

Barbara Idzior-Waluś¹, Małgorzata Waluś-Miarka²

¹Katedra Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Zakład Dydaktyki Medycznej, Katedra Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Leczenie dyslipidemii u chorych na cukrzycę — indywidualizacja strategii terapeutycznych

Treatment of dyslipidemia in diabetes — individualization of therapeutic strategies

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono aktualne zasady leczenia dyslipidemii u chorych na cukrzycę na podstawie zaleceń ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). Pierwszorzędowym celem leczenia jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę wynosi $< 2,6$ mmol/l, a u chorych z cukrzycą i chorobami układu krążenia $1,8$ mmol/l. Pożądane stężenie cholesterolu frakcji HDL wynosi $> 1,3$ mmol/l u kobiet i $> 1,0$ mmol/l u mężczyzn, a stężenie triglicerydów $< 1,7$ mmol/l. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej są statyny, a w przypadku braku osiągnięcia poziomu docelowego za pomocą statyn — terapia skojarzona, jednak brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 1: 23–29)

Słowa kluczowe: dyslipidemia cukrzycowa, cukrzyca, statyny

ABSTRACT

In this paper treatment recommendations of diabetic dyslipidemia are presented, based on PTD guidelines. The goal of treatment in patients with diabetes

is to decrease LDL-cholesterol level below 2.6 mmol/l and in patients with diabetes and cardiovascular disease below 1.8 mmol/l. Desirable values of HDL-C is > 1.3 mmol/l in women and > 1.0 mmol/l in men, and of triglycerides < 1.7 mmol/l. Statin is first line treatment; if targets are not reached combined therapy with other lipid lowering drugs may be considered, but this therapy has not been evaluated in CVD and safety outcome studies. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 1: 23–29)

Key words: diabetic dyslipidemia, diabetes, statins

Wstęp

Terminem dyslipidemia określa się zmiany stężenia lub składu frakcji lipoprotein w surowicy. U chorych na cukrzycę dyslipidemia jest wynikiem niedoboru insuliny lub insulinooporności, nałożonej na czynniki genetyczne, środowiskowe, takie jak nieprzestrzeganie diety czy mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu, stosowanie niektórych leków i czynniki osobnicze (wiek, płeć, masa ciała). Na występowanie dyslipidemii u chorych na cukrzycę, podobnie jak w populacji ogólnej, wpływają zatem wyżej wymienione czynniki niezależne od cukrzycy, ale także czynniki zależne od tej choroby, takie jak stopień wyrównania cukrzycy czy obecność nefropatii.

Dyslipidemia występuje często u chorych na cukrzycę typu 2, stanowi składową zespołu insulinooporności i jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka angiopatii. Charakteryzuje się prawidłowym, podwyższonym lub obniżonym stężeniem cholesterolu o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), podwyższonym stężeniem triglicerydów (TG) i obniżonym

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Idzior-Waluś

Katedra Chorób Metabolicznych CMUJ w Krakowie

e-mail: bbwalus@wp.pl

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 1, 23–29

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 12.10.2012

Przyjęto do druku: 14.02.2013

stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) [1]. Pacjenci z cukrzycą typu 1 i dobrą kontrolą glikemii mają często prawidłowy profil lipidowy z niskim stężeniem TG i LDL-C i prawidłowym/wysokim stężeniem HDL-C. Taki profil można tłumaczyć podawaniem insuliny, która zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych i w konsekwencji tempo przemian cząstek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*), jednak skład cząstek lipoprotein jest potencjalnie proaterogenny [2].

Rola leczenia hipolipemicznego poprzez obniżenie stężenia LDL-C w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę jest dobrze udokumentowana. Wyniki dużych badań klinicznych z zastosowaniem statyn udowodniły, że obniżenie LDL-C wiąże się z 30–40-procentową redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [3, 4]. Jednak leczenie dyslipidemii mieszanej wciąż budzi dyskusje dotyczące sposobu osiągnięcia normalizacji profilu lipidowego i wyników klinicznych leczenia. Analiza wyników badań z zastosowaniem statyn, a także dane z badań epidemiologicznych wskazują, że nawet u osób ze znacznym obniżeniem LDL-C, osiagającym poziom docelowy dla danego pacjenta, istnieje ryzyko związane z niskim stężeniem HDL-C i podwyższonym stężeniem triglicerydów [1].

Ostatnio ukazały się wspólne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące leczenia hiperlipidemii [5]. Amerykańskie i europejskie zespoły ekspertów wydały w 2011 roku wytyczne na temat etiopatogenezy i leczenia dietetycznego i farmakologicznego hipertriglicerydemii [6, 7]. Jak co roku, również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) przedstawiły wytyczne postępowania u chorych na cukrzycę [8, 9]. Celem artykułu jest przedstawienie zasad leczenia dyslipidemii w świetle aktualnych zaleceń.

Cele leczenia dyslipidemii

Pierwszorzędowym celem leczenia jest normalizacja stężenia cholesterolu zawartego w lipoproteinach niskiej gęstości LDL, głównej aterogenicznej frakcji surowicy. U osób z cukrzycą typu 2 stężenie docelowe LDL-C powinno wynosić < 2,6 mmol/l (100 mg/dl), natomiast u osób z cukrzycą i chorobami układu krążenia, np. po zawale serca, ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest bardzo wysokie i stężenie LDL-C należy obniżyć do wartości < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Takie stanowisko zajmują także eksperci EAS/ESC i ADA. Jeżeli

nie można uzyskać wartości docelowych stężenia LDL-C, alternatywnym celem terapeutycznym jest jego obniżenie o 40–50% w stosunku do wartości wyjściowej.

Wtórny celem leczenia jest stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL, które oblicza się, odejmując od stężenia cholesterolu całkowitego stężenie cholesterolu frakcji HDL. Stężenie nie-HDL-C odzwierciedla stężenie aterogenicznych lipoprotein surowicy, nie tylko LDL, ale także VLDL i lipoprotein pośredniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoproteins*), czyli wszystkich lipoprotein zawierających apolipoproteinę B 100, i uważane jest za alternatywny marker ryzyka. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na podstawie 14 badań z zastosowaniem statyn wykazały, że stężenie nie-HDL-C pozwala lepiej oszacować ryzyko niż stężenie LDL-C, szczególnie u pacjentów z hipertriglicerydemią i cukrzycą, zespołem metabolicznym oraz w przewlekłej niewydolności nerek [10]. Pożądane stężenie HDL-C wynosi > 1,3 mmol/l (50 mg/dl) u kobiet i > 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, a stężenie triglicerydów < 1,7 mmol/l (150 mg/dl).

W tabeli 1 przedstawiono zakres badań lipidów w surowicy i ich rolę w charakterystyce ryzyka sercowo-naczyniowego, zaburzeń lipidowych i stężeń docelowych.

Leczenie dietetyczne dyslipidemii

Modyfikacja stylu życia obejmuje leczenie dietetyczne, rzucenie palenia tytoniu i zwiększenie aktywności fizycznej. Leczenie dietetyczne dyslipidemii należy wdrażać po rozpoznaniu zaburzeń lipidowych i kontynuować równoległe z leczeniem farmakologicznym.

Istotny wpływ na obniżenie stężenia LDL-C ma zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych i tłuszczów trans w diecie oraz stosowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nazywanych także funkcjonalnymi pokarmami (*functional food*), wzbogaconych w fitosterole. Zwiększenie ilości błonnika w diecie i obniżenie spożycia cholesterolu ma nieco mniejsze znaczenie. Dla obniżenia stężenia triglicerydów największe znaczenie ma redukcja nadwagi, a także zmniejszenie spożycia alkoholu oraz mono- i dwusacharydów. Zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie ilości węglowodanów w diecie oraz stosowanie suplementów n-3 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ma także istotne, chociaż nieco mniejsze znaczenie w redukcji stężenia triglicerydów [5]. Eksperti Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) zalecają w leczeniu hipertriglicerydemii obniżenie spożycia węglowodanów, cukrów dodawanych i fruktozy. Ograniczenie tłuszczów nasyconych i zastąpienie ich tłuszczami jedno- i wielonienasyconymi także ma znaczenie w normalizacji stężenia triglicerydów [6].

Tabela 1. Charakterystyka oznaczeń lipidów w surowicy u osób z cukrzycą (ESC, EAS 2011)

Parametr	Rola oznaczenia, poziom docelowy
Cholesterol frakcji LDL	Główna analiza lipidowa, służy do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, jest zalecany jako cel leczenia Stężenie docelowe u chorych na cukrzycę < 2,6 mmol/l, u chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym < 1,8 mmol/l
Triglicerydy	Dodatkowa informacja o ryzyku, postawienie diagnozy typu hiperlipidemii, wybór i monitorowanie leczenia Pożądane stężenie < 1,7 mmol/l
Cholesterol frakcji HDL	Oznaczenie jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia, silny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, nie jest zalecany jako cel leczenia, ponieważ brak badań potwierdzających skuteczność kliniczną takiego leczenia Pożądane stężenie > 1,3 mmol/l u kobiet i > 1,0 mmol/l u mężczyzn
Cholesterol frakcji nie-HDL	Zazwyczaj nie jest wystarczający do charakterystyki dyslipidemii przed rozpoczęciem leczenia
Apo B	Dalsza charakterystyka hiperlipidemii mieszanej i dyslipidemii cukrzycowej, alternatywny marker ryzyka w cukrzycy, zespole metabolicznym lub przewlekłej niewydolności nerek, można go rozważyć jako wtórny cel leczenia

W leczeniu obniżonego stężenia HDL-C największą rolę odgrywa obniżenie lub wykluczenie z diety tłuszczów trans i zwiększenie zwyczajowej aktywności fizycznej. Ponadto pozytywny efekt na stężenie HDL-C ma redukcja nadwagi, zmniejszenie spożycia węglowodanów i zastąpienie ich tłuszczem nienasyconym oraz stosowanie alkoholu w umiarkowanych ilościach, to znaczy 30 g/d. dla mężczyzn i 20 g/d. dla kobiet [5].

Eksperti ESC/EAS w leczeniu dietetycznym zaburzeń lipidowych wprowadzili pojęcie suplementów diety i tzw. funkcjonalnych pokarmów, działających na stężenie lipidów surowicy. Innowacyjne strategie żywieniowe opracowane w celu leczenia dyslipidemii opierają się na zmianie „ryzykownych” składników pokarmowych i zachęcaniu do spożycia specjalnie opracowanych „zdrowych” funkcjonalnych składników pokarmowych i/lub suplementów diety, tzw. *nutriceuticals*, które mogą stanowić alternatywę lub dodatek do leków obniżających stężenie lipidów. Zalicza się do nich fitosterole, białka soi, błonnik, n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe, czerwone drożdże ryżu i polikosanol — którego działanie na obniżenie LDL-C zostało podane w wątpliwość.

Rzucenie palenia tytoniu ma istotny wpływ na podwyższenie stężenia HDL-C, a zwiększenie aktywności fizycznej na redukcję masy ciała, insulinooporność, a w konsekwencji stężenie HDL-C i triglicerydów.

Leczenie farmakologiczne dyslipidemii cukrzycowej

W leczeniu farmakologicznym w celu obniżenia stężenia LDL-C stosuje się jako leki pierwszego rzutu

statyny, których skuteczność w redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i bezpieczeństwo stosowania zostały dobrze udokumentowane [3–5]. Kandydatami do leczenia są pacjenci z cukrzycą typu 2 i chorobą układu krążenia lub przewlekłą chorobą nerek, pacjenci bez chorób układu krążenia > 40. roku życia i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka lub markerami uszkodzenia narządów. Zalecane stężenie LDL-C w tej grupie chorych wynosi < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl), a wtórne cele leczenia: nie-HDL-C < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), apo B < 80 mg/dl. Według zaleceń PTD i ADA u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu krążenia oraz u osób z cukrzycą typu 2 > 40. roku życia i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka należy stosować statynę niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C [8, 9]. Również pacjenci z cukrzycą typu 1 i mikroalbuminurią i chorobą nerek wymagają obniżenia stężenia LDL-C co najmniej o 30% poziomu wyjściowego za pomocą statyn (ewentualnie kombinacji leków), niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C [5]. Zalecenie to jest podyktowane wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych. Natomiast pacjenci z cukrzycą typu 2 < 40. roku życia, o krótkim czasie trwania leczenia, bez innych czynników ryzyka, bez przewlekłych powikłań i ze stężeniem LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) mogą nie wymagać terapii obniżającej stężenie lipidów [5].

Statyny należy stosować we wzrastających dawkach aż do najwyższych zalecanych lub najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C. Eksperti ESC/EAS sugerują, aby przed rozpoczęciem leczenia ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta, ustalić docelowe stężenie LDL-C, zależnie

od poziomu ryzyka, obliczyć procentową redukcję LDL-C potrzebną do uzyskania poziomu docelowego i zastosować statynę, która może, średnio, spowodować taką redukcję. Istotne znaczenie ma włączenie pacjenta w proces podejmowania decyzji dotyczącej postępowania z czynnikami ryzyka, sposobu leczenia i jego monitorowania.

Odpowiedź na leczenie statynami jest zmienna, tak więc konieczne jest kontrolowanie stężenia lipidów po każdorazowej zmianie dawki i dostosowanie dawki w celu osiągnięcia celu. Jeżeli nie uzyskamy poziomu docelowego za pomocą statyn, można zastosować leczenie kombinacją leków obniżających stężenie LDL-C, np. statyną i ezetimibem lub rezyną lub statyną i kwasem nikotynowym/fibratem.

Przy doborze statyny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek preferowane jest stosowanie leków eliminowanych głównie drogą wątrobową (fluwastatyna, atorwastatyna, pitawastatyna) i ezetimibu.

W przypadku nietolerancji statyn należy rozważyć leczenie żywicami jonowymiennymi lub ezetimibem. Stosowanie rezyn wiąże się ze zwiększeniem stężenia triglicerydów, jednak niektóre rezyiny (kolesewelam) obniżają zarówno stężenie LDL-C, jak i glukozy i hemoglobiny glikowanej (o 0,5%) [11].

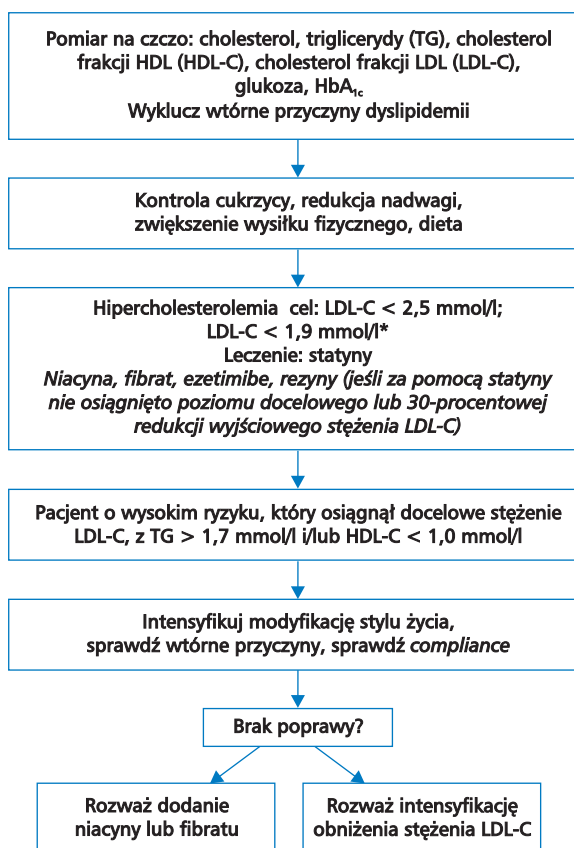
Rezyiny można dołączyć do statyn w przypadku braku uzyskania poziomu docelowego przy zastosowaniu maksymalnych tolerowanych dawek statyn. Należy jednak zaznaczyć, że obecnie rezyiny są trudno dostępne (import docelowy).

Terapia skojarzona statyn z fibratami/kwasem nikotynowym wymaga według ekspertów ESC/EAS dalszych badań, jednak preferują oni fibraty u chorych z retinopatią cukrzycową (ESC).

Inhibitor wchłaniania cholesterolu — ezetimib — obniża stężenie LDL-C o około 20% wartości wyjściowej. Brak danych klinicznych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego leku w prewencji angiopatii u osób z cukrzycą. Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące leczenie simwastatyną *versus* simwastatyną i ezetimibem u 108 chorych z cukrzycą typu 2 i albuminurią wykazało, że w grupie leczonej terapią kombinowaną 72% chorych osiągnęło docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w porównaniu z 17% w grupie leczonej tylko statyną [12]. Badanie SHARP (*Study of of Heart and Renal Protection*), porównujące terapię skojarzoną ezetimibem + statyną *versus* monoterapię statyną u chorych z upośledzoną czynnością nerek wykazało istotną redukcję incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów poddanych terapii skojarzonej. W badaniu tym uczestniczyło około 20% chorych na cukrzycę [13].

Według ekspertów ESC/EAS w leczeniu pacjentów z hipertriglicerydemią jako leki pierwszego rzutu można stosować fibraty, natomiast do rozważenia pozostają kwas nikotynowy, kwas nikotynowy łącznie z laropirantem, n-3 kwasy tłuszczowe. Laropirant jest antagonistą receptora prostaglandyny D2, odpowiedzialnej za rozszerzenie naczyń pod wpływem niacyny. Jego dołączenie do kwasu nikotynowego powoduje lepszą tolerancję leku. Ciężka hipertriglicerydemia wymaga natychmiastowego leczenia w postaci zmiany stylu życia i zazwyczaj farmakoterapii w celu redukcji ryzyka ostrego zapalenia trzustki. U chorych z cukrzycą typu 2 i hipertriglicerydemią konieczne jest ściśle wyrównanie cukrzycy, niejednokrotnie wymagające wdrożenia insulinoterapii. W hipertriglicerydemii można także zastosować leczenie statyną i kwasem nikotynowym oraz statyną w połączeniu z fibratem. Można rozważyć kombinację powyższych leków z n-3 kwasami tłuszczowymi (ryc. 1).

Metaanaliza badań 18 badań z zastosowaniem fibratów, obejmująca 45 058 pacjentów, wykazała,



*Pacjenci z chorobami układu krążenia lub z wysokim ryzykiem naczyniowym

Rycina 1. Postępowanie w dyslipidemii u chorych na cukrzycę (wg Eur. Heart J. 2011, Diabetes Care 2012) [7, 8]

że ich korzystny wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wynikiem obniżenia stężenia triglicerydów [14]. Stwierdzono, że leczenie fibratami wiązało się z istotną redukcją ryzyka głównych incydentów naczyniowych (10%), redukcją ryzyka incydentów wieńcowych (13%), a także redukcją ryzyka progresji mikroangiopatii (fenofibrat w badaniu FIELD lub fenofibrat łącznie ze statyną w badaniu ACCORD) — albuminurii 14%, retinopatii 37% [14–17]. U chorych na cukrzycę typu 2 obserwowano również zmniejszenie ryzyka amputacji stopy po leczeniu fenofibratem [15].

Kwas nikotynowy wpływa korzystnie na wszystkie frakcje lipoprotein surowicy, ale jego stosowanie wymaga częstego monitorowania glikemii i dostosowywania dawki leku hipoglikemizującego ze względu na fakt, że poprzez zwiększanie insulinooporności pogarsza kontrolę glikemii. Obecnie kwas nikotynowy jest najbardziej efektywnym lekiem zwiększającym stężenie HDL-C i należy rozważyć jego wprowadzenie u osób z niskim stężeniem cholesterolu tej frakcji. Statyny i fibraty podobnie podwyższają stężenie HDL-C i można je stosować w leczeniu niskich stężeń HDL-C, jednak, jak podkreślają eksperci ESC/EAS na podstawie długoterminowych badań klinicznych, skuteczność fibratów w podwyższaniu stężenia HDL-C może być osłabiona u osób z cukrzycą typu 2 [7].

W leczeniu hiperlipidemii mieszanej, cechującej się obniżeniem stężenia HDL-C i wzrostem stężenia triglicerydów, pożądany profil lipidowy, po obniżeniu LDL-C za pomocą statyny, można uzyskać, stosując terapię skojarzoną statyną z kwasem nikotynowym lub statyną z fibratem. Jeśli stężenie triglicerydów jest wysokie, można dodać kwasy omega 3 nienasycone. Ostatnio opublikowane wyniki dużych badań mających na celu określenie wpływu na zdarzenia kliniczne i tolerancję terapii skojarzonej statyną oraz fenofibratem w porównaniu z monoterapią statyną (badanie ACCORD Lipid — *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial*) i statyną i kwasem nikotynowym w porównaniu z monoterapią statyną (badanie AIM-HIGH — *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes*) nie wykazały jednak przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią statyną w redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [16, 18].

Badanie ACCORD Lipid obejmowało 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2 i objawową lub subkliniczną chorobą sercowo-naczyniową lub z czynnikami ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Po 5 latach trwania badania nie stwierdzono przewagi leczenia skojarzonego, jednak analiza wcześniej zdefiniowanych podgrup pacjentów w badaniu ACCORD Lipid sugeruje:

- heterogenność efektu leczenia w zależności od płci: terapia skojarzona wywiera korzystny efekt redukujący incydenty sercowo-naczyniowe u mężczyzn, a gorszy efekt u kobiet niż monoterapia statyną;
- możliwość korzystnego efektu terapii skojarzonej w postaci 30-procentowej redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u osób z równoczesnym wysokim stężeniem triglicerydów (≥ 204 mg/dl, 2,3 mmol/l) i niskim stężeniem HDL-C (≤ 34 mg/dl, 0,8 mmol/l) [16].

Badanie AIM-HIGH obejmowało około 3300 pacjentów z rozpoznaniem schorzenia naczyniowego i aterogenną dyslipidemią, w tym 30% pacjentów z cukrzycą, zostało przerwane około 1,5 roku przed planowanym terminem zakończenia ze względu na brak korzystnego efektu terapii skojarzonej [18].

Na podstawie wyników tych badań eksperci ESC/EAS uważają za konieczne przeprowadzenie dużego, prospektywnego badania w celu określenia długoterminowego wpływu na układ sercowo-naczyniowy terapii statyną łącznie z fibratem u pacjentów z wysokimi stężeniami triglicerydów i niskim stężeniem HDL-C. Przy rozważaniu terapii statyną i fibratem proponują fenofibrat, którym leczenie potencjalnie jest korzystne u chorych z cukrzycą typu 2 i łagodną/umiarkowaną retinopatią. Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej doboru terapii należy wziąć pod uwagę bezpieczeństwo i działania niepożądane leku, to znaczy ryzyko podwyższenia stężenia glukozy, kwasu moczowego lub enzymów wątrobowych przy stosowaniu niacyny i ryzyko miopatii, podwyższenia stężenia kreatyniny i kamicy żółciowej przy przyjmowaniu fibratów.

Monitorowanie leczenia

Stężenie lipidów oznacza się przed rozpoczęciem terapii, a następnie po 8 ± 4 tygodniach od wdrożenia leczenia, po 8 ± 4 tygodniach od zwiększenia dawki leku aż do uzyskania poziomu docelowego. Po uzyskaniu poziomu docelowego/optimalnego stężenie lipidów kontroluje się raz w roku.

Główne efekty uboczne leczenia statynami obejmują uszkodzenie mięśni (tzw. miopatia) oraz uszkodzenie wątroby. Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii lekiem hipolipemizującym, a badanie kontrolne należy wykonać po 4–8 tygodniach od wdrożenia leku i każdorazowo po zwiększeniu dawki. Po ustaleniu modelu leczenia i osiągnięciu poziomu docelowego stężeń lipidów pomiaru prób wątrobowych dokonuje się raz w roku, jeśli próby wątrobowe pozostają poniżej 3-krotności górnej granicy normy. Jeśli wartości prób wątrobowych wzrosną u osoby leczonej lekami hipolipemicznymi, ale znajdują się poniżej 3-krotności górnej granicy normy, można kontynuować

terapię i skontrolować enzymy wątrobowe po 4–6 tygodniach. Jeśli natomiast próby wątrobowe wzrosną u osoby leczonej lekami hipolipemicznymi 3-krotnie powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać leczenie statyną lub przynajmniej zredukować dawkę leku i sprawdzić enzymy po 4–6 tygodniach oraz kontynuować leczenie po normalizacji aminotransferaz. W świetle badania GREACE wydaje się, że stosowanie statyn jest bezpieczne u chorych z niewielkim wzrostem prób wątrobowych i ma korzystny wpływ na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz poprawę prób wątrobowych [19].

Do najczęściej spotykanych objawów ubocznych po leczeniu statynami należy miopatia. Może charakteryzować się tylko bólami mięśni lub bólami mięśni ze wzrostem kinazy fosfokreatynowej (CPK) i utrzymywać się także po zaprzestaniu leczenia. Zwiększone ryzyko miopatii występuje u osób w wieku podeszłym, osób przyjmujących inne leki, osób z upośledzoną czynnością wątroby, tarczycy i nerek, stąd też należy zwiększyć czujność w jej monitorowaniu w tej grupie chorych. Eksperti ESC/EAS uważają, że CPK należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii lekiem i jeżeli poziom wyjściowy przekracza 5-krotnie górną granicę normy, nie należy rozpoczynać leczenia farmakologicznego, lecz sprawdzić ponownie aktywność enzymu. Jeśli u pacjenta leczonego statyną, fibratem, niacyną wystąpi wzrost CPK 5-krotnie powyżej górnej granicy normy, lek należy odstawić, sprawdzić czynność nerek i skontrolować CPK za 2 tygodnie (przemijający wzrost CPK obserwuje się np. po dużym wysiłku). W razie utrzymywania się wzrostu CPK chorego należy diagnozować w kierunku przyczyny miopatii.

Leczenie statynami wiąże się z większą częstością występowania cukrzycy [20, 21]. Do czynników prognostycznych zaburzeń tolerancji glukozy i nowo wykrytej cukrzycy w trakcie leczenia statynami należą: stężenie glukozy na czczo i cechy zespołu metabolicznego, takie jak podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), nadciśnienie tętnicze i stężenie triglicerydów, a także duża dawka leku [21]. Obecnie zespoły ekspertów przyjmują stanowisko, że istotna redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego przeważa nad bardzo niewielkim zwiększeniem zapadalności na cukrzycę, należy jednak poinformować pacjentów o tym możliwym ryzyku i monitorować ich pod kątem wystąpienia cukrzycy, szczególnie w trakcie intensywnej terapii statynami. U chorych z cukrzycą typu 2 stosowanie statyn wiązało się z pogorszeniem kontroli glikemii [22], co sugeruje celowość ściślejszego monitorowania glikemii w tej grupie chorych.

Podsumowując, leczenie hipolipemiczne poprzez obniżenie stężenia LDL-C za pomocą statyn przynosi chorym na cukrzycę istotną redukcję ryzyka incydentów

sercowo-naczyniowych. Osiągnięcie pożądaných stężeń triglicerydów i HDL-C, a w przyszłości ocena i normalizacja funkcji lipoprotein HDL może przyczynić się do dalszej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, należy jednak stosować indywidualizację w doborze leków hipolipemizujących.

PIŚMIENNICTWO

- Fruchart J.C., Sacks F.M., Hermans M.P. i wsp.; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5: 319–335.
- Guy J., Ogden L., Wadwa R.P. i wsp. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care* 2009; 32: 416–420.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. i wsp. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
- Shepherd J., Barter P., Carmena R. i wsp. 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: 1220–1226.
- Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. i wsp.; *Atherosclerosis* 2011; 217 (supl. 1): S1–S44. Errata w: *Atherosclerosis* 2011; 217: 2.
- Miller M., Stone N.J., Ballantyne C. i wsp. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292–2333.
- Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarencu P. i wsp.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.
- Standards of medical care in diabetes — 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (supl. 1): S30–S32.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diab. Klin.* 2012; 1 (supl. A): A19–A20.
- Robinson J.G., Wang S., Smith B.J., Jacobson T.A. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 316–322.
- Fonseca V.A., Handelsman Y., Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 384–392.
- Ruggenti P., Cattaneo D., Rota S. i wsp.; Ezetimibe and Simvastatin in Dyslipidemia of Diabetes (ESD) Study Group. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1954–1956.
- Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.* 2010; 160: 785–794.e10.
- Jun M., Foote C., Lv J. i wsp. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.
- Rajamani K., Colman P.G., Li L.P. i wsp., on behalf of the FIELD study investigators Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–1788.

16. ACCORD Study Group, Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574. Errata w: *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1748.
17. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew E.Y., Ambrosius W.T., Davis M.D. i wsp. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 233–244. Errata w: *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 190.
18. AIM-HIGH Investigators, Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T. i wsp. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2255–2267.
19. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. i wsp.; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–1922.
20. Preiss D., Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011; 22: 460–466.
21. Waters D.D., Ho J.E., DeMicco D.A. i wsp. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1535–1545.
22. Bellia A., Rizza S., Lombardo M.F. i wsp. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis* 2012; 223: 197–203.