

Aleksandra Cieluch, Aleksandra Uruska, Agata Grzelka, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; Szpital Miejski im. Franciszka Raszei w Poznaniu

Insulinoterapia i lipoproteiny u pacjentów z cukrzycą typu 1

Insulin therapy and lipoproteins in patients with type 1 diabetes

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cieluch A, Uruska A, Grzelka A, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Insulin therapy and lipoproteins in patients with type 1 diabetes. Clin Diabet 2016; 5, 4: 111–116. DOI: 10.5603/DK.2016.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Wiedza na temat lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) znacznie wzrosła w ostatnim czasie, jednak nadal nie jest dokładnie zbadany związek HDL i insulinoterapii w cukrzycy typu 1. Wiadomym jest, że cholesterol frakcji HDL odpowiada za transport cholesterolu do wątroby. Jest nazywany „dobrym cholesterolem” ze względu na swoje korzystne właściwości. Cholesterol frakcji HDL zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe przez swoje przeciwzapalne, antyoksydacyjne, profibrinolityczne i przeciwzakrzepowe działanie. Wpływ tego cholesterolu na występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1 nie został jeszcze w pełni poznany. Naukowcy zaobserwowali wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL po rozpoczęciu insulinoterapii. Pozostaje wiele pytań dotyczących mechanizmów, w jakich insulina oddziałuje na cholesterol frakcji HDL. Poznanie tego zjawiska jest istotne zwłaszcza w cukrzycy typu 1, w przypadku której insulina to lek z wyboru.

Słowa kluczowe: lipoproteiny, cukrzyca typu 1, cholesterol frakcji HDL, insulinoterapia, przewlekłe powikłania cukrzycy

ABSTRACT

Knowledge on HDL cholesterol has been extended, however, there are still unknown facts, especially concerning HDL cholesterol, type 1 diabetes mellitus and insulin therapy. It is known that HDL is responsible for the transport of cholesterol to the liver. It is called the “good cholesterol” due to its advantageous properties. HDL cholesterol reduces cardiovascular risk by its anti-inflammatory, antioxidant, profibrinolytic and antithrombotic effects. The influence of HDL on the incidence of chronic complications of type 1 diabetes has not been yet fully understood. The researchers observed an increase in HDL cholesterol level after initiation of insulin therapy. Significant is the fact that insulin affects lipoprotein metabolism in type 1 diabetes, as it is the treatment of choice in this group of patients.

Key words: lipoproteins, type 1 diabetes, HDL cholesterol, insulin therapy, chronic diabetic complications

Wstęp

Cukrzyca typu 1 jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Częstość jej występowania wciąż wzrasta. Z powodu bezwzględnej niedoboru insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczeniem z wyboru pozostaje insulinoterapia.

Rekomendowaną metodą leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 1 jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia (IFI). Naśladuje ona fizjologiczny wzorzec wydzielania insuliny. Ponadto wykazano jej przewagę nad konwencjonalną insulinoterapią pod względem wyrównania metabolicznego choroby. Intensywna

Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Cieluch
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Szpital Miejski im. Franciszka Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
Tel.: 661 295 634

e-mail: aleksandra.cieluch@o2.pl

Nadesłano: 31.05.2016

Przyjęto do druku: 20.06.2016

Tabela 1. Kryteria wyrównania gospodarki lipidowej u pacjentów z cukrzycą (wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [3])

	Stężenie [mg/dl]	Stężenie [mmol/l]
Cholesterol całkowity	< 175	< 4,5
Cholesterol frakcji LDL	< 70	< 1,9
Cholesterol frakcji LDL u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 (< 40. rż.)	< 100	< 2,6
Cholesterol frakcji HDL*	> 40	> 1,0
Cholesterol „nie HDL”	< 130	< 3,4
Triglicerydy	< 150	< 1,7

*Dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)

LDL (*low density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high density lipoproteins*) — lipoproteiny o dużej gęstości

Tabela 2. Charakterystyka lipoprotein [4]

Lipoproteina	Źródło	Średnica [nm]	Gęstość [g/ml]	Skład (%)		Główne składniki lipidowe	Apolipoproteiny
				Białko	Lipidy		
Chylomikrony	Jelito	90–1000	< 0,95	1–2	98–99	Triacyloglicerol	A-I, A-II, A-IV, B-48
Reszkowe chylomikrony	Chylomikrony	45–150	< 1,006	6–8	92–94	Triacyloglicerol, fosfolipidy, cholesterol	B-48
VLDL	Wątroba i jelito	30–90	0,95–1,006	7–10	90–93	Triacyloglicerol	B-100, C-I, C-II, C-III
IDL	VLDL	25–35	1,006–1,019	11	89	Triacyloglicerol, cholesterol	B-100, E
LDL	VLDL	20–25	1,019–1,063	21	79	Cholesterol	B-100
HDL1	Wątroba, jelito,	20–25	1,019–1,063	32	68	Fosfolipidy,	A-I, A-II, A-IV, C-I,
HDL2	VLDL, chylomikrony	10–20	1,063–1,125	33	67	cholesterol	C-II,
HDL3		5–10	1,125–1,210	57	43		C-III, D, E
pre-β-HDL		< 5	> 1,210				A-I
Albumina/WKT	Tkanka tłuszczowa		> 1,281	99	1	WKT	

VLDL (*very low density lipoproteins*) — lipoproteiny o bardzo małej gęstości; IDL (*intermediate density lipoprotein*) — lipoproteiny o pośredniej gęstości; LDL (*low density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high density lipoproteins*) — lipoproteiny o dużej gęstości; WKT — wolne kwasy tłuszczowe

funkcjonalna insulinoterapia obejmuje dostosowanie dawek insuliny krótkodziałającej zależnych od stężenia glukozy we krwi przed posiłkami, liczby wymienników węglowodanowych oraz planowanej aktywności fizycznej [1].

W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) wykazano zależność między lepszą kontrolą glikemii u pacjentów poddanych intensywnej czynnościowej insulinoterapii i niższym ryzykiem przewlekłych powikłań cukrzycy, takich jak neuropatia obwodowa, retinopatia, nefropatia i makroangiopatia [2]. Co więcej, ten korzystny efekt utrzymywał się podczas długotrwałej obserwacji, pomimo pogorszenia kontroli glikemii.

Dobre wyrównanie metaboliczne jest bardzo ważnym celem leczenia chorych na cukrzycę. Koncentruje się ono nie tylko na prawidłowym stężeniu glukozy we krwi, ale także na profilu lipidowym, ciśnieniu tętniczym i wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*) (tab. 1).

Lipoproteiny

Cholesterol, triglicerydy (TG) i fosfolipidy są transportowane we krwi w postaci kompleksów lipoproteinowych, podczas gdy wolne kwasy tłuszczowe (WKT) są związane z albuminami. Uwzględniając wielkość i zawartość lipidów oraz białek, wyróżnia się 6 grup lipoprotein — należą do nich: chylomikrony, cząstki reszkowe chylomikronów, lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*), lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoprotein*), lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*), lipoproteiny o dużej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*) (tab. 2). Funkcje lipoprotein wiążą się ze szlakami egzogennymi i endogennymi. Pierwsze z nich odpowiadają za transport lipidów z jelit do wątroby, drugie zaś przenoszą lipidy między tkankami.

W szlaku przemiany egzogennej bogate w TG pokarmowe chylomikrony przekształcane są przez

Tabela 3. Czynniki mające wpływ na stężenie lipoprotein HDL (zaadoptowano i zmodyfikowano na podstawie [6])

Czynniki podwyższające stężenie HDL	Czynniki obniżające stężenie HDL
Mała masa ciała	Otyłość, mała aktywność fizyczna
Płeć żeńska	Płeć męska, palenie tytoniu
Aktywność fizyczna	Dieta wysokowęglowodanowa
Etanol w małych ilościach	Cukrzyca, choroby nerek, niewydolność wątroby
Niedobór reduktazy HMG-CoA	Leki: beta-adrenolityki, tiazidy, probucol
Estrogeny, glukokortykosteroidy	Androgeny, progestageny
Fibraty i niacyny	Izolowane niskie stężenie HDL, mutacja genu apo A-1, choroba tangerska
Dieta wysokotłuszczowa	

HMG-CoA — reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A; HDL (*high density lipoproteins*) — lipoproteiny o dużej gęstości

lipazę lipoproteinową (LP) do cząstek resztkowych chylomikronów zawierających estry cholesterolu, które to są przenoszone do wątroby, gdzie ulegają degradacji w lizosomach. Lipaza lipoproteinowa jest enzymem występującym na powierzchni śródbłonka naczyń włosowatych usuwającym chylomikrony z krążenia. Katalizuje ona rozkład TG w chylomikronach do WKT i glicerolu ulegających reestryfikacji po wnikięciu do komórek tłuszczowych.

W szlaku endogennym wytwarzane w wątrobie i bogate w TG VLDL, także przy udziale LP, przekształcane są do IDL. Te ostatnie oddają fosfolipidy i wychwytyują estry cholesterolu, które powstają w obrębie HDL w wyniku działania acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT, *lecithin cholesterol acyltransferase*). Następnie IDL przekształcają się w bogate w estry cholesterolu LDL. Lipaza lipoproteinowa usuwa także TG z krążących VLDL.

Lipoproteiny o małej gęstości dostarczają lipidy do tkanek, gdzie są utleniane, oraz do tkanki tłuszczowej, gdzie są magazynowane. Tłuszcz z adipocytów jest pobierany jako WKT związane we krwi z albuminami. Lipoproteiny o dużej gęstości transportują cholesterol z tkanek do wątroby, gdzie zostaje on wydzielony z żółcią, co stanowi mechanizm obniżający stężenie cholesterolu we krwi. Ponadto zmodyfikowane w wyniku oksydacji LDL są wychwytywane przez makrofagi, co ma znaczenie w patogenezie miażdżycy. Funkcją VLDL jest przenoszenie wytworzonych z kwasów tłuszczowych i węglowodanów w wątrobie TG do tkanek pozawątrobowych.

Charakterystyka lipoproteiny HDL

Lipoproteina o dużej gęstości jest lipoproteiną zawierającą 25% cholesterolu u człowieka. Jej prawidłowe stężenia wynoszą 1,2–2,0 mmol/l u kobiet oraz 1,1–1,8 mmol/l u mężczyzn. Obniżone stężenie HDL obserwuje się między innymi u pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2 [5].

Cząsteczki lipoproteiny HDL syntetyzowane są w wątrobie i jelitach. Stanowią one zbiór mniejszych cząsteczek różniących się między sobą takimi parametrami jak wielkość, gęstość, skład lipidowo-białkowy czy właściwości fizykochemiczne (tab. 2). Cząsteczka HDL zbudowana jest z lipidów, które stanowią 45% jej składu (z ilościową przewagą estrów cholesterolu nad TG), oraz białka apolipoproteiny budującego HDL w 55%. Do głównych składników białkowych należą: apo A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D, E, J, z czego apo A-I i apo A-II stanowią 90% wszystkich białek zawartych w cząsteczce HDL w proporcji 4:1. Na podstawie wielu metod badawczych powstało kilka klasyfikacji lipoprotein HDL. W zależności od gęstości wśród cząsteczek lipoproteiny HDL można wyróżnić następujące podklasy:

- HDL 2 — większe, zawierają 3–4 × więcej estrów cholesterolu i triglicerydów;
- HDL 3;
- mniejsze podklasy → HDL 2a, HDL 2b, HDL 3a, HDL 3b, HDL 3c;
- HDL 1;
- HDL 4.

Inny podział opiera się na fizycznych i chemicznych cechach cząsteczki HDL i wyróżnia się w nim 5 klas: bardzo duże, duże, średnie, małe, bardzo małe cząsteczki HDL. Biorąc pod uwagę zawartość białek w cząsteczce HDL, wyróżnia się:

- HDL zawierające białka apo A-I i apo A-II;
- HDL zawierające tylko białko apo A-I.

Znanych jest wiele czynników wpływających na wielkość cząsteczki HDL, które mogą zwiększać lub zmniejszać jej rozmiar. Wśród nich znajdują się: LCAT, białko przenoszące fosfolipidy (PLTP, *phospholipid transfer protein*) oraz białko przenoszące estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester transfer protein*), lipaza wątrobową (HL, *hepatic lipase*) i fosfolipaza A2 (PLA2, *phospholipase A2*). Stężenie HDL w osoczu również może być modulowane przez wiele czynników. Niska masa ciała, aktywność fizyczna, estrogeny, insulina,

dieta wysokotłuszczowa podwyższają jego poziom, z kolei otyłość, dieta wysokowęglowodanowa, cukrzyca (insulinooporność) obniżają go (tab. 3).

Należy podkreślić, że lipoproteiny HDL wywierają korzystny wpływ na organizm człowieka. Nie budzi wątpliwości fakt, że najbardziej istotnym działaniem jest efekt przeciwmiażdżycowy, a co się z tym wiąże korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Dzieje się to dzięki udziałowi cząsteczki HDL w zwrotnym transporcie wolnego cholesterolu z komórek obwodowych do wątroby. Poza tym HDL hamuje oksydacyjną modyfikację LDL, działa przeciwzapalnie oraz stymuluje syntezę prostaglandyn, co potęguje jego korzystny wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [6, 7].

Zaburzenia przemiany lipoprotein są obecne w wielu chorobach. Wydaje się, że najpowszechniej występują w cukrzycy. Kluczowym zjawiskiem jest względny lub bezwzględny niedobór insuliny, który potęguje nadmierne wykorzystanie WKT oraz zmniejszone zużycie chylomikronów i VLDL, co w następstwie prowadzi do hipertriglicerydemii.

Insulina jest hormonem regulującym mobilizację tłuszczów. Hamuje ona uwalnianie WKT z tkanki tłuszczowej, czyli zmniejsza ich stężenie w osoczu. Ponadto pobudza lipogenezę i syntezę acyloglicerolu. Zjawiska te są wynikiem pobudzającego wpływu insuliny na pobieranie glukozy przez komórki tkanki tłuszczowej za pośrednictwem transportera glukozy typu 4 (GLUT 4). Głównym działaniem insuliny w tkance tłuszczowej jest hamowanie aktywności lipazy wrażliwej na hormon, co zmniejsza uwalnianie WKT oraz glicerolu. Zatem insulina wykazuje działanie antylipolityczne oraz znacznie podwyższa stężenie cholesterolu frakcji HDL.

Wpływ insulinoterapii na profil lipidowy

Insulina przyczynia się do syntezy WKT w wątrobie. Za zjawisko to odpowiada jej stymulujący wpływ na syntezę glikogenu. W miarę tego procesu dochodzi do nasycenia wątroby glikogenem. Wątroba nie wychwytuje już cząsteczek glukozy i dlatego kieruje je na szlak prowadzący do syntezy kwasów tłuszczowych. Następnie kwasy tłuszczowe są transportowane z wątroby jako lipoproteiny. W krążeniu dochodzi do „rozdarcia” lipoprotein, co zapewnia wykorzystanie WKT przez inne tkanki, m.in. adipocyty, które zużywają WKT do syntezy TG.

Insulina zmniejsza lipolizę w tkance tłuszczowej przez hamowanie lipazy wewnątrzkomórkowej. Lipaza jest odpowiedzialna za hydrolizę TG i uwolnienie kwasów tłuszczowych. Insulina wspomaga przemieszczenie glukozy do komórek tłuszczowych, gdzie jest ona używana do syntezy glicerolu. Natomiast glicerol oraz

kwasy tłuszczowe służą do syntezy TG w adipocytach. Prowadzi to do dalszej akumulacji TG w komórkach tłuszczowych. Podsumowując, insulina stymuluje lipogenezę i hamuje lipolizę.

Insulina wpływa na wzrost stężenia HDL u pacjentów z cukrzycą typu 2. Schmitt i wsp. zaobserwowali obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL po zmianie terapii z insuliny na chlorpropamid. Natomiast po przywróceniu insulinoterapii autorzy wykazali wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL [8].

Sinha i wsp. porównali zmiany w profilu lipidowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u pacjentów z cukrzycą typu 1 po rozpoczęciu insulinoterapii. Okazało się, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczenie insuliną wpływa korzystnie na wszystkie składowe lipidogramu. W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 nie wykazano takiej zależności [9].

W badaniu DCCT analizowano profil lipidowy u pacjentów z cukrzycą typu 1. Po 6,5-letniej obserwacji stężenie TC i LDL nieznacznie wzrosło u osób leczonych insuliną, niezależnie od zastosowanej metody. Porównując stężenie TC w obu badanych grupach, leczonych intensywnie i konwencjonalnie, wykazano jego większy wzrost w grupie osób leczonych metodą konwencjonalną. W badaniu *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* (EDIC) porównano parametry lipidowe u pacjentów z DCCT po kolejnych 13–14 latach obserwacji. Dłuższa obserwacja tych samych pacjentów wykazała odmienne wyniki niż te przedstawione w badaniu DCCT. W szczególności w obu badanych grupach stwierdzono niższe wartości TC oraz cholesterolu frakcji LDL, nie tylko w porównaniu z wynikami po 6,5 latach trwania badania DCCT, ale również w porównaniu z wartościami wyjściowymi [2].

Wilson i wsp. w badaniu z udziałem 16 młodych osób z cukrzycą typu 1 obserwowali zmiany stężenia lipoprotein osocza spowodowane intensyfikacją leczenia insuliną. Pacjentom zalecono stosowanie przedposiłkowych dawek insuliny oraz przyjmowanie dodatkowej dawki insuliny NPH (*neutral protamine hagedorn*) przed snem. Przed intensyfikacją leczenia badani przyjmowali jedynie dwie dawki insuliny dziennie składające się z insuliny NPH oraz insuliny krótkodziałającej. Nie wprowadzano zmian w dotychczasowym sposobie odżywiania chorych, które było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami. Wykonano pomiary profilu lipidowego, odpowiednio po 3 i 6 miesiącach. Zauważono znaczący wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL po intensyfikacji leczenia insuliną, podczas gdy stężenia TC i TG nie uległy zmianom [10].

Guy i wsp. wykazali, że zarówno u pacjentów z dobrze wyrównaną cukrzycą typu 1 ($HbA_{1c} < 7,5\%$), jak i u osób z gorzej kontrolowaną glikemią (HbA_{1c}

$\geq 7,5\%$) stężenie cholesterolu frakcji HDL jest wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjenci ze złą kontrolą glikemii byli leczeni większymi dawkami insuliny niż ci z prawidłowo kontrolowaną glikemią. Spośród badanych grup najwyższe stężenie cholesterolu frakcji HDL zaobserwowano wśród osób z wyższym stężeniem HbA_{1c} [11]. To rodzi pytanie: czy wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL jest bezpośrednio związany z dawką insuliny?

Edukacja jest nieodłącznym elementem leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1. Nie powinna ona odnosić się tylko do wiedzy teoretycznej na temat choroby, ale także do umiejętności praktycznych. Wiedza powinna być przekazana w sposób stopniowy i systematyczny, przy jednoczesnym kontrolowaniu jej stanu u pacjentów. Wykazano, że osoby, które uzyskały lepszy wynik w teście sprawdzającym wiedzę na temat cukrzycy, osiągają lepsze efekty leczenia. Jeśli chodzi o ocenę parametrów profilu lipidowego, to u pacjentów lepiej wyedukowanych wartości cholesterolu frakcji HDL są wyższe, a TC i cholesterolu frakcji LDL niższe w porównaniu z osobami, które osiągnęły niższą punktację w teście sprawdzającym wiedzę [12]. Araszkiwicz i wsp. wykazali, że stosowanie IFI, a także posiadanie odpowiedniej wiedzy o cukrzycy typu 1 wpływa na lepszy efekt terapeutyczny.

Nadal nie wykazano, jakie mechanizmy są odpowiedzialne za wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL w wyniku leczenia insuliną. Nie wiadomo również, na które podtypy HDL insulina oddziałuje oraz czy ten wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL wpływa na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1.

Wpływ lipidów na powikłania w cukrzycy typu 1

Pomimo postępów w leczeniu cukrzycy typu 1 przewlekłe powikłania tej choroby pozostają poważnym problemem klinicznym. Ich rozwój zależy od wielu czynników, do których należą: czynniki genetyczne, czas trwania cukrzycy, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu. Wykazano również, że zaburzenia profilu lipidowego mają wpływ na wystąpienie przewlekłych powikłań u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Wśród chorych na cukrzycę typu 1 spełniających wszystkie kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego [kryteria *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)] mikroangiopatia była obecna u wszystkich. Interesujące jest to, że wśród kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego, oprócz poziomu glikemii, najczęściej występującym było niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [13].

Rogowicz-Frontczak i wsp. wykazali, że dyslipidemia jest znaczącym czynnikiem rozwoju mikroangio-

patii (retinopatii, nefropatii i neuropatii) u pacjentów z cukrzycą typu 1. Zidentyfikowano występowanie czynników predykcyjnych mikroangiopatii cukrzycowej, stwierdzając, że poza czasem trwania cukrzycy, skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, glikemią poposiłkową, stężeniem HbA_{1c}, także podwyższone stężenia TG oraz cholesterolu frakcji LDL były odpowiedzialne za zwiększone ryzyko angiopatii [14].

Podczas ponad 7-letniej obserwacji pacjentów z cukrzycą typu 1 zaobserwowano, że osoby, u których rozwinęła się neuropatia układu autonomicznego serca (CAN, *cardiac autonomic neuropathy*), były starsze, masa ich ciała była większa, dłużej chorowały na cukrzycę, miały większy wskaźnik talia-biodra (WHR, *waist to hip ratio*), wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, wyższe stężenia HbA_{1c}, TC, cholesterolu frakcji LDL, TG oraz niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z pacjentami bez CAN. U większości tych osób występowały albuminuria i retinopatia. Jednakże po przeprowadzeniu badania i ocenie czynników ryzyka CAN okazało się, że ani czas trwania cukrzycy, ani parametry gospodarki lipidowej nie są już związane z ryzykiem rozwoju CAN. Stężenie HbA_{1c} i nadciśnienie tętnicze były jedynymi predyktorami rozwoju CAN [15].

Sun i wsp. podjęli próbę określenia częstości występowania powikłań u pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą 50 lat i dłużej. Wśród ocenianych czynników ryzyka mających wpływ na wystąpienie angiopatii autorzy badali profil lipidowy. Zauważyli korelację między zmniejszonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL a zwiększoną częstością chorób sercowo-naczyniowych. Zwraca uwagę związek podwyższonego stężenia podfrakcji pre- β_2 HDL z występowaniem wszystkich powikłań cukrzycy, szczególnie nefropatii i chorób sercowo-naczyniowych [16].

Soedamah-Muthu i wsp. badali zależność między występowaniem czynników ryzyka a pojawieniem się powikłań u pacjentów z cukrzycą typu 1. Autorzy uwzględnili między innymi wiek, stężenie HbA_{1c}, WHR, wskaźnik albumina/kreatynina, stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz innych parametrów profilu lipidowego. Okazało się, że poza stężeniem cholesterolu frakcji HDL wszystkie pozostałe czynniki wiązały się z wystąpieniem powikłań cukrzycy. Wyniki badania pokazują, że im wyższe stężenie cholesterolu frakcji HDL, tym mniejsze ryzyko rozwoju angiopatii cukrzycowej. Jednocześnie wykazano, że im wyższe stężenie cholesterolu frakcji „nie HDL”, tym większe ryzyko powikłań cukrzycowych [17].

Molitch i wsp. oceniali stężenia lipoprotein u pacjentów z cukrzycą typu 1 z mikro- i makroalbuminurią, zwracając szczególną uwagę na stężenie cholesterolu frakcji HDL. Autorzy wykazali, że osoby z albuminurią

miały istotnie niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z badanymi bez albuminurii. U pacjentów z powikłaniami poziom wyrównania glikemicznego cukrzyca był gorszy. Analizując stężenie TC, nie różniło się ono w obu grupach. Stężenia cholesterolu frakcji LDL i TG były wyższe wśród pacjentów z albuminurią, ale nie osiągnęły istotności statystycznej. Według autorów wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL może być czynnikiem protekcyjnym w rozwoju albuminurii u pacjentów z cukrzycą typu 1 [18].

Podobne obserwacje uzyskali Wierusz-Wysocka i wsp., wykazując u osób chorujących na cukrzycę typu 1 niższe stężenia cholesterolu frakcji HDL w grupie z retinopatią cukrzycową w porównaniu z pacjentami bez tego powikłania. Wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL wiązało się z 5-krotnie mniejszym ryzykiem retinopatii. Nie zauważono różnicy w stężeniu HbA_{1c} między obiema grupami. Jest to kolejne badanie, które pokazuje, że wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL może chronić pacjentów z cukrzycą typu 1 przed rozwojem mikroangiopatii cukrzycowej [19].

Ostatnie badania skupiają się na podklasach cholesterolu frakcji HDL w stosunku do przewlekłych powikłań cukrzyca. W badaniu Lyons i wsp. [20] odkryto odwrotną zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu frakcji HDL a retinopatią. W dalszej analizie użyto magnetycznego rezonansu jądrowego profilu podklas lipoprotein i zaobserwowano, że wyżej wspomniana zależność u mężczyzn była silnie ujemna z dużą podklasą HDL i silnie dodatnia z małą podklasą HDL (uważaną jako potencjalnie proaterogenną). W innym badaniu Tolonen i wsp. [21] odkryto odwrotny związek pomiędzy cholesterolu frakcji HDL oraz cholesterolu HDL2 a proliferacyjną retinopatią cukrzycową. Badanie przeprowadzone przez Medina-Bravo i wsp. [22] dało wgląd w związek pomiędzy dystrybucją podklas HDL a kontrolą glikemii. Pacjenci z dobrą kontrolą metaboliczną charakteryzowali się wysokim poziomem dużych (HDL2b i 2a) i niskim poziomem małych (HDL3b i HDL3c) subpopulacji HDL. W analizie regresji wieloczynnikowej u pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdzono związek złej kontroli metabolicznej z niższym stężeniem dużej lipoproteiny HDL 2b. Wyżej wspomniane badania potwierdzają dodatni związek między powikłaniami cukrzycowymi, złą kontrolą metaboliczną i wyższym stężeniem małych cząsteczek HDL oraz zmniejszonym stężeniem dużych cząsteczek HDL.

Nieprawidłowości lipoproteiny HDL omówione w publikacjach naukowych dotyczyły nie tylko nieprawidłowej dystrybucji podklas HDL, ale także zaburzenia funkcji HDL. Kalogerakis i wsp. [23] wykazali, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 zmniejszona jest antyoksydacyjna funkcja HDL. W innym badaniu [22]

zmierzono zdolność lipoproteiny HDL do przyjęcia nadmiaru cholesterolu z komórek, czyli usuwania cholesterolu. Stwierdzono, że pomimo nieprawidłowości w dystrybucji podklas lipoproteiny HDL i złej kontroli metabolicznej u pacjentów z cukrzycą typu 1 funkcja HDL oceniana na podstawie usuwania cholesterolu była porównywalna z obserwowaną u osób zdrowych. Wiedza na temat subklas cholesterolu frakcji HDL i jego funkcji może umożliwić zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za choroby naczyniowe i przewlekłe powikłania cukrzycowe oraz pomóc w podjęciu działań.

Podsumowanie

Wiedza na temat cholesterolu frakcji HDL została poszerzona, jednak nadal nie są znane fakty dotyczące szczególnie cholesterolu frakcji HDL, cukrzyca typu 1 i insulinoterapii.

Wiadomo, że cholesterol frakcji HDL odpowiada za transport cholesterolu do wątroby. Jest nazywany „dobrym cholesterolu” dzięki jego korzystnym właściwościom. Istnieje kilka podtypów HDL w zależności od zawartości apolipoprotein A-I i A-II. Nie znamy ich roli u pacjentów z cukrzycą typu 1. Cholesterol frakcji HDL zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe przez swoje przeciwzapalne, przeciwoksydacyjne, profibrynolityczne i przeciwzakrzepowe działanie. Wpływ HDL na występowanie przewlekłych powikłań cukrzyca typu 1 nie został jeszcze w pełni zrozumiały.

Znane są czynniki zwiększające stężenie lipoprotein HDL. Są to: aktywność fizyczna, płeć żeńska, estrogeny i glikokortykosteroidy. Czynniki odpowiedzialne za zmniejszenie jego stężenia to: otyłość, palenie tytoniu i płeć męska. Czy istnieją inne czynniki wpływające na wzrost lub spadek lipoproteiny HDL i jej składowych u pacjentów z cukrzycą typu 1?

Na wielkość HDL wpływa kilka enzymów i białek, takich jak: LCAT, CETP, HL i PLA2. Nie wiadomo, jak w cukrzycy typu 1 insulina wpływa na enzymy biorące udział w metabolizmie cholesterolu frakcji HDL, a tym samym wielkość HDL.

Naukowcy zaobserwowali wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL po rozpoczęciu insulinoterapii. Nie wiadomo, czy insulina ma bezpośredni wpływ na ilościowe i jakościowe zmiany lipoprotein. Nie wiadomo również, czy promuje ona wzrost cholesterolu frakcji HDL tylko na początku leczenia, czy też ten efekt utrzymuje się przez cały czas. Ponadto nie ma danych na temat znaczenia dziennego zapotrzebowania na insulinę i jej całkowitej dawki w leczeniu cukrzyca typu 1. Znaczący jest fakt, że insulina, która wpływa na metabolizm lipoprotein w cukrzycy typu 1, jest równocześnie leczeniem z wyboru tego schorzenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Saboo B. Key elements of successful intensive therapy in patients with type 1 diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015; 19 (supl. 1): S44–S46.
2. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. i wsp. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090–1096.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2016; 5 (supl. A): A8.
4. Murray R.K., Granner D.K., Rodwell V.W. *Biochemia Harpera*. PZWL, Warszawa 2010: 267.
5. Barter P.J. HDL cholesterol testing: implications for clinical management. *Australian Prescriber* 1994; 17: 99–102.
6. Kulszkiewicz-Janus M., Mohamed A.S., Abod N. The biology of HDL lipoprotein and its antisclerotic activity. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)* 2006; 60: 307–315.
7. Rosenson R.S., Brewer H.B., Chapman M.J. i wsp. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin. Chem.* 2011; 57: 392–410.
8. Schmitt J.K., Harriman K., Poole J.R. Modification of therapy from insulin to chlorpropamide decreases HDL cholesterol in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 692–696.
9. Sinha A., Formica C., Tsalamandris C. i wsp. Effects of insulin on body composition in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Diabet. Med.* 1996; 13: 40–46.
10. Wilson D.P., Fesmire J.D., Endres R.K., Blackett P.R. Increased levels of HDL-cholesterol and apolipoprotein A-I after intensified insulin therapy for diabetes. *South Med. J.* 1985; 78: 636–638.
11. Guy J., Ogden L., Wadwa R.P. i wsp. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care* 2009; 32: 416–420.
12. Araszkiwicz A., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Trepinska M., Wierusz-Wysocka B. Knowledge after five-day teaching program in intensive insulin therapy performed at the onset of type 1 diabetes influence the development of late diabetic complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 81: 61–67.
13. Chillaron J.J., Flores-Le-Roux J.A., Goday A. i wsp. Metabolic syndrome and type-1 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Rev. Esp. Cardiol.* 2010; 63: 423–429.
14. Rogowicz-Frontczak A., Araszkiwicz A., Pilacinski S. i wsp. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 1 diabetic patients with and without microangiopathy. *Arch. Med. Sci.* 2012; 8: 484–490.
15. Witte D.R., Tesfaye S., Chaturvedi N. i wsp. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 164–171.
16. Sun J.K., Keenan H.A., Cavallerano J.D. i wsp. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the Joslin 50-year medalist study. *Diabetes Care* 2011; 34: 968–974.
17. Soedamah-Muthu S.S., Vergouwe Y., Costacou T. i wsp. Predicting major outcomes in type 1 diabetes: a model development and validation study. *Diabetologia* 2014; 57: 2304–2314.
18. Molitch M.E., Rupp D., Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 78–82.
19. Wierusz-Wysocka B., Zozulinska D.A., Araszkiwicz A. i wsp. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes: Response to Molitch et al. *Diabetes Care* 2006; 29: 1176–1177.
20. Lyons T.J., Jenkins A.J., Zheng D. i wsp. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 910–918.
21. Tolonen N., Hietala K., Forsblom C. i wsp. Associations and interactions between lipid profiles, retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *Journal of Internal Medicine* 2013; 274: 469–479.
22. Medina-Bravo P., Medina-Urrutia A., Juarez-Rojas J.G. i wsp. Glycemic control and high-density lipoprotein characteristics in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2013; 14: 399–406.
23. Kalogerakis G., Baker A.M., Christov S. i wsp. Oxidative stress and high-density lipoprotein function in type I diabetes and end-stage renal disease. *Clin. Sci. (Lond.)* 2005; 108: 497–506.