

Dyslipidemia i miażdżycy w cukrzycy: dane z badań klinicznych

John A. Farmer, MD

Diabetic Dyslipidemia and Atherosclerosis: Evidence from Clinical Trials

Current Diabetes Reports 2008; 8: 71-77

Current Medicine Group LLC
ISSN 1534-4827

Tłum. dr n. biol. Marianna
Grażewicz



W SKRÓCIE

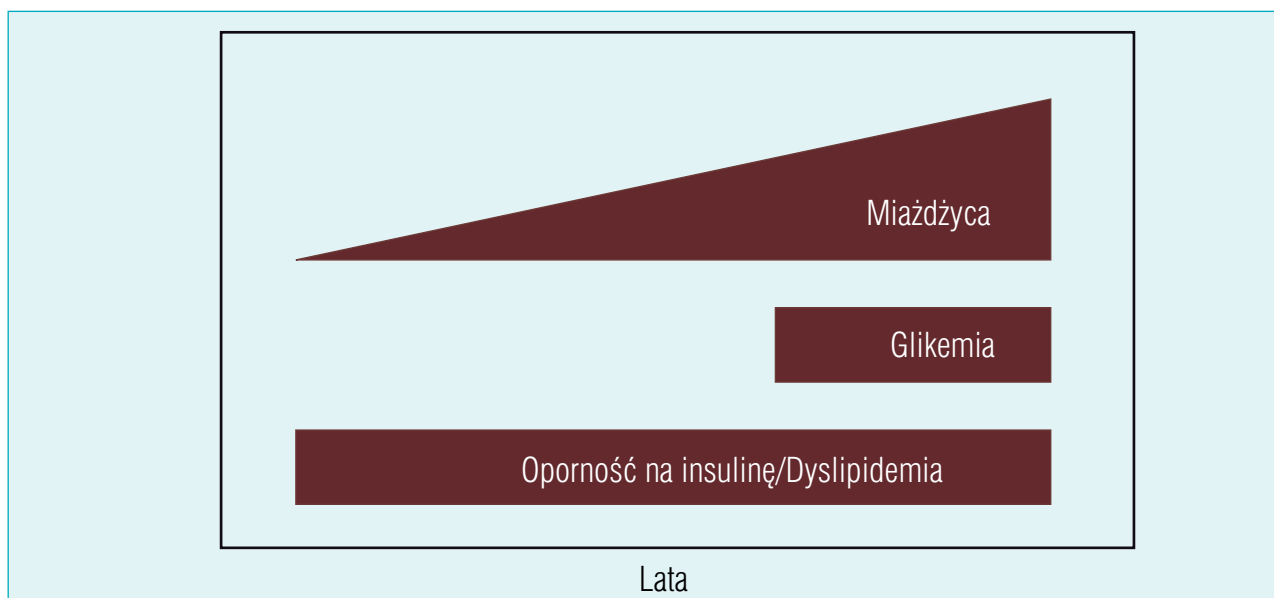
Cukrzyca jest w Stanach Zjednoczonych chorobą powszechną, a częstość zachorowań na nią ciągle rośnie. Główną przyczyną powikłań i zgonów chorych z powodu cukrzycy jest miażdżycy. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się opornością na insulinę; często towarzyszą jej różne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze, otyłość, dyslipidemia oraz brak aktywności fizycznej. Podstawą profilaktyki i leczenia tej choroby powinno być zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej. W przeszłości rola dyslipidemii jako czynnika przyczynowego miażdżycy związanej z cukrzycą była niedoceniana, ponieważ w większości przypadków stężenie cholesterolu całkowitego było prawidłowe lub tylko w niewielkim stopniu podwyższone. Jednak w przypadku dyslipidemii towarzyszącej cukrzycy typowo stwierdza się inne zaburzenia lipidowe: zwiększone stężenie triglicerydów, mniejsze stężenie cholesterolu HDL i zwiększenie odsetka małych gęstych LDL; taką kombinację określa się mianem triady lipidowej.

Rolę modyfikacji profilu lipidowego w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2 wykazują wyniki przeprowadzonych niedawno badań klinicznych. Analiza podgrup we wcześniejszych badaniach wskazuje na możliwe korzyści z modyfikacji profilu lipidowego w cukrzycy. Wyniki tych prac doprowadziły do zaprojektowania dużych badań interwencyjnych, których celem była ocena skuteczności statyn i pochodnych kwasu fibrynowego w leczeniu chorych na cukrzycę. Znakomita większość danych z badań poświęconych statynom wskazuje na znamienne korzyści wyrażone redukcją ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Teoretycznie w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej można wykorzystać pochodne kwasu fibrynowego, jednak dla tej grupy leków nie dysponujemy jeszcze tak licznymi danymi jak w przypadku statyn, a dostępne dziś wyniki z głównych badań nie są jednoznaczne.

Wstęp

Dzięki udoskonaleniu diagnostyki, metod leczenia farmakologicznego oraz technik rewaskularyzacji w Stanach Zjednoczonych w ciągu minionych 30 lat doszło do znacznego zmniejszenia skorygowanej względem wieku umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.¹ Niestety gwałtownie zwiększa się częstość występowania cukrzycy i otyłości.² Istnieją obawy, że jeśli ta tendencja się utrzyma, postęp w leczeniu chorób o podłożu miażdżycowym może wyhamować ze względu na dużą częstość występowania miażdżycy naczyń obwodowych, wieńcowych i mózgowych u chorych na cukrzycę. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę jest zwiększone dwu-czterokrotnie.³ U chorych na cukrzycę powszechne jest zwłaszcza występowanie objawowej choroby

wieńcowej, a 75% wszystkich powikłań miażdżycy jest właśnie skutkiem miażdżycy tętnic wieńcowych. Pozostałe 25% powikłań naczyniowych to objawy choroby naczyń obwodowych lub naczyń mózgu. Cukrzycę określono jako równoważnik choroby wieńcowej, ponieważ badania obserwacyjne wykazały, że 7-letnie ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u osoby chorej na cukrzycę, bez klinicznych cech choroby naczyń (prewencja pierwotna) jest praktycznie identyczne jak ryzyko osoby bez cukrzycy, u której doszło do ostrego zawału mięśnia sercowego (prewencja wtórna).⁴ Cukrzyca typu 2 jest od dawna uznawana za chorobę wynikającą z oporności na insulinę, objawiającą się hiperglikemią mimo dużych stężeń insuliny we krwi. Nie ma jednak zgodności co do tego, czy intensywne leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 zmniejsza ryzyko powikłań i zgonu



□ Rycina 1. Przebieg powikłań metabolicznych w cukrzycy

z przyczyn sercowo-naczyniowych. W praktyce klinicznej coraz więcej uwagi poświęca się roli dyslipidemii w cukrzycy, a w przeprowadzonych niedawno badaniach oceniano rolę kontroli profilu lipidowego u chorych na cukrzycę. W przedstawionej pracy przeglądowej skupiono się na roli oporności na insulinę i dyslipidemii w cukrzycy typu 2 i w patogenezie miażdżycy. Przedstawiono dane z niedawnych badań klinicznych, w których sprawdzano hipotezę mówiącą, że farmakologiczna optymalizacja profilu lipidowego w cukrzycy prowadzi do zmniejszenia częstości powikłań sercowo-naczyniowych.

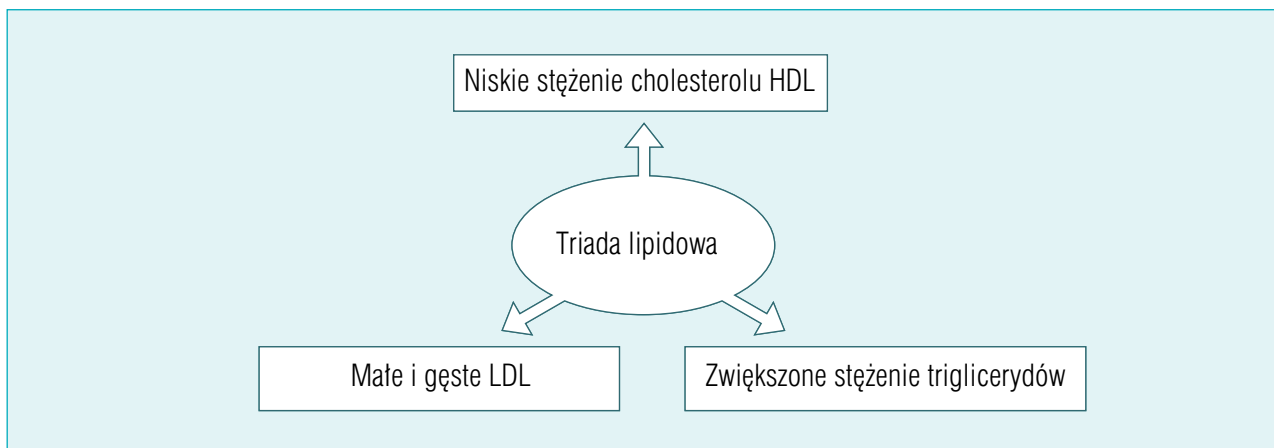
Oporność na insulinę, dyslipidemia i miażdżycy

Miażdżycy jest uznawana za skutek oddziaływania różnorodnych czynników inicjujących i powodujących progresję zmian naczyniowych. U chorych na cukrzycę występuje wiele czynników genetycznych i środowiskowych, które są też czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (np. otyłość, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia). Cukrzycę od dawna łączy się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób naczyń obwodowych, wieńcowych czy mózgowych. Chorobę tę uznano za modyfikowalny czynnik ryzyka miażdżycy, choć we wczesnych badaniach skupiano się głównie na optymalizacji metabolizmu węglowodanów (a nie innych zaburzeniach występujących w cukrzycy) jako sposobie redukcji częstości powikłań makronaczyniowych. Celem United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁵ była ocena możliwych korzyści z intensywnej modyfikacji różnych czynników ryzyka u osób chorych na cukrzycę w związku z obserwowaną wcześniej korelacją między hiperglikemią a powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi. W badaniu tym stwierdzono, że intensywna korekta zaburzeń metabolizmu węglowodanów w cukrzycy koreluje ze statystycznie znaczącą redukcją częstości występowania powikłań mikronaczyniowych. Intensywne leczenie zaburzeń metabolizmu glukozy

prowadziło jednak do niewielkiej (16%), nieznamiennej statystycznie redukcji względnego ryzyka zawału serca. Zmniejszenie ryzyka powikłań makronaczyniowych korelowało z optymalizacją ciśnienia krwi i profilu lipidowego.

Wyróżniamy dwa typy cukrzycy: typ 1 (charakteryzujący się brakiem wytwarzania insuliny) i typ 2 (związany ze zmiennymi stężeniami insuliny będącymi wynikiem zaburzeń w jej sekrecji lub insulinooporności). Oporność na insulinę często towarzyszy klasycznym czynnikom ryzyka chorób serca, takim jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia oraz brak aktywności fizycznej. Często spotykane współwystępowanie tych czynników określa się mianem zespołu metabolicznego; ostatnio termin ten wzbudza jednak kontrowersje.⁶ Często stwierdzana oporność na insulinę w przypadku występowania licznych nieprawidłowości wskazuje na obecność wspólnych szlaków metabolicznych. Insulinooporność tworzy błędne koło związane z postępującym wzrostem stężenia krążącej insuliny oraz możliwym upośledzeniem regulacji stężenia krążących lipoprotein i glukozy ze względu na wyczerpanie komórek β . W rzeczywistości dyslipidemię przy oporności na insulinę można wykryć na długo przed tym, zanim dojdzie do wystąpienia nieprawidłowych stężeń glukozy (ryc. 1). Współwystępowanie dyslipidemii w oporności na insulinę i cukrzycy sprawiło, że zwrócono uwagę na optymalizację stężeń krążących lipoprotein jako potencjalny sposób na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów z tego powodu.

Lipidowa hipoteza rozwoju miażdżycy opiera się na założeniu, że dyslipidemia (zwiększone stężenia LDL, lipoprotein o bardzo niskiej gęstości [VLDL], lipoprotein resztkowych, lipoproteiny [a] lub zmniejszone stężenie HDL) jest zasadniczą nieprawidłowością prowadzącą do rozpoczęcia i progresji aterosclerozy. Hipoteza lipidowa znajduje poparcie w wynikach wielu badań genetycznych, patofizjologicznych, doświadczalnych i klinicznych. Jednak inter-



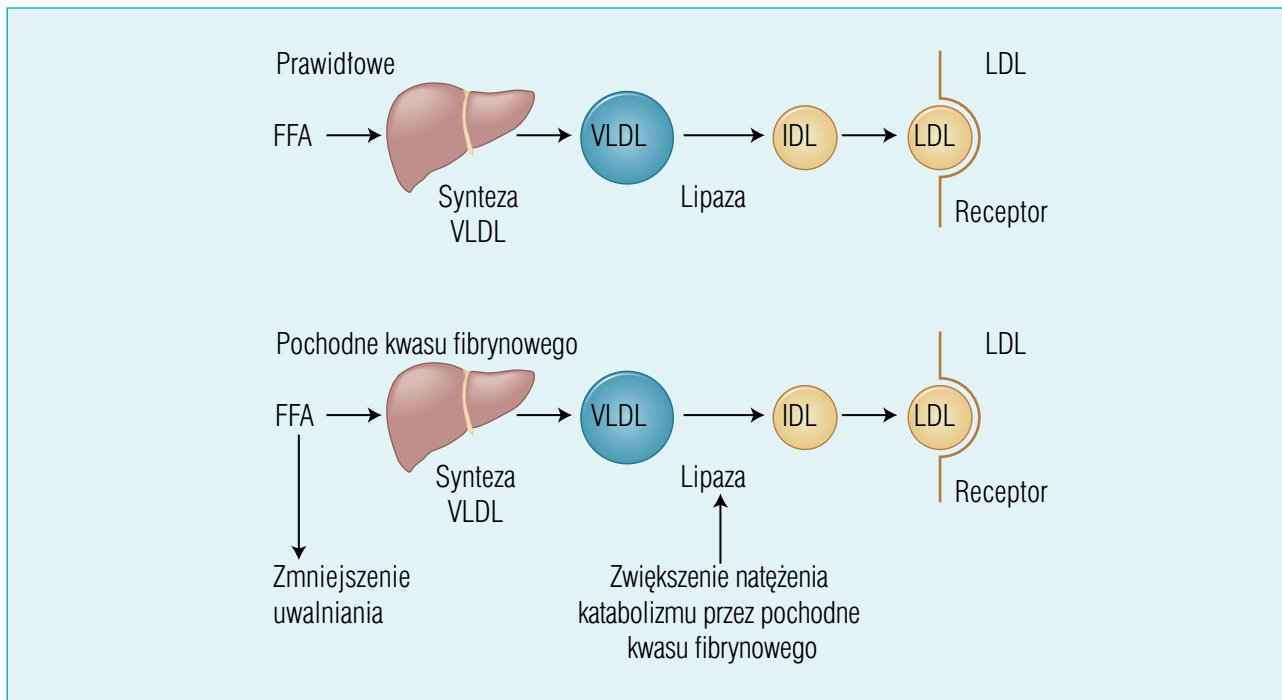
❑ Rycina 2. Schemat zależności między cukrzycą i dyslipidemią; HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości

pretacja wczesnych (przed pojawieniem się statyn) prospektywnych badań klinicznych zaprojektowanych w celu analizy tej hipotezy wzbudzała wiele kontrowersji. Dyskusja nad korzyściami z obniżenia stężeń lipidów nasiliła się, gdy stało się jasne, że choć uzyskano poprawę w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych, całkowita korzyść była nieznaczna; nie zmniejszyło się ryzyko zgonu. Brak zmniejszenia umieralności całkowitej, mimo ograniczenia częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych, wskazał na możliwość niepożądanego wpływu leczenia hipolipemizującego. Wpływ ten był wyrażony wzrostem umieralności z przyczyn pozakrzęniowych. Dopiero dzięki zastosowaniu statyn uzyskano znaczącą redukcję stężeń cholesterolu LDL w surowicy oraz zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych we wszystkich grupach ryzyka (np. pierwotna i wtórna prewencja). Oprócz tego w badaniach o odpowiedniej liczebności, a co za tym idzie – mocy wykazano, że leczenie statynami zmniejsza umieralność całkowitą.

Mechanizm leżący u podstaw dyslipidemii lub oporności na insulinę jest znany. Oporność na insulinę wiąże się z nadmiernym wytwarzaniem krążących lipoprotein przy jednoczesnym ograniczeniu ich katabolizmu⁷ Wolne kwasy tłuszczowe, występujące w krążeniu w zwiększonym stężeniu, co jest charakterystyczne dla oporności na insulinę, są pobierane przez wątrobę, gdzie stają się substratem dla syntezy endogennych, bogatych w triglicerydy lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL – *very low density lipoprotein*). Ponadto insulina jest agonistą lipazy lipoproteinowej, kluczowego enzymu degradującego krążące bogate w triglicerydy lipoproteiny i lipoproteiny reszkowe.⁸ Oporność na insulinę jest zatem związana ze zmniejszeniem katabolizmu reszkowych form VLDL oraz chylomikronów, która prowadzi do hipertriglicerydemii. Zaburzenia katabolizmu VLDL wiążą się też z ograniczeniem transferu cholesterolu do HDL, z następczym zmniejszeniem stężenia cholesterolu HDL, czyli mechanizmu ochronnego dla naczyń krwionośnych. Wynikająca z tego hipertriglicerydemia i małe stężenie cholesterolu HDL współwystępują ze zwiększeniem odsetka małych i gęstych LDL, które też odgrywają dużą rolę w rozwoju miażdżycy. Uważa się, że małe i gęste LDL w większym

stopniu usposabiają do aterogenezy ze względu na ich zwiększoną wrażliwość na oksydację, większą cytotoxycywność względem śródbłonna oraz zwiększoną zdolność do przechodzenia przez barierę śródbłonkową.⁹ Termin „triada lipidowa” określa często towarzyszący cukrzycy lub oporności na insulinę fenotyp lipidowy charakteryzujący się hipertriglicerydemią, zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL oraz obecnością małych i gęstych LDL (ryc. 2).¹⁰

Wybór początkowej farmakoterapii, której celem ma być korekta profilu lipidowego, często zależy od fenotypu lipidowego określonego na podstawie podstawowego testu przesiewowego przeprowadzonego na czczo. Wstępna selekcja może się opierać na dominującym fenotypie (zwiększone stężenie cholesterolu LDL lub dominujące zaburzenia w zakresie triglicerydów i HDL). Leczenie statynami prowadzi do znacznej redukcji stężeń cholesterolu LDL, ale ma mniejszy wpływ na stężenie triglicerydów i cholesterolu HDL. Mechanizm działania statyn prowadzący do poprawy profilu lipidowego jest złożony.¹¹ Wewnątrzwątrobowe stężenie cholesterolu utrzymuje się na stałym poziomie dzięki równowadze między syntezą, w której udział bierze reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutaryl koenzymu A, a liczbą receptorów LDL. Lipofilne statyny (np. atorwastatyna i symwastatyna) mogą mieć dodatkowe korzystne działanie, zmniejszając wytwarzanie i sekrecję VLDL w wyniku ograniczenia inkorporacji apolipoproteiny (apo) B-100 podczas procesu syntezy VLDL.¹² Statyny mają też złożone działania nielipidowe, nazywane pleotropowymi: hamują reakcje zapalną, poprawiają czynność śródbłonna oraz nasilają fibrylizację.¹³ Pochodne kwasu fibrynowego oraz kwas nikotynowy przede wszystkim obniżają stężenie triglicerydów oraz zwiększają stężenie cholesterolu HDL; ich wpływ na cholesterol LDL jest mniejszy. Pochodne kwasu fibrynowego wpływają na aktywowanie proliferatorami peroksyosomów receptor α (PPAR- α) należący do nadrodziny receptorów hormonów steroidowych modulujących różne etapy metabolizmu lipidów.¹⁴ Głównym skutkiem działania pochodnych kwasu fibrynowego jest aktywacja występującego powszechnie enzymu związanego ze śródbłonkiem – lipazy lipoproteinowej – która prowadzi do wzmożenia degradacji VLDL (ryc. 3).¹⁵ Pochodne kwasu fibrynowego



□ Rycina 3. Mechanizm działania fibratów. FFA – wolne kwasy tłuszczowe; IDL – lipoproteiny o średniej gęstości; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości.

mogą też modyfikować aterogenność LDL, zmieniając ich strukturę na większe cząstki o mniejszej gęstości (ryc. 4).¹⁶ Pochodne kwasu fibrynowego mogą też nasilać wytwarzanie HDL poprzez nasilenie syntezy apo-A-1.¹⁷ Kwas nikotynowy, ze względu na często występujące zaburzenia tolerancji glukozy, szczególnie nasilone u chorych w podeszłym wieku, nie był przedmiotem tak intensywnych badań w cukrzycy.¹⁸ Niemniej jednak jest lekiem mającym korzystny wpływ na wszystkie frakcje lipoprotein, w tym lipoproteinę (a). Sama oporność na insulinę nie jest przeciwwskazaniem do stosowania kwasu nikotynowego.

Badania kliniczne poświęcone obniżaniu stężenia lipidów w cukrzycy typu 2

Statyny

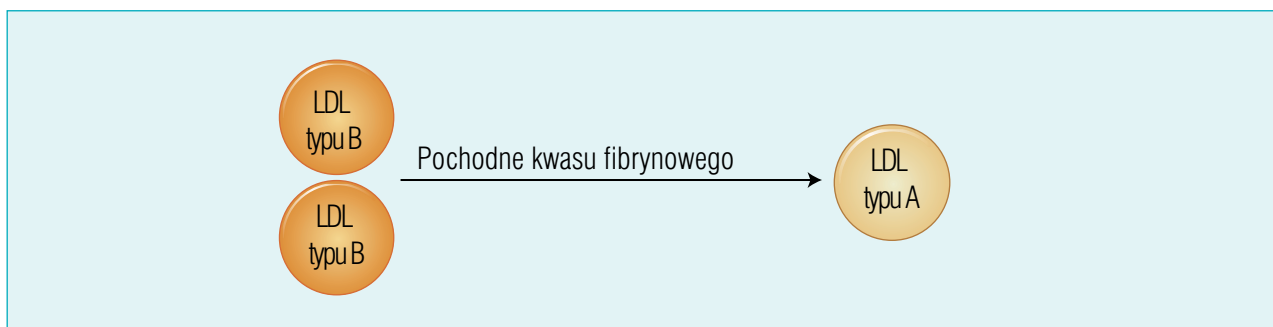
Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)

W badaniu CARDS oceniono rolę atorwastatyny w leczeniu cukrzycy typu 2.¹⁹ Objęto nim 2838 chorych na cukrzycę w wieku 40-75 lat, dzieląc ich na dwie grupy otrzymujące placebo lub atorwastatinę w dawce 10 mg/24h. Warunkiem włączenia do badania było stężenie cholesterolu LDL <160 mg/dl i triglicerydów ≤600 mg/dl, a także występowanie co najmniej jednego dodatkowego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego, którym mogło być nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, retinopatia lub albuminuria. Leczenie atorwastatiną prowadziło do znaczącej poprawy profilu lipidowego, ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów o odpowiednio 40%, 26% i 19%. Ponadto wzrosło stężenie cholesterolu HDL o 1%. Pierwszorzędowym parametrem oceny końcowej CARDS był czas

do wystąpienia pierwszego ostrego zespołu wieńcowego, rewaskularyzacji naczyń wieńcowych lub powikłania niedokrwiennego dotyczącego naczyń mózgu. CARDS zakończono przed planowanym czasem ze względu na wcześniejsze, niż oczekiwano, wykazanie statystycznie znaczącej (37%) redukcji częstości występowania parametrów oceny końcowej badania. Wyniki CARDS wykazały kliniczne korzyści ze stosowania atorwastatyny w grupie chorych na cukrzycę, u których stężenia lipidów we krwi nie były bardzo duże, i podkreśliły wagę modyfikacji profilu lipidowego w cukrzycy.

Treatment to New Targets (TNT)

Celem badania TNT²⁰ była ocena hipotezy, że intensywna terapia obniżająca stężenie lipidów w surowicy może przynieść korzyści w porównaniu z bardziej zachowawczymi metodami leczenia za pomocą tych samych leków. Początkowo w badaniu 10 001 chorych randomizowano do grup leczonych atorwastatiną w dawce 80 mg/24h lub 10 mg/24h. W całej grupie objętej badaniem TNT wykazano znamiennej klinicznej korzyść ze stosowania statyny w większych dawkach. Dokonano też analizy w podgrupie uczestników z cukrzycą (n=1501) pod kątem możliwej względnej redukcji ryzyka w wyniku zastosowania intensywniejszego leczenia. Kryteria lipidowe wymagały, aby u osób w grupie leczonej standardowo (atorwastatyna w dawce 10 mg/24h) stężenie cholesterolu LDL wynosiło <130 mg/dl. Pierwszorzędowym parametrem oceny końcowej badania był czas do wystąpienia pierwszego powikłania sercowo-naczyniowego obejmującego zawał mięśnia sercowego prowadzący lub nieprowadzący do zgonu, incydent naczyniowo-mózgowy prowadzący lub nieprowadzący do zgonu albo



□ Rycina 4. Fibraty i podklasy lipoprotein o niskiej gęstości (LDL)

resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca. Intensywne leczenie w podgrupie z cukrzycą doprowadziło do istotnie większej redukcji stężenia lipidów. Atorwastatyna w dawce 80 mg/24h zmniejszała stężenia cholesterolu LDL do 77 mg/dl (v. 99 mg/dl w grupie otrzymującej lek w mniejszej dawce). Redukcji stężeń cholesterolu LDL podczas stosowania atorwastatyny odpowiadało 25% istotne statystycznie zmniejszenie częstości powikłań składających się na parametr oceny końcowej, co wskazuje na korzyści sercowo-naczyniowe z intensywnego obniżania stężeń lipidów.

Atorvastatin Study for the Prevention of Coronary Heart Disease End Points in Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN)

Celem badania ASPEN była dalsza ocena intensywnej kontroli stężenia lipidów u chorych na cukrzycę.²¹ W badaniu tym wzięło udział 2410 chorych na cukrzycę, bez jawnej miażdżycy (prewencja pierwotna) lub z udokumentowaną chorobą naczyniową (prewencja wtórna). Kryteria randomizacji oparte na stężeniach lipidów były różne, zależały od obecności klinicznie udokumentowanej choroby naczyń wieńcowych. U osób z miażdżycą naczyń wieńcowych w chwili przystąpienia do badania stężenie cholesterolu LDL powinno wynosić <140 mg/dl. Osoby, u których nie stwierdzono zmian miażdżycowych, mogły być włączone do badania, gdy stężenie cholesterolu LDL wynosiło <160 mg/dl. Atorwastatynę w dawce 10 mg/24h porównano z placebo; badanie trwało 4 lata. Złożony pierwszorzędowy parametr oceny końcowej badania obejmował: prowadzący do zgonu lub nie zawał mięśnia sercowego, nieprowadzący do zgonu incydent naczyniowo-mózgowy, resuscytację po zatrzymaniu krążenia, niestabilną dławicę piersiową wymagającą hospitalizacji lub rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Stężenie cholesterolu LDL w grupie leczonych atorwastatyną zmniejszyło się o 29%. Wykazano tendencję do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego parametru oceny końcowej (obniżenie ryzyka względnego o 10%), choć nie był to wynik znamienny statystycznie. Niemniej jednak w grupie kwalifikującej się do prewencji wtórnej wykazano 18% zmniejszenie częstości powikłań składających się na pierwszorzędowy parametr oceny końcowej (v. 3% w prewencji pierwotnej). W porównaniu z poprzednimi badaniami wyniki ASPEN są zaskakujące; częściowo można to tłumaczyć zmianami w protokole badania. Początkowo zamierzeniem twórców ASPEN była ocena roli atorwastatyny u chorych na cukrzycę z udo-

kumentowaną miażdżycą. Jednak wskazania terapeutyczne dotyczące chorych na cukrzycę, opublikowane przez National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III w trakcie trwania ASPEN, zalecały intensywniejszą redukcję stężeń cholesterolu LDL (<100 mg/dl). W związku z tym protokół badania zmodyfikowano tak, aby pozostawał w zgodzie z nowymi zaleceniami; uczestnikom badania zalecono podjęcie odpowiedniego leczenia w celu uzyskania zalecanych stężeń; doprowadziło to do znacznego zmniejszenia liczby osób, które zakończyły leczenie metodą podwójnie ślepej próby opisane w protokole.

Heart Protection Study (HPS)

HPS²² było dużym badaniem klinicznym (n=20 536) zaprojektowanym w celu oceny skutków leczenia symwastatyną w populacjach nie-reprezentowanych wystarczająco w badaniach wcześniejszych (chorzy na cukrzycę, kobiety, osoby z miażdżycą w innych łóżyskach naczyniowych niż wieńcowe oraz osób w wieku podeszłym).²² Wyniki uzyskane w dużej podgrupie, obejmującej 5963 chorych na cukrzycę, analizowano według wcześniej określonego schematu. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg/24h lub placebo. Leczenie symwastatyną w tej podgrupie prowadziło do zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL o 35 mg/dl. Redukcja stężenia cholesterolu LDL korelowała ze znacznym zmniejszeniem liczby powikłań klinicznych. Odsetek powikłań wieńcowych zmniejszył się o 22%. Podobną poprawę obserwowano w zakresie ryzyka powikłań dotyczących naczyń mózgowych lub konieczności rewaskularyzacji. Korzyści kliniczne nie były zależne od stopnia kontroli glikemii czy wyjściowego stężenia cholesterolu LDL. Względna redukcja ryzyka była identyczna w sytuacji, gdy wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło <100 mg/dl, 100-130 mg/dl lub >130 mg/dl. Wyniki HPS nie doszacowały wartości klinicznej symwastatyny, ponieważ znaczna liczba osób z grupy kontrolnej w końcowym okresie badania rozpoczęła leczenie statynami. Badanie to wykazało znamienne korzyści z leczenia statynami u chorych na cukrzycę i podkreśliło wagę terapii zmniejszającej stężenie lipidów.

Pochodne kwasu fibrynowego

Pochodne kwasu fibrynowego są teoretycznie optymalnymi lekami w terapii dyslipidemii cukrzycowej ze względu na częste występowanie hipertriglicydemii, małych stężeń cholesterolu HDL oraz zwiększonego odsetka małych i gęstych LDL (czyli tzw. tria-

dy lipidowej); zastosowanie tych leków może przynieść poprawę we wszystkich wymienionych zaburzeniach.

Helsinki Heart Study (HHS)

Helsinki Heart Study²³ było jednym z pierwszych badań oceniających rolę obniżania stężenia lipidów w pierwotnej prewencji. Objęto nim 4081 osób bez klinicznych cech choroby wieńcowej. Kryterium włączenia do badania było stężenie cholesterolu nie-HDL >200 mg/dl. Niestety, duża liczba uczestników HHS nie miała zaburzeń profilu lipidowego, który byłby optymalnie korygowany pochodnymi kwasu fibrynowego (triada lipidowa). Uczestników przydzielono losowo do grup otrzymujących gemfibrozyl lub placebo przez 5 lat. W grupie leczonych gemfibrozylem obserwowano znamienne zmniejszenie częstości zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, choć redukcja całkowita była umiarkowana i nie uzyskano zmniejszenia umieralności całkowitej. Korzyści z leczenia gemfibrozylem były większe w podgrupie z hipertriglicydemią i zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL (10% całej kohorty HHS). Ponadto niewielka grupa uczestników badania (n=135) chorowała na cukrzycę; w grupie tej w porównaniu z uczestnikami z prawidłowymi stężeniami glukozy częściej występował zawał mięśnia sercowego prowadzący do zgonu lub nie (7,4% v. 3,3%). W grupie leczonej gemfibrozylem obserwowano statystycznie nieznamienne trend w kierunku redukcji częstości powikłań sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą (3,4% v. 10,5%). Rola gemfibrozylu u chorych na cukrzycę nie była pierwotnym celem badania, dlatego nie miało ono odpowiedniej mocy dla jej oceny. Korzystny trend wskazywał jednak na możliwe korzyści z leczenia pochodnymi kwasu fibrynowego chorych na cukrzycę, zaprojektowano więc badania o odpowiedniej mocy statystycznej, których celem była ocena roli terapii pochodnymi kwasu fibrynowego u chorych na cukrzycę.

The Veteran's Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)

VA-HIT²⁴ oceniało możliwe korzyści z leczenia gemfibrozylem u 2531 mężczyzn z ostrym zawałem mięśnia sercowego (prewencja wtórna). W HHS kryterium kwalifikującym do randomizacji było stężenie cholesterolu nie-HDL, w badaniu VA-FIT natomiast – stężenie cholesterolu HDL; wymagane stężenie decydujące o włączeniu do badania wynosiło <40 mg/dl. Ponadto gemfibrozyl wpływa przede wszystkim na stężenia triglicerydów i cholesterolu HDL, a nie LDL. Osoby ze stężeniami cholesterolu LDL >140 mg/dl nie brały udziału w VA-HIT. Pierwszorzędowym parametrem oceny końcowej tego badania był zakończony lub niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego. Leczenie gemfibrozylem prowadziło do obniżenia stężenia triglicerydów w surowicy o 31%, czemu towarzyszył wzrost stężenia cholesterolu HDL o 7%. Stężenie cholesterolu LDL się nie zmieniło, choć we wcześniejszych badaniach wykazano zmiany polegające na zmniejszeniu odsetka małych gęstych LDL (ryc. 4). Zmiana parametrów lipidowych w wyniku leczenia gemfibrozylem prowadziła do statystycznie znamiennej redukcji występowania parametru oceny końcowej o 22%. Mimo ilościowo większej względnej redukcji stężeń triglicerydów korzyści kliniczne były wynikiem zwiększenia stężenia cholesterolu HDL. W po-

pułacji objętej VA-HIT 30% miało cukrzycę. Leczenie gemfibrozylem w podgrupie chorych na cukrzycę prowadziło do zmniejszenia ryzyka względnego wystąpienia pierwszorzędowego parametru oceny końcowej o 32% v. 18% w grupie bez cukrzycy;²⁵ tendencja ta nie była jednak statystycznie znamienne. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem w grupach z cukrzycą i bez cukrzycy była taka sama. Częstość zawałów i udarów zakończonych zgonem wśród leczonych gemfibrozylem chorych na cukrzycę jednak się zmniejszyła.

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)

Możliwe korzyści z leczenia gemfibrozylem w podgrupie chorych na cukrzycę w VA-HIT skłoniły do zaprojektowania większego badania, którego celem było określenie roli leczenia pochodnymi kwasu fibrynowego w liczniejszej grupie chorych na cukrzycę. Do badania FIELD²⁶ włączono 9795 chorych z cukrzycą typu 2, którzy w chwili przystąpienia do badania nie byli leczeni statynami. Badaniem objęto zarówno chorych zaliczanych do grupy prewencji pierwotnej (7664), jak i prewencji wtórnej (2131). Pierwszorzędowym parametrem oceny końcowej była częstość występowania zakończony lub niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego w ciągu 5 lat trwania badania. Leczenie fenofibratem skutkowało znamiennej poprawą profilu lipidowego. Terapia prowadziła do obniżenia całkowitego stężenia cholesterolu o 11%, cholesterolu LDL o 12%, triglicerydów o 29% oraz wzrostu stężenia cholesterolu HDL o 4% w ciągu pierwszych 4 miesięcy trwania badania. Obserwowano ponadto nieznamienne korzystny trend w postaci ograniczenia częstości występowania powikłań stanowiących pierwszorzędowy parametr oceny końcowej badania (obniżenie ryzyka względnego o 11%). Uczestnikom pozwolono na podjęcie równoległego leczenia w trakcie trwania badania i większa liczba osób z grupy placebo rozpoczęła terapię statynami, co może po części tłumaczyć niepowodzenie w uzyskaniu znamiennej statystycznej. Terapia łączona wykorzystująca fenofibrat i statyny spowodowała poprawę profilu lipidowego i mieszanej dyslipidemii. Skuteczność takiego leczenia w obniżaniu częstości powikłań sercowo-naczyniowych nie była jednak oceniana w prospektywnych badaniach klinicznych. Badanie Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetics (ACCORD) obejmie analizę leczenia łączonego fenofibratem i statynami. Jego celem jest ocena możliwej korzystnej roli leków o różnych mechanizmach działania, obniżających stężenia lipidów w krążeniu jako narzędzi do obniżenia ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę.

Wnioski

Cukrzyca jest chorobą bardzo rozpowszechnioną w Stanach Zjednoczonych; częstość występowania zarówno cukrzycy, jak i chorób predysponujących do jej rozwoju (np. otyłości) rośnie. Choroby sercowo-naczyniowe są głównymi przyczynami powikłań i zgonów w cukrzycy. Oporność na insulinę często towarzyszy różnym czynnikom ryzyka, takim jak otyłość, dyslipidemia i nadciśnienie tę-

nicze, co wskazuje na zaangażowanie wspólnych szlaków metabolicznych. W przeszłości główne wysiłki prowadzące do obniżenia ryzyka powikłań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2 skupiały się na korekcji zaburzeń metabolizmu węglowodanów. Wyniki dużych badań klinicznych, takich jak UKPDS, wykazały jedynie statystycznie nieznamiennej tendencji do ograniczenia ryzyka makronaczyniowych parametrów oceny końcowej. Poprawa stężeń cholesterolu LDL i HDL korelowała natomiast z redukcją powikłań sercowo-naczyniowych. Celem terapeutycznym powinna być jednak kliniczna optymalizacja zaburzeń metabolizmu glukozy w cukrzycy. W Diabetes Control and Complications Trial (DCCT),²⁷ obejmującym inną populację niż UKPDS (cukrzyca typu 1), wykazano redukcję powikłań makronaczyniowych (zawał serca i udar prowadzące lub nieprowadzące do zgonu) w odpowiedzi na intensywne leczenie cukrzycy, którego celem było uzyskanie prawidłowej glikemii. Ryzyko rozwoju cukrzycy lub powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy może zmniejszyć również modyfikacja stylu życia. Powinna ona zatem stanowić główny element prewencji i leczenia osoby z cukrzycą. W kontrolowanym placebo badaniu modyfikacja stylu życia zmniejszyła ryzyko wystąpienia cukrzycy o 58%, natomiast terapia lekami uwrażliwiającymi tkanki na insulinę (metforminą) – o 31%.²⁸

W przeszłości znaczenie dyslipidemii w przebiegu cukrzycy było niedoceniane, ponieważ w większości przypadków stężenie całkowite cholesterolu jest prawidłowe. Wykazano jednak, że cukrzyca typu 2 towarzyszą zaburzenia w zakresie innych głównych lipoprotein (niskie stężenia cholesterolu HDL, zwiększone stężenia triglicerydów oraz odsetek małych gęstych LDL) określone mia-

nem triady lipidowej. W prospektywnych badaniach klinicznych określono rolę modyfikacji stężeń lipoprotein za pomocą zarówno statyn, jak i pochodnych kwasu fibrynowego. Leczenie statynami okazało się skuteczne w redukcji parametrów oceny końcowej w postaci powikłań sercowo-naczyniowych w wielu badaniach obejmujących różne populacje i strategie terapeutyczne (np. HPS, CARDS, TNT). Mimo teoretycznych korzyści ze stosowania pochodnych kwasu fibrynowego w leczeniu chorych z triadą lipidową wyniki badań klinicznych poświęconych ocenie tych leków są kontrowersyjne. Leczenie gemfibrozylem wiązało się z korzystnym trendem w podgrupie chorych na cukrzycę wyodrębnionej z populacji objętej VA-HIT. Duże badanie FIELD wykazało korzystny trend, ale był on nieznamiennej. Obecnie dane kliniczne przemawiają za stosowaniem intensywnego leczenia statynami u chorych na cukrzycę. Rola pochodnych kwasu fibrynowego może być ograniczona do leczenia łączonego, co poddawane jest ocenie w badaniu ACCORD.

Oświadczenie

Nie zgłoszono żadnych konfliktów interesów w związku z niniejszym artykułem.

Adres do korespondencji: John A. Farmer, MD, Section of Cardiology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Room 525 D, Houston, TX 77030, USA. E-mail: jfarmer@bcm.tmc.edu

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
2. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1263-1268.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
6. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006;29:1689-1692; discussion 1693-1696.
7. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2006, 8(Suppl 1):S21-S27.
8. Reynolds MV, Awald PD, Gordon DF, et al. Lipoprotein lipase gene expression in rat adipocytes is regulated by isoproterenol and insulin through different mechanisms. *Mol Endocrinol* 1990;4:1416-1422.
9. Superko HR. Small, dense, low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:226-231.
10. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:379-387.
11. Ginsberg HN. Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:383-392.
12. Conde K, Pineda G, Newton RS, et al. Hypocholesterolemic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors in the guinea pig: atorvastatin versus simvastatin. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1209-1219.
13. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118.
14. Qu S, Su D, Altomonte J, et al. PPAR-(alpha) mediates the hypolipidemic action of fibrates by antagonizing FoxO1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E421-E434.
15. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barcelona)* 2006;42:39-64.
16. Superko RH. Lipoprotein subclasses and atherosclerosis. *Front Biosci* 2001;6:D355-365.
17. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. New concepts on the mechanism of action of fibrates and therapeutic perspectives in atherosclerosis. *Bull Acad Natl Med* 2001;185:63-74; discussion 74-75.
18. Chang AM, Smith MJ, Galecki AT, et al. Impaired beta-cell function in human aging: response to nicotinic acid-induced insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3303-3309.
19. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. 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.
20. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
21. Arnett DK, Jacobs DR Jr, Luepker RV, et al. Twenty-year trends in serum cholesterol, hypercholesterolemia, and cholesterol medication use: the Minnesota Heart Survey, 1980-1982 to 2000-2002. *Circulation* 2005;112:3884-3891.
22. Heart Protection Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
23. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
24. Rubins HB, Robins SJ, 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;341:410-418.
25. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, et al. Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT): Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003;26:1513-1517.

26. Keech A, Simes RJ, 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;366:1849-1861.
27. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.



Komentarz:

dr n. med. Marcin Wełnicki,
prof. dr hab. med. Artur Mamcarz
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
II Wydziału Lekarskiego WUM, Warszawa

Według aktualnych polskich zaleceń klinicznych, zgodnych ze standardami towarzystw międzynarodowych dotyczących postępowania u pacjentów z cukrzycą, choroba ta definiowana jest jako zespół zaburzeń metabolicznych, których wspólnym mianownikiem jest przewlekła hiperglikemia wynikająca z defektu wydzielania insuliny lub jej działania.¹ Rozpatrując kwestię optymalnej terapii osoby chorej na cukrzycę, należy więc wziąć pod uwagę nie tylko skuteczną kontrolę glikemii, ale również wartości ciśnienia tętniczego, stężenia lipidów oraz wiele innych parametrów. Celowość obniżania ciśnienia tętniczego u osób ze współistniejącą cukrzycą do wartości <130/80 mmHg jest obecnie podawana w wątpliwość.² Brakuje jednoznacznych dowodów klinicznych na dodatkowe korzyści płynące z tak intensywnej terapii przeciwnadciśnieniowej. Wciąż obowiązują jednak surowe normy dotyczące pożądanych u chorych na cukrzycę wartości parametrów lipidowych.

U pacjentów z cukrzycą powinniśmy dążyć do uzyskania stężenia cholesterolu całkowitego <175 mg/dl, cholesterolu LDL <100 mg/dl (przy współistnieniu choroby niedokrwiennej serca – <70 mg/dl), triglicerydów <150 mg/dl oraz odpowiednio wysokiego stężenia cholesterolu HDL (u mężczyzn >40 mg/dl, u kobiet >50 mg/dl).¹ W codziennej praktyce lekarskiej rzadko spotykamy pacjentów spełniających tak wyśrubowane normy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przewidują więc alternatywny cel terapeutyczny – redukcję wyjściowego stężenia cholesterolu LDL o 40%.¹ Doktor John Farmer w swoim artykule przypomina jednak, że cukrzyca jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Autor odwołuje się między innymi do wyników badań Treatment to New Targets (TNT), Collaborative Atorvastatin Dia-

betes Study (CARDS) i Heart Protection Study (HPS) podkreślających korzyści płynące z intensywnego leczenia dyslipidemii u pacjentów z cukrzycą. W ostatnim czasie opublikowano kilka nowych opracowań, których wyniki potwierdzają słuszność takiego postępowania.

Prawdziwą rewolucją w postrzeganiu roli statyn w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego okazały się kolejne analizy badania Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER).³ Obserwacja obejmowała ponad 17 tys. osób, u których nie stwierdzono chorób układu krążenia, lecz jedynie obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Głównymi kryteriami włączenia było prawidłowe stężenie cholesterolu LDL (<130 mg/dl) oraz białka C-reaktywnego >2,0 mg/l. Badanie przerwano po niespełnieniu dwóch lat. Stosowanie rosuwastatyny u względnie zdrowych osób w ramach prewencji pierwotnej wiązało się z istotną redukcją ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, niestabilna choroba wieńcowa, konieczność rewaskularyzacji). Dalsze analizy wykazały również istotny spadek ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz 51% redukcję ryzyka wystąpienia niedokrwiennej udaru mózgu u osób stosujących rosuwastatynę w porównaniu z grupą placebo.^{4,5} Warto podkreślić, że 41% populacji JUPITER spełniało kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Uważa się, że patofizjologicznym podłożem zaburzeń występujących u tych osób jest narastająca insulinooporność tkanek stanowiąca istotny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.³

Pojawiły się również nowe dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa politerapii zaburzeń lipidowych. W badaniu IN-CROSS porównywano efekty rosuwastatyny i terapii łączonej symwastatyną z ezetymibem. Jednoczesne stosowanie dwóch leków pozwoliło na uzyskanie niższych wartości LDL, całkowitego cholesterolu, cholesterolu nie-HDL oraz stężenia apolipoproteiny B niż w przypadku stosowania rosuwastatyny.⁶ Tolerancja obu strategii leczenia była podobna. Obserwacje te upoważniają lekarzy do rozważenia politerapii u pacjentów, u których zwiększanie dawki stosowanej statyny nie przynosi pożądanych efektów.

Alternatywą dla ezetymibu może być również niacyna, czego dowodzą opublikowane niedawno wyniki badania ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6 – HDL and LDL Treatment Strategies (ARBITER 6 – HALTS).⁷ 200 pacjentów z chorobami układu krążenia (choroba wieńcowa lub jej równoważniki, choroba naczyń obwodowych lub 10-letni wskaźnik ryzyka Framingham $\geq 20\%$) randomizowano do grupy otrzymującej ezetymib w daw-

ce 10 mg lub niacynę (od 500 mg do dawki tolerowanej, maksymalnie 2 g). W toku badania oceniano przede wszystkim wpływ zastosowanego schematu leczenia na grubość intima-media. Warto podkreślić, że 95% badanych stosowało wcześniej symwastatynę lub atorwastatynę (w trakcie badania nie zmieniano dawki ani rodzaju przyjmowanej statyny), a 34% miało cukrzycę. Zarówno ezetimib, jak i niacyna przyjmowane jednocześnie ze statynami spowodowały istotną w porównaniu z wartościami wyjściowymi redukcję grubości intima-media. W grupie niacyny uzyskana regresja była jednak większa niż w grupie ezetimibu.⁷

Badanie ARBITER 6 – HALTS podkreśla rolę leku, który mimo udowodnionej skuteczności jest obecnie rzadko stosowany. Nowy preparat zawierający poza kwasem nikotynowym również laropiprant jest jednak znacznie lepiej tolerowany przez pacjentów niż leki starszej generacji. Niedługo niacyna w tej formule powinna pojawić się również na polskim rynku.

Być może przyszłością terapii hipolipemizującej u osób z cukrzycą, przy wysoko ustawionych celach terapeutycznych, okaże się złożona terapia trójlekowa, np. statyna, fenofibrat i ezetimib – wtedy szansa na realizację celów będzie największa, mamy pierwsze niewielkie doświadczenia w tego typu interwencjach.

Nowe dowody naukowe oraz nowe możliwości farmakoterapii przemawiają za intensywnym leczeniem zaburzeń lipidowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Wydaje się, że korzystne może być stosowanie statyn również u osób, u których wartości poszczególnych frakcji cholesterolu nie są podwyższone. Czekamy wciąż na wyniki ramienia lipidowego badania The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetics (ACCORD) oceniającego wpływ terapii skojarzonej statyną i fenofibratem na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe.

Intensywna farmakoterapia nie upoważnia jednak do rezygnacji ze zmiany stylu życia. Doświadczenia amerykańskiego

programu prewencji cukrzycy (Diabetes Prevention Program) dowodzą, że stosowanie odpowiedniej diety i zwiększenie aktywności fizycznej skuteczniej niż metformina zapobiegają cukrzycy typu 2 u osób z czynnikami ryzyka tej choroby.⁸

Leczenie cukrzycy wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Uzyskanie zadowalającej kontroli glikemii nie pozwoli na osiągnięcie pełnego sukcesu terapeutycznego i odległych efektów leczenia, jeśli jednocześnie nie zadamy o wyrównanie zaburzeń lipidowych, wartości ciśnienia tętniczego, a przede wszystkim o zmianę stylu życia.

Adres do korespondencji: prof. nadzw. dr hab. n. med. Artur Mamcarz, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM, ul. Solec 93, 00-382 Warszawa, e-mail: a.mamcarz@3med.pl

Piśmiennictwo:

1. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna 2009, tom 9, Supplement A.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;15.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;20;359(21):2195-207. Epub 2008 Nov 9.
4. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;30;360(18):1851-61. Epub 2009 Mar 29.
5. Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). Circulation. 2010 Jan 5;121(1):143-50. Epub 2009 Dec 21.
6. Farnier M, Aversa M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. Int J Clin Pract
7. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness. N Engl J Med 2009;26;361(22):2113-2122
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.