

# Znaczenie stężenia triglicerydów w codziennej praktyce – o czym warto pamiętać?

The importance of elevated triglycerides levels in everyday clinical practice  
– what is worth remembering?

dr hab. n. med. Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski, FESC

## WPROWADZENIE

Myśląc o dyslipidemii, w codziennej praktyce klinicznej skupiamy się przede wszystkim na zaburzeniach stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), niesłusznie pomijając takie parametry, jak stężenie triglicerydów czy cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*). Rzeczywiście, według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych stężenie LDL-C jest parametrem, który w największym stopniu świadczy o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, a także stanowi podstawę do ustalenia celów terapeutycznych i monitorowania skuteczności leczenia dyslipidemii. Niemniej jednak ostatnie badania wskazują, że niezależnie od kontroli stężenia LDL-C również stężenie triglicerydów odgrywa istotną rolę w stratyfikacji ryzyka pacjentów.

Według obowiązującej obecnie klasyfikacji wyróżnia się dwa typy dyslipidemii związane z występowaniem podwyższonego stężenia triglicerydów:

- aterogenną dyslipidemię – czyli współistnienie zwiększonego stężenia triglicerydów  $\geq 150$  mg/dl (1,7 mmol/l), niskiego stężenia HDL-C  $< 40$  mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i  $< 45$  mmol/dl (1,2 mmol/l) u kobiet oraz nieprawidłowych cząstek LDL, tzw. małych gęstych LDL

- hipertriglicydemię – różnego stopnia zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, poczynając od wartości  $> 150$  mg/dl (1,7 mmol/l), przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C [1].

Powyższe definicje zaczerpnięto z II Deklaracji Sopotkiej, najnowszego polskiego dokumentu odnoszącego się do problemów diagnostyki i leczenia dyslipidemii właściwych dla naszych realiów epidemiologicznych i zdrowotnych [1]. Zarówno ten dokument, jak i nadrzędne w stosunku do niego wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zwracają uwagę na znaczenie stężenia triglicerydów w ocenie rokowania pacjentów [2]. Kolejne wytyczne odnoszące się do zasad leczenia dyslipidemii, opracowane przez Towarzystwo Endokrynologiczne (*Endocrine Society*), uzupełniają definicję triglicydemii o jej podział na stadia zaawansowania, które przedstawiono w tabeli 1 [3].

## WPŁYW TRIGLICERYDÓW NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Przez lata poglądy na temat prognostycznego wpływu triglicerydów na ryzyko sercowo-naczyniowe ulegały zmianom, a wyniki wielu badań przynosiły wykluczające się wzajemnie wnioski. W pewnej mierze było to spowodowane

**Tabela 1.** Podział kliniczny hipertriglicydemii według kryteriów Towarzystwa Endokrynologicznego [3].

Klasyfikacja	Stężenie triglicerydów w surowicy na czczo	
	mg/dl	mmol/l
Norma	< 150	< 1,7
Łagodna hipertriglicydemia	150–199	1,7–2,3
Umiarkowana hipertriglicydemia	200–999	2,3–11,2
Ciężka hipertriglicydemia	1000–1999	11,2–22,4
Bardzo ciężka hipertriglicydemia	≥ 2000	≥ 22,4

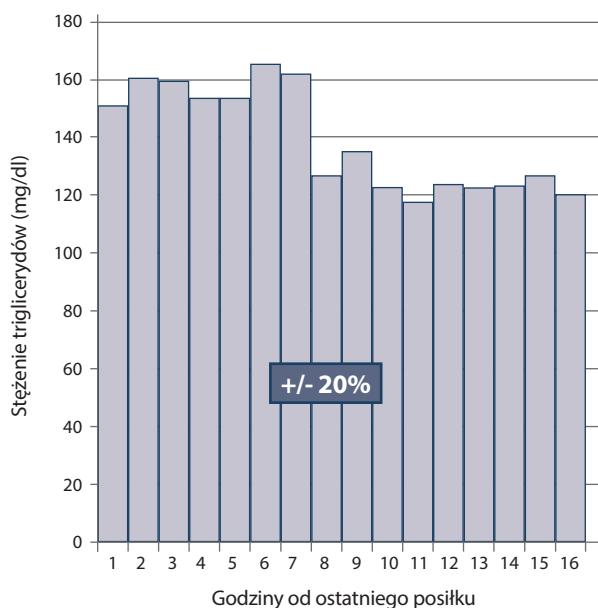
wane różnymi protokołami oceny stężenia triglicerydów. Wykazano, że ich poziom w stopniu znacznie większym niż stężenie LDL-C czy HDL-C zależy od czasu, jaki upłynął od ostatniego posiłku. Wahania stężenia triglicerydów po spożyciu jednego posiłku o umiarkowanej kaloryczności mogą wynosić nawet 20% (ryc. 1) [4]. Dlatego też ocena ich stężenia w surowicy powinna być wykonywana po blisko 8–12 godzinach od ostatniego posiłku. W zależności od momentu pomiaru wykazywano różny wpływ triglicerydów na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Ostatnie prospektywne badania wskazują, że stężenie triglicerydów nieoceniane na czczo może mieć większą wartość prognostyczną [5–8]. Wiąże się to z występowaniem poposiłkowej lipemii, która może być bezpośrednim wykładnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu *Copenhagen City Heart Study*, którym objęto 7587 kobiet oraz 6394 mężczyzn w wieku od 20 do 93 lat

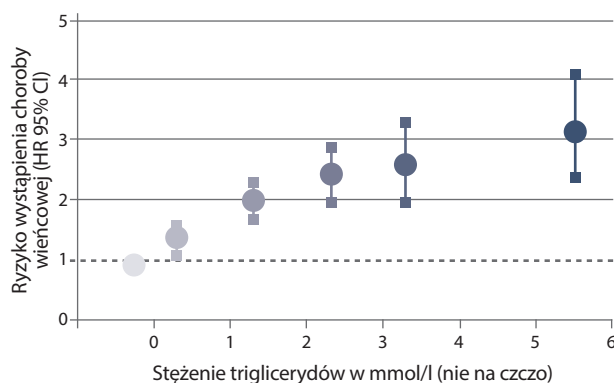
(obserwacja trwała średnio 26 lat), analizowano wpływ stężenia triglicerydów nieocenianego na czczo na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [5]. Po włączeniu do modeli oceny czynników ryzyka zmiennych takich jak: wiek, stężenie cholesterolu całkowitego, wskaźnik masy ciała czy występowanie nadciśnienia tętniczego, odnotowano, że wzrost stężenia triglicerydów łączy się ze zwiększeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Za wartość bazową, względem której oceniano ryzyko, przyjęto < 89 mg/dl (< 1,0 mmol/l). Wykazano, że jej przekroczenie wiąże się ze wzrostem ryzyka (u mężczyzn):

- zawału serca o 40–240%
- choroby niedokrwiennej serca o 10–50%
- całkowitego ryzyka zgonu o 20–80%.

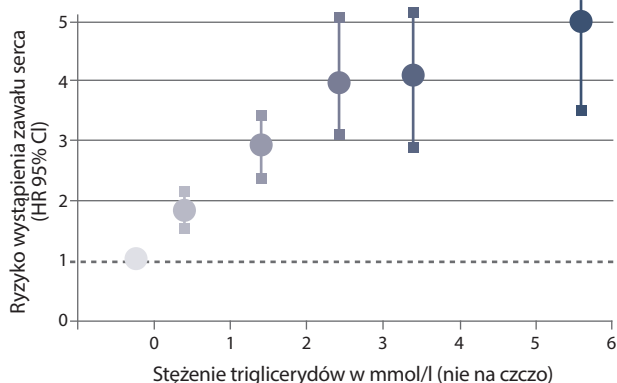
To, jaki wpływ na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych mają poszczególne stężenia triglicerydów, przedstawiono na rycinach 2 i 3 [5].

**Rycina 1.** Związek między stężeniem triglicerydów w surowicy a czasem, jaki upłynął od ostatniego posiłku.

Podobnych danych dostarczyło badanie *Women's Health Study*, w którym poddano obserwacji 26 509 kobiet w wieku > 45 lat [6]. U 20 118 kobiet stężenie triglicerydów mierzono na czczo. U pozostałych pomiary nie były

**Rycina 2.** Wpływ stężenia triglicerydów w surowicy nieocenianego na czczo na ryzyko choroby wieńcowej w obserwacji długoterminowej [5].

**Rycina 3.** Wpływ stężenia triglicerydów w surowicy nieocznianego na czczo na ryzyko zawału serca w obserwacji długoterminowej [5].



wykonywane na czczo. Podczas trwającego średnio 11,4 roku okresu obserwacji wykazano pewien związek stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z ryzykiem przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych. Jednak to pomiary przeprowadzone w drugiej grupie wykazały, że wzrost stężenia triglicerydów powyżej arbitralnie przyjętej wartości 104 mg/dl wiązał się ze wzrostem ryzyka incydentów wieńcowych o 44–98%.

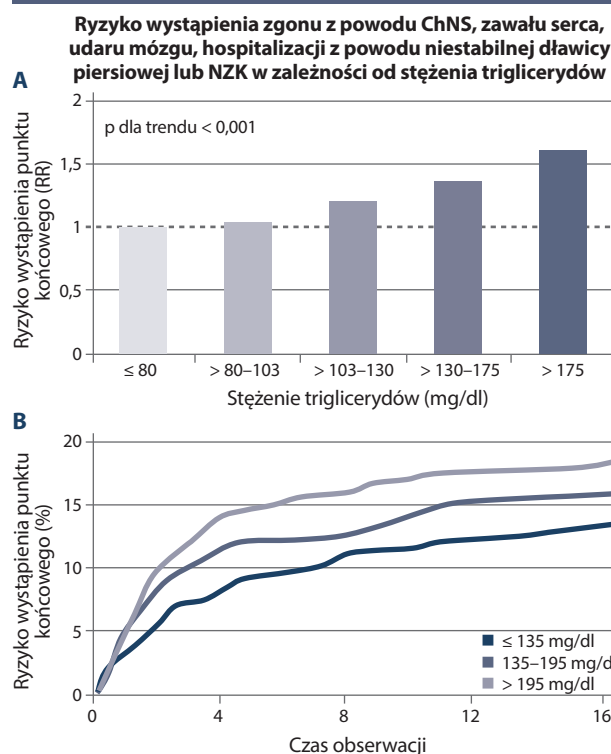
Mimo to w codziennej praktyce klinicznej w większości przypadków posługujemy się stężeniem triglicerydów mierzonym na czczo. Nie należy odnosić mylnego wrażenia, że nie mają one wartości predykcyjnej i nie są przydatne klinicznie. Jak napisano powyżej, w przypadku pomiarów na czczo stężenie triglicerydów może być niższe nawet o blisko 20% niż podczas pomiarów wykonywanych po posiłku. Przyjrzyjmy się zatem wartościom odcięcia stężeń prawidłowych w dwóch cytowanych wyżej badaniach. Wynosiły one: w pierwszym badaniu < 89 mg/dl, w drugim < 104 mg/dl. Oznacza to, że w tych przypadkach stężenia na czczo mogły wynosić odpowiednio < 71 mg/dl i < 83 mg/dl, a więc znacznie mniej niż wskazują kryteria rozpoznania hipertriglicydemii. Okazuje się jednak, że już u pacjentów ze stężeniami triglicerydów przekraczającymi te wartości możemy się doszukiwać podwyższonego ryzyka przyszłych niekorzystnych incydentów.

Powyższe obserwacje potwierdzono w jednym z ostatnich badań Schwartza i wsp. [9]. Włączono do niego populacje dwóch badań klinicznych: dal-OUTCOMES (*Dalcetrapib in Stable Coronary Heart Disease Patients With Recent Acute Coronary Syndrome*) – 15 871 pacjentów i MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with*

*Acute Cholesterol Lowering*) – 3086 pacjentów. W pierwszym z nich 97% uczestników leczono statyną, w drugim badani przyjmowali wysokie dawki atorwastatyny. Obie populacje obejmowały wyłącznie pacjentów ze świeżym zawałem serca, a więc z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – w tym przypadku cele leczenia dyslipidemii opierają się na prawidłowej kontroli stężenia LDL-C i dążeniu do osiągnięcia wartości < 70 mg/dl. U pacjentów stężenie triglicerydów mierzone na czczo. Wykazano, że nawet w populacji osiągającej docelowe wartości stężenia LDL-C wzrost stężenia triglicerydów wiązał się z podwyższonym ryzykiem zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, udaru mózgu, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub nagłego zatrzymania krążenia.

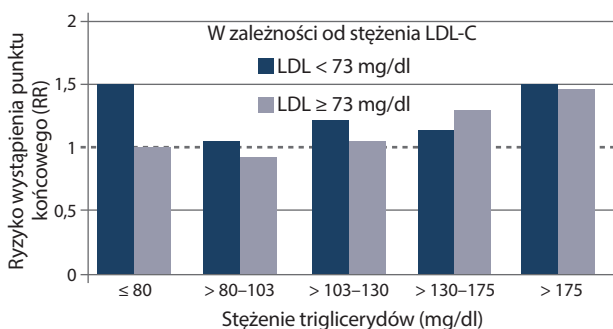
Na rycinie 4 (A i B) przedstawiono, jaki wpływ na ryzyko wystąpienia pierwotnych złożonego punktu końcowego mają różne stężenia triglicerydów. Można zauważyć, że im wyższe stężenie, tym większe ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego. Natomiast na rycinie 5 pokazano, że niezależnie od tego, jakie jest stężenie LDL-C, wpływ samych triglicerydów na rokowanie pozostaje istotny.

**Rycina 4.** Związek stężenia triglicerydów z wystąpieniem pierwotnego złożonego punktu końcowego u pacjentów po świeżym zawałe serca leczonych statyną.



ChNS – choroba niedokrwienne serca; NZK – nagłe zatrzymanie krążenia.

**Rycina 5.** Związek stężenia triglicerydów z wystąpieniem pierwotnego złożonego punktu końcowego u pacjentów po świeżym zawale serca leczonych statyną, w zależności od osiągnięcia docelowych stężeń LDL-C.



ChNS – choroba niedokrwienna serca; NZK – nagłe zatrzymanie krążenia.

## PRZYCZYNY NIEKORZYSTNEGO WPŁYWU TRIGLICERYDÓW NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Hipertriglicydemia może być spowodowana wieloma czynnikami, które wymieniono w tabeli 2. W części przypadków za jej występowanie odpowiadają zaburzenia genetyczne, ale u znacznego odsetka pacjentów jest spowodowana nieprawidłowym stylem życia.

Niezależnie od przyczyny podwyższone stężenie triglicerydów niekorzystnie wpływa na układ sercowo-naczyniowy. Triglicerydy i sam cholesterol transportowane są w organizmie przez lipoproteiny LDL, HDL, chylomikrony etc. One wszystkie zawierają zarówno cholesterol, jak i triglicerydy, ale w różnych stosunkach. Wydaje się, że to

nie triglicerydy *per se* uszkadzają śródbłonek naczyniowy i powodują powstawanie komórek piankowatych, ale raczej rodzaj lipoprotein związanych z ich transportem (tzw. remnanty). Ułatwiają one przenikanie dużych ilości LDL-C do blaszki miażdżycowej przez promowanie lokalnego uszkodzenia tkanek oraz odpowiedzi zapalnej. Przyczynia się to do uszkodzenia śródbłonka naczyń i powstawania miażdżycy [10].

## METODY SKUTECZNEGO REDUKOWANIA STĘŻENIA TRIGLICERYDÓW

Tak jak w przypadku innych zaburzeń gospodarki lipidowej, również u pacjentów z podwyższonym stężeniem triglicerydów istotną rolę odgrywa modyfikacja stylu życia. Udowodniono, że największy wpływ na normalizację stężenia triglicerydów ma redukcja masy ciała, a także zmniejszenie spożycia alkoholu oraz cukrów prostych i disacharydów [2]. W farmakoterapii najlepsze efekty przynosi zastosowanie fibratów. W II Deklaracji Sopotkiej wprowadzono odnośnie do tego zagadnienia następujący zapis: „W leczeniu chorych z dyslipidemią aterogenną lub hipertriglicydemią zastosowanie mają fibraty, spośród których preferowany jest, obdarzony najmniejszym potencjałem interakcji w przypadku skojarzenia ze statyną, fenofibrat”.

Mechanizm działania fenofibratu i jego wpływ na poszczególne frakcje lipoprotein został przedstawiony na

**Tabela 2.** Przyczyny występowania podwyższonych stężeń triglicerydów w osoczu.

### Pierwotna hipertriglicydemia

- Mieszana rodzinna hiperlipidemia
- Rodzinna hipertriglicydemia
- Rodzinna dysbetalipoproteinemia
- Rodzinna chylomikronemia i pochodne

### Zespoły podatności genetycznej

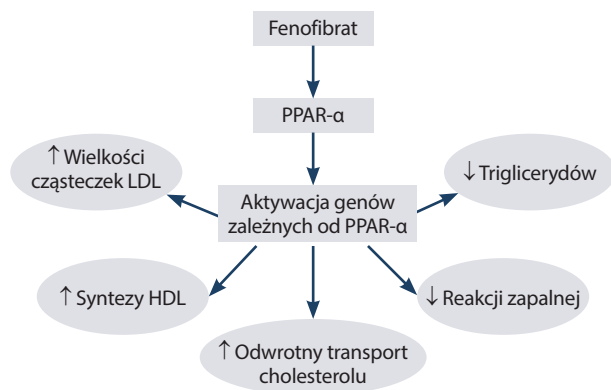
- Zespół metaboliczny
- Leczona cukrzyca typu 2

### Wtórna hipertriglicydemia

- Nadmierne spożycie alkoholu
- Nieleczona cukrzyca
- Schorzenia endokrynologiczne
- Choroby nerek
- Choroby wątroby
- Cięża
- Choroby autoimmunologiczne
- Leki: tiazidy, β-adrenolityki, estrogeny, izotretynoina, glikokortykosteroidy, żywice jonowymiennie, leki antyretrowirusowe, leki immunosupresyjne, leki przeciwpsychotyczne

rycinie 6 [11]. Fenofibrat nie tylko wpływa korzystnie na stężenia triglicerydów, lecz także poprawia cały profil lipidowy. Jego komplementarne działanie przekłada się na istotną redukcję stężeń triglicerydów i poprawę rokowania pacjentów.

**Rycina 6. Mechanizm działania fenofibratu.**



Skuteczność fenofibratu została udowodniona w wielu dużych badaniach klinicznych, w których porównywano go z placebo i z innymi lekami, takimi jak gemfibrozyl czy statyny. Wykazano, że fenofibrat istotnie redukuje stężenie triglicerydów zarówno u pacjentów z dyslipidemią, zespołem metabolicznym, jak i cukrzycą typu 2 [11]. Niemniej jednak najważniejsze były analizy, które potwierdziły korzystny wpływ leku na ryzyko sercowo-naczyniowe. Jedną z nich stanowiło badanie *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid Trial* [12]. Włączono do niego 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych statyną, randomizowanych do grupy przyjmującej fenofibrat lub grupy placebo. W podgrupie pacjentów z tego badania, u których występowało zmniejszone stężenie HDL-C i podwyższone stężenie triglicerydów, zaobserwowano, że zastosowanie fenofibratu spowodowało 31-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podobne korzystne działanie na pierwotne punkty końcowe odnotowano w grupach pacjentów z zespołem metabolicznym i cukrzycą [13]. Na-

tomiast dodatkowy, korzystny wpływ fenofibratu obserwowano w badaniach *ACCORD Eye* i *FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)* – u pacjentów z cukrzycą lek istotnie spowalniał progresję retinopatii [14, 15].

## PODSUMOWANIE

Występowanie podwyższonego stężenia triglicerydów wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Jest ono szczególnie zaznaczone w grupie pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym, narażonych na wyższe ryzyko rezydualne. Dane te ewidentnie wskazują, że redukcja stężenia triglicerydów powinna być jednym z elementów oceny i leczenia pacjentów w codziennej praktyce. Zgodnie z obecnymi zaleceniami polskich ekspertów w dziedzinie lipidologii należy bezwzględnie rozpocząć leczenie hipertriglicydemii w przypadku stężenia triglicerydów na czczo > 500 mg/dl oraz rozważyć rozpoczęcie leczenia przy stężeniach > 200 mg/dl. Lekiem z wyboru w tym przypadku powinien być fenofibrat – nie tylko z uwagi na jego skuteczność w redukcji stężenia triglicerydów, udowodnione bezpieczeństwo stosowania w połączeniu ze statynami, lecz także korzystny wpływ na rokowanie pacjentów.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**dr hab. n. med. Filip M. Szymański**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
 Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a  
 tel.: (22) 599-19-58, faks: (22) 599-19-57  
 e-mail: filip.szumanski@wum.edu.pl



## STRESZCZENIE

Różne typy dyslipidemii obejmują zaburzenia stężeń frakcji cholesterolu i triglicerydów. Kierując się – ujętą w wytycznych towarzystw naukowych – nadrzędnością oceny i koniecznością redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), często zapominamy, jak duży wpływ na rokowanie może mieć stężenie m.in. triglicerydów. W artykule przedstawiono aktualne poglądy na znaczenie występowania podwyższonego stężenia triglicerydów w ocenie rokowania pacjentów oraz możliwości farmakologicznej redukcji tego stężenia, zwłaszcza z zastosowaniem preferowanego wśród leków fenofibratu.

**Słowa kluczowe:** triglicerydy, hipertriglicerydemia, fenofibrat

## ABSTRACT

Different types of dyslipidemia include disorders in concentrations of cholesterol and triglycerides. Following the included in the guidelines of scientific societies supremacy of the assessment and the need to reduce the levels of LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol), we often forget how much concentrations triglycerides influence the prognosis. The following report presents current views on the importance of the presence of elevated triglycerides levels in assessing the prognosis of patients, along with pharmacological methods of reducing triglycerides concentration, especially with the use of a preferred drug – fenofibrate.

**Key words:** triglycerides, hypertriglyceridemia, fenofibrate

## Piśmiennictwo:

1. Wożakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. et al.: Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 847-853.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees: 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.
3. Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C. et al.; Endocrine Society: Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2969-2989.
4. Sidhu D., Naugler C.: Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1707-1710.
5. Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A.: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299-308.
6. Bansal S., Buring J.E., Rifai N. et al.: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-316.
7. Mora S., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M.: Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008; 118: 993-1001.
8. Stalenhoef A.F., de Graaf J.: Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small, dense LDL. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008; 19: 355-361.
9. Schwartz G.G., Abt M., Bao W. et al.: Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 2267-2275.
10. Nordestgaard B.G., Varbo A.: Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626-635.
11. Keating G.M., Croom K.F.: Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67: 121-153.
12. Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. et al.; ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563-1574.
13. Barter P.J., Rye K.A.: Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 39-46.
14. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group: Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 233-244.
15. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al.: Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-1697.