

Longina Kłosiewicz-Latoszek

Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych z Poradnią Chorób Metabolicznych Instytutu Żywności i Żywnienia w Warszawie, Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Zasady leczenia dyslipidemii w cukrzycy — co nowego?

Management of diabetic dyslipidemia — what is new?

## STRESZCZENIE

U pacjentów z cukrzycą lub zespołem metabolicznym często stwierdza się podwyższone stężenie triglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL i większą ilość małych gęstych LDL, a te złożone zaburzenia predysponują do zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Po uwzględnieniu diety i aktywności fizycznej statyny są priorytetowymi lekami u pacjentów z dyslipidemią cukrzycową. Jednak monoterapia statynami często jest niewystarczająca w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego i dla skutecznego leczenia. Mimo niskiego stężenia cholesterolu frakcji LDL, u wielu pacjentów ryzyko rezydualne pozostaje wysokie. Niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL i podwyższone stężenie triglicerydów są ważnymi czynnikami tego ryzyka. U tych chorych można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej. Zaleca się statynę i fibrat lub kwas nikotynowy albo kwasy tłuszczowe omega 3. Terapia skojarzona lekami hipolipemizującymi umożliwiła uzyskanie dodatkowych klinicznych korzyści u pacjentów z dyslipidemią. Niezbędne są prospektywne randomizowane badania oceniające jej korzyści i bezpieczeństwo. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 251–258)

**Słowa kluczowe:** aterogenna dyslipidemia, ryzyko resztkowe chorób układu sercowo-naczyniowego, statyny, fibraty, kwas nikotynowy, kwasy tłuszczowe omega 3, terapia skojarzona lekami hipolipemizującymi

## ABSTRACT

Patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome frequently have higher triglycerides, lower HDL cholesterol and more small dense LDL particles, and this combination contributes significantly to their cardiovascular risk. In addition to diet and exercise, statins remain the primary drugs of choice in patients with diabetic dyslipidemia. However statin therapy alone is often insufficient for managing cardiovascular diseases (CVD) and achieving target goals. Despite low LDL levels, the residual CVD risk for many patients is elevated. Low HDL cholesterol levels and high triglyceride levels are important contributors to residual risk. For these patients combination lipid-modifying therapy may be recommended. Statin plus fibrate or niacin or omega-3 fatty acids may be considered. Combined lipid-lowering therapy could be anticipated to offer additional clinical benefits in patients with dyslipidemia. Data from prospective randomised trials are needed to evaluate the outcome benefits and tolerability of this kind of therapy. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 251–258)

**Key words:** atherogenic dyslipidemia, residual risk of CVD, statins, fibrates, niacin, omega-3, combined lipid therapy

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Longina Kłosiewicz-Latoszek

Instytut Żywności i Żywnienia UM  
ul. Powsińska 61/63, 02-903 Warszawa  
e-mail: l.klosiewicz@izz.waw.pl

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 6, 251–258

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 01.12.2008 Przyjęto do druku: 15.12.2008

## Wstęp

Z danych epidemiologicznych wynika, że częstość cukrzycy gwałtownie się zwiększa. W 1985 roku chorych na cukrzycę było 30 milionów, w 2000 roku — 171 milionów, a szacuje się, że w roku 2030 liczba ta się podwoi [1]. Głównym powikłaniem cukrzycy są choroby układu sercowo-naczyniowego będące w znacznym stopniu konsekwencją nieprawidłowego profilu lipidów i lipoprotein [2].

Zaburzenia lipidowe charakterystyczne dla cukrzycy lub zespołu metabolicznego określa się jako aterogenną dyslipidemię. Są to: podwyższone stężenie triglicerydów (TG) i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz obecność małych gęstych LDL [3]. Stężenie cholesterolu frakcji LDL może być prawidłowe bądź umiarkowanie podwyższone.

U podłoża zaburzeń lipidowych leży insulinooporność prowadząca do wzmożonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych przez adipocyty. To stymuluje wzmożoną produkcję w wątrobie lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very-low density lipoprotein*). Jednocześnie, na skutek osłabienia aktywności lipazy lipoproteinowej, dochodzi do upośledzenia katabolizmu VLDL, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia triglicerydów w surowicy. W wyniku dalszych przemian metabolicznych powstają małe gęste cząsteczki LDL oraz cząsteczki HDL o niskiej zawartości cholesterolu.

Małe gęste LDL ze względu na swoje rozmiary łatwo przenikają pod śródbłonek, a z powodu niskiej zawartości antyoksydantów łatwo ulegają oksydacyjnej modyfikacji, co powoduje ich duże powinowactwo do tak zwanego receptora zmiatającego na makrofagach w ścianie tętnicy. W rezultacie następuje niekontrolowany napływ cholesterolu do komórek i ich przekształcenie w komórki piankowate.

Niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL jest również ważnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, co wykazano w badaniach epidemiologicznych [4]. Potwierdza to również analiza badania *Treating to New Targets study* (TNT), w której stwierdzono, że u osób leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg, u których osiągnięto niskie stężenie cholesterolu frakcji LDL, to znaczy poniżej 70 mg/dl, ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest skorelowane ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL [5]. Najmniejsze zagrożenie kolejnym epizodem sercowo-naczyniowym (względne ryzyko 0,61) stwierdzono w grupie pacjentów z najwyższego kwintyla stężenia cholesterolu frakcji HDL ( $\geq 55$  mg/dl), w porównaniu z najniższym kwintylem ( $< 37$  mg/dl), gdzie dla ryzyka umownie przyję-

to wartość 1,0. Wyniki tego badania potwierdzają liczne wcześniejsze publikacje dotyczące znaczenia stężenia cholesterolu frakcji HDL jako czynnika ryzyka, które wskazują na potrzebę podejmowania działań również w celu korekty tego zaburzenia, nawet u chorych, którzy w wyniku leczenia statyną osiągnęli niskie stężenie cholesterolu frakcji LDL. Protekcyjne działanie frakcji HDL wynika z jej roli w transporcie zwrotnym cholesterolu oraz z właściwości antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych i przeciwzakrzepowych [6]. Niezależnie od stężenia cholesterolu frakcji LDL, każde podwyższenie cholesterolu frakcji HDL o 1 mg/dl wiąże się z obniżeniem ryzyka wieńcowego o 2–3% [4].

Mimo niejednoznacznych wyników badań epidemiologicznych dotyczących podwyższonego stężenia triglicerydów jako czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca, wyniki badania *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) wskazują, że u osób, które osiągnęły stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl, niskie stężenie triglicerydów ( $< 150$  mg/dl) wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu, zawału serca i ponownego ostrego zespołu wieńcowego (o 27%), w porównaniu z wyższym stężeniem tego lipidu [7, 8].

Podsumowując, należy podkreślić, że w leczeniu zaburzeń lipidowych niezbędna jest korekta całego profilu lipidów, czyli zarówno zmniejszenie cholesterolu frakcji LDL, jako priorytetowy cel terapii, jak i redukcja stężenia triglicerydów oraz podwyższenie cholesterolu frakcji HDL, co z kolei wiąże się ze zmniejszeniem puli małych gęstych LDL. Docelowe stężenie lipidów zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) przedstawiono w tabeli 1 [9].

**Tabela 1. Zalecane wartości lipidów u chorych na cukrzycę według stanowiska PTD [9]**

|   | [mg/dl] | [mmol/l] |
|---|---------|----------|
| Cholesterol całkowity                             | < 175   | < 4,5    |
| Cholesterol frakcji HDL                           |         |          |
| — kobiety   | > 50    | > 1,3    |
| — mężczyźni                                       | > 40    | > 1,0    |
| Triglicerydy                                      | < 150   | < 1,7    |
| Cholesterol frakcji LDL                           | < 100   | < 2,6    |
| — gdy obecna jest choroba niedokrwienności serca  | < 70    | < 1,9    |
| Cholesterol nie-HDL                               | < 130   | < 3,4    |
| Cholesterol całkowity/<br>cholesterol frakcji HDL | < 3,0   |          |

## Leczenie nefarmakologiczne

Podstawowe postępowanie w cukrzycy i zespole metabolicznym obejmuje zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej oraz modyfikację sposobu żywienia [9–11]. W wyniku skutecznego działania w tym zakresie, dzięki spadkowi oporności na insulinę i hiperinsulinemii, następuje redukcja stężenia TG i wzrost cholesterolu frakcji HDL. Pacjenci z hipertriglicydemią powinni unikać spożywania alkoholu lub przynajmniej je ograniczyć, ponieważ nasila on syntezę TG w wątrobie. Ważnym zaleceniem jest również ograniczenie spożycia węglowodanów, zwłaszcza cukrów prostych. Węglowodany nasilają hiperinsulinemię i hipertriglicydemię oraz pogarszają tolerancję glukozy. Ponadto zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji HDL. Szczególnie dotyczy to węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym.

Ponadto w celu redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL pacjenci powinni przestrzegać diety ze znacznie ograniczoną zawartością nasyconych kwasów tłuszczowych, najlepiej poniżej 7% ogółu energii, co odpowiada dawce mniejszej niż 15 g/dzień. Istotne jest również ograniczenie spożycia cholesterolu poniżej 200 mg/dzień.

Wyniki badań klinicznych dowodzą, że zmiana stylu życia u chorych z upośledzoną tolerancją glukozy zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy o 58% [12]. Wykazano również, że redukcja masy ciała zmniejsza ryzyko zgonów ogółem o 23% w porównaniu z chorymi, którzy nie obniżyli tego parametru [13].

## Terapia redukująca stężenie cholesterolu frakcji LDL

Statyny jako leki silnie zmniejszające stężenie cholesterolu frakcji LDL, co jest priorytetowym celem leczenia zaburzeń lipidowych, są zalecane również u chorych na cukrzycę [9–11]. Ich skuteczność w tej grupie pacjentów, wyrażającą się redukcją częstości incydentów sercowo-naczyniowych, wykazano w wielu badaniach dotyczących pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego oraz w metaanalizach [14, 15]. Dowiedziono również, że stosowanie terapii intensywnej, czyli maksymalnych dawek statyn, w porównaniu z umiarkowaną terapią powoduje dalszą redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz zahamowanie progresji zmian w błonie wewnętrznej tętnicy szyjnej [16, 17].

Jeżeli cel dotyczący stężenia cholesterolu frakcji LDL nie został osiągnięty, można dołączyć lek o innym mechanizmie działania. Dodanie ezetymibu,

leku hamującego wchłanianie cholesterolu, może bardziej obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL niż podanie dużej dawki statyny [18]. Jednak, jak wynika z ostatniego badania *The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression* (ENHANCE), mimo redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL, po dołączeniu tego leku nie zaobserwowano różnic dotyczących częstości incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z monoterapią samą statyną [19]. Z kolei dodanie do statyny żywic jonowymiennych działa korzystnie na stężenie cholesterolu frakcji LDL, zwiększając jednak stężenie triglicerydów, co ogranicza zastosowanie takiej terapii u chorych na cukrzycę [20].

## Leczenie aterogennej dyslipidemii

Fibraty jako leki obniżające stężenie triglicerydów i podwyższające stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz zmniejszające pulę małych gęstych LDL odgrywają istotną rolę terapeutyczną w aterogennej dyslipidemii. Efektem klinicznym jest redukcja częstości incydentów wieńcowych, co wykazano w badaniach *Helsinki Heart Study* (HHS), *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP), *The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention* (VA-HIT) oraz *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) zarówno u chorych bez cukrzycy, jak i z cukrzycą [21–25]. Alternatywnym lekiem obniżającym stężenie triglicerydów i podwyższającym stężenie cholesterolu frakcji HDL jest kwas nikotynowy. W dużym klinicznym badaniu *Coronary Drug Project* (CDP) w wyniku stosowania krystalicznej postaci tego leku uzyskano istotną redukcję liczby zawałów serca, udarów mózgu i by-passów wieńcowych oraz zgonów ogółem [26]. Zła tolerancja leku przyczyniła się do wprowadzenia jego zmodyfikowanych form, na przykład wolno uwalniającej, a ostatnio postaci z dodatkiem laropirantnu (specyficzny inhibitor prostaglandyny D<sub>2</sub>) — substancji łagodzącej działania niepożądane kwasu nikotynowego [27]. Może to się przyczynić do powszechniejszego zastosowania leku w monoterapii i terapii skojarzonej.

## Terapia skojarzona w aterogennej dyslipidemii

Z badań klinicznych ze statynami wynika, że spadkowi stężenia cholesterolu frakcji LDL o 30–40% towarzyszy zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych o około 30–35%, nawet po intensywnej terapii, czyli dużymi dawkami statyn [15, 28]. A zatem pozostałe, tak zwane rezydualne, ryzyko sercowo-naczyniowe jest nadal wysokie i w różnych

opracowaniach wynosi 65–70% [29]. Jeden na 6 pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym, mimo redukcji cholesterolu frakcji LDL ma następny epizod w ciągu 5 lat, a 1 na 5 chorych po ostrym zespole wieńcowym umiera w ciągu 30 miesięcy. To wysokie ryzyko resztkowe może być spowodowane niewystarczającą korektą profilu lipoprotein. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z aterogenną dyslipidemią. Jak wynika z badania SILHOUETTE, które obejmowało chorych na cukrzycę z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL (< 40 mg/dl) oraz ze średnim stężeniem cholesterolu frakcji LDL 132,4 mg/dl i stężeniem triglicerydów powyżej 150 mg/dl, po 20 tygodniach stosowania simwastatyny w dawce 80 mg cele dla cholesterolu frakcji LDL (< 70 mg/dl) osiągnęło 58,6% badanych, dla cholesterolu frakcji HDL (> 40 mg/dl) — 17,1%, a dla cholesterolu frakcji LDL (< 70 mg/dl) i triglicerydów (< 150 mg/dl) — 16% [30]. Można zatem przyjąć, że ważnymi czynnikami wpływającymi na ryzyko rezydualne są niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL i wysokie stężenia triglicerydów [31]. Z badań amerykańskich wynika, że około 50% leczonych dorosłych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą lub zespołem metabolicznym ma podwyższone stężenie triglicerydów i/lub niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [32]. Wobec tych danych dołączenie do statyny jednego lub dwóch leków o różnym mechanizmie działania wydaje się metodą z wyboru.

W złożonych zaburzeniach lipidowych, częstych w cukrzycy typu 2 i w zespole metabolicznym, godnym polecenia sposobem terapii jest łączenie statyny z fibratem. W badaniach własnych wykazano, że po rocznym stosowaniu simwastatyny w dawce 20 mg stężenie cholesterolu całkowitego zmniejszyło się o 28,1%, cholesterolu frakcji LDL o 38,3%, a triglicerydów o 16,1%, natomiast cholesterolu frakcji HDL zwiększyło się o 2,5% [33]. W kolejnym roku leczenia po dodaniu fenofibratu 200M do simwastatyny zmiany stężenia lipidów wynosiły odpowiednio 39,3%, 48,9%, 51,6% i 13,4%. W badaniu *Simvastatin plus Fenofibrate for combined hyperlipidemia* (SAFARI) wykazano, że terapia simwastatyną w dawce 20 mg i fenofibratem w dawce 160 mg przez 12 tygodni, poza porównywalną do stwierdzanej w badaniach autorów poprawą profilu lipoprotein, prowadzi do zmniejszenia puli małych gęstych LDL [34]. Zmiany stężeń lipidów były następujące: zmniejszenie stężenia triglicerydów podczas terapii skojarzonej — 43%, a po terapii samą simwastatyną — 20,1%, redukcja stężenia cholesterolu frakcji VLDL — odpowiednio: 49,1% vs. 24,1%, a cholesterolu frakcji LDL — 31,2% vs. 25,8%, nato-

miast zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL — 18,6% vs. 9,7%. Zarówno w tym badaniu, jak i w badaniach własnych nie obserwowano wzrostu częstości objawów niepożądanych podczas terapii skojarzonej, w porównaniu z monoterapią.

Większość badań nad terapią skojarzoną dotyczyła chorych ze złożonymi nieprawidłowościami w stężeniu lipidów, ale bez innych zaburzeń metabolicznych. Skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii u chorych na cukrzycę bądź z zespołem metabolicznym oceniano w niewielu pracach. Vega i wsp. porównywali monoterapię simwastatyną (10 mg) i fenofibratem (200 mg) oraz terapię skojarzoną obu lekami w grupie 20 chorych z zespołem metabolicznym [35]. Dołączenie fenofibratu do statyny spowodowało dodatkowy spadek stężenia cholesterolu frakcji VLDL + IDL o 36% i apolipoproteiny B frakcji VLDL + IDL o 32% oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 23% i wzrost stosunku puli dużych do małych gęstych LDL. W innym badaniu po zastosowaniu atorwastatyny (20 mg) i fenofibratu (200 mg) u 120 chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono większy spadek cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz większy wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL, w porównaniu z chorymi poddawianymi monoterapii atorwastatyną [36]. Również skojarzenie rosuwastatyny (40 mg dziennie) i fenofibratu (3 × 67 mg) u 216 chorych na cukrzycę spowodowało obniżenie cholesterolu frakcji LDL o 45,8% oraz triglicerydów o 29,5% [37]. Badania te dowodzą, że terapia skojarzona statyną i fibratem jest skuteczna u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym.

Korzystny wpływ terapii skojarzonej wykazano również w badaniu *Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen* (DIACOR) [38]. Leczeniu poddano 498 pacjentów z dyslipidemią aterogenną (cholesterol frakcji LDL  $\geq$  100 mg/dl, triglicerydy  $\geq$  200 mg/dl i cholesterol frakcji HDL < 40 mg/dl), chorych na cukrzycę i bez choroby niedokrwiennej serca. Porównywano efekty leczenia simwastatyną w dawce 20 mg, fenofibratem (160 mg) oraz terapię skojarzoną tymi lekami. Stwierdzono, że leczenie skojarzone, w porównaniu z monoterapią fenofibratem lub simwastatyną, wywołuje korzystniejsze zmiany dotyczące lipoprotein, które wyrażają się obniżeniem stężenia małych gęstych LDL odpowiednio o 33,9 mg/dl, 21,5 mg/dl i 27,7 mg/dl, redukcją stężenia VLDL o 10,0 mg/dl, 6,7 mg/dl i 6,3 mg/dl oraz zwiększeniem puli większych LDL o 2,9 mg/dl po terapii skojarzonej i 18,0 mg/dl po fenofibracie. Simwastatyna powodowała zmniejszenie ogólnej puli LDL — zarówno cząsteczek małych, jak i większych.

Na szczególną uwagę zasługuje obserwacja pochodząca z badania *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), w którym w podgrupie 944 pacjentów wyodrębnionej spośród 95 chorych na cukrzycę doszło, pod wpływem nieplanowanego przez autorów leczenia jednocześnie fenofibratem w dawce 200 mg i statyną (głównie simwastatyną), do zmniejszenia liczby incydentów wieńcowych o 49% ( $p < 0,001$ ) i zdarzeń sercowo-naczyniowych o 26% ( $p < 0,0001$ ), podczas gdy u chorych leczonych jedynie samym fibratem redukcja ta wynosiła odpowiednio 19% i 15% [24, 25]. Przeprowadzona terapia była nie tylko skuteczna, ale i bezpieczna. Nie obserwowano nasilenia objawów niepożądanych w porównaniu z monoterapią fenofibratem.

Można się spodziewać, że terapia skojarzona statyną i fibratem, ze względu na jednoczesną redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz zwiększanie cholesterolu frakcji HDL i obniżenie triglicerydów, spowoduje większą korzyść kliniczną w postaci spadku częstości epizodów sercowo-naczyniowych niż monoterapia statyną. Dotąd nie ma na to niepodważalnych dowodów, jednak trwa odpowiednie duże badanie kliniczne *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), którego wyniki zostaną ogłoszone w 2009 roku [39]. W tej próbie klinicznej, obejmującej 5518 chorych na cukrzycę, ocenia się wpływ interwencji na różne czynniki ryzyka, porównuje się także oddziaływanie simwastatyny (20 mg/dziennie) w skojarzeniu z fenofibratem 200M lub bez tego leku na ryzyko zdarzeń wieńcowych.

Alternatywną propozycją w złożonych zaburzeniach lipidowych jest skojarzenie statyny z kwasem nikotynowym, który silniej niż fibrat zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL i w takim samym stopniu zmniejsza stężenie triglicerydów.

W angiograficznym badaniu *HDL-Atherosclerosis Treatment Study* dowiedziono, że skojarzone leczenie statyną i kwasem nikotynowym powoduje zahamowanie progresji miażdżycy tętnic wieńcowych i małą regresję (0,4%) [40]. Badanie to przeprowadzono w grupie 160 osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, u których stwierdzono niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL ( $< 40$  mg/dl) oraz stężenie cholesterolu frakcji LDL wynoszące 145 mg/dl lub mniej. W grupie leczonej simwastatyną i kwasem nikotynowym stężenie cholesterolu frakcji HDL zwiększyło się o 23% ( $p < 0,001$ ), a cholesterolu frakcji LDL obniżyło się o 43% ( $p < 0,001$ ). Ponadto zaobserwowano, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, zmniejszenie liczby epizodów

sercowo-naczyniowych o 90%. Oczywiście jest, że to spostrzeżenie wymaga sprawdzenia w większych badaniach klinicznych.

W badaniu *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 2* (ARBITER-2) oceniono wpływ skojarzonego leczenia niacyną o przedłużonym uwalnianiu (1,0 g dziennie) i statynami (93% badanych przyjmowało simwastatynę) na rozwój miażdżycy tętnic szyjnych w grupie 149 pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL ( $< 45$  mg/dl) oraz kontrolowanym stężeniem cholesterolu frakcji LDL ( $< 100$  mg/dl) [41]. Po roku terapii skojarzonej zaobserwowano zahamowanie progresji choroby w porównaniu z monoterapią statynami lub placebo, oceniane na podstawie grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej. Stężenie cholesterolu frakcji HDL zwiększyło się o 21%.

W praktyce rzadko stosuje się tę terapię, ponieważ wiąże się ona z przykrymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi podczas stosowania kwasu nikotynowego (uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry). Jednak zwolennicy tej metody leczenia sugerują, że wykorzystanie preparatów o powolnym uwalnianiu (w Polsce jeszcze niedostępnych), a tym samym w znacznym stopniu pozbawionych tego typu działań, może uzasadnić powszechniejsze zastosowanie terapii statyną i kwasem nikotynowym w praktyce [14, 27]. Dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo kojarzenia statyny z kwasem nikotynowym z pewnością dostarczą trwające badania *Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS 2-THRIVE) oraz *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH) [42].

Należy również wspomnieć, że kwas nikotynowy, zwłaszcza jego postać krystaliczna, może zwiększać stężenie glukozy, co może ograniczać zastosowanie tego rodzaju terapii w zespole metabolicznym bądź w cukrzycy. Istnieją jednak badania [m.in. *Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy Niaspan Trial* (ADVENT)], których wyniki wskazują, że wpływ tego leku na glikemię jest niewielki i może być łatwo korygowany poprzez modyfikację leczenia przeciwcukrzycowego [43].

W szczególnych przypadkach aterogennej dyslipidemii, zwłaszcza gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania fibratów bądź kwasu nikotynowego, do statyny można dołączyć kwasy tłuszczowe omega 3, które obniżają stężenie triglicerydów i podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL,

a zatem mogą działać uzupełniająco w leczeniu statynami złożonych zaburzeń lipidowych [44]. Poza tym dobrze znane są korzystne działania pozalipidowe kwasów tłuszczowych omega 3, które mogą mieć znaczenie w prewencji choroby niedokrwiennej serca (działanie przeciwkrzepliwie, przeciwzapalne i antyagregacyjne) [45]. Korzyści kliniczne łączenia statyny z kwasami tłuszczowymi omega 3 zaobserwowano w badaniach *COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin* (COMBOS) i *Japan EPA Lipid Intervention Study* (JELIS) [46, 47]. Mimo że ten rodzaj terapii mógłby znaleźć zastosowanie u chorych z cukrzycą bądź zespołem metabolicznym, jak dotąd nie ma istotnych badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia.

W hiperlipidemii mieszanej podejmuje się również próby łączenia fibratu z ezytymibem bądź łączenia trzech leków, czyli simwastatyny, fenofibratu i ezytymibu [48, 49]. Takie skojarzenie korzystnie wpływa na profil lipidów i nie powoduje istotnych działań niepożądanych. Czy ta terapia może znaleźć zastosowanie u chorych na cukrzycę? Teoretycznie tak, jednak niezbędne są badania w tym zakresie.

### Podsumowanie

Ze względu na brak dużych badań klinicznych dotyczących terapii skojarzonej w leczeniu zaburzeń lipidowych, u każdego pacjenta obciążonego istotnym ryzykiem sercowo-naczyniowym niezbędna jest indywidualna decyzja. Do tej grupy zalicza się chorych z cukrzycą i zespołem metabolicznym [9–11, 50]. Dowodem wskazującym pośrednio, że terapia skojarzona może być korzystniejsza w leczeniu zaburzeń lipidowych, są wyniki dotychczasowych badań ze statynami, w których stwierdza się, że monoterapia pozwala na zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego o około 25–35%. Pozostaje zatem tak zwane ryzyko rezydualne, wynoszące 65–70%, które może zmniejszać terapia skojarzona. Sukces statyn w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej wiąże się przede wszystkim z obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL. Wiele niekorzystnych zjawisk zachodzących w metabolizmie lipoprotein, związanych z cukrzycą bądź zespołem metabolicznym, pozostaje poza zasięgiem terapeutycznym statyn. Dołączenie leku o innym mechanizmie działania wydaje się zatem postępowaniem jak najbardziej uzasadnionym. Mimo to, aby potwierdzić słuszność takiego stanowiska, niezbędne są dalsze badania. Jednak mimo braku dużych badań uwzględniających terapię skojarzoną, towarzystwa naukowe zalecają tę metodę leczenia [9–11].

Należy podkreślić, że redukcja incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę jest w dużym stopniu uzależniona od leczenia dyslipidemii. Jak wynika z ostatnio opublikowanych rezultatów badania STENO-2, korzyści kliniczne wynikające z leczenia dyslipidemii są większe niż uzyskane wskutek obniżenia podwyższonego ciśnienia tętniczego i stężenia hemoglobiny glikowanej, co wskazuje, że dyslipidemia jest dominującym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę [51]. W badaniach amerykańskich wskazuje się, że u 97% chorych na cukrzycę obecna jest przynajmniej jedna nieprawidłowość w profilu lipidów [52], a zatem leczenie dyslipidemii powinno być priorytetowym celem prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z cukrzycą i zespołem metabolicznym.

### PIŚMIENNICTWO

1. Wild S., Roglic G., Greek A. i wsp. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73–78.
3. Chapman M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes: lipid and physiological consequences. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2007; 4 (supl. 3): S5–S8.
4. Barter P., Gotto A.M., La Rosa J.C. i wsp. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1301–1310.
5. Deedwania P., Barter P., Carmena R. i wsp. for the Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. Analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919–928.
6. Singh I.M., Shishehbor M.H., Ansel B.J. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 786–798.
7. 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.
8. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. i wsp. for the PROVE-IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein after acute coronary syndrome in the PROVE IT — TIMI 22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 724–730.
9. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Prakt.* 2008; 9 (supl. A).
10. Executive Summary: standards of medical care in diabetes — 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (supl. 1): S5–S11.
11. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
12. Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. i wsp. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the

- cidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679.
13. Gregg E.W., Gerzoff R.B., Thompson T.J., Williamson D.F. Trying to lose weight, losing weight, and 9-year mortality in over-weight U.S. adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 657–662.
  14. Wierzbicki A.S. Interpreting clinical trials of diabetic dyslipidaemia: new insight. *Diabetes Obes. Metab.* 2007 (21 czerwca; artykuł dostępny tylko w wersji elektronicznej)
  15. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. 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.
  16. Shepherd J., Kastelein J.J.P., Bittner V.A. i wsp. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 870–879.
  17. Howard B.V., Roman M.J., Devereux R.B. i wsp. Effect of lower targets for blood pressure and LDL-cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomised trial. *JAMA* 2008; 299: 1678–1689.
  18. Mikhailidis D.P., Sibbring G.C., Ballantyne C.M. i wsp. Meta-analysis of the cholesterol lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 278: 2009–2026.
  19. Kastelein J.J.P., Akdim F., Stres E.S.G. i wsp. for the ENHANCE investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1431–1443.
  20. Fonesca V.A., Rosenstock J., Wang A.C. i wsp. Colesevelam HCL improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1479–1484.
  21. Frick M.H., Elo O., Haapa K. i wsp. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1237–1245.
  22. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z. i wsp. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patient with metabolic syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1154–1160.
  23. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2597–2604.
  24. Keech A., Simes R.J., Barter P. i wsp. for the FIELD study investigators. Effect 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.
  25. Scott R., d'Emden M., Best J. i wsp. on behalf of the FIELD Investigators. Features of metabolic syndrome identify individuals with type 2 diabetes mellitus at high risk for cardiovascular events and greater absolute benefits of fenofibrate. *Circulation* 2007; 116: II–838.
  26. Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K. i wsp. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 8: 1245–1255.
  27. Cannon C.P. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia. *J. Intern. Med.* 2008; 263: 353–365.
  28. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1425–1435.
  29. Polonsky T.S., Davidson M.H. Reducing the residual risk of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy with combination therapy. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: (supl.): 27B–35B.
  30. Dobs A., Miller M., DeLuca P.T. i wsp. Efficacy of simvastatin therapy in attainment of LDL-C and TG goal levels in patients with type 2 diabetic dyslipidemia. *J. Clin. Lipid.* 2008; 2: 12–18.
  31. Assmann G., Schulte H., Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome. Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Int. J. Obes.* 2008; 32: S11–S16.
  32. Ghandehari H., Kamal-Bahl S., Wong N.D. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Am. Heart J.* 2008; 156: 112–119.
  33. Klosiewicz-Latoszek L., Szostak W.B., Grzybowska B. i wsp. Hiperlipidemia mieszana. Terapia skojarzona fenofibratem mikronizowanym z simwastatyną a monoterapia. *Kardiol. Pol.* 2004; 6: 573–577.
  34. Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z. i wsp. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 462–468.
  35. Vega G.L., Ma P.T., Cater N.B. i wsp. Effect of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 956–960.
  36. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Athyros V.V. i wsp. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 1198–1202.
  37. Durrington P.N., Tuomilehto J., Hamann A. i wsp. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 64: 137–157.
  38. May H.T., Anderson J.L., Pearson R.R. i wsp. Comparison of effects of simvastatin alone versus fenofibrate alone vs. simvastatin plus fenofibrate on lipoprotein subparticle profiles in diabetic patients with mixed dyslipidemia (from the Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen Study). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 486–489.
  39. Prisant L.M. Clinical trials and lipid guidelines for type II diabetes. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44: 423–430.
  40. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. i wsp. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1583–1592.
  41. Taylor A.J., Sullenberger L.E., Lee H.J. i wsp. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER)2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin in atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2006; 110: 3512–3517.
  42. Brown W.V. Using all of the lipoproteins to reduce CVD risk in diabetes. <http://www.medscape.com/viewprogram/17503>.
  43. Grundy S.M., Vega G.L., McGovern M.E. i wsp. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment dyslipidemia associated with type 2 diabetes. Results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1568–1576.
  44. Bays H.E., Tighe A.P., Sadovsky R., Davidson M.H. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008; 6: 391–401.
  45. Deckelbaum R.J., Leaf A., Mozaffarian D. i wsp. Conclusion and recommendation from the symposium, beyond cholesterol: prevention and treatment of Coronary Heart Disease with n-3 fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87 (supl.): 2010S–2012S.
  46. Davidson M.Y., Stein E.A., Bays H.E. i wsp. The lipid and lipoprotein effects of adding prescription omega-3 fatty acids to a statin in hypertriglyceridemic subjects — the COMBOS trial. *Clin. Ther.* 2007; 29: 1354–1367.

47. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. i wsp. Effects of eicosapentaenic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098.
48. McKenney J.M., Farnier M., Lo K.W. i wsp. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidaemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 47: 1584–1587.
49. Farnier M., Roth E., Gil-Extremera B. i wsp. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am. Heart J.* 2007; 153: 335.e1–335.e8.
50. Grundy S.M. Cardiovascular and metabolic risk factors: how can we improve outcomes in the high-risk patients. *Am. J. Med.* 2007; 120: S3–S9.
51. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H-H. i wsp. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
52. Fagot-Campagna A., Rolka D.B., Beckles G.L.A. i wsp. Prevalence of lipid abnormalities, awareness, and treatment in US adults with diabetes. *Diabetes* 2000; 49 (supl. 1): A78–A79.