

616.379-008.64:612.015.3:615.838

## VLIV KOMPLEXNÍ LÁZEŇSKÉ LÉČBY NA METABOLISMUS LIPIDŮ, LIPOPROTEINŮ A APOLIPOPROTEINŮ U DIABETIKŮ

<sup>1</sup>Plk. MUDr. Bohuslav CHOLUJ, CSc., plk. MUDr. Ivan HRBÁČ, <sup>1</sup>pplk. MUDr. Luděk TÁBORSKÝ

<sup>1</sup>Oddělení klinické biochemie Ústřední vojenské nemocnice, Praha

(náčelník: plk. MUDr. Bohuslav Choluj, CSc.)

Vojenský lázeňský ústav, Mariánské Lázně

(náčelník: plk. MUDr. Ivan Hrbáč)

Ateroskleróza (a. s.) je u diabetiků signifikantně častější, objevuje se v nižších věkových dekádách a je většího rozsahu při porovnání s nediabetiky (6, 15). Nemusí se přitom jednat ani o kuřáky nebo hypertoniky. Podle Syllaby (18) jsou tepny našich hypertoniků asi o jedno desetiletí starší než tepny nediabetiků. Více než 50 procent diabetických pacientů má a. s. koronárních cév a výskyt infarktu myokardu (IM) 2 - 3krát častější proti běžné zdravé populaci. U diabetiků je IM dokonce 5 až 8krát častější než u nediabetiků stejného věkového složení. Ateroskleróza ledvinových cév se vyskytuje asi u 30 procent, a. s. dolních končetin a mozkových cév u 15 %. Kannel (8) prokázal v rozsáhlé prospektivní "Framinghamské studii" přímou závislost mezi hladinou krevních lipidů a rozsahem a. s. lézí u diabetiků. O jaký typ hyperlipoproteinémie (HLP) se jedná rozhoduje stadium a typ diabetu (DM) (13). U neléčeného DM typ I je zjišťována HLP až u dvou třetin nemocných. Odhaduje se, že 35 % nově diagnostikovaných diabetiků má hypertriacylglycerolémii (HTG) s fenotypem HLP IV. (podle WHO). Středně a špatně kompenzovaný diabetes má pravidelně vyšší triacylglyceroly (TG), celkový cholesterol (T chol.) nebo obojí. Nejčastěji převládá fenotyp HLP IIb. (WHO). Vzácně se může u diabetiků se sklonem ke ketoacidóze objevit fenotyp HLP III. nebo V. (WHO) (3). Zvýšená celková cholesterolémie a vyšší hodnoty LDL chol. nad 95 percentil referenčních hodnot bývají častěji pozorovány při diabetických komplikacích, zvláště diabetické nefropatii. Diabetická retinopatie je významně více spojena jak s HTG, tak s hypercholesterolémií, sníženou koncentrací HDL chol. a apolipoproteinu A-I (apo A-I) v séru, současně jsou vyšší hladiny apolipoproteinu B a H (apo B, apo H). Diabetici s chylomikronémickým syndromem doprovázeným eruptivními xantomy a vysokými hladinami TG nad 12 mmol/l vykazují vyšší náklonnost k tromboembolickým komplikacím a atakům pankreatitidy. S HTG souvisí pravděpodobně i častější výskyt steatózy jater u diabetiků.

Je s podivem, jak málo literárních údajů se zabývá u DM hladinami apolipoproteinů v séru. Většina autorů uvádí, že nedostatečně kompenzovaní nemocní mívají zvýšenou koncentraci aterogenního apo B, glykovaného apo H (beta<sub>2</sub> glykoprotein I) a sníženou hladinu apo A-I (2, 9, 11, 19). Přirozenou snahou lázeňského diabetologa proto je ke konci lázeňského pobytu u nemocných s DM hodnotit jeho kompenzaci nejenom podle ukazatelů glycidového metabolismu, ale také podle sérových koncentrací jak klasických lipidů (T chol., TG), tak lipoproteinů (LDL, VLDL, HDL) a apolipoproteinů. Položili jsme si také otázku, jak mezi sebou vzájemně biochemické ukazatele korelují.

### Metodika

Metodou náhodného výběru byl na začátku lázeňského pobytu vybrán soubor 17 diabetiků (průměrný věk 63 let; 15 mužů a 2 ženy). Kromě jediného nemocného se jednalo o typ DM II., pouze jeden z probandů byl léčen perorálními antidiabetiky, ostatní byli léčeni pouze diabetickou dietou. Z přidružených onemocnění mělo 8 pacientů ICHS, z toho 2 prodělali IM, dva pacienti měli ischemickou chorobu dolních končetin a dva hyperurikémií.

Vlastní lázeňská léčba se sestávala z pitné kúry, uhlíčitě a perličkové koupele a výběrové léčebné tělovýchovy. Všichni nemocní absolvovali denní terénní obchůzky 2 až 4 hodiny. Na začátku lázeňského pobytu a ke konci (za tři týdny) byla všem probandům odebrána krev z kubitální vény do suchých Wassermannových zkumavek, po sražení byl krevní koláč oddělen od séra centrifugací při 20 000 otáčkách za minutu po dobu 15 minut. Sérum bylo potom zmrazeno na -18 °C, označeno a odesláno ke zpracování do biochemické laboratoře. Glykémie, kyselina močová, cholesterol a triacylglyceroly byly stanoveny enzymaticky sety firmy Boehringer Mannheim, fruktosamin kitem téže firmy; HDL cholesterol byl stanoven v supernatantu enzymaticky po předchozí precipitaci lipoproteinů obsahujících apo B pomocí kyseliny fosfotungstové a hořečnatých iontů. Kalibrační a kontrolní materiál byl od firmy Boehringer Mannheim. Vlastní měření bylo provedeno na automatickém analyzátoru Hitachi 705. Apo A-I a apo B jsme stanovovali metodou laserové nefelometrie PDQ firmy Hyland. Antiséra, standardy a kontrolní séra byly od téže firmy. LDL chol. byl stanoven metodou podle Friedewalda (4), apo H specifickým antisérem ÚSOL (7), celkové beta lipoproteiny podle Homolky (5), kvantitativní stanovení LDL a VLDL podle Berensona a spol. (1). Výsledky byly statisticky zpracovány na PC Olivetti M 28.

### Výsledky

V tabulce 1 jsou uvedeny výsledky sledovaných biochemických ukazatelů před a po lázeňské léčbě jako střední průměr a směrodatná odchylka. Po třech týdnech lázeňské léčby došlo k významnému poklesu průměrných hodnot glykémie nalačno a fruktosaminémie. Statisticky významně poklesl celkový cholesterol, snížila se hladina jak LDL chol., tak celkových LDL částic v g/l. Apo B, celkové beta lipoproteiny a poměr T chol./HDL chol. (tzv. aterogenní index) statisticky významně poklesly na 1 % hladině významnosti. Změny nebyly zjištěny u

průměrných hladin apo H, kyseliny močové, HDL chol. a VLDL (g/l). Apo A-I hladiny v séru sice poklesly, ale významně se ke konci pobytu zvýšil poměr apo A-I ku apo B (na hladině statistické významnosti 1 %).

Tabulka 1

**Vliv lázeňské léčby na ukazatele glycidového a lipidového metabolismu u diabetiků (n = 17)**

| Sledovaný metab. ukazatel jednotky | Před léčbou $\bar{x} \pm SD$ | Po léčbě $\bar{x} \pm SD$ | Párový t-test | Statist. významnost |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------|---------------------|
| Glykémie mmol/l                    | 8.43 ± 2.81                  | 7.19 ± 2.32               | 2.7798        | p < 0.05            |
| Fruktosamin mmol/l                 | 2.42 ± 0.47                  | 2.13 ± 0.30               | 4.0762        | p < 0.001           |
| β-2 glykoprotein I/ApoH g/l        | 0.27 ± 0.06                  | 0.26 ± 0.06               | 0.2263        | NS                  |
| Kyselina močová μmol/l             | 337 ± 96.9                   | 336 ± 75.7                | 0.1033        | NS                  |
| Celkový cholesterol mmol/l         | 6.43 ± 1.46                  | 5.57 ± 1.20               | 3.8994        | p < 0.01            |
| LDL cholesterol mmol/l             | 3.97 ± 1.28                  | 3.41 ± 1.20               | 3.1676        | p < 0.01            |
| HDL cholesterol mmol/l             | 1.32 ± 0.24                  | 1.28 ± 0.30               | 0.8399        | NS                  |
| Triacylglyceroly mmol/l            | 2.50 ± 1.35                  | 1.98 ± 1.21               | 2.2684        | p < 0.05            |
| Celk. β-lipoproteiny g/l           | 5.96 ± 2.06                  | 5.01 ± 1.26               | 2.3379        | p < 0.05            |
| Apo A-I g/l                        | 1.18 ± 0.13                  | 1.06 ± 0.09               | 3.3294        | p < 0.01            |
| Apo B g/l                          | 1.30 ± 0.43                  | 1.04 ± 0.33               | 4.2460        | p < 0.001           |
| Poměr Apo A-I/Apo B                | 1.06 ± 0.58                  | 1.16 ± 0.44               | 2.9902        | p < 0.01            |
| LDL g/l                            | 4.41 ± 1.39                  | 3.50 ± 0.82               | 3.022         | p < 0.01            |
| VLDL g/l                           | 1.55 ± 1.32                  | 1.46 ± 0.98               | 0.4858        | NS                  |
| Index Tchol/HDL chol.              | 4.95 ± 1.10                  | 4.51 ± 1.14               | 3.2769        | p < 0.01            |

V tabulkách 2 a 3 jsou shrnuty výsledky korelačních a regresních závislostí mezi jednotlivými biochemickými ukazateli. Jak je patrné z tabulky 2 existuje vzájemně vysoká korelace T chol. k LDL chol., T chol. k apo B, T chol. k LDL (g/l), TG a VLDL (g/l); vysoce pozitivní je také korelace sérového fruktosaminu s glykemií. Dobře pozitivně korelují sérové hodnoty glykémie s hladinou apo B v séru a fruktosaminémie s hodnotami apo B.

Tabulka 2

**Statisticky významné vztahy mezi jednotlivými biochemickými ukazateli**

| Sledované ukazatele | Pearsonův korelační koeficient | Rovnice pro lineární regresní vztah | Statistická významnost |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| T chol : LDL chol   | r = 0,921                      | y = 2,257 + 1,050 . x               | (p < 0,001)            |
| T chol : Apo B      | r = 0,807                      | y = 2,901 + 2,710 . x               | (p < 0,001)            |
| T chol : LDL        | r = 0,969                      | y = 1,932 + 1,021 . x               | (p < 0,001)            |
| Glu : Apo B         | r = 0,566                      | y = 3,685 + 3,658 . x               | (p < 0,05)             |
| Frukt : Glu         | r = 0,806                      | y = 1,280 + 0,136 . x               | (p < 0,001)            |
| Frukt : Apo B       | r = 0,610                      | y = 1,562 + 0,664 . x               | (p < 0,01)             |
| TG : VLDL           | r = 0,971                      | y = 0,953 + 0,967 . x               | (p < 0,001)            |
| TG : HDL chol       | r = -368                       | y = 5,229 + (-2067) . x             | (p < 0,01)             |

Statisticky významně negativně koreluje hladina TG v séru s HDL cholesterolémií. Z tabulky 3 jsou zřejmé dobré pozitivní korelace mezi apo H a TG, apo H a VLDL (g/l) a mezi fruktosaminem v séru a VLDL (g/l), fruktosaminem a celkovými beta lipoproteiny. Relativně dobře pozitivně korelují průměrné hladiny TG v séru s hladinami glykemií a apo B. Negativní korelace byla nalezena mezi apo H a HDL chol.

Tabulka 3

**Vztahy mezi metabolickými ukazateli diabetes mellitus**

| Sledované ukazatele | Pearsonův korelační koeficient | Rovnice pro lineární regresní vztah | Statistická významnost |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Glu : Frukt         | r = 0,81                       | y = -3,183 + 4,791 . x              | (p < 0,001)            |
| Glu : TG            | r = 0,42                       | y = 6,252 + 0,873 . x               | (p > 0,05)             |
| Glu : Apo B         | r = 0,57                       | y = 3,685 + 3,658 . x               | (p < 0,05)             |
| Glu : C BLP         | r = 0,46                       | y = 4,601 + 0,640 . x               | (p = 0,06)             |
| Frukt : Apo B       | r = 0,61                       | y = 1,562 + 0,664 . x               | (p < 0,01)             |
| Frukt : TG          | r = 0,49                       | y = 1,998 + 0,170 . x               | (p < 0,05)             |
| Frukt : C BLP       | r = 0,56                       | y = 1,638 + 0,132 . x               | (p < 0,05)             |
| Frukt : VLDL        | r = 0,51                       | y = 2,140 + 0,181 . x               | (p < 0,05)             |
| Apo H : HDL chol    | r = -0,48                      | y = 0,412 + (-0,11) . x             | (p < 0,05)             |
| Apo H : VLDL        | r = 0,58                       | y = 0,228 + 0,025 . x               | (p < 0,01)             |
| Apo H : TG          | r = 0,56                       | y = 0,208 + 0,023 . x               | (p < 0,05)             |

### Diskuse

Již po třech týdnech intenzivní lázeňské léčby, ve které se nepochybně odráží i dobrý psychologický přístup lékařů k nemocnému, lze zaznamenat její příznivý vliv jak na ukazatele glycidového metabolismu, tak na většinu parametrů metabolismu lipidů a lipoproteinů. Podle našich zkušeností přetrvává tento efekt lázeňské léčby ještě 2 měsíce po návratu diabetických nemocných domů. Kladně hodnotíme příznivý pokles aterogenních lipoproteinů (LDL chol.), celkové cholesterolémie a snížení koncentrací apolipoproteinu B v séru. Významně poklesl tzv. aterogenní index a příznivě se zvýšil poměr apo A-I ku apo B. Výsledky korelační a regresní analýzy jenom potvrzují známou skutečnost o těsných vazbách mezi glycidovým a lipidovým metabolismem, navíc umožní zvážit nutnost provádění některých vyšetření z hlediska racionality provozu a indikační šíře.

### Souhrn

Autoři prokázali příznivý účinek 3týdenní lázeňské léčby na vybrané biochemické ukazatele glycidového a lipidového metabolismu u nemocných s diabetes mellitus. Významně poklesla průměrná glykémie nalačno, fruktosaminémie a aterogenní apolipoprotein B. Příznivě se snížila celková cholesterolémie a hladina aterogenních partikulí LDL. Statisticky významně poklesla průměrná triacylglycerolémie a hladina celkových beta lipoproteinů. Významně poklesl tzv. aterogenní index v séru. Byly zjištěny úzké korelační vztahy mezi hladinami fruktosaminu v séru a hladinami glykémie v séru nalačno ke koncentracím lipoproteinů.

### Seznam zkratk

|           |                                   |
|-----------|-----------------------------------|
| a. s.     | - ateroskleróza                   |
| IM        | - infarkt myokardu                |
| HLP       | - hyperlipoproteinémie            |
| DM        | - diabetes mellitus               |
| HTG       | - hypertriacylglycerolémie        |
| TG        | - triacylglyceroly                |
| T chol.   | - celkový cholesterol             |
| LDL chol. | - low-density- cholesterol        |
| HDL chol. | - high-density- cholesterol       |
| apo A-I   | - apolipoprotein A-I              |
| apo B     | - apolipoprotein B                |
| apo H     | - apolipoprotein H                |
| ICHS      | - ischemická choroba srdeční      |
| WHO       | - Světová zdravotnická organizace |
| VLDL      | - very low-density- lipoprotein   |

## Literatura

1. BERENSON, G. S. et al.: Clinical application of an indirect method for quantitating serum lipoproteins. *Clin. Chim. Acta*, 30, 1972, s. 175-183.
  2. DUNN, F. L. et al.: The effect of diabetic control on very low-density lipoprotein triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and marked hypertriglyceridemia. *Metabolism*, 33, 1984, s. 117-123.
  3. FEDELA, D. et al.: Serum lipid and lipoprotein levels and metabolic control in insulin-treated diabetics. *Acta diabet. Lat.*, 151, 1982, s. 151-159.
  4. FRIEDEWALD, W. F. - LEVY, R. I. - FREDRICKSON, D. S.: Estimation of LDL-cholesterol concentration without use preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 18, 1982, s. 449-502.
  5. HOMOLKA, J.: Klinické biochemické vyšetřovací metody. II. díl. Praha, Avicenum 1971. 117 s.
  6. HROMADOVÁ, M. - HÁČEK, T.: Dnešní názory na změnu metabolismu lipidů u diabetiků a jejich vztah k vývoji komplikací při diabetu. *Biochem. Clin. Bohemoslov.*, 19, 1990, s. 193-198.
  7. CHOLUJ, B. - VOTRUBA, T.: Apolipoproteiny, klinický význam a možnosti stanovení. *Vnitř. Lék.*, 30, 1984, s. 257-267.
  8. KANNEL, W. B.: Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham study. *A. Heart. J.*, 110, 1985, s. 1100-1107.
  9. LAAKSO, M. - BARRET-CONNOR, E.: Asymptomatic hypertriglyceridemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 9, 1989, s. 665-672.
  10. LEWIS, B.: The hyperlipidaemias. Clinical and laboratory practice. Ed. Blackwell scientific publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne 1976.
  11. ORCHARD, T. J. et al.: Plasma insulin and lipoprotein concentration: an atherogenic association? *Am. J. Epidemiol.*, 118, 1983, s. 326-327.
  12. PÁV, J.: Klinická diabetologie. Praha, Avicenum.
  13. RÖNNEMAA, T. et al.: Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins and the excessive occurrence of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients. *Am. J. Epidemiol.*, 130, 1989, s. 632-645.
  14. RYBKA, J. aj.: Pokroky v diabetologii. Praha, Avicenum 1990.
  15. RYTTER, L. - BECK-NIELSEN, H. - TROELSEN, S.: Diabetic patients and myocardial infarction. *Acta endocrinol., suppl.* 262, 1984, s. 83-87.
  16. STANBURY, B. J. et al.: The metabolic base of inherited diseases. Ed.: McGraw-Hill book company, New York 1983.
  17. STŘEDA, M.: Diabetologie. Praha, Avicenum 1985.
  18. SYLLABA, J.: Sborník symposia "Diabetes mellitus". Klinicko-biochemické problémy. 3. 4. 1975, Praha. Ed. Boehringer Mannheim GMBH, SRN, 1975.
  19. TAYLOR, K. G. et al.: A prospective study of the effect of 12 month treatment on serum lipids and apolipoproteins A-I and B in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 23, 1982, s. 507 až 510.
- Klíčová slova: Ateroskleróza u diabetiků; Klasifikace hyperlipoproteinémie u diabetiků; Intenzivní lázeňská léčba – vliv na vybrané biochemické ukazatele glycidového a lipidového metabolismu u diabetiků.