

Zaburzenia lipidowe w cukrzycy

Lipid disorders in diabetes

lek. Tamara Stasiak, dr n. med. Krzysztof Dębne, dr hab. n. med. Mariusz Jasik,
dr n. med. Przemysław Krasnodębski, dr hab. n. med. Janusz Krzymień

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Janusz Krzymień

WPROWADZENIE

Cukrzyca nadal pozostaje jedną z głównych epidemii współczesnego świata. Obecnie szacuje się, że choruje na nią 387 milionów ludzi na całym świecie, a do 2035 r. liczba zachorowań wzrośnie do 592 milionów [1]. Jest ona jednym z najistotniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które jednocześnie stanowią główną przyczynę śmiertelności wśród dorosłych chorych z cukrzycą, zwłaszcza typu 2.

Należy podkreślić, że miażdżycę, leżącą u podłoża chorób sercowo-naczyniowych, ma wieloczynnikową etiologię. Do jej rozwoju oprócz cukrzycy predysponują m.in.: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość, przewlekłe stany zapalne, siedzący tryb życia oraz palenie tytoniu.

Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ryzyko zachorowania na miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową jest od 2 do 4 razy większe niż w populacji ogólnej. W tej grupie chorych również rokowanie po przebytych zawałach serca lub udarze mózgu jest gorsze [2]. Miażdżycę to przyczyna ok. 80% zgonów pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 75% spowodowanych jest chorobą wieńcową, a 25% występuje w przebiegu choroby naczyń mózgowych lub obwodowych. Szacuje się, że przeszło 50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 cierpi na chorobę niedokrwinną serca.

Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu u chorego na cukrzycę jest porównywalne z ryzykiem u osoby bez cukrzycy po przebytych zawałach serca lub udarze mózgu. Leczenie zaburzeń lipidowych u chorych na cukrzycę w pewnym uproszczeniu można traktować jako prewencję wtórną. Odpowiednia interwencja może istotnie zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u chorych z tej grupy, a w rezultacie skutecznie zapobiegać podwyższonej śmiertelności.

DEFINICJA ORAZ OPIS ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W CUKRZYCY

Dyslipidemia cukrzycowa, określaną mianem dyslipidemii aterogennej, charakteryzuje się obecnością tzw. triady lipidowej, na którą składają się: podwyższone stężenie triglicerydów, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz nadmiar małych, gęstych cząstek LDL.

Powyższy wzór zaburzeń lipidowych jest charakterystyczny dla chorych na cukrzycę typu 2. Jednakże pewne nieprawidłowości w metabolizmie lipoprotein mogą być również obserwowane u pacjentów z cukrzycą typu 1, głównie w okresie niewyrównania lub w cukrzycy powikłanej nefropatią cukrzycową.

U pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 1 zaburzenia lipidowe manifestują się zwykle zmiennym

wzrostem stężenia triglicerydów oraz umiarkowanym wzrostem stężenia cholesterolu frakcji LDL. Intensywna insulinoterapia w tej grupie chorych prowadzi do normalizacji stężenia lipoprotein. Natomiast jeśli u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 wyrównaną metabolicznie utrzymuje się podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL, wskazuje to na współistnienie przewlekłych powikłań (nefropatia cukrzycowa) lub innych wrodzonych zaburzeń lipidowych.

W cukrzycy typu 2 zmiany w profilu lipidowym osocza obejmują zarówno zmiany ilościowe, jak i jakościowe, a ich patogeneza ma charakter złożony. U jej podłoża leży zarówno hiperglikemia, jak i insulinooporność. Zazwyczaj w tej grupie chorych zaburzenia lipidowe pojawiają się wiele lat przed rozwojem cukrzycy. Spośród typowych zaburzeń lipidowych należy wymienić podwyższone stężenie triglicerydów oznaczanych na czczo oraz po posiłku i obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu. Stężenie cholesterolu całkowitego i stężenie frakcji LDL zazwyczaj nie różnią się od tych w ogólnej populacji. Jednak niektóre badania wykazały umiarkowanie podwyższone wartości cholesterolu frakcji LDL u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 [3]. W badaniu *Framingham Heart Study* stwierdzono, że podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy występowało u 24% kobiet i u 13% mężczyzn z cukrzycą i odpowiednio u 21% kobiet i 14% mężczyzn bez cukrzycy. Wykazano zaś znamienne podwyższone stężenie triglicerydów i obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu w populacji z cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy. Natomiast odsetek chorych na cukrzycę z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL był podobny jak w populacji bez cukrzycy (odpowiednio 9% mężczyzn i 15% kobiet z cukrzycą oraz 11% mężczyzn i 16% kobiet bez cukrzycy) [4].

Warto również podkreślić, że pomimo prawidłowego stężenia frakcji LDL cholesterolu w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 często stwierdza się podwyższone stężenie małych, gęstych LDL. Częstki te według niektórych badań charakteryzują się wyższym potencjałem aterogennym. Dyslipidemia w cukrzycy typu 2 zwykle nie zostaje w pełni skorygowana po poprawie wyrównania metabolicznego cukrzycy. Charakterystyczne dla tego typu cukrzycy zaburzenia lipidowe często są obserwowane także u osób ze stanem przedcukrzycowym.

Na koniec należy również wspomnieć, iż dyslipidemia poza hiperglikemią, defektem sekrecji insuliny i insulinoopornością może być spowodowana innymi zaburzeniami. Spośród nich można wymienić: choroby nerek i wątroby, niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu czy wrodzone zaburzenia metabolizmu lipidów.

PATOGENEZA DYSLIPIDEMII ATEROGENNEJ

Patofizjologia dyslipidemii aterogennej jest złożona i pomimo szerokiej wiedzy na jej temat w pełni jej nie wyjaśniono.

Zmiany w stężeniu lipoprotein u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza typu 2, są wynikiem insulinooporności, dysfunkcji sekrecji insuliny oraz hiperglikemii. Insulinooporność, szczególnie wśród pacjentów z dysfunkcją sekrecji insuliny, powoduje przedłużony stan poposiłkowej hiperglikemii i hiperlipemii. To z kolei odgrywa istotną rolę w aterogenezie i w konsekwencji prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych.

Nadmiar pokarmu, szczególnie węglowodanów, powoduje zwiększenie sekrecji insuliny. Jednocześnie dalsza kompensacyjna i nadmierna sekrecja tego hormonu wynika z obniżonej wrażliwości tkanek obwodowych i wątroby na jej działanie, którą obserwuje się wśród wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 i cechami zespołu metabolicznego.

Oba te zjawiska (zarówno względny niedobór insuliny wynikający z insulinooporności, jak i jej bezwzględny niedobór) prowadzą do zahamowania lipogenezy i wzmożonej lipolizy. W konsekwencji dochodzi do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów (TG) we krwi. Hipertriglicerydemia spowodowana jest m.in. zwiększonym stężeniem pochodzących z pokarmu chylomikronów, jak również syntetyzowanych w wątrobie lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL). Dodatkowo zwiększona pula triglicerydów wynika ze zmniejszonej aktywności osoczowej lipazy lipoproteinowej (LPL) [5]. Według ostatnich badań osłabione działanie lipazy lipoproteinowej wynika m.in. z nadprodukcji apolipoproteiny ApoC-III, VLDL oraz ApoB-100 u pacjentów z insulinoopornością [6]. Opisane zjawiska patofizjologiczne prowadzą do wymiany estrów cholesterolu na TG w cząsteczkach LDL i HDL za pośrednictwem białka transportującego estry cholesterolu (CEPT). Z kolei na skutek

wzmoczonej aktywności lipazy wątrobowej TG zawarte w cząsteczkach HDL i LDL są z nich usuwane. Powstają w ten sposób małe, gęste LDL o wysokim potencjale aterogennym, które łatwiej penetrują ścianę naczyniową, ulegają oksydacji oraz charakteryzują się mniejszym powinowactwem do receptora LDL. Natomiast małe, gęste cząsteczki HDL są mniej efektywne w zwrotnym transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, ulegają przyspieszonemu katabolizmowi oraz tracą ochronne dla śródbłonna właściwości [5].

W etiopatogenezie oprócz insulinooporności istotną rolę odgrywa także hiperglikemia. Jest ona odpowiedzialna za wyżej opisane ilościowe zaburzenia w profilu lipidowym, jak również prowadzi do zmian jakościowych lipoprotein poprzez procesy nasilonej oksydacji i nieenzymatycznej glikozylacji białek. Przewlekły proces zapalny charakterystyczny dla cukrzycy prowadzi do zaburzenia równowagi w zakresie protekcyjnych mechanizmów regulujących funkcję śródbłonna. Duże znaczenie w tych procesach mają cząsteczki HDL, które można podzielić na podklasy. HDL₂ to duże cząsteczki HDL o mniejszej gęstości, o właściwościach antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych oraz przeciwzakrzepowych. Podklasa HDL₃ to małe cząsteczki o większej gęstości, z mniejszą ilością powierzchniowych antyoksydantów. Na skutek przewlekłego procesu zapalnego cząsteczki HDL₂ tracą ochronne właściwości, co nasila aterogenezę i upośledza funkcję śródbłonna [5].

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W CUKRZYCY

Dyslipidemia stanowi jeden z istotniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju i progresji miażdżycy. Lipidowe czynniki ryzyka klinicznych konsekwencji miażdżycy można podzielić na klasyczne oraz współczesne. Do pierwszej grupy zaliczane są: cholesterol całkowity, frakcje LDL, HDL cholesterolu oraz wskaźnik stosunku cholesterolu całkowitego do HDL cholesterolu. Spośród współczesnych czynników ryzyka, które oznaczano w badaniach klinicznych, należy wymienić cholesterol nie-HDL, ApoB, ApoA-1, stosunek stężeń apoB: apoA-1, Lp(a) oraz rozmiar i liczbę cząsteczek lipoprotein [7]. W praktyce klinicznej ocena dyslipidemii polega na oznaczeniu stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji oraz triglicerydów na czczo, tj. po 8–12 h niespożywania pokarmów i płynów, z wyjątkiem wody. Zazwy-

czaj stężenie cholesterolu całkowitego, HDL oraz triglicerydów oznacza się metodą bezpośrednią, natomiast stężenie frakcji LDL cholesterolu jest wyliczane z równania Friedewalda lub oznaczane bezpośrednio, w przypadku gdy stężenie TG ≥ 400 mg/dl.

W rozpoznawaniu zaburzeń lipidowych zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2015 r. istotną rolę odgrywa również wywiad obejmujący ocenę sposobu żywienia, spożywanie alkoholu, rodzaj i częstość podejmowanej aktywności fizycznej, obecność chorób układu sercowo-naczyniowego, współwystępowanie chorób mogących być przyczyną wtórnej hiperlipidemii (choroby wątroby, nerek, niedoczynność tarczycy), występowanie u krewnych I stopnia zaburzeń lipidowych, chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy oraz dane dotyczące stosowania leków mogących podwyższać stężenie lipidów [8].

Zgodnie z zaleceniami PTD 2015 badanie stężeń lipidów w surowicy należy przeprowadzić w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2. Kolejna kontrola powinna mieć miejsce za rok lub wcześniej, w zależności od wartości poszczególnych frakcji lipidów. Jeśli stężenia lipidów znajdują się powyżej normy, kontrola powinna mieć miejsce po ok. 8–12 tygodniach od momentu włączenia terapii, aż do czasu osiągnięcia celów terapeutycznych. Screening co 2 lata dotyczy osób z małym ryzykiem rozwoju schorzeń układu sercowo-naczyniowego (stężenie cholesterolu frakcji LDL $< 2,6$ mmol/l [< 100 mg/dl], stężenie cholesterolu frakcji HDL $> 1,0$ mmol/l [> 40 mg/dl] u mężczyzn i $> 1,3$ mmol/l [> 50 mg/dl] u kobiet, stężenie triglicerydów $< 1,7$ mmol/l [< 150 mg/dl]). U pacjentów z cukrzycą typu 1 kontrola stężeń lipidów przy małym ryzyku zalecana jest co 2–5 lat lub częściej, w zależności od innych czynników rozwoju schorzeń układu sercowo-naczyniowego [8].

Według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) lipidogram należy wykonać w chwili rozpoznania cukrzycy i/lub w 40. r.ż., a następnie okresowo co rok–2 lata [9].

STRATEGIA POSTĘPOWANIA I LECZENIE ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W CUKRZYCY

W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), w grupie prawie 3 tys. osób ze świeżo rozpo-

znaną cukrzycą typu 2 wzrost stężenia frakcji LDL cholesterolu o 1 mmol/l związany był z 57-procentowym ryzykiem zawału serca [10]. Na podstawie tego badania oraz innych wykazujących istotny związek między ryzykiem choroby wieńcowej a stężeniem cholesterolu LDL w aktualnych wytycznych, również dotyczących cukrzycy, jako główny cel leczenia wskazuje się właśnie obniżenie stężenia tej frakcji cholesterolu.

Według wytycznych PTD 2015 pożądane wartości parametrów lipidowych są następujące:

- stężenie cholesterolu całkowitego < 175 mg/dl
- stężenie cholesterolu frakcji HDL > 40 mg/dl u mężczyzn i > 50 mg/dl u kobiet
- stężenie triglicerydów < 150 mg/dl
- stężenie cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl u osób ≥ 40 r.ż., dopuszczalna wartość docelowa < 100 mg/dl u osób < 40. r.ż. (u chorych na cukrzycę i choroby układu sercowo-naczyniowego stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno wynosić < 70 mg/dl)
- stężenie cholesterolu nie-HDL < 130 mg/dl.

Jeśli pomimo wdrożenia adekwatnej terapii z zastosowaniem statyn nie można uzyskać pożądanych wartości LDL cholesterolu, za alternatywny cel leczenia można uznać redukcję stężenia tej frakcji cholesterolu o 50% w stosunku do wartości wyjściowej [8].

Leczenie zaburzeń lipidowych w cukrzycy powinno być zindywidualizowane i uwzględniać takie parametry, jak: stopień ryzyka sercowo-naczyniowego, przebyte incydenty sercowo-naczyniowe, wyrównanie metaboliczne cukrzycy, współistniejącą otyłość, ostre i przewlekłe powikłania cukrzycy, predyspozycję genetyczną, typ zaburzeń lipidowych czy obciążenia rodzinne.

Terapia dyslipidemii w cukrzycy obejmuje zmianę stylu życia, poprawę kontroli glikemii oraz postępowanie farmakologiczne z zastosowaniem leków hipolipemizujących. Modyfikacja stylu życia obejmuje zaś zwiększenie aktywności fizycznej, redukcję masy ciała u osób z nadwagą bądź otyłością, zaprzestanie palenia tytoniu oraz właściwą dietę z ograniczeniem spożycia tłuszczów nasyconych i cholesterolu. W przypadku hipertriglicydemii, która jest częsta wśród chorych z niewyrównaną cukrzycą, istotne są: szybkie wyrównanie metaboliczne cukrzycy, redukcja masy ciała, obniżenie spożycia węglowodanów, zwłaszcza fruktozy, oraz ograniczenie spoży-

cia tłuszczów nasyconych na rzecz tłuszczów jednonienasyconych [8].

Spośród leków hipolipemizujących według zaleceń PTD lekami z wyboru pozostają statyny. Terapia skojarzona w połączeniu z fibratami jest wskazana u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hipertriglicydemią (TG > 200 mg/dl) oraz obniżonym stężeniem HDL cholesterolu (HDL-C < 34 mg/dl).

Aktualne rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2015 w zakresie terapii z zastosowaniem statyn u pacjentów z cukrzycą uwzględniają również dostosowanie właściwej dawki (umiarkowana/wysoka) statyny w zależności od wieku i kategorii ryzyka [9].

PRZEGLĄD ISTOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH OCENIAJĄCYCH WPŁYW LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH NA ROKOWANIE W CUKRZYCY

W ostatnich kilkunastu latach ukazało się wiele badań klinicznych oceniających skuteczność leków hipolipemizujących w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą.

W badaniu *Heart Protection Study* (HPS) objęto analizą 5963 osoby z cukrzycą, w wieku od 40 do 80 lat, z wyjściowo prawidłowym stężeniem cholesterolu całkowitego. Pacjentów w procesie randomizacji przydzielono do grupy otrzymującej simwastatinę w dawce 40 mg/24 h lub placebo. Analiza otrzymanych wyników po 3,3 roku obserwacji wykazała 25-procentową redukcję w zakresie dużych powikłań naczyniowych (incydent wieńcowy, udar, rewaskularyzacja) w grupie otrzymującej simwastatinę [11].

Ważnym badaniem, jednym z pierwszych ukierunkowanych na prewencję pierwotną chorób sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2, jest CARDS. Populacja włączona do badania obejmowała chorych z cukrzycą typu 2; średni wiek pacjenta wynosił 62 lata, wskaźnik masy ciała – 28,7 kg/m², a odsetek HbA_{1c} – 7,9%. W badanej populacji średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 207 mg/dl, a frakcji LDL – 117 mg/dl. Obserwacją prospektywną objęto 2838 pacjentów bez uprzednio rozpoznanej choroby wieńcowej, choroby naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, natomiast ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym,

mikro- lub makroalbuminurią, zmianami o typie retinopatii lub nikotynizmem. Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg/24 h lub placebo. Badanie prze-
rwnano na 2 lata przed jego planowanym zakończeniem z uwagi na istotne klinicznie korzyści wynikające z zastosowanej interwencji w grupie poddanej terapii. Uzyskano obniżenie stężenia LDL-C o 40% vs placebo oraz 37-procentową redukcję ryzyka wystąpienia ocenianych łącznie poważnych powikłań wieńcowych. Stwierdzono również 36-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych, 31-procentową redukcję ryzyka rewaskularyzacji wieńcowej oraz 48-procentową redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Kolejnym niezaprzeczalnym sukcesem tego badania był również fakt, iż nie odnotowano istotnych różnic w częstości działań niepożądanych w zakresie układu mięśniowego oraz funkcji wątroby. Badanie to potwierdziło skuteczność statyn w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa [12, 13].

Spośród badań dotyczących prewencji wtórnej należy wymienić *Treating to New Targets* (TNT) oraz *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT). W badaniu TNT redukcji stężeń cholesterolu LDL towarzyszyło 25-procentowe, istotne statystycznie zmniejszenie powikłań składających się na pierwszorzędowy punkt końcowy (czas do wystąpienia pierwszego powikłania sercowo-naczyniowego obejmującego zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, resuscytacja po zatrzymaniu krążenia, incydent naczyniowo-mózgowy zakończony lub niezakończony zgonem) [14]. W badaniu PROVE-IT odnotowano również istotną statystycznie niższą częstość pierwszorzędowego punktu końcowego w przypadku prowadzenia intensywnej terapii z zastosowaniem statyny w porównaniu z terapią standardową u pacjentów z cukrzycą i pierwszym incydem wieńcowym [15].

Statyny odgrywają więc kluczową rolę w prewencji pierwotnej i wtórnej dużych incydentów sercowo-naczyniowych.

Należy także wspomnieć o prodiabetogennym wpływie tej grupy leków z uwagi na liczne doniesienia dotyczące tego zagadnienia, które pojawiły się w ostatnim czasie. Trzeba jednak podkreślić, iż metaanalizy dotyczące tej kwestii wykazały, że statyny to grupa leków o słabym

potencjale diabetogennym. Przykładowo metaanaliza przeprowadzona przez Ergou i wsp. wskazuje, że średni odsetek HbA_{1c} u chorych na cukrzycę, niezależnie od jej typu, leczonych statynami był wyższy niż w grupie odniesienia tylko o 0,12% [16]. Z kolei inna metaanaliza 13 randomizowanych badań dotyczących statyn, obejmująca populację 91 140 pacjentów leczonych statynami, wykazała 9-procentowe zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy w ciągu 4 lat obserwacji. Trzeba jednak zaznaczyć, iż w praktyce oznacza to, że leczenie 255 osób statynami przez okres 4 lat skutkuje 1 dodatkowym przypadkiem nowo rozpoznanej cukrzycy. Jednocześnie terapia ta pozwala uniknąć 5,4 przypadku wystąpienia incydentów naczyniowych u tych 255 pacjentów [17].

Reasumując, przytoczone prace potwierdzają, że korzyści wynikające z terapii statynami u chorych na cukrzycę są znacznie większe niż niewielki, niepożądany wpływ tej grupy leków na metabolizm glukozy.

Kolejną grupą leków, którą oceniano w licznych badaniach klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych w cukrzycy w kontekście redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, są fibraty. Jednym z ważniejszych badań z nimi związanych jest badanie ACCORD. Zasadniczą kwestią, którą miało ono wyjaśnić, był wpływ terapii skojarzonej (simwastatyna plus fenofibrat) na liczbę incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z monoterapią statynami u pacjentów o wysokim ryzyku z cukrzycą typu 2. Uzyskane wyniki nie wykazały, aby przyjmowanie fenofibratu wraz ze statyną wiązało się z dodatkowymi korzyściami w porównaniu z leczeniem statyną w monoterapii (brak istotnej statystycznie różnicy w liczbie zdarzeń sercowo-naczyniowych definiowanych jako pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe w badanych grupach). Należy podkreślić, iż rozpiętość w stężeniach lipidów w badanej grupie pacjentów była dość duża, co może stanowić ograniczenie powyższego badania i wpływać na uzyskane rezultaty. Wymierną korzyść w postaci obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego o dalsze 31% w stosunku do terapii statynami stwierdzono w podgrupie chorych z niskim stężeniem frakcji HDL cholesterolu < 34 mg/dl i podwyższonym stężeniem TG > 204 mg/dl leczonych statyną w skojarzeniu z fibratem [18].

Istotnym badaniem, w którym wyodrębniono podgrupę pacjentów z cukrzycą typu 2 i oceniano skuteczność fibratu w prewencji wtórnej, było badanie VA-HIT

(*Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Intervention Trial*). W badaniu tym obserwowano 2531 pacjentów z chorobą wieńcową i ze stężeniem HDL cholesterolu < 40 mg/dl oraz frakcji LDL cholesterolu > 140 mg/dl przez okres 5 lat. Chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej gemfibrozyl w dawce 1200 mg/24 h lub placebo. W podgrupie chorych z cukrzycą typu 2 (ok. 700 pacjentów) uzyskano istotną redukcję w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w porównaniu z placebo [19].

Badaniem oceniającym skuteczność fibratów w prewencji pierwotnej powikłań cukrzycy było badanie FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*). W badaniu uczestniczyło 9795 pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, z czego 2131 miało kliniczne objawy miażdżycy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej fenofibrat lub placebo. Średni czas obserwacji wynosił 5 lat. Badanie nie wykazało istotnej statystycznie redukcji złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego. Jednakże stwierdzono znaczącą, 24-procentową redukcję ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem i całkowitego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym 21-procentową redukcję w zakresie re-waskularyzacji wieńcowej wśród chorych otrzymujących fenofibrat. Wartość badania ogranicza fakt, iż w grupie kontrolnej część pacjentów otrzymywała statynę [20].

Na podstawie dostępnych badań naukowych i aktualnej wiedzy fibraty znajdują zastosowanie w grupie chorych wymagających leczenia skojarzonego ze statynami. Ich wdrożenie można rozważać jako terapię pierwszego rzutu w przypadku nietolerancji statyn lub wysokiego stężenia triglicerydów. Jednakże to statyny pozostają lekami z wyboru w terapii zaburzeń lipidowych w cukrzycy.

W podsumowaniu należy zaznaczyć, iż pomimo osiągnięcia docelowych wartości frakcji LDL cholesterolu, glikemii oraz ciśnienia tętniczego krwi ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą nadal pozostaje wysokie. Jest to tzw. ryzyko rezydualne, które może być związane z obecnością powikłań mikro- oraz makro-naczyniowych, a także charakterystycznym profilem zaburzeń lipidowych w cukrzycy. W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) wykazano istotnie więcej incydentów wieńcowych w grupie chorych z chorobą niedokrwinną serca, hipercholesterolemią, podwyższo-

nym stężeniem triglicerydów oraz obniżonym stężeniem frakcji HDL cholesterolu w porównaniu z pacjentami, u których stwierdzano jedynie hipercholesterolemię [21]. Właśnie wysokie stężenie triglicerydów jest jednym z istotnych czynników podwyższonej śmiertelności z różnych przyczyn w grupie chorych z cukrzycą, niezależnie od innych uznanych czynników ryzyka, takich jak: stężenie LDL i HDL cholesterolu, odsetek HbA_{1c}, wartości ciśnienia tętniczego czy BMI. Znaczenie hipertriglicerydemii jako czynnika ryzyka zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazali Miselli i wsp. Dziesięcioletniej obserwacji poddano 1917 chorych z cukrzycą typu 2. Otrzymane wyniki wskazują na bezpośredni związek między średnim stężeniem triglicerydów a podwyższonym ryzykiem zgonu u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 [22].

PODSUMOWANIE

Dyslipidemia aterogenna stanowi kluczowe ogniwo w etiopatogenezie miażdżycy oraz powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą. Wczesna diagnostyka oraz leczenie podstawowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych mają zasadnicze znaczenie w redukcji wysokiej śmiertelności w tej grupie chorych. Jednakże ze względu na wysokie ryzyko rezydualne związane m.in. z hipertriglicerydemią ważne jest zastosowanie właściwego postępowania niefarmakologicznego i optymalnej farmakoterapii w tej grupie pacjentów.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Tamara Stasiak: 60%, Krzysztof Dęmba: 10%, Mariusz Jasik: 10%, Przemysław Krasnodębski: 10%, Janusz Krzymień: 10%.

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

Ilek. Tamara Stasiak

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail: tamarastasiak@o2.pl

STRESZCZENIE

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę wysokiej śmiertelności wśród chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 2. Jednym z najistotniejszych czynników ryzyka miażdżycy, a w konsekwencji chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów jest dyslipidemia aterogenna. Charakterystyczny profil zaburzeń lipidowych w cukrzycy cechuje się niskim stężeniem frakcji HDL cholesterolu, hipertriglicerydemią, przedłużoną poposiłkową lipemią oraz obecnością małych, gęstych cząsteczek LDL i HDL, które łatwo ulegają oksydacji i glikacji. W celu redukcji niekorzystnych powikłań sercowo-naczyniowych konieczne są wczesna diagnostyka oraz kompleksowe niefarmakologiczne i farmakologiczne leczenie wszystkich odchyłań parametrów lipidowych.

Słowa kluczowe: cukrzyca, choroba sercowo-naczyniowa, dyslipidemia aterogenna

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are responsible for high mortality rate in patients with diabetes mellitus, especially type 2. One of the most crucial risk factor of atherosclerosis and CVD in this group of patients is atherogenic dyslipidemia. Characteristic profile of lipids disorders in diabetes mellitus consists of low level of HDL cholesterol, elevation of triglycerides, prolonged postprandial lipemia, arising of small and dense LDL and HDL particles modified by oxidation and glycation. In order to reduce cardiovascular complications it is necessary to establish early diagnosis and apply comprehensive non-pharmacological and pharmacological treatment of all lipid disorders.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular disease, atherogenic dyslipidemia

Piśmiennictwo:

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.*
2. Weitzman S., Wang C., Rosamond W.D. et al.: *Is diabetes an independent risk factor for mortality after myocardial infarction? The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Surveillance Study. Acta Diabetol. 2004; 41: 77-83.*
3. Howard B.V., Cowan L.D., Go O. et al.: *Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. Diabetes Care 1998; 21(8): 1258-1265.*
4. Wilson P.W., Kannel W.B., Anderson K.M.: *Lipids, glucose intolerance and vascular disease: the Framingham Study. Monogr. Atheroscler. 1985; 13: 1-11.*
5. Zozulińska D.: *Aterogenna dyslipidemia w cukrzycy typu 2. Kardiol. Pol. 2006; 64: 10(supl. 6): S567-S571.*
6. Cohn J.S., Patterson B.W., Uffelman K.D. et al.: *Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89(8): 3949-3955.*
7. Carlson L.A.: *Dyslipidemia cukrzycowa. Wyd. pol. pod red. D. Moczulskiego. Medycyna po Dyplomie 2009; 8(24).*
8. *Zasady leczenia dyslipidemii. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. Diabetologia Kliniczna 2015; 4(supl. A): A22-A24.*
9. *Dyslipidemia/Lipid Management American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015; 38(supl. 1): S51-S54.*
10. Turner R.C., Millns H., Neil H.A.W. et al.: *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study. BMJ 1998; 316: 823-828.*
11. Collins R., Armitage J., Parish S. et al.; *Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361(9374): 2005-2016.*
12. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al.: *CARDs Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364(9435): 685-696.*
13. Grzeszczak W., Gumprecht J.: *Zaburzenia lipidowe występujące u chorych na cukrzycę – znaczenie badania CARDS. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna 2005; 5(1): 29-35.*
14. Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al.: *Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care 2006; 29(6): 1220-1226.*
15. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al.: *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2004; 350(15): 1495-1504.*
16. Ergou S., Lee C.C., Adler A.I.: *Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2014; 57: 2444-2452.*
17. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al.: *Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet 2010; 375(9716): 735-742.*
18. 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(17): 1563-1574.*

19. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(6): 410-418.
20. Keech A., Simes R.J., 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(9500): 1849-1861.
21. Ballantyne C.M., Olsson A.G., Cook T.J. et al.: Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046-3051.
22. Miselli M.A., Nora E.D., Passaro A. et al.: Plasma triglycerides predict ten-years all-cause mortality in outpatients with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal observational study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13: 135.