

Barbara Idzior-Waluś, Małgorzata Waluś-Miarka

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Na czym polega postęp w leczeniu dyslipidemii w cukrzycy? Co z badaniem ACCORD?

Is there a progress in treatment of dyslipidemia in diabetes?
What are the results of ACCORD study?

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono wyniki badania ACCORD *Lipid*, dotyczącego skuteczności klinicznej w prewencji angiopatii i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego dyslipidemii cukrzycowej za pomocą statyny i fibratu w porównaniu z monoterapią statyną. Badaniem objęto 5518 chorych na cukrzycę typu 2, leczonych simwastatyną i fenofibratem, w porównaniu z simwastatyną i placebo. Po średnio 4,7 roku trwania badania nie obserwowano istotnych różnic w zakresie punktów końcowych (zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu) pomiędzy porównywanymi grupami.

Korzystny trend terapii skojarzonej w zestawieniu z monoterapią statyną w postaci 31-procentowej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych obserwowano w podgrupie chorych z obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL i podwyższonym stężeniem triglicerydów — profilem typowym dla aterogenicznej dyslipidemii. Wyniki badania ACCORD *Lipid* sugerują stosowanie terapii skojarzonej u pacjentów z odpowiednim profilem lipidowym. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 1: 1–5)

Słowa kluczowe: dyslipidemia cukrzycowa, terapia skojarzona, fibraty i statyny

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Idzior-Waluś
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31-350 Kraków
Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 1: 1–5
Copyright © 2011 Via Medica

Nadesłano: 01.02.2011

Przyjęto do druku: 16.02.2011

ABSTRACT

In this article ACCORD Study results, concerning clinical efficacy in preventing cardiovascular disease and safety of combined statin and fibrate treatment in patients with type 2 diabetes in comparison to statin monotherapy are presented. Study included 5518 patients with type 2 diabetes, treated with simvastatin and fenofibrate in comparison to simvastatin and placebo. After 4.7 years of treatment no significant differences in primary end points (cardiac death, myocardial infarction and stroke) were observed between compared groups. However, favourable trend of combined therapy in comparison to statin monotherapy in the subgroup of patients with low HDL-cholesterol and high triglycerides — lipid profile typical for atherogenic dyslipidemia — 31% decrease of cardiovascular end-points was observed. The results of ACCORD Lipid Study suggest combined therapy according to patients' lipid profile. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 1: 1–5)

Key words: diabetic dyslipidemia, combined therapy, fibrates, statins

Przewlekłe powikłania makronaczyniowe oraz mikronaczyniowe są głównym i wciąż trudnym do rozwiązania problemem terapeutycznym w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Chorzy na cukrzycę umierają z powodu choroby niedokrwiennej serca, która odpowiada za około 75% przyczyn zgonów i hospitalizacji pacjentów z cukrzycą. Dyslipidemia stanowi uznany czynnik ryzyka makroangiopatii cukrzycowej. Rola podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL w rozwoju miażdżycy jest dobrze

ugruntowana, ostatnio jednak wiele badań wykazuje istotną rolę niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL i podwyższonego stężenia triglicerydów w inicjowaniu i propagowaniu rozwoju zmian w naczyniach. Na podstawie danych dużego badania *Framingham Offspring Study* wykazano, że podwyższenie stężenia cholesterolu HDL jest ważnym i niezależnym determinantem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, po standaryzacji na inne zmiany stężeń lipidów, związane z terapią hipolipemizującą. Co więcej, wykazano, że im niższe jest stężenie cholesterolu frakcji LDL przed leczeniem, tym większe znaczenie ma podwyższenie cholesterolu HDL [1]. Stosunek stężeń triglicerydy/cholesterol HDL prognozował wystąpienie pierwszego incydentu wieńcowego u mężczyzn, niezależnie od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [2]. Hipertriglicerydemia oznaczana na czczo lub w stanie popożyłkowym również wykazuje, poprzez wiele różnych mechanizmów, związek z progresją angiopatii, zarówno u chorych na cukrzycę, jak i osób bez cukrzycy [3, 4]. Badania genetyczne polimorfizmu promotora genu apo A5 1131T > C, który wiąże się z podwyższeniem stężenia triglicerydów, potwierdziły związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy hipertriglicerydemią a chorobą niedokrwienną serca [5]. Coraz więcej danych wskazuje, że dyslipidemia cukrzycowa odgrywa również znaczącą rolę w patogenezie mikroangiopatii cukrzycowej [6]. Istotna rola hiperlipidemii w rozwoju makroangiopatii, wysoka częstość występowania zaburzeń lipidowych u osób z cukrzycą typu 2 oraz możliwość skutecznego leczenia dyslipidemii sprawiają, że jest ona jednym z głównych celów terapeutycznych w leczeniu chorych na cukrzycę.

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz paneli ekspertów *American Diabetes Association* i *European Association for the Study of Diabetes* preferowanym celem leczenia dyslipidemii u chorych na cukrzycę jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL za pomocą statyn [7]. W dużych metaanalizach badań klinicznych udowodniono, że u chorych na cukrzycę, podobnie jak u osób bez cukrzycy, na każdy 1,0 mmol/l obniżenia stężenia cholesterolu LDL statyny redukują zapadalność na główne incydenty wieńcowe o 21%, na zawał serca o 21%, udar mózgu o 21% i zmniejszają zapotrzebowanie na rewaskularyzację naczyń wieńcowych o 25%. Ponadto obniżają one odsetek zgonów wieńcowych o 21% i umieralność ogólną o 9% [8]. Jednak nawet mimo bardzo znacznego obniżenia stężenia cholesterolu LDL w surowicy u pacjentów leczonych statynami występuje ryzyko incydentów i zgonów sercowo-naczyniowych, które okre-

ślono terminem ryzyka rezydualnego. Wiązało się ono z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i wysokim stężeniem triglicerydów w surowicy [6, 8, 9]. W tej sytuacji logicznym rozwiązaniem wydawało się więc zastosowanie terapii skojarzonej, poprzez dołączenie do statyny obniżającej głównie stężenie cholesterolu LDL fibratu lub niacyny w celu podwyższenia niskiego stężenia cholesterolu HDL i obniżenia stężenia triglicerydów. Fibraty i niacyna są lekami bardzo skutecznymi w normalizacji wysokich stężeń triglicerydów i niskiego stężenia cholesterolu HDL.

Zalecenia PTD 2011 dla chorych na cukrzycę ze współistniejącą hipertriglicerydemią $\geq 2,0$ mmol/l, w odniesieniu do stosowania fibratów, wskazują, że należy rozważyć tę terapię po osiągnięciu docelowego stężenia cholesterolu LDL za pomocą statyn, jako alternatywę dla zwiększenia dawki statyn. W znacznej hipertriglicerydemii natomiast jako lek pierwszego rzutu stosuje się fibraty lub pochodne kwasu nikotynowego. Fibraty również są lekami skutecznymi w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych w cukrzycy. Metaanaliza 14 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z fibratami u chorych na cukrzycę, obejmująca 11 590 pacjentów, wykazała 21-procentową redukcję zawału serca niezakończonego zgonem ($p = 0,006$). Nie obserwowano natomiast istotnego wpływu na umieralność całkowitą, sercowo-naczyniową, ryzyko zawału, udaru serca, niestabilnej anginy [10].

W 2010 roku ukazały się wyniki dużego, randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego wpływu leczenia skojarzonego statyną i fibratem na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2 — *ACCORD Lipid (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial)*. Stanowiło ono ramię lipidowe badania ACCORD, a jego celem było określenie wpływu na zdarzenia kliniczne oraz tolerancję terapii skojarzonej statyną i fenofibratem u pacjentów z cukrzycą typu 2 i objawową lub subkliniczną chorobą sercowo-naczyniową lub z czynnikami ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe definiowano jako zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano również we wcześniej zdefiniowanych podgrupach. Podgrupy te stanowiły: tercyle stężenia lipidów w surowicy, wiek, płeć, obecność chorób układu krążenia, rasa, stężenie hemoglobiny glikowanej, obecność standardowej lub agresywnej kontroli glikemii. Wtórny punkt końcowy stanowiły: kombinacja pierwotnych punktów oraz rewaskularyzacja lub hospitalizacja z powodu niewydolności krążenia

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów objętych badaniem ACCORD Lipid

	Simwastatyna + + fenofibrat n = 2765	Simwastatyna n = 2753	Razem n = 5518
Kobiety — n (%)	851 (30,8)	843 (30,6)	1694 (30,7)
Średni wiek chorych (lata)	62,2	62,3	62,3
Średni czas trwania cukrzycy (lata)	10	9	9
Średnia wartość BMI [kg/m ²]	32,2	32,4	32,3
Średnia wartość HbA _{1c} (%)	8,3	8,3	8,3
Cholesterol [mg/dl]	147	175,7	175,2
Cholesterol LDL [mg/dl]	100	101,1	100,6
Cholesterol HDL [mg/dl]	38	38,2	38,1
Triglicerydy [mg/dl], mediana średnia	164	160	162

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

(rozszerzona makroangiopatia); kombinacja zgonu wieńcowego, zawału serca lub niestabilnej anginy (główne incydenty wieńcowe); zawał serca, udar, zgon, zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca. W badaniu oceniono również punkty końcowe mikronaczyniowe: progresja retinopatii o co najmniej 3 stopnie w skali EDTRS, fotokoagulacja, witrektomia, niewydolność nerek [11, 12].

Badanie obejmowało 5518 chorych, miało charakter prospektywny, było podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. Chorzy otrzymywali simwastatynę w dawce 20–40 mg i fenofibrat w dawce 160 mg lub placebo. Dawka statyny zależała od stężenia cholesterolu LDL i wywiadu sercowo-naczyniowego: pacjenci mieszczeni w grupie pierwotnej prewencji otrzymywali 20 mg, a we wtórnej 40 mg leku. Natomiast dawkowanie fenofibratu uzależniono od stopnia przesączania kłębuszkowego: chorzy z obniżonym przesączaniem (eGFR 30–50 ml/min/1,73 m²) otrzymywali mniejszą dawkę fenofibratu (1/3 dawki dobowej) niż pacjenci z GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m², którzy stosowali 160 mg.

Kryteria włączenia do badania stanowiły: cukrzyca typu 2, wiek 40–79 lat oraz obecność choroby układu sercowo-naczyniowego lub wiek 55–79 i subkliniczne choroby układu krążenia albo obecność 2 lub więcej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Charakterystykę pacjentów objętych badaniem ACCORD przedstawiono w tabeli 1.

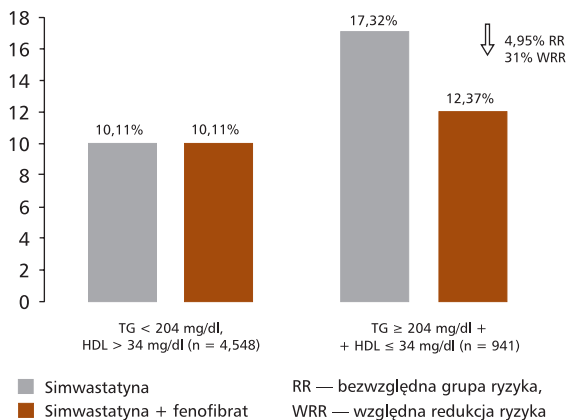
Lipidogram oznaczony w trakcie ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania: cholesterol LDL bez terapii statynowej wynosił 60–180 mg/dl (1,55–4,65 mmol/l), HDL < 55 mg/dl (1,42 mmol/l) u kobiet i < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) u mężczyzn,

Tabela 2. Badanie ACCORD Lipid — stężenia lipidów w surowicy po leczeniu

Lipidogram mg/dl po leczeniu	Simwastatyna + fenofibrat n = 2765	Simwastatyna n = 2753
Cholesterol LDL	81,1	80,0
Cholesterol HDL	41,2	40,5
Triglicerydy	147	170

natomiast stężenie triglicerydów wynosiło < 750 mg/dl (8,5 mmol/l) bez terapii hipolipemicznej lub < 400 mg/dl (4,5 mmol/l) w trakcie terapii. Leczenie insuliną otrzymywało 33,3% chorych, 82% pacjentów było leczonych metforminą, a 52,4% pochodnymi sulfonilomocznika. Statyny otrzymywało 52,8% pacjentów. Po średnio 4,7 roku leczenia stężenie cholesterolu LDL w grupie otrzymującej simwastatynę i fenofibrat wynosiło 81,1 mg/dl, cholesterolu HDL 41,2 mg/dl, a triglicerydów 147,0 mg/dl. W grupie osób otrzymujących simwastatynę i placebo wartości te wynosiły odpowiednio 80 mg/dl, 40,5 mg/dl i 170 mg/dl (tab. 2).

Zmiany stężeń lipidów w grupie leczonej statyną i fibratem były istotne w odniesieniu do stężenia cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów, jednak różnice stężeń lipidów w surowicy, w porównaniu z grupą statyna plus placebo były stosunkowo niewielkie. W konsekwencji nie uzyskano też różnic pomiędzy grupą leczoną simwastatyną i fenofibratem, w porównaniu z grupą leczoną tylko statyną i placebo w zakresie pierwszorzędnymi punktów końcowych sercowo-naczyniowych. Analiza wyników badania we wcześniej wyodrębnionych podgru-



Rycina 1. Badanie ACCORD — odsetek pacjentów z incydentem sercowo-naczyniowym w zależności od stężenia lipidów w surowicy w grupie leczonej statyną, w porównaniu z grupą leczoną statyną i placebo

pach wykazała, że u kobiet leczonych statyną i fibratem wystąpiło więcej zdarzeń sercowo-naczyniowych niż u pacjentek stosujących samą statynę (9,05% v. 6,64%), natomiast mężczyźni leczeni terapią skojarzoną mieli mniej epizodów sercowo-naczyniowych niż stosujący tylko statynę i placebo (11,18% v. 13,3%) (interakcja wyników leczenia w zależności od płci, $p < 0,01$). Analiza zdarzeń sercowo-naczyniowych w podgrupach, zależnie od stężeń lipidów w surowicy, wykazała, że tylko podgrupa pacjentów ze stężeniem cholesterolu HDL poniżej 34 mg/dl (najniższy tercyl) i stężeniem triglicerydów > 204 mg/dl (najwyższy tercyl) w porównaniu z resztą pacjentów odniosła korzyść z leczenia skojarzonego (12,37% v. 17,32% chorych z epizodem naczyniowym; $p = 0,057$ dla interakcji) (ryc. 1). Należy podkreślić, że ci pacjenci odnieśli korzyść z leczenia skojarzonego statyną i fibratem, mimo że uzyskali już zalecane stężenie cholesterolu LDL < 70 mg/dl. Zgodnie z oczekiwaniem zmiany stężeń triglicerydów i cholesterolu HDL w tej grupie chorych były większe niż u pozostałych uczestników badania ACCORD [12]. Na podstawie badania ACCORD obliczono, że leczenie skojarzone 20 pacjentów przez 5 lat pozwoli uchronić jednego pacjenta przed epizodem sercowo-naczyniowym. Pacjenci z podanym wyżej profilem lipidowym stanowili około 17% populacji chorych na cukrzycę typu 2 objętych badaniem ACCORD Lipid.

Podsumowując wyniki badania ACCORD, należy stwierdzić, że w całej grupie pacjentów objętych badaniem ACCORD Lipid nie uzyskano redukcji incydentów sercowo-naczyniowych. Na podstawie badania celowe wydaje się stosowanie terapii skojarzonej u osób chorych na cukrzycę typu 2, charakteryzujących się hipertriglicerydemią i niskim stę-

żeniem cholesterolu HDL. Taka postać dyslipidemii często występuje u osób z zespołem metabolicznym/insulinoopornością. Co więcej, badanie ACCORD udowodniło, że skojarzona terapia statyną i fibratem jest bezpieczna, a częstość zdarzeń niepożądanych była podobna jak przy monoterapii statyną. Ryzyko zapalenia mięśni/rabdomiolizy było zbliżone do ryzyka przy monoterapii (4 przypadki w każdej grupie), natomiast wzrost transaminaz 3-krotnie przekraczający normę wynosił 1% w grupie otrzymującej terapię skojarzoną i 1,5% w grupie otrzymującej statynę. W grupie leczonej fibratem obserwowano wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, a leczenie z powodu obniżenia GFR przerwało 66 osób (2,4%) w grupie leczonej fenofibratem i 30 (1,1%) w grupie otrzymującej placebo.

Korzystny efekt leczenia stanowi prewencja mikroalbuminurii i makroalbuminurii oraz retinopatii, obserwowana już wcześniej w badaniu FIELD [13]. W badaniu ACCORD Eye Study potwierdzono korzystny wpływ terapii skojarzonej fibratem i statyną na ograniczenie progresji retinopatii [14]. Należy zaznaczyć, że leczenie fibratami chorych na cukrzycę typu 2 wiązało się również ze zmniejszeniem ryzyka innego powikłania mikroangiopatycznego, a mianowicie amputacji. W badaniu FIELD redukcja ryzyka małych amputacji, bez zmian w dużych naczyniach, wynosiła 47% [15].

Niedawno opublikowana metaanaliza badań klinicznych z zastosowaniem fibratów, obejmująca 18 badań i 45 058 pacjentów, u których wystąpiło 2870 głównych incydentów wieńcowych, wykazała 10-procentową redukcję głównych incydentów naczyniowych, 13-procentową redukcję incydentów wieńcowych, 14-procentową redukcję ryzyka progresji albuminurii oraz 37-procentową redukcję ryzyka retinopatii. W grupie osób otrzymujących fibrat obserwowano wzrost stężenia kreatyniny. Wyliczono, że największy wpływ na efektywność terapii fibratami w redukcji incydentów wieńcowych miało obniżenie stężenia triglicerydów w surowicy. Metaanaliza ta potwierdziła, że fibraty redukują głównie incydenty sercowo-naczyniowe, przede wszystkim wieńcowe, i mogą mieć znaczenie u osób z dyslipidemią mieszaną oraz o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym [16].

Wyniki badania ACCORD Lipid wzmacniają pozycję terapii skojarzonej w podgrupie chorych z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i podwyższonym stężeniem triglicerydów, typowymi zaburzeniami profilu lipidowego u chorych na cukrzycę typu 2 z zespołem oporności na insulinę. Rezultaty tego

badania sugerują również stosowanie terapii skojarzonej u pacjentów z odpowiednim profilem lipidowym (personalizacja leczenia).

PIŚMIENNICTWO

- Grover S.A., Kaouache M., Joseph L., Barter P., Davignon J. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1775–1780.
- Cordero A., Andrés E., Ordonem B. i wsp., on Behalf of the MESYAS (MEtabolic Syndrome Active Subjects) Study Investigators. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in Men. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 1393–1397.
- Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G. i wsp. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
- Bansal S., Buring J.E., Rifai N., Mora S., Sacks F.M., Ridker P.M. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–316.
- Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L. i wsp. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet* 2010; 375: 1634–1639.
- Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. i wsp. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 1K–34K.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diabetologia Praktyczna* 2011; 12 (supl. A): A18–A20.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. i wsp. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
- Deedwania P., Singh V., Davidson M.H. Low high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular disease risk: an analysis of statin clinical trials. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (supl.1): 3E–9E.
- Saha S.A., Arora R.R. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus — a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int. J. Cardiol.* 2010; 141: 157–166.
- ACCORD Study Group, Buse J.B., Bigger J.T., Byington R.P. i wsp. Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (12A): 21i–33i.
- ACCORD Study Group, Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574.
- Keech A., Simes R.J., Barter P. i wsp. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
- ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew E.Y., Ambrosius W.T., Davis M.D. i wsp. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 233–244.
- Rajamani K., Colman P.G., Li L.P. i wsp. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–1788.
- Jun M., Foote C., Lv J. i wsp. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.