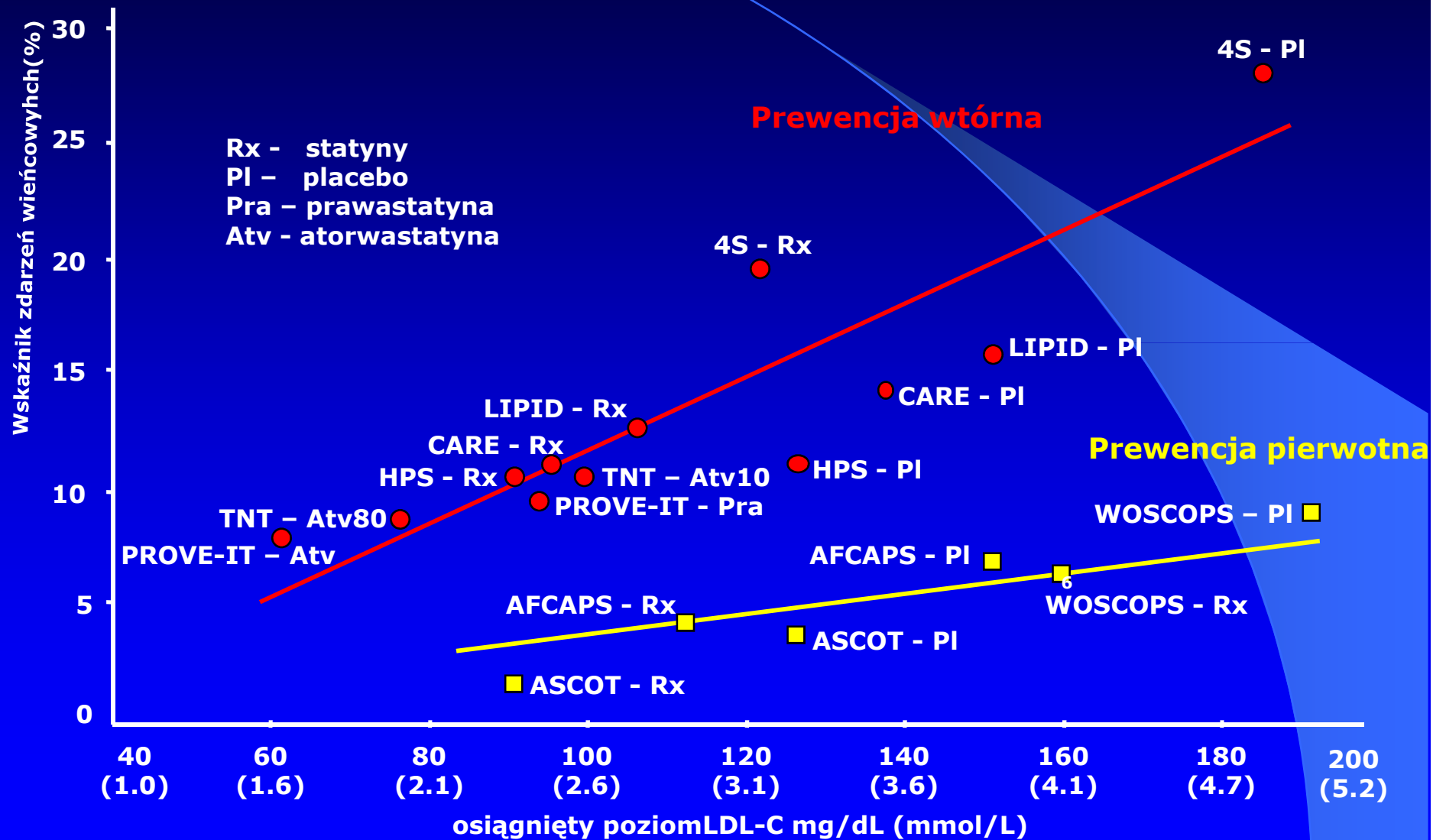


# **PACJENT Z WYSOKIM RYZYKIEM METABOLICZNYM - WYTYCZNE TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ**

prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Im mniejsze stężenie LDL-C tym lepiej ?



# Zespół metaboliczny

Parametr	1998 WHO	2002 ATPIII	2005 IDF
Obwód brzuch <i>mężczyźni</i> <i>kobiety</i>	WHR >0,90 >0,85	> 102 cm > 88 cm	>94cm >80cm
TG	>150mg/dl	>150mg/dl	>150mg/dl
RR	>160/90 mmHg	≥130/≥85 mmHg	>130/≥85 mmHg
HDL	<40mg/dl <50mg/dl	<40mg/dl <50mg/dl	<40mg/dl <50mg/dl
Glukoza na czczo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• upośledzona tolerancja</li> <li>• cukrzyca</li> </ul>	≥110mg/dl	≥100mg/dl

# Osoby obciążone ryzykiem kardiometabolicznym

## Stany kliniczne związane z RKM:

- cukrzycę typu 2
- rodzinną złożoną hiperlipidemię
- rodzinną hipoalfalipoproteinemię
- zespół policystycznych jajników

## Cechy wspólne RKM:

- otyłość brzuszna
- oporność na insulinę
- dyslipidemia
- nadciśnienie tętnicze

Autorzy tego stanowiska sugerują pacjentom z RKM uzyskanie stężenia:

**apo B <80 mg/dl**, jeśli są oni w kategorii największego ryzyka (rozpoznana ChSN lub cukrzyca z jednym lub wieloma dodatkowymi czynnikami ryzyka)

**apo B <90 mg/dl**, jeśli są w kategorii dużego ryzyka (bez ChSN lub cukrzycy, ale z więcej niż dwoma innymi czynnikami, bądź z cukrzycą bez innych czynników zagrożenia).

# Zalety wykorzystania nie-HDL jako celu dla interwencji

- Zawierają wszystkie aterogenne lipoproteiny (LDL + VLDL)
- Nie ma potrzeby badania krwi na czczo
- Obejmuje większość hipertriglicerydemii
- Coraz większa ilość danych wskazujących na większą siłę predykcyjną niż LDL
- Siła predykcyjna równoważna apoproteinie B

# OTYŁOŚĆ TRZEWNA

- hipertriglicydemia
- niskie HDL
- podwyższone ApoB
- małe, gęste LDL
- stan prozapalny  
(inflammatory profile)

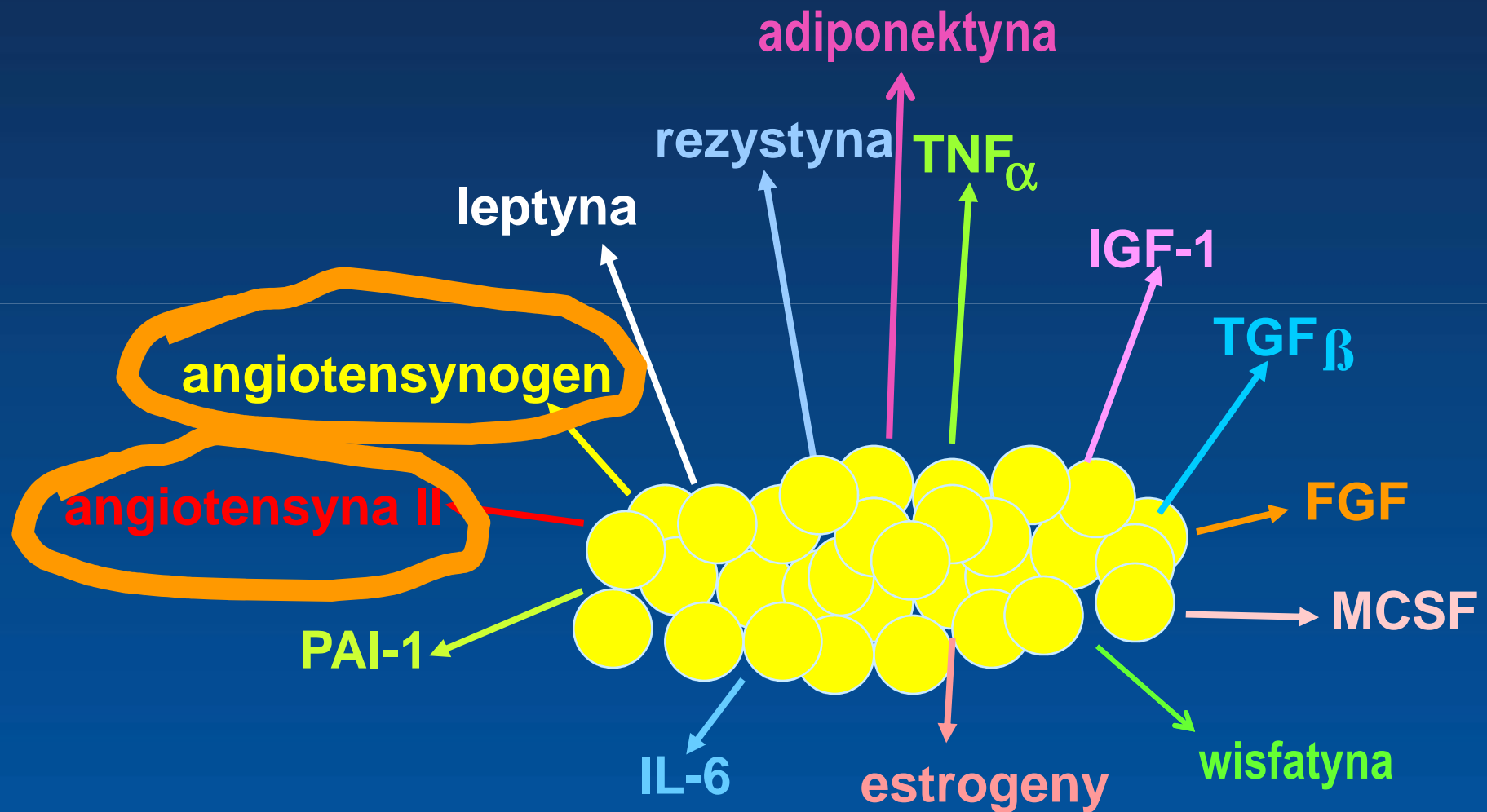


- insulinooporność
- hiperinsulinemia
- nietolerancja glukozy
- upośledzenie fibrynolizy
- uszkodzenie śródbłonna

Stany przedcukrzycowe

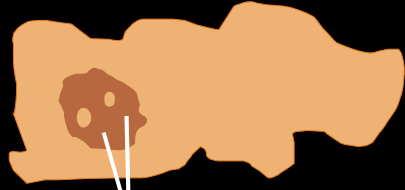
Cukrzyca typu 2

# Własności sekrecyjne tkanki tłuszczowej

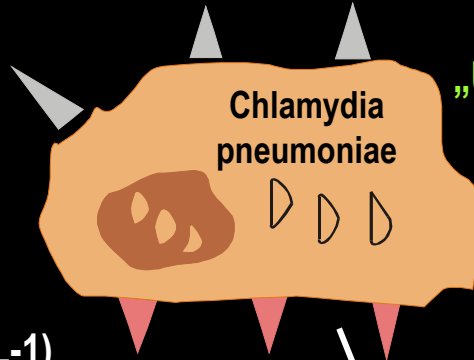




**Makrofag płucny**



Ciała elementarne  
Chlamydia  
pneumoniae



**„Uaktywniony” krążący makrofag**

Cytokiny pierwotne (TNF, IL-1)  
Cytokiny pośredniczące (IL-6)

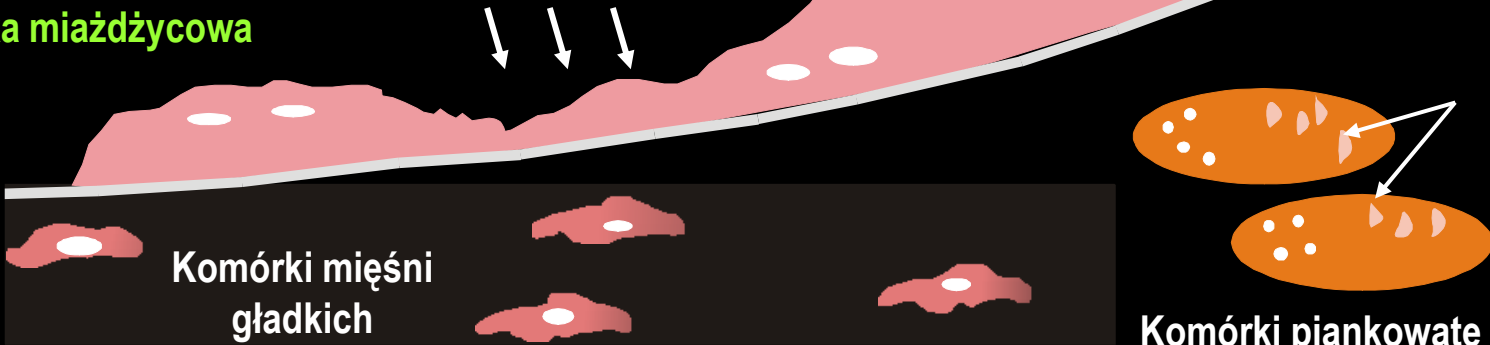
Czynnik tkankowy

- ↑ Białko C-reaktywne
- ↑ Triglicerydy
- ↑ Fibrynogen
- ↑ ox LDL

Aktywacja krzepnięcia ↑

Uszkodzenie  
komórek śródbłonna

**Błaszka miażdżycowa**



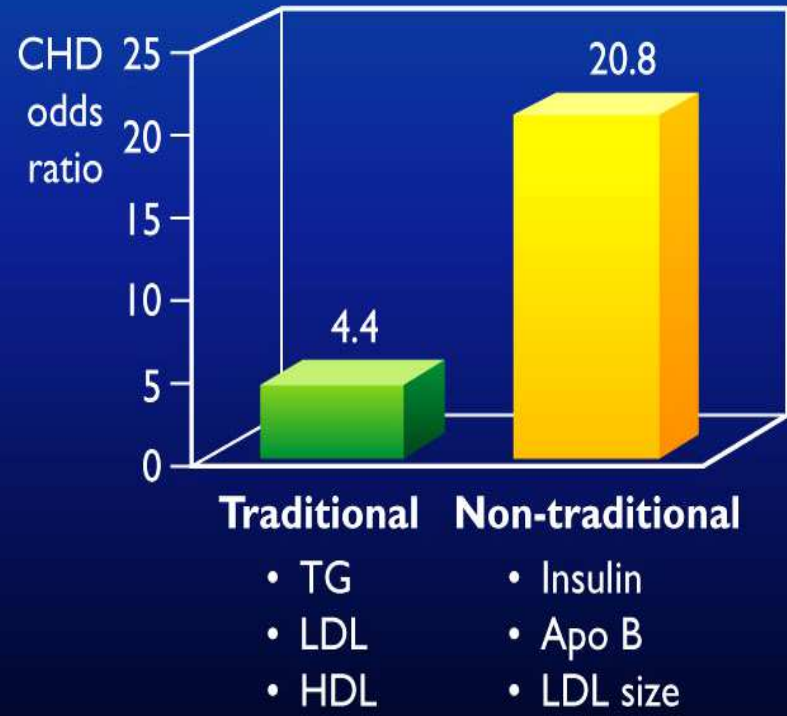
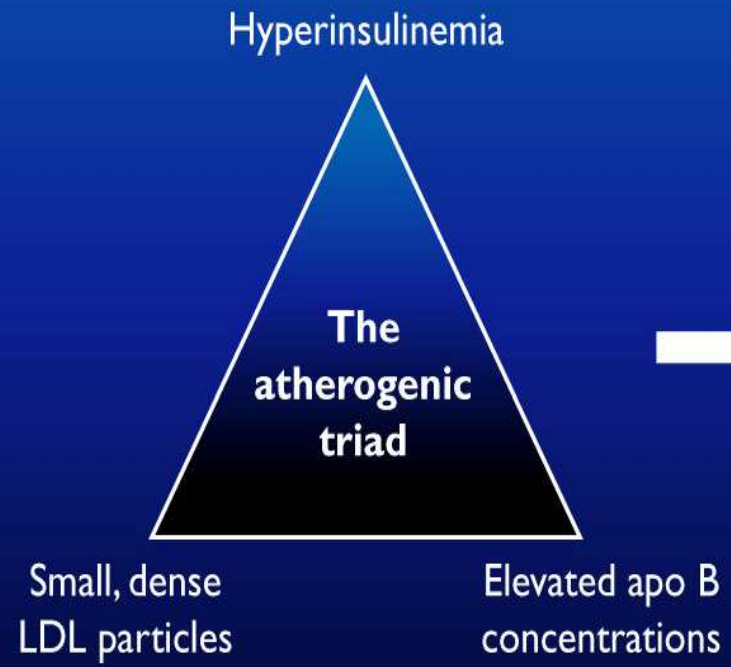
Komórki mięśni  
gładkich

Komórki piankowe

Chlamydia  
pneumoniae

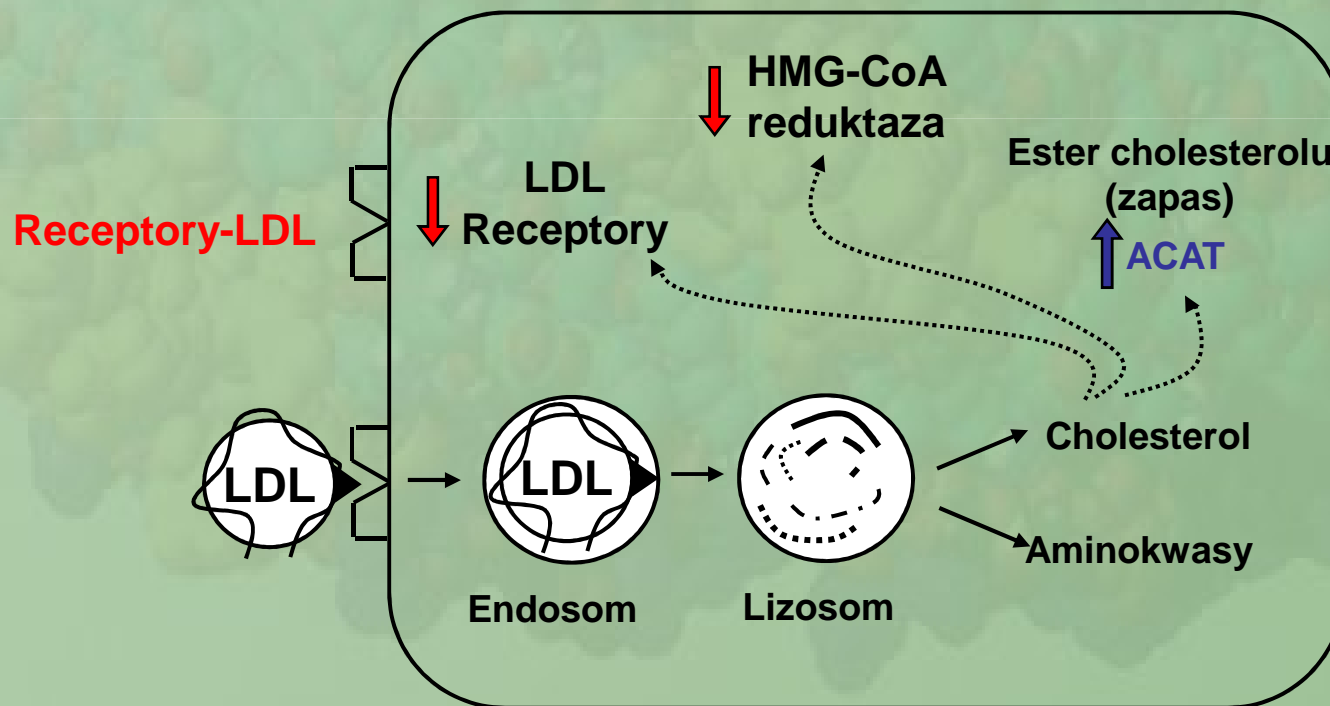
?

In  
Pas  
o



# Receptor LDL (receptor apoB-E)

Reguluje syntezę cholesterolu i stężenie cholesterolu w surowicy



## Leczenie statynami wiąże się z pozostawieniem wysokiego rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę

Badanie	Typ prewencji	Leczenie	Chorzy na cukrzycę	Redukcja ryzyka wieńcowego			Ryzyko rezydualne (%)
				Wszyscy uczestnicy	Chorzy na cukrzycę		
<b>HPS<sup>1</sup></b>	I/II	Simwastatyna	5 963	-24%	-22%	p<0,0001	<b>78</b>
<b>4S<sup>2</sup></b>	II	Simwastatyna	202	-32%	-55%	p=0,002	<b>45</b>
<b>ASCOT-LLA<sup>3</sup></b>	I	Atorwastatyna	2 532	-36%	-16%	p=NS	<b>84</b>
<b>CARDS<sup>4</sup></b>	I	Atorwastatyna	2 838	-37%	-37%	p=0,001	<b>63</b>
<b>TNT<sup>5,6</sup></b>	II	Atorwastatyna	1 501	-22%	-25%	p=0,026	<b>75</b>
<b>4D<sup>7</sup></b>	I/II	Atorwastatyna	1 255	-18%	-18%	p=0,03	<b>82</b>
<b>ASPEN<sup>8</sup></b>	I/II	Atorwastatyna	2 410	-14%	-14%	p=NS	<b>86</b>
<b>ALLHAT-LLT<sup>9</sup></b>	I/II	Prawastatyna	3 638	-12%	-11%	p=NS	<b>89</b>
<b>Metaanaliza<sup>10</sup></b>	I/II	Jakakolwiek statyna	18 686	-23%	-22%	p<0,0001	<b>78</b>

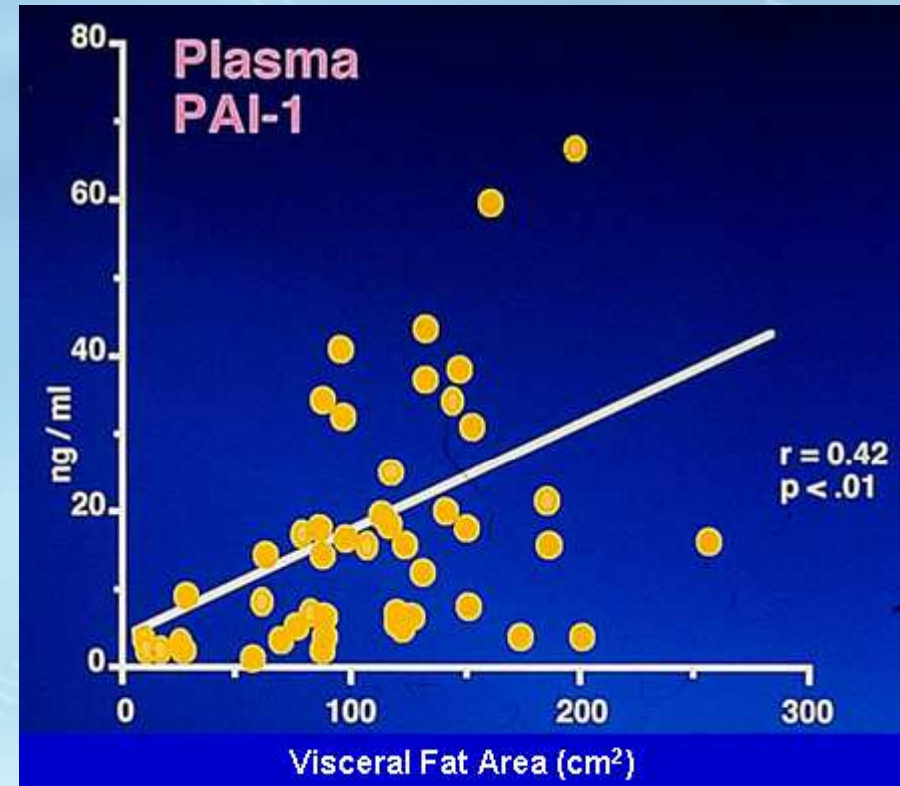
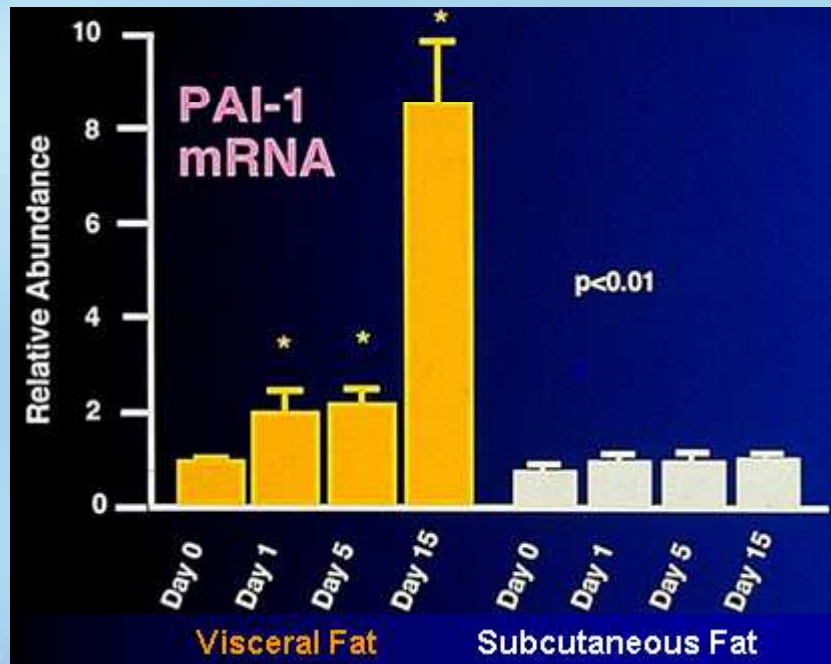
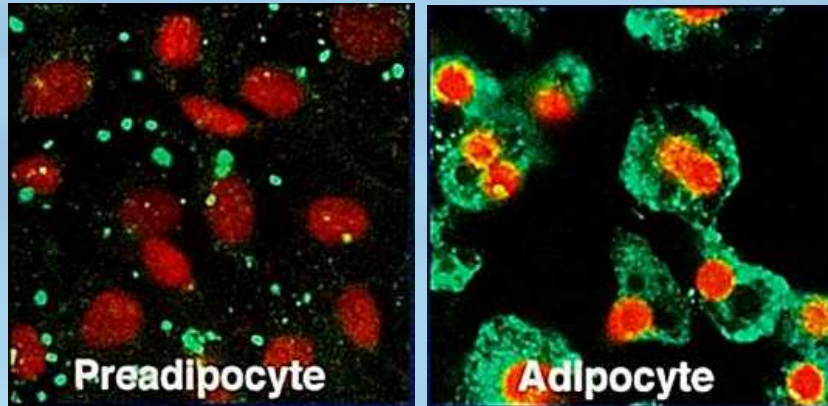
1. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22. 2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;344:1383-9. 3. Sever PS et al. *Lancet* 2003;361:1149-58. 4. Colhoun HM et al. *Lancet* 2004;364:685-96. 5. LaRosa JC et al. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35. 6. Shepherd J et al. *Diabetes Care* 2006;29:1220-6. 7. Wanner C et al. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48. 8. Knopp RH et al. *Diabetes Care* 2006;29:1478-1485. 9. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;288:2998-3007. 10. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2008;371:117-25.

# Ryzyko rezydualne schorzeń naczyniowych:

## Definicja :

Istotne ryzyko rezydualne incydentów makronaczyniowych i powikłań mikronaczyniowych, które utrzymuje się u większości pacjentów pomimo stosowania obecnych standardów postępowania, włącznie z osiągnięciem terapeutycznego poziomu LDL-C i intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz glikemii

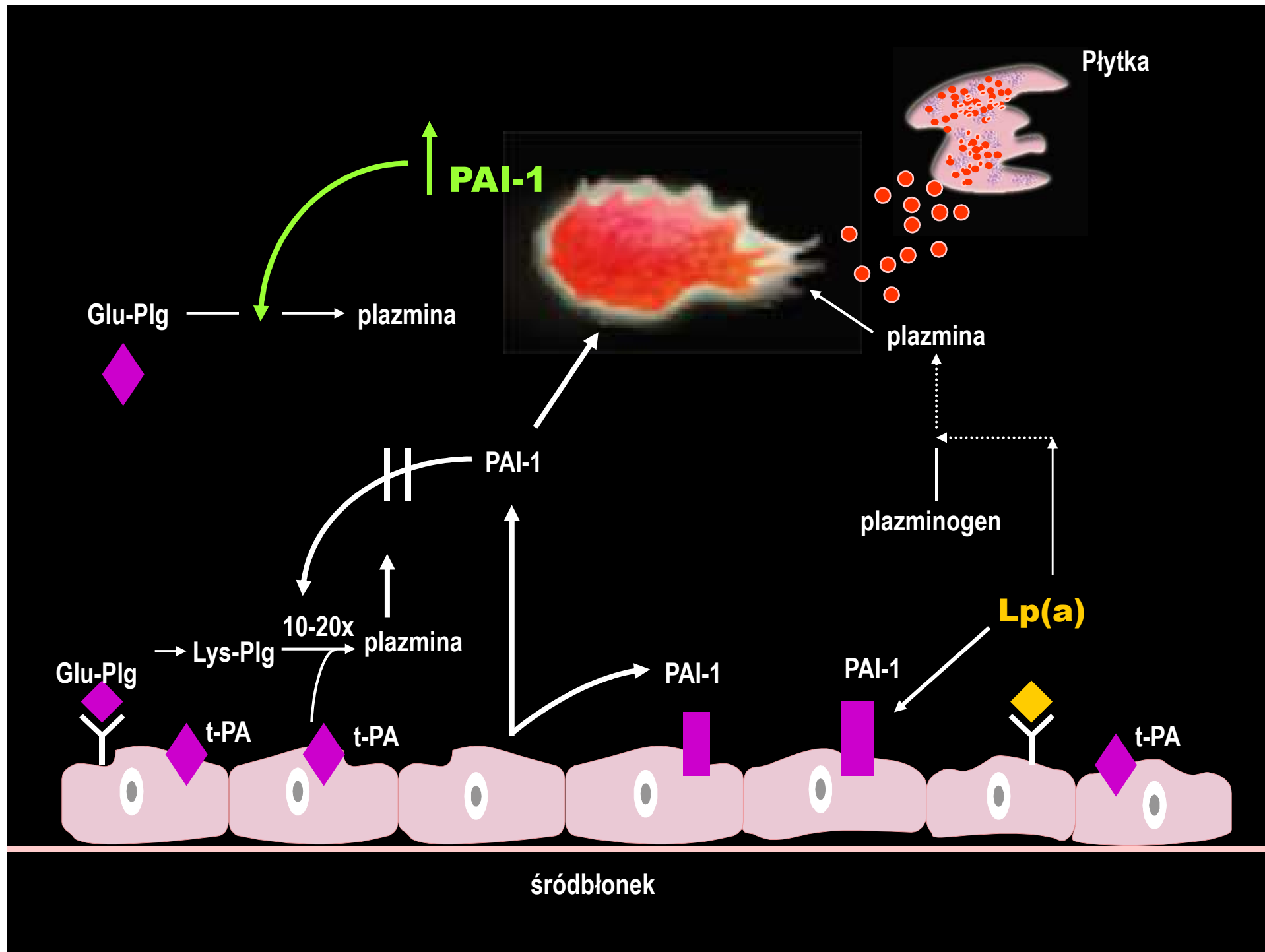
# Enhanced Expression of PAI-1 in Visceral Fat



PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

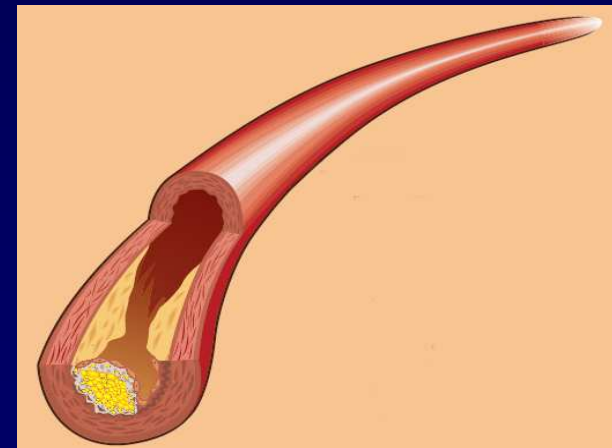
Source: International Chair on Cardiometabolic Risk  
[www.cardiometabolic-risk.org](http://www.cardiometabolic-risk.org)

From Shimomura I et al. Nat Med 1996; 2: 800-3  
Reproduced with permission



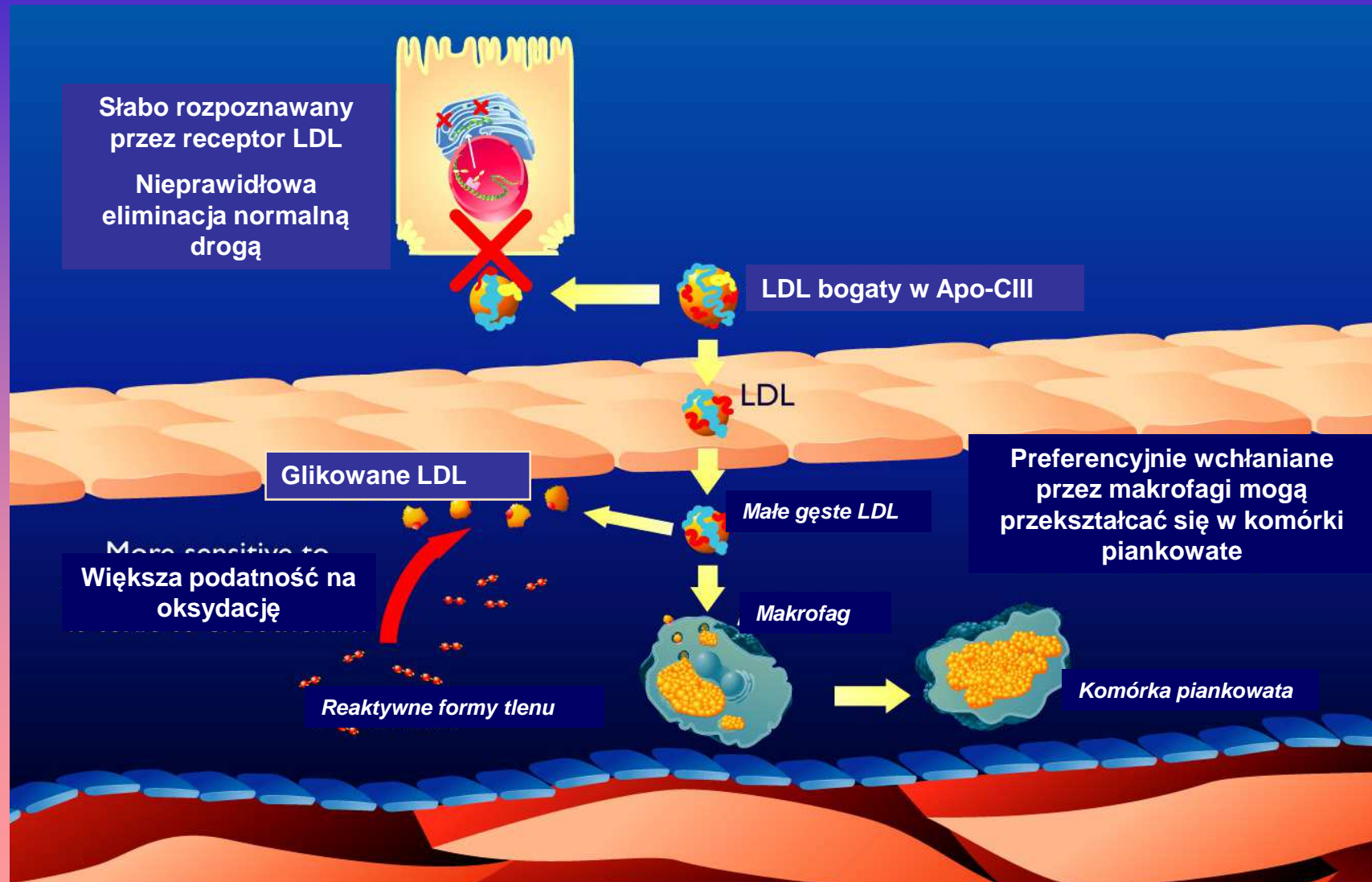
# Charakterystyka aterogennej dyslipidemii

- ✓ podwyższony poziom triglicerydów
- ✓ obniżony poziom HDL cholesterolu
- ✓ prawidłowy lub podwyższony poziom cholesterolu LDL
- ✓ obecność małych gęstych LDL
- ✓ nasilona lipemia popokarmowa





# Aterogenność małych gęstych LDL



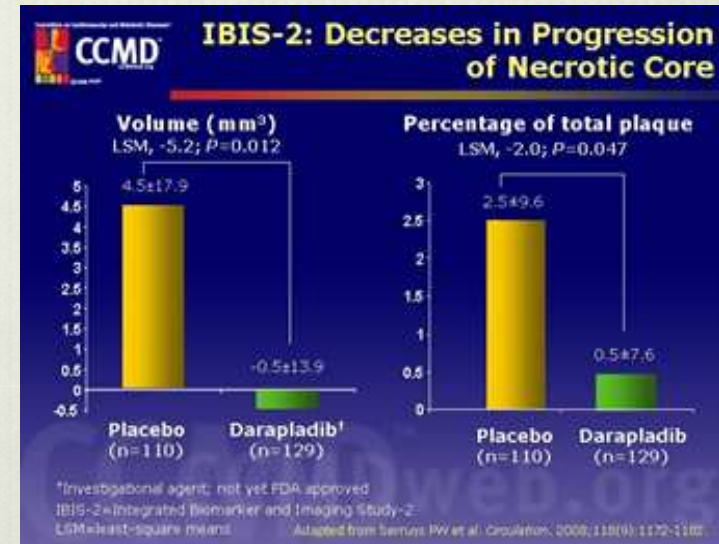
# Fosfolipaza A<sub>2</sub> związana z lipoproteinami (Lp-PLA<sub>2</sub>)

- ❖ Wysokie stężenia fosfolipazy A<sub>2</sub> znajdują się w niestabilnych blaszkach miażdżycowych, do których dostają się razem z cząsteczkami LDL lub są syntetyzowane *in situ* przez m. in. makrofagi
- ❖ Metaanaliza 32 badań klinicznych obejmująca niemal 80000 chorych wykazała pozytywną korelację pomiędzy stężeniem Lp-PLA<sub>2</sub> a częstością zawałów serca i udarów mózgu
- ❖ Uważa się, że zahamowanie aktywności tego enzymu może stać się jednym ze skutecznych sposobów zmniejszania częstości ostrych zespołów wieńcowych

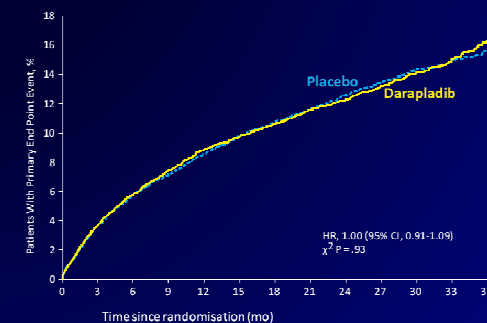


# Darapladib

- ❖ Inhibitor fosfolipazy A<sub>2</sub> związanej z lipoproteinami, będący aktualnie w III fazie badań klinicznych
- ❖ Badanie IBIS-2 (239 pacjentów) wskazało na skuteczność darapladibu w powstrzymaniu narastania blaszek miażdżycowych
- ❖ Badanie SOLID-TIMI 52 (13000 pacjentów) nie wykazało skuteczności darapladibu w zmniejszaniu częstości zgonów sercowych, zawałów serca i pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych



**SOLID-TIMI 52:** cumulative incidence of coronary heart disease death, MI, or urgent coronary revascularization for myocardial ischemia with darapladib or placebo



# Zalecenia dotyczące biomarkerów

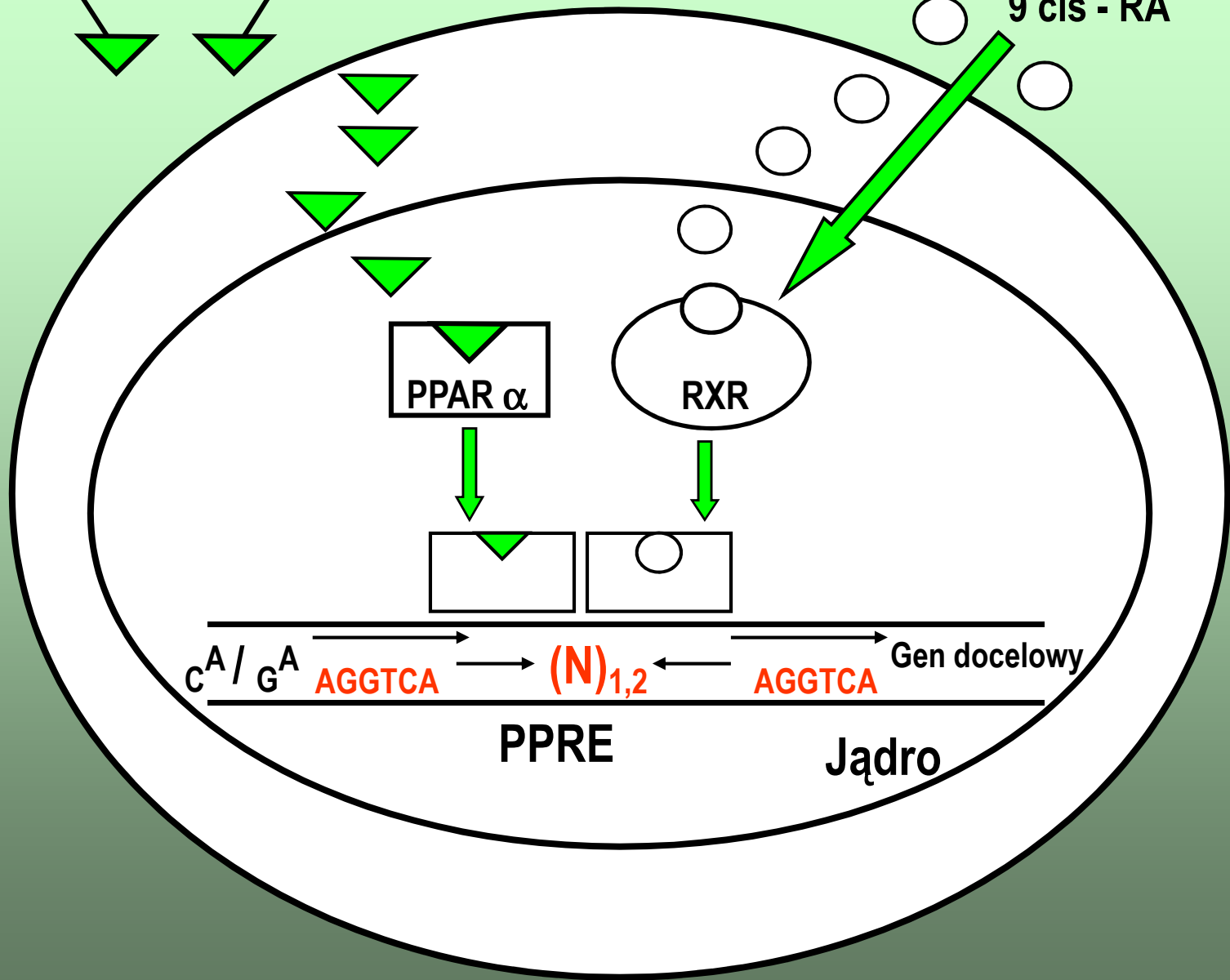
Można rozważyć w celu dokładnej oceny RSN:

1. u osób obciążonych nietypowym lub umiarkowanym RSN – oznaczenie stężenia [IIb/B]:
  - a) białka C-reaktywnego metodą o dużej czułości (hs-CRP)
  - b) fibrynogenu
  - c) homocysteiny
2. u osób obciążonych dużym ryzykiem nawrotów incydentów zakrzepowych na blaszce miażdżycowej – oznaczenie stężenia fosfolipazy A2 związanej z lipoproteinami (LpPLA2)

Fibraty

Eikosanoidy

9 cis - RA



$C^A / G^A$  AGGTCA → (N)<sub>1,2</sub> ← AGGTCA Gen docelowy

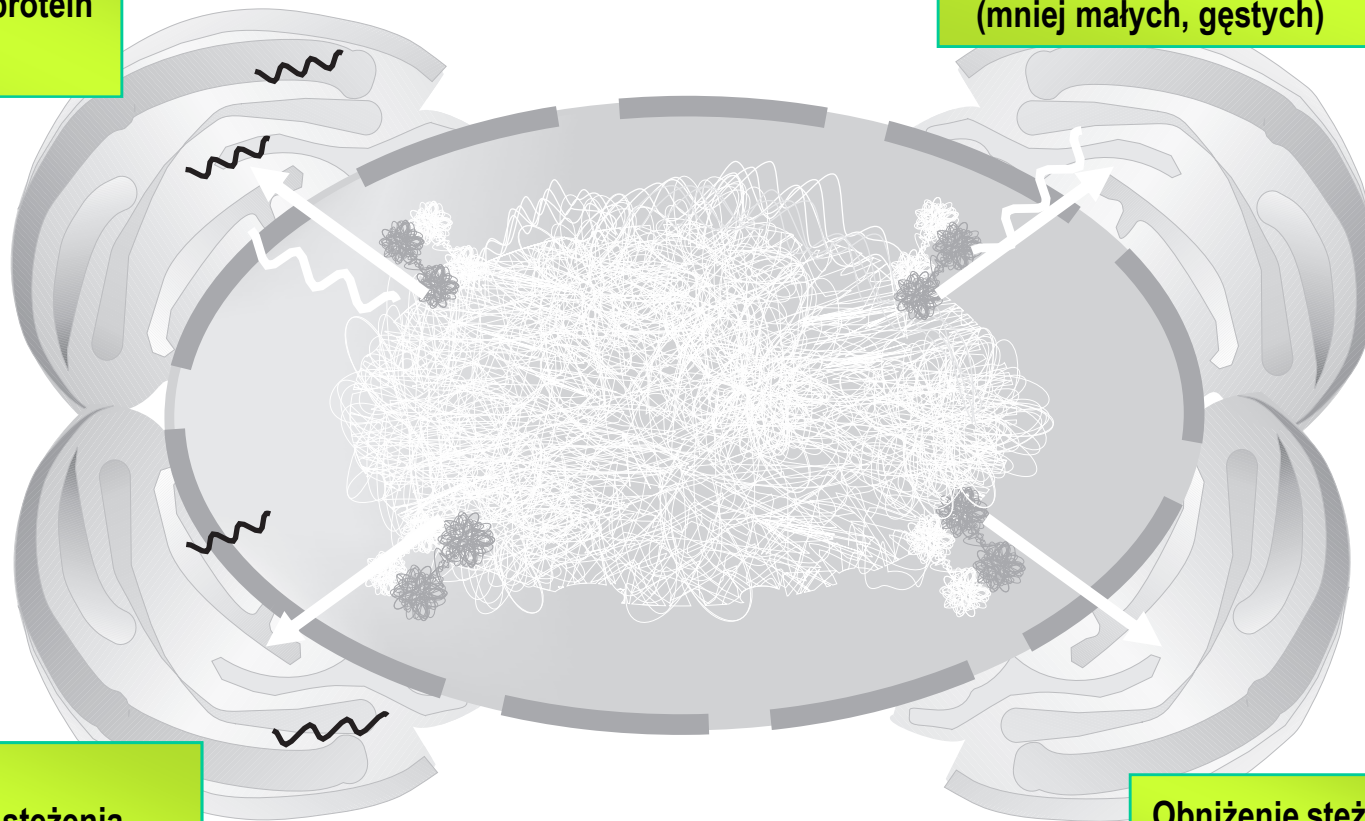
PPRE

Jądro

# RECEPTORY PPAR REGULUJĄ EKSPRESJĘ GENÓW ODPOWIEDZIALNYCH ZA METABOLIZM LIPIDÓW

Podwyższenie stężenia  
ochronnych lipoprotein  
HDL

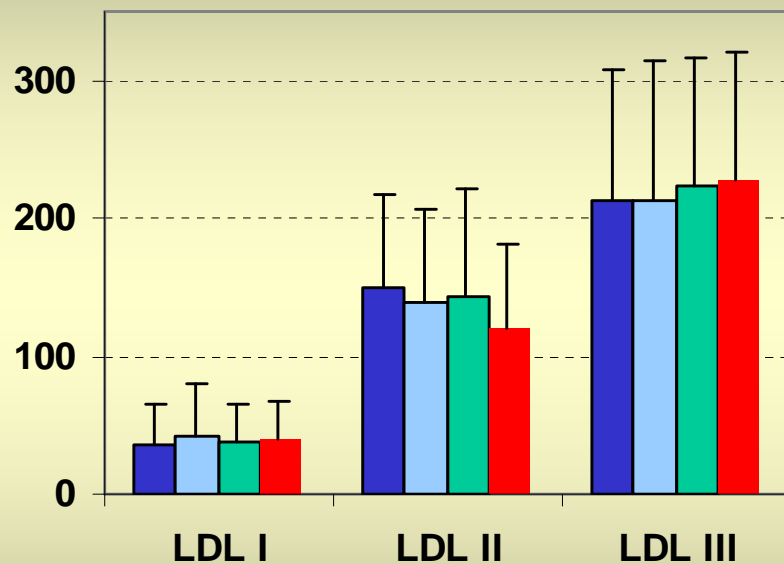
– Obniżenie stężenia całkowitego LDL  
– Zmiana struktury molekuł LDL  
(mniej małych, gęstych)



Obniżenie stężenia  
kwasów tłuszczowych

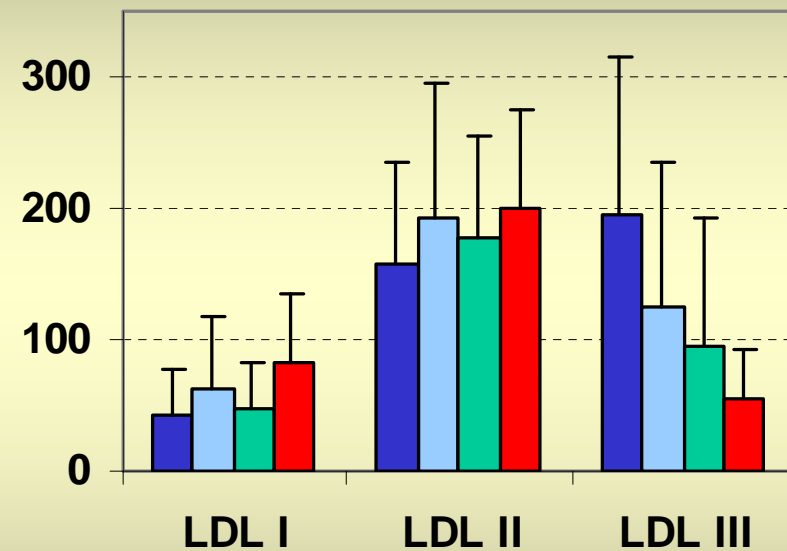
Obniżenie stężenia  
triglicerydów

# Fenofibrat w zależności od dawki obniża masę małych gęstych LDL



■ Placebo (n=28)    ■ 80 mg (n=24)

Wartości wyjściowe



■ 160 mg (n=16)    ■ 240 mg (n=18)

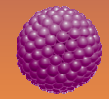
3 miesiące

LDL I = duże buoyant LDL; LDL II = pośrednie LDL; LDL III = małe gęste LDL

Średnie  $\pm$  SD (mg/dl) wyznaczone metodą ultrawiwrowania

# Wielkość molekuł LDL a parametry koronarograficzne

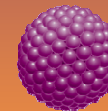
## 📖 WARTOŚCI (nm)



24,76

39,6 miesiąca

PLACEBO



25,07

## WZROST

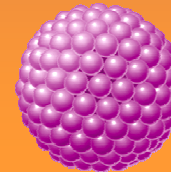
0,31 (NS)



24,69

39,6 miesiąca

FENOFIBRAT



25,66

0,98 (p<0,001)

## 📌 KORELACJE (r)

Parametr angiograficzny	FENOFIBRAT	PLACEBO
↓ średniego światła	- 0,21 *	0,00
↓ minimalnego światła	- 0,16 **	- 0,03
↑ % stenozy	- 0,20 **	0,08

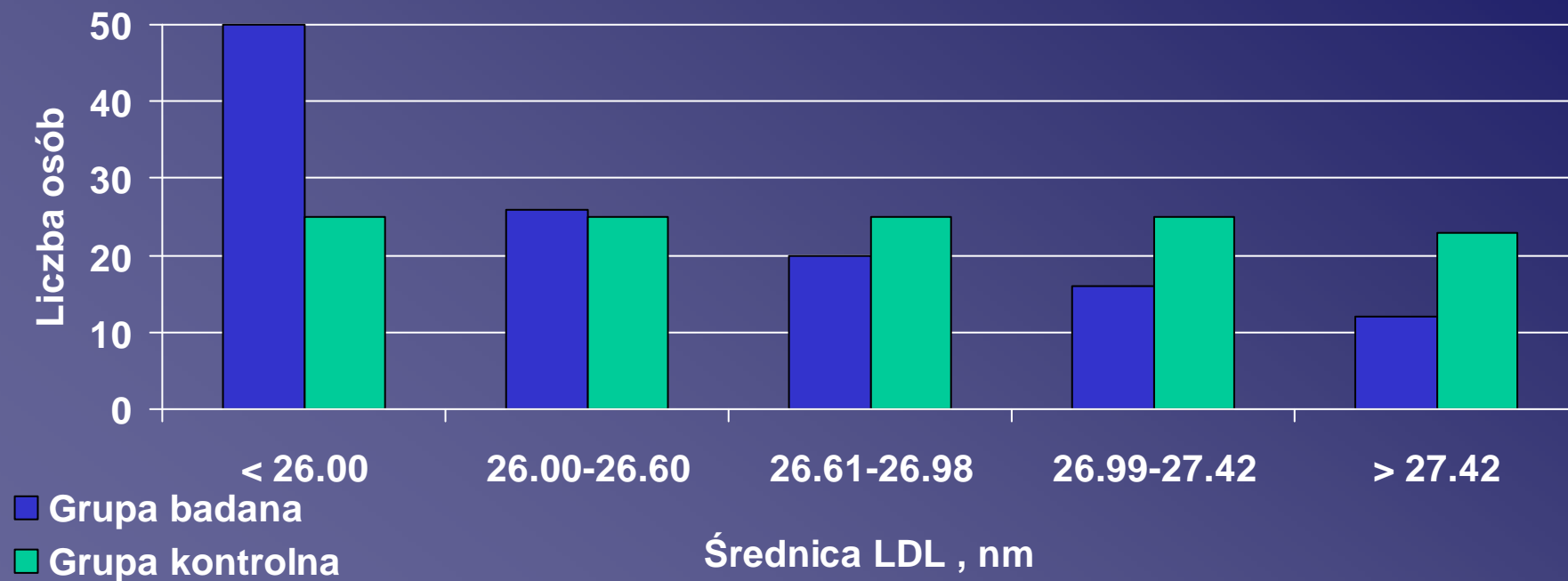
r – wsp.korelacji Pearsona \* p<0.05 ; \*\* p<0.01

Vakkilainen J., *Circulation* 2003



# Wielkość cząstek LDL jest związana z częstością incydentów CHD Stanford Five-City Project

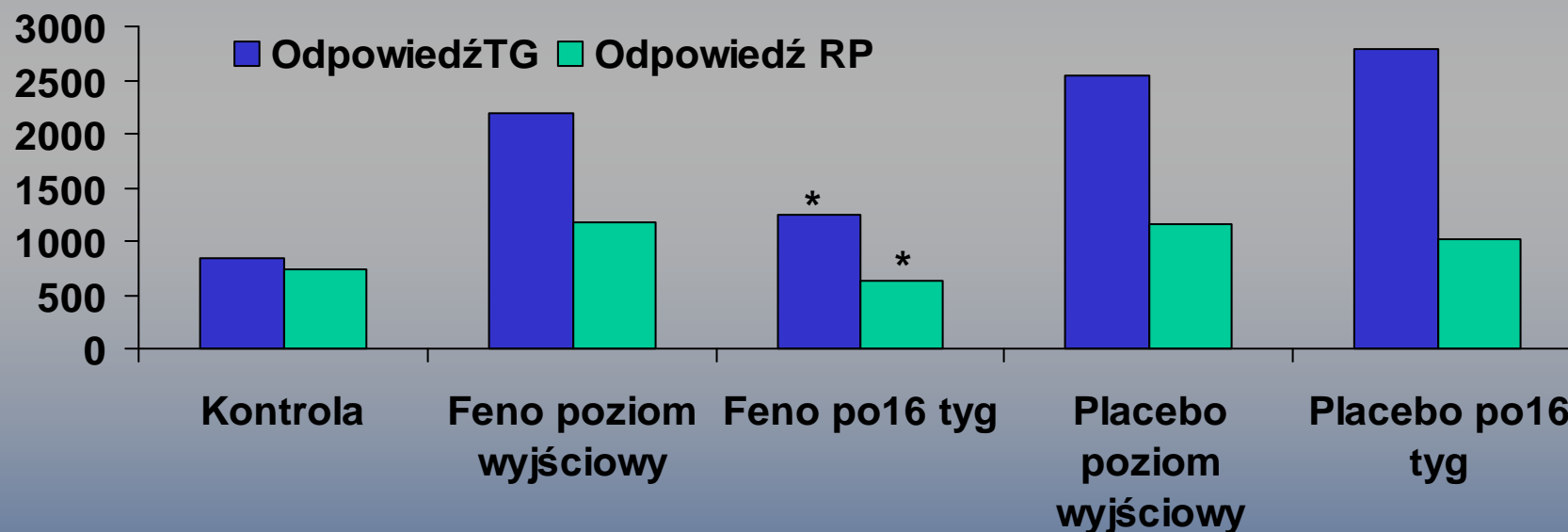
Średnica cząstek LDL



Rozmiar LDL pozostał istotny statystycznie ( $p < 0.001$ ) uwzględniając takie zmienne jak palenie, cholesterol nie-HDL, skurczowe ciśnienie krwi, TG, HDL, BMI.

# Fenofibrat normalizuje nasiloną odpowiedź lipidową na dawkę tłuszczu u pacjentów z typem 2 cukrzycy i optymalną kontrolą glikemii

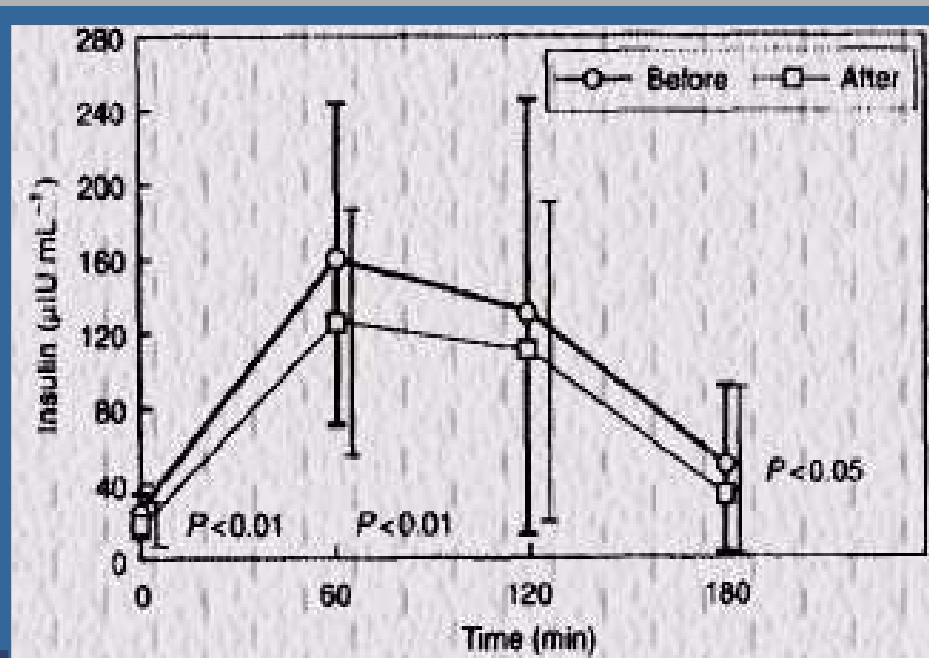
Krzywe odpowiedzi AUC dla TG i RP na doustne obciążenie tłuszczem u pacjentów randomizowanych do leczenia fenofibratem, grupy placebo lub kontroli bez cukrzycy



\*  $p < 0.001$  dla różnicy między fenofibratem po 16 tyg.a poziomem wyjściowym  
NS dla różnicy między fenofibratem po 16 tyg.a kontrolą

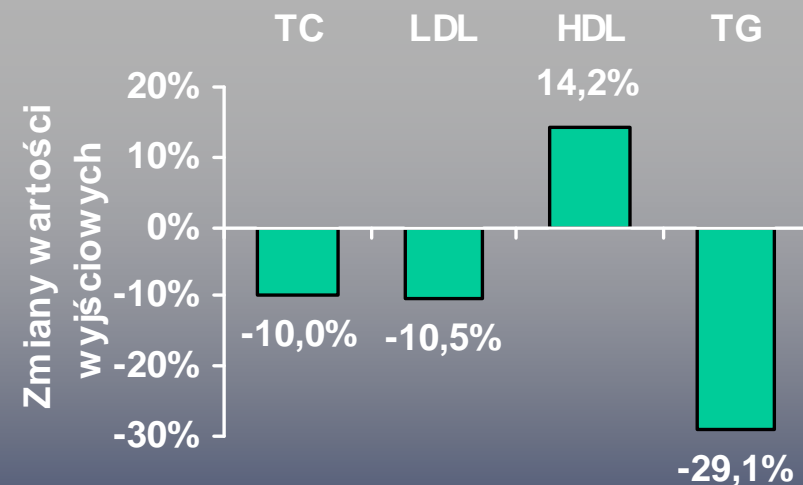
# Fenofibrat wpływa korzystnie na dyslipidemię oraz insulinowrażliwość u pacjentów z zespołem metabolicznym

- N = 37 leczonych przez 12 tyg w otwartej próbie klinicznej
- Pomiar poziomu insuliny w osoczu po doustnym obciążeniu glukozą



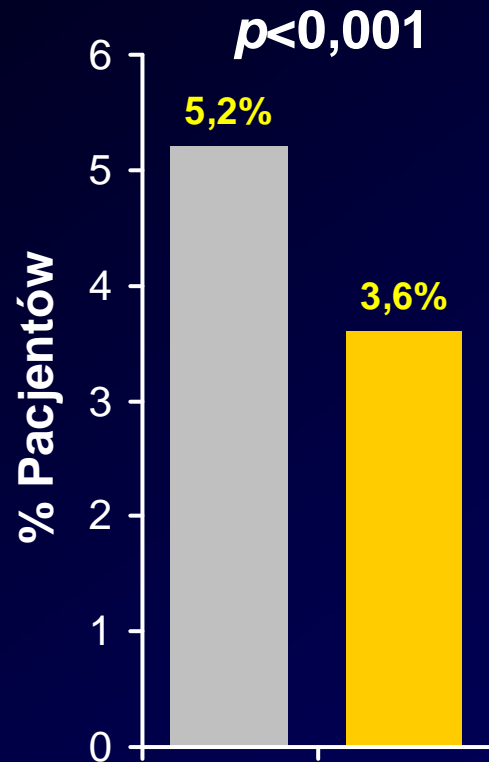
## • Wyjściowe poziomy lipidów:

- TC 7.14 mmol/l
- LDL 4.48 mmol/l
- HDL 1.15 mmol/l
- TG 4.01 mmol/l



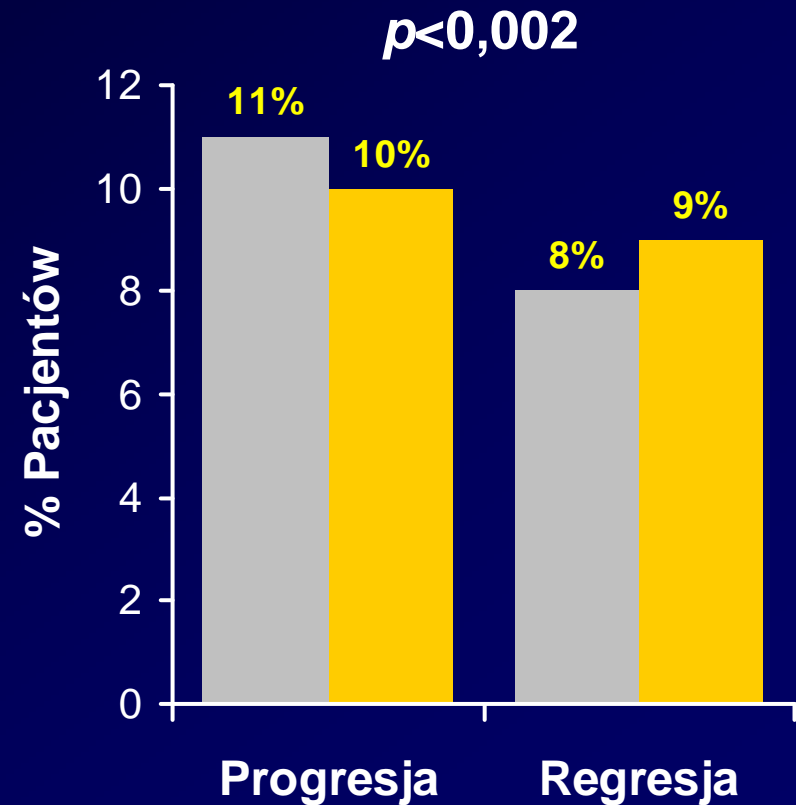
# Mikroangiopatia

## Laseroterapia retinopatii



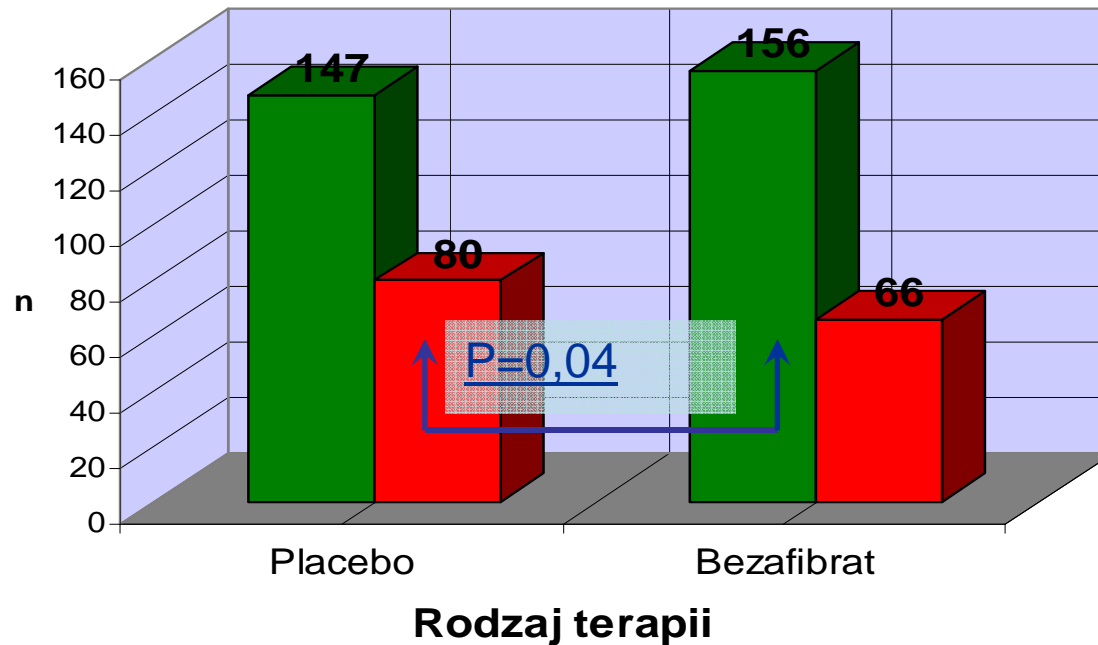
■ Placebo ■ Fenofibrat

## Progresja albuminurii



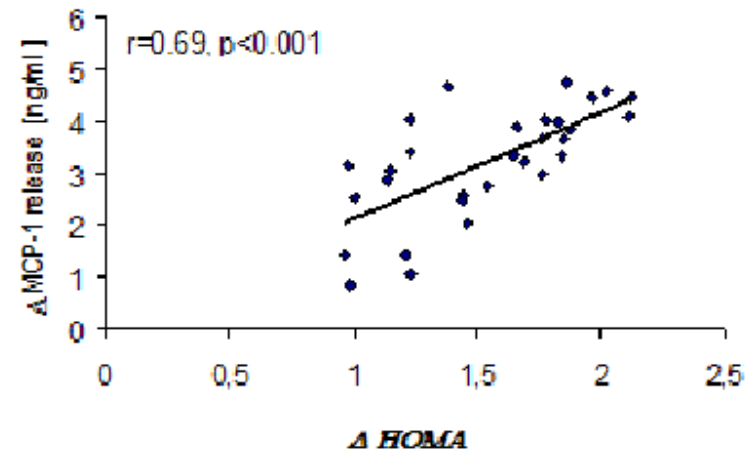
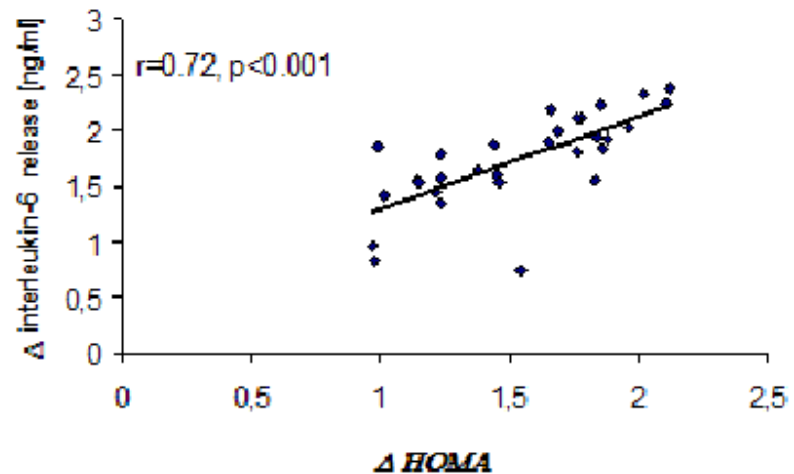
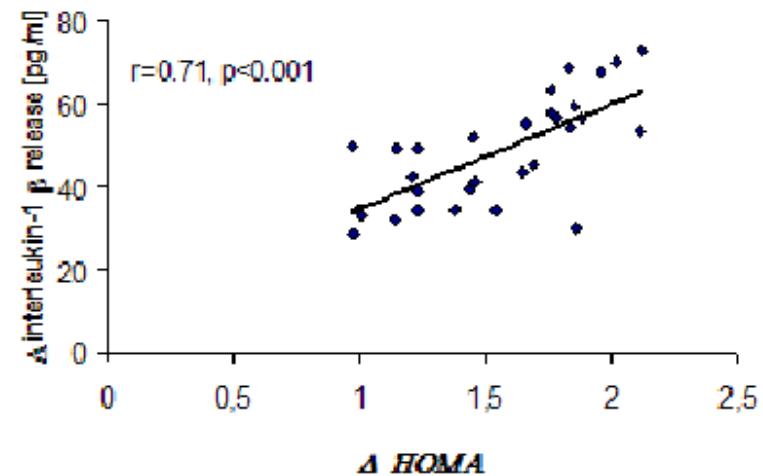
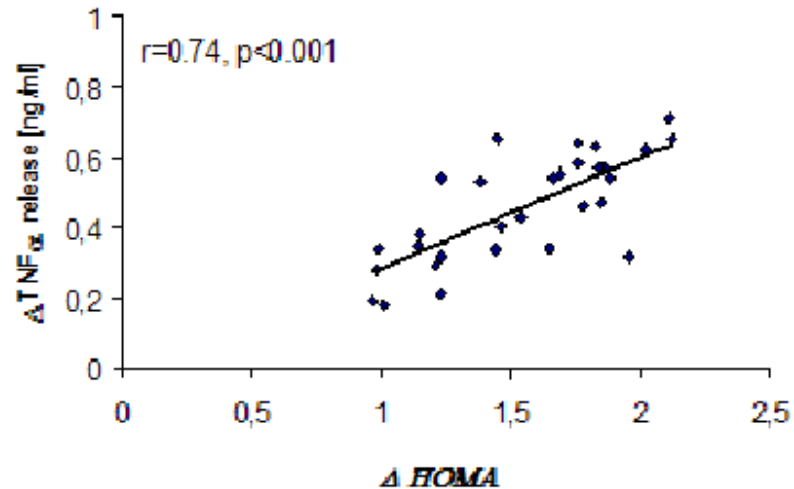
# Wpływ fibratów na występowanie cukrzycy

Częstość noworozpoznanej cukrzycy w grupach terapeutycznych



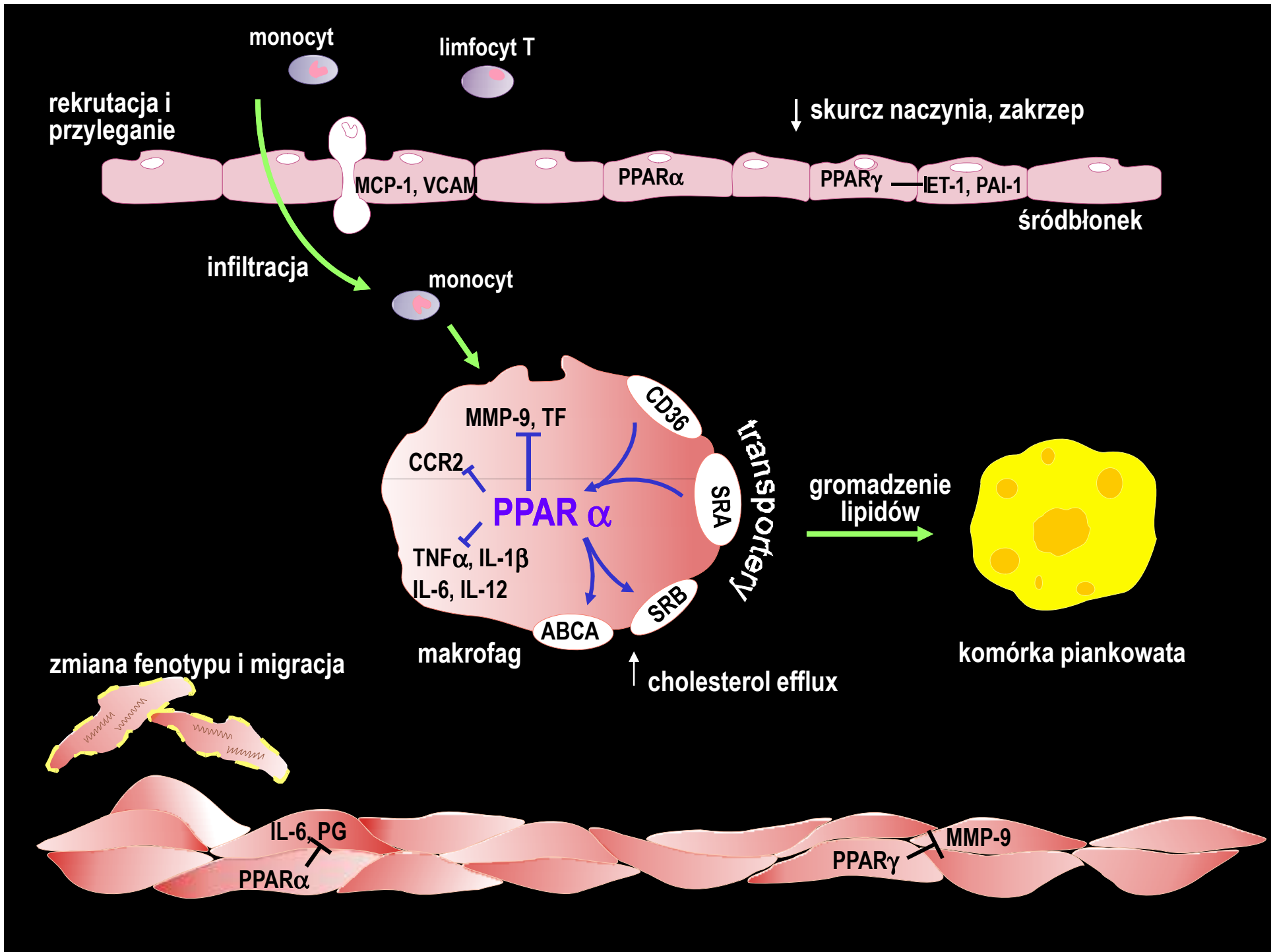
■ Liczebność całej grupy ■ Przypadki noworozpoznanej cukrzycy

## Relationship between changes in HOMA index and changes in monocyte cytokine release in patients with impaired glucose tolerance treated with fenofibrate

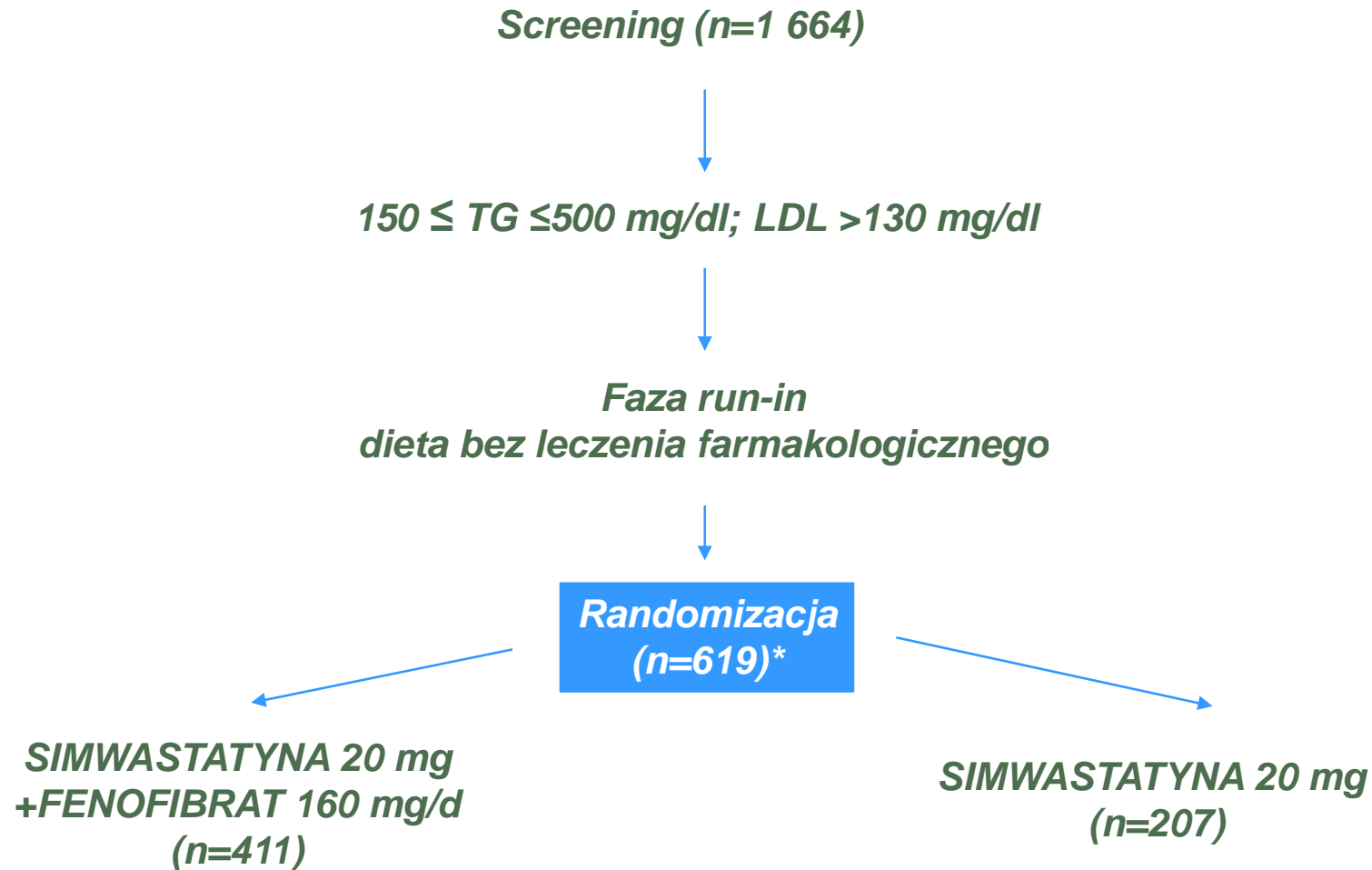


The lines shows the predicted regression line.

Fasting plasma glucose and insulin levels were used to calculate the homeostatic model assesment (HOMA) index [ fasting serum glucose (mmol/lxfsting insulin level ( $\mu$ U/ml)/22.5]



# SAFARI – protokół badania

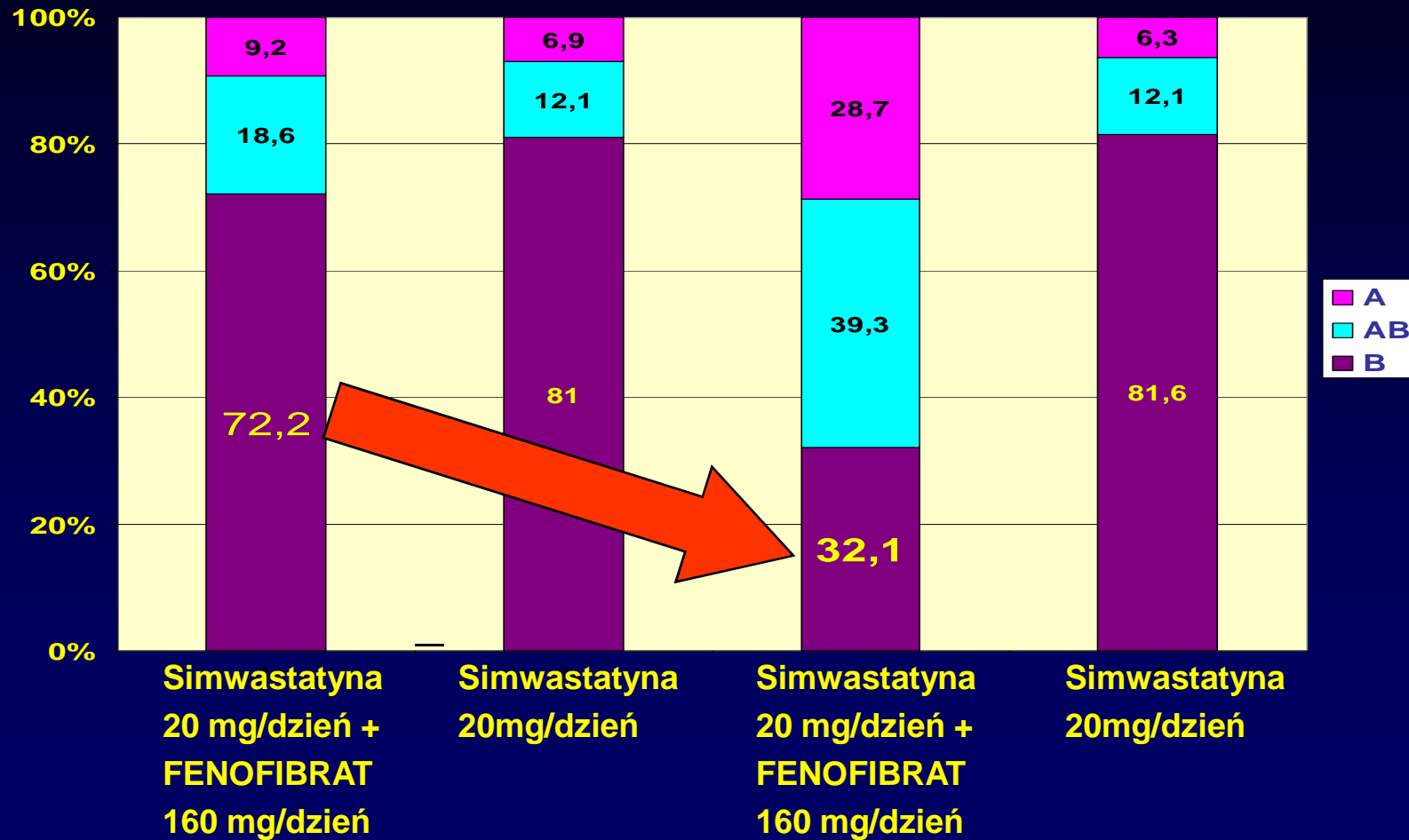


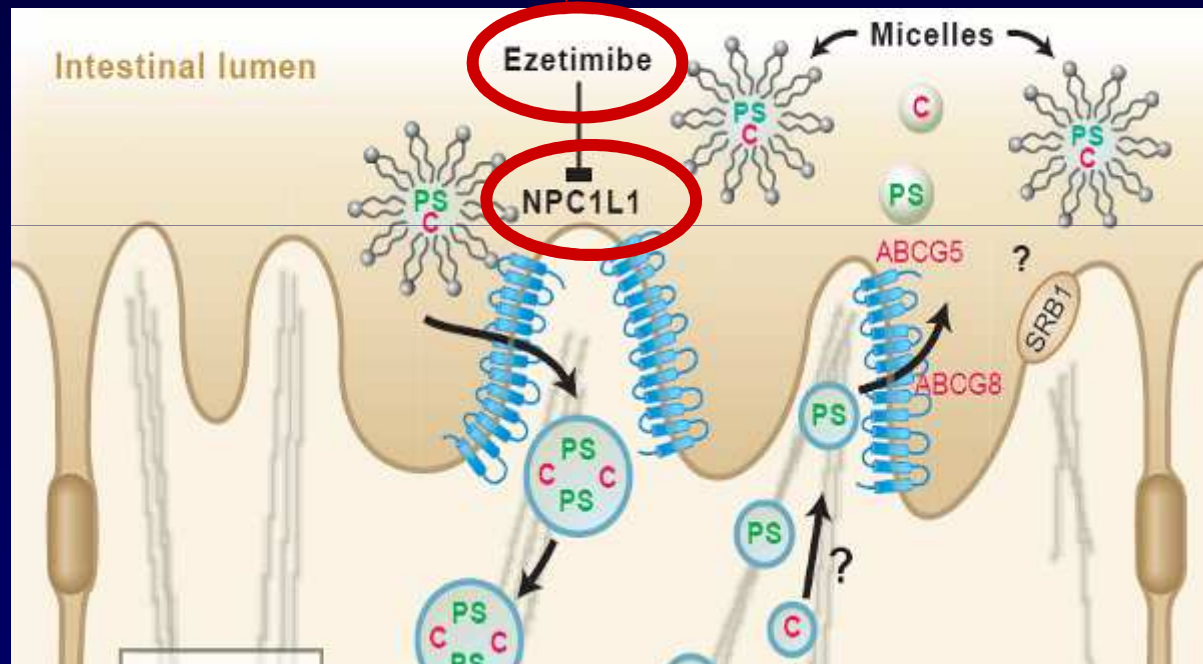
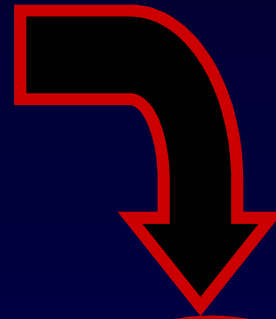
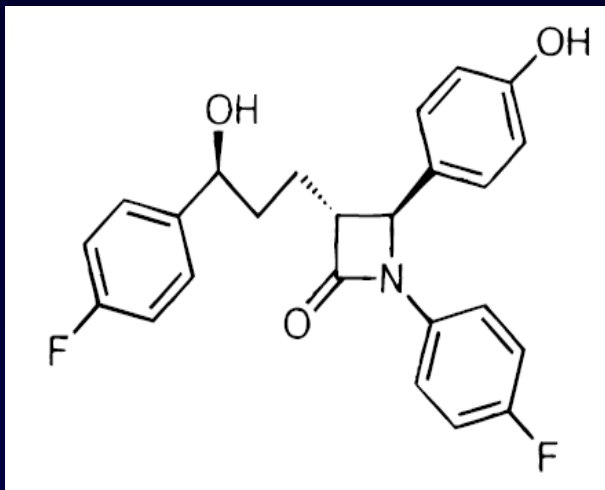


**ZMIANY SUBFRAKCJI LDL  
W PORÓWNANIU DO WARTOŚCI WYJŚCIOWYCH**

**POZIOM WYJŚCIOWY**

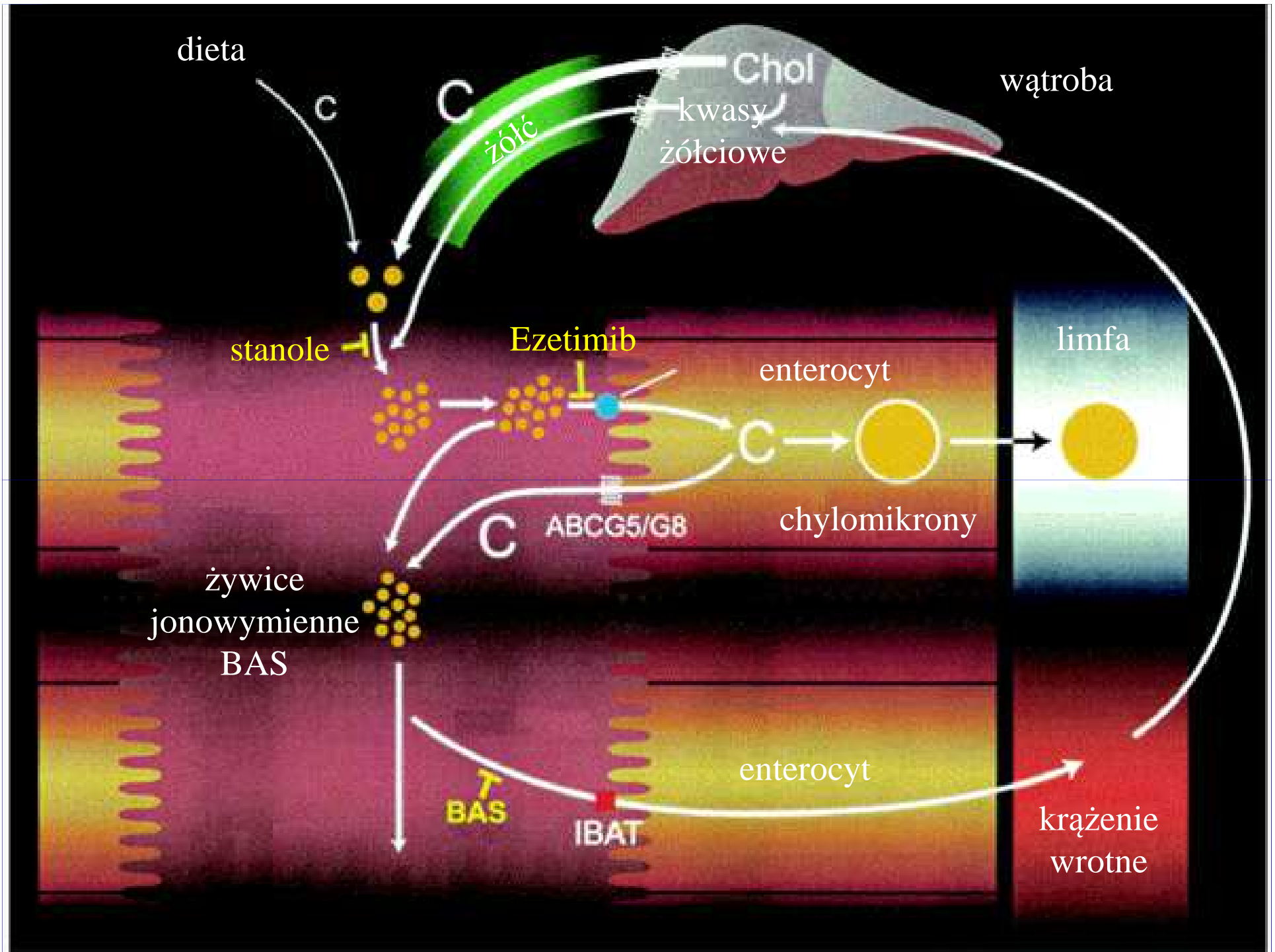
**12 TYDZIEŃ**





*Science*, 303, 1149, 2004

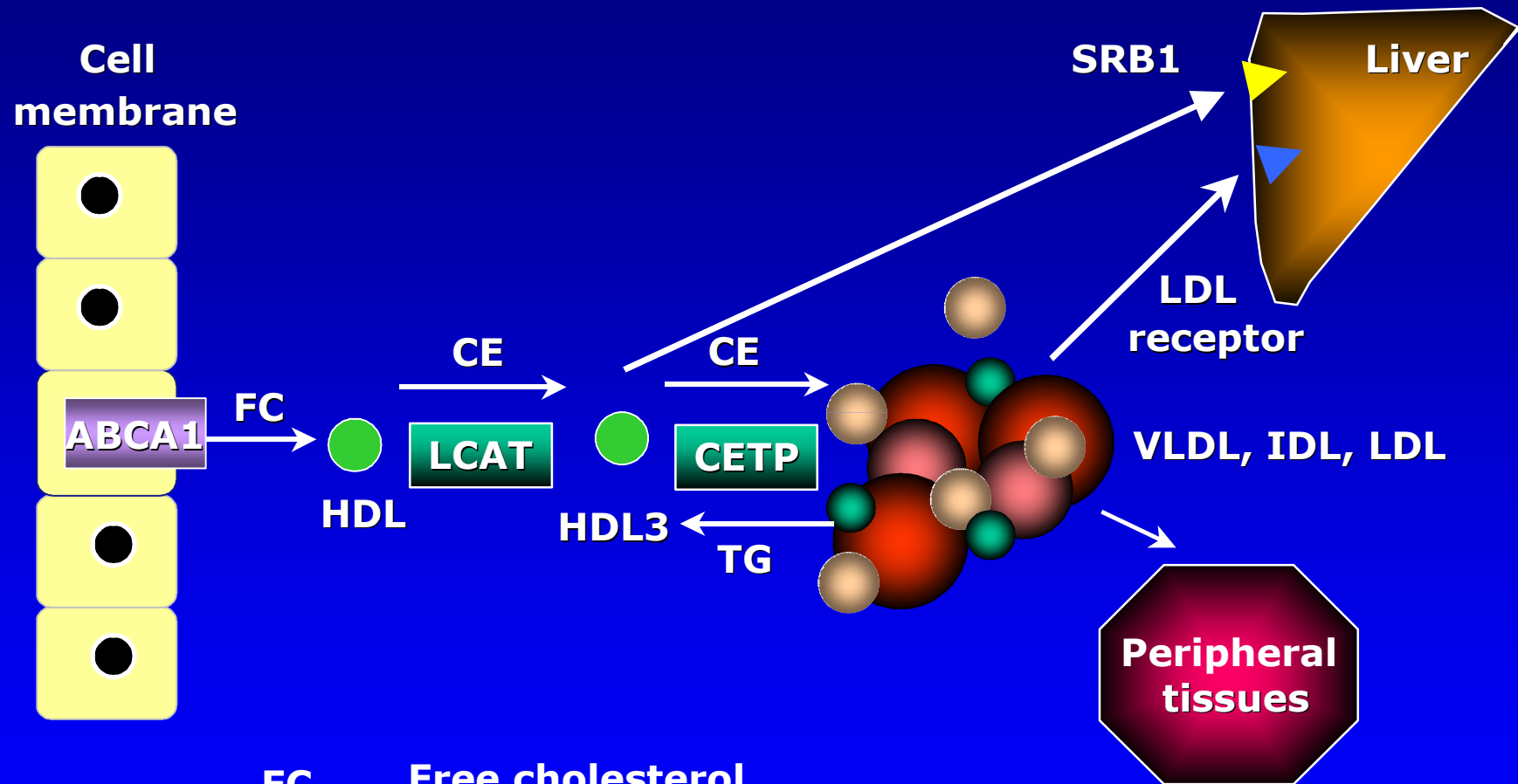
The target of ezetimibe is Niemann–Pick  
C1-Like 1 (NPC1L1) *PNAS* 102, 8132, 2005



# Torcetrapib

- ❖ Zwiększa stężenie HDL-cholesterolu
- ❖ zwiększa stężenie Apo A-1
- ❖ zmniejsza stężenia LDL-cholesterolu
- ❖ zmniejsza stężenia apolipoproteiny B
- ❖ zmniejsza stężenia triglicerydów
- ❖ zmienia redystrybucję cholesterolu pomiędzy podgrupami zarówno LDL, jak i HDL, ze zmniejszeniem aterogennych małych, gęstych cząsteczek na korzyść cząsteczek dużych

# Reverse Cholesterol Transport



- FC** Free cholesterol
- TG** Triglycerides
- CE** Cholesteryl esters
- LCAT** Lecithin cholesterol acyltransferase
- CETP** Cholesteryl ester transfer protein

## Porównanie działania statyn i fibratów

Efekt	Statyny	Fibraty
↓ LDL	+++	+
↓ lipoprotein bogatych w TG	+	+++
↑ HDL	+	++
↓ lipemii popokarmowej	+/-	++
poprawa profilu podfrakcji LDL	+/-	++
zapobieganie oksydacji lipoprotein	++	+/-
działanie plejotropowe	+++	+

Kompleksowe podejście do leczenia zaburzeń lipidowych jest zalecane przez obowiązujące wytyczne

- **Wytyczne zalecają dodanie fibratu do statyny w przypadku utrzymującego się pomimo leczenia statyną podwyższonego stężenia trójglicerydów i niskiego stężenia HDL-C**

#### ESC/EAS 2011<sup>1</sup>

Wyniki badań klinicznych wskazują, że połączenie terapii **statyną z fibratem, w szczególności z fenofibratem**, bezafibratem lub ciprofibratem skutkuje silniejszą redukcją stężenia cholesterolu LDL, stężenia trójglicerydów i silniejszym zwiększeniem stężenia HDL-C niż obserwowane w monoterapii prowadzonej statyną lub fibratem.

#### PTD 2014<sup>2</sup>

W podgrupie chorych na cukrzycę typu 2 charakteryzujących się stężeniem trójglicerydów > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) i stężeniem HDL-C < 0,88 mmol/l (< 34 mg/dl) leczonych statynami, **dołączenie fibratu wiąże się z dodatkową redukcją incydentów sercowo-naczyniowych.**

#### ESC/EASD 2014<sup>3</sup>

U chorych na cukrzycę typu 2 **aterogenna dyslipidemia jest niezależnym** czynnikiem predykcyjnym ryzyka sercowo-naczyniowego, naczyniowego, silniejszym niż izolowana hipertriglicydemia lub niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL. W zaplanowanej wcześniej analizie podgrupy chorych, u których stężenie triglicerydów wynosiło > 2,3 mmol/l (> 204 mg/dl), a stężenie HDL-C < 0,9 mmol/l (< 34 mg/dl), **ryzyko sercowo-naczyniowe zmniejszyło się o 31%** u osób przyjmujących **fenofibrat** i simwastatynę.

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, Eur Heart J 2011; 32:1769-1818.

2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2014, Diabetologia Kliniczna 2014

3. Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu, przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego opracowane we współpracy z EASD. Kardiologia Polska 2013;71,supl.XI: S 319-S 394