

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Fenofibrat w świetle najnowszych wytycznych postępowania w dyslipidemii – dlaczego cholesterol nie-HDL jest tak ważny?

Fenofibrate in light of the latest guidelines for the management of dyslipidaemia – why is non-HDL cholesterol so important?

Streszczenie

Złożone zaburzenia lipidowe, charakteryzujące się zwiększonym stężeniem triglicerydów, niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL (*high density lipoprotein*) i obecnością małych, gęstych lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein* – LDL), określa się mianem aterogennej dyslipidemii. W badaniach obserwacyjnych i klinicznych wykazano, że nieprawidłowości te ściśle łączą się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń makro- i mikronaczyniowych, nawet u pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL w wyniku terapii statyną. Leczenie skojarzone w tym przypadku może nie tylko znacznie poprawić profil lipidowy, lecz także istotnie wpłynąć na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, którego odzwierciedleniem jest stężenie cholesterolu nie-HDL, będące drugorzędowym celem terapii w najnowszych wytycznych.

Słowa kluczowe

dyslipidemia aterogenna, cholesterol nie-HDL, fenofibrat

Abstract

Combined lipid disorders, including increased plasma triglycerides levels, low HDL-C, and small, dense LDL particles, comprise atherogenic dyslipidaemia. Observational and clinical studies have shown that these lipid abnormalities are strongly associated with increased risk of macro- and microvascular events even in patients with LDL-C level at goal after statin therapy. Combination pharmacotherapy may significantly improve lipid profile and have a significant impact on cardiovascular risk reduction, which is reflected in the non-HDL cholesterol concentration, the secondary target of treatment in the latest guidelines.

Key words

atherogenic dyslipidaemia, non-HDL cholesterol, fenofibrate

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego nadal pozostają główną przyczyną zgonów na świecie. Zaburzenia gospodarki lipidowej są jednym z najważniejszych czynników ryzyka, niestety często pozostają niezdiagnozowane i nieleczone. Należy pamiętać, że podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe występuje nie tylko w przypadku zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC) i cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein cholesterol* – LDL-C), lecz także przy zwiększonym stężeniu triglicerydów (TG) i małym stężeniu cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein cholesterol* – HDL-C). W takim przypadku racjonalne wydaje się dołączenie do statyny drugiego leku hipolipemizującego – fibratu, którego działanie na poszczególne frakcje lipidowe jest odmienne i uzupełniające wobec statyn. Jest to szczególnie istotne w przypadku optymalizacji leczenia, co podkreśla się w najnowszych wytycznych postępowania w dyslipidemii.

Zaburzenia lipidowe w aterogennej dyslipidemii

Aterogenna dyslipidemia definiowana jest jako podwyższone stężenie TG wynoszące > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l), lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very-low-density lipoprotein* – VLDL) zawierających TG oraz obniżone stężenie HDL-C: u mężczyzn < 40 mg/dl (< 1 mmol/l), u kobiet < 45 mg/dl (< 1,2 mmol/l) [1, 2]. Stężenie LDL-C u osób z aterogenną dyslipidemią bywa prawidłowe bądź podwyższone. Częstotki LDL są w tym przypadku mniejsze, charakteryzują je większa gęstość i większy potencjał aterogenności, m.in. ze względu na zwiększoną zawartość apolipoproteiny B (apo-B). W europejsko-kanadyjskim rejestrze *Dyslipidemia International Study*, obejmującym 22 063 osoby leczone w warunkach ambulatoryjnych statyną, wykazano, że w obserwowanej grupie występowało zwiększone stężenie TG i/lub zmniejszone stężenie HDL-C [3]. W polskiej populacji stężenie HDL-C < 40 mg/dl obserwuje się u 35% mężczyzn, a < 50 mg/dl u 38% kobiet. Hipertriglicerydemia (TG > 150 mg/dl) występuje u 22% badanych (u 28% mężczyzn i u 14% kobiet). Jeżeli za próg hipertriglicerydemii przyjąć wartość co najmniej 200 mg/dl, to dotyczy ona blisko 11% dorosłych Polaków [4]. Dane z badania NATPOL 2011 pozwalają szacować, że 10,5 mln dorosłych Polaków ma zmniejszone stężenie HDL-C, a 3,2 mln ma stężenie TG wynoszące 200 mg/dl lub wyższe.

Dyslipidemia aterogenna jest szczególnie istotna w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (NT). W dużym rejestrze europejskim [5] wykazano, że aż 22% osób z NT ma niskie stężenie HDL-C, a u 30% pacjentów wartości TG wynoszą > 150 mg/dl, a u 11% występują obie nieprawidłowości. Chorzy z dyslipidemią aterogenną mają częściej subkliniczne zmiany narządowe: przerost mięśnia lewej komory serca, obniżony współczynnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) < 60 ml/min, mikroalbuminurię, częściej występuje u nich brak spadku wartości ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych. Wymagają oni stosowania większej liczby leków hipotensyjnych, a kontrola wartości ciśnienia tętniczego jest u nich słabsza. W grupie chorych z dyslipidemią aterogenną tylko 7,6% otrzymywało fibraty (w tym u 1,5% stosowano leczenie skojarzone fibratem i statyną). Wszystko to spowodowało, że w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension* – ESH) zwiększone stężenie TG określono jako niezależny czynnik ryzyka.

Aterogenna dyslipidemia a ryzyko rezydualne

Mimo stosowania schematów postępowania zgodnych z obowiązującymi standardami i pozwalających osiągnąć docelowe stężenia LDL-C, łącznie z intensywną kontrolą ciśnienia tętniczego i glikemii, u pacjentów z aterogenną dyslipidemią, zwłaszcza u chorych na cukrzycę i z zespołem metabolicznym, ryzyko powikłań makronaczyniowych (zawału serca, udaru mózgu, choroby naczyń obwodowych, zgonu sercowego) oraz mikronaczyniowych (neuropatii, retinopatii i nefropatii) nadal pozostaje duże. To szczątkowe ryzyko obciążające chorych, stwierdzone mimo osiągnięcia docelowych wartości LDL-C, nazwano ryzykiem rezydualnym (wg bardziej wymagającej definicji ryzyko rezydualne pozostaje mimo optymalnego stężenia LDL-C, prawidłowej glikemii i normotonii). Skoncentrowanie się jedynie na zmniejszeniu stężenia LDL-C nie wpływa na ryzyko rezydualne związane z niskim stężeniem HDL-C i wysokim stężeniem TG. Chorzy z małym stężeniem HDL-C są zatem narażeni na nasilenie zmian oksydacyjnych, zapalnych, agregacyjnych i protrombogenicznych, co sprzyja rozwojowi miażdżycy, mimo że samo stężenie HDL-C nie jest aktualnie celem leczenia.

W metaanalizie 17 badań obejmujących 57 277 osób przeprowadzonej przez Hokansona i Austina [6] stwierdzono, że wzrost stężenia TG o 1 mmol/l był związany ze zwiększeniem ryzyka choroby wieńcowej o 30% u mężczyzn i o 75% u kobiet. W badaniach PROVE-IT TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction*), PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*), ACCORD Lipid (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial*), IDEAL (*Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering*) i TNT (*Treating to New Targets*) wykazano, że zwiększone stężenie TG oraz małe stężenie HDL-C wiążą się z wyższym ryzykiem zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych [7–9].

Pacjenci z dyslipidemią aterogenną mają wyższe ryzyko wystąpienia makulopatii oraz pojawienia się i progresji retinopatii cukrzycowej. Stwierdzono również związek aterogenicnej dyslipidemii z występowaniem albuminurii i nefropatii cukrzycowej. U chorych na cukrzycę typu 2 wysokie stężenie TG ma niezależny wpływ na rozwój mikroalbuminurii i makroalbuminurii, a także uszkodzenia nerwów obwodowych [10, 11]. Neuropatii obwodowej często towarzyszy inne poważne powikłanie – zespół stopy cukrzycowej. Wspomniane zależności uzasadniają konieczność kontroli profilu lipidowego u osób z aterogenną dyslipidemią, zwłaszcza u chorych na cukrzycę i z zespołem metabolicznym.

Redukcja ryzyka rezydualnego, zwłaszcza u pacjentów z aterogenną dyslipidemią, stała się celem programu 3R (*Residual Risk Reduction Initiative*). Ta globalna inicjatywa jest naukowym przedsięwzięciem *non-profit* mającym na celu badanie wpływu aterogenicnej dyslipidemii na powikłania mikro- i makronaczyniowe występujące mimo standardowej opieki medycznej.

Cholesterol nie-HDL w najnowszych wytycznych

Sumę aterogennych cząsteczek w osoczu tworzą cząsteczki VLDL, lipoproteiny o pośredniej gęstości (*intermediate-density lipoprotein* – IDL) oraz LDL. Ich stężenie można obliczyć, odejmując od stężenia cholesterolu całkowitego stężenie HDL-C. Otrzymuje się wówczas stężenie cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C), które bardzo dobrze odzwierciedla ryzyko sercowo-naczyniowe, ponieważ koreluje ze stężeniem apo-B, a więc potencjałem promiażdżycowym [12]. Ocena nie-HDL-C jest bardzo prosta i szczególnie istotna u chorych z hipertriglicerydemią związaną z cukrzycą, zespołem metabolicznym, otyłością brzuszną,

przewlekłą chorobą nerek. Zalety obliczania stężenia nie-HDL-C są następujące: do oznaczenia tego parametru nie jest konieczne wykonywanie badania na czczo, pomiar można przeprowadzić przy wysokim stężeniu TG [1, 2, 12]. W 2016 r. ESC doceniło stężenie nie-HDL-C, uznając je w najnowszych zaleceniach dotyczących terapii dyslipidemii za jedyny drugorzędowy cel leczenia (cel pierwszorzędowy to obniżenie stężenia LDL-C) [1].

Wartości docelowe określone dla nie-HDL-C powinny być o 30 mg/dl (0,8 mmol/l) wyższe niż odpowiadające im wartości docelowe LDL-C. Odpowiada to stężeniu LDL-C powiększonemu o frakcję cholesterolu zawartą w 150 mg/dl TG, czyli górnej granicy zalecanych wartości TG [1].

Uzyskanie optymalnego stężenia nie-HDL-C jest głównym celem w przypadku ryzyka rezydualnego. Nowe wytyczne europejskie dotyczące dyslipidemii jako cel pierwszorzędowy wskazują osiągnięcie stężenia LDL-C: < 70 mg/dl lub mniejszego, < 100 mg/dl lub mniejszego oraz < 115 mg/dl, odpowiednio u osób z: bardzo wysokim, wysokim oraz umiarkowanym i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Te same wytyczne za cel drugorzędowy uznają osiągnięcie stężenia nie-HDL-C: < 100 mg/dl, < 130 mg/dl oraz < 145 mg/dl, odpowiednio dla osób z: bardzo wysokim, wysokim oraz umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (tab. 1) [1].

W jednej z dotychczasowych metaanaliz, obejmującej 8 dużych badań: 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), AFCAPS-TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*), LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study*), CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), TNT, IDEAL, SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), w których brało udział 62 154 pacjentów, wykazano, że stężenia takich parametrów lipidowych, jak LDL-C, nie-HDL-C, apo-B, miały istotny statystycznie związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zależność ta była jednak najsilniejsza dla nie-HDL-C [ryzyko względne (*hazard ratio* – HR) 1,42, 95-procentowy przedział ufności (*confidence interval* – CI) 1,2–1,56] oraz apo-B (HR 1,33, 95% CI 1,22–1,45) [13]. W analizie wykazano, że różnica między LDL-C a nie-HDL-C w prognozowaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest znamienna statystycznie ($p = 0,002$) na korzyść nie-HDL-C jako silniejszego markera. Co więcej, można przyjąć, że prymat „celu pierwszorzędowego”

Tabela 1. Poziomy całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i docelowe stężenia LDL-C, nie-HDL-C, apo-B wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Atherosclerosis Society – EAS*) z 2016 r. [1]

Ryzyko	Docelowe stężenie lipidów
Małe: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w skali Pol-SCORE < 1%	LDL-C < 115 mg/dl (< 3 mmol/l) nie-HDL-C < 145 mg/dl (< 3,8 mmol/l)
Umiarkowane: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w skali Pol-SCORE ≥ 1% i < 5%	
Duże:	
<ul style="list-style-type: none"> • znaczne nasilenie pojedynczych czynników ryzyka, zwłaszcza stężenie cholesterolu > 310 mg/dl (8 mmol/l) (np. w hipercholesterolemii rodzinnej) lub ciśnienie tętnicze ≥ 180/110 mm Hg • cukrzyca typu 1 i typu 2 bez dodatkowego czynnika ryzyka lub uszkodzenia narządowego • umiarkowana przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w skali Pol-SCORE ≥ 5% i < 10% 	LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) lub redukcja o ≥ 50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 100–200 mg/dl (2,6–5,2 mmol/l) i pacjent nie jest leczony farmakologicznie nie-HDL-C < 130 mg/dl (< 3,3 mmol/l) apo-B < 100 mg/dl
Bardzo duże:	
<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa • cukrzyca z powikłaniami narządowymi, takimi jak białkomocz, lub w połączeniu z innym głównym czynnikiem ryzyka, takim jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze lub zaburzenia lipidowe • ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) 	LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) lub redukcja o ≥ 50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) i pacjent nie jest leczony farmakologicznie nie-HDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) apo-B < 80 mg/dl

apo-B – apolipoproteina B, GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

(LDL-C) nad „celem drugorzędowym” (nie-HDL-C) wynika przede wszystkim z ogromu badań statystycznych i dowodów na korzyści obniżania LDL-C. Dotychczas nie przeprowadzono badań na taką skalę dla nie-HDL-C.

Boekholdt i wsp. [13] przeprowadzili metaanalizę w celu przybliżenia związku między stężeniami cholesterolu LDL, nie-HDL i apo-B a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów leczonych statynami. Efekt leczenia (statyna vs placebo lub duża dawka statyny vs średnia dawka) w odniesieniu do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych był uwarunkowany wpływem interwencji na parametry lipidowe. Wywołane statynami zmiany w stężeniach LDL-C tłumaczą ok. 50% efektów leczenia, podczas gdy wpływ statyn na stężenie nie-HDL-C wyjaśnia 64% efektów. Należy zauważyć, że wśród osób przyjmujących statynę cholesterol nie-HDL był silniej związany prognostycznie z ryzykiem wystąpienia poważnego epizodu sercowo-naczyniowego niż cholesterol LDL i apo-B [13]. Być może te właśnie dane spowodowały, że w nowych wytycznych europejskich dotyczących dyslipidemii można zaobserwować przyznanie większego znaczenia cholesterolowi nie-HDL (podniesienie go do pozycji „celu drugorzędowego”) i pewne zmniejszenie wagi oznaczania stężeń apo-B.

Aktualne zalecenia dotyczące terapii dyslipidemii aterogennej

Obowiązujące wytyczne zalecają kompleksowe podejście do leczenia zaburzeń lipidowych. Terapia dyslipidemii aterogennej opiera się na dodaniu fibratu do statyny w przypadku utrzymującego się zwiększonego stężenia TG i małego stężenia HDL-C (cechy dyslipidemii aterogennej) mimo leczenia statyną albo w przypadku nieosiągnięcia docelowego stężenia nie-HDL-C.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r. wskazują, że w podgrupie chorych na cukrzycę typu 2 ze stężeniem TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) i stężeniem HDL-C < 34 mg/dl (< 0,88 mmol/l) leczonych statyną dołączenie fenofibratu wiąże się z dodatkową redukcją incydentów sercowo-naczyniowych [14].

Wytyczne ESC dotyczące terapii dyslipidemii zalecają połączenie statyny z fibratem u pacjentów z towarzyszącą hipertriglicerydemią i/lub małym stężeniem HDL-C [1].

Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego, opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*), potwierdzają, że stosowanie fibratów wiąże się z korzyściami

mi klinicznymi w postaci zmniejszenia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [15].

Najnowsze wytyczne dotyczące profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych wskazują fibraty, a zwłaszcza fenofibrat, jako korzystny lek w terapii hipertriglicydemii, aterogennej dyslipidemii u chorych na cukrzycę oraz w terapii kompleksowej ze statyną [2]. W dokumencie Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – II Deklaracji Sopockiej, która jest swoistym praktycznym kompendium postępowania w dyslipidemii, podkreśla się, że w leczeniu chorych z dyslipidemią aterogenną lub hipertriglicydemią należy stosować fibraty, spośród których preferowany jest fenofibrat, charakteryzujący się najmniejszym potencjałem interakcji w przypadku skojarzenia ze statyną [16].

Podsumowanie

U niektórych pacjentów ryzyko rezydualne można by obniżyć w wyniku wcześniejszego rozpoczęcia leczenia statynami, u innych w wyniku bardziej intensywnej terapii, a u jeszcze innych w wyniku leczenia skojarzonego z fenofibratem. Dlatego istotna jest rola lekarza rodzinnego we wczesnym rozpoznawaniu zaburzeń lipidowych oraz wdrażaniu zmian stylu życia i optymalizacji farmakoterapii. Gremia międzynarodowe podkreślają, że w praktyce lekarza rodzinnego należy zwrócić większą uwagę na aterogenną dyslipidemię (zwiększone stężenie TG i LDL-C, małe stężenie HDL-C) u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Jest ona często nierozpoznaną i nieleczoną, przez co nie osiąga się możliwej do uzyskania redukcji ryzyka. Odpowiednie stężenie nie-HDL-C stanowi obecnie drugorzędowy cel leczenia dyslipidemii, do którego powinniśmy dążyć od razu po osiągnięciu celu pierwszorzędowego, którym jest stężenie LDL-C.

Piśmiennictwo

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G i wsp. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S i wsp. Authors/Task Force Members, Authors/Task Force Members, Additional Contributor: Simone Binno (Italy), Document Reviewers, Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on

- Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.
3. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM i wsp. DYSIS investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med* 2011; 28: 1343-1351.
 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. de la Sierra A, Gorostidi M, Aranda P i wsp. Prevalence of Atherogenic Dyslipidemia in Spanish Hypertensive Patients and Its Relationship With Blood Pressure Control and Silent Organ Damage. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015; 68: 592-598.
 6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-219.
 7. Faergeman O, Holme I, Fayyad R i wsp. Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 459-463.
 8. Miller M, Cannon CP, Murphy SA i wsp. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724-730.
 9. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A: A2-11.
 10. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI i wsp. UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
 11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i wsp. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
 12. Robinson JG, Wang S, Smith BJ i wsp. 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.
 13. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S i wsp. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1302-1309.
 14. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet Prakt* 2017; tom 3 (supl. A): A1-A81.
 15. Rydén L, Grant PJ, Anker SD i wsp. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Document Reviewers. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in col-

laboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34: 3035-3087.

16. Woźakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Mamcarz A i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kardiologia Pol 2014; 72: 847-853.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii
Medycznej – Centralny Szpital Weteranów
pl. Hallera 1
90-647 Łódź
tel.: +48 42 639 30 80
e-mail: mbarylski3@wp.pl