení preparáty sulfonylurey a inzulinem. V uvedeném období byly opakovaně kontrolovány hodnoty glycidového i lipidového metabolismu. Dále bylo sledování zaměřeno na výskyt průvodných i souběžných komplikací diabetu. U nemocných s poruchou lipidového metabolismu byl sledován vliv hypolipemické terapie. Práce zdůrazňuje význam současné hyperlipoproteinémie u diabetu jako rizikového faktoru pro vznik kardiovaskulárních komplikací.

Z řady dat získaných různými studiemi vyplývá souvislost mezi hyperlipoproteinémií a diabetem [8, 17, 20, 22]. Tuto skutečnost jsme se pokusili rozebrat ve své práci „Hyperlipoproteinémie a diabetes“ [7], kde jsme sledovali stav kompenzace glycidového a lipidového metabolismu u skupiny 1413 nemocných dispensarizovaných v naší diabetologické ordinaci. Ve výsledcích nás zaujala poměrně velká skupina lehkých diabetiků, dobře kompenzovaných pouhou dietní léčbou, ale s výraznou hyperlipoproteinémií. Na tuto skupinu jsme se zaměřili ve své práci.

Metodika

V průběhu pěti let jsme podrobně sledovali celkem 473 pacientů převážně aglykosurických při dietní léčbě. Ranní glykémie nepřesahovala 150 mg%. Z celkového počtu bylo 248 mužů a 225 žen. Průměrná doba trvání diabetu činila 5 let s rozptylem od 2 do 20 let. U všech sledovaných jsme pravidelně jedenkrát za čtvrt roku hodnotili vedle glykémie a glykosurie také cholesterol, celkovou lipémii, triglyceridy, frakce lipoproteinů a etylomikronový test. Souběžně jsme sledovali i klinické známky diabetických komplikací, zejména změny na očním pozadí, funkce ledvin a stav periferních tepen. Při hodnocení výsledků jsme přihlíželi ke zkušenosti, že u většiny diabetiků se běžně zaznamenává zvýšení hladin tukových metabolitů v průběhu choroby [12, 17]. Za patologické jsme tedy považovali pouze opakovaně pozitivní výsledky, a to v hodnotách u cholesterolu nad 260 mg%, celkové lipémie nad 850 mg%, triglyceridů nad 170 mg%, u pre-beta nad 30 % a beta nad 60 %.

I když nemůžeme jednoznačně tvrdit, že ve všech patologických případech šlo o primární poruchu lipidového metabolismu, pokusili jsme se o zařazení jednotlivých obrazů do pěti kla-

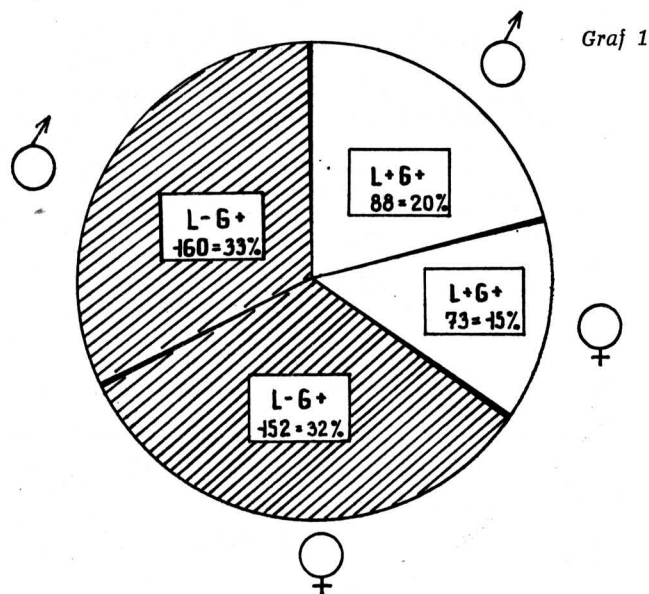
klasifikace se nám v praxi osvědčila při dalším léčebném postupu, a to především v indikaci dietoterapie podle zásad dnes všeobecně známých z literatury [19, 21]. V některých případech rezistentních na dietoterapii jsme přikročili k léčbě Clofibratem, biguanidy, po případě ke kombinaci obou těchto léků [6, 9, 10, 18]. Sledovaný soubor jsme rozdělili podle vzájemného stavu kompenzace glycidového a lipidového metabolismu u mužů a žen. Dále jsme provedli rozdělení podle věku, a to do 55 a nad 55 let ve skupině mužů a ve skupině žen.

Výsledky

Početní a procentuální zastoupení jednotlivých skupin v celém souboru znázorňuje graf č. 1.

Při porovnání obou věkových skupin do 55 a nad 55 let jsme nezaznamenali zásadní rozdíly mezi skupinami mužů a žen bez hyperlipoproteinémie (graf č. 2). Významné je však zjištění, že u mužů s hyperlipoproteinémií převažuje skupina do 55 let, proti skupině žen, která je relativně vyšší po 55 letech.

V další fázi jsme sledovali výskyt přidružených chorob, zejména klinických projevů arteriosklerózy a dalších metabolických poruch, obezity a diabetických komplikací, zejména retinopatie a nefropatie (tab. 1).

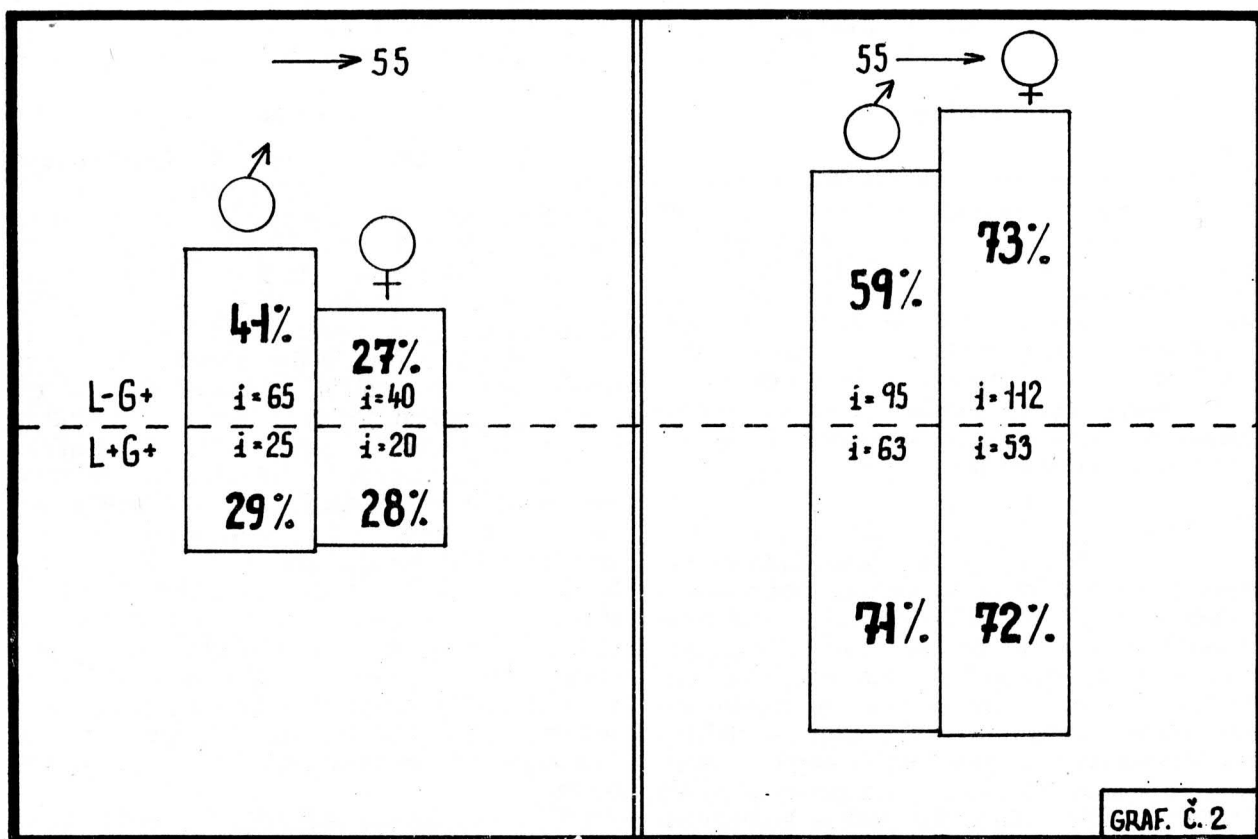


Rozdělení souboru podle stavu kompenzace glycidového a lipidového metabolismu u mužů a žen. G — glycidový metabolismus, L — lipidový metabolismus + kompenzování — dekompenzování

sických typů podle Fredricksona [2]. Tato

Výsledky terapeutického ovlivnění hyperlipoproteinémie shrnujeme v tabulce 2. Za signifikantní zlepšení jsme považovali pokles výchozích hodnot alespoň o 20 %, nejvyšší ze sledovaných složek, ověřený opakovanými kontrolami.

Graf 2



Rozdělení souboru podle věkového zastoupení u mužů a žen a s ohledem na stav kompenzace glycidového a lipidového metabolismu

Tab. 1

Výskyt přidružených chorob ve sledovaném souboru a v jednotlivých skupinách

		ICHS DLE EKG	ICHS ANGIN. SY.	HYPERTENSE	HYPER- URIKEMIE	OBESITA	Σi
		%	%	%	%	%	
♂	L-G+	46	38	54	38	68	160
	L+G+	52	31	40	31	52	88
♀	L-G+	55	33	74	23	55	152
	L+G+	56	21	60	27	54	73

Diskuse

Na základě získaných výsledků se domníváme, že hyperlipoproteinémie u diabetu probíhá nejen sekundárně, ale i jako samostatná metabolická porucha s možnou genetickou závislostí (7, 8, 20, 22). V takovém případě, jak se zdá, je rizikovým faktorem, který potencuje rozvoj aterosklerózy u diabetika. Proto jsme podrobněji sledovali výskyt přidružených chorob, zejména klinických projevů aterosklerózy a dalších metabolických poruch, obezity, jakož i projevy diabetických komplikací, zejména retinopatie a nefropatie. Ischemická choroba srdeční bez klinických projevů se vyskytuje přibližně v 50 % ve všech skupinách. Hyperurikémie je častější u mužů než u žen a není významněji zvýšena při současné hyperlipoproteinémii. Obezita ve všech skupinách přesahuje 50 %. Ischemická choroba srdeční s anginózním syndromem a hypertenze se ve významně větším procentu vyskytují u skupin s patologickými hodnotami lipidů, a to jak u mužů tak i u žen. Ischemická choroba periferních tepen byla zaznamenána ve 49 případech a projevy vaskulární léze centrálního nervového systému ve 25 případech. Zastoupení těchto chorob nebylo statisticky významné. V celém sledovaném souboru nebyl zaznamenán případ retinopatie ani nefropatie.

Z uvedeného vyplývá, že hyperlipoproteiné-

mie u diabetiků je provázána významně vyšším výskytem klinicky manifestní ischemické choroby srdeční. Významné je i zjištění, že u mužů je hyperlipoproteinémie častější ve skupině do 55 let, na rozdíl od žen, kde hyperlipoproteinémie se vyskytuje častěji až po 55 letech. Předpokládáme, že toto zjištění je v souladu s hormonální přestavbou u žen po padesátém roce věku. V souladu s framinghamskou studií si tedy můžeme dovolit tvrdit, že i u diabetiků mužů do 55 let je současná hyperlipoproteinémie zvláště signifikantním rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční.

Ve snaze ovlivnit patogenezu aterosklerózy snížením hladin lipoproteinů použili jsme v léčebném postupu vedle účelné dietoterapie také medikamentózní léčbu, Clofibrát a biguanidy (6, 9, 10, 12, 19).

Nejlépe se nám osvědčila kombinace Clofibrátu a biguanidy, kdy došlo k laboratornímu zlepšení v 77 %. Při terapii Clofibrátem se zlepšilo 66 %, při monoterapii biguanidy 40 %, a při samotné dietní léčbě 34 % nemocných. Ve všech případech bylo nezbytné současně navodit správný dietní režim, a to nejen pokud se týká stanovení přípustné glycidové dávky, ale též kvantitativní a kvalitativní vymezení dávky tuků, omezení cholesterolu v potravě a vymezení kalorického maxima nutného pro redukci případné nadváhy.

V ambulantní praxi je cesta samostatné die-

Tab. 2

Výsledky terapeutického ovlivnění hyperlipoproteinémie

		i	%
KOMB. CLOF. + BIG. 31	+	24	77
	—	X	X
	→	7	13
CLOF. 53	+	35	66
	—	1	2
	→	17	32
BIG. 47	+	18	40
	—	2	3
	→	27	57
DIETA 181	+	62	34
	—	13	8
	→	106	58

Big — biguanidy

Clof — Clofibrat

Komb. — Clofibrát + biguanidy

+ zlepšení

— zhoršení

→ bez významných změn

toterapie u ukázněných pacientů často úspěšná, ale v mnoha případech i svízelná, těžko kontrolovatelná a negativní výsledky lze přičíst v řadě případů nekázni pacienta.

Ve zcela rezistentních případech jsme zaznamenali dobré výsledky po absolvování lázeňské léčby, cíleně zaměřené k normalizaci poruchy glycidového i lipidového metabolismu a redukci tělesné nadváhy.

Přes veškeré pozitivní výsledky zůstává nadále otázkou, do jaké míry normalizace hodnot laboratorních parametrů zasáhne pozitivně do patogenezy aterosklerózy. Ačkoliv již bylo vynaloženo značné úsilí na to, aby se prokázalo, že pokles hladiny sérových lipidů snižuje výskyt klinických komplikací, jsou dosavadní výsledky nepřesvědčivé a často i rozporné (4, 5, 8, 15, 16). Na rozporech se podílí především skutečnost, že léčba často nastupuje až na řadu let zafixovanou metabolickou poruchou. Proto v mnoha případech nelze očekávat více než oddálení komplikací.

Tento fakt by nás měl nutit k včasnému vyhledávání poruch lipidového metabolismu nejen u manifestních diabetiků, ale i u jejich sourozenců a dětí, kde je případná metabolická porucha geneticky podmíněna, můžeme ji předpokládat a včas léčebně ovlivňovat.

Vzhledem k závažnosti problematiky by byl v tomto ohledu jistě přínosem i aktivní screening hyperlipoproteinémie v exponovaných skupinách populace.

Předneseno na V. vojenských lázeňských dnech, Karlovy Vary, 20. — 21. 10. 1976.

Literatura

1. Dever, J. et al.: The screening of atherosclerotic patients. *Atherosclerosis*, 12, 1970, s. 199—205.
2. Fredrickson, D. S.: An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann. intern. Fenn. Med.*, 75, č. 3, 1971, s. 471—472.
3. Geizerová, H. - Widimský, J.: Některé aspekty primární prevence ischemické choroby srdeční. *Prakt. Lék.*, 54, 1974, č. 3, s. 87—91.
4. Goldstein, J. L.: Hyperlipidemia in coronary heart disease. *J. Clin. Invest.*, 1973, č. 7, s. 1733—1735.
5. Hloucal, L. - Dušek, J.: Etiopatogeneze a prevence koronární nemoci srdeční. *Čas. Lék. čes.*, 110, 1971, č. 32—33, s. 745—751.
6. Krejsová, Z. - Bílková, H.: Sledování vlivu PAD na glycidový a lipidový metabolismus v denní praxi diabetologa, VIII sjezd pracovníků v diabetice. *Sborník SRV*, Bratislava 1973.
7. Krejsová, Z. - Bílková, H.: Hyperlipoproteinémie a diabetes mellitus. *Čas. Lék. čes.*, 1976, č. 24, s. 721 až 724.
8. Kučerová, I. - Štork, A. - Fabian, E. - Středa, M. - Voslařová, Z.: Závažnost interních komplikací u hyperlipoproteinémií. *Čas. Lék. čes.*, 1975, č. 10—11, s. 335 až 338.
9. Lang, P. D.: Die lipidsenkende Wirkung von Phenformin bei primären Hyperlipoproteinämie, Typ IV. *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, č. 48, s. 2280—2283.
10. Reiner, F. - Kremer, G. J. - Müller, D.: Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen bei asymptomatischen und manifesten Diabetikern. *Klin. Wschr.*, 1974, č. 19, s. 973—980.
11. Reiniš, Z. et al.: Rizikové faktory ischemické choroby srdce. *Vnitř. Lék.*, 1972, č. 1, s. 9—17.
12. Righetti, A. et al.: Etude clinique des relations entre le diabète, les hyperlipoproteinémies et l'atheromatose. *Schweiz. med. Wschr.*, 103, 1973, č. 18, s. 668 až 673.
13. Schwandt, P.: Zur Prophylaxe der Arteriosklerose. *Internist (Berlin)*, 1973, č. 7, s. 325—327.
14. Searcy, R. et al.: A screening procedure for detecting and characterising hyperlipoproteinemia. *Clin. chim. Acta*, 38, 1972, s. 291—300.
15. Stamler, J.: Prevention of atherosclerotic heart disease by change of diet and mode of life. In *Ischaemic Heart Disease*, edited by de Haas, J. Hemker, H. C., Snellen, H. A., pp. 311, Leiden, Netherlands. Leiden University Press 1970.
16. Stamler, J. - Berkson, D. M. - Lindberg, H. A.: Risk factors: their role in the etiology and pathogenesis of the atherosclerotic diseases. S. 41—119 v knize Wissler, R. W. - Geer, J. C.: *The pathogenesis of atherosclerosis*. Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1972, s. 262.
17. Syllaba, J.: Lipidy a lipoproteiny a úplavice cukrová. *Vnitř. Lék.*, 1975, č. 11, s. 1078—1082.
18. Šabra, J.: Vrozené vady lipidového metabolismu.

- XIX. Zásady komplexní léčby hyperlipoproteinémií. Čas. Lék. čes., 1970, s. 457—462.
19. Štěpánek, P.: Diferencovaná dietoterapie při familiární hyperlipoproteinémii, Voj. zdrav. Listy, 1973, č. 3, s. 114—117.
20. Válek, J. - Grafnetter, D. - Slabochová, Z. - Platilová, H.: Hyperlipidémie a hyperlipoproteinémie u pří-
- buzných diabetiků. Čas. Lék. čes., 1975, č. 27, s. 837—840.
21. Válek, J. - Paukertová, M. - Štorková, H.: Dieta proti ateroskleróze. Praha, AVICENUM 1974.
22. Vogelberg, K. H. - Gries, F. A.: Hyperlipoproteinämie bei Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr., 1973, č. 15, s. 650—656.

MUDr. Zdenka Krejsová,
Chodská 9,
Karlovy Vary