

# Ryzyko rezydualne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych na cukrzycę

Residual risk in decision-making in diabetic patients' pharmacotherapy

Artur Mamcarz, Marcin Wełnicki

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

## WPROWADZENIE

Cukrzyca (DM), a przede wszystkim DM typu 2, stanowi poważny problem zarówno w codziennej praktyce wielu lekarzy, jak i w zakresie zdrowia publicznego. W krajach rozwijających się DM typu 2 stwierdza się u ok. 8,3% populacji [1]. W skali świata choruje ok. 366 mln osób dorosłych [1]. Szacuje się, że do 2030 r. liczba ta zwiększy się do ponad 550 mln [1]. Pacjenci z DM typu 2 i chorzy na DM typu 1 powikłaną mikroalbuminurią (lub cięższym uszkodzeniem nerek), wg aktualnych wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Atherosclerosis Society* (EAS), cechują się bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [2]. Celem leczenia cukrzycy jest redukcja tego ryzyka poprzez uzyskanie docelowych wartości parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej i skutecznej redukcji ciśnienia tętniczego [3]. Doświadczenia kliniczne i badania naukowe dowodzą, że wielokierunkowe podejście do leczenia cukrzycy jest w pełni uzasadnione. Zespół metaboliczny, definiowany jako współistnienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości, implikuje akcelerację zmian miażdżycowych i przyczynia się do skokowego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego [4–7]. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego są uniwersalne dla zdecydowanej większości pacjentów — leczenie uważa się za skuteczne, jeśli pozwala uzyskać i utrzymać wartości ciśnienia tętniczego < 140/90 mm Hg [8]. Podstawowym kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej jest obecnie odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), który zawsze powinien wynosić < 8% [3]. Autorzy aktualnych wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy podkreślają jednak znaczenie indywidualizacji celów terapeutycznych z uwzględnieniem przewidywanej długości życia oraz rachunku zysków i strat leczenia hipoglikemizującego (zakres odsetka HbA<sub>1c</sub> 6,5–8%) [3]. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku można postępować liberalnie, chroniąc chorych przede wszystkim przed epizodami jatrogennej hipoglikemii i ich konsekwencjami. Paradoksalnie, mimo wyjątkowo obszernego piśmiennictwa

typu *evidence-based medicine* (EBM) dotyczącego terapii hipolipemizujących, kryteria wyrównania gospodarki lipidowej w odniesieniu do pacjentów z DM nadal pozostają dyskusyjne. W aktualnych wytycznych ESC i EAS oraz towarzystw zrzeszających diabetologów [w Polsce — Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)], jednomyślnie wskazuje się na stężenie lipidów o małej gęstości (LDL) jako pierwszorzędowy cel terapeutyczny [2, 3]. Powszechnie uznaje się również, że statyny powinny być stosowane u wszystkich pacjentów z DM typu 2, niezależnie od wyjściowego stężenia poszczególnych frakcji lipidów. Jednocześnie w wytycznych ESC/EAS zaleca się redukcję stężenia frakcji LDL do wartości < 70 mg/dl, jak w grupach bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, podczas gdy w wytycznych PTD z 2013 r. w przypadku pacjentów z DM typu 2, ale bez jawnej choroby niedokrwiennej serca, za docelowe uznano stężenie frakcji LDL < 100 mg/dl. Autorzy obu dokumentów są zgodni w kwestii docelowych wartości pozostałych frakcji lipidów [stężenie cholesterolu całkowitego < 175 mg/dl, stężenie triglicerydów (TG) < 150 mg/dl oraz stężenie frakcji lipidów o dużej gęstości (HDL) > 40 mg/dl w przypadku mężczyzn i > 50 mg/dl w przypadku kobiet] [2, 3]. Dyskusje na temat skuteczności leczenia dyslipidemii w każdej z grup ryzyka dotyczą najczęściej trudności w uzyskiwaniu docelowych stężeń frakcji LDL [9, 10]. Jednocześnie jednak wyniki badań amerykańskich wskazują, że u ok. 2/3 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub jej ekwiwalentami, u których uzyskano docelowe stężenie frakcji LDL, obserwuje się podwyższone stężenie TG lub obniżone stężenie frakcji HDL [11]. Według obserwacji Ninomiya i wsp. [12] stężenie TG > 150 mg/dl stwierdzano u połowy pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wyniki wielu badań sugerują, że w odniesieniu do pacjentów z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się uwzględniać nie tylko docelowe stężenie frakcji LDL, ale również wartości TG i frakcji HDL [13]. W tym kontekście pojęcia dyslipidemii aterogennej i ryzyka rezydualnego nabierają nowego, praktycznego znaczenia.

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Artur Mamcarz, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Solec 93, 00–382 Warszawa, e-mail: a.mamcarz@3med.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

## DYSLIPIDEMIA ATEROGENNA I RYZYKO REZYDUALNE

W klasycznym podziale zaburzeń lipidowych wyróżnia się „czystą” hipercholesterolemię, hipertriglicydemie oraz hiperlipidemię mieszaną [2]. „Czysta” hiperlipidemia charakteryzuje się wzrostem stężeń cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, zaś w przypadku hipertriglicydemii obserwuje się przede wszystkim wzrost stężenia lipoprotein bogatych w TG [chylomikronów oraz lipoprotein o bardzo małej (VLDL) i pośredniej (IDL) gęstości] [2, 13]. Z kolei hiperlipidemia mieszana stanowi połączenie pierwszych dwóch typów zaburzeń [2]. Obecnie jednak coraz częściej jest wyróżniana także dyslipidemia aterogenna [13]. Mianem tym określa się sytuację, w której podwyższonemu stężeniu TG towarzyszy obniżone stężenie frakcji HDL i obecność małych, gęstych cząsteczek LDL [9, 13]. Stężenie frakcji LDL może być prawidłowe lub nieznacznie podwyższone, zwiększa się jednak procentowy udział cząsteczek utlenionych (oxLDL), które wykazują szczególną aktywność aterogenną. Wielu autorów, w tym sygnatariusze Deklaracji Sopotckiej [9], z praktycznego punktu widzenia zaleca wyróżnianie hipercholesterolemii, dyslipidemii aterogennej i dyslipidemii mieszanej [13].

Dyslipidemia aterogenna jest jedną ze składowych zespołu metabolicznego; jest również typem zaburzeń najczęściej obserwowanych u pacjentów z DM i osób z przewlekłą chorobą nerek w początkowym stadium [4, 14, 15]. Warto przypomnieć, że wg aktualnych wytycznych pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w 3. stadium (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) są zaliczani do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Oznacza to, że niezależnie od wyjściowego stężenia frakcji LDL chorzy ci powinni przyjmować statynę oraz że celem leczenia hipolipemizującego jest u nich stężenie frakcji LDL < 70 mg/dl [2].

Specjaliści zwracają jednak uwagę, że nawet w przypadku uzyskania docelowej redukcji stężenia frakcji LDL chory pozostaje zagrożony wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zakończonych zgonem [16]. Zjawisko to określa się terminem „ryzyka rezydualnego”, najdokładniej opisanego u pacjentów z DM. Ryzyko rezydualne odnosi się do sytuacji, w której mimo skutecznego obniżenia wartości i kontroli ciśnienia tętniczego, prawidłowego wyrównania gospodarki węglowodanowej oraz skutecznej redukcji stężenia frakcji LDL utrzymuje się podwyższone ryzyko wystąpienia makronaczyniowych (zawał serca, udar mózgu) i mikronaczyniowych (nefro- i retinopatia, polineuropatia) powikłań cukrzycy [9, 13, 16–18].

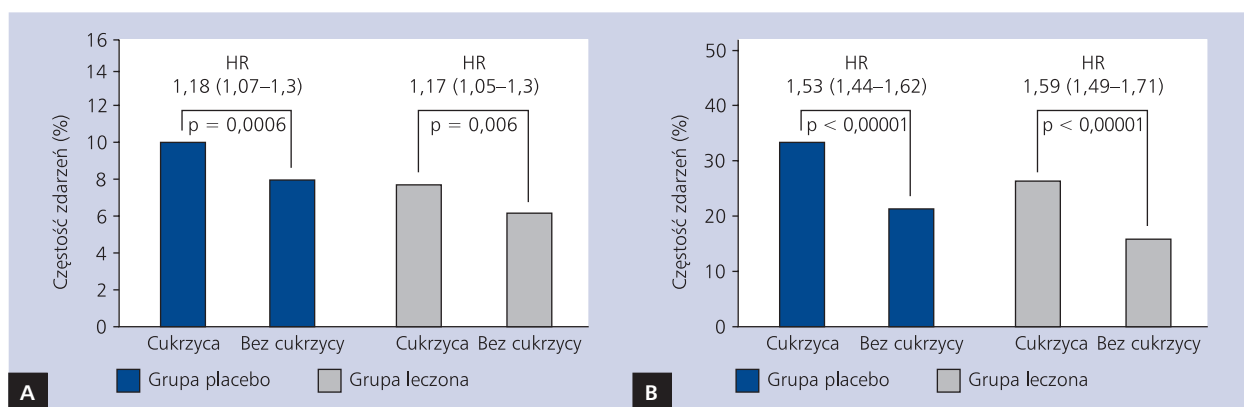
## RYZYKO REZYDUALNE W BADANIACH KLINICZNYCH

Problem ryzyka rezydualnego (resztkowego) obserwowano w wielu badaniach klinicznych dotyczących nie tylko oceny skuteczności leczenia hipolipemizującego, ale również efektów intensywnej terapii hipoglikemizującej oraz hipotensyjnej.

Wiele kontrowersji wzbudziła m.in. publikacja wyników badania ACCORD [19]. Zakwalifikowano do niego ponad 10 tys. pacjentów (średni wiek badanych 62,2 roku; 38% grupy stanowiły kobiety), losowo przydzielonych do dwóch schematów terapii hipoglikemizującej. W grupie pacjentów leczonych intensywnie za docelowy uznano odsetek HbA<sub>1c</sub> < 6%, a w grupie leczonej standardowo — wartość HbA<sub>1c</sub> w przedziale 7,0–7,9% [19]. Średnia wartość HbA<sub>1c</sub> w chwili włączenia do badania wynosiła 8,1%. Pierwszorzędkowy punkt końcowy badania zdefiniowano jako zawał serca, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [19]. Badanie przerwano po 3,5 roku z powodu wzrostu liczby zgonów stwierdzonego w grupie pacjentów leczonych intensywnie — względne ryzyko (RR) zgonu było o 22% wyższe niż w grupie leczonej standardowo [współczynnik ryzyka (HR) 1,22; 95% CI 1,01–1,46; p = 0,04] [19].

W grupie badania ACCORD, w której analizowano efekty intensywnej terapii hipoglikemizującej, nie wykazano więc, aby redukcja HbA<sub>1c</sub> do wartości < 6,0% wiązała się z poprawą rokowania pacjentów, przeciwnie — zaobserwowano nieznany wcześniej związek między intensywnym obniżaniem glikemii a wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [19]. Z kolei w badaniu ADVANCE nie wykazano, aby intensywne leczenie hipoglikemizujące istotnie wpływało na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych czy ryzyko incydentów makronaczyniowych [20]. Do badania tego zakwalifikowano ponad 10 tys. chorych na DM typu 2, których — podobnie jak w badaniu ACCORD — poddano randomizacji do grupy leczonej intensywnie (docelowy odsetek HbA<sub>1c</sub> < 6,5%) lub standardowo (HbA<sub>1c</sub> ok. 7,3%) [20]. Po 5 latach obserwacji w grupie leczonej intensywnie odnotowano redukcję ryzyka powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy (HR 0,86; 95% CI 0,77–0,97; p = 0,01), głównie ze względu na 21-procentową redukcję ryzyka wystąpienia uszkodzenia nerek (HR 0,79; 95% CI 0,66–0,93; p = 0,006) [20]. Jednocześnie jednak nie stwierdzono, aby intensywne leczenie hipoglikemizujące wpływało na ryzyko pojawienia się retinopatii. Wspólna analiza ryzyka występowania powikłań makro- i mikronaczyniowych wskazuje natomiast na korzyści płynące z intensywnego leczenia cukrzycy w postaci 10-procentowej redukcji opisanego ryzyka (HR 0,90; 95% CI 0,82–0,98; p = 0,01) [20].

W kontekście rozbieżności wyników cytowanych wyżej badań bardzo interesujące są obserwacje Koska i wsp. [21] dotyczące wpływu intensywnej terapii hipoglikemizującej na klasyczne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że mimo korzystnych zmian stężeń poszczególnych frakcji lipidów oraz wzrostu stężenia adiponektyny, intensywne leczenie hipoglikemizujące (redukcja odsetka HbA<sub>1c</sub> o 2,0% vs. redukcja o 0,7% w grupie leczonej standardowo) nie spowodowało istotnych różnic w występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych w obu grupach [21]. Jest to kolejna obserwacja kliniczna potwier-



**Rycina 1.** Porównanie efektów leczenia statynami u pacjentów cukrzycą i bez niej w prewencji pierwotnej (A) i wtórnej (B). Opracowano na podstawie [24]; HR — współczynnik ryzyka

dzająca istnienie ryzyka rezydualnego u pacjentów z DM typu 2, niezależnego od skutecznej kontroli klasycznych czynników ryzyka.

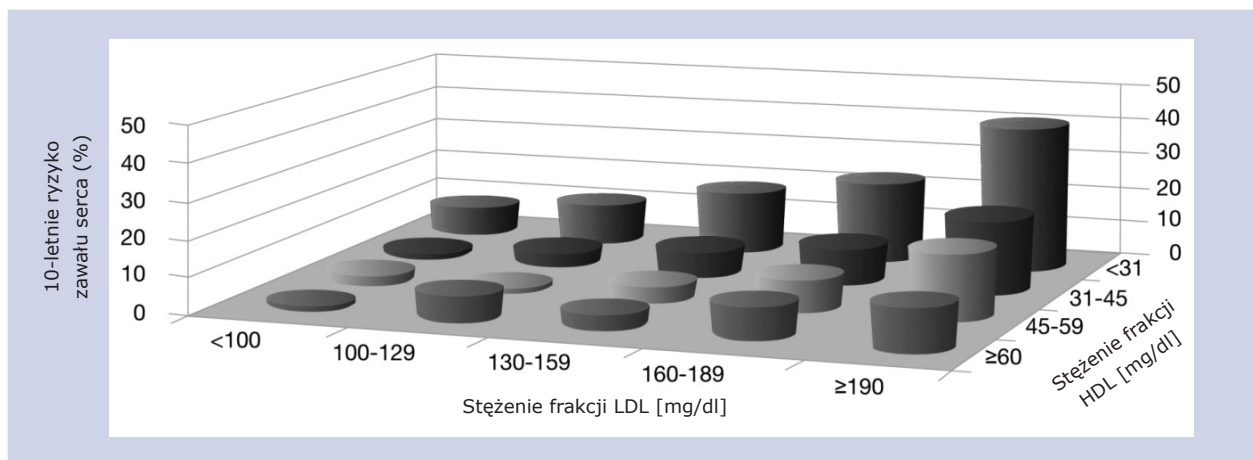
Podstawowym klasycznym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego pozostaje dyslipidemia, a przede wszystkim wysokie stężenie frakcji LDL. Metaanaliza badań, w których oceniano efekty stosowania statyn, dowiodła, że obniżenie stężenia frakcji LDL o 1,1 mmol/l wiąże się z redukcją RR wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o 23% (RR 0,77; 95% CI 0,74–0,80;  $p < 0,0001$ ), a także z 12-procentowym ograniczeniem śmiertelności ogólnej (RR 0,88; 95% CI 0,84–0,91;  $p < 0,0001$ ), 26-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zawału serca (RR 0,74; 95% CI 0,70–0,79;  $p < 0,0001$ ), 24-procentową redukcją ryzyka konieczności rewaskularyzacji wieńcowej (RR 0,76; 95% CI 0,73–0,80;  $p < 0,0001$ ) oraz 17-procentowym obniżeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu (RR 0,83; 95% CI 0,78–0,88;  $p < 0,0001$ ) [22]. Dodatkowa analiza danych zebranych przez *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*, porównująca efekty stosowania statyn w populacji chorych na cukrzycę (466 osób z DM typu 1 oraz 17 220 z DM typu 2) i bez niej (> 71 tys. pacjentów) wykazała podobne zmniejszenie śmiertelności ogólnej w obu grupach [23]. W przypadku chorych na DM stwierdzono 9-procentowe obniżenie ryzyka na 1 mmol/l redukcji stężenia frakcji LDL (RR 0,91; 95% CI 0,82–1,01;  $p = 0,02$ ); w grupie kontrolnej spadek ryzyka wynosił 13% (RR 0,87; 95% CI 0,82–0,92;  $p < 0,0001$ ) [23]. Podobnie w obu grupach zaobserwowano porównywalną, 21-procentową, redukcję ryzyka wystąpienia głównych incydentów naczyniowych (na 1 mmol/l redukcji stężenia LDL) [23].

Stosowanie statyn u chorych na DM jest więc w pełni uzasadnione, ale jednocześnie cukrzyca może negatywnie wpływać na kliniczne efekty leczenia dyslipidemii. Wskazują na to wyniki metaanalizy 12 badań przeprowadzonej przez Costa i wsp. [24]. Rezultaty te można przedstawić dwojako. Podstawowym wnioskiem badaczy było stwierdzenie, że

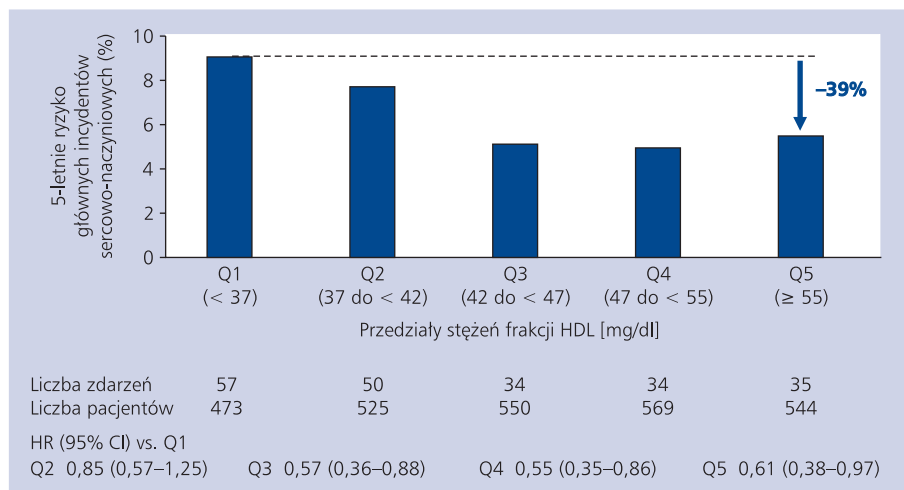
chorzy na DM typu 2 są beneficjentami stosowania statyn przynajmniej w takim stopniu, jak pacjenci bez DM. W grupach prewencji pierwotnej stosowanie statyn wiązało się z 21-procentową (95% CI 11–30%;  $p < 0,0001$ ) redukcją ryzyka wystąpienia głównych incydentów wieńcowych u chorych na DM i z 23-procentową redukcją tego ryzyka u pacjentów bez DM (95% CI 12–33%;  $p = 0,0003$ ) [24]. Przy ocenie efektów prewencji wtórnej zaobserwowano 21-procentową (95% CI 10–31%;  $p = 0,0005$ ) i 23-procentową (95% CI 19–26%;  $p \leq 0,00001$ ) redukcję ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych w grupach, odpowiednio, z DM typu 2 i bez DM [24]. Odwracając kierunek wnioskowania, można jednak również powiedzieć, że współistnienie DM typu 2 implikowało wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe zarówno w grupie prewencji pierwotnej (HR 1,17; 95% CI 1,05–1,3;  $p = 0,006$ ), jak i wtórnej (HR 1,59; 95% CI 1,49–1,71;  $p < 0,00001$ ) w porównaniu z osobami bez DM mimo stosowania leków hipolipemizujących. Wyniki analizy przedstawiono na rycinie 1 [24].

Istnieją również badania kliniczne bezpośrednio wskazujące na kluczowe znaczenie stężenia TG i/lub stężenia frakcji HDL w kształtowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie do stężenia frakcji LDL. W badaniu PROVE-IT TIMI-22 Miller i wsp. [25] zaobserwowali, że niskie stężenie TG (< 150 mg/dl) stanowi niezależny czynnik pozytywny rokowniczo. Ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (prewencja wtórna, pacjenci po ostrym zespole wieńcowym) było niższe o 27% w populacji osób ze stężeniem TG < 150 mg/dl (HR 0,73; 95% CI 0,62–0,87;  $p < 0,001$ ) w analizie wieloczynnikowej [25]. W tym samym badaniu stwierdzono, że hipertriglicerydemia (TG > 200 mg/dl), niezależnie od skuteczności dużych dawek statyny w redukcji stężenia frakcji LDL do wartości < 70 mg/dl, jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (RR 1,56; 95% CI 1,28–1,89;  $p = 0,001$ ) [25].

Analiza wyników badania PROCAM przeprowadzona przez Assmanna [26] wskazuje z kolei na odwrotną zależność



**Rycina 2.** Niskie stężenie frakcji lipidów o dużej gęstości (HDL) jako niezależny od stężenia frakcji lipidów o małej gęstości (LDL) czynnik ryzyka wystąpienia zawału serca. Opracowano na podstawie [26]

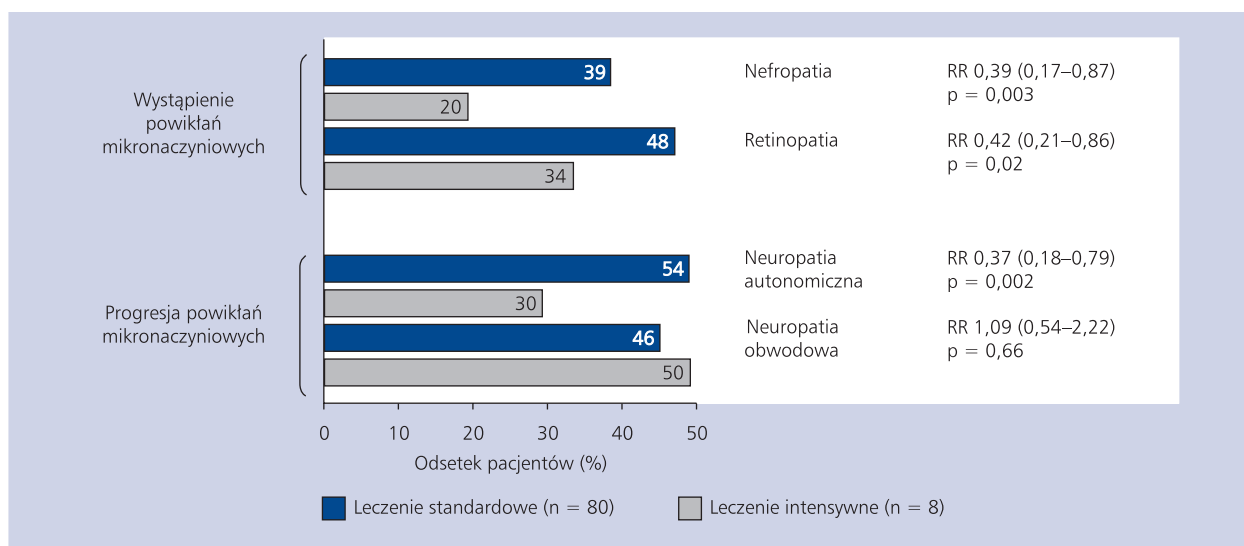


**Rycina 3.** Wyniki badania TNT dla poszczególnych kwartyli stężeń frakcji lipidów o dużej gęstości (HDL). Opracowano na podstawie [27]; HR — współczynnik ryzyka; CI — przedział ufności

między stężeniem frakcji HDL a ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezwiązaną ze stężeniem frakcji LDL (ryc. 2). Analiza *post hoc* wyników badania TNT przeprowadzona przez Bartera i wsp. [27] potwierdza tę zależność. Wśród pacjentów skutecznie leczonych statyną, u których uzyskano stężenie frakcji LDL < 70 mg/dl, osoby z wysokim stężeniem frakcji HDL (> 55 mg/dl) cechowało o 39% niższe ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych niż pacjentów ze stężeniem frakcji HDL < 39 mg/dl (HR 0,61; 95% CI 0,38–0,97). Wyniki badania TNT przedstawiono na rycinie 3 [26].

Podobnie jak w przypadku powikłań makronaczyniowych, stosowane powszechnie metody leczenia również mają ograniczoną skuteczność w redukcji ryzyka powikłań mikronaczyniowych DM typu 2. W badaniu UKPDS intensywne leczenie hipotensyjne pozwoliło na istotną redukcję ryzyka utraty wzroku (o ok. 49% vs. grupa kontrolna), a zmniejszenie

odsetka HbA<sub>1c</sub> o 1% wiązało się z istotną redukcją o ok. 39% ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (retinopatia wymagająca fotokoagulacji, krwotoki do ciała szklanego, uszkodzenie nerek) [28]. Jednocześnie w nowszych badaniach nie potwierdzono wpływu intensywnego leczenia cukrzycy na redukcję ryzyka powikłań mikronaczyniowych [20]. W badaniu ADVANCE stwierdzono, co prawda, 21-procentową względną redukcję ryzyka wystąpienia nefropatii w grupie pacjentów leczonych intensywnie, ale nie zaobserwowano jakiegokolwiek wpływu tego leczenia na ryzyko retinopatii [20]. W aktualnych wytycznych dotyczących terapii nadciśnienia tętniczego nie zaleca się bardziej restrykcyjnych niż w przypadku populacji ogólnej docelowych wartości ciśnienia tętniczego [8]. Uważa się, że nefroprotektoryjne działanie niektórych leków stosowanych w terapii nadciśnienia (np. sartanów i antagonistów konwertazy angiotensyny)



Rycina 4. Wyniki badania STENO-2. Opracowano na podstawie [33, 34]; RR — ryzyko względne

ma charakter pozahipertensyjny [8]. Są jednak również takie badania, jak np. DIRECT-Protect-2 z kandesartanem, w których nie wykazano ewidentnego wpływu leczenia na ryzyko wystąpienia i/lub progresji retinopatii cukrzycowej (różnice na granicy istotności statystycznej) [29].

Warto podkreślić, że ryzyko wystąpienia cukrzycowej choroby oczu jest wyższe u pacjentów z dyslipidemią aterogenną, a stężenie TG uznaje się za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia retinopatii proliferacyjnej [30, 31]. Z kolei wg innych autorów ryzyko makulopatii u chorych na cukrzycę koreluje dodatnio ze stężeniem TG oraz ujemnie ze stężeniem frakcji HDL [32]. Biorąc pod uwagę fakt, że u blisko co 5. chorego na DM w ciągu 15 lat rozwija się cukrzycowa choroba oczu, związek ten wydaje się szczególnie istotny [30]. Warto wreszcie przypomnieć, że u niemal połowy pacjentów z DM typu 2 z czasem stwierdza się przewlekłą chorobę nerek. Wykazano dodatnią korelację między ryzykiem wystąpienia nefropatii i nasileniem mikroalbuminurii a obecnością dyslipidemii aterogenicznej, zwłaszcza z wysokim stężeniem TG [30].

W badaniach obserwacyjnych (STENO-2) dowiedziono jednocześnie, że stosowanie statyn i modyfikacji stylu życia u chorych na DM typu 2 może mieć ograniczony wpływ na ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych [33, 34]. W 13-letniej obserwacji pacjentów z DM leczonych standardowo lub intensywnie (w tym statyną i za pomocą aktywnej modyfikacji stylu życia) progresję retinopatii i neuropatii obwodowej stwierdzano u ok. 50% badanych, natomiast u blisko 25% w okresie obserwacji wystąpiła nefropatia [33, 34]. Jednocześnie należy podkreślić, że intensywne leczenie cukrzycy, uwzględniające wielokierunkową farmakoterapię, wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (HR 0,47; 95% CI 0,24–0,73), nefropatii (HR 0,39; 95% CI 0,17–0,87), retinopatii (HR

0,42; 95% CI 0,21–0,86) oraz neuropatii (HR 0,37; 95% CI 0,18–0,79) (ryc. 4) [33, 34].

Nowych informacji, które istotnie wpłynęły na kształt aktualnych zaleceń dotyczących leczenia dyslipidemii u pacjentów z DM typu 2, dostarczyły wyniki badań ACCORD Lipid oraz FIELD [35–37].

#### WPLYW FIBRATÓW NA RYZYKO REZYDUALNE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

Badanie FIELD dotyczyło ponad 9 tys. pacjentów z DM typu 2 (7664 bez rozpoznanej wcześniej choroby układu sercowo-naczyniowego, prewencja pierwotna) z dyslipidemią lub bez niej, u których oceniano skuteczność stosowania fenofibratu w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [36]. Pierwszorzędowy punkt badania zdefiniowano jako zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem [36]. Z założenia do badania kwalifikowano pacjentów niepoddanych wcześniej leczeniu hipolipemizującemu, które jednak można było wdrożyć po randomizacji. Grupa aktywnie leczona otrzymywała 200 mg fenofibratu, a grupa kontrolna — placebo. Cechy dyslipidemii aterogenicznej w chwili włączenia do badania stwierdzono u 38% pacjentów [36]. Zaobserwowana 11-procentowa redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego badania w grupie stosującej fenofibrat nie była, co prawda, istotna statystycznie, ale odnotowano znamienne statystycznie 24-procentowe zmniejszenie RR wystąpienia zawału serca i istotne, o 11%, obniżenie ryzyka wystąpienia wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych (HR 0,89; 95% CI 0,89–0,99; p = 0,035) [36].

Korzyści związane ze stosowaniem fenofibratu były szczególnie wyraźne w subpopulacji pacjentów z dyslipidemią aterogenną, w której redukcja ryzyka wystąpienia wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych wynosiła 27% (p = 0,005) [36].

Dodatkowe analizy dotyczące powikłań mikronaczyniowych wykazały jednocześnie, że stosowanie fenofibratu zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania laseroterapii z powodu retinopatii cukrzycowej, obniża ryzyko konieczności amputacji kończyn z powodu powikłań cukrzycowych oraz hamuje progresję mikroalbuminurii do bardziej zaawansowanych stadiów przewlekłej choroby nerek [36, 37].

W trakcie badania ACCORD *Lipid* porównywano natomiast efekty kliniczne monoterapii statyną (simwastatyną) i politerapii hipolipemizującej statyną i fenofibratem u chorych na DM typu 2 [35]. Do badania włączono w sumie 5518 pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem [35]. W analizie prospektywnej uwzględniono podział pacjentów na podgrupy zależnie od profilu zaburzeń lipidowych, a dodatkowo analizowano wpływ leczenia na ryzyko powikłań mikronaczyniowych — nefropatię i retinopatię [35].

W populacji ogólnej badania ACCORD *Lipid* nie zaobserwowano różnic w zakresie występowania złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego badania ani poszczególnych punktów drugorzędowych (m.in. śmiertelności całkowitej, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zastoinowej niewydolności serca). Jednocześnie jednak, podobnie jak w badaniu FIELD, stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia mikroalbuminurii w grupie otrzymującej statynę i fenofibrat [35].

Wreszcie, analiza wyników pierwotnie wyróżnionych podgrup wykazała, że stosowanie terapii skojarzonej w populacji pacjentów z DM i dyslipidemią aterogenną (w badaniu ACCORD *Lipid* zdefiniowaną jako stężenia TG  $\geq$  204 mg/dl i frakcji HDL  $\leq$  34 mg/dl) wiąże się z 31-procentową redukcją RR wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego [35]. Komentatorzy interpretują ten efekt leczenia jako konsekwencję obniżenia ryzyka rezydualnego. Wyniki badań FIELD oraz ACCORD *Lipid* potwierdzają słuszność aktualnych wytycznych dotyczących postępowania w odniesieniu do pacjentów z DM typu 2 i dyslipidemią aterogenną [2, 3, 9, 13].

### WSKAZANIA DO LECZENIA SKOJARZONEGO DYSLIPIDEMII ATEROGENNEJ

Problem dyslipidemii aterogennej i ryzyka rezydualnego krystalizuje się w międzynarodowych wytycznych już od lat. W 2004 r. autorzy *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) uznawali fibraty za „pomocne” w leczeniu pacjentów z wysokim stężeniem TG i niskim stężeniem frakcji HDL, zwłaszcza w połączeniu ze statynami [38]. Trzy lata później w wytycznych *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)/ESC zasugerowano, aby u pacjentów z DM i stężeniem TG  $>$  177 mg/dl, po uzyskaniu docelowego stężenia frakcji LDL, rozważyć wdrożenie terapii skojarzonej statyną i ezetimibem, fibratem lub kwasem nikotynowym [39]. W 2009 r. w brytyjskich wy-

tycznych NICE (NICE *Clinical Guideline*) [40] dostrzeżono już wyraźnie problem pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których utrzymuje się podwyższone stężenie TG (wg NICE w przedziale 2,3–4,5 mmol/l) i zalecono rozważenie wdrożenia fibratów u tych chorych. Wreszcie, aktualne zalecenia dotyczące terapii dyslipidemii oraz wytyczne PTD są zgodne co do faktu, że zastosowanie terapii skojarzonej (statyna + fibrat) u pacjentów z DM typu 2 i dyslipidemią aterogenną (przy stężeniach TG  $>$  200 mg/dl i frakcji HDL  $<$  34 mg/dl) wiąże się z dodatkową redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego [2, 3, 9, 13].

### PODSUMOWANIE

Leczenie chorych na DM zawsze jest dużym wyzwaniem dla lekarza — nie tylko w kontekście skutecznej kontroli glikemii, ale również skutecznego monitorowania wartości ciśnienia tętniczego, zmniejszenia masy ciała czy mobilizacji do przestrzegania zaleceń dietetycznych. Cukrzyca wymaga holistycznego podejścia do pacjenta, zarówno w kwestii planowania badań kontrolnych mających na celu monitorowanie rozwijających się lub już istniejących powikłań makro- i mikronaczyniowych, jak i planowania schematu farmakoterapii oraz odpowiedniego podejścia psychologicznego, które zwiększy szansę przestrzegania przez chorego zaleceń terapeutycznych. Podstawowym celem leczenia jest oczywiście redukcja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego, wyrównanie gospodarki węglowodanowej i lipidowej pozwalają zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz istotnych incydentów naczyniowych. Dla pacjenta często równie ważne, jeśli nie ważniejsze, będzie jednak skuteczne zapobieganie powikłaniom mikronaczyniowym — retinopatii i polineuropatii, które istotnie obniżają jakość ich życia. Uświadomienie sobie tych klinicznych zależności pozwala przenieść dyskusję dotyczącą politerapii dyslipidemii aterogennej oraz ryzyka rezydualnego ze świata statystyki, świata liczb, do realiów codziennej praktyki lekarskiej.

Istnieją konkretne wskazania do zastosowania politerapii zaburzeń lipidowych, której skuteczność udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Pacjent z DM i dyslipidemią aterogenną ma przynajmniej potencjalne wskazania do włączenia fibratu. Oczywiście każdą sytuację kliniczną należy rozpatrywać indywidualnie, co wyraźnie podkreślają autorzy wszystkich standardów, ale jednocześnie warto pamiętać, że podwyższone stężenie TG może się wiązać ze złą kontrolą glikemii, nadużywaniem alkoholu czy po prostu złym przygotowaniem do badania (przed wykonaniem lipidogramu pacjent powinien pozostawać na czczo przez 12 h).

Uwzględniając niedawno opublikowane wyniki badania przeprowadzonego przez Martina i wsp. [41], dotyczącego błędów w szacowaniu stężenia frakcji LDL na podstawie wzoru Friedewalda, należy podkreślić jeszcze jedną, bagatelizowaną na co dzień, niekorzystną rolę TG. Ich wysokie

stężenie może fałszować wyniki lipidogramu. Martin i wsp. [41] dowodzą, że nawet u 39% osób, u których stężenie TG mieści się w zakresie 150–199 mg/dl, oraz u ok. 60% pacjentów, u których stężenie to wynosi 200–399 mg/dl, stężenie frakcji LDL w rzeczywistości wynosi > 70 mg/dl, mimo że metody automatyczne wskazują na prawidłowe wartości tej frakcji lipidów.

**Deklaracja konfliktu interesów w zakresie honorariów wykładowych, udziałów w gremiach doradczych: AM — Abbott.**

### Piśmiennictwo

- International Diabetes Federation. Informacje na temat aktualnych danych dotyczących epidemiologii cukrzycy. <http://www.idf.org/>
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetol Klin*, 2012; 1: supl. A.
- Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009; 120: 1640–1645.
- Zdrojewski T, Babińska Z, Bandosz P et al. Związek nadwagi i otyłości podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku (NATPOL II, NATPOL III). *Med Metabol*, 2002; 6, 32 (suppl.).
- Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M et al. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol Pol*, 2005; 63: (supl. 4).
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
- Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K et al. eds. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 15: 55–82.
- Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka. *Choroby Serca i Naczyń*, 2011; 8: 1–4.
- Sliz D, Mamcarz A, Filipiak KJ et al. 3ST-POL trial: standards of statin use in Poland in the context of the European Society of Cardiology guidelines. *Pol Arch Med Wewn*, 2010; 120: 328–333.
- Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P et al. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 1499–1501.
- Ninomiya JK, L'Italiani G, Criqui MH et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 2004; 109: 42–46.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. 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.
- Shoji T, Abe T, Matsuo H et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2012; 19: 299–315.
- Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med*, 2004; 19: 1045–1052.
- Czarnecka D, Klima Ł. Ryzyko rezydualne w schorzeniach sercowo-naczyniowych. *Przew Lek*, 2009; 3: 70–76.
- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2008; 102 (supl. 10A): 1K–34K.
- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al.; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vas Dis Res*, 2008; 5: 319–335.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545–2559.
- ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560–2572.
- Koska J, Saremi A, Bahn G et al.; for the Veterans Affairs Diabetes Trial Investigators. The Effect of Intensive Glucose Lowering on Lipoprotein Particle Profiles and Inflammatory Markers in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*, 2013 Mar 27 [Epub ahead of print].
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366: 1267–1278.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. 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.
- Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*, 2006; 332: 1115–1124.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 724–730.
- Assmann G. Dyslipidaemia and global cardiovascular risk: clinical issues. *Eur Heart J Suppl*, 2006; 8 (supl. F): F40–F46.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al.; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1301–1310.
- Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J*, 1998; 317: 713–720.
- Sjølie AK, Klein R, Porta M et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1395–1393.
- Jenkins AJ, Rowley KG, Lyons TJ et al. Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr Pharm Des*, 2004; 10: 3395–3418.
- Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998; 39: 233–252.
- Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45: 910–918.

33. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 383–393.
34. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
35. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1563–1574.
36. Keech A, Simes RJ, Barter P et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1849–1861.
37. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al.; FIELD Study Investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 1687–1697.
38. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004; 110: 227–239.
39. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007; 28: 88–136.
40. NICE Clinical Guideline. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>.
41. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB et al. Friedewald estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*, 2013 Mar 20. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.079 [Epub ahead of print].