

# Ryzyko rezydualne w schorzeniach sercowo-naczyniowych

## *The residual risk in cardiovascular diseases*

Danuta Czarnecka, Łukasz Klima

### Streszczenie

Zaburzenia gospodarki lipidowej, obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i palenia tytoniu, są uznawane za jeden z najistotniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Obniżenie stężenia frakcji LDL cholesterolu do zalecanych przez towarzystwa kardiologiczne powoduje znamienne obniżenie ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pacjenci są jednak ciągle narażeni na pozostające ryzyko resztkowe. Dyslipidemię aterogenną, która jest związana z występowaniem ryzyka resztkowego, stwierdza się znamienne częściej u osób z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Terapia statynami nie wpływa wystarczająco na ryzyko związane z podwyższonymi stężeniami triglicerydów i obniżonymi stężeniami frakcji HDL cholesterolu, a powstała międzynarodowa inicjatywa Residual Risk Initiative (R3i) postawiła sobie za zadanie redukcję ryzyka resztkowego poprzez prowadzenie oraz analizę dostępnych badań naukowych i rekomendowanie płynących z nich zaleceń.

**Słowa kluczowe:** ryzyko rezydualne, dyslipidemia aterogenna, cukrzyca, czynniki ryzyka, choroby sercowo-naczyniowe.

### Abstract

Dyslipidaemia, beside hypertension, diabetes and smoking, is recognized as one of the most important risk factors of cardiovascular diseases. Lowering of LDL cholesterol to the level recommended by societies of cardiology leads to significant reduction of major cardiovascular events. Nevertheless, patients are still exposed to remaining residual risk. Atherogenic dyslipidaemia, which is connected with residual risk, can be found significantly more often among diabetic patients and those with metabolic syndrome. Therapy with statins does not influence the risk connected with elevated triglycerides and lowered HDL cholesterol sufficiently, and a newly created international enterprise named the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) aims to reduce residual risk by conducting clinical trials and analyzing available data, then recommending guidelines.

**Key words:** residual risk, atherogenic dyslipidaemia, diabetes mellitus, risk factors, cardiovascular diseases.

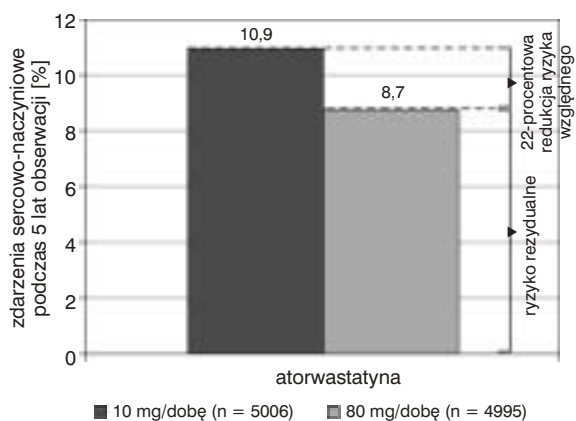
### Wstęp

W XXI w. mamy do czynienia z epidemią otyłości i zespołu metabolicznego. Choroby te, obok nadciśnienia tętniczego, stanowią najistotniejsze czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Stabilna dusznica bolesna występuje u 20–40/100 000 osób w populacji ogólnej. Co roku w Polsce ponad 100 000 pacjentów jest hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW) bez uniesienia odcinka ST i ponad 50 000 z rozpoznaniem STEMI. Jedno z najbardziej aktualnych badań epidemiologicznych WOBASZ szacuje, że nadciśnienie tętnicze występuje u 36% dorosłych Polaków [1–7]. Na tak duże rozpowszechnienie chorób sercowo-naczyniowych wpływa styl życia współczesnego człowieka. Pomimo metod leczenia zgodnych z obowiązującymi standardami i pozwalających osiągnąć docelowe wartości frakcji LDL cholesterolu ryzyko powikłań mikronaczyniowych i makronaczyniowych, szczególnie u osób z cukrzycą i zespołem metabolicznym, jest nie do zaakceptowania duże. Ma to związek ze szczególnie często występującą u tych chorych dyslipidemią aterogenną [8, 9]. Działania profilaktyczne poświęcają mniej uwagi szczytkowemu ryzyku, któ-

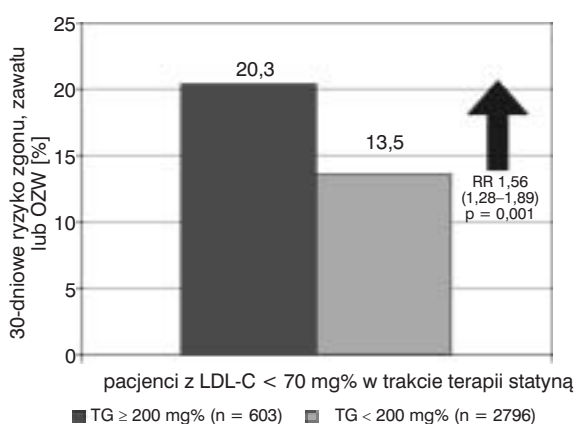
re pozostaje pomimo osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL i na które ciągle narażeni są chorzy. Ryzyko to nazwano ryzykiem rezydualnym. Stało się ono celem działań w ramach programu *Residual Risk Reduction Initiative* ([www.r3i.org](http://www.r3i.org)) [10, 11]. Jak wspomniano wcześniej, ze szczytkowym ryzykiem powikłań makronaczyniowych (zawał serca, udar) oraz mikronaczyniowych (retinopatia, nefropatia, neuropatia) szczególnie związana jest dyslipidemia aterogenna, a więc takie zaburzenie gospodarki lipidowej, które charakteryzuje się zwiększonym stężeniem triglicerydów (TG), zmniejszonym stężeniem frakcji HDL cholesterolu oraz obecnością nieprawidłowych cząsteczek LDL (tzw. małych gęstych LDL). W takiej sytuacji skupienie się jedynie na zmniejszeniu stężenia frakcji LDL cholesterolu nie wpływa na ryzyko rezydualne związane z małym stężeniem frakcji HDL cholesterolu i dużymi stężeniami TG.

### Ryzyko rezydualne a powikłania mikroangiopatyczne

Udowodniono związek między retinopatią, nefropatią i neuropatią a ryzykiem rezydualnym. U pacjentów z dyslipidemią aterogenną występuje większe ryzyko rozwoju

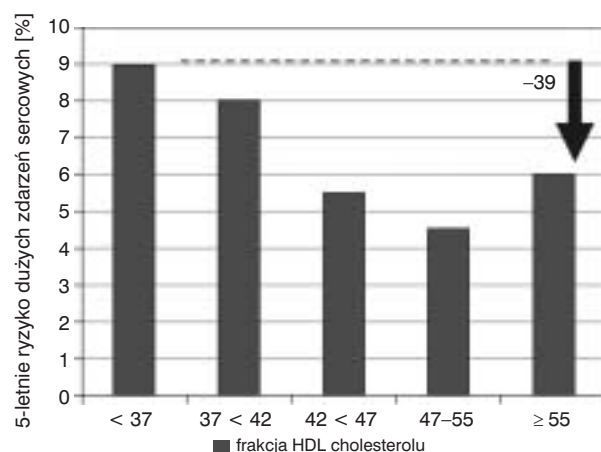


Ryc. 1. Badanie TNT, wpływ leczenia atorwastatyną 80 mg vs 10 mg na zdarzenia sercowo-naczyniowe



Ryc. 2. Badanie PROVE IT-TIMI 22: u pacjentów z prawidłowym stężeniem frakcji LDL cholesterolu i prawidłowym stężeniem TG osiągnięto redukcję ryzyka zgonu, zawału lub OZW o 56%

TG – triglicerydy; OZW – ostry zespół wieńcowy



liczba zdarzeń	57	50	34	34	35
liczba pacjentów	473	525	550	569	544

hazard ratio (95% CI) versus Q1

Q2 – 0,85 (0,57–1,25)

Q4 – 0,55 (0,36–0,86)

Q3 – 0,57 (0,36–0,88)

Q5 – 0,61 (0,38–0,97)

Ryc. 3. Badanie TNT: pacjenci z małym stężeniem frakcji LDL cholesterolu (< 70 mg/dl, czyli < 1,8 mmol/l) i dużym stężeniem frakcji HDL cholesterolu mają o 39% mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych niż pacjenci z małym stężeniem frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu < 70 mg/dl

makulopatii, a duże stężenie TG i małe frakcji HDL cholesterolu są czynnikami ryzyka rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej [12–14]. Udowodniono także związek dyslipidemii aterogennej z albuminurią i nefropatią cukrzycową [12, 15, 16]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazano, że duże stężenie TG wpływa niezależnie na rozwój mikroalbuminurii i makroalbuminurii [17]. Nie ma przekonujących dowodów, że terapia statynami wpływa korzystnie na redukcję występowania retinopatii i neuropatii [18]. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że w grupie pacjentów, w której udało się osiągnąć ciśnienie tętnicze < 150/85 mm Hg, utrata widzenia została zredukowana o 47% w stosunku do grupy kontrolnej ( $p = 0,0004$ ), przy czym terapia hipotensyjna nie miała tu wpływu na rozwój neuropatii i nefropatii [19]. Wydawało się więc, że intensywna terapia hipotensyjna może być kolejnym celem terapeutycznym. Zapał badaczy ostudziły jednak wyniki badania ADVANCE, które wykazało, że intensywna terapia hipotensyjna nie ma istotnego wpływu na ryzyko powikłań mikroangiopatycznych [20]. W jednym z ostatnich badań dotyczących blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron przy użyciu kandesartanu badacze wykazali, że u osób z cukrzycą typu 2 nie wpływa ona na rozwój retinopatii [21]. Badanie *Treating to New Targets* (TNT), podobnie jak doniesienia Sandhau i wsp. oraz Tonneliego i wsp., pozwalają stwierdzić, że terapia statynami zmniejsza progresję przewlekłej choroby nerek i korzystnie wpływa na albuminurię [22–24]. Cytowane już wcześniej badanie UKPDS umożliwiło badaczom wysnuć kolejny wniosek dotyczący powikłań mikronaczyniowych: zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) o każdy 1% wiązało się ze zmniejszeniem o 37% wystąpienia punktów końcowych badania związanych z powikłaniami mikronaczyniowymi, udowadniając znaczącą rolę optymalnego leczenia hipoglikemizującego [25]. Nieco w opozycji do tych wyników stoi nowsze badanie ADVANCE. W ramieniu tego badania dotyczącym intensywnej terapii hipoglikemizującej ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) poza 21-procentowym zmniejszeniem częstości nefropatii nie zaobserwowano istotnego wpływu na retinopatię [26]. Innym powikłaniem mikroangiopatycznym są uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Neuropatii obwodowej często towarzyszy rozwój stopy cukrzycowej, powikłania niezwykle trudnego i kosztownego w leczeniu, niejednokrotnie kończącego się amputacją. Udowodniono, że małe stężenie frakcji HDL cholesterolu i zwiększone stężenie TG na czczo są związane z neuropatią obwodową, co podkreśla ogromną rolę dobrej kontroli profilu lipidowego u tych chorych [27].

### Ryzyko rezydualne a powikłania makroangiopatyczne

Terapia statynami jest związana z 19-procentowym zmniejszeniem śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca, przy czym zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu o 1,1 mmol/l redukuje ryzyko dużego

incydentu wieńcowego (MACE) aż o 23% [28]. Badanie (TNT) ( $n = 10\,001$ ), w którym oceniano wpływ terapii zwiększonymi dawkami statyny (80 mg *vs* 10 mg atorwastatyny) u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową na ryzyko dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca niezakończony zgonem, zgon z powodu choroby wieńcowej, udar mózgu lub resuscytacja z powodu niewydolności krążenia), wykazało, że zwiększenie dawki statyny, mimo istotnego zmniejszenia stężenia frakcji LDL cholesterolu, redukowało względne ryzyko sercowo-naczyniowe tylko o 22% (ryc. 1.) [29].

Związek dyslipidemii aterogennej z ryzykiem rezydualnym incydentów sercowo-naczyniowych wykazano również w takich badaniach, jak *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT – TIMI 22) czy *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM). Miller i wsp. wykazali, że u pacjentów po przebytych OZW i osiągnięciu stężenia frakcji LDL cholesterolu  $< 70$  mg% ryzyko zgonu, zawału lub nawrotu OZW w ciągu 30 dni jest o 56% mniejsze, jeśli stężenie TG  $< 200$  mg%, co czyni z triglicerydów drugorzędowy cel terapeutyczny po osiągnięciu małych stężeń frakcji LDL cholesterolu (ryc. 2.) [30].

W niemieckim badaniu PROCAM udowodniono z kolei niezależną od frakcji LDL cholesterolu odwrotną korelację między zapadalnością i śmiertelnością z powodu choroby wieńcowej a stężeniem frakcji HDL cholesterolu [31]. Do momentu opublikowania subanalizy badania TNT trwały dyskusje, czy w sytuacji osiągnięcia dostatecznie małych stężeń frakcji LDL cholesterolu stężenie frakcji HDL cholesterolu ma jeszcze znaczenie. Barter i wsp. ucięli spekulacje, pokazując, że nawet w sytuacji osiągnięcia stężenia frakcji LDL cholesterolu  $< 70$  mg% (1,8 mmol/l) HDL cholesterol istotnie wpływał na ryzyko incydentów makro-naczyniowych, zwiększając istotnie 5-letnie ryzyko nawet o 39%, gdy HDL cholesterol  $< 37$  mg% (0,96 mmol/l) (ryc. 3.) [32]. Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologów/Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (American Diabetes Association i American College of Cardiology – ADA/ACC) w ostatnich swoich zaleceniach dotyczących dyslipidemii za czynnik ryzyka rezydualnego uznają dodatkowo cząsteczki apolipoproteiny B (apoB). Wspomniane zalecenie wynika z faktu, że u osób z cukrzycą, otyłością lub zespołem metabolicznym przy prawidłowych lub nieznacznie zwiększonych stężeniach frakcji LDL cholesterolu obserwuje się zwiększone stężenie apoB. Każda cząsteczka lipoprotein bardzo małej gęstości (*very low density* – VLDL) i frakcji LDL cholesterolu zawiera apoB, a zatem wspomniane białko jest lepszym predyktorem ryzyka chorób serca i naczyń.

## Leczenie

Skuteczna walka z ryzykiem rezydualnym powinna zakładać zarówno modyfikację stylu życia – zwłaszcza walkę z nadwagą i otyłością, szczególnie brzuszna, zaprzestanie palenia tytoniu i unikanie palenia biernego – jak i farmakoterapię. Skuteczną formą terapii otyłości jest prawidłowa

dieta oraz aktywność fizyczna. W niniejszym artykule nie omówiono metod nefarmakologicznych. Warto wspomnieć tylko, że zdrowa dieta, zastąpienie tłuszczów zwierzęcych wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, korzystnie wpływa na zaburzenia gospodarki lipidowej oraz na ciśnienie tętnicze nawet u pacjentów bez redukcji masy ciała [33]. Korzystny wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (N-PUFA) na redukcję czynników ryzyka chorób serca i naczyń oraz zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych potwierdzono w wielu badaniach z randomizacją [34, 39]. Podobnie, wiele badań sugeruje pozytywny wpływ regularnego wysiłku fizycznego na profil lipidowy, włączając w to zwiększenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zmniejszenie stężenia TG nawet bez redukcji masy ciała; zwiększa on ponadto insulinowrażliwość i polepsza kontrolę glikemii [40–43]. Z doniesień epidemiologicznych wynika, że aktywność fizyczna może redukować ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 u prawie 50% badanych [44–45]. W świetle przedstawionych wyników i mając na uwadze zasady *Evidence Based Medicine* – celem redukcji ryzyka rezydualnego – słuszne wydaje się takie podejście terapeutyczne, którym objęte zostaną wszystkie frakcje lipidowe, a do terapii statyn dołączone inne środki modyfikujące zaburzenia w gospodarce lipidowej. Zmiana stylu życia, choć konieczna, często nie jest wprowadzana przez pacjentów w życie, a zalecenia nie są przestrzegane. Niezbędna jest zatem farmakoterapia.

Kamieniem milowym w terapii dyslipidemii, profilaktyki pierwotnej i wtórnej były i są statyny, czyli leki hamujące enzym reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA) i tym samym syntezę cholesterolu. Z dostępnych środków terapeutycznych, poza zaleceniami dietetycznymi i zmianą stylu życia, obecnie dysponujemy jeszcze lekami z grupy inhibitorów wchłaniania cholesterolu z jelit (ezetymib), agonistów receptora PPAR- $\alpha$  (fibraty), niacyną, kwasami omega-3 czy innowacyjnymi terapiami, które są nadzieją na przyszłość, jak terapia agonistami PPAR  $\beta/\delta$  czy selektywnymi antagonistami receptora endokannabinoidowego typu 1.

Z danych klinicznych z badań nad fibratami wynika, że zmniejszają one stężenie TG o 30–50% i zwiększają stężenie HDL cholesterolu o 5–15% [46, 47], wpływając jednocześnie korzystnie na inne parametry lipidowe, jak ApoCIII (zmniejszenie stężenia o 17–35%) [48, 49] i cholesterol frakcji LDL (zmniejszenie stężenia o 17–22% w monoterapii i o 31% w skojarzeniu ze statyną) [50–52]. Konieczne jest jednak przeprowadzenie większej liczby badań z twardymi punktami końcowymi. Niewątpliwie kończące się w tym roku badanie *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) pomoże w zdefiniowaniu celów podwójnej terapii hipolipemizującej i dostarczy danych o bezpieczeństwie takiej terapii. W trzech dużych, prospektywnych badaniach: *Helsinki Heart Study* (HHS), *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) oraz *Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT), oceniano zmniejszenie

szenie się ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia fibratem. Terapia gemfibrozolem (HHS i VA-HIT) wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, czemu jednak zaprzeczają wyniki badania z benzofibratem (BIP), które nie wykazało istotnej statystycznie różnicy zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie badanej i kontrolnej [53–56]. Dowodów na korzyści w profilaktyce mikroangiopatii płynące ze stosowania fibratów dostarczyło badanie *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) (n = 9795). U osób z cukrzycą typu 2 i dobrą kontrolą glikemii oraz ciśnienia tętniczego, którzy byli leczeni dodatkowo fenofibratem, po 5 latach obserwacji konieczność laseroterapii z powodu retinopatii cukrzycowej była mniejsza o 31%, progresja albuminurii mniejsza o 15%, a liczba amputacji kończyny dolnej istotnie mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną.

Osobnym tematem zasługującym na uwagę są działania uboczne, a szczególnie obawa przed zwiększeniem częstości przypadków rhabdomiolizy podczas skojarzonej terapii statyny z fibratem. Jones i Davidson zauważyli, że połączenie statyny i fenofibratu wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem rhabdomiolizy niż statyny z gemfibrozilem. Ogółem w badaniu odnotowano 16 przypadków rhabdomiolizy u pacjentów leczonych statyną i fenofibratem, przy czym 14 z nich wystąpiło w terapii z użyciem ceriwastatyny, wycofanej z użycia w 2001 r. właśnie z uwagi na działania uboczne [57].

Niacyna jest kolejnym preparatem, który korzystnie wpływa na profil lipidowy. Zwiększa ona stężenie frakcji HDL cholesterolu o 20–25% [58–59], zmniejsza stężenie frakcji LDL cholesterolu o 10–15% i TG o 15–25% [58–62], ma zatem szczególne znaczenie w terapii dyslipidemii aterogennej i zmniejszeniu ryzyka rezydualnego. Stosowanie niacyny wiąże się z uderzeniami gorąca (częsta przyczyna przerwania terapii), zmniejszeniem insulino-wrażliwości i może prowadzić do rozwoju cukrzycy, szczególnie u pacjentów z już upośledzoną tolerancją glukozy [62–63]. Obecnie trwają badania kliniczne nad terapią skojarzoną niacyny ze statyną – badanie AIM-HIGH (wyniki spodziewane są w 2011 r.) [64], oraz niacyny z laropiprantem w stosunku do placebo u pacjentów po przebytych zawałach serca, udarach mózgu lub z chorobą tętnic obwodowych, u których stężenie frakcji LDL cholesterolu kontrolowane jest za pomocą statyny – badanie *Treatment of High density lipoprotein to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS2-THRIVE) (wyniki spodziewane są w 2012 r.) [65].

Innym środkiem terapeutycznym zmniejszającym stężenia TG i wpływającym na dyslipidemię aterogenną są kwasy omega-3. Zmniejszenie stężenia TG za ich pomocą było obserwowane również u pacjentów już leczonych statyną [66–68]. Wiele lat temu w badaniu GISSI-Prevenzione wykazano, że estry etylowe kwasów omega-3 w dawce 1 g/dobę redukują istotnie śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych, liczbę zawałów serca niezakończonych zgonem oraz udarów mózgu niezakończonych zgonem u osób po przebytych zawałach serca.

Dodatkowo, badanie GISSI-HF z 2008 r., w którym oceniano wpływ 1 g estrów etylowych kwasów omega-3 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, wykazało zmniejszenie śmiertelności i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [38, 69]. Nie ma natomiast danych dotyczących wpływu suplementacji diety kwasami omega-3 na powikłania mikronaczyniowe, a korzystny efekt osiągnięty w badaniu GISSI-HF ma prawdopodobnie związek z ich działaniem antyarytmicznym. Omawiając rolę N-PUFA w walce z dyslipidemią aterogenną, należy wspomnieć o badaniu OMEGA, którego wyniki ogłoszono pod koniec marca 2009 r. podczas zjazdu ACC w Orlando, USA. Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem prawie 4 tys. pacjentów po zawałach nie wykazało po roku obserwacji statystycznie istotnej korzyści stosowania estrów etylowych kwasów omega-3 w stosunku do placebo. Samo badanie budzi jednak wiele zastrzeżeń. Obserwowana grupa była bardzo dobrze leczona, co spowodowało, że częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (nagły zgon sercowy w ciągu roku) wynosiła zaledwie 1,5%. Przy takim wyjściowym ryzyku częstości punktów końcowych grupa była za mała, a czas obserwacji za krótki. Drugim zarzutem może być fakt, że grupa placebo otrzymywała 1 g oliwy z oliwek, składnika wychwalanej diety śródziemnomorskiej.

Wiele nadziei jako cel terapii hipolipemizującej budzi białko transportujące estry cholesterolu [70]. Pierwszy badany klinicznie inhibitor CETP (*cholesterol ester-transfer protein*) – torcetrapid – zwiększał stężenie frakcji HDL cholesterolu aż o 72%, ale badania nad nim przerwano z powodu istotnie zwiększonej śmiertelności i większej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej w skojarzeniu z atorwastatyną.

Kolejną grupą leków, o której należy wspomnieć, są selektywni antagoniści receptora endokannabinoidowego typu 1. Efekt ich działania polega na zwiększeniu stężenia frakcji HDL cholesterolu, zmniejszeniu stężenia TG i redukcji masy ciała. Pierwszym przedstawicielem tej grupy leków jest rimonabant, którego wpływ na progresję miażdżycy naczyń wieńcowych oceniano w badaniu *Strategy To Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant – the Intravascular Ultrasound Study* (STRADIVARIUS). Rimonabant bardzo korzystnie wpływał na profil lipidowy, jednak jego rejestracja w Europie została cofnięta ze względu na niepożądane działania psychotyczne.

## Podsumowanie

Redukcja ryzyka rezydualnego stała się celem międzynarodowego, wielodyscyplinarnego przedsięwzięcia *non profit* o nazwie *Residual Risk Initiative* ([www.r3i.gov](http://www.r3i.gov)). Ideą jest prowadzenie badań naukowych oraz edukacja zarówno lekarzy i innych pracowników opieki zdrowotnej, jak i samych pacjentów. W działalność tę zaangażowani zostali eksperci wielu specjalności lekarskich. Zdaniem au-

torów tego artykułu jest to kolejny istotny krok w walce z chorobami sercowo-naczyniowymi.

#### Piśmiennictwo

- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
- Zatoński WA, McMichael AJ, Powles JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. *BMJ* 1998; 316: 1047-51.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
- Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases. Overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004; 291: 2616-22.
- Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. T. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 138-160.
- Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. T. 2. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1903-1912.
- Ogólnopolskie i regionalne rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka układu sercowo-naczyniowego. Wyniki ogólnopolskiego badania stanu zdrowia ludności program WOBASZ. *Kardiologia Pol* 2005; 63 (Suppl. 4): 614-85.
- Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
- Fruchart JC, Sachs FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102 (suppl 10A): 1K-34K.
- Fruchart JC, Sachs FM, Hermans MP, et al.; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vas Dis Res* 2008; 5: 319-35.
- Jenkins AJ, Rowley KG, Lyons TJ, et al. Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3395-418.
- Davis DD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233-52.
- Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 910-8.
- Smulders YM, Rakic M, Stehouwer CDA, et al. Determinants of progression of microalbuminuria in patients with NIDDM. A prospective study. *Diabetes Care* 1997; 20: 999-1005.
- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399-408.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al.; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-39.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
- Sjölöe AK, Klein R, Porta M, et al.; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1385-93.
- Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-16.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171-8.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al.; Treating to New Targets Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1131-9.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- Kempner P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al.; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19: 900-9.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724-30.
- Assmann G. Dyslipidaemia and global cardiovascular risk: clinical issues. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl F): F40-6.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al.; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301-10.
- Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 2008; 43: 65-77.
- Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. The effects of low-fat, high-carbohydrate diets on plasma lipoproteins, weight loss, and heart disease risk reduction. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 421-7.
- Brousseau ME, Schaefer EJ. Diet and coronary heart disease: clinical trials. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 487-93.
- Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1379-87.
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.

38. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al.; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
39. DeFronzo RA, Sherwin RS, Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* 1987; 36: 1379-85.
40. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 357-69.
41. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-92.
42. Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 999-1008.
43. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1193-204.
44. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30: 744-52.
45. Gross B, Staels B. PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 687-710.
46. Duez H, Lefebvre B, Poulain P, et al. Regulation of human apoA-I by gemfibrozil and fenofibrate through selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 585-91.
47. Ooi TC, Heinonen T, Alaupovic P, et al. Efficacy and safety of a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with combined hyperlipidemia: comparison with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1793-9.
48. Davidson MH, Bays HE, Stein E, et al.; TRIMS Investigators. Effects of fenofibrate on atherogenic dyslipidemia in hypertriglyceridemic subject. *Clin Cardiol* 2006; 29: 268-73.
49. Ducobu J, VanHaelst L, Salomon H. Comparison of micronized fenofibrate and pravastatin in patients with primary hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 60-7.
50. Chelly M. Simvastatin vs. micronized fenofibrate in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1995; 115: S94.
51. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462-8.
52. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
53. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21-7.
54. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
55. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
56. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al.; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-97.
57. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120-2.
58. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 85: 1100-5.
59. McCormack PL, Keating JM. Prolonged-release nicotinic acid. A review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005; 65: 2719-40.
60. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1432-6.
61. Pan J, Lin M, Kesala RL, et al. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 255-61.
62. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al.; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1568-76.
63. Ginsberg HN. Niacin in the metabolic syndrome: more risk than benefit? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 300-1
64. AIM-HIGH : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00120289>.
65. HPS2-THRIVE: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630>.
66. Harris WS, Connor WE, Alam N, Illingworth DR. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988; 29: 1451-60.
67. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000; 23: 1407-15.
68. Nambi V, Ballantyne CM. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 34i-8i.
69. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
70. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al.; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.

*prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka  
lek. Łukasz Klima*

*I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Collegium Medicum w Krakowie*

*kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz*