

Διαβητική Δυσλιπιδαιμία: Παλαιότερα και Σύγχρονα Δεδομένα

Νικόλαος Κατσιλάμπρος

Καθηγητής Παθολογίας
Παν/μίου Αθηνών,
Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί ένα ιδιαίτερα συχνό και μείζον πρόβλημα υγείας που στις μέρες μας έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας στις ανεπτυγμένες χώρες. Η μεγάλη αύξηση της συχνότητας του διαβήτη συνδυάζεται με την παράλληλη εξάπλωση της παχυσαρκίας. Η τελευταία, ιδίως όταν οφείλεται σε κεντρική εναπόθεση της περίσσειας λίπους, σε συνδυασμό με τη μείωση της σωματικής δραστηριότητας αλλά και με γενετικούς παράγοντες, διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΔ2 καθώς αποτελεί καθοριστικό γενεσιουργό παράγοντα της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί αντιδραστική υπερινσουλιναίμια με αποτέλεσμα να αντιρροπείται η τάση για αύξηση των τιμών σακχάρου στο αίμα. Ωστόσο, όταν τα β-κύτταρα αδυνατούν πλέον να αντιρροπήσουν την ινσουλινοαντίσταση εμφανίζεται ο κλινικός διαβήτης.

Είναι γνωστό, τόσο από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, όσο και από την κλινική πράξη, ότι τα άτομα με ΣΔ 2 παρουσιάζουν χαρακτηριστικές διαταραχές των λιπιδίων. Το γεγονός αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στη συνυπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη. Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται κατά βάσει από: (1) αύξηση των τριγλυκεριδίων, (2) μείωση της HDL-χοληστερόλης, (3) παρουσία μικρών και πυκνών σωματιδίων LDL, (4) μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαίμια. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες σχετίζονται ανεξάρτητα με αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Ο κεντρικός παράγοντας που ευθύνεται για το σύνολο των παραπάνω διαταραχών είναι η αύξηση της παραγωγής των VLDL λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ. Η παραγωγή των VLDL αυξάνεται αφενός λόγω της υπερβολικής προσφοράς ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ (που με τη σειρά της οφείλεται σε ελλιπή καταστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό εξαιτίας της αντίστασης στην ινσουλίνη) και αφετέρου στην ελλιπή καταστολή της λιπογένεσης που προκαλείται από την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ. Η αύξηση των VLDL και των τριγλυκεριδίων συνοδεύεται συνήθως από ελάττωση της HDL-χοληστερόλης. Η μείωση της HDL-χοληστερόλης οφείλεται, σε μεγάλο βαθμό, στην ανταλλαγή τριγλυκεριδίων - χοληστερόλης που λαμβάνει χώρα μεταξύ των σωματιδίων VLDL και HDL (οι λιποπρωτείνες HDL προσλαμβάνουν τριγλυκερίδια από τις πολυάριθμες λιποπρωτείνες VLDL και σε αντάλλαγμα τους αποδίδουν χοληστερόλη). Η ανταλλαγή αυτή γίνεται με τη βοήθεια του ενζύμου CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) και οδηγεί, λόγω της περίσσειας VLDL και τριγλυκεριδίων, σε μείωση της HDL-C (δηλαδή της χοληστερόλης που περιέχεται στα σωματίδια HDL). Τα σωματίδια HDL γίνονται πτωχότερα σε χοληστερόλη και πλουσιότερα σε τριγλυκερίδια τα οποία υδρολύονται με τη δράση κυρίως της ηπατικής λιπάσης. Τα πτωχά πλέον σε περιεχόμενο HDL σωματίδια καθίστανται ασταθή, καταστρέφονται ευκολότερα και καθαιρούνται από τους νεφρούς.

Η ίδια διαδικασία (ανταλλαγή τριγλυκεριδίων-χοληστερόλης μέσω της CETP,

Address for correspondence:
Νικόλαος Κατσιλάμπρος
Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών
E-mail: nkatsil@med.uoa.gr

αυτή τη φορά μεταξύ των λιποπρωτεϊνών VLDL και LDL) είναι υπεύθυνη για τη μείωση του μεγέθους των σωματιδίων LDL. Έτσι τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, παράλληλα με την αύξηση των VLDL και των τριγλυκεριδίων και τη μείωση της HDL-C διαθέτουν πιο μικρά και πυκνά σωματίδια LDL τα οποία είναι και ιδιαίτερα αθηρογόνα.

Η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας στο διαβήτη περιλαμβάνει κατ' αρχήν τη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα. Ο αρρυθμικός διαβήτης, ιδιαίτερα όταν οι τιμές του σακχάρου στο πλάσμα ξεπερνούν σταθερά το 200 mg/dL, συνοδεύεται πάντοτε από μεγάλες αυξήσεις των τριγλυκεριδίων, οι οποίες μάλιστα ενδεχομένως παραλάσσουν το πραγματικό λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς. Επιπλέον, συνιστάται δραστηκή μείωση της LDL-χοληστερόλης με χορήγηση στατινών (αναστολείς του HMGCoA). Είναι γνωστό ότι τα άτομα με ΣΔ2 διατρέχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (ΚΑΝ). Γι αυτό το λόγο άλλωστε ο ΣΔ2 χαρακτηρίζεται ως «ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου», αφού θεωρείται ότι τα άτομα με ΣΔ2 έχουν τον ίδιο κίνδυνο να υποστούν έμφραγμα μυοκαρδίου με εκείνα που έχουν ήδη υποστεί ένα τέτοιο επεισόδιο. Μεγάλες κλινικές μελέτες έδειξαν και είναι γνωστό εδώ και αρκετά χρόνια, ότι η χορήγηση στατινών και η συνεπαγόμενη μείωση της LDL-χοληστερόλης στα άτομα με ΣΔ2 οδηγεί σε μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η υπολιπιδαιμική αγωγή στα άτομα με ΣΔ2 πρέπει να είναι ιδιαίτερα επιθετική. Η μελέτη Heart Protection Study (HPS) έδειξε ότι η χορήγηση 40 mg σιμβαστατίνης ημερησίως στα άτομα με ΣΔ2 μειώνει την πιθανότητα για έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 28%. Το σημαντικότερο ίσως εύρημα της μελέτης ήταν ότι οι θετικές επιδράσεις της θεραπείας με στατίνη εμφανίστηκαν ανεξάρτητα από την αρχική τιμή της LDL-χοληστερόλης, ακόμη δηλαδή και στα άτομα με χαμηλή LDL-χοληστερόλη κατά την έναρξη της μελέτης. Η μελέτη CARDS, στην οποία εξετάστηκε η χορήγηση 10 mg ατορβαστατίνης έναντι placebo, σε άτομα με ΣΔ2 χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, διακόπηκε πρόωρα λόγω του σημαντικού οφέλους στην ομάδα της στατίνης. Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 37%, ακόμη και όταν η αρχική τιμή LDL-χοληστερόλης ήταν μικρότερη από 120 mg/dL. Επιπλέον σε μελέτες που περιλάμβαναν άτομα με ΣΔ2 και στεφανιαία νόσο, φάνηκε ότι η μεγάλη δόση στατινών με στόχο μείωση της LDL-χοληστερόλης σε επίπεδα της τάξης των 70 mg/dL οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με συμβατικές δόσεις και στόχο τα 100 mg/dL.

Με βάση τις παραπάνω μελέτες, οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας στα άτομα με ΣΔ2 έχουν διαμορφωθεί περιληπτικά ως εξής:

- Σε όλα τα άτομα με διαβήτη συνιστάται υγειονομική

τική παρέμβαση με μείωση της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων, trans λιπαρών οξέων και χοληστερόλης καθώς και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα συνιστάται απώλεια βάρους.

- Πρέπει να χορηγείται στατίνη σε όλα τα άτομα με ΣΔ2 άνω των 40 ετών με έναν τουλάχιστον επιπλέον παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ καθώς και σε όλα τα άτομα με γνωστό ΚΑΝ.
- Στα υπόλοιπα (ολιγάριθμα) άτομα, συνιστάται η λήψη στατίνης όταν η LDL-χοληστερόλη υπερβαίνει τα 100 mg/dL ή όταν συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου.
- Στα άτομα χωρίς συνυπάρχουσα ΚΑΝ, ο στόχος για την LDL-χοληστερόλη είναι < 100 mg/dL.
- Στα άτομα με συνυπάρχουσα ΚΑΝ, ο στόχος για την LDL-χοληστερόλη μπορεί ενδεχομένως να κατέλθει σε επίπεδα < 70 mg/dL.
- Οι επιθυμητοί στόχοι για τα τριγλυκερίδια και την HDL-χοληστερόλη είναι < 150 mg/dL και > 40 mg/dL (άνδρες), και > 50 mg/dL (γυναίκες) αντίστοιχα. Ωστόσο τονίζεται ότι βασική προτεραιότητα της θεραπείας πρέπει να είναι η δραστηκή μείωση της LDL-χοληστερόλης με στατίνες.
- Ο συνδυασμός στατίνης με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (φιμπράτες, νικοτινικό οξύ, ω-3 λιπαρά οξέα) αποτελεί ενδεχομένως μια επιλογή για την αντιμετώπιση περιπτώσεων μεικτής δυσλιπιδαιμίας, ωστόσο δεν έχει προς το παρόν μελετηθεί επαρκώς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tentolouris N, Stylianou A, Lourida E, Perrea D, Kyriaki D, Papavasiliou EC, Tselepis AD, Katsilambros N. High postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *J Lipid Res* 2007;48(1):218-25.
2. Makrilakis K, Katsilambros N. Prediction and prevention of type 2 diabetes. *Hormones (Athens)* 2003;2(1):22-34.
3. Michailidou G, Perea D, Katsilambros N. Monounsaturated fat and postprandial triglyceride levels in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med* 1997;14:406-7.
4. Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials. *Curr Diab Rep* 2008;8:71-7.
5. Ali YS, Linton MF, Fazio S. Targeting cardiovascular risk in patients with diabetes: management of dyslipidemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:142-6.
6. Tomkin GH. Targets for intervention in dyslipidemia in diabetes. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S241-8.
7. Guan JZ, Tamasawa N, Murakami H, et al. HMG-CoA reductase inhibitor, simvastatin improves reverse cholesterol transport in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:20-5.

8. Rizzo M, Rini GB, Berneis K. The clinical relevance of LDL size and subclasses modulation in patients with type-2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:477-82.
9. Fonseca VA. Rationale for the use of insulin sensitizers to prevent cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120(9 Suppl 2):S18-25.
10. Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* 2007;120(9 Suppl 2):S12-7