

# Lipidy a veľkosť lipoproteínových častíc u pacientov s novozisteným a doposiaľ neliečeným diabetes mellitus 2. typu

A. Dukát<sup>1</sup>, Ľ. Fábryová<sup>2</sup>, S. Oravec<sup>1</sup>, P. Sabaka<sup>1</sup>, L. Mistríková<sup>3</sup>, D. Baláž<sup>1</sup>, P. Gavorník<sup>1</sup>, Ľ. Gašpar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

<sup>2</sup> Diabetologická ambulancia, ambulancia pre metabolické choroby a poruchy výživy Metabol Klinik Bratislava, Slovenská republika, vedúci lekárka MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

<sup>3</sup> Kardiochirurgická klinika Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Mária Frankovičová, PhD.

**Súhrn:** U pacientov s diabetes mellitus 2. typu vedie ochorenie ku typickému prejavu dyslipidémie. Tento typ dyslipidémie predstavuje prognosticky závažný typ aterogénnej dyslipidémie, ktorá sa významne podieľa na riziku aterosklerozy. Stanovenie veľkostí lipoproteínových partikul pomocou metódy Lipoprint u pacientov s novodiagnostikovaným, ešte neliečeným ochorením doposiaľ nebolo sledované. Dyslipidémia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu má svoj priebeh a mení sa aj počas zahájenej liečby. Spočiatku je charakterizovaná štatisticky významným vzostupom lipoproteínových partikul VLDL, veľkých a stredných IDL, ako i znížením HDL partikul. Tento lipoproteínový profil má tiež svoj aterogénny potenciál. Priebeh základného ochorenia potom vedie ku zmene dyslipidémie charakterizovanej zvýšením hladín LDL (malých denzných partikul), hladín triacylglycerolov a pretrvávaniu znížených hladín HDL-cholesterolu. Hypolipidemická liečba vedie ku významnému zníženiu kardiovaskulárneho rizika, avšak napriek liečbe statínom, alebo fibrátom u týchto pacientov stále pretrvávajú vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – dyslipoproteínémie – reziduálne kardiovaskulárne riziko

## Lipids and the size of lipoprotein particles in newly diagnosed and untreated patients with type 2 diabetes mellitus

**Summary:** Type 2 diabetes mellitus leads to the typical known form of dyslipidaemia among the patients. This dyslipidaemia type represents prognostically important type of atherogenic dyslipidaemia, that significantly increases the risk of atherosclerosis. Estimation of the size of lipoprotein particles with Lipoprint method among newly diagnosed, untreated patients with these patients have not been evaluated yet. Dyslipidaemia among patients with type 2 diabetes mellitus has its course and changes after the treatment. At the beginning it is characterized by the significant increase of VLDL, large and middle size IDL lipoprotein particles, as well as by lowering of HDL particles. This lipoprotein profile has its own atherogenic potential. The course of the disease later leads to the change of dyslipidaemia, characterized by the increase of LDL levels (small dense particles), triglyceride levels and the persistence of the lower levels of HDL-cholesterol. Hypolipidemic treatment leads to the significant lowering of cardiovascular risk, however despite treatment with statin or fibrate residual cardiovascular risk remains still very high.

**Key words:** diabetes mellitus – dyslipoproteinaemias – residual cardiovascular risk

## Úvod

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ako aj u pacientov s prítomnou inzulínovou rezistenciou je prítomný celý cluster abnormalít lipoproteínového spektra, ktorý sa významnou mierou podieľa na ich vysokom reziduálnom kardiovaskulárnom riziku [1]. Podieľa sa aj na urýchlení procesu aterosklerozy a prítomnosti ekvivalentu koronárnej choroby srdca [2]. Typ lipidového spektra zahŕňa nízke hladiny HDL-cholesterolu, zvýšené hladiny triacylglycerolov, často pri takmer

normálnych hladinách LDL-cholesterolu, avšak s predominciou prítomnosti malých denzných LDL častíc [3]. Inzulínová rezistencia má zároveň aj významný vplyv na lipoproteínovú veľkosť a podtypy koncentrácií jednotlivých partikul VLDL, LDL a HDL [4,5]. Existuje viacero dokladov o tom, že tieto črty dyslipidémie sú spojené so zvýšeným rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, zvlášť u pacientov s diabetes mellitus 2. typu [6,7]. Podobne je tomu aj pri dokázanom vzťahu medzi veľkosťou a denzitou LDL partikul

a koronárnou chorobou srdca [8,9]. Prítomnosť malých denzných LDL partikul sa ukázala byť asociovaná s prediktívnym ukazovateľom prognózy u pacienta s vysokým kardiovaskulárnym rizikom [10,11]. Z tohto dôvodu sa tento typ dyslipoproteínémie v súčasnosti označuje aj ako aterogénna dyslipidémia [12]. Klinický záujem o sledovanie patofyziologických zmien u pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa zameria aj na úlohu obličiek [13,14] i zmien lipidového spektra. Na určenie presného stanovenia

Tab. 1. Lipidy a veľkosť lipoproteínových častíc v sledovanom súbore novozistených pacientov s DM 2. typu.

|             | DM (n = 30)   | Kontrola (n = 20) | P       | Štat. významnosť |
|-------------|---------------|-------------------|---------|------------------|
| VLDL        | 30,55 ± 11,16 | 23,06 ± 8,505     | < 0,05  | *                |
| veľké IDL   | 25,97 ± 7,599 | 21,75 ± 5,745     | < 0,05  | *                |
| stredné IDL | 13,72 ± 5,861 | 8,750 ± 2,864     | < 0,001 | **               |
| malé IDL    | 21,52 ± 9,144 | 19,38 ± 10,65     | > 0,05  | NS               |
| LDL         | 126,6 ± 42,22 | 104,2 ± 34,76     | > 0,05  | NS               |
| LDL1        | 46,52 ± 16,33 | 37,88 ± 10,46     | > 0,05  | NS               |
| LDL2        | 18,59 ± 12,87 | 16,06 ± 15,47     | > 0,05  | NS               |
| LDL3        | 1,586 ± 3,831 | 1,6250 ± 1,147    | > 0,05  | NS               |
| HDL         | 48,66 ± 12,21 | 58,00 ± 11,11     | < 0,05  | *                |

veľkosti lipoproteínových partikul sa v súčasnosti používa metóda Lipoprint, ktorú doporučilo FDA na použitie pre potreby klinickej praxe [15,16].

### Materiál a metodika

Sledovali sme súbor 30 novodiagnostikovaných, doposiaľ neliečených pacientov s diabetes mellitus 2. typu, odoslaných do špecializovanej diabetologickej ambulancie z klinickej praxe praktických lekárov. Tento súbor bol porovnaný s kontrolnou skupinou dobrovoľníkov, klinicky zdravých, asymptomatických osôb. Všetci sledovaní súhlasili s realizáciou analýzy vyšetrenia Lipoprintu a podpísali informovaný súhlas. U všetkých bolo realizované stanovenie veľkosti lipoproteínových partikul popísanou metódou Lipoprint Quantimetrics USA [17,18]. Charakteristiky sledovaného súboru pacientov a analýza veľkosti lipoproteínových partikul sú uvedené v tab. 1 a 2.

### Výsledky

Analýza Lipoprintu ukázala, že typ dyslipidémie u novodiagnostikovaných a doposiaľ neliečených pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa líši od popisovaného z literárnych prameňov. Konštatným nálezom je iba štatisticky významný pokles hladín HDL-cholesterolu. Táto charakteristická črta diabetickej dyslipidémie pretrváva v celom priebehu základného ochorenia. Typ

dyslipidémie z hľadiska LDL-cholesterolu však v priebehu ochorenia podlieha zmenám, ktoré sú závislé aj od typu liečby a pridružených komorbidít. Ku vzostupu hladín LDL-cholesterolu a zvlášť subfrakcií malých denzných partikul dochádza až neskôr počas ďalšieho priebehu diabetes mellitus. Na začiatku diagnostiky ochorenia 2. typu diabetu, teda jeho manifestovania, dochádza ku štatisticky významným zmenám predovšetkým vo vzostupe hladín VLDL a veľkých a stredne veľkých IDL lipoproteínov. Avšak i tento typ dyslipidémie predstavuje aterogénny potenciál a podieľa sa na urýchlčení celého procesu aterotrombózy u pacienta, ktorý predstavuje vysoké kardiovaskulárne riziko.

### Diskusia

V patofyziológii aterogénnej dyslipidémie pri diabetes mellitus je podstatnou zmena metabolizmu lipoproteínov bohatých na triacylglyceroly. Zmeny sa týkajú ako zvýšenia sekrécie VLDL pečeňou, tak aj zhoršeným clearance VLDL a chylomikrónov z čreva. Závažným dôsledkom je potom predĺžená retencia VLDL a postprandiálnych chylomikrónov, ako čiastočne lipolyzovaných časticových remnantov. Tieto zahrňujú aj IDL, ktoré sú u človeka taktiež aterogénnymi časticami [19]. Oba uvedené mechanizmy zvýšená tvorba a zároveň oneskorený clearance veľkých VLDL častíc z plazmy vedú ku zvýšeniu pre-

Tab. 2. Charakteristiky sledovaného súboru novozistených pacientov s DM 2. typu.

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| pohlavie:         | muži: 11<br>ženy: 19   |
| vek:              | 55,6 ± 5,5 roka (± SD) |
| BMI:              | 32,63 ± 4,95           |
| TKs:              | 133,13 ± 12,65 mm Hg   |
| TKd:              | 82,04 ± 7,6 mm Hg      |
| kreatinín (s):    | 73,0 ± 17,54 μmol/l    |
| urikémia:         | 335,4 ± 67,88 μmol/l   |
| ALT:              | 0,58 ± 0,27 μkat/l     |
| cholesterol:      | 5,50 ± 1,8 mmol/l      |
| triacylglyceroly: | 1,99 ± 1,24 mmol/l     |
| C-peptid:         | 2,74 ± 1,0 μg/l        |
| hsCRP:            | 5,1 ± 3,31 mg/l        |

BMI – body mass index, TK – krvný tlak, ALT – alanínaminotransferáza, CRP – C-reaktívny proteín

kurzorov malých denzných LDL častíc. S rozvojom laboratórnych vyšetrovacích metód sa identifikovalo 7 rôznych LDL subfrakcií, ktoré sa líšia v ich metabolizme a v patofyziológii [20,21]. Hladiny VLDL v plazme však korelujú so zvýšenou denzitou a zníženou veľkosťou LDL častíc [22,23].

Veľkosť a denzita LDL častíc inverzne koreluje s plazmatickými hladinami HDL častíc, hlavne HDL2 [24]. Zníženie hladín HDL-cholesterolu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu je zapríčinená hlavne zvýšeným prenosom cholesterolu z HDL do lipoproteínov bohatých na triacylglyceroly a recipročným prenosom triacylglycerolov do HDL. HDL častice bohaté na triacylglyceroly sa hydrolyzujú hepatálnou lipázou a rýchlo sa katabolizujú a vylučujú z plazmy [25].

Ďalšou dôležitou lipidovou abnormalitou je zvýšenie hladín voľných mastných kyselín, ktoré sú prítomné u pacientov ešte pred objavením hyperglykémie [26]. Je tu zvýšený efflux voľných mastných kyselín z tukového tkaniva a ich zhoršený uptake kostrovým svalom mediovaný inzulínom [27]. Inzulínová rezistencia zvyšuje aktivitu he-

patálnej lipázy, ktorá je zodpovedná za hydrolýzu fosfolipidov v LDL a HDL časticiach a vedie ku zvýšeniu malých denzných LDL partikul a znižuje hladiny HDL2 [28]. Vzťah medzi nízkym HDL, malými denznými LDL časticami a zvýšenými triacylglycerolmi ku kardiovaskulárnemu riziku je však známy už dávnejšie a predstavuje dôležité miesto sekundárnej prevencie [29].

## Záver

U pacientov s novozisteným diabetes mellitus 2. typu je prítomný celý cluster abnormalít lipidov a lipoproteínových častíc. Sú spojené so zmenami metabolizmu VLDL partikul. Významný je fakt, že sa podieľajú na urýchlení vzniku a celého procesu aterosklerózy u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Na zvýšení rizika aterosklerózy sa podieľajú všetky prítomné faktory lipidových abnormalít: nízka hladina HDL-cholesterolu, zvýšená hladina malých denzných LDL častíc a zvýšená hladina triacylglycerolov. Prítom každý z uvedených faktorov tohto clusteru predstavuje zvýšené riziko aj celkom nezávisle. Tento typ dyslipidémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu je možné korigovať viacerými spôsobmi nefarmakologickej a farmakologickej liečby. Dyslipidémia je prítomná v tejto skupine pacientov už pri prvom diagnostikovaní tohto ochorenia. Okrem dokázaných známych nefarmakologických možností liečby, ako sú diéta, úprava nadhmotnosti a telesné cvičenie, je hneď na začiatku už indikovaná hypolipidemická liečba. Ukazuje sa, že monoterapia statínmi u ateroskiernej dyslipidémie v tejto skupine pacientov nebude postačovať, ani v jej intenzifikovanej liečbe vysokými dávkami statínu. Ovplyvnenie a zníženie hladín malých denzných LDL častíc si bude vyžadovať aj kombinovanú hypolipidemickú liečbu. Je to aj jedna z predpokladaných možností na zníženie stále neúmerne vysokého reziduálneho kar-

diovaskulárneho rizika v tejto skupine sledovaných pacientov.

## Literatúra

- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975–980.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893–2898.
- Krauss R. Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496–1504.
- Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92: 141–146.
- Garvey WT, Kwon S, Zheng D et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003; 52: 453–462.
- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69–75.
- Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276: 875–881.
- Campos H, Genest JJ, Blijlevens E et al. Low density lipoprotein particle size and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12: 187–195.
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917–1921.
- Coresh J, Kivimäki PO, Smith HH et al. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res* 1993; 34: 1687–1697.
- Crouse JR, Parks JS, Schey HM et al. Studies of low density lipoprotein molecular weight in human beings with coronary artery disease. *J Lipid Res* 1985; 26: 566–574.
- Austin MA, King MC, Vranizan KM et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495–506.
- Monhart V. Mikroalbuminurie. Od diabetu ke kardiovaskulárnemu riziku. *Vnitř Lék* 2011; 57: 293–298.
- Teplan V. Adiponectin ve vztahu k ledvinné dysfunkci u nemocných s diabetes mellitus 2. typu. *Vnitř Lék* 2012; 58: 811–812.
- Oravec S, Dukát A, Reinoldová O. Zmeny v lipoproteínovom spektre pri končatinovocienej ischemickej chorobe. *Vnitř Lék* 2010; 56: 620–623.
- Oravec S, Dukát A, Gavorník P et al. Lipoproteínový profil séra pri novozistenej arteriovej hypertenzii. Úloha aterogénnych lipoproteínov v patogenéze ochorenia. *Vnitř Lék* 2010; 56: 967–971.
- Oravec S, Dostal E, Dukát A et al. HDL subfractions analysis: A new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuroendocrin Lett* 2011; 32: 502–509.
- Dukát A, Oravec S, Gavorník P et al. Veľkosť LDL lipoproteínových partikul u pacientov s náhlou mozgovocievňovou príhodou. *Vnitř Lék* 2012; 58: 7–8.
- Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998; 81: 13B–17B.
- Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43: 1363–1379.
- Goliasch G, Oravec S, Bleeberger H et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (<= 40 years of age). *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 631–636.
- McNamara JR, Campos H, Ordovas JM et al. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution: results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 483–490.
- McNamara JR, Jenner JL, Li Z et al. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12: 1284–1290.
- Krauss RM, Williams PT, Lindgren FT et al. Coordinate changes in levels of human serum low and high density lipoprotein subclasses in healthy men. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 155–162.
- Hopkins GJ, Barter PJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins and hepatic lipase in determining the particle size and composition of high density lipoproteins. *J Lipid Res* 1986; 27: 1265–1277.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10.
- Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 94: 2349–2356.
- Zambon A, Austin MA, Brown BG et al. Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 147–153.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Atherosclerosis (EAS). *Eur Heart J* 2012; 32: 1769–1818.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP  
www.unb.sk  
e-mail: andrej.dukat@sm.unb.sk

Doručeno do redakcie: 29. 4. 2013