

Förhindra dyslipidemi – största utmaningen för diabetesvården

De vanligaste lipidrubbingarna vid diabetes är ökade triglyceridnivåer och sänkt HDL-kolesterol. Detta är särskilt uttalat vid typ 2-diabetes. Nya fynd indikerar att lipidrubbingar uppstår tidigt, långt före det att glukostoleransen blir nedsatt. Allt talar för att intensivbehandling av diabetiker är kostnadseffektivt och långsiktigt hejdar behovet av utredning av mikro- och makrovaskulära komplikationer.

Den största utmaningen för diabetesvården är att förhindra utvecklingen av den specifika mikroangiopatin och den mer ospecifika makroangiopatin. Vi vet idag att god metabol kontroll vid både typ 1- och typ 2-diabetes förhindrar och fördröjer uppkomsten av mikroangiopati [1, 2]. Makroangiopatin vid diabetes är ej avvikande från de kärlförändringar som ses hos icke-diabetiker utöver att den utvecklas tidigare, och är mera omfattande.

De klassiska riskfaktorerna för makrovaskulär sjukdom – rökning, förhöjt kolesterol och hypertoni, kan endast delvis förklara den flerfaldigt ökade risken för kardiovaskulär sjukdom hos diabetiker. Vid typ 2-diabetes är kolesterolnivåerna normala eller till och med ofta något lägre än hos icke-diabetiker [3, 4]. Emellertid förstärker det diabetiska tillståndet effekten av konventionella riskfaktorer. Det är därför viktigt att vid diabetes mera intensivt

behandla de etablerade riskfaktorerna för kardiovaskulär sjukdom.

De behandlingsrekommendationer som finns idag är baserade på synsättet att en diabetiker skall behandlas lika intensivt som en icke-diabetiker som utvecklats manifest hjärt-kärlsjukdom. Epidemiologiska studier har också visat att så är fallet [5, 6]. Den nyligen genomförda HOT (Hypertension optimal treatment)-studien talar för betydelsen av att uppnå ett särskilt lågt blodtryck (diastoliskt blodtryck 80–85 mm Hg) vid diabetes [7]. På samma sätt visade den nyss publicerade United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) att intensivbehandling av blodtrycket minskade riskerna för både de mikro- och makrovaskulära komplikationerna vid typ 2-diabetes [8].

De vanligaste lipidrubbingarna vid diabetes är ökade triglyceridnivåer, såväl under fasta som postprandialt, samt sänkt HDL-kolesterol. Dessa förändringar är särskilt uttalade vid typ 2-diabetes och är sannolikt en manifestation av den samtidigt förekommande insulinresistensen [9].

Ett flertal studier talar för att förhöjda triglyceridnivåer är en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom vid diabetes [10, 11]. I den så kallade Paris prospective study, där man följde individer med nedsatt glukostolerans och diabetes i elva år, var triglyceridnivån den enda variabel som var signifikant positivt relaterad till död i kardiovaskulär sjukdom [11].

En brist är dock att flertalet studier ej samtidigt följt triglycerider, kolesterol, HDL-kolesterol och glykemisk kontroll. I en nyligen publicerad studie [10] fann man att risk för kardiovaskulär sjukdom vid typ 2-diabetes var fördubblad om triglyceridnivåerna var > 2,3 mmol/l, non-HDL-kolesterol > 5,2 mmol/l och HDL-kolesterol < 0,9 mmol/l. Samtidig hyperglykemi bidrog med ytterligare en ökning av risken för kardiovaskulär sjukdom [10]. Även om den nyligen publicerade UKPDS-studien ej prospektivt följt betydelsen av lipidnivåerna för mikro- och makrovaskulär sjukdom vid typ 2-diabetes har man rapporterat att dyslipidemi tycks vara en viktig riskfaktor [8].

SERIE Diabetes

Tidigare artiklar i serien är publicerade i nr 46, 47, 49/98, 1-2 och 3/99. Gästredaktör är professor Ulf Smith, Göteborg.

Orsaker till dyslipidemi

Det finns flera orsaker till dyslipidemi vid diabetes. En vanligt förekommande uppfattning är att dyslipidemi är sekundär till dålig glykemisk kontroll. Även om ett sådant samband finns brukar dock ej triglycerider och HDL-kolesterol normaliseras om man uppnår en god glykemisk kontroll.

Viktiga mekanismer för lipidrubbingarna är insulinresistens kombinerat med förhöjda nivåer av fria fettsyror. Detta leder till en ökad syntes av VLDL-triglycerider i levern. Samtidigt skall ökade postprandiala insulinnivåer normalt leda till att frisättningen av VLDL-triglycerider från levern hämmas. Vid insulinresistens, som är uttalad vid typ 2-diabetes, inhiberas inte frisättningen från levern [12]. Detta är sannolikt en väsentlig faktor för de ökade triglyceridnivåer som ses såväl under fasta som postprandialt vid typ 2-diabetes.

Det finns en negativ korrelation mellan triglyceridnivåer och HDL-kolesterol. Flera olika faktorer bidrar till detta, men den ökade triglyceridackumuleringen i LDL- och HDL-lipoproteinerna kombinerat med en ökad hydrolys av lipoprotein- och hepatiskt lipas torde spela en avgörande roll. Detta leder till abnormt små och täta LDL- och HDL-partiklar. Små, täta LDL-partiklar (small dense LDL) [13] är särskilt aterosgena och känsliga för oxidation. Mot-

Författare

ULF SMITH

professor, institutionen för invärtes medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

MARJA-RIITTA TASKINEN

professor, institutionen för invärtes medicin, Helsingfors Universitet, Helsingfors.

svarande förändring av HDL-partiklarna kan dels försämra de antiaterogena egenskaperna, dels leda till en ökad katabol nedbrytning. Detta leder i sin tur till att nivån av det gynnsamma HDL₂-kolesterolet blir lägre.

Sammantaget leder således de olika förändringarna vid typ 2-diabetes till att man får ökade nivåer av VLDL-triglycerider (såväl under fasta som postprandialt), ackumulation av andra triglyceridrika partiklar, sänkt HDL-kolesterol och ackumulering av aterogena små, täta LDL-partiklar. Vilken eller vilka av dessa förändringar som är särskilt betydelsefull för den ökade risken för kardiovaskulär sjukdom vid diabetes är ännu ej helt klarlagt.

Postprandial lipidintolerans

Redan på 1970-talet framförde Zilvermit [14] hypotesen att ateroskleros är relaterad till en oförmåga att normalt metabolisera och eliminera postprandiala lipider. Detta koncept har utvecklats under senare år [15-17]. Förhöjda postprandiala lipidnivåer, en ackumulering av små, täta LDL-partiklar, sänkt HDL-kolesterol och insulinresistens förekommer tillsammans med bland annat typ 2-diabetes [16] och rökning [17]. Dessa tillstånd medför också en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Orsaken till de förhöjda postprandiala triglyceridnivåerna är troligen en defekt hepatisk insulinkänslighet, vilken leder till en fortsatt frisättning av VLDL-triglycerider trots de ökade postprandiala insulinnivåerna. Hos friska individer med normal insulinkänslighet hämmas frisättningen från levern, vilket gör att de postprandiala triglyceridnivåerna blir lägre [12].

Även om postprandial lipidintolerans kan hänföras till insulinresistens har undersökningar nyligen visat att denna lipidrubbing förekommer långt före det att glukostoleransen blir nedsatt. [M Axelsen och medarbetare, Göteborg, pers medd, 1998] studerade friska, ej obesa släktingar till typ 2-diabetiker och jämförde resultaten med en grupp utan känd hereditet för typ 2-diabetes. Båda grupperna hade normala triglyceridnivåer under fasta. Gruppen med hereditär belastning för typ 2-diabetes uppvisade däremot en postprandial lipidintolerans med cirka 50 procents högre värden under observationsperioden på sex timmar. Dessa nya fynd talar för att lipidrubbingar uppstår tidigt och långt före det att glukostoleransen blir nedsatt.

Det faktum att man kan påvisa en försämrad lipidmetabolism tidigt hos individer med mycket stor risk för att utveckla typ 2-diabetes (troligen 50-80 procents risk) kan förklara varför en så stor andel nyupptäckta diabetiker som

Behandlingsindikationer

Riktlinjer för behandling av diabetiker (behandlingsmålen måste dock individualiseras).

Lipider

Total kolesterol	<5,0 mmol/l
LDL-kolesterol*	<3,0 mmol/l
HDL-kolesterol	>0,9 mmol/l (män)
HDL-kolesterol	>1,1 mmol/l (kvinnor)
Triglycerider	<1,7 mmol/l

Glykemisk kontroll

HbA1c	<7,0 procent önskvärt
	<6,0 procent optimalt

Blodtryck procent < 140/80-85

* Vid sekundär prevention är LDL-kolesterol < 2,6 mmol/l eftersträvsvärt.

cirka 40 procent uppvisar makrovaskulära förändringar vid diagnostillfället [18]. Det är mycket möjligt att en måltidsbelastning med triglyceridbestämning blir ett framtida viktigt diagnostiskt bidrag för att identifiera, och tidigt behandla, individer med insulinresistens och risk för kardiovaskulär sjukdom. Det är uppenbart att detta förekommer långt tidigare än både nedsatt glukostolerans och förhöjda triglycerider under fasta. Framtida (och pågående) studier fordras för att klarlägga möjligheterna till intervention med diet och/eller farmakologisk behandling.

När och hur skall dyslipidemin behandlas?

Som ovan diskuterats är förhöjda triglyceridnivåer, såväl under fasta som postprandialt, kombinerat med sänkt HDL-kolesterol associerat med risk för kardiovaskulär sjukdom vid diabetes. Trots att flertalet epidemiologiska studier visat på ett sådant samband fordras bevis för att intervention är effektivt innan man kan dra säkra slutsatser om kausala samband.

Även om förhöjda kolesterolnivåer ej är en del av den typiska dyslipidemin vid diabetes finns det klara belägg för att det lönar sig att behandla måttligt förhöjda nivåer. Tyvärr saknas dock ännu resultat från studier som särskilt undersökt förhållandena vid diabetes. De rekommendationer som nu gäller är baserade på extrapolering av data från icke-diabetiker respektive subgruppsanalyser av studier som inkluderat diabetiker.

Resultaten från 4S-studien (Scandinavian simvastatin survival study) [19] respektive CARE (Cholesterol and recurrent events trial) [20] talar starkt för att effekten av kolesterol-sänkning vid diabetes är minst lika stor som för icke-diabetiker. I 4S-studien sågs en liknande sänkning av kolesterolnivån hos diabetiker som hos icke-diabetiker, medan risken för kardiovaskulär sjukdom minskade med 55 procent respektive 32 procent [19]. I CARE-studien minskade risken för kardiovaskulär sjukdom för båda grupperna med cirka 25 procent [20].

Även om dessa båda studier talar för att det är viktigt att sänka kolesterolnivån hos diabetiker, liksom hos icke-diabetiker, begränsas tolkningen något av att man ej inkluderade individer med den för diabetes typiska dyslipidemin, det vill säga förhöjda triglyceridnivåer. Emellertid pågår nu många stora studier av diabetiker med olika lipidsänkande terapier omfattande såväl kolesterol- som triglyceridnivåerna. Resultaten från dessa studier kommer sannolikt att påverka våra behandlingsindikationer.

Konsensus finns idag kring behandlingsindikationerna för sekundär prevention (Ruta). Målsättningen är att uppnå triglyceridnivåer < 1,7 mmol/l, LDL-kolesterol < 2,6 mmol/l och HDL-kolesterol > 1,1 mmol/l för kvinnor respektive > 0,9 mmol/l för män.

Däremot har det varit svårare att enas om vilka nivåer som bör behandlas vid primär prevention. ADA (American diabetes association) har som riktlinjer triglycerider < 2,3 mmol/l och LDL-kolesterol < 3,4 mmol/l.

Emellertid kommer flera europeiska specialistföreningar nu att rekommendera total kolesterol < 5,0 mmol/l och LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l. En riktlinje är också att triglyceridnivån bör vara < 1,7 mmol/l, det vill säga väsentligen samma nivåer som vid sekundär prevention (Ruta). Aggressiv behandling av förhöjda lipidnivåer är sannolikt av stor betydelse för att minska riskerna för kardiovaskulär sjukdom vid diabetes. Vi vet idag också att det lönar sig med en intensiv behandling av den glykemiska kontrollen vid såväl typ 1- som typ 2-diabetes vad gäller risken för de mikrovaskulära komplikationerna samt av blodtrycket för både de mikro- och de makrovaskulära komplikationerna.

Tidig behandling kan förhindra komplikationer

Mycket talar idag för att behandling- en skall sättas in tidigt och att komplikationerna därmed kan förhindras. Man skall alltid börja med icke-farmakologisk terapi, som lämplig kost, viktreduktion och motion, men det är ofrån-

komligt att flertalet diabetiker kommer att behandlas med flera olika farmaka och med ett multifaktoriellt omhändertagande. Även om detta kortsiktigt kommer att öka samhällets direkta kostnader för diabetesvården talar allt för att intensiv behandling av diabetiker är kostnadseffektivt och långsiktigt förhindrar utvecklingen av de kostsamma och invalidiserande mikro- och makrovasikulära komplikationerna.

Referenser

1. DCCT research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100-7.
4. Taskinen MR. Hyperlipidemia in diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990; 4: 743-75.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
6. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner S et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahllöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
8. UK prospective diabetes (UKPDS) group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1998; 316: 823-8.
9. Taskinen MR, Smith U. Lipid disorders in NIDDM: implications for treatment. *J Intern Med* 1998; 244: 361-70.
10. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1354-9.
11. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibault N et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 1989; 32: 300-4.
12. Malmström R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 454-62.
13. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 339-49.
14. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem* 1995; 41: 153-8.
15. Karpe F. Alimentary lipaemia and coronary atherosclerosis [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1992.
16. Syväne M, Hilden H, Taskinen MR. Abnormal metabolism of postprandial lipoproteins in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus is not related to coronary artery disease. *J Lipid Res* 1994; 35: 15-26.
17. Axelsen M, Eliasson B, Joheim T, Lenner R, Taskinen MR, Smith U. Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med* 1995; 237: 449-55.
18. Laakso M, Berrett-Connor E. Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes following atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 665-72.
19. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 469-71.
20. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.

Summary

Prevention of dyslipidaemia – the foremost challenge in the management of diabetes

Ulf Smith, Marja-Riitta Taskinen

Läkartidningen 1999; 96: 334-6

The most common lipid abnormalities in diabetes, particularly in type II diabetes, are increased levels of triglycerides and reduced levels of HDL (high-density lipoprotein) cholesterol. Recent findings have shown lipid abnormalities to be manifest at an early stage, long before glucose tolerance has become impaired. Much available evidence suggests intensive diabetes therapy to be cost-effective and of importance in preventing micro- and macrovascular complications.

Correspondence: Professor Ulf Smith, Dept of Medicine, Sahlgrenska universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.



MISSÖDEN MISSTAG MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–95 publicerade *Läkartidningen* 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11–50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag,
Missbruk

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden»
Telefax 08-20 76 19