

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Leczenie dyslipidemii u dorosłych osób chorych na cukrzycę

Management of dyslipidemia in adults with diabetes

Uzasadnienie konieczności leczenia dyslipidemii

Uzasadnienie konieczności leczenia dyslipidemii w cukrzycy szczegółowo omawia się w przeglądzie Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego „Leczenie dyslipidemii u dorosłych chorych na cukrzycę” [1]. Z cukrzycą typu 2 wiąże się 2–4-krotny wzrost ryzyka choroby wieńcowej. Chociaż wiadomo, że stopień wyrównania cukrzycy istotnie wpływa na ryzyko mikroangiopatii (retinopatia i nefropatia), wpływ glikemii na makroangiopatię w cukrzycy typu 2 jest mniej oczywisty. Obecność czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jeszcze przed wystąpieniem cukrzycy sugeruje, że nawet agresywne badania przesiewowe w kierunku cukrzycy, a także sama poprawa kontroli glikemii nie wystarczą, aby zmniejszyć nadmierne ryzyko choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 2. Zapobieganie chorobie niedokrwiennej serca w cukrzycy typu 2 wymaga więc wielokierunkowych działań.

Częstość dyslipidemii w cukrzycy typu 2

Najczęściej występujący obraz dyslipidemii w cukrzycy typu 2 to podwyższone stężenie triglicerydów i obniżone cholesterolu frakcji HDL. Stężenie cholesterolu frakcji LDL zwykle nie różni się znacząco u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób bez cukrzycy, czasem u tych pierwszych może występować podwyższone stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL (LDL, VLDL), cechuje ich jednak predyspozycja do tworzenia mniejszych i gęstszych cząstek, które praw-

dopodobnie zwiększają aterogenezę, nawet jeśli całkowite stężenie cholesterolu LDL nie jest istotnie podwyższone. Ponadto, jak podaje wspomniany przegląd [1], mediana stężenia triglicerydów w cukrzycy typu 2 wynosi mniej niż 200 mg% (2,3 mmol/l), a u 85–95% chorych stężenie triglicerydów wynosi poniżej 400 mg% (4,5 mmol/l).

Podobnie jak u osób bez cukrzycy, na stężenie lipidów mogą wpływać czynniki niezwiązane z glikemią czy insulinoopornością, takie jak: niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy lub uwarunkowane genetycznie dość często występujące zaburzenia lipoprotein (np. złożona, rodzinna hiperlipoproteinemia i rodzinna hipertriglicerydemia). Te zaburzenia genetyczne mogą współistnieć z nasiloną hipertriglicerydemią występującą u niektórych chorych na cukrzycę. Ponadto, spożywanie alkoholu czy stosowanie estrogenów może także sprzyjać hipertriglicerydemii.

Lipoproteiny jako czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca

Istnieje stosunkowo niewiele badań prospektywnych dotyczących lipidów i lipoprotein jako czynników predysponujących do choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 2, a ponadto ich wyniki są często niejednoznaczne. W dużym badaniu MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) wykazano, że podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, jak również palenie tytoniu i ciśnienie tętnicze predysponowały do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą i bez cukrzycy, sugerując, że stanowią one czynniki ryzyka w obu grupach. W badaniu fińskim stwierdzono, że podwyższone stężenie triglicerydów i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL (ale nie LDL i nie-HDL) stanowią czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca w cukrzycy typu 2. Jednakże, po uwzględnieniu stężenia cholesterolu frakcji HDL, stężenie triglicerydów całkowitych i frakcji VLDL nie stanowiło czynnika ry-

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, supl. 1
Copyright © 1999 by *American Diabetes Association*, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 1, 81–86
Tłumaczenie: dr med. Marek Przeździak
Wydanie polskie: Via Medica

zyka choroby wieńcowej. Wstępne dane z brytyjskiej próby UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wskazują, że zarówno obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, jak i podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL są czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Z badań obserwacyjnych wynika, że stężenie cholesterolu frakcji HDL może być najlepszym wskaźnikiem wystąpienia choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę typu 2, obok stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego.

Badania kliniczne wpływu leczenia hipolipemizującego u chorych na cukrzycę

Jak dotąd, nie przeprowadzono badania oceniającego wpływ leków obniżających stężenie lipidów na występowanie choroby niedokrwiennej serca, szczególnie uwzględniającego chorych na cukrzycę. W skandynawskim badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) symwastatyna (inhibitor reduktazy HMG CoA — „statyna”) znamienne zmniejszyła częstość choroby niedokrwiennej serca i całkowitą śmiertelność u osób z cukrzycą i z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL oraz z wcześniejszymi klinicznymi objawami choroby wieńcowej. W badaniu CARE (*Cholesterol and Recurrent Events Study*) stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości choroby niedokrwiennej serca po zastosowaniu prawastatyny u chorych na cukrzycę z przeciętnym stężeniem cholesterolu frakcji LDL i wcześniej występującymi klinicznymi objawami choroby wieńcowej. W badaniu *Helsinki Heart Study* leczenie gemfibrozylem (pochodna kwasu fibrynowego) było związane z ze zmniejszeniem częstości występowania choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą bez klinicznych objawów choroby niedokrwiennej serca (wyniki te nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej). W badaniu VA-HIT (*Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Interaction Trial*) leczenie gemfibrozylem łączyło się z 24-procentową redukcją epizodów naczyniowo-wieńcowych u osób z cukrzycą bez choroby wieńcowej w wywiadzie.

Czynniki ryzyka a wskaźniki

Wyniki prób klinicznych i badań obserwacyjnych w odniesieniu do korzystnych efektów obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę nie są jednoznaczne. Próby kliniczne stanowią jednak najlepszą wskazówkę dla praktyki klinicznej, ponieważ: 1) założona interwencja modyfikuje na bieżąco badaną zmienną; 2) można ocenić bezpieczeństwo zastosowanego leku. W badaniach obserwacyjnych podwyższone stężenie triglicerydów może lepiej niż

podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL odzwierciedlać predyspozycję do choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 2, ponieważ triglicerydy wykazują silniejszy związek z innymi składnikami zespołu insulinooporności niż cholesterol frakcji LDL. Stężenie triglicerydów może być więc wskaźnikiem innych czynników ryzyka. Modyfikacja takiego wskaźnika nie musi mieć wpływu na bieżące ryzyko choroby niedokrwiennej serca, które może być zależne od innych powiązanych czynników. Obniżenie stężenia triglicerydów może zmniejszyć stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) i podnieść stężenie cholesterolu frakcji HDL, ale może nie wpływać na ciśnienie tętnicze lub insulinooporność. Ponieważ wnioski z prób klinicznych mają większe znaczenie niż wnioski z badań obserwacyjnych, szczególnie nacisk należy kłaść na obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL, chociaż korzyści mogą również przynieść działania prowadzące do obniżenia stężenia triglicerydów i podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Modyfikacja lipoprotein poprzez leczenie dietetyczne i aktywność fizyczną

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne sformułowało zalecenia dotyczące zarówno leczenia poprzez stosowanie właściwej diety [2], jak i poprzez zwiększenie aktywności fizycznej [3]. Zmniejszenie masy ciała i zwiększenie wysiłku fizycznego prowadzi do zmniejszenia stężenia triglicerydów i zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL, a także do umiarkowanego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Chorzy na cukrzycę, którzy mają nadwagę, powinni otrzymywać zalecenia dotyczące prawidłowego odżywiania i sposobu zwiększenia aktywności fizycznej. Należy zmniejszyć ilość nasyconych tłuszczów w diecie. Zgodnie z zaleceniami ADA, tłuszcze nasycone powinny zostać zastąpione tłuszczami jednonienasyconymi i węglowodanami. Na podstawie niektórych badań sugeruje się, że dieta zawierająca duże ilości tłuszczów jednonienasyconych przynosi lepsze efekty metaboliczne niż dieta bogatowęglowodanowa, chociaż — zdaniem niektórych ekspertów — taka dieta może utrudnić redukcję masy ciała u osób z nadwagą.

W zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego dla pacjentów z chorobą wieńcową [4] sugeruje się, że maksymalne ograniczenia dietetyczne mogą obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL o 15–25 mg% (0,40–0,65 mmol/l). Stąd, jeśli przekracza ono założoną docelową wartość o 25 mg% (0,65 mmol/l), lekarz może zdecydować o włączeniu leczenia farmakologicznego równocześnie

z modyfikacją diety i trybu życia u pacjentów wysokiego ryzyka (tzn. u chorych na cukrzycę, po wcześniejszym przebytym zawale serca i/lub z dodatkowymi czynnikami ryzyka). U innych osób efekty metaboliczne modyfikacji trybu życia powinny być oceniane co 6 tygodni z rozważeniem włączenia leczenia farmakologicznego między 3 a 6 miesiącem.

Modyfikacja lipoprotein przez leki obniżające stężenie glukozy we krwi

Wszystkie leki hipoglikemizujące obniżają stężenie triglicerydów. Nie zmieniają one natomiast lub jedynie w niewielkim stopniu wpływają na wzrost stężenia frakcji HDL. Jednak skład cholesterolu frakcji HDL może ulec zmianom nasilającym jej działanie przeciwmiażdżycowe. Stężenie cholesterolu frakcji LDL może się nieznacznie obniżyć (do 10–15%) po osiągnięciu optymalnej kontroli glikemii. Lepsza kontrola glikemii obniża stężenie triglicerydów, dlatego wpływa również na korzystniejszy skład cholesterolu frakcji LDL.

Cele leczenia optymalizującego stężenie lipoprotein

Kategorie ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w zależności od stężenia lipoprotein przedstawia tabela 1. Ponieważ u chorych na cukrzycę stopień wyrównania glikemii podlega częstym wahaniom, co wpływa na stężenie lipoprotein, cholesterolu frakcji HDL i LDL, a także stężenia całkowitego cholesterolu i triglicerydów, powinno być kontrolowane raz do roku. Jeśli wartości lipoprotein obniżą się do poziomu niskiego ryzyka, badania kontrolne można wykonywać co 2 lata. U dzieci chorych na cukrzycę należy zwrócić uwagę na kontrolę lipoprotein po ukończeniu przez nie 2 roku życia, zgodnie z zaleceniami Raportu Ekspertów Komisji ds. Cholesterolu u Dzieci i Młodzieży Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP, *National Cholesterol Education Program*) [5].

Tabela 1. Kategorie ryzyka na podstawie stężenia lipoprotein u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2

Ryzyko	Stężenie cholesterolu frakcji		Stężenie triglicerydów
	LDL [mg%]	HDL* [mg%]	[mg%]
Wysokie	≥ 130	< 35	≥ 400
Średnie	100–129	35–45	200–399
Niskie	< 100	> 45	< 200

*Dla kobiet wartość należy zwiększyć o 10 mg%

Optymalne stężenie cholesterolu frakcji LDL dla dorosłych chorych na cukrzycę wynosi poniżej 100 mg% (2,6 mmol/l), optymalne stężenie cholesterolu frakcji HDL wynosi powyżej 45 mg% (1,15 mmol/l), a pożądane stężenie triglicerydów wynosi poniżej 200 mg% (2,30 mmol/l). U kobiet, nawet bez cukrzycy, występuje tendencja do wyższego stężenia cholesterolu frakcji HDL niż u mężczyzn, stąd należy dążyć do uzyskania wartości cholesterolu frakcji HDL powyżej 45 mg% (1,15 mmol/l). Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL u chorych na cukrzycę za pomocą środków farmakologicznych jest jednak stosunkowo trudne, zwłaszcza że najskuteczniejszym lekiem podnoszącym stężenie cholesterolu frakcji HDL jest kwas nikotynowy, którego stosowanie jest raczej przeciwwskazane u chorych na cukrzycę. Fibryny mogą znamienne zwiększać stężenie cholesterolu frakcji HDL bez niekorzystnego wpływu na kontrolę glikemii.

Zalecenia dotyczące leczenia podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL (tab. 2) ogólnie pokrywają się z wytycznymi NCEP [6] i ostatnim konsensusem ADA z 1993 roku [7], z uwzględnieniem dalszych uzupełnień. Leczenie farmakologiczne powinno się rozpocząć, jeżeli modyfikacja trybu życia nie przynosi oczekiwanych efektów. Należy pamiętać, że u chorych z klinicznymi objawami choroby niedokrwiennej serca lub z bardzo wysokim stężeniem

Tabela 2. Wskazania do leczenia na podstawie stężenia cholesterolu frakcji LDL u dorosłych chorych na cukrzycę

	Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg%] podczas leczenia dietą		Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg%] podczas leczenia farmakologicznego	
	Początkowe	Docelowe	Początkowe	Docelowe
CHD, PVD, CVD (+)	> 100	≤ 100	> 100	≤ 100
CHD, PVD, CVD (–)	> 100	≤ 100	≥ 130*	≤ 100

*Dla chorych ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL pomiędzy 100 a 129 mg% proponuje się kilka strategii leczenia, wśród nich ściślej kontrolowane leczenie dietetyczne oraz farmakoterapię przy użyciu statyny, dodatkowo, przy stężeniach cholesterolu frakcji HDL poniżej 40 mg%, można stosować fibryny/1 na przykład fenofibrat.

Leczenie dietetyczne należy wdrażać przed włączeniem leczenia farmakologicznego.

CHD (*coronary heart disease*) — choroba niedokrwiennej serca; PVD (*peripheral vascular disease*) — choroba naczyń obwodowych; CVD (*cerebrovascular disease*) — choroba naczyń mózgowych

niem cholesterolu frakcji LDL (tzn. ≥ 200 mg% [5, 15 mmol/l]) leczenie farmakologiczne powinno się rozpocząć równocześnie z terapią behawioralną.

Według raportu NCEP zaleca się, aby u chorych na cukrzycę z klinicznymi objawami choroby niedokrwiennej serca oraz ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL powyżej 100 mg% (2,60 mmol/l) obok leczenia dietetycznego i hipoglikemizującego stosować leczenie farmakologiczne. Obecne zalecenia ADA, które dotyczą włączenia leczenia farmakologicznego u chorych na cukrzycę bez towarzyszącej choroby wieńcowej, są następujące: 1) stężenie cholesterolu frakcji LDL ≥ 130 mg% (3,35 mmol/l); 2) docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL ≤ 100 mg% (2,60 mmol/l). Powyższe kryteria opierają się nie tylko na danych o częstym występowaniu choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę, ale również na wysokim wskaźniku śmiertelności z powodu choroby wieńcowej u tych osób. Ponieważ znaczna liczba chorych umiera, zanim dotrze do szpitala, strategia opierająca się tylko na prewencji wtórnej nie będzie w stanie im pomóc. U chorych ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL pomiędzy 100 mg% (2,60 mmol/l) a 129 mg% (3,30 mmol/l), można stosować kilka strategii leczenia, takich jak ściślej kontrolowane leczenie dietetyczne, leczenie farmakologiczne przy użyciu statyn. Leczenie dietetyczne powinno być wdrażane przed rozpoczęciem farmakoterapii. Dodatkowo przy stężeniu cholesterolu frakcji HDL niższym niż 40 mg% można rozważyć włączenie leku z grupy fibratów (np. fenofibratu).

Zgodnie z wcześniejszym konsensusem ADA [7], podwyższenie stężenia triglicerydów również uznano za cel leczenia. Ponieważ zalecane stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno być poniżej 100 mg% (2,60 mmol/l) i ponieważ u wielu chorych na cukrzycę stężenie triglicerydów jest podwyższone, u znaczącej liczby osób stężenie zarówno cholesterolu frakcji LDL, jak i triglicerydów będzie podwyższone. W związku z tym liczba chorych wymagających leczenia farmakologicznego wzrośnie, podobnie jak koszty takiego leczenia. Jednakże dane z prób klinicznych dowodzą, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL powoduje zmniejszenie częstości choroby wieńcowej i, prawdopodobnie, całkowitej śmiertelności. Analizy ekonomiczne wynikające z badania 4S wskazują, że leczenie farmakologiczne może być korzystne pod względem relacji koszt-efekt, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę pośrednie koszty związane z chorobą niedokrwinną serca.

Tabela 3 przedstawia zasady leczenia dyslipidemii. Obniżenie podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL stanowi pierwszorzędowny cel leczenia far-

Tabela 3. Zasady leczenia dyslipidemii u dorosłych chorych na cukrzycę*

1. Obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL*

Leczenie z wyboru:

— inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny)

Leczenie drugiego rzutu:

— żywice wiążące kwasy żółciowe lub fibraty

2. Podwyższanie stężenia cholesterolu frakcji HDL

Modyfikacja trybu życia: redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia tytoniu

Optymalna kontrola glikemii

Kwas nikotynowy (względnie przeciwwskazany w cukrzycy), fibraty

3. Obniżanie stężenia triglicerydów

Przede wszystkim kontrola glikemii

Pochodne kwasu fibrynowego (gemfibrozyl, fenofibrat)

Statyny w dużych dawkach są umiarkowanie skuteczne u osób z hipertriglicydemią i podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL

4. Hiperlipidemia mieszana

Leczenie pierwszego rzutu:

— poprawa kontroli glikemii, duże dawki statyn

Leczenie drugiego rzutu:

— poprawa kontroli glikemii, statyny**, fibraty** (gemfibrozyl, fenofibrat)

Leczenie trzeciego rzutu:

— poprawa kontroli glikemii, żywice, fibraty

— poprawa kontroli glikemii, statyny**, pochodne kwasu nikotynowego** (wnikliwa kontrola glikemii!)

*Decyzja o leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu frakcji LDL, a dopiero później podwyższonego stężenia triglicerydów, opiera się na wynikach badań klinicznych wskazujących na bezpieczeństwo i efektywność takiego leczenia.

**Kombinacja statyn z kwasem nikotynowym, szczególnie z gemfibrozylem lub fenofibratem, stwarza ryzyko miolizy. Zalecenia dla chorych ze stężeniem triglicerydów > 400 mg% — patrz tekst.

makologicznego dyslipidemii z wielu powodów [1]. W badaniach klinicznych (4S i CARE), wskazujących na efektywność statyn w zmniejszaniu częstości choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę, stwierdzono większą redukcję ryzyka z mniejszymi przedziałami ufności niż w badaniu helsińskim z gemfibrozylem. Ocena bezpieczeństwa leczenia statynami pod względem całkowitej śmiertelności jest również korzystniejsza niż w przypadku fibratów.

Leczenie początkowe hipertriglicydemii polega na modyfikacji trybu życia obejmującej redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia alkoholu. W przypadku znacznej hipertriglicydemii (≥ 1000 mg% [11,3 mmol/l]) niezbędne jest znaczące ograniczenie tłuszczów w diecie ($< 10\%$ kalorii) (jako uzupełnienie leczenia farmakologicznego), aby zmniejszyć ryzyko zapalenia trzustki. Poprawa kontroli glikemii (obecnie

łatwiejsza dzięki nowym lekom hipoglikemizującym i częstszemu stosowaniu leczenia skojarzonego) jest skutecznie zmniejsza stężenie triglicerydów i zawsze należy doprowadzić do jej optymalizacji przed włączeniem fibratów. Po osiągnięciu optymalnej kontroli glikemii (lub przynajmniej poprawy tak dużej, jak to możliwe) lekarz może rozważyć dołączenie fibratów. Według tabeli 1 decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego jest uzależniona od oceny klinicznej (stężenie triglicerydów między 200 mg% [2,30 mmol/l] a 400 mg% [4,50 mmol/l]). Zwłaszcza przy stężeniu powyżej 400 mg% (4,50 mmol/l) należy rozważyć włączenie leczenia farmakologicznego hipertriglicerydemii. Z kolei poprawa kontroli glikemii tylko w niewielkim stopniu zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL, dlatego u chorych na cukrzycę zarówno z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL, jak i z hiperglikemią można równocześnie włączyć leczenie hipoglikemizujące i statyny. W niektórych badaniach wyższe dawki statyn są umiarkowanie skuteczne także w zmniejszaniu stężenia triglicerydów u osób ze znaczną hipertriglicerydemią (≥ 300 mg% [3,40 mmol/l]). Należy zwrócić szczególną uwagę na gemfibrozyl, którego nie powinno się stosować w monoterapii u chorych na cukrzycę z podwyższonym stężeniem triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL. Fenofibrat — ostatnio wprowadzona pochodna kwasu fibrynowego — skutecznie obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL i może być użyteczny u chorych z mieszaną hiperlipidemią. Chociaż, jak wspomniano wyżej, stężenie cholesterolu frakcji HDL to silny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę, trudno jest je zwiększyć bez interwencji farmakologicznej. Kwas

nikotynowy, którego stosowanie jest względnie przeciwwskazane u chorych na cukrzycę, oraz fibraty mogą skutecznie podnieść stężenie cholesterolu frakcji HDL. Modyfikacja trybu życia (redukcja masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej) również powodują zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL.

W niektórych przypadkach wskazane jest skojarzone leczenie hipolipemizujące. Wiele możliwości przedstawia tabela 3. Skojarzone podawanie statyn z kwasem nikotynowym, a szczególnie z gemfibrozylem lub fenofibratem, wiąże się ze znacznym ryzykiem miolizy, chociaż ryzyko klinicznie istotnej miolizy (w przeciwieństwie do podwyższonego stężenia fosfokinazy kreatyniny) wydaje się niewielkie. Jednakże ryzyko *myositis* może wzrastać w przypadku łącznego leczenia gemfibrozylem i cerivastatyną u chorych z niewydolnością nerek. Łączenie statyn z kwasem nikotynowym jest szczególnie skuteczne w leczeniu dyslipidemii towarzyszącej cukrzycy (wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL), ale może też znacznie pogorszyć wyrównanie cukrzycy. Tę kombinację leków powinno się więc stosować ze szczególną uwagą: małe dawki kwasu nikotynowego (kwas nikotynowy ≤ 2 g/d.) z częstą kontrolą stężenia glukozy we krwi.

Leki hipoglikemizujące

Krótkie podsumowanie działania dostępnych leków hipolipemizujących przedstawia tabela 4. Zwykle dostępne są 1 lub 2 leki z danej grupy, z wyjątkiem statyn, których jest więcej. Wybór statyn powinien zależeć zasadniczo od stężenia cholesterolu frakcji LDL wymagającego obniżenia w celu osiągnię-

Tabela 4. Środki farmakologiczne stosowane w leczeniu dyslipidemii u dorosłych

	Działanie na lipoproteiny			Badania kliniczne u chorych na cukrzycę
	LDL	HDL	Triglicerydy	
Leki pierwszego rzutu				
obniżające stężenie cholesterolu frakcji LDL				
— inhibitory reduktazy HMG CoA	↓↓	↔↑	↔↓	4S (symwastatyna) CARE (prawastatyna)
obniżające stężenie triglicerydów				
— pochodne kwasu fibrynowego (gemfibrozyl)	↓↔↑	↑	↓↓	<i>Helsinki Heart Study</i> (gemfibrozyl)
Leki drugiego rzutu				
obniżające stężenie cholesterolu frakcji LDL				
— żywice wiążące kwasy żółciowe		↔	↑	Brak
obniżające stężenie cholesterolu LDL i triglicerydów				
— kwas nikotynowy	↓	↑↑	↓↓	Brak

U chorych na cukrzycę dawka kwasu nikotynowego nie powinna przekraczać 2 g/d. Należy wybierać preparaty o krótkim czasie działania.

cia wartości docelowych ($< 100 \text{ mg\%}$ [$2,60 \text{ mmol/l}$]), wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL i oceny klinicznej. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że wysokie dawki statyn umiarkowanie obniżają stężenie triglicerydów (ale niekoniecznie do poziomu wywołującego wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL, co pozwala niekiedy uniknąć leczenia skojarzonego. Stosując duże dawki statyn, stężenie cholesterolu frakcji LDL można zmniejszyć do 80 mg\% ($2,05 \text{ mmol/l}$) lub nawet bardziej, ale nie ma danych na temat skutków klinicznych tak znacznego obniżenia tego stężenia. Leczenie hipertriglicydemii dużymi dawkami statyn (np. symwastatyna 80 mg lub atorwastatyna 40 lub 80 mg) powinno być ograniczone wyłącznie do przypadków podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów. Zmiany terapii powinno się wprowadzać co 4–6 tygodni na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Uwagi dotyczące leczenia dorosłych chorych na cukrzycę typu 1

U chorych na cukrzycę typu 1, u których występuje dobre wyrównanie, charakterystyczne jest zwykle prawidłowe (czasem nawet lepsze) stężenie lipoprotein. Skład lipoprotein może być nieprawidłowy, ale nie jest znany wpływ tych zaburzeń na chorobę niedokrwieną serca. Istnieje stosunkowo niewiele badań obserwacyjnych i prób klinicznych dotyczących relacji lipoprotein i choroby niedokrwiennej serca. Wydaje się jednak, że chorzy na cukrzycę typu 1, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL przekroczy wartości zalecane dla chorych na cukrzycę z typu 2 (tab. 2), powinni być również intensywnie leczeni. Poprawa wyrównania glikemii w cukrzycy typu 1 może mieć zdecydowanie większy wpływ na zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca niż w cukrzycy typu 2 (np. WESDR, *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*).

Wnioski

Intensywne leczenie dyslipidemii prawdopodobnie zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę. Celem leczenia powinno być przede wszystkim obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości zalecanych dla osób z objawami choroby niedokrwiennej serca ($\leq 100 \text{ mg\%}$ [$2,60 \text{ mmol/l}$]). Stężenie cholesterolu frakcji LDL, przy którym należy wdrażać modyfikację trybu życia, również wynosi $> 100 \text{ mg\%}$ [$2,60 \text{ mmol/l}$]. Lekami pierwszego rzutu powinny być statyny, w razie potrzeby także żywice, które pozwolą osiągnąć pożądane stężenie cholesterolu frakcji LDL.

Niestety, istnieje niewiele badań dotyczących szczególnie chorych na cukrzycę bez klinicznych ob-

jawów chorób sercowo-naczyniowych. Pomimo braku takich danych, ze względu na wysoką śmiertelność w trakcie pierwszego zawału, wskazane jest również intensywne leczenie u chorych na cukrzycę. Dla osób bez wcześniej stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca wartość docelowa stężenia cholesterolu frakcji LDL wynosi również $\leq 100 \text{ mg\%}$ ($2,60 \text{ mmol/l}$); wskazaniem do włączenia leczenia farmakologicznego jest stężenie $\geq 130 \text{ mg\%}$ ($3,35 \text{ mmol/l}$). Jednakże u osób, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL mieści się pomiędzy 100 a 129 mg\% można stosować kilka strategii leczenia. Należy do nich intensyfikacja leczenia dietetycznego i leczenie farmakologiczne przy użyciu statyny. Leczenie dietetyczne powinno być wdrażane przed rozpoczęciem farmakoterapii. Można także włączyć lek z grupy fibratów (np. fenofibrat) u osób z niskim ($< 40 \text{ mg\%}$) stężeniem cholesterolu frakcji HDL i stężeniem cholesterolu LDL pomiędzy 100 a 129 mg\% . Początkowe leczenie hipertriglicydemii polega na poprawie kontroli glikemii. Dalsze obniżenie stężenia triglicerydów można uzyskać, włączając do leczenia duże dawki statyn (u osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów) lub pochodne kwasu fibrynowego (gemfibrozyl lub fenofibrat).

PÍŚMIENICTWO

- Haffner S.M.: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178.
- American Diabetes Association: Nutrition recommendation and principles for people with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23: S43–S46.
- American Diabetes Association: Diabetes mellitus and exercise (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23: S50–S54.
- Grundy S.M., Balady G.J., Criqui M.H., Fletcher G., Greenland P., Hiratzka L.F., Houston-Miller N., Kris-Etherton P., Krumholz H.M., LaRosa J., Ockene I.S., Pearson T.A., Reed J., Smith S.C., Washington R.: When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for health-care professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation* 1997; 95: 1683–1685.
- Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: Treatment recommendations of the National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89 (supl.): 525–584.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel: Summary of the second report of the NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015–3023.
- American Diabetes Association: Detection and management of lipid disorders in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1993; 16: 828–834.
- Haffner S.M., Lehto S., Rönkämaa T., Pyörälä K., Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.