

Barbara Idzior-Waluś<sup>1</sup>, Małgorzata Waluś-Miarka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Dydaktyki Medycznej, Katedra Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Leczenie dyslipidemii u chorych na cukrzycę — indywidualizacja strategii terapeutycznych

Treatment of dyslipidemia in diabetes — individualization of therapeutic strategies

## STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono aktualne zasady leczenia dyslipidemii u chorych na cukrzycę na podstawie zaleceń ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). Pierwszorzędowym celem leczenia jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę wynosi  $< 2,6$  mmol/l, a u chorych z cukrzycą i chorobami układu krążenia  $1,8$  mmol/l. Pożądane stężenie cholesterolu frakcji HDL wynosi  $> 1,3$  mmol/l u kobiet i  $> 1,0$  mmol/l u mężczyzn, a stężenie triglicerydów  $< 1,7$  mmol/l. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej są statyny, a w przypadku braku osiągnięcia poziomu docelowego za pomocą statyn — terapia skojarzona, jednak brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 1: 23–29)

**Słowa kluczowe:** dyslipidemia cukrzycowa, cukrzyca, statyny

## ABSTRACT

In this paper treatment recommendations of diabetic dyslipidemia are presented, based on PTD guidelines. The goal of treatment in patients with diabetes

is to decrease LDL-cholesterol level below  $2.6$  mmol/l and in patients with diabetes and cardiovascular disease below  $1.8$  mmol/l. Desirable values of HDL-C is  $> 1.3$  mmol/l in women and  $> 1.0$  mmol/l in men, and of triglycerides  $< 1.7$  mmol/l. Statin is first line treatment; if targets are not reached combined therapy with other lipid lowering drugs may be considered, but this therapy has not been evaluated in CVD and safety outcome studies. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 1: 23–29)

**Key words:** diabetic dyslipidemia, diabetes, statins

## Wstęp

Terminem dyslipidemia określa się zmiany stężenia lub składu frakcji lipoprotein w surowicy. U chorych na cukrzycę dyslipidemia jest wynikiem niedoboru insuliny lub insulinooporności, nałożonej na czynniki genetyczne, środowiskowe, takie jak nieprzestrzeganie diety czy mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu, stosowanie niektórych leków i czynniki osobnicze (wiek, płeć, masa ciała). Na występowanie dyslipidemii u chorych na cukrzycę, podobnie jak w populacji ogólnej, wpływają zatem wyżej wymienione czynniki niezależne od cukrzycy, ale także czynniki zależne od tej choroby, takie jak stopień wyrównania cukrzycy czy obecność nefropatii.

Dyslipidemia występuje często u chorych na cukrzycę typu 2, stanowi składową zespołu insulinooporności i jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka angiopatii. Charakteryzuje się prawidłowym, podwyższonym lub obniżonym stężeniem cholesterolu o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), podwyższonym stężeniem triglicerydów (TG) i obniżonym

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Idzior-Waluś

Katedra Chorób Metabolicznych CMUJ w Krakowie

e-mail: bbwalus@wp.pl

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 1, 23–29

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 12.10.2012

Przyjęto do druku: 14.02.2013

stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) [1]. Pacjenci z cukrzycą typu 1 i dobrą kontrolą glikemii mają często prawidłowy profil lipidowy z niskim stężeniem TG i LDL-C i prawidłowym/wysokim stężeniem HDL-C. Taki profil można tłumaczyć podawaniem insuliny, która zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych i w konsekwencji tempo przemian cząstek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*), jednak skład cząstek lipoprotein jest potencjalnie proaterogenny [2].

Rola leczenia hipolipemicznego poprzez obniżenie stężenia LDL-C w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę jest dobrze udokumentowana. Wyniki dużych badań klinicznych z zastosowaniem statyn udowodniły, że obniżenie LDL-C wiąże się z 30–40-procentową redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [3, 4]. Jednak leczenie dyslipidemii mieszanej wciąż budzi dyskusje dotyczące sposobu osiągnięcia normalizacji profilu lipidowego i wyników klinicznych leczenia. Analiza wyników badań z zastosowaniem statyn, a także dane z badań epidemiologicznych wskazują, że nawet u osób ze znacznym obniżeniem LDL-C, osiagającym poziom docelowy dla danego pacjenta, istnieje ryzyko związane z niskim stężeniem HDL-C i podwyższonym stężeniem triglicerydów [1].

Ostatnio ukazały się wspólne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące leczenia hiperlipidemii [5]. Amerykańskie i europejskie zespoły ekspertów wydały w 2011 roku wytyczne na temat etiopatogenezy i leczenia dietetycznego i farmakologicznego hipertriglicerydemii [6, 7]. Jak co roku, również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) przedstawiły wytyczne postępowania u chorych na cukrzycę [8, 9]. Celem artykułu jest przedstawienie zasad leczenia dyslipidemii w świetle aktualnych zaleceń.

### Cele leczenia dyslipidemii

Pierwszorzędowym celem leczenia jest normalizacja stężenia cholesterolu zawartego w lipoproteinach niskiej gęstości LDL, głównej aterogenicznej frakcji surowicy. U osób z cukrzycą typu 2 stężenie docelowe LDL-C powinno wynosić < 2,6 mmol/l (100 mg/dl), natomiast u osób z cukrzycą i chorobami układu krążenia, np. po zawale serca, ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest bardzo wysokie i stężenie LDL-C należy obniżyć do wartości < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Takie stanowisko zajmują także eksperci EAS/ESC i ADA. Jeżeli

nie można uzyskać wartości docelowych stężenia LDL-C, alternatywnym celem terapeutycznym jest jego obniżenie o 40–50% w stosunku do wartości wyjściowej.

Wtórny cel leczenia jest stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL, które oblicza się, odejmując od stężenia cholesterolu całkowitego stężenie cholesterolu frakcji HDL. Stężenie nie-HDL-C odzwierciedla stężenie aterogenicznych lipoprotein surowicy, nie tylko LDL, ale także VLDL i lipoprotein pośredniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoproteins*), czyli wszystkich lipoprotein zawierających apolipoproteinę B 100, i uważane jest za alternatywny marker ryzyka. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na podstawie 14 badań z zastosowaniem statyn wykazały, że stężenie nie-HDL-C pozwala lepiej oszacować ryzyko niż stężenie LDL-C, szczególnie u pacjentów z hipertriglicerydemią i cukrzycą, zespołem metabolicznym oraz w przewlekłej niewydolności nerek [10]. Pożądane stężenie HDL-C wynosi > 1,3 mmol/l (50 mg/dl) u kobiet i > 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, a stężenie triglicerydów < 1,7 mmol/l (150 mg/dl).

W tabeli 1 przedstawiono zakres badań lipidów w surowicy i ich rolę w charakterystyce ryzyka sercowo-naczyniowego, zaburzeń lipidowych i stężeń docelowych.

### Leczenie dietetyczne dyslipidemii

Modyfikacja stylu życia obejmuje leczenie dietetyczne, rzucenie palenia tytoniu i zwiększenie aktywności fizycznej. Leczenie dietetyczne dyslipidemii należy wdrażać po rozpoznaniu zaburzeń lipidowych i kontynuować równoległe z leczeniem farmakologicznym.

Istotny wpływ na obniżenie stężenia LDL-C ma zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych i tłuszczów trans w diecie oraz stosowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nazywanych także funkcjonalnymi pokarmami (*functional food*), wzbogaconych w fitosterole. Zwiększenie ilości błonnika w diecie i obniżenie spożycia cholesterolu ma nieco mniejsze znaczenie. Dla obniżenia stężenia triglicerydów największe znaczenie ma redukcja nadwagi, a także zmniejszenie spożycia alkoholu oraz mono- i dwusacharydów. Zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie ilości węglowodanów w diecie oraz stosowanie suplementów n-3 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ma także istotne, chociaż nieco mniejsze znaczenie w redukcji stężenia triglicerydów [5]. Eksperti Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) zalecają w leczeniu hipertriglicerydemii obniżenie spożycia węglowodanów, cukrów dodawanych i fruktozy. Ograniczenie tłuszczów nasyconych i zastąpienie ich tłuszczami jedno- i wielonienasyconymi także ma znaczenie w normalizacji stężenia triglicerydów [6].

Tabela 1. Charakterystyka oznaczeń lipidów w surowicy u osób z cukrzycą (ESC, EAS 2011)

Parametr	Rola oznaczenia, poziom docelowy
Cholesterol frakcji LDL	Główna analiza lipidowa, służy do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, jest zalecany jako cel leczenia Stężenie docelowe u chorych na cukrzycę < 2,6 mmol/l, u chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym < 1,8 mmol/l
Triglicerydy	Dodatkowa informacja o ryzyku, postawienie diagnozy typu hiperlipidemii, wybór i monitorowanie leczenia Pożądane stężenie < 1,7 mmol/l
Cholesterol frakcji HDL	Oznaczenie jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia, silny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, nie jest zalecany jako cel leczenia, ponieważ brak badań potwierdzających skuteczność kliniczną takiego leczenia Pożądane stężenie > 1,3 mmol/l u kobiet i > 1,0 mmol/l u mężczyzn
Cholesterol frakcji nie-HDL	Zazwyczaj nie jest wystarczający do charakterystyki dyslipidemii przed rozpoczęciem leczenia
Apo B	Dalsza charakterystyka hiperlipidemii mieszanej i dyslipidemii cukrzycowej, alternatywny marker ryzyka w cukrzycy, zespole metabolicznym lub przewlekłej niewydolności nerek, można go rozważyć jako wtórny cel leczenia

W leczeniu obniżonego stężenia HDL-C największą rolę odgrywa obniżenie lub wykluczenie z diety tłuszczów trans i zwiększenie zwyczajowej aktywności fizycznej. Ponadto pozytywny efekt na stężenie HDL-C ma redukcja nadwagi, zmniejszenie spożycia węglowodanów i zastąpienie ich tłuszczem nienasyconym oraz stosowanie alkoholu w umiarkowanych ilościach, to znaczy 30 g/d. dla mężczyzn i 20 g/d. dla kobiet [5].

Eksperti ESC/EAS w leczeniu dietetycznym zaburzeń lipidowych wprowadzili pojęcie suplementów diety i tzw. funkcjonalnych pokarmów, działających na stężenie lipidów surowicy. Innowacyjne strategie żywieniowe opracowane w celu leczenia dyslipidemii opierają się na zmianie „ryzykownych” składników pokarmowych i zachęcaniu do spożycia specjalnie opracowanych „zdrowych” funkcjonalnych składników pokarmowych i/lub suplementów diety, tzw. *nutriceuticals*, które mogą stanowić alternatywę lub dodatek do leków obniżających stężenie lipidów. Zalicza się do nich fitosterole, białka soi, błonnik, n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe, czerwone drożdże ryżu i polikosanol — którego działanie na obniżenie LDL-C zostało podane w wątpliwość.

Rzucenie palenia tytoniu ma istotny wpływ na podwyższenie stężenia HDL-C, a zwiększenie aktywności fizycznej na redukcję masy ciała, insulinooporność, a w konsekwencji stężenie HDL-C i triglicerydów.

### Leczenie farmakologiczne dyslipidemii cukrzycowej

W leczeniu farmakologicznym w celu obniżenia stężenia LDL-C stosuje się jako leki pierwszego rzutu

statyny, których skuteczność w redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i bezpieczeństwo stosowania zostały dobrze udokumentowane [3–5]. Kandydatami do leczenia są pacjenci z cukrzycą typu 2 i chorobą układu krążenia lub przewlekłą chorobą nerek, pacjenci bez chorób układu krążenia > 40. roku życia i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka lub markerami uszkodzenia narządów. Zalecane stężenie LDL-C w tej grupie chorych wynosi < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl), a wtórne cele leczenia: nie-HDL-C < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), apo B < 80 mg/dl. Według zaleceń PTD i ADA u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu krążenia oraz u osób z cukrzycą typu 2 > 40. roku życia i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka należy stosować statynę niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C [8, 9]. Również pacjenci z cukrzycą typu 1 i mikroalbuminurią i chorobą nerek wymagają obniżenia stężenia LDL-C co najmniej o 30% poziomu wyjściowego za pomocą statyn (ewentualnie kombinacji leków), niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C [5]. Zalecenie to jest podyktowane wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych. Natomiast pacjenci z cukrzycą typu 2 < 40. roku życia, o krótkim czasie trwania leczenia, bez innych czynników ryzyka, bez przewlekłych powikłań i ze stężeniem LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) mogą nie wymagać terapii obniżającej stężenie lipidów [5].

Statyny należy stosować we wzrastających dawkach aż do najwyższych zalecanych lub najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C. Eksperti ESC/EAS sugerują, aby przed rozpoczęciem leczenia ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta, ustalić docelowe stężenie LDL-C, zależnie

od poziomu ryzyka, obliczyć procentową redukcję LDL-C potrzebną do uzyskania poziomu docelowego i zastosować statynę, która może, średnio, spowodować taką redukcję. Istotne znaczenie ma włączenie pacjenta w proces podejmowania decyzji dotyczącej postępowania z czynnikami ryzyka, sposobu leczenia i jego monitorowania.

Odpowiedź na leczenie statynami jest zmienna, tak więc konieczne jest kontrolowanie stężenia lipidów po każdorazowej zmianie dawki i dostosowanie dawki w celu osiągnięcia celu. Jeżeli nie uzyskamy poziomu docelowego za pomocą statyn, można zastosować leczenie kombinacją leków obniżających stężenie LDL-C, np. statyną i ezetimibem lub rezyną lub statyną i kwasem nikotynowym/fibratem.

Przy doborze statyny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek preferowane jest stosowanie leków eliminowanych głównie drogą wątrobową (fluwastatyna, atorwastatyna, pitawastatyna) i ezetimibu.

W przypadku nietolerancji statyn należy rozważyć leczenie żywicami jonowymiennymi lub ezetimibem. Stosowanie rezyn wiąże się ze zwiększeniem stężenia triglicerydów, jednak niektóre rezyiny (kolesewelam) obniżają zarówno stężenie LDL-C, jak i glukozy i hemoglobiny glikowanej (o 0,5%) [11].

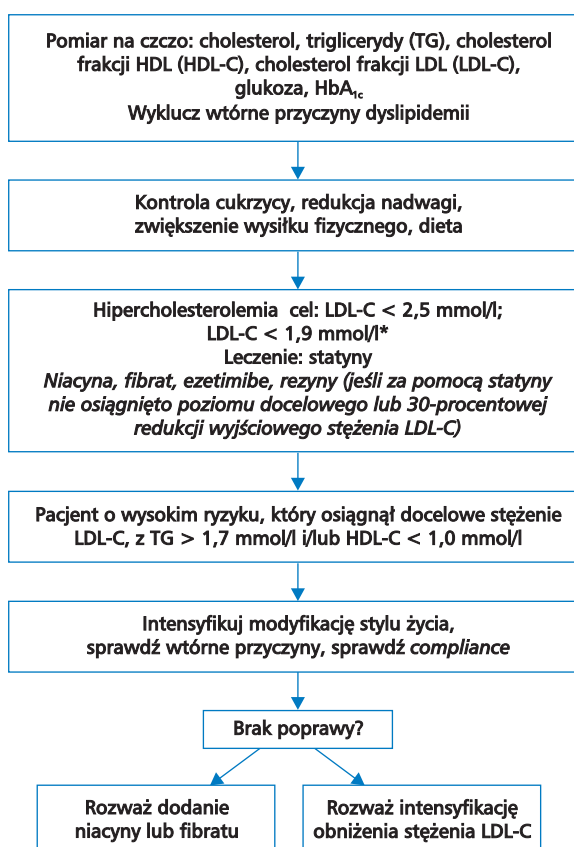
Rezyiny można dołączyć do statyn w przypadku braku uzyskania poziomu docelowego przy zastosowaniu maksymalnych tolerowanych dawek statyn. Należy jednak zaznaczyć, że obecnie rezyiny są trudno dostępne (import docelowy).

Terapia skojarzona statyn z fibratami/kwasem nikotynowym wymaga według ekspertów ESC/EAS dalszych badań, jednak preferują oni fibraty u chorych z retinopatią cukrzycową (ESC).

Inhibitor wchłaniania cholesterolu — ezetimib — obniża stężenie LDL-C o około 20% wartości wyjściowej. Brak danych klinicznych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego leku w prewencji angiopatii u osób z cukrzycą. Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące leczenie simwastatyną *versus* simwastatyną i ezetimibem u 108 chorych z cukrzycą typu 2 i albuminurią wykazało, że w grupie leczonej terapią kombinowaną 72% chorych osiągnęło docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w porównaniu z 17% w grupie leczonej tylko statyną [12]. Badanie SHARP (*Study of of Heart and Renal Protection*), porównujące terapię skojarzoną ezetimibem + statyną *versus* monoterapię statyną u chorych z upośledzoną czynnością nerek wykazało istotną redukcję incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów poddanych terapii skojarzonej. W badaniu tym uczestniczyło około 20% chorych na cukrzycę [13].

Według ekspertów ESC/EAS w leczeniu pacjentów z hipertriglicerydemią jako leki pierwszego rzutu można stosować fibraty, natomiast do rozważenia pozostają kwas nikotynowy, kwas nikotynowy łącznie z laropirantem, n-3 kwasy tłuszczowe. Laropirant jest antagonistą receptora prostaglandyny D2, odpowiedzialnej za rozszerzenie naczyń pod wpływem niacyny. Jego dołączenie do kwasu nikotynowego powoduje lepszą tolerancję leku. Ciężka hipertriglicerydemia wymaga natychmiastowego leczenia w postaci zmiany stylu życia i zazwyczaj farmakoterapii w celu redukcji ryzyka ostrego zapalenia trzustki. U chorych z cukrzycą typu 2 i hipertriglicerydemią konieczne jest ścisłe wyrównanie cukrzycy, niejednokrotnie wymagające wdrożenia insulinoterapii. W hipertriglicerydemii można także zastosować leczenie statyną i kwasem nikotynowym oraz statyną w połączeniu z fibratem. Można rozważyć kombinację powyższych leków z n-3 kwasami tłuszczowymi (ryc. 1).

Metaanaliza badań 18 badań z zastosowaniem fibratów, obejmująca 45 058 pacjentów, wykazała,



\*Pacjenci z chorobami układu krążenia lub z wysokim ryzykiem naczyniowym

Rycina 1. Postępowanie w dyslipidemii u chorych na cukrzycę (wg Eur. Heart J. 2011, Diabetes Care 2012) [7, 8]

że ich korzystny wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wynikiem obniżenia stężenia triglicerydów [14]. Stwierdzono, że leczenie fibratami wiązało się z istotną redukcją ryzyka głównych incydentów naczyniowych (10%), redukcją ryzyka incydentów wieńcowych (13%), a także redukcją ryzyka progresji mikroangiopatii (fenofibrat w badaniu FIELD lub fenofibrat łącznie ze statyną w badaniu ACCORD) — albuminurii 14%, retinopatii 37% [14–17]. U chorych na cukrzycę typu 2 obserwowano również zmniejszenie ryzyka amputacji stopy po leczeniu fenofibratem [15].

Kwas nikotynowy wpływa korzystnie na wszystkie frakcje lipoprotein surowicy, ale jego stosowanie wymaga częstego monitorowania glikemii i dostosowywania dawki leku hipoglikemizującego ze względu na fakt, że poprzez zwiększanie insulinooporności pogarsza kontrolę glikemii. Obecnie kwas nikotynowy jest najbardziej efektywnym lekiem zwiększającym stężenie HDL-C i należy rozważyć jego wprowadzenie u osób z niskim stężeniem cholesterolu tej frakcji. Statyny i fibraty podobnie podwyższają stężenie HDL-C i można je stosować w leczeniu niskich stężeń HDL-C, jednak, jak podkreślają eksperci ESC/EAS na podstawie długoterminowych badań klinicznych, skuteczność fibratów w podwyższaniu stężenia HDL-C może być osłabiona u osób z cukrzycą typu 2 [7].

W leczeniu hiperlipidemii mieszanej, cechującej się obniżeniem stężenia HDL-C i wzrostem stężenia triglicerydów, pożądany profil lipidowy, po obniżeniu LDL-C za pomocą statyny, można uzyskać, stosując terapię skojarzoną statyną z kwasem nikotynowym lub statyną z fibratem. Jeśli stężenie triglicerydów jest wysokie, można dodać kwasy omega 3 nienasycone. Ostatnio opublikowane wyniki dużych badań mających na celu określenie wpływu na zdarzenia kliniczne i tolerancję terapii skojarzonej statyną oraz fenofibratem w porównaniu z monoterapią statyną (badanie ACCORD Lipid — *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial*) i statyną i kwasem nikotynowym w porównaniu z monoterapią statyną (badanie AIM-HIGH — *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes*) nie wykazały jednak przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią statyną w redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [16, 18].

Badanie ACCORD Lipid obejmowało 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2 i objawową lub subkliniczną chorobą sercowo-naczyniową lub z czynnikami ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Po 5 latach trwania badania nie stwierdzono przewagi leczenia skojarzonego, jednak analiza wcześniej zdefiniowanych podgrup pacjentów w badaniu ACCORD Lipid sugeruje:

- heterogenność efektu leczenia w zależności od płci: terapia skojarzona wywiera korzystny efekt redukujący incydenty sercowo-naczyniowe u mężczyzn, a gorszy efekt u kobiet niż monoterapia statyną;
- możliwość korzystnego efektu terapii skojarzonej w postaci 30-procentowej redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u osób z równoczesnym wysokim stężeniem triglicerydów ( $\geq 204$  mg/dl, 2,3 mmol/l) i niskim stężeniem HDL-C ( $\leq 34$  mg/dl, 0,8 mmol/l) [16].

Badanie AIM-HIGH obejmowało około 3300 pacjentów z rozpoznaniem schorzeniem naczyniowym i aterogenną dyslipidemią, w tym 30% pacjentów z cukrzycą, zostało przerwane około 1,5 roku przed planowanym terminem zakończenia ze względu na brak korzystnego efektu terapii skojarzonej [18].

Na podstawie wyników tych badań eksperci ESC/EAS uważają za konieczne przeprowadzenie dużego, prospektywnego badania w celu określenia długoterminowego wpływu na układ sercowo-naczyniowy terapii statyną łącznie z fibratem u pacjentów z wysokimi stężeniami triglicerydów i niskim stężeniem HDL-C. Przy rozważaniu terapii statyną i fibratem proponują fenofibrat, którym leczenie potencjalnie jest korzystne u chorych z cukrzycą typu 2 i łagodną/umiarkowaną retinopatią. Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej doboru terapii należy wziąć pod uwagę bezpieczeństwo i działania niepożądane leku, to znaczy ryzyko podwyższenia stężenia glukozy, kwasu moczowego lub enzymów wątrobowych przy stosowaniu niacyny i ryzyko miopatii, podwyższenia stężenia kreatyniny i kamicy żółciowej przy przyjmowaniu fibratów.

## Monitorowanie leczenia

Stężenie lipidów oznacza się przed rozpoczęciem terapii, a następnie po  $8 \pm 4$  tygodniach od wdrożenia leczenia, po  $8 \pm 4$  tygodniach od zwiększenia dawki leku aż do uzyskania poziomu docelowego. Po uzyskaniu poziomu docelowego/optimalnego stężenie lipidów kontroluje się raz w roku.

Główne efekty uboczne leczenia statynami obejmują uszkodzenie mięśni (tzw. miopatia) oraz uszkodzenie wątroby. Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii lekiem hipolipemizującym, a badanie kontrolne należy wykonać po 4–8 tygodniach od wdrożenia leku i każdorazowo po zwiększeniu dawki. Po ustaleniu modelu leczenia i osiągnięciu poziomu docelowego stężeń lipidów pomiaru prób wątrobowych dokonuje się raz w roku, jeśli próby wątrobowe pozostają poniżej 3-krotności górnej granicy normy. Jeśli wartości prób wątrobowych wzrosną u osoby leczonej lekami hipolipemicznymi, ale znajdują się poniżej 3-krotności górnej granicy normy, można kontynuować



terapię i skontrolować enzymy wątrobowe po 4–6 tygodniach. Jeśli natomiast próby wątrobowe wzrosną u osoby leczonej lekami hipolipemicznymi 3-krotnie powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać leczenie statyną lub przynajmniej zredukować dawkę leku i sprawdzić enzymy po 4–6 tygodniach oraz kontynuować leczenie po normalizacji aminotransferaz. W świetle badania GREACE wydaje się, że stosowanie statyn jest bezpieczne u chorych z niewielkim wzrostem prób wątrobowych i ma korzystny wpływ na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz poprawę prób wątrobowych [19].

Do najczęściej spotykanych objawów ubocznych po leczeniu statynami należy miopatia. Może charakteryzować się tylko bólami mięśni lub bólami mięśni ze wzrostem kinazy fosfokreatynowej (CPK) i utrzymywać się także po zaprzestaniu leczenia. Zwiększone ryzyko miopatii występuje u osób w wieku podeszłym, osób przyjmujących inne leki, osób z upośledzoną czynnością wątroby, tarczycy i nerek, stąd też należy zwiększyć czujność w jej monitorowaniu w tej grupie chorych. Eksperti ESC/EAS uważają, że CPK należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii lekiem i jeżeli poziom wyjściowy przekracza 5-krotnie górną granicę normy, nie należy rozpoczynać leczenia farmakologicznego, lecz sprawdzić ponownie aktywność enzymu. Jeśli u pacjenta leczonego statyną, fibratem, niacyną wystąpi wzrost CPK 5-krotnie powyżej górnej granicy normy, lek należy odstawić, sprawdzić czynność nerek i skontrolować CPK za 2 tygodnie (przemijający wzrost CPK obserwuje się np. po dużym wysiłku). W razie utrzymywania się wzrostu CPK chorego należy diagnozować w kierunku przyczyny miopatii.

Leczenie statynami wiąże się z większą częstością występowania cukrzycy [20, 21]. Do czynników prognostycznych zaburzeń tolerancji glukozy i nowo wykrytej cukrzycy w trakcie leczenia statynami należą: stężenie glukozy na czczo i cechy zespołu metabolicznego, takie jak podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), nadciśnienie tętnicze i stężenie triglicerydów, a także duża dawka leku [21]. Obecnie zespoły ekspertów przyjmują stanowisko, że istotna redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego przeważa nad bardzo niewielkim zwiększeniem zapadalności na cukrzycę, należy jednak poinformować pacjentów o tym możliwym ryzyku i monitorować ich pod kątem wystąpienia cukrzycy, szczególnie w trakcie intensywnej terapii statynami. U chorych z cukrzycą typu 2 stosowanie statyn wiązało się z pogorszeniem kontroli glikemii [22], co sugeruje celowość ściślejszego monitorowania glikemii w tej grupie chorych.

Podsumowując, leczenie hipolipemiczne poprzez obniżenie stężenia LDL-C za pomocą statyn przynosi chorym na cukrzycę istotną redukcję ryzyka incydentów

sercowo-naczyniowych. Osiągnięcie pożądaných stężeń triglicerydów i HDL-C, a w przyszłości ocena i normalizacja funkcji lipoprotein HDL może przyczynić się do dalszej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, należy jednak stosować indywidualizację w doborze leków hipolipemizujących.

## PIŚMIENNICTWO

1. Fruchart J.C., Sacks F.M., Hermans M.P. i wsp.; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5: 319–335.
2. 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.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. i wsp. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
4. Shepherd J., Barter P., Carmena R. i wsp. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–1226.
5. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. i wsp.; *Atherosclerosis* 2011; 217 (supl. 1): S1–S44. Errata w: *Atherosclerosis* 2011; 217: 2.
6. Miller M., Stone N.J., Ballantyne C. i wsp. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292–2333.
7. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarencu P. i wsp.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1345–1361.
8. Standards of medical care in diabetes — 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (supl. 1): S30–S32.
9. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diab. Klin.* 2012; 1 (supl. A): A19–A20.
10. Robinson J.G., Wang S., Smith B.J., Jacobson T.A. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 316–322.
11. Fonseca V.A., Handelsman Y., Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 384–392.
12. Ruggenti P., Cattaneo D., Rota S. i wsp.; Ezetimibe and Simvastatin in Dyslipidemia of Diabetes (ESD) Study Group. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1954–1956.
13. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.* 2010; 160: 785–794.e10.
14. 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.
15. Rajamani K., Colman P.G., Li L.P. i wsp., on behalf of the 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.

16. 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. Errata w: *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1748.
17. 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. Errata w: *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 190.
18. AIM-HIGH Investigators, Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T. i wsp. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2255–2267.
19. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. i wsp.; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–1922.
20. Preiss D., Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011; 22: 460–466.
21. Waters D.D., Ho J.E., DeMicco D.A. i wsp. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1535–1545.
22. Bellia A., Rizza S., Lombardo M.F. i wsp. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis* 2012; 223: 197–203.