

Członkowie
Polskiego Forum
Profilaktyki Chorób
Układu Krążenia (PFP)



Polskie
Towarzystwo
Diabetologiczne



PTBNM



Kolegium Redakcyjne

Redaktor Naczelny:
prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

Sekretarz: dr n. med. Grzegorz Kopeć

Członkowie Rady Redakcyjnej PFP
Prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka
Prof. dr hab. n. farm. Marek Naruszewicz
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opala
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Pająk
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stańczyk
Prof. dr hab. n. med. Anetta Undas
Dr n. med. Maciej Godycki-Ćwirko
Dr n. med. Elżbieta Kozek

Ekspert Rady Redakcyjnej PFP
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Drygas
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Piotrowicz
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz
Dr n. med. Adam Windak
Dr n. med. Tomasz Zdrojewski

Polskie Forum Profilaktyki
Chorób Układu Krążenia

Honorowi Członkowie PFP
Prof. dr hab. n. med. Michał Tendera
Prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki
Prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradziński

Koordinator Polskiego Forum Profilaktyki
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski

Przewodniczący Rady Redakcyjnej PFP
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

Sekretarz Rady Redakcyjnej PFP
Dr n. med. Grzegorz Kopeć

Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz

Prezes Elekt PTK
Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak

Prezes Towarzystwa Internistów Polskich
Prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał

Prezes Elekt TIP
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik

Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

Prezes Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia
Tętniczego
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki

Prezes Elekt PTNT
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Prezes Polskiego Towarzystwa Badań
nad Miazdżycą
Prof. dr hab. n. farm. Marek Naruszewicz

Prezes Polskiego Towarzystwa Pediatricznego
Prof. dr hab. n. med. Alija Chybicka

Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opala

Prezes Elekt PTN
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Selmaaj

Prezes Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
Dr n. med. Adam Windak

Siedziba Rady Redakcyjnej PFP
Klinika Chorób Serca i Naczyń CM UJ
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
ul. Piłsudskiego 80, 31-202 Kraków
tel/fax: (12) 614 25 99
e-mail: pfp@szpitalp2.krakow.pl
Internet: www.pfp.edu.pl

Współpraca redakcyjna
Katarzyna Siwiec
Wirginia Tajnert-Krupińska

Wydawca
Medycyna Praktyczna
ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków
tel. (012) 293 40 00, fax (012) 293 40 10
e-mail: listy@mp.pl, http://www.mp.pl

Polskie Forum
Profilaktyki
Chorób Układu
Krążenia (PFP)

www.pfp.edu.pl

ISSN 1734-9591

F O R U M

PROFILAKTYKI

Nr 2 (11) wrzesień 2008

OD REDAKCJI

Jedenasty numer Forum Profilaktyki dotyczy zaburzeń gospodarki lipidowej. Temat wydaje się dobrze znany wśród lekarzy, przecież tak często przepisujemy naszym pacjentom leki hipolipemizujące. W społeczeństwie duże stężenie cholesterolu stało się niemal synonimem miażdżycy, zawału, choroby serca. Optymizm jednak wydaje się nieuzasadniony, jeśli przyjrzymy się wynikom badań epidemiologicznych wskazującym, że tylko 2–3%

dorosłych Polaków jest skutecznie leczonych z powodu hipercholesterolemii. Jakie są przyczyny takiej sytuacji? Brak badań przesiewowych, zbyt małe dawki leków, obawa przed ich działaniami niepożądanymi, brak regularnej kontroli efektów leczenia, to tylko niektóre z możliwych przyczyn opisanej sytuacji. Nie bez znaczenia jest także brak jednolitych standardów postępowania, co rodzi wątpliwości co do odpowiedniej strategii leczenia. Mam nadzieję, że przedstawione poniżej wytyczne oraz zamieszczone w numerze komentarze doświadczonych specjalistów rozwieją wiele z Państwa wątpliwości, a krótki konsensus znajdzie się w Państwa gabinetach i w dyżurkach lekarskich.

Bardzo dziękuję Pani Profesor Barbarze Cybulskiej oraz Panu Profesorowi Wiktorowi Szostakowi z Instytutu Żywności i Żywności, mentorom lipidologii polskiej, za niezwykle serdeczną współpracę w tworzeniu tego niełatwego Konsensusu naukowych towarzystw medycznych w Polsce.

Pozdrawiam
prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

Konsensus Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii

Barbara Cybulska, Wiktor B. Szostak, Piotr Podolec, Grzegorz Kopeć, Marek Naruszewicz, Anetta Undas, Elżbieta Kozek, Tomasz Zdrojewski, Wojciech Drygas, Maciej Godycki-Ćwirko, Andrzej Pająk, Danuta Czarnecka, Jerzy Stańczyk, Grzegorz Opala, Tomasz Grodzicki

1. Dyslipidemia charakteryzuje się nieprawidłowym stężeniem w surowicy na czczo jednej lub więcej frakcji lipoprotein lub ich składem. W praktyce klinicznej dyslipidemia definiuje się na podstawie wyników badań laboratoryjnych:

- **Hipercholesterolemia** – stężenie cholesterolu całkowitego – TC (*total cholesterol*) ≥ 5 mmol/l (≥ 190 mg/dl) i(lub) stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl),
- **Hipertriglicerydemia** – stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl),
- **Małe stężenie cholesterolu HDL (HDL-C)** – stężenie HDL-C < 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet,
- **Hiperlipidemia mieszana**.

Dyslipidemia pierwotna jest najczęściej skutkiem oddziaływania czynników środowiskowych (takich jak nieprawidłowa dieta, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu) i uwarunkowań genetycznych.

Dyslipidemia wtórna może występować w przebiegu innych chorób lub pod wpływem stosowania leków (patrz Załącznik do Konsensusu).

2. Występowanie zwiększonego stężenia TC w populacji dorosłych Polaków (badanie WOBASZ) szacuje się u mężczyzn i u kobiet na odpowiednio: 67% i 64%, zwiększonego stężenia LDL-C 60% i 55%, hipertriglicerydemii 32% i 20% i małego stężenia cholesterolu HDL 15% i 17%. Dyslipidemia często współistnieje z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) i może być składnikiem zespołu metabolicznego.

3. Ryzyko ChSN jest zwiększone w hipercholesterolemii i przy małym stężeniu HDL-C oraz w mniejszym stopniu w hipertriglicerydemii.

4. Badania przesiewowe w kierunku dyslipidemii powinny być wykonywane u wszystkich osób ≥ 20 rz. co 5 lat. Przy stężeniu TC < 5 mmol/l (< 190 mg/dl) i 10-letnim ryzyku zgonu z powodu ChSN $< 5\%$ wg SCORE nie zaleca się obecnie oznaczania innych parametrów lipidowych.

Oznaczenie pełnego lipidogramu (stężenie TC, LDL-C, HDL-C, TG) zaleca się w przypadku: występowania ChSN, ryzyka ogólnego wg SCORE $\geq 5\%$, stężenia TC ≥ 5 mmol/l, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku przedwczesnego występowania ChSN, obecności chorób, którym towarzyszą dyslipidemia wtórna, jak np. cukrzyca, niedoczynność tarczycy, przewlekła choroba nerek.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą lipidogram powinien być oceniany już w momencie jej rozpoznania; w przypadku wartości lipidów LDL-C $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl), HDL-C $> 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn lub $> 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) u kobiet, TG $< 1,7$ mmol/l (< 150 mg/dl) bez terapii hipolipemizującej zaleca się kontrolę co 2 lata, jeśli w następstwie jej stosowania: 2–3 razy na rok.

W rodzinach z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią ocenę lipidogramu należy przeprowadzić po raz pierwszy w 2. rz.

5. Oznaczenie lipidogramu powinno być wykonane w osoczu lub surowicy krwi żyłnej pobranej na czczo, tj. co najmniej 9–12 godzin od ostatniego posiłku. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym lipidogram powinien być oznaczony w ciągu pierwszych 24 godzin od początku objawów. Stężenia TC, HDL-C i TG oznacza się metodą bezpośrednią. Stężenie LDL-C wylicza się na podstawie formuły Friedewalda lub oznacza metodą bezpośrednią (w przypadku gdy TG $\geq 4,5$ mmol/l tj. ≥ 400 mg/dl). Diagnostykę chylomikronemii (test zimnej flotacji) należy przeprowadzić jeżeli stężenie TG ≥ 11 mmol/l (1000 mg/dl).

6. Postępowanie w dyslipidemii polega na ocenie i kontroli wszystkich głównych czynników ryzyka ChSN. Przed rozpoczęciem leczenia, w szczególności farmakologicznego, należy wykluczyć wtórne przyczyny dyslipidemii, ponieważ leczenie choroby podstawowej może być wystarczające. Głównym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL.

■ Osobom bez objawów ChSN, bez cukrzycy, z ryzykiem ogólnym wg SCORE $< 5\%$ **zaleca się** zmniejszenie TC $< 5,0$ mmol/l i LDL-C $< 3,0$ mmol/l poprzez leczenie niefarmakologiczne. Ocena ryzyka powinna być przeprowadzana co 5 lat. W przypadku ciężkiej hipercholesterolemii (TC ≥ 8 mmol/l lub LDL-C ≥ 6 mmol/l) zaleca się niezwłoczne zastosowanie farmakoterapii.

■ Osobom bez objawów ChSN, bez cukrzycy, z ryzykiem ogólnym wg SCORE $\geq 5\%$ **zaleca się** zmniejszenie TC $< 5,0$ mmol/l i LDL-C $< 3,0$ mmol/l oraz ryzyka ogólnego $< 5\%$ poprzez leczenie niefarmakologiczne oraz kontrolę po trzech miesiącach. Jeśli cele terapeutyczne zostaną osiągnięte wskazana jest kontrola coroczna. Jeżeli po 3 miesiącach ryzyko nadal $\geq 5\%$ zaleca się postępowanie jak w kolejnym podpunkcie.

■ Osobom z rozpoznąną ChSN, osobom z cukrzycą typu 2 lub typu 1 z mikroalbuminurią, osobom z ciężką hipercholesterolemią, a także osobom bez objawów ChSN ale z ryzykiem ogólnym wg SCORE $\geq 5\%$, utrzymującym się mimo 3-miesięcznej modyfikacji stylu życia, **zaleca się** zmniejszenie stężenia TC $< 4,5$ mmol/l (< 175 mg/dl) i LDL-C $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl) przez zastosowanie leczenia niefarmakologicznego i farmakologicznego. Celowe jest dążenie do dalszego zmniejszenia stężeń lipidów: TC < 4 mmol/l (< 155 mg/dl) i LDL-C < 2 mmol/l (< 80 mg/dl). Nie należy jednak zmniejszać stężenia LDL-C $< 1,3$ mmol/l (< 50 mg/dl).

■ Osobom z rozpoznąną chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl).

■ Przy braku przeciwwskazań **zaleca się** zastosowanie statyn bez względu na wyjściowe wartości lipidogramu u wszystkich pacjentów z rozpoznąną ChSN na tle miażdżycy. U chorych po zawale mięśnia sercowego statynę należy włączyć jeszcze przed wypisaniem ze szpitala.

7. Leczenie niefarmakologiczne, to zmiany diety, zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie masy ciała i abstynencję tytoniową, należy częste działania niepożądane. Dodatkowo rezyzy zwiększając stężenie triglicerydów u pacjentów z hipertriglicerydemią. **Ezetymib** ma słabe działanie hipolipemizujące i zwykle stosowany jest razem ze statyną. U chorych z ciężką hipercholesterolemią (rodzinna) może być konieczne stosowanie pozaustrojowego usuwania LDL (LDL afereza).

8. Leczenie farmakologiczne – monoterapia:

■ **Hipercholesterolemia** – w leczeniu stosowane są: inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny), żywice jonowymiennne (rezyzy), selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib), fibraty oraz kwas nikotynowy. Lekami pierwszego wyboru powinny być statyny. Zastosowanie żywic jonowymiennnych oraz kwasu nikotynowego ograniczają częste działania niepożądane. Dodatkowo rezyzy zwiększając stężenie triglicerydów u pacjentów z hipertriglicerydemią. **Ezetymib** ma słabe działanie hipolipemizujące i zwykle stosowany jest razem ze statyną. U chorych z ciężką hipercholesterolemią (rodzinna) może być konieczne stosowanie pozaustrojowego usuwania LDL (LDL afereza).

■ **Hipertriglicerydemia** – w leczeniu stosowane są: fibraty, kwas nikotynowy, statyny oraz estry kwasów tłuszczowych omega-3. Sposób leczenia zależy od stężenia TG:

– TG: 2,3–5,6 mmol/l (200–499 mg/dl) – zaleca się rozpoczęcie terapii od statyn, jeśli stężenie cholesterolu LDL jest większe niż docelowe lub fibratów lub kwasu nikotynowego, jeśli stężenie LDL-C odpowiada wartości docelowej. Głównym celem jest zmniejszenia ryzyka ChSN.

– TG: $\geq 5,6$ mmol/l (≥ 500 mg/dl) – zaleca się rozpoczęcie terapii od fibratów lub kwasu nikotynowego w skojarzeniu z estrami etylowych kwasów tłuszczowych omega-3 w celu prewencji ostrego zapalenia trzustki oraz w drugim rzędzie w celu redukcji ryzyka ChSN. Obowiązuje zakaz spożywania alkoholu oraz ścisła dieta niskotłuszczowa (jeśli test zimnej flotacji jest dodatni), poprawa kontroli glikemii u chorych na cukrzycę i rezyzyzacja z terapii estrogenowej.

– TG: 1,7–2,3 mmol/l (150–199 mg/dl) nie jest bezpośrednim celem farmakoterapii. Priorytetem jest uzyskanie docelowych wartości LDL-C za pomocą statyn w celu zmniejszenia ryzyka ChSN.

9. Leczenie hipolipemizujące – skojarzone:

■ **ciężka hipercholesterolemia** – jeśli leczenie statyną nie powoduje osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C zaleca się dodanie ezetymibu (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 18–20%) lub żywic jonowymiennnej,

■ **hiperlipidemia mieszana** – po wstępnej terapii statyną można do niej dodać fibrat lub kwas nikotynowy, jako lek trzeciego rzutu można zastosować estry kwasów tłuszczowych omega-3,

■ **zespół chylomikronemii** – zaleca się połączenie fibratu z estrami kwasów tłuszczowych omega-3 (w ilości 2–4 g/dzień).

10. Monitorowanie skuteczności oraz działań niepożądanych jest niezbędnym elementem leczenia hipolipemizującego.

Zaleca się kontrolę lipidogramu oraz w razie potrzeby modyfikację leczenia co 6 tygodni aż do czasu osiągnięcia docelowych stężeń lipidów. Następne kontrole powinny odbywać się co 4–6 miesięcy.

Rzadkimi efektami ubocznymi podczas stosowania statyn są: miopatia (0,5% chorych) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (2% chorych).

Ryzyko miopatii zwiększają podeszły wiek oraz niektóre leki i stany chorobowe (patrz Załącznik do Konsensusu). Nie zaleca się rutynowej kontroli kinazy kreatynowej (CPK) u pacjentów leczonych statynami, konieczne jest jednak poinformowanie chorego o objawach ostrzegawczych w postaci osłabienia i(lub) bólów mięśni. Wskazaniem do natychmiastowego zaprzestania leczenia jest ostry ból mięśni oraz zwiększenie stężenia CPK > 10 -krotności górnej granicy normy.

Transaminazy asparaginianowa (AST) i alaninowa (ALT) powinny być ocenione przed rozpoczęciem terapii, następnie po 6 i 12 tygodniach a w późniejszym okresie 2–3 razy do roku (zwykle jednocześnie z kontrolą lipidogramu). Jeśli stężenie transaminaz przekracza górną granicę normy ponad 3-krotnie, zaleca się odstawienie statyny i szczególną diagnostykę hepatologiczną. Nie wyklucza to kolejnej próby włączenia innej statyny po normalizacji aktywności enzymów.

Przeciwwskazaniem do włączenia statyn jest ciąża, okres karmienia piersią i czynna choroba wątroby.

Przed zastosowaniem fibratu zaleca się ocenić czynność nerek (najlepiej GFR) oraz zbadać aktywność ALT i AST. Przeciwwskazania do stosowania fibratów stanowią: czynna choroba wątroby, przewlekła choroba nerek w stadium 5., kamica żółciowa, ciąża, karmienie piersią.

Dyslipidemia jako ważny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych



Prof. dr hab. n. med.
Barbara Cybulska^{1,2}



Prof. dr hab. n. med.
Wiktor B. Szostak¹

¹ Instytut Żywności i Żywienia,
Warszawa

² Szkoła Zdrowia Publicznego CMKP,
Warszawa

Lipoproteiny w aterogenezie

Dyslipidemia należy do głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN). Dotyczy to w szczególności hipercholesterolemii, będącej wyrazem zwiększonego stężenia lipoprotein o małej gęstości (LDL – *low density lipoprotein*). Lipoproteiny te, transportujące przeważającą ilość cholesterolu w osoczu, ze względu na swe niewielkie rozmiary przenikają łatwo pod śródbłonek tętnicy, gdzie wiążą się z proteoglikanami, ulegają oksydacyjnej modyfikacji pod wpływem wolnych rodników i inicjują proces aterogenezy poprzez interakcję z makrofagami. Dysfunkcja śródbłonek ułatwia adhezję i przenikanie lipoprotein i uważana jest za ważną przyczynę miażdżycy. Szczególnie aterogenna jest podfrakcja małych gęstych LDL, zawierających więcej apoproteiny B w stosunku do ilości cholesterolu, które ze względu na jeszcze mniejsze rozmiary łatwiej przenikają przez śródbłonek i są bardziej podatne na działanie wolnych rodników z powodu małej zawartości antyoksydantów.

Przez śródbłonek łatwo przenikają także silnie aterogenne lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL – *immediate-density lipoprotein*), występujące w osoczu w dużych ilościach w rodzinnej dysbetalipoproteinemii (tzw. choroba remnantów).

VLDL (*very-low-density lipoprotein*) transportują głównie triglicerydy

(TG) pochodzenia endogennego syntetyzowane w wątrobie. Duże cząsteczki, ze względu na swoje rozmiary, nie przenikają przez śródbłonek. Właściwości te jednak mają mniejsze VLDL lub remnanty VLDL, czyli lipoproteiny resztkowe powstające po częściowej hydrolizie TG pod wpływem działania lipazy lipoproteinowej. Między innymi z tego powodu ChSN występują u osób ze zwiększonym stężeniem VLDL. Największe spośród lipoprotein chylomikrony transportują TG egzogenne, syntetyzowane w ścianie jelita cienkiego z tłuszczu pokarmowego. Lipoproteiny te nie są aterogenne, jednakże ich znaczna retencja w osoczu, zazwyczaj z powodu niedostatecznego działania lipazy lipoproteinowej (enzym na powierzchni śródbłonek hydrolizujący TG), może powodować ostre zapalenie trzustki.

Do ściany tętnicy najłatwiej przenikają najmniejsze spośród lipoprotein osocza, tj. lipoproteiny o dużej gęstości (HDL – *high-density lipoprotein*). Nie wchodzi one w reakcję z proteoglikanami, natomiast po związaniu części cholesterolu zdeponowanego w makrofagach ściany tętnicy powracają do krwioobiegu i transportują cholesterol do wątroby, gdzie ulega on metabolizmowi. HDL są więc ochronną frakcją lipoprotein, a ich małe stężenia uważane są za czynnik ryzyka ChSN. Chociaż tzw. zwrotny transport cholesterolu jest uznawany za główny mechanizm antyaterogennego działania HDL, to lipoproteiny te działają przeciwmiażdżycowo także w innych mechanizmach.

Rozpoznawanie dyslipidemii

Diagnostyka dla celów klinicznych oparta jest na prostych metodach laboratoryjnych, umożliwiających przy niskich kosztach określenie, która frakcja lipoprotein jest zwiększona lub zmniejszona. Metody te są także przydatne dla kontroli leczenia dyslipidemii.

Oznaczanie stężeń cholesterolu całkowitego (TC), TG i cholesterolu HDL (HDL-C) oraz obliczenie wartości cholesterolu LDL (LDL-C) jest rutynowym zestawem badań diagnostycznych, które należy wykonać, jeżeli stężenie TC ≥ 5 mmol/l. **Jeżeli TG przekracza**

wartość 11 mmol/l (1000 mg/dl), to należy wykonać test zimnej flotacji dla rozpoznania lub wykluczenia obecności chylomikronów.

Obliczanie stężenia cholesterolu LDL wykonuje się przy pomocy formuły Friedewalda, która jest wiarygodna, jeżeli TG $< 4,5$ mmol/l (< 400 mg/dl).

Formuła Friedewalda:
w mmol/l:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (0,45 \times \text{TG});$$

w mg/dl:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (0,2 \times \text{TG}).$$

W celu zamiany wartości cholesterolu wyrażonej w mg/dl na mmol/l należy zastosować dzielnik 38,7. Dla uzyskania wyniku TG w mmol/l stosuje się dzielnik 88,5.

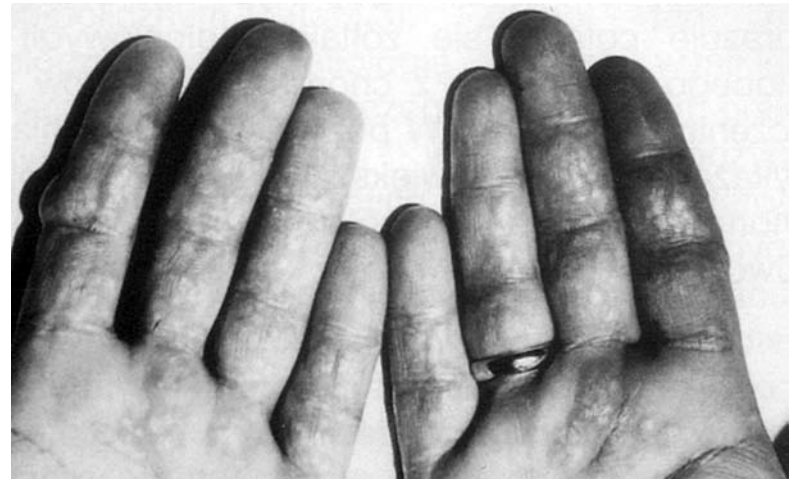
Jeżeli stężenie TG w surowicy jest większe niż 400 mg/dl, to cholesterol LDL należy oznaczać metodą bezpośrednią.

Test zimnej flotacji polega na pozostawieniu surowicy w temperaturze $+4^{\circ}\text{C}$ przez 16 godzin. Jeżeli na powierzchni surowicy zbiera się warstwa tłuszczu, dowodzi to obecności chylomikronów. Mętna surowica pod warstwą tłuszczu wskazuje dodatkowo na zwiększone stężenie VLDL. Przy małym stężeniu VLDL surowica jest przejrzysta.

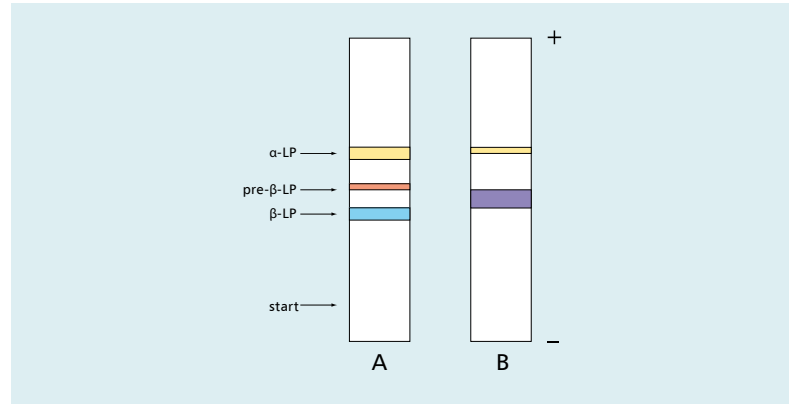
Wartości graniczne między prawidłowymi i nieprawidłowymi stężeniami lipidów ustalone zostały arbitralnie na podstawie badań zależności ryzyka choroby niedokrwiennej serca od ich stężenia w surowicy. W szczególności dotyczy to TC i LDL-C. Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) hipercholesterolemię rozpoznaje się gdy TC ≥ 5 mmol/l (≥ 190 mg/dl), a LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl)¹. Hipertriglicydemia cechuje się stężeniem TG $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl). Za małe stężenia HDL-C uznano wartości < 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet.

W rzadkich przypadkach dyslipidemii bada się także stężenie lipoproteiny (a) (Lp [a]), oraz apolipoprotein AI i B. Stężenie Lp (a) > 30 mg/dl wskazuje na zwiększone ryzyko miażdżycy. W praktyce klinicznej oznaczanie apolipoprotein nie ma przewagi nad badaniem zawartości cholesterolu we frakcjach lipoprotein.

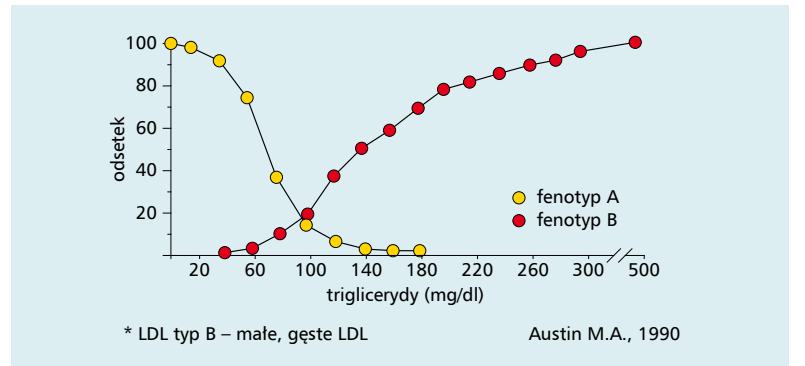
Wielu autorów za wysoce przydatne w ocenie zagrożenia przedwczesnym rozwojem miażdżycy uważa



Ryc. 1. Żółtaki dłoniowe u pacjenta z dysbetalipoproteinemią



Ryc. 2. Elektroforegram lipoprotein prawidłowy (A) i w przypadku dyslipoproteinemii (B)



Ryc. 3. Dystrybucja cząsteczek LDL typu A i B w zależności od stężenia triglicerydów

obliczanie stosunku TC/HDL-C, lub LDL-C/HDL-C.

TC/HDL-C > 5 lub LDL-C/HDL-C > 3 wskazuje na zwiększone ryzyko. Podsumowując powyższe informacje, pragniemy podkreślić, że zawartość cholesterolu w HDL i LDL jest w praktyce dobrym miernikiem stężenia tych lipoprotein. Natomiast o stężeniu VLDL i chylomikronów należy wnioskować na podstawie stężenia TG i wyniku testu zimnej flotacji. Przy pomocy tych badań nie można oznaczyć lipoprotein IDL. Jednakże hiperlipidemia powodowana przez akumulację w surowicy tych lipoprotein jest bardzo rzadka. Jest to tzw. **dysbetalipoproteinemia**. Można ją podejrzewać na podstawie obrazu klinicznego, bowiem żółtaczki dłoniowe (*xanthoma palmarum*) są typowe dla tej hiperlipidemii (ryc. 1). Potwierdzenie diagnozy wymaga wykonania elektroforezy lipoprotein. Zwiększone stężenie IDL ujawnia się wówczas w elektroforegramie jako szeroki pasek między frakcjami beta (LDL) i pre-beta (VLDL) (ryc. 2).

Bezpośrednie badanie stężenia małych gęstych LDL w praktyce klinicznej nie jest możliwe. Należy jednak spodziewać się dużego stężenia tych lipoprotein w hipertriglicydemii. Jak przedstawiono na ryc. 3, odsetek małych gęstych LDL (fenotyp B) zwiększa się wraz ze zwiększeniem stężenia TG w surowicy. Zmniejsza się natomiast odsetek lipoprotein większych (fenotyp A)². Z tego między innymi powodu hipertriglicydemia jest czynnikiem ryzyka miażdżycy.

Ze względu na dużą częstość występowania dyslipidemii w popu-

lacji polskiej badanie TC powinno być przeprowadzone u każdego, kto ukończył 20 lat; w razie potrzeby należy również oznaczyć HDL-C, LDL-C i TG. Badanie powinno być wykonywane co 5 lat.

Poza tym lipidogram powinien być wykonany u najbliższych krewnych pacjentów z przedwczesną chorobą na tle miażdżycy. Za przedwczesne występowanie tych chorób przyjmuje się wiek poniżej 55. rż. u mężczyzn i poniżej 65. rż. u kobiet.

Jest rzeczą zrozumiałą, że pełna diagnostyka dyslipidemii obowiązuje także u pacjentów z ChSN, a także z innymi chorobami, w przypadku których stwierdza się dyslipidemię wtórną. Dotyczy to niedoczynności tarczycy, cukrzycy, otyłości, przewlekłej choroby nerek, żółtaczki zastoinowej, pierwotnej marskości wątroby, alkoholizmu, szpiczaka mnogiego, jadłowstrętu psychicznego, bulimii, i lipodystrofii.

Podziały kliniczne

Ponieważ dyslipidemia jest niejednorodnym zespołem zaburzeń gospodarki lipidowej, dla ułatwienia postępowania klinicznego zachodzi potrzeba usystematyzowania różnych jej typów.

Najbardziej przydatny w praktyce jest podział na podstawie stężeń cholesterolu i triglicerydów. Podział ten oraz odpowiadające typom klinicznym typy genetyczne i fenotypy wg Fredricksona³ przedstawiliśmy w tabeli 1. Należy zauważyć, że tym samym typom według prostego podziału klinicznego odpowiadają

Załącznik do Konsensusu Rady Redakcyjnej PFP dotyczącego dyslipidemii

Punkt 1. Przyczyny dyslipidemii wtórnej

Dyslipidemia wtórna może występować w niedoczynności tarczycy, żółtaczce zastoinowej, pierwotnej marskości wątroby, przewlekłej chorobie nerek, alkoholizmie, cukrzycy, otyłości, szpiczaku mnogim, jadłowstręcie psychicznym, bulimii, lipodystrofii oraz przy stosowaniu diuretyków tiazydowych, kortykosteroidów, cyklosporyny, estrogenów, progestagenów, retinoidów i inhibitory proteazy.

Punkt 7. Leczenie niefarmakologiczne dyslipidemii.

■ Modyfikacja diety (patrz Forum Profilaktyki nr 1 [10] 2008):

- **Zmniejszenie stężenia LDL-C** należy osiągnąć przez zmniejszenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych i izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, zastępowanie ich nienasyconymi kwasami tłuszczowymi, zmniejszenie spożycia cholesterolu, spożycie produktów wzbogaconych w sterole lub stanole roślinne.
- **Zmniejszenie stężenia TG** należy osiągnąć przez ograniczenie spożycia węglowodanów, szczególnie łatwo przyswajalnych oraz alkoholu.
- **W chylomikronemii** na czczo stosuje się dietę o bardzo małej zawartości tłuszczu ogółem, to jest mniej niż 20 g dziennie (mniej niż 10% dziennego zapotrzebowania kalorycznego).

Należy pamiętać, że dieta mająca na celu hamowanie rozwoju miażdżycy musi obfitować w naturalne antyoksydanty, co zapewnią duże spożycie warzyw i owoców.

■ Zwiększenie aktywności fizycznej – zmniejsza stężenie TG, zwiększa stężenie HDL-C.

■ Zmniejszenie masy ciała – zmniejsza stężenie LDL-C i TG, zwiększa stężenie HDL-C.

■ Abstynencja tytoniowa – zwiększa stężenie HDL-C.

Punkt 10. Leki oraz stany chorobowe zwiększające ryzyko miopatii u osób stosujących statyny.

Ryzyko miopatii zwiększają fibraty (głównie gemfibrozyl), inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus), antybiotyki makrolidowe (azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna), azolowe leki przeciwgrzybicze (itakonazol, ketokonazol), inhibitory proteaz, antagonisty wapnia (diltiazem, werapamil, mibefradil), sildenafil, warfaryna lub acenokumarol, digoksyna, niacyna, amiodaron (w przypadku simwastatyny i atorwastatyny). Jest ono również zwiększone u osób wyniszczonych i z niedoczynnością tarczycy oraz z niewydolnością nerek.

Tabela 1. Klasyfikacja hiperlipidemii ³				
klasyfikacja kliniczna	klasyfikacja genetyczna	pierwotna przyczyna	zaburzenia metaboliczne	fenotyp(y) HLP
hipercholesterolemia	– wielogenowa hipercholesterolemia	liczne czynniki genetyczne/środowiskowe	nadprodukcja LDL i zmniejszony ich katabolizm	IIa
	– rodzinna złożona hiperlipidemia*	nieznana	nadprodukcja apolipoproteiny B frakcji VLDL i LDL	IIa
	– rodzinna hipercholesterolemia	liczne mutacje powodujące upośledzenie funkcji lub brak (b. rzadko) receptora komórkowego LDL	upośledzony katabolizm LDL i nadprodukcja LDL	IIa
hipertriglicerydemia	– pospolita hipertriglicerydemia	czynniki genetyczne/środowiskowe?	nadprodukcja VLDL	IV
	– rodzinna złożona hiperlipidemia*	nieznana	nadprodukcja apolipoproteiny B frakcji VLDL i LDL	IV
	– rodzinna hipertriglicerydemia	nieznana	nadprodukcja triacylogliceroli frakcji VLDL i(lub) upośledzony katabolizm	IV
hiperlipidemia mieszana	– rodzinna złożona hiperlipidemia*	nieznana	nadprodukcja apolipoproteiny B frakcji VLDL i LDL	IIb
	– rodzinna hipercholesterolemia**	liczne mutacje powodujące upośledzenie funkcji lub brak (b. rzadko) receptora komórkowego LDL	upośledzony katabolizm LDL i nadprodukcja LDL	IIb
	– rodzinna dysbetalipoproteinemia	występowanie nieprawidłowej postaci apolipoproteiny E	upośledzony katabolizm remnantów chylomikronów i VLDL	III
	– rodzinna hipertriglicerydemia	nieznana	nadprodukcja triacylogliceroli frakcji VLDL i(lub) upośledzony katabolizm	IV
	– zespół chylomikronemii	brak/niedobór lipazy lipoproteinowej lub jej kofaktora-apolipoproteiny CII	upośledzony katabolizm chylomikronów; czasami wtórnie upośledzone usuwanie VLDL	I lub V

* Rodzinna złożona hiperlipidemia w kolejnych badaniach może objawiać się różnymi fenotypami: II a, II b i IV i różnymi typami klinicznymi

** W rodzinnej hipercholesterolemii mieszanej stężenie cholesterolu jest znacznie bardziej zwiększone niż stężenie triglicerydów, które jest tylko łagodnie zwiększone

różne typy genetyczne o różnych zaburzeniach metabolicznych. W praktyce klinicznej nie ma to jednak znaczenia, bowiem metody leczenia dobiera się wg prostego podziału klinicznego. Podział genetyczny i Fredricksona przytaczamy tylko dla pełnego obrazu omawianego zagadnienia.

Poza różnymi typami hiperlipidemii przedstawionymi w tabeli 1 do dyslipidemii należy także hipofalipoproteinemia, cechująca się małymi stężeniami cholesterolu HDL. Najczęściej spotyka się hipofalipoproteinemię wtórną u osób ze zwiększonymi stężeniami TG, w szczególności w przypadku cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. Między stężeniami TG i HDL-C zachodzi bowiem odwrotna korelacja. Rzadziej występuje hipofalipoproteinemia uwarunkowana genetycznie z powodu niedoboru ABCA1 (białko transportowe w błonie komórkowej, które ułatwia wypływ cholesterolu z komórek obwodowych do powstających cząsteczek HDL), apolipoproteiny AI, PLTP (białko przenoszące fosfolipidy), lipazy lipoproteinowej lub LCAT (enzym estyfikujący wolny cholesterol, przy udziale Apo AI, w cząsteczkach HDL)⁴. Wiedza na temat genetycznych uwarunkowań małego stężenia HDL jest ograniczona.

W podręcznikach lipidologii przy omawianiu dyslipidemii z reguły opisywane są żółtaki, czyli złogi cholesterolu w skórze. W przypadku hipercholesterolemii typowe są żółtaki ścięgien, szczególnie ścięgna Achillesa, dla rodzinnej dysbetalipoproteinemii żółtaki płaskie na dłoniach. Należy jednak podkreślić, że żółtaki spotyka się rzadko, natomiast dyslipidemię często. Żółtaki są więc mało przydatne w rozpoznawaniu dyslipidemii, szczególnie w świetle założenia, że stężenie cholesterolu należy badać u każdego, kto ukończył 20. rz.

Docelowe stężenie lipidów

Docelowe stężenie cholesterolu LDL zależy od ryzyka sercowo-naczyniowego. Największe zagrożenie występuje u osób z objawową ChSN (prewencja wtórna), u chorych na cukrzycę oraz u osób z ciężką hipercholesterolemią. ESC, wspólnie z innymi Towarzystwami, ustaliło, że w tych grupach stężenie LDL-C powinno wynosić <2,5 mmol/l (<100 mg/dl) bądź <2,0 mmol/l (<80 mg/dl), jeśli to możliwe¹. Wymaga to zastosowania farmakoterapii.

Dla osób bez objawowej ChSN (prewencja pierwotna), cukrzycy lub ciężkiej hipercholesterolemii określono dwa docelowe stężenia LDL-C, w zależności od ryzyka ogólnego odczytanego z tablic SCORE, dla populacji polskiej. Jeżeli ryzyko jest mniejsze niż 5%, to zalecane stężenie wynosi LDL-C <3,0 mmol/l.

U osób z ryzykiem ≥5%, jeśli zmniejszy się ono poniżej 5% w wyniku 3-miesięcznego postępowania nefarmakologicznego, docelowe LDL-C również wynosi <3,0 mmol/l.

Jeśli ryzyko pozostanie nadal ≥5%, to należy dążyć do uzyskania LDL-C <2,5 mmol/l lub <2,0 mmol/l, o ile to możliwe. W takich przypadkach należy rozważyć celowość farmakoterapii.

Stężenia LDL-C nie należy zmniejszać <1,3 mmol/l (<50 mg/dl), gdyż zawartość tego lipidu we krwi noworodka wynosi od 25 mg/dl do 60 mg/dl⁵. Zakres ten można uznać za odpowiadający zapotrzebowaniu fizjologicznemu. Z badań własnych wiadomo, że u polskich noworodków średnie stężenie LDL-C we krwi pępowinowej wynosi 29,8 ±12,8 mg/dl, a 95. centyl 50 mg/dl⁶. Podobne jest średnie stężenie HDL-C tj. 29,2 mg/dl ±9,2 mg/dl, tak więc stosunek LDL-C do HDL-C wynosi 1:1.

Zastanawiające jest, że ESC nie różnicowało docelowych stężeń TC i LDL-C dla profilaktyki pierwotnej między krajami o dużym i małym ryzyku. Jak wynika z tablic SCORE tolerancja dla umiarkowanie zwiększonych stężeń TC jest większa w krajach małego ryzyka (głównie kraje śródziemnomorskie).

ESC nie zaproponowało docelowych stężeń TG i HDL-C, chociaż nieprawidłowe ich wartości uznano za markery zwiększonego ryzyka ChSN, ponadto zaleciło, aby stężenia tych lipidów zostały wzięte pod uwagę w wyborze leku. W odróżnieniu od ESC, American Diabetes Association⁷ i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne⁸ zalecają u chorych na cukrzycę osiągnięcie stężenia HDL-C ≥1,0 mmol/l u mężczyzn i ≥1,3 mmol/l u kobiet oraz TG <1,7 mmol/l u obu płci.

Leczenie dietetyczne

Dieta była najwcześniej poznany sposobem leczenia dyslipidemii. W 1952 roku Kinsell i wsp. donosili, że u ludzi wprowadzenie do diety pozbawionej węglowodanów dużej ilości tłuszczów roślinnych powoduje znaczne zmniejszenie

stężenia cholesterolu. W tej samej pracy autorzy wykazali także redukcję TC po zamianie tłuszczów zwierzęcych na tłuszcze roślinne w diecie⁹. Keys i wsp. w 1957 roku ogłosili formułę matematyczną, na podstawie której można było przewidywać zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy po zmianie proporcji nasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie¹⁰. Zwiększenie stężenia cholesterolu zależało od nasyconych kwasów tłuszczowych, natomiast dodatkowa obecność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zmniejszała ten efekt. Późniejsze liczne badania nie pozostawiły wątpliwości co do tego, że nasycone kwasy tłuszczowe zwiększają stężenie cholesterolu, a wielonienasycone zmniejszają. Jednonienasycone kwasy tłuszczowe również działają hipolipemicznie.

Stężenie cholesterolu w surowicy zwiększa także cholesterol pokarmowy, chociaż zależność ta jest słabo wyrażona.

W 2003 roku Mensink i wsp. wykonali metaanalizę badań, w których część węglowodanów w diecie zastąpiono różnymi tłuszczami¹¹. Wykazali, że stężenie LDL-C najsilniej zwiększają izomery trans jednonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz nasycone kwasy tłuszczowe, natomiast jednonienasycone i wielonienasycone kwasy tłuszczowe zmniejszają to stężenie. Ponadto izomery trans łagodnie zmniejszają stężenie cholesterolu HDL. W konsekwencji stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL najbardziej zwiększał się po izomerach trans, a także, chociaż mniej, po nasyconych kwasach tłuszczowych, natomiast zmniejszał się po nienasyconych kwasach tłuszczowych.

W omawianej metaanalizie stężenie cholesterolu LDL najsilniej zwiększał kwas laurynowy, nieco słabiej mirystynowy i jeszcze słabiej palmitynowy, natomiast kwas stearynowy nie wywierał istotnego wpływu na LDL-C. Wszystkie te kwasy są nasycone. Poza wpływem na stężenie cholesterolu zwiększają one krzepliwość krwi. Ten ostatni efekt dotyczy także kwasu stearynowego.

Szczególnie pouczająca w tej pracy jest ocena wpływu częściowego zastąpienia tłuszczu spożywanego w zwyczajowej diecie amerykańskiej przez różne wybrane tłuszcze na stosunek TC do HDL-C w surowicy. Należy zauważyć, że stosunek ten ulega zmniejszeniu po wprowadzeniu do diety tłuszczów roślinnych i zwiększeniu po tłuszczach zawierających dużo nasyconych kwasów tłuszczowych (ryc. 4). Rycina ta wskazuje pożą-

dane kierunki zmian w spożyciu u osób z hiperlipidemią.

Na rycinie 5 przedstawiono procentową zawartość kwasów tłuszczowych w tłuszczach spożywczych. (wg Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B. i wsp.: Tabele składu i wartości odżywczych żywności. PZWL, Warszawa 2005)¹². Uwagę zwraca szczególnie mała zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych w oleju rzepakowym, który pod względem zawartości jednonienasyconych kwasów tłuszczowych bliski jest olejowi oliwkowemu, stanowiącemu główny tłuszcz w diecie śródziemnomorskiej.

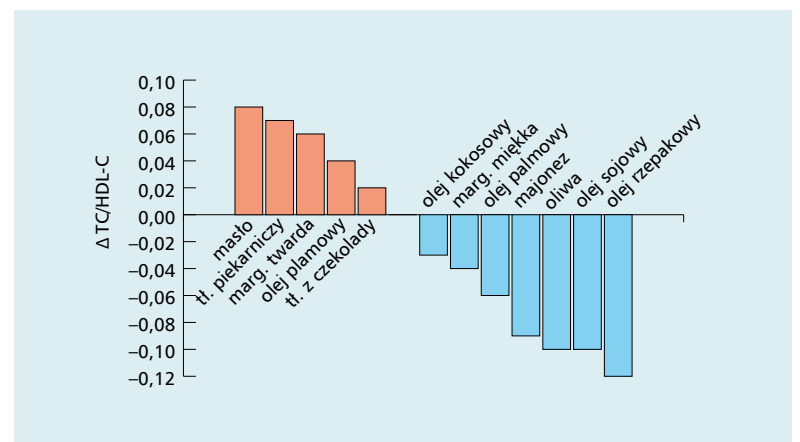
Olej rzepakowy, nazywany czasem oliwą Północy, uważamy za dobrą alternatywę dla oleju oliwkowego.

Jak wynika z ryciny 5, smalec cechuje się mniejszą zawartością nasyconych kwasów tłuszczowych niż masło. Ponadto 34% nasyconych kwasów tłuszczowych w smalcu to kwas stearynowy niezwiększający stężenia cholesterolu LDL z powodu jego szybkiego metabolizmu do kwasu oleinowego, należącego do jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Daje to niektórym lekarzom powód do sugestii, że smalec

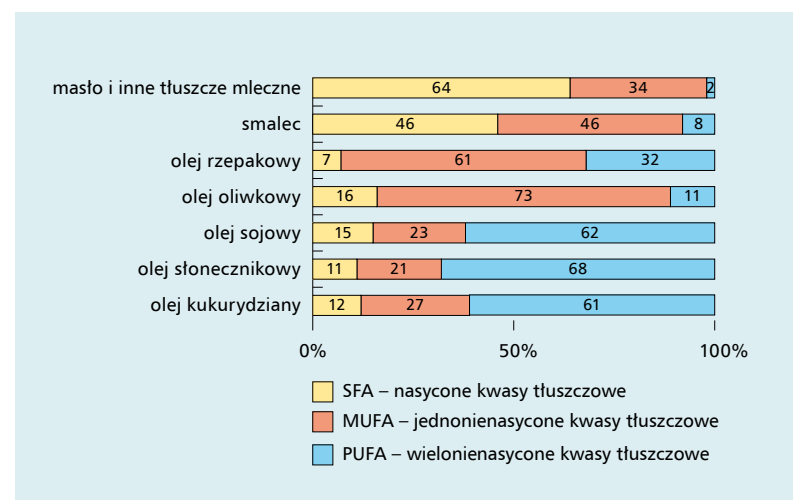
można wykorzystywać do smarowania pieczywa zamiast masła. Należy mieć jednak na uwadze, że smalec zawiera dużo kwasu palmitynowego, którego hiperlipemiczny wpływ na cholesterol LDL jest dobrze udokumentowany.

Dobrym tłuszczem alternatywnym dla masła są miękkie margaryny, ze względu na dużą zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych przy bardzo małej zawartości izomerów trans. Niektóre nowsze margaryny cechują się takim doborem surowców, że ich skład kwasów tłuszczowych dobrze odpowiada normom żywienia. Z kolei margaryny wzbogacone w stanole roślinne są szczególnie przydatne w hiperlipidemii, bowiem związki te hamują wchłanianie w przewodzie pokarmowym cholesterolu pokarmowego i zawartego w żółci. To z kolei nasila ekspresję receptorów dla LDL w błonach hepatocytów z efektem hipolipemicznym.

Chociaż rodzaj tłuszczu w diecie ma podstawowe znaczenie w leczeniu dyslipidemii, to rola diety w profilaktyce i leczeniu miażdżycy obejmuje znacznie szerszy zakres zagadnień. Zostało to opisane w numerze 10. Forum Profilaktyki.



Ryc. 4. Przewidywane zmiany w TC/HDL-C w następstwie zamiany 10% tłuszczu spożywanego w przeciętnej diecie amerykańskiej innymi tłuszczami (Mensink R.P. i wsp.)



Ryc. 5. Procentowa zawartość kwasów tłuszczowych w tłuszczach spożywczych (Kunachowicz H. i wsp.: Tabele składu i wartości odżywczych żywności)

Tabela 2. Wpływ farmakoterapii i innych związków o działaniu hipolipemizującym na lipidy (zmodyfikowane na podstawie: Bays H., Stein E.S.: Pharmacotherapy for dyslipidemia: current therapies and future agents. Expert Opin. Pharmacother. 2003; 4: 1991–1938)

leki	cholesterol frakcji LDL (zmiana%)	triglicerydy (zmiana%)	cholesterol frakcji HDL (zmiana%)
statyny	↓ 18–55	↓ 7–30	↑ 5–15
ezetimib	↓ 17–22	↓ 4–11	↑ 2–5
żywice	↓ 15–30	0–↑	↑ 3–5
fibraty*	↓ 5–20	↓ 20–50	↑ 10–20
kwasy nikotynowe**	↓ 5–25	↓ 20–50	↑ 15–35

* u niektórych pacjentów z hipertriglicerydemią mogą zwiększać stężenie cholesterolu frakcji LDL;

** zmniejsza także stężenie lipoproteiny (a); ↑ – zwiększenie, ↓ – zmniejszenie

Tabela 3. Porównanie wpływu różnych statyn na zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (%) u pacjentów z hipercholesterolemią w badaniu STELLAR (zmodyfikowane na podstawie: Jones P.H., Davidson M.H.: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses [STELLAR trial]. Am. J. Cardiol. 2003; 92: 152–160)

dawka statyny (mg/d.)	rosuwastatyna*	atorwastatyna	simwastatyna	prawastatyna
10	45,8	36,8	28,3	20,1
20	52,4	42,6	35,0	24,4
40	55,0	47,8	38,8	29,7
80	brak danych	51,1	45,8	brak danych

* w Polsce niezarejestrowana

Dieta śródziemnomorską uważamy za model żywienia najlepiej nadający się do popularyzacji w krajach Europy i Ameryki Północnej. Ostatnio opublikowane badania z USA dowodzą, że osoby przestrzegające zasad tej diety cechuje mniejsza umieralność ogólna, z przyczyn sercowo-naczyniowych i z powodu nowotworów¹³. Na to samo wskazuje porównanie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych odczytane z tabel SCORE. Przy tych samych stężeniach cholesterolu całkowitego i wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego ryzyko jest prawie dwukrotnie większe w krajach o dużym zagrożeniu, niż w krajach o małym zagrożeniu (kraje śródziemnomorskie). Te różnice tłumaczone są odmiennością sposobu żywienia.

W hipertriglicydemii powodowanej retencją VLDL w osoczu zasadne jest ograniczenie udziału węglowodanów w diecie, szczególnie łatwo przyswajalnych, na rzecz zwiększenia spożycia jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Węglowodany bowiem nasilają syntezę TG w wątrobie. Ogólna ilość spożywanego tłuszczu nie powinna jednak przekraczać 35% energii. Ważne jest także unikanie alkoholu (również nasila syntezę TG) oraz zmniejszenie masy ciała w przypadkach nadwagi. W hiperlipidemii powodowanej retencją chylomikronów konieczne jest znaczne ograniczenie spożycia tłuszczu ogółem.

Leczenie farmakologiczne

W tabeli 2 przedstawiono wpływ farmakoterapii na stężenia lipidów w osoczu¹⁴.

Stężenie LDL-C zmniejszają statyny, żywice wiążące kwasy żółciowe i ezetymib. W umiarkowanym stopniu robią to także fibraty (głównie fenofibrat) i kwasy nikotynowe.

Statyny hamują syntezę endogennego cholesterolu w hepatocytach, co powoduje zwiększenie liczby receptorów LDL w tych komórkach.

Żywice wiążące kwasy żółciowe (nierozpuszczalne żywice anionowymiennne) wiążą kwasy żółciowe w świetle jelita i w ten sposób zapobiegają ich wchłanianiu zwrotnemu. Powoduje to zwiększenie wydalania kwasów żółciowych z kałem i w następstwie zwiększenie ich syntezy z cholesterolu w hepatocy-

tach. W związku ze zwiększeniem zapotrzebowania na cholesterol nasila się w wątrobie aktywność receptorów LDL.

Ezetymib natomiast hamuje wchłanianie cholesterolu pokarmowego i cholesterolu endogennego (wydzielonego z żółcią) w jelicie, co w konsekwencji powoduje również zwiększenie aktywności receptorów LDL.

W celu redukcji stężenia TG i zwiększania HDL-C stosowane są przede wszystkim fibraty i kwasy nikotynowe. W mniejszym stopniu niż te leki również statyny zmniejszają stężenie TG. Efekt ten jest tym większy im silniejsza jest statyna i im większa dawka. W redukcji stężenia TG we krwi pomocne są także kwasy omega-3 w dawce 2–4 g/dzień (oleje rybne), ze względu na hamowanie syntezy tych lipidów w wątrobie.

Zwiększenie stężenia HDL-C pod wpływem statyn jest umiarkowane i również tym większe im większa dawka leku, za wyjątkiem atorwastatyny, albowiem efekt zwiększający HDL-C słabnie wraz ze zwiększeniem jej dawki. Może to być raczej konsekwencją zwiększonego wychwytywania HDL-C przez wątrobę niż zmniejszenia syntezy apolipoproteiny A-I.

Fibraty aktywują jądrowe czynniki transkrypcyjne, zwane receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksyzmów (PPAR α). Mechanizm ten łączy się z nasileniem ekspresji genów kontrolujących syntezę białek (enzymów i apolipoprotein), związanych z metabolizmem lipidów i lipoprotein. Leki te stymulują produkcję enzymów odpowiedzialnych za utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie, prekursorów TG i VLDL-TG. Ponadto zwiększają aktywność lipazy lipoproteinowej i hamują syntezę apolipoproteiny CIII (jedno z białek VLDL), która jest inhibitorem tego enzymu. Efektem obu mechanizmów działania fibratów, tj. zmniejszenia syntezy i nasilenia katabolizmu TG, jest zmniejszenie ich stężenia w osoczu. Fibraty powodują zwiększenie stężenia HDL, w następstwie nasilenia syntezy apolipoprotein AI i AII.

Kwasy nikotynowe i jego pochodne hamują aktywność lipazy adipo-cytowej, a tym samym lipolizę TG w adipocytach i przez to uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej do krążenia. W konsekwencji tego zmniejsza się dopływ wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) do wątroby i synteza TG.

FFA obok węglowodanów, są substratem do produkcji TG i VLDL. Dokładny mechanizm zwiększenia stężenia HDL pod wpływem kwasu nikotynowego jest nieznan. Efekt ten może częściowo zależeć od zmniejszenia transferu cholesterolu z HDL do lipoprotein bogatych w TG. Niacyna zmniejsza również stężenie Lp (a).

Najsilniejszy efekt hipolipemizujący w stosunku do stężenia LDL-C wykazują statyny. Zależy on od rodzaju i dawki leku (tab. 3)¹⁵.

Najlepiej zmniejsza stężenie tego lipidu rozuwastatyna (w Polsce niezarejestrowana), następnie atorwastatyna i simwastatyna.

Podwojenie dawki statyny powoduje dodatkową redukcję LDL-C o około 6% (reguła 6). Optymalizując leczenie przy pomocy maksymalnej dawki rozuwastatyny (40 mg/dzień), atorwastatyny (80 mg/dzień) lub simwastatyny (80 mg/dzień), można osiągnąć średnie zmniejszenie stężenia LDL-C odpowiednio o 55%, 51,1% i 45,8%, a więc o około połowę wyjściowej wartości.

Dawkę statyny należy w każdym przypadku dobrać indywidualnie tak, aby osiągnąć docelowe stężenie cholesterolu LDL. W ostrym zespole wieńcowym stosuje się dużą dawkę silnej statyny. Leki te, niezależnie od dawki, przyjmuje się raz dziennie wieczorem. Nie dotyczy to atorwastatyny, która może być przyjmowana o dowolnej porze dnia.

Ezetymib w monoterapii nie działa hipolipemizująco tak silnie jak statyny. Jednakże, ze względu na swój komplementarny do statyn mechanizm działania, nadaje się do terapii skojarzonej z tą grupą leków. Dodany do przyjmowanej już statyny, ezetymib zmniejsza stężenie LDL-C dodatkowo do 25%. Może być zatem stosowany u pacjentów, u których mimo optymalnej terapii statyną nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia LDL-C. Dotyczy to zwłaszcza prewencji wtórnej oraz pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, ze stężeniem LDL-C >130 mg/dl, pomimo terapii statyną. Monoterapia ezetymibem ogranicza się do grupy pacjentów z nietolerancją statyn.

Żywice wiążące kwasy żółciowe również słabiej niż statyny zmniejszają stężenie LDL-C i mają zastosowanie albo w terapii skoja-

zowanej ze statyną, tak jak ezetymib, lub w monoterapii u osób, które nie mogą przyjmować statyn, albo u dzieci. Żywice nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Maksymalne dawki dzienne, tj. 24 g cholestyraminy i 30 g kolestipolu na ogół nie są stosowane, ze względu na przykre objawy uboczne (zaparcia, wzdęcia brzucha, uczucie pełności). Dlatego zwykle podaje się 4–16 g cholestyraminy lub 5–20 g kolestipolu dziennie (mniejsze dawki w terapii skojarzonej ze statyną, większe w monoterapii). Większe dawki powinny być podzielone. W Polsce zarówno cholestyramina, jak i kolestipol, utraciły rejestrację ze względu na małe zainteresowanie ich stosowaniem. Kolesevelam, żywica anionowymienna w postaci tabletek, a więc łatwiejsza w przyjmowaniu niż cholestyramina czy kolestipol (postaci sproszkowane do zmieszania z wodą lub sokiem), nigdy nie była zarejestrowana. Dawka dzienna kolesevelamu wynosi 4–6 tabletek po 625 mg. Przyjmując żywicę, należy zachować odstęp pomiędzy stosowaniem jej a innych leków, w tym statyn. Inne leki należy przyjąć 1 h przed lub 4 h po żywicy.

Fibraty i kwasy nikotynowe zmniejszają stężenie TG w takim samym stopniu. Zwiększenie stężenia HDL-C jest większe pod wpływem kwasu nikotynowego niż po fibratach. Fibraty, poza redukcją stężenia TG i zwiększeniem cholesterolu HDL, powodują normalizację wielkości i składu cząsteczek LDL, tj. przesunięcie ich spektrum od bardziej aterogennych małych do bardziej prawidłowych (typ B) do prawidłowych (typ A). Leki te przyjmuje się jeden raz dziennie w monoterapii, zwykle wieczorem.

Kwasy nikotynowe krystaliczne (o pośrednim uwalnianiu), do przyjmowania 3 razy dziennie, pomimo skuteczności w kontroli wszystkich zaburzeń lipidowych, nie znalazł szerszego zastosowania ze względu na przykre objawy uboczne, związane z rozszerzeniem naczyń skóry (zacerwienie twarzy i szyi, uderzenie gorąca) oraz na świąd. Dotyczy to około 80% pacjentów. W związku z tym opracowano nowe formy kwasu nikotynowego, tj. o przedłużonym uwalnianiu (Niaspan) do przyjmowania raz dziennie i, ostatnio, połączenie kwasu nikotynowego o przedłużonym działaniu z laropiprantem, który jest wybiórczym antagonistą receptora prostaglandyny D₂. Hamując ten receptor, laropiprant w znacznym stopniu łagodzi objawy naczyniorozkurczowego działania niacyny, chociaż całkowicie ich nie znosi.

Zasady bezpieczeństwa farmakoterapii

Stosując leki hipolipemizujące, należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa terapii, mając na uwadze przeciwwskazania i objawy uboczne, oraz wykonując, jeśli potrzeba, badania kontrolne.

Statyny są lekami bardzo dobrze tolerowanymi. Najlepiej znanym objawem ubocznym jest mioпатия. Częstość tego powikłania jest rzadka (0,5%) i wymaga zaprzestania terapii tylko u 0,1% pacjentów. Prawdopodobieństwo wystąpienia mioпатii jest większe podczas przyjmowania dużych dawek. Zwiększenie stężenia kinazy kreatyny (CK) ≥ 10 -krotności górnej granicy normy występuje 10-krotnie częściej przy leczeniu umiarkowanym. Istnieje jednak zgodność poglądów, że stężenie kinazy kreatyny (CK)

należy oznaczyć wówczas, gdy wystąpią bóle mięśni, a nie rutynowo. Ryzyko mioпатii zwiększa się u pacjentów leczonych cyklosporyną, fibratami (szczególnie gemfibrozylem), antybiotykami makrolidowymi, takimi jak erytromycyna, oraz azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, ponadto u osób starszych, schorowanych i z niedoczynnością tarczycy. Stężenie enzymów wątrobowych zwiększa się u około 2% leczonych statynami. Najprawdopodobniej odzwierciedla to różnicę w metabolizmie enzymów, a nie uszkodzenie wątroby. Tym niemniej statyny są przeciwwskazane w czynnej chorobie wątroby. Stłuszczenie tego narządu nie jest przeciwwskazaniem do ich stosowania.

Żywice przerywające krążenie kwasów żółciowych, jak już wspomniano, są bezpieczne. Należy mieć na uwadze, że zwiększają one stężenie TG u pacjentów z hipertriglicydemią i są przeciwwskazane, jeśli stężenie TG ≥ 500 mg/dl. Leków tych nie należy stosować u osób z zaparciami, gdyż powodują zaparcia, co może zagrażać nawet niedrożnością jelit.

Ezetymib uznawany jest za lek bezpieczny, jednak opisano nieliczne przypadki mioпатii podczas jego stosowania.

Fibraty również mogą być przyczyną mioпатii i zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych. Powodują łagodne zwiększenie ryzyka kamicy żółciowej i zapalenia trzustki. Są przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji wątroby lub nerek. U osób przyjmujących fenofibrat może wystąpić łagodne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Uważa się jednak, że nie oznacza to uszkodzenia nerek, a także zwiększenia stężenia homocysteiny o nieznanym znaczeniu klinicznym.

Kwasy nikotynowe, poza nieprzyjemnymi, ale nieszkodliwymi objawami ze strony skóry twarzy, może powodować świąd, zawroty głowy i tachykardię oraz nasilać nietolerancję glukozy (zmniejszenie wrażliwości na insulinę) i zwiększać stężenie kwasu moczowego. Jednak nie jest to problem o poważnym znaczeniu klinicznym i ani cukrzyca ani zespół metaboliczny nie są przeciwwskazaniem do jego stosowania.

Czytelników zainteresowanych pogłębieniem wiedzy na temat zasad farmakoterapii dyslipidemii odsyłamy do innych publikacji^{16,17,18}.

Terapia skojarzona

Omawiając zastosowanie leków wpływających na metabolizm lipidów, wspomniano już o możliwości ich łączenia. Terapia skojarzona statyną z ezetymibem u pacjentów ze znaczną hipercholesterolemią powoduje, że większy ich odsetek osiąga docelowe stężenie LDL-C, w porównaniu z monoterapią statyną¹⁹, wykazano to w szczególności w przypadku stężenia LDL-C <1,8 mmol (<70 mg/dl), zalecanego przez amerykańskich ekspertów dla pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka (np. chorzy jednocześnie na chorobę niedokrwinną serca i cukrzycę)²⁰. Oba leki można przyjmować razem.

U pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, często z towarzyszącym jej małym stężeniem HDL-C, terapia skojarzona statyną z fibratem lub statyną z kwasem nikotynowym pozwalała dobrze kontrolować wszystkie zaburzenia lipidowe. Zmniejszenie stężenia LDL-C i TG oraz zwiększenie stężenia HDL-C jest większe niż podczas

monoterapii statyną²¹. Ponieważ najważniejsze jest osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C, leczenie zaczyna się od statyny, a fibrat lub kwas nikotynowy można dołączyć po 6 tygodniach (pełny efekt działania statyny) i po kontroli lipidogramu. Jeżeli stężenie TG wynosi 5,6 mmol/l lub więcej (≥ 500 mg/dl), najpierw stosuje się fibrat.

Ten rodzaj terapii skojarzonej wymaga szczególnego przestrzegania zasad bezpieczeństwa, ze względu na większe ryzyko miopatii, niż to związane z monoterapią statyną. Nie stosuje się maksymalnych dawek statyn. Statynę pacjent powinien przyjmować wieczorem, a fibrat rano, lub na przemian: co drugi dzień statyna, co drugi dzień fibrat. Pacjent powinien być poinformowany o objawach miopatii i o tym, że w razie ich wystąpienia musi natychmiast przerwać leczenie i zgłosić się do lekarza.

Skuteczność farmakoterapii w badaniach klinicznych

Chociaż laboratoryjnym miernikiem skuteczności leków hipolipemizujących jest ich wpływ na stężenie lipidów i(lub) lipoprotein, to jednak najważniejsze jest, czy zmniejszają one ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Odpowiedź na to pytanie przynoszą wyniki dużych randomizowanych prób klinicznych. Ich wyniki zostały przedstawione w innych pracach^{16,17,18},

podobnie jak opis niektórych badań w toku realizacji^{17,22}.

Statyny, spośród wszystkich leków hipolipemizujących, mają najlepiej udokumentowane działanie prewencyjne, w postaci redukcji epizodów wieńcowych i mózgowych. **Redukcja wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych w poszczególnych badaniach wynosi 25–37%**. Korzyść odnoszą pacjenci z objawową ChSN (stabilna choroba wieńcowa, ostry zespół wieńcowy, przebyty udar mózgu) i bez objawowej ChSN ale z dużym ryzykiem (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca), mężczyźni i kobiety, osoby w średnim wieku i osoby starsze. Efekt ten przypisywany jest głównie zmniejszeniu stężenia cholesterolu LDL i zależy od wielkości tego zmniejszenia oraz osiągniętego stężenia, co oznacza, że „im mniej tym lepiej”. Wykazano także, że od tego zależy również zahamowanie progresji miażdżycy w tętnicach wieńcowych i szyjnych a nawet do pewnego stopnia jej regresja. Na podstawie tych obserwacji ustalone zostały małe docelowe stężenia LDL-C w profilaktyce wtórnej i w cukrzycy.

Statyny, co jest najważniejsze w profilaktyce, zmniejszają znacznie występowanie zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów ogółem u pacjentów z bardzo dużym lub dużym ryzykiem. Odnosi się to do choroby niedokrwiennej serca skojarzonej ze znaczną hipercholesterolemią, ostrego zespołu wieńcowego (jeśli terapia jest intensywna), prewencji wtórnej u ludzi starszych. Obserwacje te dotyczą simwastatyny i atorwastatyny.

Żywnice przerywające krążenie kwasów żółciowych zmniejszają występowanie epizodów wieńcowych (cholestyramina w prewencji pierwotnej) i hamują progresję miażdżycy tętnic wieńcowych (cholestyramina).

Ezetymib słabiej niż statyny zmniejsza stężenie LDL-C, natomiast dodanie tego leku do statyny powoduje znacznie większe zmniejszenie stężenia LDL-C niż podwojenie dawki statyny. Z tego względu nie ma badań oceniających wpływ monoterapii ezetymibem na ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych. Skuteczność tego leku pod tym względem można ocenić w badaniach porównujących terapię skojarzoną (simwastatyna + ezetymib) z monoterapią simwastatyną. W toku jest bardzo duża próba kliniczna IMPROVE-IT u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, zaplanowana na 2,5 roku. W ostatnio opublikowanym badaniu SEAS u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty 4-letnia terapia simwastatyną z ezetymibem nie spowodowała wprawdzie redukcji epizodów związanych z wadą zastawkową, w porównaniu z placebo, obserwowano natomiast znamienne zmniejszenie liczby epizodów ChSN o 22%, głównie kosztem redukcji CABG. Badanie kliniczne SHARP u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest w toku.

Fibraty powodują zmniejszenie liczby epizodów wieńcowych i sercowo-naczyniowych u osób bez objawowej ChSN (gemfibrozyl, fenofibrat) u chorych na cukrzycę oraz u tych z chorobą niedokrwinną

serca bez cukrzycy lub z cukrzycą (gemfibrozyl, bezafibrat przy wyjściowym stężeniu TG $>2,3$ mmol/l, tj. >200 mg/dl). W przedłużonej z 5 do 13 i 18 lat obserwacji pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, leczonych przez pierwsze 5 lat gemfibrozylem, stwierdzono znamienne zmniejszenie liczby zgonów wieńcowych. Fibraty hamują progresję miażdżycy tętnic wieńcowych (gemfibrozyl, fenofibrat, bezafibrat).

Dawno wykazano, że **kwas nikotynowy** krystaliczny (o pośrednim uwalnianiu) powoduje redukcję epizodów wieńcowych (pacjenci po zawale serca). W badaniu pod akronimem CDP wystąpiło zmniejszenie liczby zgonów ogółem po przedłużeniu obserwacji do 15 lat u pacjentów przyjmujących przez pierwsze 6,5 roku niacynę. Skojarzona terapia kwasem nikotynowym z kolestipolem hamowała progresję miażdżycy tętnic wieńcowych i szyjnych. Aktualnie prowadzone jest badanie ACHIEVE, w którym ocenia się wpływ kwasu nikotynowego z laropirantem na CIMT.

Nie ma jeszcze dowodu na przewagę farmakoterapii statyną z fibratem nad monoterapią statyną w odniesieniu do redukcji epizodów sercowo-naczyniowych. Na wyniki badania ACCORD u chorych na cukrzycę (simwastatyna z fenofibratem vs simwastatyna) trzeba poczekać do 2009 roku. Wyniki terapii skojarzonej statyną z kwasem nikotynowym są pozytywne. W dwóch badaniach z udziałem małych grup pacjentów wykazano zahamowanie progresji miażdżycy

tętnic wieńcowych i(lub) szyjnych: w pierwszym z nich (HATS) w porównaniu z placebo, w drugim (ARBITER-2) w porównaniu z monoterapią statyną. Należy zwrócić uwagę, że w HATS nie tylko został spowolniony rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych, ale wystąpiło także znamienne zmniejszenie incydentów sercowo-naczyniowych, pomimo małej liczby uczestników tej próby klinicznej. Aktualnie prowadzone są dwa badania: AIM-HIGH i HPS 2-THRIVE, u pacjentów z rozpoznaną ChSN, w których ocenia się wpływ leczenia kwasem nikotynowym o przedłużonym działaniu i simwastatyną, w porównaniu z simwastatyną, na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. W pierwszym z badań stosowany jest Niaspan, w drugim zaś kwas nikotynowy z laropirantem. Należy dodać, że w HPS 2-THRIVE pacjenci zostaną zrandomizowani do simwastatyny lub simwastatyny z ezetymibem, a następnie odpowiednio osoby zostaną ponownie zrandomizowane do kwasu nikotynowego lub placebo.

Podsumowując, celowość leczenia dyslipidemii, udokumentowana w wielu próbach klinicznych, w postaci zmniejszenia występowania epizodów sercowo-naczyniowych, uzasadnia konieczność doskonalenia umiejętności lekarzy pod kątem diagnostyki i terapii. Tym bardziej, że dzięki publikowaniu nowych badań dokonuje się stały postęp wiedzy w tej dziedzinie.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce



Dr med. Tomasz Zdrojewski
Akademia Medyczna w Gdańsku

Wprowadzenie

Choroby sercowo-naczyniowe w roku 2005 były przyczyną 45,7% wszystkich zgonów w Polsce¹. Stanowią one również główną przyczynę niepełnosprawności i gorszej jakości życia. Głównymi czynnikami ryzyka, których duże rozpowszechnienie i niedostateczna kontrola od trzech dekad determinuje złą sytuację epidemiologiczną w Polsce, są zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze (NT) i palenie tytoniu. Aby poprawić tę złą sytuację Ministerstwo Zdrowia w latach 1993–2001 realizowało Narodowy Plan Ochrony Serca, natomiast w 2002 r. z grupą ekspertów przygotowano, a w 2003 r. wdrożyło, Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego – POLKARD². Punktem wyjścia dla planowania działań w Programie POLKARD, realizowanym dotąd w dwóch edycjach 2003–2005 i 2006–2008, jest monitorowanie sytuacji epidemiologicznej dotyczącej czynników ryzyka oraz wybranych problemów chorobowych.

W ostatnich latach dobrze poznano główne czynniki determinujące globalne ryzyko zgonów i incydentów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W opublikowanych w 2004 r. wynikach wielośrodkowego badania

INTERHEART³, przeprowadzonego w 52 krajach (*case control study*) wykazano, że 6 niezależnych czynników ryzyka (zaburzenia lipidowe, NT, palenie, cukrzyca, otyłość brzuszna, czynniki psychospołeczne) oraz 3 czynniki kardioprotekcyjne (konsumpcja warzyw i owoców, umiarkowane spożycie alkoholu, aktywność ruchowa) odpowiadają razem w 90% u mężczyzn i 94% u kobiet za ryzyko wystąpienia zawałów serca.

Główne wyniki ogólnopolskich badań epidemiologicznych NATPOL PLUS⁴ (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca; koordynator dr med. Tomasz Zdrojewski, Akademia Medyczna w Gdańsku), z 2002 r. i WOBASZ^{5,6} (Wielo-Środkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności; koordynator dr hab. med. Grażyna Broda, Instytut Kardiologii w Warszawie; realizacja 2003–2005 r.), przeprowadzonych w ramach Narodowego Programu POLKARD wykazały, że w naszym kraju najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka są zaburzenia lipidowe. Stwierdzono je u ponad 60% (prawie 18 mln) dorosłych Polaków. Drugim najczęściej występującym czynnikiem ryzyka jest NT. Ocenia się, że ponad 9 mln dorosłych Polaków choruje na NT, a prawie 10 mln ma wysokie prawidłowe ciśnienie krwi. Co trzeci dorosły Polak pali papierosa. Występowanie cukrzycy w populacji dorosłych Polaków wynosi prawie 6% (ok. 1,8 mln osób). Nadwagę (BMI 25–30 kg/m²) stwierdza się u ok. 40% mężczyzn i 30% kobiet, zaś otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²) u ok. 20% u obu płci. Zespół metaboliczny wg kryteriów ATP III rozpoznawany jest u co piątego dorosłego Polaka. Mała aktywność fizyczna cechuje połowę mężczyzn i 56% kobiet.

Główne projekty epidemiologiczne w ramach Narodowego Programu POLKARD i ich wyniki w zakresie zaburzeń lipidowych

Analizy z zastosowaniem wprowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne systemu SCORE wykazały, że czynnikami o największym wpływie na ryzyko incydentów wieńcowych w Polsce są zaburzenia lipidowe, na drugim miejscu – NT, na trzecim – palenie. Znaczenie dyslipidemii jako głównego czynnika ryzyka spowodowało, że ocenę jego rozpowszechnienia i kontroli uznano za jeden z priorytetów w dziale Monitorowanie w Narodowym Programie POLKARD. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki głównych projektów epidemiologicznych wykonanych metodą reprezentatywną w populacji ogólnej dorosłych Polaków: NATPOL PLUS (n=3,051, zakres wieku 18–93 lat), WOBASZ (n=13,545; 6,392 mężczyzn i 7,153 kobiet, zakres wieku 20–74 lat) i WOBASZ Senior (n=1,018, wiek >74 lat). Ich cele, zakres i metody opisano oddzielnie⁴⁻⁶.

Częstość występowania zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego (≥ 190 mg/dl) wynosiła odpowiednio u mężczyzn i kobiet: w badaniu NATPOL PLUS 59,5% i 62%, WOBASZ 67% i 64%, oraz WOBASZ Senior 43% i 62%. Rozpowszechnienie hipercholesterolemii, podobnie jak NT, wyraźnie zwiększało się z wiekiem badanych. Stężenie cholesterolu LDL ≥ 115 mg/dl wynosiło u mężczyzn i kobiet w badaniu NATPOL PLUS odpowiednio 55% i 55%, WOBASZ 60% i 55%, oraz WOBASZ Senior 51% i 42%. Częstość występowania zmniejszo-

nego stężenia cholesterolu HDL (<40 u mężczyzn i <46 u kobiet) wynosiła u mężczyzn i kobiet w badaniu NATPOL 17% i 16%, WOBASZ 15% i 17%, oraz WOBASZ Senior 23% i 39%. W badaniu NATPOL odsetek hipertriglicerydemii (triglicerydy ≥ 150 mg/dl) wyniósł w całej próbie 30%. Zwiększone stężenie triglicerydów stwierdzano częściej u mężczyzn (38%) w porównaniu z kobietami (23%).

W ramach Narodowego Programu POLKARD wykonano również dwa ogólnopolskie projekty epidemiologiczne, oceniające występowanie czynników ryzyka, diagnostykę i terapię w dwóch ważnych jednostkach chorobowych: chorobie niedokrwiennej serca (ChNS) i niewydolności serca. W badaniu SPOK⁷ (Standard Podstawowej Opieki Kardiologicznej; koordynator prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski, Warszawski Uniwersytet Medyczny), w reprezentatywnej próbie ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce, u bezobjawowych pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (SCORE $\geq 5\%$, n=4164, średni wiek 57±11 lat) rozpowszechnienie zaburzeń lipidowych wynosiło 78%, zaś u chorych z rozpoznaną ChNS (n=26952, średni wiek 63,5±10 lat) – 76%. W badaniu POLKARD-Niewydolność Serca⁸ (koordynator prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie) w reprezentatywnej próbie chorych leczonych ambulatoryjnie z niewydolnością serca w Polsce (n=3980, 67±11 lat) zaburzenia lipidowe lekarze rozpoznali w 61% przypadków.

We wszystkich wymienionych wyżej badaniach oceniono korelację głównych czynników ryzyka, w tym zaburzeń lipidowych, z czynnikami społecznymi i wykazano bardzo dużą zależność zmiennych medycznych od takich czynników, jak miejsce zamieszkania

(duże lub małe miejscowości, wieś) oraz poziom wykształcenia.

Podsumowanie

Zaburzenia lipidowe są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka chorób serca i naczyń u dorosłych Polaków. Projekt epidemiologiczne wykonane w ostatnich latach w ramach Narodowego Programu POLKARD sprawiły, że aktualnie wśród krajów Unii Europejskiej Polska dysponuje jedną z najlepszych baz danych określających sytuację epidemiologiczną dotyczącą zaburzeń lipidowych. Stanowi ona dla Ministerstwa Zdrowia, uczelni medycznych, samorządów, Polskiego Forum Profilaktyki Układu Krążenia, Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą i ekspertów z wielu dziedzin znakomite narzędzie do wytyczenia skutecznej polityki zdrowotnej w tym zakresie.

Z ostatnich analiz ekspertów WHO wynika, że ok. 80% przypadków chorób serca, udarów mózgu oraz cukrzycy typu II, a także ok. 40% nowotworów można uniknąć, o ile uda się wyeliminować najważniejsze czynniki ryzyka (Raport WHO, Gaining Health 2006)⁹. Podkreśla się również, m.in. w cyklu artykułów w 2007 roku w piśmie Lancet^{10,11}, że profilaktyka chorób serca i naczyń jest uzasadniona ze względu na ekonomiczne. Tymczasem aktualnie w krajach należących do OECD zaledwie 3% wydatków na ochronę zdrowia przeznaczają się na prewencję i promocję zdrowia. Jeszcze gorsza sytuacja jest w Polsce. W strukturze wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia środki na świadczenia w zakresie profilaktyki chorób serca i naczyń, w tym zaburzeń lipidowych, nie przekraczają 0,5%¹².

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Genetyczne uwarunkowania zaburzeń lipidowych



Prof. dr hab. n. med.
Maciej T. Małecki
Katedra i Klinika Chorób
Metabolicznych, Collegium Medicum
UJ, Kraków



Prof. dr hab. n. med.
Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nefrologii i Dializoterapii,
Uniwersytet Medyczny, Łódź

Podobnie jak szereg innych fenotypów dziedziczne uwarunkowania zaburzeń lipidowych dzielą się na dwie duże grupy: formy monogenowe i wielogenowe.

Monogenowe formy zaburzeń lipidowych

Ostatni okres przyniósł szereg spektakularnych sukcesów związanych z identyfikacją monogenowych form zaburzeń lipidowych. Ocenia się, że występują one najwyżej u 5% wszystkich osób z nieprawidłową gospodarką lipidową, ale charakter poszczególnych defektów jest poważny i mają one olbrzymi wpływ na stan zdrowia dotkniętych nimi osób.

Hipercholesterolemia

Do tej pory poznano 6 monogenowych defektów, w wyniku których dochodzi do zwiększenia stężenia cholesterolu LDL (LDL-C). Są wśród nich zaburzenia autosomalnie dominujące i autosomalnie recesywne.

Zaburzenia autosomalnie dominujące

Najczęstszą formą hipercholesterolemii jest **rodzinna hipercholesterolemia**, której podłożem molekularnym jest mutacja w genie dla receptora dla LDL (*LDLR*)¹. Jedna osoba na 500 ma uszkodzoną jedną kopię genu *LDLR* i jest heterozygotą, a jedna osoba na milion ma uszko-

dzony dwie kopie genu *LDLR* i jest homozygotą. U homozygot występują znacznie bardziej nasilone zaburzenia niż u heterozygot – stężenie cholesterolu LDL osiąga wartości nawet do 1000 mg/dl, a stosowane leki nie modyfikują jego poziomu. Osoby te z reguły umierają z powodu choroby wieńcowej już w drugiej dekadzie życia. Jedynym obecnie dostępnym sposobem leczenia jest LDL afereza. U heterozygot stężenie cholesterolu LDL osiąga wartości do 500 mg/dl. U osób tych z reguły występuje choroba wieńcowa już w czwartej dekadzie życia. **Rodzinna hipercholesterolemia możemy rozpoznać na podstawie wywiadu rodzinnego w kierunku zaburzeń lipidowych oraz choroby wieńcowej w młodym wieku u rodziców i rodzeństwa. Potwierdzeniem tego rozpoznania jest charakterystyczny profil lipidowy z dużym stężeniem cholesterolu LDL. Część z tych chorych może mieć kępki żółte (*xantomasy*) na skórze. Podłożem genetycznym tej choroby jest mutacja w genie *LDLR*. Leczenie chorych z rodzinną hipercholesterolemią zaczyna się od wdrożenia statyn, a przy braku reakcji na podawanie statyn, należy rozważyć LDL aferezę.**

Nieco rzadszą formą rodzinnej hipercholesterolemii jest **rodzinny defekt apoB-100**². W Europie u około jednej osoby na tysiąc występuje mutacja zmiany sensu Arg-3500Gln w domenie apoB-100 łączącej się z receptorem LDL. W wyniku tej mutacji dochodzi do zwiększenia stężenia LDL-C, przy prawidłowym stężeniu triglicerydów (TG). Podobnie jak u chorych z mutacją w genie dla *LDLR*, chorzy z rodzinnym defektem apoB-100 charakteryzują się przedwczesną miażdżycą. Rodzinny defekt apoB-100 jest trudny do różniczenia od heterozygot z mutacją w genie *LDLR*. Obraz kliniczny z reguły jest trochę łagodniejszy. Diagnostyka molekularna DNA jest tutaj łatwiejsza, ponieważ zawsze przyczyną jest ta sama mutacja.

Opisano kilka rodzin z rodzinną hipercholesterolemią dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący, w których przyczyną dużego stężenia cholesterolu LDL była **mutacja w genie *PCSK9* (proprotein convertase subtilisin kexin 9)**³. Mutacja ta nie jest częstą przyczyną rodzinnej hipercholesterolemii i szacuje się, że występuje ona rzadziej niż u jednej osoby na 2500.

Zaburzenia autosomalnie recesywne

W ostatnich latach opisano kilka rodzinnych hipercholesterolemii dziedzicznych w sposób autosomalnie recesywny. Poznanie podłoża genetycznego tych rzadkich chorób staje się jednak istotnym krokiem w zrozumieniu skomplikowanego patomechanizmu zaburzeń lipidowych. Do tych rzadkich hipercholesterolemii należą:

- hipercholesterolemia dziedziczona w sposób autosomalnie recesywny (*autosomal recessive hypercholesterolemia*) spowodowana mutacją w genie *ARH*,
- sitosterolemia spowodowana mutacjami w genach *ABCG5* lub *ABCG8*,
- wrodzony brak cholesterol 7 α -hydroksylazy (*CYP7A1*).

Chorzy z hipercholesterolemią dziedziczną w sposób autosomalnie recesywny mają obraz kliniczny podobny do rodzinnej hipercholesterolemii spowodowanej mutacją w genie *LDLR*, lecz objawy są mniej nasilone. Patomechanizm tego zaburzenia polega na upośledzeniu internalizacji receptora LDLR. Podobnie występują kępki żółte (*xantomasy*), kaszaki (*atheroma*) i miażdżycy w młodym wieku. Stężenie cholesterolu LDL u tych chorych wynosi 300–800 mg/dl, przy prawidłowym stężeniu triglicerydów. Chorzy ci dobrze reagują na leczenie statynami. Gen *ARH* koduje białko LDLRAP1 (*LDLR adaptor protein 1*)⁴.

Sitosterolemia jest spowodowana mutacją w genach *ABCG5* lub *ABCG8*⁵. Choroba ta polega na zwiększonym wchłanianiu lub zmniejszonym usuwaniu z żółci steroli roślinnych. U chorych tych występują kępki żółte (*xantomasy*), wczesne zmiany miażdżycowe, hemofilia oraz zapalenie stawów. Leczenie polega na podawaniu ezetymibu, który hamuje wchłanianie cholesterolu i steroli roślinnych. Zdrowy człowiek przyjmuje z dietą na dobę 200–500 mg cholesterolu oraz 200–400 mg steroli roślinnych. W jelicie dochodzi do absorpcji 20–80% cholesterolu. Sterole roślinne, nawet jeśli ulegną wchłonięciu przez jelito, są prawie całkowicie wydalane z żółcią przez wątrobę. W końcowym bilansie zdrowy człowiek wydalą w ciągu doby przez przewód pokarmowy 800–1500 mg cholesterolu/kwasów żółciowych i 200–400 mg steroli roślinnych. U osób z sitosterolemią, mechanizm usuwania wchłoniętych steroli roślinnych jest upośledzony, ponieważ defekt genetyczny uszkadza dwa geny *ABCG5* lub *ABCG8*, kodujące białka biorące udział w usuwaniu wchłoniętych steroli roślinnych. W procesie wchłania-

nia cholesterolu i steroli roślinnych bierze udział białko NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1 protein)⁶, które może być hamowane przez ezetymib w leczeniu sitosterolemii.

Brak cholesterol 7 α -hydroksylazy (*CYP7A1*) prowadzi do zaburzenia syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu⁷. Klinicznie brak tego enzymu powoduje zwiększenie stężenia LDL-C i występowanie miażdżycy w młodym wieku. Leczenie statynami nie jest skuteczne, a chorobie tej często towarzyszy występowanie kamieni żółciowych.

Hiperlipidemia typu III

Inną rzadką formą zaburzeń lipidowych jest hiperlipidemia typu III. Polega ona na akumulacji remnantów chylomikronów i cząsteczek IDL. U chorych tych całkowite stężenie cholesterolu przekracza 300 mg/dl a stężenie TG przekracza 300 mg/dl. Beta-VLDL są bogate w apoE i ubogie w apoC. U osób tych występuje wcześniej choroba wieńcowa. Hiperlipidemia typu III występuje u jednej osoby na 5000 w ogólnej populacji, lecz u jednej na 100 wśród chorych z zawalem serca. Chorzy ci prawie zawsze są homozygotami dla wariantu genetycznego E2/E2 w genie *APOE*. Najprawdopodobniej istnieje jeszcze inny czynnik genetyczny, ponieważ 95% homozygot E2/E2 w ogólnej populacji nie ma hiperlipidemii typu III⁸. U chorych tych stwierdza się dobrą odpowiedź na leczenie dietą.

Zaburzenia struktury i funkcji HDL-C

Przyczyną małego stężenia HDL-C może być mutacja w genie *ABCA1* (*ATP-binding cassette transporter A1*) lub mutacja w genie mutacja *APOA1* kodującym apolipoproteinę A-I (ApoA-I). Białko ABCA1 kontroluje wypływ wewnątrzkomórkowego cholesterolu do cząsteczki HDL. ABCA1 odgrywa istotną rolę w odwrotnym transporcie cholesterolu, a aktywność ABCA1 ma związek ze stężeniem cholesterolu HDL i miażdżycą⁹. Mutacje w genie dla ABCA1 powodują chorobę Tangiera, która charakteryzuje się znacznie zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL we krwi oraz zwiększonym ryzykiem miażdżycy. Choroba ta polega na akumulacji estrów cholesterolu w wielu tkankach. U chorych tych obserwuje się przerosnięte pomarańczowe migdałki podniebienne, hepatosplenomegalie oraz nawrotową neuropatię.

ApoA-I jest głównym białkiem cząsteczki HDL i jest ona zaangażowana w odwrotny transport cholesterolu. ApoA-I jest produkowana zarówno w jelicie jak i w wątrobie. Może ona oddziaływać na makrofagi i fibro-

blasty w celu stymulacji przekazania fosfolipidów i cholesterolu z tych komórek. Małe stężenie ApoA-I ma związek ze zwiększonym ryzykiem miażdżycy u ludzi. Opisano jednak mutację Arg173Cys w genie *APOA1*, która ma związek z bardzo małym ryzykiem wystąpienia miażdżycy. Mutację tę znaleziono w miejscowości Limone sul Garda we Włoszech i nazwano ją ApoA-I Milano. Osoby z tą mutacją mają bardzo „głodne” cząsteczki HDL, które szybko przenoszą cholesterol z tkanek obwodowych do wątroby. Powoduje to, że stężenie cholesterolu HDL jest małe. Stanowi to pewien wyjątek z ogólnej zasady, że małe stężenie cholesterolu HDL zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Ostatnie badania pokazują, że wlew dożylny rekombinowanej apolipoproteiny A-I (ApoAI-Milano) może zapobiegać i(lub) odwracać zmiany miażdżycowe u ludzi¹⁰.

Wielogenowe formy zaburzeń lipidowych

Podłożem genetycznym złożonych postaci zaburzeń lipidowych nie jest tak dobrze poznane jak prostych, monogenowych form. W fenotypach złożonych współdziała razem wiele wariantów genetycznych, są one także silnie zależne od warunków środowiskowych. Ponieważ większość przypadków zaburzeń lipidowych ma właśnie taki mechanizm, ważny jest postęp w ich identyfikacji.

Dotychczasowa lista sukcesów jest stosunkowo krótka. Warto w tym kontekście wspomnieć odkrycie związku między polimorfizmami genu *USF1* (*upstream transcription factor 1*) z rodzinną złożoną hiperlipidemią¹¹.

Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem nowej taktyki przeszukiwania całego genomu w poszukiwaniu związku z chorobą (*Genome Wide Association Studies – GWAS*). Dzięki postępowi w technice badań genetycznych możliwa stała się szybka analiza setek tysięcy wariantów genetycznych wielu osób z badanych kohort. Przy zastosowaniu specjalnych mikromacierzy bada się obecnie do pół miliona polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism – SNP*). Należy oczekiwać, że zastosowanie tego podejścia badawczego przyniesie wkrótce bardziej znaczący postęp w identyfikacji genetycznego podłoża form wielogenowych zaburzeń lipidowych.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

HDL – lipoproteiny o dużej gęstości Hipoalfalipoproteinemia



Doc. dr hab. Grażyna Nowicka
Samodzielna Pracownia Genomiki
i Genetyki Chorób Metabolicznych,
Instytut Żywności i Żywności
w Warszawie

Wprowadzenie

U podstaw zainteresowania klinicystów lipoproteinami o dużej gęstości leży zaobserwowana ponad

30 lat temu¹ i potwierdzona w późniejszych badaniach² odwrotna zależność między stężeniem HDL cholesterolu (HDL-C) a ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca (ChNS). Zwiększenie ryzyka ChNS towarzyszące małym stężeniom HDL-C i apolipoproteiny AI (apo AI), głównego składnika białkowego tych lipoprotein, jest niezależne od obecności innych czynników ryzyka.

Antyaterogenne działanie HDL

Związek między HDL-C a rozwojem miażdżycy, ChNS i występowaniem incydentów klinicznych jest zależnością złożoną i wiąże się z wie-

lostronnym działaniem HDL^{3,4}. **HDL to zbiór dynamicznie przekształcających się cząstek, które usuwają nadmiar cholesterolu z komórek tkanek obwodowych, w tym makrofagów obecnych pod powierzchnią śródbłonna, i transportują go do wątroby, skąd wraz z żółcią zostaje wydany z organizmu. Proces ten zapobiega odkładaniu cholesterolu w ścianie naczyniowej, a więc zapobiega rozwojowi zmian miażdżycowych.** Ponadto metabolizm HDL powiązany jest z metabolizmem lipoprotein zawierających apo B, szczególnie lipoprotein bogatych w triglicerydy (TG). HDL są akceptorami elementów uwalnianych podczas lipolizy lipoprotein bogatych w TG, toteż sprawny proces lipolizy wiąże się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL. Dlatego hipertriglicydemii towarzyszą małe stężenia HDL-C,

a jej leczenie wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem stężenia TG, ale także ze zwiększeniem stężenia HDL-C.

Poza kluczową rolę w zwrotnym transporcie cholesterolu cząstki HDL wykazują działanie antyoksydacyjne, antyzapalne i trombolityczne. Zmniejszają stopień oksydatywnej modyfikacji LDL i zmniejszają ich cytotoksyczne działanie, zapobiegają dezintegracji śródbłonna, zmniejszają adhezję leukocytów i ich przechodzenie do intymy, hamują rozwój procesu zapalnego, pozytywnie wpływają na produkcję tlenu azotu i funkcje ściany naczyniowej⁵.

To szerokie działanie HDL związane jest z różnorodnością budowy cząstek tworzących tę frakcję. Nie wszystkie cząstki mają zdolność odbierania cholesterolu z komórek. Akceptorami cholesterolu komórkowego są małe, dyskooidalne cząstki HDL

bogate w apolipoproteinę AI i ubogie w składnik lipidowy. Ich stężenie zależy od poziomu syntezy apolipoproteiny AI determinującego tworzenie nowych akceptorów cholesterolu oraz od sprawnego metabolizmu dużych cząstek, których usuwaniu z krążenia, w wyniku oddziaływania z komórkami wątroby, towarzyszy powstawanie cząstek dyskooidalnych bogatych w apo AI. Sprawność usuwania nadmiaru cholesterolu komórkowego zależy zaś nie tylko od obecności odpowiedniej ilości jego akceptorów, ale także od obecności i prawidłowego działania specyficznych białek tzw. ABC-transporterów, wśród których kluczowe miejsce zajmują ABCA1-transportery odpowiadające za przenoszenie cholesterolu przez błony komórkowe. Wz bogactwo w cholesterol komórkowy cząstki ulegają przekształceniu w układzie krążenia w formy kuliste, których rdzeń jest bogaty w estry choleste-

rolu. Przebieg tego procesu zależy jest od aktywności LCAT (*lecithin – cholesterol acyltransferase*) – enzymu katalizującego estryfikację cholesterolu. Małe kuliste cząstki HDL (tzw. HDL₂) są akceptorami elementów uwalnianych podczas lipolizy lipoprotein bogatych w TG. Sprawny proces lipolizy zależy od aktywności lipazy lipoproteinowej oraz sprawna absorpcja uwalnianych elementów, zależna m.in. od aktywności białek przenoszących fosfolipidy (PLTP), warunkuje szybkie tworzenie dużych, bogatych w cholesterol cząstek HDL₂, które dostarczają cholesterol do wątroby. Utrzymanie prawidłowej struktury HDL₂ związane jest z aktywnością białek przenoszących estry cholesterolu (CETP – *cholesteryl ester transfer protein*). Usuwanie cholesterolu w wyniku oddziaływania HDL₂ z komórkami wątroby zależy zaś od aktywności lipazy wątrobowej oraz aktywności specyficznych receptorów zmiatających – tzw. SR-B1 (*scavenger receptor B1*).

Inne, niezwiązane ze zwrotnym transportem cholesterolu, funkcje HDL, istotne z punktu widzenia antyaterogennego działania tych lipoprotein, również zależą od ilości i struktury cząstek HDL. Szczególnie ważne miejsce zajmują tu cząstki bogate w apo AI. Poziom syntezę apo AI ma więc kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania HDL. Zwiększeniu stężenia apo AI towarzyszy nie tylko zmniejszenie progresji, ale także regresja zmian miażdżycowych, co wykazano zarówno w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, jak i badaniach klinicznych u ludzi. Dlatego duże stężenie apo AI jest ściśle związane ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju miażdżycy.

Dlaczego antyaterogenny profil lipoprotein charakteryzuje się zwiększonym stężeniem HDL-C?

Antyaterogenny profil lipoprotein charakteryzuje się małym stężeniem cząsteczek LDL, małym stężeniem triglicerydów (TG), co wskazuje na szybkie usuwanie lipoprotein bogatych w triglicerydy (TG) oraz dużym stężeniem HDL-C i apolipoproteiny AI. Duże stężenie apo AI jest markerem obecności odpowiedniej ilości cząstek bogatych w białko, które warunkują prawidłowe działanie HDL. Duże stężenie cholesterolu HDL i dużych cząstek HDL jest zaś markerem sprawnego przebiegu zwrotnego transportu cholesterolu. Oznacza to, że nadmiar cholesterolu jest szybko usuwany z komórek, szybko absorbowane są również elementy uwalniane podczas

lipolizy lipoprotein bogatych w triglicerydy.

W efekcie prowadzi to do akumulacji bogatych w estry cholesterolu cząstek HDL, które są sukcesywnie usuwane z krążenia przez wątrobę. Generalnie szybkość gromadzenia cholesterolu w HDL przewyższa szybkość jego usuwania, dlatego sprawny przebieg tych procesów wyraża się zwiększeniem stężenia HDL-cholesterolu.

Hipoalfalipoproteinemia

Przyczyną występowania małych stężeń HDL są pierwotne lub wtórne zaburzenia związane ze zmniejszoną syntezą tych lipoprotein, zaburzonym procesem zwrotnego transportu cholesterolu lub zwiększonym katabolizmem HDL. Małe stężenia HDL związane są z mutacjami wywołującymi zmniejszenie syntezy składników białkowych tych lipoprotein: głównie apo AI, ale także apo CIII i apo AIV, defekty w strukturze apo AI, defekty wewnątrzkomórkowego transportu cholesterolu i usuwania cholesterolu komórkowego, zmniejszoną aktywność LCAT oraz dużą aktywność lipazy wątrobowej⁶. Badania wskazują, że częstość występowania dotychczas poznanych mutacji wywołujących silny efekt metaboliczny i istotnie modyfikujących działanie HDL jest stosunkowo mała. Zaobserwowano, iż w populacji generalnej ok. 10% osób z małym stężeniem HDL-cholesterolu to nosiciele mutacji w obrębie genu transportera ABCA1 odpowiedzialnego za prawidłowe usuwanie nadmiaru cholesterolu z komórek⁷. Jednocześnie u ponad 80% osób z izolowanym małym stężeniem HDL-C nie stwierdzono obecności znanych funkcjonalnych mutacji genów apo AI, ABCA1, LCAT i PLTP⁸. Konieczne są więc dalsze badania wyjaśniające ten problem.

Małe stężenia HDL-cholesterolu towarzyszą zaburzeniom katabolizmu lipoprotein bogatych w triglicerydy. Powszechnie występują u pacjentów z hipertriglicerydemią lub hiperlipemią mieszaną, otyłością oraz u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Czy zawsze małe stężenie HDL-C wiąże się ze zwiększeniem ryzyka miażdżycy?

Generalnie małe stężenie HDL jest wskaźnikiem zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy i ChNS. Wyjątkiem są przypadki, w których małe stężenie HDL-cholesterolu jest wynikiem szybkiego usuwania HDL i zawartego w nich cholesterolu z układu krążenia. Ze zwiększonym katabolizmem HDL mamy do czynienia u nosicieli mutacji apo AI określanej jako „apo AI Milano”. Jej obecność wiąże się ze sprawnym przebiegiem zwrotnego transportu

cholesterolu i bardzo szybkim usuwaniem HDL z układu krążenia, a w efekcie z małym stężeniem HDL-C i małym ryzykiem ChNS. W populacji polskiej dotychczas nie zidentyfikowano nosicieli tej lub podobnie działającej mutacji. Na podstawie zgromadzonych danych na temat stężeń HDL-C i ryzyka ChNS, należy sadzić, iż przypadki takie występują bardzo rzadko.

Jak postępować w przypadku hipoalfalipoproteinemii?

Obecności małych stężeń HDL-C zazwyczaj towarzyszą inne zaburzenia w obrazie lipoprotein, najczęściej hipertriglicerydemia lub hiperlipemia mieszana, a także otyłość brzuszna, insulinooporność, cukrzyca oraz obecność innych czynników ryzyka ChNS^{9,10}. Normalizacji towarzyszących zaburzeń poprzez zmianę stylu życia, zmiany sposobu żywienia, normalizację masy ciała, regularny wysiłek fizyczny oraz, jeśli występuje taka konieczność, leczenie farmakologiczne, towarzyszy zmniejszenie stężenia TG i cholesterolu całkowitego, VLDL i LDL oraz zwiększenie stężenia HDL-C.

Zwracanie uwagi na prawidłowy styl życia i sposób żywienia, zmniejszanie masy ciała, zaprzestanie palenia papierosów i normalizację ciśnienia tętniczego krwi, to działania, które muszą dotyczyć wszystkich pacjentów, w tym pacjentów z małymi stężeniami HDL-C, niezależnie od stężeń innych lipoprotein.

Walka lub zapobieganie pojawieniu się innych czynników ryzyka to ważny element pomagający HDL w pełnieniu ich funkcji fizjologicznej.

Środki farmakologiczne powszechnie stosowane w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej: fibraty i statyny, istotnie zmniejszają stężenie aterogennych lipoprotein i jednocześnie zwiększają stężenie HDL-C.^{11,12}

Natomiast w przypadku izolowanej hipoalfalipoproteinemii, a więc braku innych zaburzeń w metabolizmie lipoprotein, szczególnego znaczenia nabiera przestrzeganie zasad profilaktyki chorób układu krążenia. Obecnie dostępne są wyniki dużych badań klinicznych, w których stosowano inhibitory CETP^{13,14}. Mimo że prowadzą one do zwiększenia stężenia cholesterolu HDL, ich stosowanie nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka ChNS. Efektem ubocznym stosowania badanego preparatu było zwiększenie stężenia aldosteronu i wzrost ciśnienia krwi. Aktualnie prowadzone są prace nad innymi preparatami o podobnym mechanizmie działania w celu oceny celowości ich stosowania u pacjentów z hipoalfalipoproteinemią. Powszechnie znane jest zwiększenie stężenia HDL-cholesterolu pod wpływem alkoholu. Jednak w świetle dobrze

udokumentowanych i powszechnie znanych niekorzystnych zjawisk towarzyszących zwiększeniu spożycia alkoholu, nie należy zalecać zwiększania jego spożycia w celu zwiększenia stężenia HDL.

Generalną zasadą postępowania jest dostosowywanie postępowania terapeutycznego do całościowego obrazu czynników ryzyka obecnych u danego pacjenta. Celem leczenia jest nie tylko uzyskanie zwiększenia stężenia HDL-C, ale normalizacja stężeń cholesterolu całkowitego, LDL-C i TG oraz uzyskanie korzystnej wartości wskaźnika aterogenności.

Czy duże stężenie HDL-cholesterolu jest zawsze gwarancją małego ryzyka ChNS?

W praktyce klinicznej spotykane są, a w literaturze opisywane, przypadki hiperalfalipoproteinemii, czyli dużych stężeń HDL⁶. Wiele danych dotyczy występowania dużych stężeń HDL-C u osób dożywających sędziwego wieku. Opisy dotyczące tej grupy wskazują zazwyczaj na jednoczesny brak występowania innych czynników ryzyka, prawidłowy sposób żywienia i styl życia. Wyniki dotychczasowych badań jednoznacznie pokazują, że duże stężenie HDL-C, któremu towarzyszy duże stężenie apo AI i obecność w obrębie HDL różnego typu cząstek, w tym duże stężenie cząstek bogatych w apo AI, wiąże się z małym ryzykiem ChNS. Podkreśla się, że obecność dużych stężeń apo AI jest elementem o kluczowym znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania lipoprotein HDL. Dlatego też wyniki m.in. INTERHEART, IDEAL i EPIC-Norfolk Studies^{15,16} wskazały na apo AI jako lepszy marker ryzyka niż HDL-C. W populacji generalnej istnieje jednak silna odwrotna zależność między ryzykiem ChNS a stężeniem HDL-cholesterolu i w praktyce klinicznej rzadko wykorzystuje się oznaczania stężeń apo AI w ocenie ryzyka. Wiąże się to z trudnościami interpretacji wyników oznaczeń apo AI i jego zmian, z brakiem odpowiednich rekomendacji wynikających przede wszystkim z niewystarczającej ilości danych umożliwiających dokonanie odpowiednich analiz.

Duże stężenie HDL-C i apo AI jest wyrazem dużego stopnia syntezy apo AI i formowania cząstek odgrywających kluczową rolę w zwrotnym transporcie cholesterolu, sprawnego przebiegu zwrotnego transportu cholesterolu i szybkiego gromadzenia cholesterolu w lipoproteinach o dużej gęstości oraz jego sprawnego transportu do wątroby. Duże stężenie apo AI wskazuje ponadto na możliwość pełnienia przez HDL innych antyaterogennych funkcji niezwiązanych z transportem cholesterolu. Dlatego wiąże się on z małym ryzykiem rozwoju miażdżycy.

Duże stężenie HDL-C może jednak być też efektem zbyt powolnego procesu usuwania cholesterolu z tych lipoprotein, czyli zahamowania jego odbioru przez komórki wątroby. Wówczas mamy do czynienia z akumulacją w krążeniu bardzo dużych obciążonych estrami cholesterolu cząstek HDL. Ich gromadzenie może być wynikiem małej aktywności CETP. Mała aktywność CETP zmniejsza co prawda przenoszenie estrów cholesterolu na lipoproteiny zawierające apo B, a zatem, zapobiegając ich zwiększeniu, zmniejsza dopływ cholesterolu do komórek, jednocześnie jednak zaburza odtwarzanie małych cząstek HDL, będących akceptorem cholesterolu komórkowego i tym samym zmniejsza efektywność zwrotnego transportu cholesterolu. Sumaryczny efekt kliniczny zależy od relacji między tymi procesami oraz prawidłowości lub zaburzeń przebiegu innych procesów istotnych z punktu widzenia rozwoju miażdżycy. Dlatego mała aktywność CETP może być zarówno czynnikiem anty- jak i proaterogennym. Wskazują na to badania na zwierzętach oraz obserwacje nosicieli mutacji genu CETP^{17,18}. Jeśli gromadzenie cholesterolu w HDL będzie zaburzało zwrotny transport cholesterolu oraz inne funkcje cząstek HDL, jeśli będą mu towarzyszyły duże stężenia LDL i VLDL lub obecne będą inne czynniki zwiększające ryzyko rozwoju miażdżycy, wówczas duże stężenie HDL-C nie będzie wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem ChNS. W praktyce oznacza to, iż w przypadku występowania bardzo dużych stężeń HDL-C nie ma powodu, aby dążyć do ich zmniejszenia, należy natomiast zwracać uwagę na inne czynniki ryzyka i nie ignorować ich obecności. Obecność czynników zwiększających ryzyko miażdżycy może bowiem niekorzystnie wpływać na strukturę HDL i zaburzać ich działanie.

Podsumowanie

Intensywnie prowadzone badania i stosowanie nowych metod umożliwiających lepszą ocenę funkcjonalnego działania HDL niezależnie od stężenia HDL-cholesterolu, pozwolą na pełne wyjaśnienie relacji między HDL, parametrami opisującymi stężenie tych lipoprotein oraz ryzykiem ChNS, a także na sformułowanie odpowiednich wytycznych istotnych dla praktyki klinicznej. Dotychczasowy stan wiedzy pokazuje, że ocena HDL-cholesterolu jest ważnym elementem oceny ryzyka, a duże stężenie HDL jest markerem antyaterogennego profilu lipoprotein. Jednak niezależnie od wielkości stężeń HDL-cholesterolu należy oceniać obecność czynników zwiększających ryzyko ChNS oraz podejmować odpowiednie, dostosowane do sytuacji metabolicznej pacjenta, metody ich zwalczania.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Niefarmakologiczne leczenie dyslipidemii



Dr hab. n. med. Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska
Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Prozdrowotny styl życia jest jedną z najważniejszych metod profilaktyki miażdżycy i jej klinicznych powikłań. Dzięki zastosowaniu właściwie dobranej diety, dopasowanej aktywności fizycznej, rezygnacji z używek możliwe jest zmniejszenie stężenia lipidów, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie stężenia fibrynogenu. Zachowanie proporcji pomiędzy podażą energii, zgodną z zapotrzebowaniem, a jej wydatkowaniem, zapobiega nadwa-

dze i otyłości, czyli kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka nie tylko miażdżycy, ale i cukrzycy typu 2.

Terapeutyczny styl życia

Opublikowany w 2002 roku raport ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia i Organizacji ds. Żywności i Rolnictwa (WHO/FAO) prezentuje elementy stylu życia oraz składniki diety, których rola w zmniejszaniu lub zwiększaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN)

w świetle dotychczasowych badań uznana została za bezsporną i wysoce prawdopodobną (tab. 1).¹ Na podstawie tych badań eksperci amerykańskiego Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej USA (NCEP) wprowadzili pojęcie terapeutycznego stylu życia (*therapeutic lifestyle changes – TLC*), który zalecany jest jako nieodzowny element nie tylko działań profilaktycznych, ale i niefarmakologicznej terapii dyslipidemii, jednego z najczęstszych czynników ryzyka miażdżycy. Podstawą jego wdrożenia jest wprowadzenie

zmian w dotychczasowej diecie oraz stosowanie regularnego wysiłku fizycznego. W świetle wielu badań nie podlega bowiem dyskusji fakt, iż zmniejszenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych maksymalnie do 7% całkowitej energii, cholesterolu pokarmowego poniżej 200 mg/dz. oraz jednoczesne zwiększenie w diecie nasilających redukcję LDL-cholesterolu stanolii lub steroli roślinnych do 2 g/dz. i rozpuszczalnych frakcji błonnika pokarmowego w ilości 10–15 g dziennie przynosi wymierne efekty w postaci redukcji LDL-chole-

sterolu na poziomie ok. 20–25%, co ewidentnie przekłada się na redukcję ryzyka ChSN.^{2,3,4} Od dawna wiadomo, że duże (>10% udziału energii) spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi i frakcji LDL, zwiększenie krzepliwości krwi, dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, wzrost ciśnienia tętniczego czy zaburzenia rytmu serca. Nie wszystkie nasycone kwasy tłuszczowe mają taki sam wpływ na stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Kwas mirystynowy (C:14) i palmitynowy (C:16) w większym stopniu zwiększają stężenie lipidów (cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz HDL), niż kwas laurynowy (C:12), zaś kwas stearynowy uważany jest za obojętny. Podstawowe źródła tych trzech rodzajów kwasów tłuszczowych prezentuje tabela 2. Należy jednak pamiętać, że siła hipercholesterolemicznego oddziaływania tych trzech kwasów zwiększa się, gdy jednocześnie w pokarmach występuje cholesterol pokarmowy. Zmniejszając spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych, należy dążyć do zwiększenia spożycia tłuszczów roślinnych, będących źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), gdyż w prawidłowym żywieniu stosunek P/S (wielonienasyconych kwasów tłuszczowych/nasyconych kwasów tłuszczowych) winien być bliski 1,0.

Udowodniono, że zastosowanie podobnie skonstruowanej diety pozwala osiągnąć redukcję stężenia cholesterolu średnio o około 10%. Ostatnie dziesięciolecie przyniosło przemysłowi spożywczemu nowe technologie, co zaowocowało pojawieniem się na rynku żywności typu „fast-food”, żywności typu *instant* i żywności wysoko przetworzonej, co stało się poważnym źródłem niekorzystnej dla zdrowia generacji tłuszczów, jakimi są kwasy tłuszczowe typu *trans*. Wykazano, że kwasy tłuszczowe typu *trans* działają przynajmniej tak niekorzystnie jak nasycone lub prawdopodobnie nawet bardziej, gdyż poza zwiększeniem cholesterolu frakcji LDL redukują stężenie cholesterolu frakcji HDL. Zwiększenie ilości energii z kwasów *trans* o 2% zwiększa ryzyko rozwoju choroby wieńcowej o 25%.^{5,6,7}

Wzmocnieniem korzystnych efektów diety hipolipemicznej jest wprowadzenie do codziennego spożycia kwasów omega-3 (kwas eikozapentaenowy – EPA i dokozaheksaenowy – DHA) (tab. 3) w ilości minimum 1 g dziennie, albowiem ich obecność przejawia się zmniejszeniem podatności na komorowe zaburzenia rytmu, poprawą funkcji komórek śródbłonna naczyniowego, większą dostępnością tlenu azotu (NO), co pośrednio wpływa na obniżenie ciśnienia krwi; hamowanie agregacji płytek krwi, a tym samym zmniejszanie lepkości osocza oraz wydzielania cytokin prozapalnych

przez monocyty-makrofagi. Nie do przecenienia jest ich wpływ na profil lipidowy, który sprowadza się do redukującego wpływu na stężenie triglicerydów; przede wszystkim jednak kwasy omega-3, jako jedne z niewielu składników diety, przyczyniają się do zwiększania stężenia HDL-cholesterolu. Należy mieć na uwadze, że w leczeniu hipertriglicerydemii (HTG) pomaga suplementacja kwasami omega-3 na poziomie 2–4 g/dz. Ponadto dietetyczne leczenie HTG wymaga modyfikacji diety, polegającej na zwiększeniu udziału energii z tłuszczów (zwłaszcza jednonienasyconych, ale nie nasyconych) do 30–35% kosztem węglowodanów.^{7,8,9}

Jednakże dieta nie jest jedyną pożądaną zmianą, jaką należy wprowadzić. Aby styl życia oddziaływał terapeutycznie, należy koniecznie dążyć do redukcji nadwagi i otyłości oraz zwiększenia regularnej aktywności fizycznej (w dowolnej formie, która pozwoli tracić dodatkowo przynajmniej 200 kcal dziennie).¹⁰

Hiperlipidemia środowiskowa jest najczęstszym czynnikiem ryzyka w naszym społeczeństwie, dlatego promowanie aktywnego stylu życia i właściwe leczenie dietetyczne pozwala zmniejszyć zapadalność na chorobę niedokrwienną serca i umieralność z jej powodu oraz ograniczyć nowe przypadki zachorowań, a także wspomaga leczenie farmakologiczne.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Tabela 1. Elementy stylu życia zmniejszające/zwiększające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych wg raportu WHO/FAO

Elementy stylu życia	Zmniejszające ryzyko	Zwiększające ryzyko
Bezsporne	– owoce i warzywa – ryby i oleje rybne – kwas linolowy – potas – małe dawki alkoholu (ChNS) – regularna aktywność fizyczna	– kwas mirystynowy i palmitynowy – kwasy trans – duża podaż sodu – otyłość – nadużywanie alkoholu (udar)
Prawdopodobne	– kwas α -linolenowy – błonnik pokarmowy – ziarna i orzechy – foliany – sterole i stanole	– cholesterol pokarmowy – niefiltrowana, gotowana kawa – suplementacja β -karotenem
Możliwe	– flawonoidy – soja;	– tłuszcze bogate w kwas laurynowy;

Tabela 2. Pokarmowe źródła wybranych nasyconych kwasów tłuszczowych

Kwas mirystynowy C:14	Kwas palmitynowy C:16	Kwas stearynowy C:18
masło, baranina, sery topione, serki fromage, serki homogenizowane, ser feta, sery żółte, śmietana kremowa	masło, nabiał, mięso wołowe, wieprzowe i wyroby wędliniarskie, pasztety, oleje i oliwa, margaryny, chipsy, ciastka, herbatniki i inne	smalec, czekolady, herbatniki, batony, wędliny drobiowe, majonezy

Tabela 3. Źródła pokarmowe wybranych kwasów tłuszczowych wielonienasyconych z rodziny omega-6 i omega-3.

Kwas linolowy C18:2 omega-6	Kwas α -linolenowy C 18:3 omega-3	Kwas EPA C 20:5 omega-3	Kwas DHA C 22:6 omega-3
oliwa, oleje: sojowy, słonecznikowy, rzepakowy, sezamowy, arachidowy, margaryny, orzechy	olej sojowy, rzepakowy, brokuły, soja, szczaw, szpinak, jarmuż, kapusta	łosoś, sola, dorsz, tuńczyk, ostrygi, kraby, sardynki	dorsz, flądra, halibut, śledź, makrela, łosoś, morskusz, pstrąg, sola, sardynki

Przeciwpalne działanie fibratów wzmacnia ich rolę w monoterapii dyslipidemii



Prof. dr hab. n. farm.
Marek Naruszewicz
Przewodniczący Polskiego
Towarzystwa Badań nad Miażdżycą

Fibraty należą do grupy leków hipolipemicznych o najdłuższej historii doświadczeń klinicznych w monoterapii dyslipidemii, gdyż wprowadzono je do leczenia ponad 40 lat temu. Są lekami z wyboru

u chorych z hipertriglicerydemią i hiperlipidemią mieszaną, a także są niezbędne u osób z małymi stężeniami cholesterolu HDL (HDL-C). Późniejsze pojawienie się statyn nie zmniejszyło roli fibratów w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych (ChNS), gdyż inhibitory reduktazy HMG-CoA nie posiadają dostatecznej zdolności zmniejszania stężenia triglicerydów oraz mechanizmu regulującego zwiększenia stężenia HDL-C. **Narastająca lawinowo na całym świecie epidemia zespołu metabolicznego (ZM) i cukrzycy typu 2 ponownie nasiliła zainteresowanie monoterapią aterogennej dyslipidemii.**

Charakteryzuje się ona zarówno zwiększonym stężeniem triglicerydów (TG), co z reguły powiązane jest ze zmniejszeniem stężenia HDL-C, jak również z występowaniem zmienionych cząsteczek frakcji LDL-C o potencjalnie dużej aktywności promiażdżycowej. Takie charakterystyczne LDL występujące w hipertriglicerydemii są szczególnie podatne na proces utleniania w uszkodzonym śródbłonnku naczyniowym, w którym stwierdza się obecność monocytów-makrofagów. Do uszkodzenia i dysfunkcji śródbłonna naczyniowego dochodzi na drodze pobudzenia ekspresji genów prozapalnych na skutek aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. To z kolei pobudza makrofagi do zwiększonej produkcji zarówno cytokin, jak i molekuł adhezyjnych

oraz do nasilenia produkcji wolnych rodników tlenowych. Ostatnio wykazano, że występujące w hipertriglicerydemii duże cząsteczki VLDL posiadają na swojej powierzchni dużo niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych, które łatwo ulegają utlenianiu i działają silnie prozapalnie przez aktywację NF- κ B. Istotnie wiele badań klinicznych potwierdza, że hipertriglicerydemia samoistna oraz hipertriglicerydemia towarzysząca ZM i cukrzycy powoduje nasilenie stanu zapalnego, który nasila progresję miażdżycy. Dlatego też farmakologiczna inhibicja zwiększonej ekspresji NF- κ B może być ważnym elementem terapii ChNS. Fibraty należą do silnych agonistów receptorów aktywatora proliferacji peroksysonów alfa, stąd ich szeroki zakres działania także w kierunku

hamowania ekspresji NF- κ B. Ten mechanizm równoległy do utrzymania prawidłowej aktywności lipazy lipoproteinowej, która zapobiega powstawaniu dużych cząsteczek VLDL, powoduje wyraźne zmniejszenie stężenia CRP u pacjentów z zespołem metabolicznym leczonych fenofibratem.

Podsumowując, trzeba stwierdzić, że przeciwpalne, a także potwierdzone w wielu badaniach przeciwpłuczające działanie fibratów wzmacnia ich rolę w terapii dyslipidemii i sprawia, że mają one zastosowanie w leczeniu zaburzeń lipidowych w cukrzycy typu 2 oraz ZM. Potwierdzają to duże randomizowane badania kliniczne jak Helsinki Heart Study, VA-HIT czy DAIS.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Nowe leki w terapii hipolipemizującej



Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec



Dr n. med. Grzegorz Kopec
Klinika Chorób Serca i Naczyń CM UJ
w Krakowie

Ezetymib

Wprowadzenie

Cholesterol pochodzi z diety oraz biosyntezy w tkankach i narządach takich, jak wątroba, skóra, jelito, mięśnie, gruczoły dokrewne. Cholesterol wchłaniany w jelicie (pochodzący z pokarmów oraz żółci, w której występuje wolny lub w postaci kwasów żółciowych) oraz syntetyzowany w ścianie jelita jest transportowany we krwi w połączeniu z apoproteiną B-48, triglicerydami (TG) i fosfolipidami w postaci chylomikronów. Chylomikrony krążące we krwi pod wpływem lipazy lipoproteinowej uwalniają wolne kwasy tłuszczowe do tkanek, po czym jako remnanty chylomikronów są wychwytywane przez wątrobę. Im

więcej cholesterolu wchłaniane jest w jelicie, tym więcej jest dostarczane do wątroby, co powoduje zmniejszenie wątrobowej syntezy cholesterolu oraz zmniejszenie wychwytu przez wątrobę lipoprotein LDL z krwi.¹ Zmniejszenie wchłaniania cholesterolu w jelicie prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby, co wprawdzie nasila syntezę cholesterolu w wątrobie, ale też zwiększa wychwyt lipoprotein LDL, zmniejszając przez to ich stężenie we krwi.

Ezetymib* jest pierwszym z leków wybiórczo hamujących wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Działa poprzez zablokowanie białka transportującego sterole (NPC1L1 – Niemann-Pick C1-like 1), które zlokalizowane jest w rąbku szczoteczkowym enterocyta.

Białko NPC1L1 obecne jest również w błonie komórkowej hepatocytów, gdzie hamuje wydalanie cholesterolu do żółci.

Wpływ na profil lipidowy

U pacjentów z hipercholesterolemią w porównaniu z placebo ezetymib w dawce 10 mg powoduje istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) o 17,2% do 22,3% w zależności od badania, zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) o 2,3 do 3,5% i zmniejszenie stężenia TG o 2,7 do 11,4% (tylko w części badań różnice były statystycznie istotne). Zastosowanie większych dawek np. 20, 40 mg, choć bezpieczne, nie wpływa istotnie na profil lipidowy.

Dodanie ezetymibu do statyny u pacjentów z hipercholesterolemią powoduje: dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 5,9–21,0%, zwiększenie stężenia

HDL-C o 2,4–5,8% w większości porównań i zmniejszenie stężenia TG o 2,7–12,8%. Korzystny wpływ terapii kombinowanej na stężenie LDL-C, HDL-C i TG potwierdzono u osób z cukrzycą i zespołem metabolicznym.¹

Wpływ na pośrednie i klinicznie istotne punkty końcowe

Wpływ ezetymibu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych takich, jak zawał serca czy udar mózgu jest przedmiotem trwających obecnie lub niedawno zakończonych prób klinicznych:

■ **SEAS** (Simvastatin and Ezetimibe in Patients with Atherosclerosis) – do badania włączono pacjentów z bezobjawowym, małym lub umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej. Oceniano wpływ połączenia eze-

tymibu 10 mg z simwastatyną 40 mg w porównaniu z placebo na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz progresję zwężenia zastawki aortalnej³

- **SHARP** (Study of Heart and Renal Protection) – porównanie kombinacji: simwastatyna 20 mg plus ezetimib *vs* placebo na ryzyko udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego lub rewaskularyzacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek⁴
- **IMPROVE-IT** (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) – porównanie preparatu złożonego z ezetimibu 10 mg oraz simwastatyny 40 mg z simwastatyną 40 mg na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z ostrymi zespółami wieńcowymi.

W opublikowanym już badaniu ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) oceniano wpływ ezetimibu na rozwój miażdżycy. Wynika z niego, że zastosowanie kombinacji ezetimib/simwastatyna (10 mg/80 mg) nie ma przewagi nad zastosowaniem samej simwastatyny w dawce 80 mg w zapobieganiu zwiększania grubości kompleksu *intima-media* (IMT) tętnicy szyjnej u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią⁵. Możliwe jest, że wynika to ze zbyt małej wyjściowej IMT badanej populacji. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu CASHMERE, w którym zastosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z placebo nie wpływało na IMT w populacji kobiet po menopauzie. W obu badaniach wyjściowa IMT mieściła się w granicach normy.

Na tegorocznym kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego przedstawiono wyniki badania SEAS, w których potwierdzono znaczenie terapii hipolipemizującej w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym w prewencji pierwotnej. W grupie przyjmującej ezetimib z simwastatyną stwierdzono mniejszą częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych niż u osób przyjmujących placebo (15,7% *vs* 20,1%; HR 0,78; *p*=0,02). W badaniu nie wykazano jednak korzystnego wpływu takiej terapii na zmniejszenie progresji zwężenia zastawki aortalnej u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zwężeniem (gradient skurczowy i średni przez zastawkę aortalną w chwili włączenia do badania wynosił 39/23 mmHg).

Bezpieczeństwo stosowania

W kontrolowanych badaniach klinicznych efekty uboczne przy za-

stosowaniu ezetimibu były podobne, jak przy zastosowaniu placebo a połączenie tego leku ze statyną nie zwiększało istotnie częstości powikłań ze strony układu pokarmowego, wątroby czy mięśni. Jednakże zbiorcze analizy badań, wskazują na nieznacznie (około 1%) częstsze występowanie zwiększonych wartości transaminaz przy zastosowaniu terapii kombinowanej w porównaniu z samą statyną. Dodatkowo w literaturze opisane są pojedyncze przypadki rhabdmiolizy po zastosowaniu ezetimibu, także w monoterapii. Dlatego w przypadku terapii łączonej zalecana jest kontrola aktywności transaminaz przed rozpoczęciem terapii, kolejne kontrole zaś powinny przebiegać zgodnie z zaleceniami dla statyny. Z kolei przy podejrzeniu miopatii należy bezzwłocznie odstawić ezetimib¹. Uwagę zwracają doniesienia z badania SEAS na temat zwiększonego ryzyka nowotworów złośliwych u pacjentów stosujących skojarzone leczenie statyną i ezetimibem, w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono tego, analizując grupy pacjentów leczonych ezetimibem z simwastatyną w badaniach SHARP i IMPROVE-IT, będących jeszcze w toku.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3

Wprowadzenie

Prekursorem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA – *polyunsaturated fatty acids*) omega-3 w organizmie człowieka i zwierząt jest kwas alfa-linolenowy (ALA) syntetyzowany przez rośliny. Najbogatszym źródłem ALA jest olej lniany. W mniejszych ilościach występuje on również w oleju rzepakowym, sojowym, orzechach, szczególnie włoskich, oraz w zielonych warzywach liściastych. W organizmie człowieka tylko kilka procent spożytego ALA ulega przemianom do długołańcuchowych PUFA omega-3 takich, jak kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozeheksaenowy (DHA), wywierających korzystny wpływ na układ krążenia. Źródłem EPA i DHA jest tłuszcz ryb morskich.

Wpływ na parametry lipidowe

Metaanaliza badań z zastosowaniem PUFA omega-3 w zakresie dawek od 0,8 do 5,4 g wykazała: zmniejszenie TG o 27 mg/dl, zwiększenie HDL-C o 1,6 mg/dl oraz LDL-C o 6 mg/dl⁶.

Należy jednak zaznaczyć, że korzystne efekty stosowania PUFA

omega-3 wynikają nie tyle z modyfikacji profilu lipidowego ile ze zmiany składu błon komórkowych (wzbogacenie fosfolipidów błon komórkowych w EPA i DHA), czym tłumaczy się ich działanie antyarytmiczne, hipotensyjne, przeciwplatek i przeciwzapalne, korzystny wpływ na funkcję śródbłonna oraz aktywność układu autonomicznego.

Wpływ na klinicznie istotne punkty końcowe

Wpływ suplementacji PUFA omega 3 był przedmiotem dużych prób klinicznych

DART (Diet And Reinfarction Trial) – grupa losowo wybranych pacjentów po zawale serca otrzymywała poradę dotyczącą zwiększenia spożycia tłustych ryb lub kapsułek zawierających olej rybny. W dwuletniej obserwacji skutkowało to zmniejszeniem umieralności ogólnej o 29% w porównaniu z grupą nieotrzymującą takiego zalecenia⁷.

GISSI-Prevenzione (The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico – Prevenzione) – u losowo wybranych 11 323 pacjentów po zawale serca dodanie do standardowej terapii kapsułki (1g/d) zawierającej wysoko oczyszczone estry etylowe PUFA omega-3 (1 kapsułka zawierała 850 mg DHA i EPA) w 3,5-letniej obserwacji skutkowało zmniejszeniem umieralności ogólnej o 21% (efekt widoczny już po 3 miesiącach stosowania leku), ryzyka nagłej śmierci sercowej o 45% (efekt widoczny po 4 miesiącach), umieralności z przyczyn sercowych o 35% (efekt po 6 miesiącach), sercowo-naczyniowych o 30% i wieńcowych o 32% (efekt po 9 miesiącach)⁸.

JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) – 18 645 pacjentów z hipercholesterolemią przydzielono losowo do leczenia statyną lub statyną w skojarzeniu z EPA (1,8 g/d). Suplementacja EPA skutkowała zmniejszeniem ryzyka poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego o 19% w czasie 5-letniej obserwacji⁹.

Na tegorocznym kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego przedstawiono wyniki badania GISSI-HF (GISSI – Heart Failure), w którym stwierdzono korzystny wpływ stosowania wysoko oczyszczonych PUFA omega-3 w dawce 1 g/d w porównaniu z placebo na rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA II–IV. Odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, a złożonego punktu końcowego w postaci zgonu lub hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych o 8%.

Obecnie trwające badanie ASCEND (A Study of Cardiovascu-

lar Events in Diabetes) oceni przydatność stosowania PUFA omega-3 w dawce 1 g/d w prewencji pierwotnej ChSN u pacjentów z cukrzycą.

Wpływ na pośrednie punkty końcowe

Wczesne zmniejszenie ryzyka nagłej śmierci sercowej w badaniu GISSI-Prevenzione przypisywano antyarytmicznemu działaniu PUFA omega-3. Hipotezę tę poddano weryfikacji w kilku kolejnych badaniach. W badaniu **FAAT** (Fatty Acid Antiarrhythmia Trial)¹⁰ 402 pacjentów z wszczepionym kardiowerterem fibrylatorem (ICD) w ciągu ostatniego roku lub z co najmniej jednym wyładowaniem ICD z powodu częstoskurczu komorowego (VT) lub migotania komór (VF) w tym czasie zostało przydzielonych losowo do grupy otrzymującej kapsułki zawierające estry etylowe EPA i DHA (2,6 g/d) lub oliwę z oliwek. Po roku obserwacji w grupie PUFA omega-3 stwierdzono trend (wynik na granicy istotności statystycznej) w kierunku wydłużenia czasu do pierwszego wyładowania ICD z powodu VT/VF lub zgonu z dowolnej przyczyny. W badaniu **SOFA** (Study on Omega-3 Fatty Acid and Ventricular Arrhythmia)¹¹ 546 pacjentów z ICD i co najmniej jednym epizodem VT lub VF w poprzedzającym roku przydzielono losowo do grupy przyjmującej PUFA omega-3 w dawce 961 mg/d lub placebo w postaci oleju słonecznikowego. Po roku obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego (VT lub VF lub zgon z dowolnej przyczyny): 70% w grupie leczącej *vs* 67% w grupie placebo. Różnica była większa, choć też nie istotna (*p*=0,09) statystycznie w podgrupie pacjentów po zawale serca: odpowiednio 71% *vs* 63%. Trend w przeciwnym kierunku obserwowano w pracy Raitta i wsp.¹², w której 200 pacjentów z ICD zostało zrandomizowanych do grupy 1,3 g/d EPA i DHA lub placebo (oliwa z oliwek). Po dwóch latach obserwacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości wyładowań ICD na skutek VT lub VF pomiędzy obiema grupami. Jednakże podanaliza pacjentów zakwalifikowanych do ICD z powodu VT wskazywała na proarytmiczne działanie stosowanego preparatu (istotnie częstsze wyładowania ICD z powodu VT/VF). Z badania tego w przeciwieństwie do opisanych wyżej wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno epizodem VT/VF w przebiegu zawału serca. Przypuszcza się zatem, że większość epizodów groźnych arytmii było zależnych od obecności blizny (a nie niedokrwienia) i dlatego nie poddawało się leczeniu arytmicznemu. Przedsta-

wione wyniki prób klinicznych, jak również badania eksperymentalne, przemawiają za antyarytmicznym działaniem PUFA omega-3 w warunkach niedokrwienia.

Korzyści ze stosowania PUFA omega-3 w prewencji migotania przedsionków (AF) wykazano u pacjentów po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Suplementacja 850 do 882 mg PUFA omega-3 przez 5 dni przed zabiegiem oraz w okresie pozabiegowym, aż do czasu wypisania ze szpitala, skutkowała zmniejszeniem częstości epizodów AF, jak również skróceniem czasu hospitalizacji.¹³

Miejsce PUFA omega-3 w wytycznych

W profilaktyce pierwotnej zaleca się spożywanie tłustych ryb co najmniej 2 razy w tygodniu. U dzieci i kobiet w ciąży ze względu na zawartość w niektórych rybach dużych ilości metylortęci i polichlorowanych bifenyli, a także innych związków organicznych należy zwrócić uwagę na ich rodzaj i miejsce połowu. Usunięcie skóry oraz powierzchniowej warstwy tłuszczu z przygotowywanej do spożycia ryby zmniejsza ryzyko narażenia na zanieczyszczenia. FDA (Food and Drug Administration) zaleca ograniczenie spożycia ryb i owoców morza do 2 razy w tygodniu w populacjach najbardziej wrażliwych na zawarte w nich zanieczyszczenia. Wskazuje jednocześnie, że u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn w średnim i starszym wieku ewentualne ryzyko związane ze spożyciem ryb jest znacznie mniejsze niż płynące z niego korzyści.

Wg amerykańskich wytycznych prewencji wtórnej ChSN¹⁴ stosowanie suplementacji PUFA omega-3 w dawce 1g/d należy rozważyć u wszystkich bez względu na obecność zaburzeń lipidowych. Zalecenie to przyjęło również Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia w wytycznych dotyczących diety¹⁵.

Stosowanie PUFA omega-3 w takiej samej dawce jest rekomendowane również w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, jednak tylko w grupie pacjentów po zawale serca z uniesieniem odcinka ST¹⁶.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

* Obecnie ezetimib refundowany jest przy hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiologicznej), stanu po udarze mózgu lub TIA, stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.

Złożona terapia hipolipemizująca



Prof. dr hab. n. med.
Longina Kłosiewicz-Latoszek^{1,2}

¹ Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowych, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

² Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny WUM, Warszawa

W leczeniu zaburzeń lipidowych stosowana jest przede wszystkim monoterapia, głównie statynami,

jednakże ostatnio coraz częściej sięga się do terapii skojarzonej. Jak wiadomo, głównym celem leczenia jest redukcja zwiększonego stężenia cholesterolu LDL. **Z dużych badań klinicznych z zastosowaniem statyn wynika, iż zmniejszeniu stężenia tego lipidu o 30–40% towarzyszy redukcja incydentów sercowo-naczyniowych o około 25–35%. A zatem pozostałe, tzw. resztkowe ryzyko sercowo-naczyniowe jest nadal duże, wynosi bowiem 65–75%^{1,2}. U jednego na sześciu pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym, pomimo redukcji stężenia cholesterolu LDL, w ciągu 5 lat występuje następny epizod, a jeden na pięciu pacjentów**

po ostrym zespole wieńcowym umiera w ciągu 30 miesięcy.³

Ograniczone korzyści kliniczne w badaniach z zastosowaniem statyn mogą być spowodowane niewystarczającą redukcją stężenia cholesterolu LDL i (lub) niewystarczającą korektą innych zaburzeń lipidowych, takich jak małe stężenie cholesterolu HDL i duże stężenie triglicerydów oraz obecność małych gęstych cząsteczek LDL. Te ostatnie zaburzenia lipidowe charakterystyczne dla aterogenicnej dyslipidemii, zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe nawet u pacjentów, którzy w wyniku leczenia statyną osiągnęli małe stężenie cholesterolu LDL.^{3,4}

Celem terapii skojarzonej jest uzyskanie większych i korzystniejszych zmian w profilu

lipidów oraz zwiększenie odsetka pacjentów osiągających cele leczenia. Terapia skojarzona może być zastosowana, gdy u pacjentów nie uzyskano celów leczenia po terapii statynami.^{2,5,6} Dotyczy to zarówno pacjentów z hipercholesterolemią, jak i chorych ze złożonymi zaburzeniami lipidowymi. Założeniem terapii jest dodanie do statyn leków o innym mechanizmie działania. W hipercholesterolemii są to żywice, bądź ezetimib, natomiast w hiperlipidemii mieszanej fibrat, kwas nikotynowy bądź preparaty kwasów tłuszczowych omega-3.

Żywice nie są ostatnio stosowane w praktyce ze względu na nieprzyjemne dla pacjenta objawy niepożądane, co wykluczyło te leki z rynku.

Statyna i ezetimib

Duże nadzieje związane są z ezetimibem, lekiem dodawanym do statyny w celu osiągnięcia większej redukcji stężenia cholesterolu LDL, szczególnie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (zwłaszcza rodzinną), lub gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania maksymalnych dawek statyn. Korzystne efekty tej terapii, wyrażające się większą redukcją stężenia cholesterolu LDL niż leczenie samą statyną, obserwowano w licznych badaniach, jednakże ostatnio opublikowane wyniki badania pod akronimem ENHANCE nie potwierdziły oczekiwanych korzyści w postaci różnicy w grubości ściany tętnicy szyjnej u pacjentów leczonych simwastatyną z ezetimibem lub samą sim-

wastatyną. Z kolei w badaniu SEAS u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej po 4 latach leczenia simwastatyną *vs* placebo nie stwierdzono różnic w występowaniu epizodów związanych z tą wadą (wszczepienie zastawki, hospitalizacja z powodu CHF, zgon na CVD). Obserwowano natomiast mniej o 22% epizodów sercowo-naczyniowych. Uwagi wymaga zwiększenie występowania nowotworów.^{7,8} W świetle tych danych niezbędne są dalsze obserwacje uzasadniające celowość i bezpieczeństwo łączenia statyn z ezymibem. Należy oczekiwać, iż kolejne badania będące w toku (SHARP i IMPROVE IT) dostarczą ostatecznej odpowiedzi.

Statyna i fibrat

W przypadku złożonych zaburzeń lipidowych, często występujących u chorych na cukrzycę typu 2 i zespół metaboliczny, godnym rozważenia sposobem leczenia jest łączenie statyny z fibratem. Fibry, jako leki redukujące stężenie triglicerydów i zwiększające stężenie cholesterolu HDL oraz zmniejszające pulę małych gęstych LDL, po dodaniu do statyny umożliwiają poprawę całego profilu lipoprotein, co zostało wykazane m.in. w badaniu SAFARI oraz w badaniach własnych.^{9,10}

Na uwagę zasługują wyniki badania FIELD, w którym w podgrupie 944 chorych na cukrzycę pod wpływem niezamierzonego leczenia jedno-

cznie fenofibratem w dawce 200 mg i statyną (głównie simwastatyną), obserwowano redukcję incydentów wieńcowych o 49% ($p < 0,001$) i incydentów sercowo-naczyniowych o 26% ($p < 0,0001$), podczas gdy u chorych leczonych jedynie samym fibratem redukcja wynosiła odpowiednio 19% i 15%.¹¹ Przeprowadzona terapia była nie tylko skuteczna, ale i bezpieczna. Nie obserwowano nasilenia objawów niepożądanych w porównaniu z monoterapią fenofibratem. Wyniki tego badania sugerują, że terapia statyną i fibratem u chorych na cukrzycę może przynieść większe korzyści kliniczne niż zastosowanie samej statyny. Oczekuje się, iż będące w toku badanie ACCORD potwierdzi korzyści i bezpieczeństwo terapii simwastatyną (20 mg) w skojarzeniu z fenofibratem 200M, lub bez tego leku, w przypadku ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę.

Statyna i kwas nikotynowy

Alternatywną propozycją w złożonych zaburzeniach lipidowych jest skojarzenie statyny z kwasem nikotynowym, który podobnie jak fibry zwiększa stężenie cholesterolu HDL i zmniejsza stężenie triglicerydów. Pomimo że w badaniach klinicznych wykazano wpływ kwasu nikotynowego w monoterapii i w skojarzeniu ze statyną na redukcję ryzyka incy-

dentów wieńcowych i regresję zmian miażdżycowych, w praktyce ta terapia jest rzadko stosowana.^{12,13} Wiąże się to z objawami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia kwasem nikotynowym. Ostatnie próby łączenia kwasu nikotynowego w postaci wolno uwalniającej z substancją pod nazwą laropiprant (specyficzny bloker prostaglandyny D₂), która łagodzi jego objawy niepożądane, mogą wpłynąć na szersze zastosowanie tego leku.¹⁴

Statyna i kwasy tłuszczowe omega-3

Gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania fibratów bądź kwasu nikotynowego, można do statyny dodać kwasy tłuszczowe omega-3. Redukują one bowiem stężenie triglicerydów i zwiększają stężenie cholesterolu HDL, a zatem mogą działać uzupełniająco w leczeniu statynami złożonych zaburzeń lipidowych.¹⁵ Przykładem jest badanie COMBOS, w którym u pacjentów z hipertriglicerydemią leczonych simwastatyną w dawce 40 mg plus kwasy tłuszczowe omega-3 w dawce 4 g dziennie, w porównaniu z grupą leczoną simwastatyną i placebo, uzyskano statystycznie istotnie większą redukcję cholesterolu nie-HDL (9,0% *vs* 2,2%; $p < 0,0001$) i triglicerydów (29,5% *vs* 6,3%) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (3,4% *vs* -1,2%).¹⁷ Kliniczne korzyści dodawa-

nia do statyny kwasu eikozapentaenowego (1800 mg/dobę) wykazano w badaniu JELIS.¹⁶ Po 4,9 latach stwierdzono, iż terapia skojarzona redukowała ryzyko głównych incydentów sercowych o 19% w porównaniu z monoterapią ($p < 0,011$). Istotna redukcja dotyczyła również incydentów wieńcowych bez zgonu (19%; $p < 0,015$) i objawów anginy pectoris (24%; $p < 0,014$). Nie obserwowano natomiast istotnych zmian w zgonach wieńcowych, zawałach bez zgonu i nagłych zgonach sercowych. Stwierdzono natomiast więcej objawów niepożądanych w grupie przyjmującej EPA (zaburzenia ze strony układu pokarmowego, zmiany skórne, zaburzenia krzepnięcia).

Inne połączenia

W przypadku hiperlipidemii mieszanej podejmowane są również próby łączenia fibratu z ezymibem.¹⁸ Może to dotyczyć osób źle tolerujących statyny, bądź przeciwwskazań do stosowania statyn w skojarzeniu z fibratem.

W mieszanej hiperlipidemii bardzo korzystny wpływ na lipidy można uzyskać, stosując terapię skojarzoną trzema lekami: ezymib (10 mg) plus simwastatyna (20 mg) plus fenofibrat (160 mg). W wyniku stosowania tych trzech leków w wymienionych dawkach uzyskano redukcję cholesterolu LDL o 45,8%, triglicerydów o 50,0%, cholesterolu nie-HDL

o 50,5% i zwiększenie stężenia apolipoproteiny AI o 11,1%.¹⁹ Terapia ta była dobrze tolerowana i bezpieczna, podobnie jak leczenie simwastatyną i ezymibem bądź samym fenofibratem. Również łączenie simwastatyny (20 mg) z ezymibem (10 mg) i kwasem nikotynowym (do 2 g/dobę) może wpływać korzystnie na stężenie lipidów i apolipoproteiny AI i B niż stosowanie każdego leku oddzielnie.²⁰

Należy podkreślić, iż terapia skojarzona, w porównaniu z monoterapią, pozwala korzystnie zmodyfikować profil lipidów i lipoprotein, a co za tym idzie, osiągnąć cele leczenia u większego odsetka pacjentów. Terapia skojarzona może być stosowana zarówno u chorych z dużym stężeniem cholesterolu LDL, jak i w złożonych zaburzeniach lipidowych. Lekiem podstawowym jest statyna, do której dodaje się leki hipolipemizujące o innym mechanizmie działania. Aby terapia była bezpieczna, należy brać pod uwagę przeciwwskazania obowiązujące przy każdym leku oddzielnie oraz przy kojarzeniu leków, aby maksymalnie ograniczyć ryzyko objawów niepożądanych.

Ocena przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią, w odniesieniu do redukcji wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych jest przedmiotem badań.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Bezpieczeństwo stosowania statyn i fibratów – uwagi praktyczne



Prof. nadzw. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

W prezentowanym konsensusie dotyczącym dyslipidemii, jako ważnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zasygnalizowano możliwość farmakoterapii skojarzonej statynami i fibratami oraz potencjalne korzyści, które wiążemy z tą formą terapii.

Statyny i fibry łączy jednak wiele pod względem działań niepożądanych. Można w uproszczeniu stwierdzić, że działania niepożądane tych leków są podobne, a zatem łączenie statyn z fibratami sprzyjać będzie – niestety – potęgowaniu ryzyka działań niepożądanych wspólnych dla tych grup terapeutycznych, przede wszystkim ryzyka miotoksyczności. Poznaniem działań niepożądanych statyn i fibratów pozwala jednak na wypracowanie jak najbardziej optymalnej metody stosowania terapii skojarzonej u chorych ze wskazaniami klinicznymi do takiej terapii. Stąd wpływa potrzeba znajomości działań niepożądanych tych leków.¹

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie leczenia statynami są niezbyt nasilone, odwracalne objawy dyspeptyczne, bóle brzucha i wzdęcia. Podobnie w przypadku fibratów – niezbyt nasilone zaburzenia żołądkowo-jelitowe stano-

wią najczęściej występujący rodzaj działań niepożądanych – mogą one wystąpić u 3–5% chorych.²

Najpoważniejsze działania niepożądane statyn – zwiększenie aktywności osoczowych transaminaz oraz ryzyko rozwoju zapalenia i rozpadu mięśni – dotyczą, jak się uważa, w porównywalnym stopniu wszystkich obecnych na rynku farmaceutycznym statyn.

Wśród fibratów wyróżnić można natomiast leki o zdecydowanie większym ryzyku miotoksyczności (**gemfibrozyl**), jak i leki o mniejszym ryzyku uszkodzenia mięśni (**fenofibrat**). W przypadku tego ostatniego leku odnotowuje się też mniej przypadków niekorzystnego wpływu na skład żółci (tendencja do tworzenia kamieni żółciowych) niż tego typu działań niepożądanych dla klasycznych fibratów, np. bezafibratu.

Poważnym działaniem niepożądanym farmakoterapii skojarzonej – statyny + fibry jest miopatia. **Miopatia definiowana jest jako ból lub osłabienie mięśni z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) w osoczu, przekraczającym 10-krotnie górną granicę wartości prawidłowych.**

W monoterapii statyną rozpad mięśni prążkowanych pojawia się nie częściej niż u 0,1% leczonych. Odsetek ten może się zwiększać przy jednoczesnym stosowaniu leków o zbliżonym metabolizmie (porównaj: Załącznik do Konsensusu Rady Redakcyjnej PFP dotyczącego dyslipidemii). Nieznany jest mechanizm toksycznego działania statyn na mięśnie prążkowane. U części chorych leczonych statynami stwierdza się zmniejszenie stężenia koenzymu Q.

Ryzyko miopatii zależy od dawki leku – jej przypadki powiązane ze zwiększonym stężeniem statyny w surowicy krwi. Początkowe ob-

jawy miopatii mogą manifestować się gorączką i ogólnym osłabieniem. Nierozpoznana miopatia – przy kontynuowaniu terapii statyną – może grozić rhabdomyolizą i ostrą niewydolnością nerek. W przypadku szybkiego rozpoznania uszkodzenia mięśni i odstawienia leku, miopatia na ogół cofa się i nie dochodzi do jej groźnych konsekwencji.

Ryzyko niepożądanych reakcji mięśniowych zwiększa się istotnie przy stosowaniu leków hamujących metabolizm statyn. Zagrożenie takie zwiększają również zaburzenia gospodarki elektrolitowej, rozległe urazy, niedotlenienie krwi, alkohol, intensywny wysiłek fizyczny, amfetamina, kokaina, LSD. Do innych czynników ryzyka wystąpienia miopatii postatynowej zalicza się: niewydolność nerek, niewydolność wątroby, niedoczynność tarczycy, zaawansowany wiek oraz ciężkie zakażenia.

Weryfikując podejrzenie miopatii, należy posługiwać się oznaczeniem CK w surowicy. Niewielki, nieistotny zwiększenie aktywności CK obserwuje się często u chorych leczonych wszystkimi statynami. Zasadniczo nie zaleca się rutynowych, kontrolnych pomiarów aktywności CK, ponieważ ciężka miopatia z reguły występuje nagle i nie jest poprzedzona utrzymującym się dłużej zwiększeniem aktywności CK w surowicy.

Uzasadnione jest pouczenie pacjentów o objawach miopatii. Pacjenci powinni wiedzieć, że istnieje potrzeba pilnego kontaktu z lekarzem, gdy wystąpią bóle lub osłabienie mięśni, złe ogólne samopoczucie albo objawy grypopodobne. W takim wypadku należy odstawić statynę i oznaczyć aktywność CK w surowicy. O możliwości zwiększenia CK w trakcie terapii statynami należy pamiętać także przy różnicowaniu bólów w klatce piersiowej.

W sytuacjach istotnych potencjalnych korzyści ze stosowania statyny wydaje się uzasadniony powrót do terapii statynami, gdy wartość CK wróci do normy. Można wówczas terapię rozpocząć od nowa, podając małe dawki – najlepiej innej statyny oraz ściśle monitorując chorego pod kątem objawów miopatii i zwiększenia aktywności CK w surowicy.

Według doniesień brytyjskich i amerykańskich komitetów monitorowania działań niepożądanych leków, ryzyko miotoksycznego działania fibratów wydaje się mniejsze niż statyn. Ryzyko miopatii pofibratowej zwiększa się w przypadku współwystępowania niewydolności nerek i(lub) niedoczynności tarczycy. Zasady postępowania w przypadku miotoksyczności pofibratowej identyczne są z zalecanymi dla miotoksyczności postatynowej. **Powszechnie uważa się, że gemfibrozyl pozostaje fibratem o największym ryzyku wywołania miotoksyczności, zwłaszcza w terapii skojarzonej ze statynami.**

Ryzyko niepożądanych reakcji mięśniowych zwiększa się istotnie przy stosowaniu większych dawek statyny i(lub) leków hamujących metabolizm statyn. Oznacza to, że ryzyko takie zwiększa się również w każdym przypadku terapii skojarzonej statyną i fibratem. Problem ten będzie niewątpliwie narastał w najbliższych latach z uwagi na coraz częstsze występowanie dyslipidemii mieszanej, charakterystycznej dla chorych z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, otyłością – jednym słowem – dla osób z zespołem metabolicznym.

Z uwagi na fakt, że interakcja fibraty–statyny ma – jak się wydaje – głównie charakter farmakodynamiczny, zwiększone ryzyko miotoksyczności wiąże się w tym wypadku z prostym mechanizmem zwiększania osoczowego stężenia statyn przy jednoczesnym stosowaniu fibratów. Oznacza to, że efekty te można prawdopodobnie

minimalizować, stosując mniejsze dawki jednocześnie przyjmowanych leków, a także starannie dobierając fibrat i statynę pod względem ich farmakokinetycznego profilu. Pojawiają się opinie, że wybór statyny i fibratu w takim przypadku nie powinien opierać się jedynie na klasycznych – preferowanych w XXI wieku kryteriach: wynikach randomizowanych, kontrolowanych badań oraz aspektach farmakoekonomicznych. Należy również brać pod uwagę farmakologiczny profil leku i potencjalne ryzyko działań niepożądanych.

W zakresie wyboru fibratu, farmakolodzy są zgodni co do potrzeby stosowania innych leków niż gemfibrozyl. Wydaje się, że to właśnie ten lek reprezentuje szczególnie duże ryzyko wywołania interakcji ze statynami, zwiększających groźbę rhabdomyolizy. Powinno się zatem preferować fibry o mniejszym ryzyku miotoksyczności.

W zakresie wyboru statyn, teoretycznie częściej sięgać powinniśmy w terapii skojarzonej z fibratem po statyny o potencjalnie mniejszym ryzyku miotoksyczności z uwagi na hydrofilność i inne cechy farmakokinetyczne (fluwastatyna, fluwastatyna XL, prawastatyna) lub też stosować statyny o krótszym okresie półtrwania. W tym ostatnim modelu, godne polecenia – chociaż oparte na teoretycznych rozważaniach i stosunkowo małych doświadczeniach klinicznych – jest np. podawanie łączne fenofibratu stosowanego rano i simwastatyny stosowanej wieczorem, po kolacji. Taki dobór leków zmniejsza, jak się wydaje, ryzyko istotnych interakcji. Na ostateczną ocenę bezpieczeństwa takiej terapii należy jednak poczekać do czasu opublikowania wyników randomizowanego badania ACCORD.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Postępowanie w dyslipidemii u dzieci Kiedy diagnozować i jak leczyć?



Dr n. med.
Dorota Szostak-Węgierek
Zakład Medycyny Zapobiegawczej
i Higieny, IMS, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

W ostatnich latach obserwuje się zwiększone zaniepokojenie z powodu częstego wykrywania zmian ateromatycznych u dzieci i młodzieży. Coraz więcej jest dowodów na to, że nasilenie miażdżycy w wieku rozwojowym zależy od tych samych czynników ryzyka, które dotyczą osób dorosłych. Należą do nich: nieprawidłowe żywienie, palenie tytoniu, mała aktywność fizyczna, podwyższone ciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie cholesterolu LDL i triglicerydów w osoczu, małe stężenie cholesterolu HDL w osoczu, upośledzona tolerancja glukozy i cukrzyca, nadwaga i otyłość^{1,2,3,4}.

Spśród wymienionych czynników szczególnie istotne są zaburze-

nia gospodarki lipidowej. Ich szerokie rozpowszechnienie u dzieci wydaje się być spowodowane wadliwym, a przede wszystkim nadmiernym, żywieniem, oraz małą aktywnością fizyczną. W ostatnich dekadach w wielu krajach uprzemysłowionych częstość występowania nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży zwiększyła się nawet kilkakrotnie. Również w Polsce ten problem wydaje się narastać. Wiąże się z tym coraz częstsze występowanie dyslipidemii w wieku rozwojowym^{5,6}.

Dyslipidemię u dziecka należy diagnozować w przypadku stwierdzenia u któregoś z jego bliskich krewnych hipercholesterolemii rodzinnej, zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 oraz przedwczesnych chorób sercowo-naczyniowych. Ważnym wskazaniem do wykonania lipidogramu jest także otyłość lub nadwaga u samego dziecka.

Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki lipidowej u dzieci ciągle są przedmiotem dyskusji. Według zaleceń American Heart Association⁷ za graniczne stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy

u dzieci uznaje się wartości ≥ 170 mg/dl, a za nieprawidłowe ≥ 200 mg/dl. Dla cholesterolu LDL wartości te wynoszą odpowiednio ≥ 100 mg/dl i ≥ 130 mg/dl. Za nieprawidłowe wartości triglicerydów uznano ≥ 200 mg/dl, a cholesterolu HDL niższe niż 40 mg/dl. Według zaleceń IDF⁸ punktem odcięcia dla stężenia triglicerydów w surowicy u dzieci, podobnie jak u dorosłych, jest wartość 150 mg/dl.

Najważniejszą metodą leczenia hipercholesterolemii u dzieci, podobnie jak u osób dorosłych, jest modyfikacja sposobu żywienia polegająca na zmniejszeniu spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych poniżej 7% energii, cholesterolu pokarmowego poniżej 200 mg/dzień, a także unikaniu spożycia izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych⁹. U dzieci z nadwagą lub otyłością należy dążyć do utrzymania masy ciała na stałym poziomie przez dłuższy czas. Umożliwia to samoistne stopniowe zmniejszenie BMI wraz ze wzrostem dziecka. Takie postępowanie jest zazwyczaj wystarczające dla uzyskania celu leczenia¹⁰. Starsze dzieci mogą jednak wymagać podjęcia bardziej agresywnego, mającego na celu redukcję nie tylko BMI, ale też bezwzględnej masy ciała. W praktyce dzieci odchudzające się powinny ograniczyć spoży-

cie przekąsek, zwłaszcza słodkich, oraz typu „fast food” i słodkich napojów. Ponadto konieczna może być kontrola wielkości porcji spożywanych podczas poszczególnych posiłków. Zalecenia żywieniowe mogą być stosowane już po ukończeniu 2. roku życia⁷.

Ważną rolę w profilaktyce i leczeniu otyłości oraz dyslipidemii odgrywa regularna aktywność fizyczna. Ułatwia redukcję masy ciała, a także zmniejszenie oporności na insulinę i leczenie związanych z nią zaburzeń metabolicznych¹¹. Zalecane jest ograniczenie długości czasu spędzanego przed ekranem telewizora lub komputera, a także zwiększenie aktywności fizycznej w czasie wolnym od nauki. Szczególnie pożądane jest włączenie całej rodziny do programu aktywności sportowej⁷. Zalecenia obejmują co najmniej 30 minut codziennych ćwiczeń aerobowych¹². Jednak według niektórych autorów¹³ skuteczna w zapobieganiu zaburzeniom towarzyszącym nadmiernej masie ciała jest aktywność fizyczna, o przynajmniej średniej intensywności, przez co najmniej 1 godzinę dziennie.

W przypadku stwierdzenia znacznych zaburzeń lipidowych, zwłaszcza słabo reagujących na modyfikację stylu życia, należy rozważyć farmakoterapię. Stosowanie leków hipolipemicznych można

rozpocząć u dzieci, u których stężenie cholesterolu LDL w surowicy wynosi ≥ 190 mg/dl lub ≥ 160 mg/dl, jeśli w rodzinie wystąpił przypadek przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej, lub jeśli u dziecka występują co najmniej 2 inne czynniki ryzyka pomimo podjęcia ich intensywnego leczenia. Farmakoterapię można stosować u dzieci po ukończeniu 10. roku życia. U dziewcząt zaleca się jej rozpoczęcie dopiero po pojawieniu się pierwszej miesiączki. Celem leczenia jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL poniżej 130 mg/dl, a najlepiej poniżej 110 mg/dl¹⁴.

U dzieci lekami z wyboru są statyny¹⁴. Cechują się one dość dużym bezpieczeństwem stosowania u dzieci i młodzieży. Mniejsze znaczenie w leczeniu hipercholesterolemii u dzieci mają żywicę jonowymiennę, ze względu na uciążliwe objawy uboczne i związane z nimi częste przerwania leczenia. Zastosowanie fibratów należy rozważyć u dzieci ze znaczną hipertriglicydemią (≥ 1000 mg/dl), zagrażającą pojawieniem się zapalenia trzustki. Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki. Dawkę należy stopniowo zwiększać aż do uzyskania celu terapeutycznego^{15,16}.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Leczenie zaburzeń lipidowych w otyłości i zespole metabolicznym



Dr n. med. Andrzej Folga



Prof. nadzw. dr hab. med.
Artur Mamcarz
III Klinika Chorób Wewnętrznych
i Kardiologii II WL WUM

Otyłość staje się problemem społecznym w państwach zachodnich. Zaczyna dotyczyć coraz młodszej populacji chorych. W Stanach Zjednoczonych Ameryki w ostatnim czasie liczba otyłych nastolatków zwiększyła się 3-krotnie¹. Wiąże się to z występowaniem w grupie młodych pacjentów zaburzeń lipidowych – głównie zwiększenia stężenia triglicerydów (TG) i zmniejszenia stężenia HDL-cholesterolu

(HDL-C), nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2². Schorzenia te są bezpośrednio związane z brzuszny typem otyłości³, która stanowi równowagę insulinooporności. Zaproponowana przez WHO nazwa zespół metaboliczny (ZM) łączy w sobie kilka niekorzystnych czynników ryzyka, które współistniejąc podwajają ryzyko wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych⁴.

Na przestrzeni kilku lat zmieniły się definicje ZM, ostatecznie zaproponowana w 2005 roku przez International Diabetes Federation (IDF) jest łatwa do klinicznego zastosowania⁵. W tabeli zamieszczono zaproponowaną przez IDF definicję, która jest coraz powszechniej stosowana w Polsce.

W wytycznych ATP III (Adult Treatment Panel III) obwód pasa dla rozpoznania ZM jest większy i wynosi 88 cm dla kobiet i 102 dla mężczyzn. Wynika to z tzw. „różnic geograficznych” (Ameryka Północna), choć podkreślono, że osoby z mniejszymi wartościami obwodu brzucha (zgodnymi z IDF) również mogą wykazywać insulinooporność⁶.

Różnorodność klasyfikacji ZM, a także odmienne populacje badane powodują, iż częstość jego występowania znacznie się różni, od 7,4% do aż 50% populacji⁷.

Występowanie samego ZM kwalifikuje pacjentów do grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego^{6,8}. Należy jednak mieć na uwadze, iż obecność cukrzycy, bądź też 2 dodatkowych czynników ryzyka (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, małe stężenie HDL-C, wywiad rodzinny wczesnego występowania choroby niedokrwiennej serca czy obecność miażdżycowych chorób naczyń – ChNS, udaru, TIA, choroby tętnic obwodowych) kwalifikuje pacjentów do grupy dużego ryzyka^{6,8}.

Modyfikacja stylu życia jest podstawowym zabiegiem leczniczym. Celem działań jest usunięcie modyfikowalnych czynników ryzyka, jakimi są: otyłość, mała aktywność fizyczna, hipertriglicydemia, małe stężenie HDL-cholesterolu. Zalecenia dietetyczne obejmują zmniejszenie przyjmowanych kalorii o 500–1000 kcal w stosunku do dziennego zapotrzebowania. Istotne znaczenie ma również jakościowy skład diety – ograniczenie węglowodanów łatwo przyswajalnych oraz zwiększenie spożycia błonnika i ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych zwierzęcych na korzyść jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Aktywność fizyczna powinna obejmować umiarkowany wysiłek fizyczny aerobowy, co najmniej 3 razy w tygodniu, minimum 30 minut.

Tabela. Składowe zespołu metabolicznego wg IDF (International Diabetes Federation)	
obwód pasa (Europejczycki) (składowa obowiązkowa)	kobiety >80 cm (30,5") mężczyźni >94 cm (37")
dodatkowo 2 z poniższych:	
nadciśnienie tętnicze	≥ 130 mmHg skurczowe lub ≥ 85 rozkurczowe lub stosowanie terapii hipotensyjnej
zaburzenia gospodarki węglowodanowej	glukoza ≥ 100 mg% (5,6 mmol/l) lub stosowanie terapii hipoglikemizującej
zaburzenia lipidowe	triglicerydy ≥ 150 mg% (1,7 mmol/l) lub HDL ≤ 50 mg% (1,29 mmol/l), 40 mg% (1,03 mmol) lub stosowanie terapii hipolipemizującej

W grupie chorych dużego ryzyka poza zmianą stylu życia konieczne jest włączenie farmakoterapii celem zmniejszenia stężenia LDL-cholesterolu <100 mg/dl (opcjonalnie <70 mg/dl). Lekami I rzutu są statyny. Rzadko udaje się uzyskać zadowalający profil lipidowy przy użyciu pojedynczego leku, stąd ważną rolę odgrywa terapia skojarzona – najczęściej z dodaniem fibratów. Ich korzystny wpływ na zmniejszenie stężenia TG i zwiększenie stężenia HDL-C, poprawę metabolizmu glukozy stawia te leki w czołowej terapii skojarzonej⁹⁻¹¹. W badaniu SAFARI stosowanie łącznie simwastatyny z fenofibratem było bezpieczne, a znamienne bardziej zmniejszało stężenie TG niż stosowanie samej statyny¹². W badaniu FIELD wykazano, że stosowanie fenofibratu u chorych

z cukrzycą typu 2, zdecydowanie zmniejszyło ryzyko powikłań mikronaczyniowych, w tym ryzyko wystąpienia retinopatii cukrzycowej i postępu nefropatii¹³⁻¹⁴. Poza statynami to właśnie fibraty, ugruntowały swoją pozycję w leczeniu zaburzeń lipidowych w przebiegu otyłości i ZM.

Otyłość brzuszna jest pierwszym czynnikiem uruchamiającym „klocki domina”, a przede wszystkim insulinooporność, doprowadzającym do rozwoju ZM. To obecnie problemem społecznym, który wymaga przede wszystkim modyfikacji stylu życia, a w wybranych przypadkach, w zależności od współistniejących schorzeń i nasilenia zaburzeń lipidowych, włączenia farmakoterapii.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Jak postępować w dyslipidemii u chorego na cukrzycę?



Dr n. med. Elżbieta Kozek
Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum UJ, Kraków

W cukrzycy typu 1 profil lipidowy w dużej mierze zależy od aktualnego stężenia insuliny i kontroli cukrzycy. Niedobór insuliny i hiperglikemia prowadzą do hipertriglicydemii, zmniejszenia stężenia HDL-C, zwiększenia stężenia LDL-C. Podawanie insuliny w cukrzycy typu 1 skutkuje ustąpieniem powyższych zmian, a nawet zwiększeniem stężenia HDL-C (zwłaszcza cząsteczek HDL2-C).

Dyslipidemia stanowi także charakterystyczny element ze-

społu metabolicznego oraz stanów przedcukrzycowych.

U chorych na cukrzycę typu 2 dyslipidemia jest często wykrywana przy rozpoznaniu cukrzycy, utrzymuje się mimo leczenia hipoglikemizującego i wymaga specyficznej terapii dietetycznej, zmiany stylu życia i leczenia hipolipemizującego. Charakteryzuje się zarówno ilościowymi, jak i jakościowymi zmianami lipidów i lipoprotein często związanymi z opornością na insulinę i hiperinsulinemią. Typowymi dla cukrzycy zaburzeniami jest umiarkowanego stopnia hipertriglicydemia, małe

stężenie HDL-C i nieprawidłowa hiperlipemia poposiłkowa. Zmiany dotyczące cholesterolu całkowitego (TC) i LDL-C są zbliżone do występujących u chorych bez cukrzycy, chociaż zmienia się fenotyp cząsteczek LDL (małe, gęste LDL), co zwiększa ich aterogenność. Zwiększa się także akumulacja aterogennych cząsteczek pośrednich (remnantów) bogatych w cholesterol. W cukrzycy, zwłaszcza niewyrównanej, ma miejsce glikacja białek, w tym wchodzących w skład lipoprotein, – apolipoprotein co m.in. zwiększa podatność LDL na oksydację, a także upośledza anty-

aterogenną funkcję HDL. Glikacji ulegają także białka receptorowe dla lipoprotein co może upośledzać ich usuwanie z krwi.

U chorych na cukrzycę zwiększone stężenie LDL-C i zmniejszone stężenie HDL-C są ważnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca (ChNS).

Badanie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) wykazało, że u chorych na cukrzycę typu 2 zwiększenie stężenia LDL-C o 1 mmol (38, 7 mg/dl) było związane ze zwiększeniem ryzyka ChNS o 57%¹. W badaniu tym wykazano także, że ważnym czynnikiem pre-

dysponującym do ChNS było małe stężenie HDL-C, a zwiększenie stężenia o 0,1 mmol/l (4mg/dl) było związane ze zmniejszeniem o 15% zagrożenia ChNS. Nadal kontrowersje budzi niezależny związek stężenia triglicerydów (TG) z ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza że hipertriglicerydemia współistnieje ze zmniejszeniem stężenia HDL-C. W dużych badaniach kohortowych wykazano współzależność dużych stężeń TG i małego stężenia HDL-C z ChNS i ryzykiem zgonu u chorych na cukrzycę².

W ocenie zaburzeń lipidowych w cukrzycy należy uwzględnić wyrównanie gospodarki węglowodanowej. W skrajnie niewyrównanej cukrzycy występuje znaczna hipertriglicerydemia a nawet pojawić się może chylomikronemia – w tych sytuacjach osiągnięcie wyrównania cukrzycy znacznie poprawi profil lipidowy.

Dlatego w leczeniu zaburzeń lipidowych w cukrzycy należy poza zmianą stylu życia (dieta,

aktywność fizyczna, zmniejszenie spożycia alkoholu, zaprzestanie palenia), zmniejszeniem nadwagi oraz farmakoterapią hipolipemizującą uwzględnić ścisłą kontrolę glikemii zwłaszcza w przypadku chorych z hipertriglicerydemią.

Ze względu na fakt, iż u chorych na cukrzycę istnieje duże ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego i zgonu, cukrzyca uważana jest za ekwiwalent ChNS i wymaga bardzo intensywnego leczenia^{3,4}.

Celem pierwszorzędowym terapii jest zmniejszenie stężenia LDL-C, a lekami pierwszego wyboru są statyny. Stosowane są one szeroko w prewencji wtórnej i pierwotnej ChNS w cukrzycy.

U chorych na cukrzycę ze współistniejącą ChNS statynę należy zastosować niezależnie od wyjściowego stężenia frakcji LDL-C, aby osiągnąć docelowe stężenie <1,8–2,0 mmol/l (<70–77 mg/dl). Szereg randomizowanych badań wielośrodkowych u chorych z ChNS dowiodło skuteczności

intensywnego leczenia statyną także w podgrupach chorych na cukrzycę.

Statyny powinny być stosowane również u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 bez choroby układu krążenia, jeżeli TC >3,5 mmol/l (>135 mg/dl) w celu zmniejszenia stężenia LDL-C o 30–40%. Zalecenia sugerują również zastosowanie statyny u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 powyżej 40. rż. Natomiast u chorych w wieku 18–39 lat (z cukrzycą typu 1 lub 2 bez ChNS) statynę należy rozważyć, jeśli występują inne czynniki ryzyka, jak nefropatia, retinopatia, niedostateczna kontrola glikemii, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cechy zespołu metabolicznego, wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej choroby układu krążenia lub długi czas trwania cukrzycy. Celem leczenia w tych grupach chorych jest zmniejszenie stężenia LDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl).

Badania HPS, ASCOT-LLA, CARDS wykazały skuteczność stosowania statyn w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę³.

U chorych na cukrzycę ze współistniejącą hipertriglicerydemią ≥ 2 mmol/l (>177 mg/dl), utrzymującą się mimo osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C, należy rozważyć zwiększenie dawki statyny, aby zmniejszyć stężenie cholesterolu nie-HDL (wtórny cel leczenia). Docelowa wartość nie-HDL-C powinna wynosić <3,5 mmol/l (<130 mg/dl).

U pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę statyny lub maksymalną tolerowaną dawkę statyny, gdy nie uzyskano docelowych wartości LDL-C lub nie-HDL-C, celem dalszej redukcji można rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem, a w przypadkach hiperlipidemii mieszanej z kwasem nikotynowym lub fibratem. Należy pamiętać, że kombinacja statyny z kwasem nikotynowym lub fibratem (zwłaszcza gemfibrozylem) może wiązać się z ryzykiem wystąpienia rhabdomyolizy. Aktualnie prowadzone badanie ACCORD ma ocenić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego statyną i fibratem⁵.

U chorych na cukrzycę z hipertriglicerydemią nie stosuje się żywic jonowymiennych z uwagi na działania uboczne – wywoływanie zaparć i nasilanie hipertriglicerydemii.

Podsumowanie

Dyslipidemia w cukrzycy jest istotnym czynnikiem ryzyka ChNS wymagającym interwencji terapeutycznej. Uzyskane z randomizowanych kontrolowanych badań dane przekładają się na zalecenia praktyczne zwłaszcza w odniesieniu do statyn. Największe jednak dla profilaktyki chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę znaczenie ma postępowanie wieloczynnikowe, obejmujące równocześnie kontrolę ciśnienia tętniczego, glikemii, zmianę stylu życia i leczenie hipolipemizujące statyną, a także zapobieganie występującej w przypadku cukrzycy nadkrzepliwości poprzez zastosowanie kwasu acetylosalicylowego⁶.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Specyfika leczenia dyslipidemii w przewlekłej chorobie nerek

**Dr n. med. Andrzej Kraśniak,
dr n. med. Andrzej Radziszewski,
prof. dr hab. n. med.**

Władysław Sułowicz
Katedra i Klinika Nefrologii Collegium Medicum UJ w Krakowie

Zaburzenia lipidowe stanowią integralną składową obrazu klinicznego przewlekłej choroby nerek (PChN) niezależnie od jej etiologii. Klasyfikacja hipercholesterolemia wraz z odchyleniami w zakresie stężeń oraz składu poszczególnych frakcji lipoprotein jest jednym z kryteriów rozpoznania zespołu nerczycowego w przebiegu pierwotnych i wtórnych zapaleń kłębuszków nerkowych. Nasilenie zaburzeń metabolizmu lipidów jest zależne od wielkości utraty białka z mocem¹.

Dyslipidemia, jako jeden z podstawowych czynników ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych, stanowi przyczynę częstej u osób w podeszłym wieku nefropatii niedokrwiennej, której towarzyszy może wtórne naczyniowo-nerkowe nadciśnienie tętnicze.

Powszechne stosowanie inwazyjnych metod diagnostyki oraz leczenia chorób serca i naczyń obwodowych sprzyja rozwojowi zatorowości drobnych naczyń nerkowych odrywających się, drobnymi kryształkami cholesterolu, czego

skutkiem jest ostra lub częściej dynamicznie postępująca przewlekła niewydolność nerek².

W zaawansowanych stadiach PChN dominującym odchyleniem w zakresie profilu lipidowego jest hipertriglicerydemia, za wystąpienie której odpowiada przede wszystkim upośledzona lipoliza, oraz niekorzystne przesunięcia cholesterolu w obrębie jego frakcji ze zwiększeniem współczynnika LDL/HDL.

U chorych długotrwale leczonych powtarzanymi zabiegami hemodializ często obserwuje się małe stężenia cholesterolu całkowitego, co jest skutkiem postępującego niedożywienia i przewlekłego stanu zapalnego, będących głównymi przyczynami gwałtownej progresji miażdżycy i remodelingu naczyń w tej grupie pacjentów³.

Przedmiotem intensywnych badań jest bezpośredni wpływ zaburzeń lipidowych na progresję PChN. W warunkach doświadczalnych na modelu zwierzęcym wykazano szereg niekorzystnych skutków wywieranych przez zwiększone stężenie lipidów na nerkę. Zaliczamy do nich: nasilenie syntezy szeregu cytokin prozapalnych, cząstek adhezyjnych, stymulację proliferacji komórek i produkcję macierzy me-

zangium, zaburzenie hemodynamiki wewnątrznerkowej poprzez wpływ na syntezę substancji naczynioruchowych, oraz działanie prokoagulacyjne i proagregacyjne⁴.

W chwili obecnej brak jednak jednoznacznych, potwierdzonych w badaniach na dużej populacji, danych dotyczących nefrotosycznego działania hiperlipidemii u ludzi.

Leczenie dyslipidemii u osób z PChN ma na celu przede wszystkim hamowanie progresji miażdżycy, w tym miażdżycy naczyń nerkowych, oraz zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, w mniejszym stopniu zaś stanowi składową szeroko pojmowanego leczenia nefroprotekcijnego.

Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej i ograniczenia podaży tłuszczów zwierzęcych i węglowodanów łatwo przyswajalnych są u chorych we wczesnych stadiach PChN podobne jak u osób z wydolnymi nerkami. U osób w stadium 5 oraz u chorych dializowanych restrykcje dietetyczne mogą przyczynić się do pogłębienia stanu niedożywienia. Farmakoterapia z wykorzystaniem fibratów ma uzasadnienie w przypadkach izolowanej hipertriglicerydemii, konieczne jest jednak stosowanie zredukowanych dawek tych leków (wyjątek stanowi gemfibrozyl). Fibryraty często przyczyniają się do zwiększenia stężenia kreatyniny, nie wykazują również działania

nefroprotekcijnego⁵. Duże nadzieje w aspekcie spowalniania progresji PChN wiązane są ze zastosowaniem statyn. Ich korzystny wpływ na czynność nerek, poza efektem hipolipemizującym, jest wiązany z tzw. plejotropowymi właściwościami tej grupy leków. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że hamują one proces posttranslacyjnej modyfikacji białek – ich prenylacji, wykazują również działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i antyproliferacyjne. Poprzez zwiększenie syntezy tlenu azotu poprawiają hemodynamikę wewnątrznerkową. Opisano również ich wpływ na poprawę struktury i czynności podocytów^{6,7,8}.

Do statyn, które mogą być stosowane w PChN bez redukcji dawki należą atorwastatyna i prawastatyna.

Dotychczas przeprowadzone badania i metaanalizy dotyczące korzystnego wpływu leczenia statynami na czynność nerek u ludzi z PChN nie dały jednoznacznych wyników. Część autorów wykazała wymierną korzyść terapii statynami w postaci redukcji białkomoczu i poprawy wartości GFR^{9,10,11}, podczas gdy w innych doniesieniach nie obserwowano tego efektu, lub wręcz statyny przyczyniały się do indukcji białkomoczu cewkowego^{12,13,14}. Potencjalne działanie nefroprotekcyjne jest być może

zależne od zróżnicowanej farmakokinetyki poszczególnych preparatów, rodzaju pierwotnej nefropatii, współistniejących schorzeń i stopnia zaawansowania PChN. Przed sformułowaniem jednoznacznych zaleceń konieczne jest jednak przeprowadzenie dużych, wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych w grupie pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Ze względu na powszechność stosowania statyn przez wiele grup specjalistów warto wspomnieć o ich niekorzystnym działaniu w postaci rhabdomyolizy. Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych powoduje ostrą niewydolność nerek, która nierzadko wymaga leczenia nerkozastępczego. Konieczne jest zatem monitorowanie wydolności wątroby, nerek i fosfatazy kreatyninowej.

Skojarzone leczenie kardio- protekcyjne w postaci „koktajlu” w skład którego wchodzi: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptorów AT1 dla angiotensyny II, statyny i spironole zobowiązuje każdego stosującego ww. zestaw terapeutyczny do dbałości o prawidłowe nawodnienie pacjentów, szczególnie starszych osób, oraz monitorowanie stężenia potasu i wskaźników wydolności nerek.

Piśmiennictwo –
www.pfp.edu.pl

Pytania z zakresu dyslipidemii dla lekarzy wszystkich dziedzin przygotowujących się do egzaminów specjalizacyjnych

1. Przyczyną dyslipidemii wtórnej mogą być:

- diuretyki tiazydowe,
- kortykosteroidy,
- cyklosporyna,
- estrogeny i progestageny,
- wszystkie powyższe

2. Badania przesiewowe w kierunku dyslipidemii powinny być wykonywane od:

5. roku życia
10. roku życia
20. roku życia
30. roku życia
40. roku życia

3. Badaniem przesiewowym w kierunku dyslipidemii u osób zdrowych jest:

- pełny lipidogram
- stężenie cholesterolu całkowitego
- stężenie cholesterolu HDL
- stężenie triglicerydów
- żadne z powyższych

4. Jeśli stężenie cholesterolu całkowitego wynosi 5 mmol/l, cholesterolu HDL – 1 mmol/l, triglicerydów – 1,7 mmol/l, to wyliczone stężenie cholesterolu LDL wynosi:

- 3,2 mmol/l
- 2,3 mmol/l

c. 4,1 mmol/l

d. 2,9 mmol/l

e. 3,9 mmol/l

5. U osób z chorobą niedokrwiennej serca celem leczenia hipolipemizującego jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL

a. <2,5 mmol/l

b. <1,5 mmol/l

c. <1 mmol/l

d. <3 mmol/l

e. <3,5 mmol/l

Prawidłowe odpowiedzi na stronie www.pfp.edu.pl i w następnym numerze *Forum Profilaktyki*.

Sponsor wydania

Schering-Plough

MSD

Sponsorzy Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia

ADAMED

AstraZeneca

Pfizer

PLIVA
Grupa Barr

polpharma

SOLVAY PHARMA

SERVIER
Odkrycia dające nadzieję

sanofi aventis
Zdrowie przede wszystkim