

Marcin Barylski¹, Paweł Bogdański², Agnieszka Mastalerz-Migas³, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz⁴

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, Łódź

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne w zaburzeniach lipidowych u chorych na cukrzycę – wskazówki dla lekarza praktyka

Diagnostic and therapeutic procedures in lipid disorders in patients with diabetes – practical indications for physicians

Streszczenie

Zaburzenia lipidowe dotyczą ponad 50% pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1 i 2. Są one często związane z obecnością dyslipidemii aterogenicznej, dla której charakterystyczne są współistnienie podwyższonego stężenia triglicerydów, obecność w surowicy małych, gęstych cząsteczek lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i niskie stężenie frakcji cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL). Zaburzenia lipidowe są istotnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Monoterapia statynami często jest niewystarczająca do skutecznej korekty lipidogramu. Nawet pomimo osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe nadal pozostaje istotne. Dlatego aktualne wytyczne poza obniżeniem stężenia LDL wskazują również na potrzebę korekty wartości cholesterolu nie-HDL, która określa całkowitą liczbę aterogenicznych cząsteczek w osoczu i lepiej odzwierciedla ryzyko sercowo-naczyniowe. Optymalnym sposobem skorygowania nie-HDL jest skojarzone leczenie statyną i fenofibratem. W pracy przedstawiono najnowsze stanowisko European Society of Cardiology (ESC) i European Atherosclerosis Society (EAS) z 2019 r. dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych oraz algorytm, który ma za zadanie ułatwić podjęcie decyzji w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym.

Abstract

Lipid disorders affect more than 50% of patients diagnosed with type 1 and type 2 diabetes. They are often associated with atherogenic dyslipidaemia with characteristic coexistence of elevated triglycerides, the presence of small, dense, low-density lipoprotein (LDL) molecules, and low concentration of high-density (HDL) cholesterol in the serum. Cholesterol disorders are an important risk factor for cardiovascular events. Statin monotherapy is often insufficient to effectively correct the lipidogram. Even though the target LDL cholesterol level is reached, the residual cardiovascular risk remains significant. Therefore, current guidelines, as well as lowering LDL, also indicate the need to adjust the serum concentration of non-HDL cholesterol, which determines the total number of atherogenic molecules in plasma and better reflects cardiovascular risk. The optimal way to correct non-HDL cholesterol is by using combined treatment with statins and fenofibrate. The paper presents the latest 2019 European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) guidelines regarding the treatment of lipid disorders, and the algorithm that facilitates the selection of diagnostic and therapeutic procedures.

Słowa kluczowe

cukrzyca, dyslipidemia aterogenna, ryzyko sercowo-naczyniowe, cholesterol nie-HDL, terapia skojarzona

Key words

diabetes mellitus, atherogenic dyslipidaemia, cardiovascular risk, non-HDL cholesterol, combination therapy

Wstęp

Cukrzyca jest jedną z najczęstszych chorób cywilizacyjnych, choruje na nią ponad 425 mln ludzi na świecie, a szacuje się, że w 2045 r. będzie 629 mln chorych [1]. W Polsce w 2018 r. liczba dorosłych chorych na cukrzycę wynosiła 2,86 mln [2]. Cukrzyca typu 2 jest najbardziej rozpowszechniona wśród dorosłych, natomiast w ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań wśród dzieci i młodzieży, co związane jest z otyłością, brakiem aktywności fizycznej oraz niewłaściwą dietą [1]. Nieleczona cukrzyca bądź niewyrównane zwiększone stężenie glukozy we krwi to jeden z podstawowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak również nefropatii, neuropatii czy retinopatii.

Zaburzenia lipidowe są powszechnym zjawiskiem u chorych na cukrzycę. Szacuje się, że dotyczą ok. 40–50% pacjentów z cukrzycą typu 2 [3]. Najczęstszym z nich jest hipercholesterolemia, czyli stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC) > 190 mg/dl. W jednym z badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce wykazano hipercholesterolemię u 67% mężczyzn i 64% kobiet (badanie WOBASZ), w innym u 54% pacjentów (badanie NATPOL 2011), przy czym podwyższone stężenie TC > 190 mg/dl odnotowano u osób relatywnie młodych [3, 4]. Przytoczone badania wykazały niską świadomość choroby, zwłaszcza w populacji w wieku 18–39 lat. W tej grupie ponad 88% pacjentów nie wiedziało o swojej chorobie, a 22% nie podjęło leczenia pomimo takiej wiedzy, 8% było leczonych nieskutecznie i tylko 10% pacjentów leczono skutecznie (TC < 190 mg/dl). Z kolei hipertriglicerydemia (TG > 150 mg/dl) dotyczyła 31% mężczyzn i 20% kobiet. W badaniach uwzględniono również stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein cholesterol* – HDL-C), którego stężenie było obniżone (< 40 mg/dl u mężczyzn i < 45 mg/dl u kobiet) u ok. 35% mężczyzn i 22% kobiet w wieku 20–74 lat, ale też u ponad 39% kobiet powyżej 75. roku życia [4].

U pacjentów z cukrzycą typu 2, a także z zespołem metabolicznym często występuje dyslipidemia aterogenna. Charakteryzują ją hipertriglicerydemia, niskie stężenie HDL-C oraz obecność nieprawidłowych cząstek LDL (*low-density lipoprotein*) (tzw. ma-

łych, gęstych LDL), często pomimo prawidłowego stężenia frakcji LDL cholesterolu (LDL-C). Oprócz zmian ilościowych zaburzenia lipidowe obejmują również zmiany jakościowe dotyczące zarówno HDL-C, jak i LDL-C. Zmiany te to m.in. nieprawidłowy metabolizm i aktywność biologiczna lipoprotein oraz zwiększona ilość cząstek apolipoproteiny B (apoB), których nadmiar sprzyja odkładaniu się cholesterolu, co przekłada się na dysfunkcję śródbłonka i rozwój zmian miażdżycowych [5]. Dodatkowo małe, gęste cząsteczki LDL wykazują mniejsze powinowactwo do receptora LDL, większą podatność na utlenianie oraz większą zdolność penetracji ściany tętnicy, co stanowi dodatkowy czynnik sprzyjający rozwojowi miażdżycy [6].

Skuteczne leczenie przeciwhiperlipidemiczne u chorych na cukrzycę ze współistniejącym zaburzeniem gospodarki lipidowej wpływa zarówno na glikemię, jak i na parametry lipidowe osocza. Przywrócenie normoglikemii powoduje m.in. zmniejszenie stężenia triglicerydów (TG) i LDL-C oraz poprawia skład jakościowy frakcji cząstek HDL [7].

Najpoważniejszą konsekwencją zaburzeń lipidowych jest wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Czynnikiem redukującym to ryzyko w największym stopniu jest obniżenie stężenia LDL-C. Przyjmuje się, że redukcja stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (39 mg/dl) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o 21% oraz redukcją całkowitej śmiertelności o 12% [8]. Najnowsze wytyczne podkreślają również rolę prawidłowego stężenia TG oraz HDL-C w obniżaniu rezydualnego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Jak pokazują badania kliniczne, każde zwiększenie stężenia HDL-C o 1 mg/dl powoduje redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego o 2% u mężczyzn i o 3% u kobiet, natomiast zwiększenie stężenia TG o 1 mmol/l (89 mg/dl) wiąże się ze wzrostem ryzyka incydentów wieńcowych o 32% u mężczyzn i o 76% u kobiet [9, 10].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym oraz wskazanie, dla której grupy chorych leczenie skojarzone statynami i fenofibratem jest optymalną formą terapii.

Najczęściej stosowane leki hipolipemizujące

Lekami pierwszego rzutu w terapii hipolipemizującej są statyny. Najczęściej stosowane i najsilniej działające to atorwastatyna i rosuwastatyna, które zmniejszają stężenie LDL-C o 50–60% [11]. Statyny to inhibitory reduktazy 3-hydroxy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA), enzymu biorącego udział w syntezie cholesterolu. Efekt hipolipemizujący statyn jest wypadkową obniżenia syntezy cholesterolu, zwiększenia ekspresji receptora LDL w hepatocytach oraz wpływu na zmniejszenie syntezy apoB, a przez to zmniejszenia frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL). Wśród najpoważniejszych działań niepożądanych statyn odnotowuje się rabdomiolizę, mialgię, wzrost aktywności kinazy kreatynowej oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), dlatego przed rozpoczęciem leczenia zaleca się określenie aktywności powyższych enzymów. Należy podkreślić, że niewielkie podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych nie jest wskazaniem do odstawienia terapii. Działanie hepatotoksyczne, będące wskazaniem do modyfikacji terapii, stwierdza się w sytuacji trzykrotnego przekroczenia wartości prawidłowych aktywności AlAT, jednak dotyczy to mniej niż 3% pacjentów leczonych statynami [12]. W przypadku oceny aktywności kinazy kreatynowej wskazaniem do zaprzestania stosowania statyn jest 10-krotne przekroczenie normy [13]. Ezetymib jest lekiem zmniejszającym wchłanianie cholesterolu przez enterocyty w jelicie cienkim. Stosowany w dawce 10 mg obniża on stężenie LDL-C we krwi o 15–20% [14]. Ponadto ezetymib zmniejsza stężenie TG i nieznacznie zwiększa stężenie HDL-C. Jest zalecany u pacjentów, u których nie można zastosować statyn, a także w leczeniu skojarzonym, jeśli monoterapia statyną jest niewystarczająca do skutecznego obniżenia stężenia LDL-C [15]. Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9) – przeciwciała monoklonalne: alirokumab, ewolokumab – są obecnie najsilniejszymi na rynku lekami hipolipemizującymi. Obniżają stężenie LDL-C poprzez zmniejszenie liczby i dostępności receptorów dla LDL (LDLR). Powstałe w ten sposób kompleksy LDLR–PCSK9 ulegają endocytozie, a następnie LDLR są degradowane w komórkach wątroby [16]. Wyniki badań klinicznych wykazały, że ewolokumab obniża wartość LDL-C o 50% u ponad 70% pacjentów [17]. Podobną skuteczność wykazano w przypadku drugiego inhibitora PCSK9, alirokumabu [18]. Poza wpływem na

LDL-C leki te zmniejszają również stężenie cholesterolu nie-HDL, apoB, TG oraz nieznacznie zwiększają stężenie HDL-C i apolipoproteiny AI [19, 20]. Najczęściej występujące skutki uboczne terapii inhibitorami PCSK9 to powikłania skórne w miejscu wstrzyknięcia leku, bóle mięśni, zapalenia błony śluzowej części nosowej gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, objawy grypopodobne, ból pleców, bóle stawów czy wzrost stężenia AlAT lub AspAT [21, 22]. Inhibitory PCSK9 są zalecane w terapii skojarzonej w przypadku nieskuteczności połączenia statyny z ezetymibem w obniżaniu LDL-C oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii statyną.

Fibraty hamują syntezę cząsteczek VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia stężenia TG we krwi. Wpływają również na podwyższenie stężenia HDL-C. Mechanizm ich działania polega na aktywacji czynników transkrypcyjnych PPAR α (receptory α aktywowane przez proliferatory peroksydomów), co zmienia ekspresję genów kluczowych w metabolizmie lipidów [23]. Efektem działania fibratów jest obniżenie stężenia TG poprzez zmniejszenie ich syntezy oraz nasilenie aktywności lipazy lipoproteinowej – enzymu, który powoduje hydrolizę TG. Jak pokazują badania, stężenie TG po włączeniu leczenia fenofibratem zmniejsza się o 25–50%. Fenofibraty wpływają również na wzrost wartości HDL-C o 10–25% poprzez zwiększenie syntezy apolipoprotein AI i AII [23]. Skutki niepożądane stosowania fibratów to głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz i kreatyniny, miopatie oraz rzadko występujące ostre zapalenie trzustki i choroba zatowo-zakrzepowa [24].

Terapia skojarzona

Pomimo optymalnej terapii statynami i nawet w przypadku osiągnięcia docelowych stężeń LDL-C rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje na wysokim poziomie i może wynosić nawet 60–70%, zwłaszcza u pacjentów z dyslipidemią atęrogenną [25]. Jak wykazały badania, podwyższone stężenie TG oraz niskie stężenie HDL-C stanowią niezależne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [26, 27]. Dlatego w takich przypadkach należy zastosować połączenia lekowe, które mają za zadanie nie tylko skutecznie zmniejszyć stężenie LDL-C, lecz także wpłynąć na pozostałe parametry lipidowe. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Atherosclerosis Society* – EAS) z 2019 r. zalecają rozważenie zastosowania fibratu (fenofibratu

lub bezafibratu) jako dodatku do statyn u pacjentów, u których osiągnięto docelowe stężenie LDL-C, natomiast stężenie TG nadal przekracza 200 mg/dl (2,3 mmol/l) [28]. Jak pokazały badania kliniczne, u pacjentów z podwyższonym stężeniem TG oraz z niskim stężeniem HDL-C (TG \geq 204 mg/dl i HDL-C \leq 34 mg/dl) zastosowanie fenofibratu zmniejsza o ponad 30% względne ryzyko dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu niezakończonym zgonem) [29].

Terapia skojarzona statyną i ezetymibem jako lekiem drugiego rzutu jest zalecana, gdy cel terapeutyczny nie został osiągnięty pomimo zastosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny. W badaniach klinicznych udowodniono, że dołączenie ezetymibu do statyny powoduje istotną redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym i z wyjściowym stężeniem LDL-C 50–125 mg/dl (1,3–4,5 mmol/l) [30]. Jeśli terapia skojarzona statyną z ezetymibem jest nieskuteczna, zaleca się dołączenie dodatkowo inhibitora PCSK9.

Cele terapeutyczne według wytycznych ESC/EAS 2019

Cel pierwszorzędowy: LDL-C

W aktualnych wytycznych ESC/EAS z 2019 r. wyróżniono cztery kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i dostosowane do nich cele terapeutyczne dotyczące LDL-C (tab. 1).

Poszczególne kategorie ryzyka są oceniane na podstawie karty SCORE (w Polsce wg karty Pol-SCORE 2015), która pozwala oszacować ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat. Do grupy niskiego ryzyka zaliczani są pacjenci z wynikiem w skali SCORE $<$ 1% i docelowy LDL-C wynosi u nich $<$ 115 mg/dl. Przy stężeniu LDL-C \geq 190 mg/dl oprócz modyfikacji stylu życia należy wdrożyć interwencję farmakologiczną. W grupie umiarkowanego ryzyka znajdują się pacjenci z wynikiem w skali SCORE \geq 1% i $<$ 5%, ale również osoby młode z cukrzycą (typu 1 $<$ 35. roku życia, typu 2 $<$ 50. roku życia), trwającą $<$ 10 lat, bez innych czynników ryzyka. Celem terapeutycznym jest u nich stężenie LDL-C $<$ 100 mg/dl, a zalecenia obejmujące modyfikację stylu życia i ewentualną farmakoterapię dotyczą pacjentów z wartościami LDL-C w zakresie 100–189 mg/dl. Podobnie jak w przypadku niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego przy stężeniu LDL-C \geq 190 mg/dl należy obowiązkowo rozpocząć farmakoterapię.

Do kategorii wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego należą pacjenci z wynikiem w skali SCORE \geq 5% i $<$ 10%, ale również ze znacznym nasileniem pojedynczego czynnika ryzyka (TC $>$ 310 mg/dl, LDL $>$ 190 mg/dl, ciśnienie tętnicze \geq 180/110 mm Hg). Do tej grupy zaliczono również osoby z hipercholesterolemią rodzinną bez innych czynników ryzyka, z cukrzycą trwającą \geq 10 lat bez powikłań narządowych, ale z dodatkowym czynnikiem ryzyka oraz z umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²). W tej grupie chorych należy obecnie spełnić jednocześnie dwa kryteria: obniżyć stężenie LDL-C o co najmniej 50% wartości wyjściowej oraz osiągnąć docelowy LDL-C $<$ 70 mg/dl. Przy stężeniu LDL-C 100 mg/dl interwencja farmakologiczna jest obowiązkowa. Ostatnia kategoria – bardzo wysokiego ryzyka – obejmuje pacjentów z wynikiem w skali SCORE \geq 10%. Do tej grupy zalicza się również osoby z udokumentowaną klinicznie lub w badaniach obrazowych chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą z powikłaniami narządowymi (proteinuria, retinopatia, neuropatia), cukrzycą z co najmniej 3 dodatkowymi czynnikami ryzyka, cukrzycą typu 1 o wczesnym początku, cukrzycą długo trwającą ($>$ 20 lat), ciężką przewlekłą chorobą nerek (GFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) oraz z hipercholesterolemią rodzinną z chorobą sercowo-naczyniową lub dodatkowym czynnikiem ryzyka. W tej grupie chorych również należy dążyć do osiągnięcia jednocześnie dwóch celów: obniżenia stężenia LDL-C o co najmniej 50% wartości wyjściowej oraz uzyskania stężenia LDL-C $<$ 55 mg/dl. W dokumencie ESC/EAS 2019 wyodrębniono również grupę pacjentów, u których można rozważyć obniżenie stężenia LDL-C $<$ 40 mg/dl. Zaliczono do niej chorych, u których wystąpił drugi incydent sercowo-naczyniowy w przebiegu miażdżycy (niekoniecznie tego samego typu) w ciągu 2 lat od pierwszego. Należy podkreślić, że całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe może być wyższe, niż wynika z karty Pol-SCORE, w różnych sytuacjach klinicznych, np. w zespole metabolicznym, cukrzycy, u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, przewlekłą chorobą nerek, a także u chorych z niskim stężeniem HDL-C lub apolipoproteiny AI, zwiększonym stężeniem TG czy ApoB i lipoproteiny(a) (Lp(a)).

Cel drugorzędowy: nie-HDL-C

Według zaleceń ESC/EAS 2019 pierwszorzędowym celem terapeutycznym jest LDL-C, natomiast w I klasie rekomendacji znajduje się również ozna-

Tabela 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i cele terapeutyczne dotyczące LDL-C wg ESC/EAS 2019 [28]

Ryzyko		Docelowe stężenie LDL-C
niskie	<ul style="list-style-type: none"> SCORE < 1% 	< 115 mg/dl (3,0 mmol/l)
umiarkowane	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca u osób młodych (typu 1 < 35. roku życia, typu 2 < 50. roku życia), trwająca < 10 lat, bez innych czynników ryzyka SCORE ≥ 1% i < 5% 	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
wysokie	<ul style="list-style-type: none"> znaczące nasilenie pojedynczego czynnika ryzyka, a w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> stężenie TC > 310 mg/dl (8 mmol/l) stężenie LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) ciśnienie tętnicze ≥ 180/110 mm Hg hipercholesterolemia rodzinna bez innych czynników ryzyka cukrzyca trwająca ≥ 10 lat, bez powikłań narządowych, ale z dodatkowym czynnikiem ryzyka umiarkowana przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) SCORE ≥ 5% i < 10% 	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oraz ≥ 50-procentowa redukcja
bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba sercowo-naczyniowa: <ul style="list-style-type: none"> przeżyty ostry zespół wieńcowy (zawał lub niestabilna dławica piersiowa) stabilna dławica piersiowa rewaskularyzacja wieńcowa (PCI, CABG lub inne tętnicze procedury rewaskularyzacyjne) udar mózgu lub TIA choroba tętnic obwodowych istotna blaszka miażdżycowa w angiografii wieńcowej lub tomografii komputerowej (wielonaczyniowa choroba wieńcowa z dwoma głównymi tętnicami nasierdziowymi ze zwężeniem > 50%), lub w USG tętnic szyjnych cukrzyca z powikłaniami narządowymi (proteinuria, retinopatia, neuropatia) cukrzyca z co najmniej 3 dodatkowymi czynnikami ryzyka cukrzyca typu 1 o wczesnym początku cukrzyca długo trwająca (> 20 lat) ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub dodatkowym czynnikiem ryzyka SCORE ≥ 10% 	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz ≥ 50-procentowa redukcja

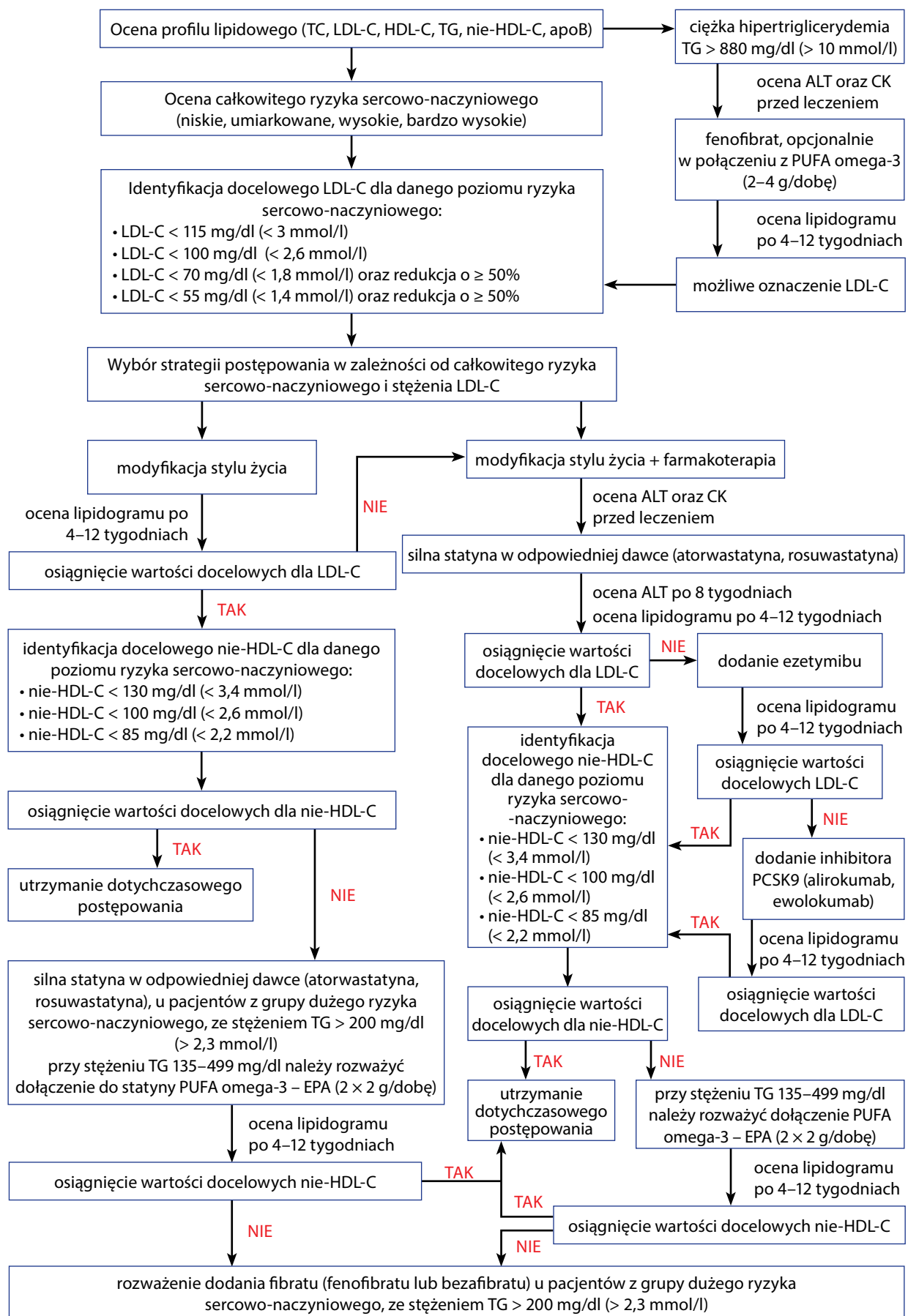
LDL-C (low-density lipoprotein-cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation, TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity, GFR (glomerular filtration rate) – współczynnik przesączania kłębuszkowego, PCI (percutaneous coronary intervention) – przeszczepna interwencja wieńcowa, CABG (coronary artery bypass graft) – pomostowanie aortalno-wieńcowe, TIA (transient ischemic attack) – przemijający atak niedokrwienny

czenie nie-HDL-C, który stanowi drugorzędowy cel terapii i wyliczany jest jako różnica pomiędzy stężeniem TC i HDL-C. Wartość nie-HDL-C stosowana jest do oceny całkowitego stężenia lipoprotein aterogennych w osoczu (cholesterolu VLDL, remnantów VLDL, lipoprotein pośredniej gęstości, LDL oraz Lp(a)). Jego oznaczenie nie jest związane z żadnymi dodatkowymi kosztami, a wartości są co najmniej równie predykcyjne jak stężenie LDL-C. Obecnie rekomenduje się oznaczanie nie-HDL-C w

wszystkich pomiarach profilu lipidowego, szczególnie u pacjentów z wysokim stężeniem TG, cukrzycą, otyłością, zespołem metabolicznym lub bardzo niskim stężeniem LDL-C. Aby wyznaczyć docelowe stężenie nie-HDL-C, należy do docelowego LDL-C dodać wartość 30 mg/dl (np. w grupie umiarkowanego ryzyka cel LDL-C wynosi < 100 mg/dl, więc docelowy nie-HDL-C wynosi < 130 mg/dl). Wartości docelowe nie-HDL-C w poszczególnych grupach ryzyka przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Docelowe wartości nie-HDL-C w poszczególnych grupach ryzyka sercowo-naczyniowego wg ESC/EAS 2019 [28]

Grupa ryzyka	Docelowy LDL-C	Docelowy nie-HDL-C (docelowy LDL-C + 30 mg/dl)
umiarkowane	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl
wysokie	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl
bardzo wysokie	< 55 mg/dl	< 85 mg/dl



Rycina 1. Schemat postępowania w dyslipidemii według wytycznych ESC/EAS 2019

ALAT (alanine aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa, CK (creatin kinase) – kinaza kreatynowa, EPA – kwas eikozapentaenowy, HDL-C (high-density lipoprotein-cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, LDL-C (low-density lipoprotein-cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) – konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9, PUFA (polyunsaturated fatty acid) – wielonienasycone kwasy tłuszczowe, TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity, TG (triglycerides) – triglicerydy

Copyright by M. Barylski, 2019

Schemat postępowania w dyslipidemii według wytycznych ESC/EAS 2019

Na podstawie aktualnych wytycznych ESC/EAS 2019 powstał schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z dyslipidemią (ryc. 1).

Bazą do opracowania optymalnego sposobu postępowania terapeutycznego jest analiza wyjściowego lipidogramu z uwzględnieniem LDL-C, TC, TG, HDL-C i nie-HDL-C. Na tej podstawie należy ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe i określić docelowe stężenie LDL-C dla danego poziomu ryzyka. Ustalenie grupy ryzyka i celu w zakresie LDL-C powinno być punktem wyjścia do wyboru strategii postępowania terapeutycznego – modyfikacji stylu życia, a w określonych przypadkach rozpoczęcia farmakoterapii. Zarówno przed wdrożeniem leczenia, jak i w jego trakcie istotne jest monitorowanie bezpieczeństwa terapii poprzez ocenę aktywności enzymów – AIAT oraz kinazy kreatynowej (CK). W razie konieczności włączenia terapii hipolipemizującej należy zastosować statyny w odpowiedniej dawce. W przypadku nieskuteczności monoterapii statyną należy dołączyć ezetymib, a jeśli docelowe stężenie LDL-C nadal nie zostanie osiągnięte – dodatkowo jeden z inhibitorów PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab). Po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C należy określić docelową wartość nie-HDL-C dla danego poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego. Jeśli jest ona podwyższona u pacjenta, który nie miał wdrożonej farmakoterapii, należy ją skorygować, włączając statynę. Dotyczy to pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ze stężeniem TG > 200 mg/dl.

Przy stężeniu TG 135–499 mg/dl jako adiuwant do leczenia farmakologicznego należy rozważyć zastosowanie PUFA omega-3, ze wskazaniem na kwas eikozapentaenowy (*eicosapentaenoic acid* – EPA). Jeśli powyższa terapia nie doprowadzi do osiągnięcia docelowego stężenia nie-HDL-C, należy dołączyć fenofibrat.

Podsumowanie

Jedną z najpoważniejszych konsekwencji zaburzeń gospodarki lipidowej jest rozwój miażdżycy, co w efekcie prowadzi do chorób sercowo-naczyniowych, które według danych Światowej Organizacji Zdrowia są główną przyczyną zgonów na świecie. Modyfikacja stylu życia w wielu przypadkach jest niewystarczająca do optymalizacji parametrów

lipidowych i konieczne jest wprowadzenie farmakoterapii. Jednak należy mieć na uwadze, że przywrócenie prawidłowego stężenia LDL-C jest jedynie początkiem postępowania terapeutycznego. Jak podkreślają specjaliści, monoterapia statynami u pacjentów z dyslipidemią aterosogenną nie zabezpiecza przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym. Optymalizacja leczenia pacjentów ze współistniejącą cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym oraz zaburzeniami lipidowymi wymaga wyrównania również pozostałych istotnych parametrów lipidogramu z uwagi na bardzo wysokie rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe. W tej grupie pacjentów należy do terapii statyną dołączyć fibrat, który pozwala na skorygowanie stężenia lipoprotein aterosogennych, a tym samym umożliwia osiągnięcie drugorzędowego celu terapeutycznego, jakim jest wartość nie-HDL-C. W leczeniu ważne jest również zindywidualizowane podejście oraz uwzględnienie dodatkowych czynników ryzyka występujących u danego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S i wsp. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271-281.
2. Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Warszawa, listopad 2019.
3. Pajak A, Wiercinska E, Polakowska M i wsp. [Prevalence of dyslipidemia in men and women between the ages of 20-74 in Poland. Results of the WOBASZ program]. *Kardiologia Pol* 2005; 63: S620-S625.
4. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B i wsp. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Pol* 2016; 74: 213-223.
5. Chapman MJ. Metabolic syndrome and type 2 diabetes: lipid and physiological consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4 Suppl 3: S5-S8.
6. Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1536-1540.
7. Taskinen MR, Kuusi T, Helve E i wsp. Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 168-177.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM i wsp. 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.
9. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ i wsp. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
10. Morrison A, Hokanson JE. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 89-95.
11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G i wsp. 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.
12. Glowczynska R, Paluch W, Filipiak KJ. Działania niepożądane statyn. *Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4: 18-34.
 13. Smiley WH, Khan BV, Sperling LS. Management of the statin-intolerant patient. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11: 263-271.
 14. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG i wsp. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8132-8137.
 15. Gagne C, Bays HE, Weiss SR i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-1091.
 16. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 387-393.
 17. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M i wsp. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2531-2540.
 18. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M i wsp. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 121.
 19. Dragan S, Serban MC, Banach M. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: an emerging lipid-lowering therapy? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20: 157-168.
 20. Banach M, Rizzo M, Obradovic M i wsp. PCSK9 inhibition – a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3869-3877.
 21. Blom DJ, Hala T, Bolognese M i wsp. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1809-1819.
 22. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E i wsp. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 554-561.
 23. Nikolic D, Castellino G, Banach M i wsp. PPAR agonists, atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 894-902.
 24. Keech A, Simes RJ, Barter P i wsp. 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.
 25. Hobbs FD, Banach M, Mikhailidis DP i wsp. Is statin-modified reduction in lipids the most important preventive therapy for cardiovascular disease? A pro/con debate. *BMC Med* 2016; 14: 4.
 26. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G i wsp. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3124-3131.
 27. Toth PP, Barylski M, Nikolic D i wsp. Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 353-368.
 28. Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-188.
 29. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.
 30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP i wsp. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Centralny Szpital Weteranów
pl. Hallera 1
90-647 Łódź
tel.: +48 603 589 082
e-mail: mbarylski3@wp.pl