

Správy z odborných akcií

Správa zo 6. stretnutia odborníkov v problematike fibráty v manažmente diabetu 2. typu a metabolického syndrómu (Paríž, 11. 12. 2004)

J. Murín

Na stretnutí bolo asi 50 účastníkov, prevažne z Európy (prednášatelia aj z USA, Kanady, Austrálie, účastník aj z Číny).

JC Coubard (Francúzsko, Fournier) Privítanie i záver seminára.

JL Junien (Francúzsko, Fournier) „Fournier Pharma a záujem o diabetikov a pacientov s metabolickým syndrómom“.

Pracuje sa s novým kombinovaným preparátom (fenofibrát spolu s metformínom) u diabetikov i u pacientov s metabolickým syndrómom (MS). Práve u pacientov s MS (Kastelein et al.) sledovali 3-mesačný efekt liečby v randomizovanej klinickej štúdií (9 krajín, 99 centier, marec 2003 – jún 2004) (7 ramien: placebové, fenofibrátové, metformínové a rôzne kombinácie fenofibrát - metformín, čo sa dávky liekov týka): zaradené osoby (18 – 75 r., aspoň 3 kritériá z piatich pri metabolickom syndróme), primárny cieľ: normalizácia (TG, HDL-Ch, glykémia nalačno); druhotné ciele (responderi na liečbu, oGTT, váha, PAI-1, hsCRP, fibrinogén, TNF alfa, apoAI, ďalšie). Vstupné charakteristiky: glykémia nalačno (7,4 mmol/l), 45,8 % osôb (glykémia nalačno < 7,0 mmol/l, t. j. pacienti s MS) a 54,2 % (> 7,0 mmol/l, t. j. diabetici), HbA1c (6,3 %), TG (3,08 mmol/l), TC (6,39 mmol/l), LDL-Ch (4,15 mmol/l), HDL-Ch (1,16 mmol/l). Výsledky: (a) normalizácia lipidov séra v percentách - placebo (3,6 %), metformín (5 %), fenofibrát 160 mg/d (5,8 %) a kombinácia (metformín 1700 mg + fenofibrát 160 mg) [17,4 %, rozdiel S], (b) absencia MS (menej ako 3 faktory MS): placebo (36,5 %), metformín (44 %), fenofibrát (53,1 %), kombinácia (66 %), (c) pokles TG nalačno: placebo

(vzostup 3,3 %), kombinácia (pokles 33,8 %, rozdiel S), (d) HDL-Ch: placebo (-0,2 %), kombinácia (+7,3 %), samotný fenofibrát (+7 %), (e) pokles LDL-Ch: placebo (0,7 %), kombinácia (-16,4 %), (f) pokles glykémie nalačno: placebo (-0,3 %), kombinácia (-8,9 %), (g) pokles hodnoty oGTT: placebo (+0,1 %), kombinácia (-0,9 %), (h) index inzulínovej senzitivity: placebo (-0,3 %), kombinácia (+0,7 %). Záver: až 20 % pacientov s MS sa v priebehu 3-mesačnej liečby (kombinačnej) normalizuje (zanikne MS). Skrining týchto pacientov preukázal až v 55 % prítomnosť diabetu 2. typu. Kombinácia liečba (fenofibrát a metformín) upravuje parametre lipidov sére významne (efekt fenofibrátu samotného je v prípade vzostupu HDL-Ch a poklesu TG; efekt samotného metformínu je na pokles váhy a abdominálnej cirkumferencie. Kombinácia liečba bola bezpečná. Vhodná pre pacientov s MS, či už majú alebo nemajú súčasne aj diabetes 2. typu.

JP Després (Kanada, Quebec) „Epidémia diabetu 2. typu a metabolického syndrómu“.

V priebehu 10 rokov (dva prehľady v USA, NHANES: 1988–1994 a 1999–2000) stúpila abdominálna cirkumferencia z 95,3 cm na 98,6 cm u mužov a podobne sú na tom aj americké ženy; zmena sa najviac dotýkala mladých (vekovej dekády 20 – 29 r.). Na vzostupe je aj diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) – 123 mil. ľudí vo svete (r. 1997) – a očakáva sa až 333 mil. (r. 2025). V oboch prípadoch (pri MS aj pri DM 2. typu) hrá úlohu abdominálna obezita, s ktorou súvisia: dyslipidémia, hypertenzia, inzulínová rezistencia, vaskulárna inflamácia, porucha trombogenézy a fibrinolýzy a tiež hyperglykémia (to už je len vrchol

veľkého ľadovca). Pacient/osoba s abdominálnou obezitou má zvýšený nielen subkutánny tuk, ale aj viscerálny tuk (intrahepatálny, intrapancreatický a pod.) – čím ho má viac, tým rýchlejšie sa objavia parametre MS a/alebo aj DM 2. typu (odtiaľ to už pacient nemá „ďaleko“ ku kardiovaskulárnym ochoreniam/komplikáciám).

Nedávno (ACC kongres, N. Orleans, 2004) zverejnil S. Yusuf výsledky štúdie INTERHEART (15 000 osôb s prekonalným prvým infarktom a 15 000 kontrol bez infarktu, výber osôb na všetkých kontinentoch, takže štúdia reprezentuje celý svet – vzťah rizikových faktorov k vzniku prvého infarktu): (a) nezávislé rizikové faktory pre vznik infarktu: fajčenie, pomer ApoB/ApoAI, diabetes 2. typu, hypertenzia, nedobré psychologické skóre, abdominálna obezita a k „chrániacim faktorom“ patrili mierna konzumácia alkoholu, vzostup fyzickej aktivity, príjem zeleniny alebo ovocia. Spolu týchto 9 rizikových faktorov má silu výpovede s RR 129,2 a pokrýva (populačné riziko občanov) 90,4 % osôb „na celom svete“.

Novšie výsledky u pacientov s abdominálnou obezitou (sledovania v Quebecu, doba 13 rokov): (a) títo pacienti (úmerne abdominálnej obezite) majú zvýšený sérový CRP (marker zápalu, myslí sa vaskulárneho zápalu). Ešte tesnejšia je korelácia vzostupu sérového CRP s obsahom viscerálneho tuku (meriame to pomocou NMR vyšetrenia). (b) Adipocyty (hlavne vo viscerálnom priestore) produkujú cytokíny (TNF alfa, IL-6, ďalšie), no a tieto prispievajú k progresii aterosklerózy prostredníctvom vaskulárneho zápalu. U 2000 mužov (Quebec) v priebehu 13 rokov sledovania preukázali, že riziko vzniku infarktu myokardu/koronárnej mortality

(hodnotené prostredníctvom sérového CRP, najnižší a najvyšší kvartil) bolo zvýšené 3,8-násobne (pri zohľadnení veku, pohlavia a obvyklých rizikových faktorov pokleslo na hodnotu 1,6-násobne). Medzi cytokínmi (produkovanými adipocytmi) stojí za zmienku tzv. adiponektín (je „priaznivým“ cytokínom) - ak je jeho hladina vysoká v sére, tak osoby s MS (DM 2. typu) majú lepší lipidický profil (napr. vyšší HDL-Ch) a menej intenzívne vyjadrené aj ostatné rizikové (kardiovaskulárne) faktory. Najhoršie je na tom z hľadiska kardiovaskulárneho osoba s MS, ktorá má veľa viscerálneho tuku a nízku sérovú hladinu adiponektínu. (c) Spomedzi 1890 mužov (nediabetici, 13-r. sledovanie) sa u 201 vyvinula ICHS a u 1689 sa nevyvinula. Prediktory vývoja ICHS: 1/ Hodnota ApoB (štatistická sila 25,0), 2/ systolický tlak (mm Hg, sila 23,6), 3/ vek (sila 16,3) a 4/ fajčenie (sila 14,9). Iné prediktory: vysoká inzulinémia (hlavne v spojení s vysokou hodnotou sérového ApoB), hodnota sérového CRP (dobré prežívanie bolo u osôb s nízkou hladinou sérového CRP a nízkou inzulinémiou, zlé prežívanie u osôb s vysokou hladinou CRP a inzulinémiou), framinghamské skóre (vysoké a v spojení s vysokou inzulinémiou). (d) Dr. Després navrhuje zjednotiť diagnostiku metabolického syndrómu: nedobrá kardiovaskulárna prognóza majú osoby s abdominálnou cirkumferenciou > 90 cm a súčasne s hodnotou sérových TG \geq 2,0 mmol/l. Tie treba zachytiť a intenzívne u nich intervenovať. Medzi 907 mužmi (Quebec Study) malo 45 % abdominálnu cirkumferenciu > 90 cm, ale v spojení so sérovými TG \geq 2,0 mmol/l ich bolo „len 18,7 %“ (zodpovedá to iným epidemiologickým prehľadom o výskyte MS). Ak má osoba abdominálnu cirkumferenciu > 90 cm a súčasne sérové TG \geq 2,0 mmol/l, býva u nej vysoká inzulinémia, vysoký LDL-Ch v sére (títo pacienti samnohými parametrami rizikových faktorov „podobajú“ diabetikom 2. typu: hmotnosťou, BMI, abdominálnu cirkumferenciou, sérovými lipidmi a podobne). Teda - kombinácia abdominálnej cirkumferencie a hladiny sérových TG umožňuje diagnostikovať osoby s MS podobne, ako to umožňujú kritériá NCEP ATP III. Okrem toho je dnes potrebné presunúť záujem z oblasti klasických rizikových faktorov (hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie... roky 1950–1960) na oblasť „nových rizikových faktorov“ (pre následné kardiovaskulárne ochorenia), t. j. na

metabolický syndróm (integrujúci „staré“ i „nové“ rizikové faktory). Len tak ovplyvníme epidémiu vzniku diabetu 2. typu a vzniku kardiovaskulárnych ochorení.

P. Libby (Boston, Massachusetts, USA) „Diabetes a kardiovaskulárne ochorenia: je hyperglykémia dôležitá?“

Dnes treba zmeniť koncepciu prístupu k diabetu 2. typu, nakoľko nejde len o hyperglykémiu: (a) mnohí pacienti trpia prejavmi mikroangiopatie (retinopatia, neuropatia, nefropatia) a (b) asi 2/3 pacientov zomiera na dôsledky makroangiopatie. Máme dostatok vedomostí o tom, že mikroangiopatia súvisí so sérovou (hyper)glykémiou. Menej poznáme vzťah „hyperglykémia a makroangiopatia“. Nahliadnime do štúdie UKPDS (Lancet 1998; 352:837-853): (1) pri mikroangiopatii došlo prísnu (v. bežnou) kontrolou sérových glykémii k 25% (RR : 0,75) poklesu ich výskytu, (2) pri makrovaskulárnych komplikáciách sa prísna kontrola glykémie významne neuplatnila (výskyt infarktu myokardu s RR 0,84, ale len s hraničnou významnosťou, výskyt amputácií nôh s RR 0,65, ale nevýznamný rozdiel), (3) HbA1c stúpa prudko a úmerne s mikrovaskulárnymi komplikáciami, avšak jeho vzťah k makrovaskulárnym komplikáciám je menej strmý a má platô v oblasti HbA1c 9–9,5 %. Preto štúdia UKPDS preukázala s poklesom HbA1c o 1 % až 37% pokles výskytu mikrovaskulárnych komplikácií, ale len 14% pokles makrovaskulárnych komplikácií. (4) Sila rizikových faktorov pre vznik ICHS v štúdiu UKPDS bola nasledovná: pre LDL-Ch (významná, $p = 0,000014$), pre HDL-Ch (významná s $p = 0,00014$), ale pre HbA1c („len“ $p = 0,0022$, hoci aj tu je významný rozdiel).

Revolúciou v náhlade na diabetes 2. typu je poznanie, že ateroskleróza je „zápalovým ochorením“, a to všade vo svojom vývoji: pri iniciácii ochorenia, pri jeho progresii aj pri vzniku kardiovaskulárnych príhod. Pri vzniku aterosklerózy a pri podpore jej vývoja hrá úlohu hlavne oxidatívny stres v cievnej stene, ktorý roztáča špirálu oxidácie LDL-Ch, jeho prienik do penových buniek, privábenie monocytov a hladkosvalových buniek, tvorbu fibrózy a aterosklerotických plakov. Zápalové deje sú dôležité aj pri destabilizácii aterosklerotického plaku („natrávenie čiapy“ s uľahčením ruptúry plaku a vznikom akútneho koronárneho syndrómu).

Zmenou životného štýlu významne ovplyvníme mnohé rizikové faktory aterosogenézy u diabetikov, ale potrebujeme siahnuť aj po medikamentóznej liečbe (ak chceme zabezpečiť kvalitnú vaskulárnu protekciu). O ktoré liečivá tu ide: (a) statíny znížili výskyt kardiovaskulárnych príhod u diabetikov (CARDS štúdia s RR 0,63, ASCOT štúdia s RR 0,84, HPS štúdia s RR 0,74, ALLHAT štúdia s RR 0,89), (b) fibráty (Helsinki Heart Study, BIP štúdia, VA-HIT štúdia s poklesom výskytu nefatálnych infarktov a mortality na ICHS o 22 %). Zdá sa preukázané, že fibráty nielen zlepšujú kvalitatívne sérové lipidy, ale majú aj významné protizápalové pôsobenie (prostredníctvom aktivácie PPAR alfa receptorov). Fenofibrát znižuje produkciu adhezívnych molekúl na endotelovej bunke (VCAM-1, aktivovanú cytokínom TNF alfa), znižuje aktivitu tkanivového faktora a aj jeho expresiu, znižuje ďalšie cytokíny vo vaskulárnej stene. Zdá sa, že fibráty sú podobné v „hypolipidemickom“ efekte, ale významne sa od seba líšia v ovplyvnení vaskulárneho zápalu (napr.: fenofibrát potláča produkciu fibrinogénu, ale gemfibrozil nie).

MR Taskinen (Helsinki, Fínsko) „Aterogénna dyslipidémia u diabetikov“.

Ide o nasledovné lipidické parametre: hypertriglyceridémiu, excesívnu postprandiálnu lipémiu, akumuláciu „remnantov“ v sére, vyšší výskyt malých denzných LDL-Ch častíc, nízky HDL-Ch (a malé denzné HDL-Ch častice). Takáto aterogénna dyslipidémia je typická pre diabetikov aj pre pacientov s MS. Hlavným „patogenetickým faktorom“ je hypertriglyceridémia (pochádza buď z pečenevej produkcie a poznáme ju podľa prítomnosti ApoB100 častice, alebo z intestinálnej absorpcie a poznáme ju podľa prítomnosti ApoB48 častice). V rámci klinickej štúdie FIELD robia v Helsinkách „subštúdiu“ (220 diabetikov 2. typu s hodnotami TC < 5,5 mmol/l a TG < 5,0 mmol/l, BMI: 30,5, priemernou hodnotou HbA1c: 7,36 %, a t. č. je sledovanie v priemernom trvaní 24,7 mesiacov): (a) porovnanie týchto diabetikov s nediabetikmi (BMI: 30,5 vs 25,4, obvod pásu: 101 cm a 88 cm, HbA1c: 7,36 % v. 5,1 %, sérové TG: 1,78 v. 1,1 mmol/l, sérový LDL-Ch: 3,2 v. 3,0 mmol/l, sérový HDL-Ch: 1,2 v. 1,64 mmol/l), (b) porovnanie podtypov VLDL u týchto diabetikov

v. nediabetici (VLDL-1: veľmi vysoké u diabetikov, VLDL-2: vysoké u diabetikov, IDL: vyššie u diabetikov), VLDL-1 hladina v sére „determinuje“ úroveň triglyceridémie (priamoúmerne), diabetici (oproti nediabetikom) preto majú nielen vyššiu sérovú hladinu VLDL-1 častíc, ale aj TG-častíc. (c) Postprandiálna lipémia je u diabetikov vyššia a pretrváva dlhšie ako u nediabetikov (u diabetikov si organizmus od hypertriacylglycerolémie neoddychne po celých 24 hodín; táto je vždy „nad normou“ hodnoty u nediabetikov). Preto aj „remnantné“ častice sú v sére diabetikov vyššie než u nediabetikov. So vzostupom sérovej hladiny VLDL-1 častíc klesá veľkosť LDL-Ch častíc (stávajú sa malými a denznými) aj HDL-Ch častíc; prudkosť zmeny LDL-Ch a HDL-Ch častíc je u diabetikov vyššia než u nediabetikov (súvisí s hladinou VLDL-1 častíc). (d) HOMA index (indikátor inzulínovej citlivosti/rezistencie) koreluje so sérovou hodnotou VLDL-1 častíc (čím sú VLDL-1 častice vyššie, tým vyššia je inzulínová rezistencia). (e) Zvýšená hladina sérových VLDL-1 častíc zvyšuje v sére hladinu ApoC III častíc (tieto inhibujú lipolýzu, a preto je to nepriaznivý rizikový faktor; u diabetikov je jeho hodnota vyššia než u nediabetikov). So vzostupom koncentrácie sérových VLDL-1 častíc klesá v sére koncentrácia ApoE častíc (zabezpečuje klírens triacylglycerolov; u diabetikov jej hladina nižšia ako u nediabetikov, a preto je to tiež rizikový kardiovaskulárny faktor). (f) V štúdií FIELD sa bude prešetrovať vplyv fenofibrátu aj na VLDL-1 častice (podštúdia). V priebehu 2 rokov tieto významne poklesli v ramene liečby fenofibrátom. Táto zmena (VLDL-1 častíc) koreluje s poklesom TG a vzostupom HDL-Ch, ako aj s poklesom výskytu malých denzných LDL-Ch častíc. Je to priaznivý vplyv a týka sa hlavne pacientov s metabolickým syndrómom.

E. Horton (Boston, Massachusetts, USA)

„Metabolický syndróm u diabetikov 2. typu“.

Začal citáciou práce (Ford et al.: JAMA 2002;278:356-359) o prevalencii metabolického syndrómu v americkej populácii (8814 osôb, kritériá NCEP ATP III): (a) činí 23,7 % a (b) stúpa s vekom (okolo 60 rokov veku je > 50 %). Nie je výrazne ovplyvnená etnicitou (genetikou). U osôb

s porušenou toleranciou glukózy (IGT) a u diabetikov 2. typu (> 50 r.) je prevalencia MS 33 % (Alexander et al.: Diabetes 2003;52:1210-1214). Máme málo údajov o výskyte MS u diabetikov 2. typu. Nemáme prospektívnu štúdiu o vývoji/výskyte MS u osôb s porušenou glukózovou toleranciou a u diabetikov 2. typu. Takisto nevieme, či je riziko týchto osôb s MS dané „súčtom rizikových faktorov“, alebo je dané „prítomnosťou MS“?

Nahliadnuť môžeme do odkazov štúdie Diabetes Prevention Program: (a) bola to významná randomizovaná klinická štúdia, ktorá charakterizovala prevenciu vzniku DM 2. typu u vysokorizikových pacientov pre vývoj DM 2. typu (pacientov s porušenou glukózovou toleranciou). (b) Charakteristika pacientov: (1) belosi (1768 osôb, t. j. 55 %), afroameričania (648 pts, t. j. 20 %), hispánci (16 %), aziati (4 % osôb, indiáni (5 % osôb). (2) Vek: 25–44 r. (31 %), 45–59 r. (49 % osôb) a > 60 r. (20 % osôb). (c) Všetci podrobení zmenám životného štýlu. Okrem toho tri liečebné ramená: (1) intenzívna zmena životných zvyklostí (1079 osôb) v. (2) podávanie metformínu (1073 osôb, 850 mg 2-krát denne) v. (3) placebo (1082 osôb). (d) Výsledky: u ramien (1) intenzívna zmena životných zvyklostí a (2) metformín viedli (oproti placebovému ramenu) k významnému poklesu prechodu pacientov z pozície poruchy glukózovej tolerancie do diabetu 2. typu: v prípade zmeny životných zvyklostí to bolo o 58 % prípadov menej a v prípade podávania metformínu o 31 % menej (obe skupiny významne lepšie než placebová skupina), (2) tento vplyv sa zachoval v rôznych etnických skupinách, (3) u mladých osôb (25–44 r.) bol efekt zmien životného štýlu a efekt metformínu podobný, avšak u starších osôb (> 60 r.) bol efekt zmeny životného štýlu vyšší než efekt metformínu. (4) U chudých osôb (BMI: 24–30) sa uplatnila len zmena životného štýlu, zatiaľ čo u obéznych osôb (BMI > 36) bol efekt zmeny životného štýlu a efekt liečby metformínom z hľadiska účinnosti podobný. (5) Incidencia MS bola rovnako priaznivo ovplyvnená zmenou životného štýlu a podaním metformínu. (6) Nové údaje z tejto štúdie: [α] 53 % (1711 pts) spomedzi 3234 pts (100 %) malo prejavy MS (prevalencia); túto prevalenciu neovplyvnil vek ani pohlavie; prevalencia však bola rôzna podľa etnicity zaradených osôb (najnižšia v Ázii - 41 %, najvyššia u belochov- 57 %). [β] Prevalencia jed-

notlivých parametrov MS varíruje významne s etnicitou: obvod pásu (v priemere je u 75 % zaradených zvýšený, Ázii u 41 % osôb a u indiánov u 88 % osôb), hypertriacylglycerolémia (20,6 % u afroameričanov a v 52,8 % u belochov), hypertenzia (24 % indiáni, 45 % belosi). [γ] Nízky HDL-Ch bol hlavne vo vyššej vekovej skupine. Hypertenzia sa tiež vyskytuje viac u starších osôb. (7) vývoj MS u osôb, ktoré pri vstupe do klinickej štúdie nemali prítomný MS: [α] placebo (490 osôb, 53 %), [β] liečba metformínom (503 osôb, 47 % osôb) a [γ] zmena životného štýlu (530 osôb, 38 % osôb) a teda pokles RR v prípade metformínu bol 17 % a v prípade zmeny životného štýlu (až) 41 % (zmena životného štýlu v. metformínová liečba bola s RR 29 %). [δ] Zmeny individuálnych komponentov MS v priebehu troch rokov: 1) obvod brucha (pokles pri metformíne o 15 %, pri zmenách životného štýlu o 8 %), 2) vysoká glykémia nalačno (pokles pri metformíne o 29 % a pri zmenách životného štýlu o 28 %), 3) pri zmene životného štýlu poklesli sérové TG o 18 % a TK o 35 %. (8) Úprava vzniknutého MS do „normy“ v priebehu štúdie: (a) v placebovom ramene (18 % osôb), (b) v metformínovom (23 % osôb) a (c) v ramene zmeny životného štýlu (38 % osôb). (9) Celková prevalencia MS v štúdií: (a) placebové rameno (61 % osôb plus 6 % pri vstupe do štúdie), (b) metformínové rameno (55 % + 2 % pri vstupe) a (c) rameno zmeny životného štýlu (42 % mínus 9 %) - teda „vítazom“ bola zmena životného štýlu (!). (10) Záver: asi 50 % osôb s porušenou glukózovou toleranciou má prejavy MS (varujú s vekom v jednotlivých položkách). Zmena životného štýlu a metformín znižujú incidenciu MS u osôb s poruchou glukózovej tolerancie, pričom účinnejšia je zmena životného štýlu. (11) Aký vplyv má zmena životného štýlu (pokles hmotnosti a vzostup telesnej aktivity) na endotelovú (dys)funkciu (prejav aterosklerózy): (a) pokles hmotnosti zlepšil endotelovú funkciu vo všetkých troch skupinách osôb (s normálnou glukózovou toleranciou, s porušenou toleranciou, aj u diabetikov 2. typu) a čím vyšší pokles hmotnosti, tým viac. (b) Poklesom hmotnosti poklesli v sére hladiny cytokínov (IL-6 o 16,3 %, TNF alfa o 17,4 %, CRP o 18,7 % a PAI-1 o 25,5 %). (c) Tento efekt pretrvával aj po jednom roku sledovania v skupine zmeny životného štýlu. (d) Vieme, že zmena život-

ného štýlu významne ovplyvňuje (potláča!) progresiu prechodu pacienta z poruchy glukózovej tolerancie do diabetu 2. typu. Nevieme zatiaľ, či to ovplyvní aj kardiovaskulárnu prognózu. Predpokladáme, že áno.

G. Steiner (Kanada, Toronto)

„Limits pôsobenia statínov u pacientov s metabolickým syndrómom“.

K dôležitým informáciám patria dve skutočnosti: (a) nemáme klinickú štúdiu ovplyvňujúcu dyslipidémiu u pacientov s MS a (b) pacient s MS je vo svojom rizikovom profile niekde „medzi“ diabetikom a osobou „bez“ diabetu 2. typu. Preto informácie o pôsobení hypolipidemickej liečby u osôb s MS treba extrapolovať. Prebiehajú dve štúdie: SEARCH (10 000 osôb, sú tam aj diabetici 2. typu, porovnáva sa rameno simvastatín 20 mg/d a 80 mg/d, trvanie 5 rokov a ukončenie v r. 2005) a TNT (tiež asi 10 000 osôb, 25 % diabetikov 2. typu, atorvastatín 80 mg/d a 10 mg/d, 5-ročné trvanie, ukončenie na prelome rokov 2004 a 2005). Známe je z nedávnej minulosti konštatovanie Haffnera a spol. (podľa klinickej 7-ročnej štúdie), že diabetes mellitus 2. typu je (plnohodnotným) ekvivalentom ICHS (prekonaného infarktu myokardu). Ďalšie údaje z klinických sledovaní a štúdií: (a) štúdia MRFIT (12 rokov sledovania: celková mortalita, kardiovaskulárna mortalita, mortalita na ICHS) - horšie na tom boli pacienti s ICHS pri vstupe do štúdie než diabetici 2. typu pri vstupe do štúdie (teda diabetes mal menšiu prognostickú silu než prítomné vaskulárne ochorenie). (b) Štúdia HPS (Heart Protection Study) - v placebovom ramene stúpala prevalencia veľkých vaskulárnych príhod od diabetikov 2. typu cez osoby s ICHS a najhoršie na tom boli diabetici s ICHS. Nemáme zatiaľ štúdiu, ktorá by navrhla cieľovú hodnotu (liečeného pacienta) LDL-Ch u diabetikov verzus u nediabetikov. Zdá sa, že diabetes mellitus 2. typu nie je ekvivalentom ICHS (ako tvrdili Haffner a spol. (c) Vplyv hypolipidemickej liečby na veľkosť LDL-Ch častíc u diabetikov 2. typu: 1) atorvastatín významnejšie ako gemfibrozil znížil hladinu sérového LDL-Ch a hladinu ApoB v sére, 2) atorvastatín neovplyvnil veľkosť LDL-Ch častíc, zatiaľ čo gemfibrozil ich zväčšil; avšak kombinácia gemfibrozil-atorvastatín ich zväčšila viac než monoterapia gemfibrozilom. (d) Vplyv hypolipidemickej liečby na zvýšené sérové TG

a nízky HDL-Ch: 1) fibráty (DAIS program, diabetici 2. typu, pokles TC o 10 %, LDL-Ch o 7 %, TG o 30 %, vzostup HDL-Ch o 6 % a pokles prejavov ICHS až o 50 %), 2) statíny (viaceré štúdie preukázali pokles rizika ICHS u diabetikov 2. typu: 4S štúdia o 55 % a významne, CARE štúdia o 23 %, LIPID štúdia o 19 %, nesignifikantne, AFCAPS/TextCAPS o 44 %, ale nevýznamne – málo príhod, HPS štúdia – o 22 % a významne, CARDS štúdia o 37 % a významne). (e) Ovplyvnenie metabolického syndrómu hypolipidemicnou liečbou; tzv. post hoc analýza (4S štúdia: zaradení s lipidickou triádou [\uparrow TG, \downarrow HDL-Ch, malé denzné LDL-Ch častice] profitovali oproti placebo významne z liečby simvastatínom poklesom príhod ICHS; osoby bez tejto triády neprofitovali. Štúdia WOSCOPS: profitovali rovnako osoby s lipidickou triádou i bez nej). (f) Niektorí odborníci sa nechali počuť, že každý diabetik má obdržať aj liečbu statínmi. Opierajú sa o výsledky štúdie HPS (profitovali aj pacienti s „dobrými“ sérovými lipidmi) a štúdie CARDS. Treba len pripomenúť, že vzťah medzi hladinou sérových lipidov a výskytom kardiovaskulárnych príhod je exponenciálny a nie priamkový, takže tí s vyššou lipidémiou sú rizikovejší, a teda z hypolipidemickej liečby profitojú viac než osoby s nižšou lipidémiou. (g) Liečba pacientov s aterogénnou lipidickou triádou (\uparrow TG, \downarrow HDL-Ch a nízke denzné LDL-Ch častice): Helsinki Heart Study (gemfibrozil, 75 % pokles ICHS príhod, rozdiel voči placebo nevýznamný, lebo celkovo tu bolo málo príhod), SENDCAP štúdia (bezafibrát, diabetici 2. typu, post hoc analýza výskytu ICHS príhod: 63% pokles, významný), VA-HIT štúdia (24% pokles príhod, významný), DAIS štúdia (fenofibrát, pokles fokálnych koronárnych aterosklerotických zmien o 40 %, významný, diabetici 2. typu s ICHS). (h) Kombinácia „statín + fibrát“ v hypolipidemickej liečbe (osôb s MS a diabetom 2. typu): 1) výskyt zvýšeného CPK (nad 5-násobok normy) – cerivastatín (n = 497 pacientov, len 2-krát), fenofibrát (n = 496, len 3-krát), fenofibrát + statín (n = 462, raz), 2) gemfibrozil sa metabolizuje izoenzýmom CYP 1A1 a CYP 1A2 (ako statín), a je preto nevhodný do kombinácie so statínmi (fenofibrát do kombinácie vhodný je, metabolizuje sa izoenzýmami CYP 1A9 a CYP 2B7, takže nevzniká metabolická interakcia).

B. Staels (Lille, Francúzsko)

„Molekulárne mechanizmy PPAR alfa agonistov v liečbe osôb s metabolickým syndrómom“.

PPAR alfa receptory vykonávajú (aktíviáciou intracelulárnych dejov a nukleárných dejov) kontrolu metabolizmu voľných mastných kyselín (aktívatory PPAR alfa receptorov), kontrolu metabolizmu lipoproteínov a majú účasť aj pri zápalových (vaskulárnych) dejoch. Aktivátormi PPAR alfa receptorov sú aj fibráty: znižujú v sére koncentráciu malých denzných LDL-Ch častíc, zvyšujú koncentráciu HDL-Ch častíc a redukujú sérovú koncentráciu TG (úprava lipidov vzniká intracelulárnym dejom transaktívácie a úprava zápalových dejov procesom transreprezie). U diabetikov fenofibrát zabezpečuje: pokles TG o 29 %, pokles LDL-Ch o 6 %, pokles TC o 10 % a vzostup HDL-Ch o 7 % (k poklesu hladiny TG dochádza pôsobením fibrátov v pečenej bunke: vzostupom beta-oxidácie mastných kyselín v mitochondriálnom priestore; k poklesu sérovej koncentrácie malých/denzných LDL-Ch častíc dochádza tiež v pečenej bunke poklesom produkcie ApoCIII a vzostupom produkcie ApoAV; k vzostupu HDL-Ch dochádza tiež účinkom aktívácie génov ApoAI a ApoAII v pečenej bunke). Medzi fibrátmi sú v efekte na spektrum lipidov rozdiely (F-fenofibrát, G-gemfibrozil): LDL-Ch (F: \downarrow , G: \rightarrow), fibrinogén (F: \downarrow , G: \rightarrow), ApoAI (F: \uparrow , G: \rightarrow), HDL-Ch (F: \uparrow , G: \uparrow). Významným procesom ochrany diabetikov (2. typu) pred aterosklerózou je proces reverzného cholesterolového transportu (presúva Ch z vaskulárneho priestoru do HDL-Ch častíc): úlohu tu hrá expresia receptorov ABCA1 (endotelová bunka, vylučuje Ch z vaskulárneho priestoru do cirkulácie, kde sa tento viaže na HDL-Ch časticu); táto expresia ABCA1 receptora je u diabetikov „downregulated“, teda znížená (čo je činiteľ podporujúci u diabetikov progresiu aterosklerozy). Nové informácie máme v oblasti ovplyvnenia vaskulárneho zápalu pomocou aktívácie PPAR alfa receptorov: (a) pacienti s nízkym HDL-Ch majú zvýšené riziko ICHS príhod (čím nižší HDL-Ch, tým vyššie riziko ICHS príhod). Toto riziko znižujú fibráty (avšak vzťah nízky HDL-Ch a zvýšené riziko ICHS príhod sa naďalej zachováva). (b) Výsledkom vaskulárneho zápalu je progresia aterosklerozy (vývoj a progresia endotelovej dysfunkcie, aktívacia makrofágov a hlad-

kosvalových buniek): fibráty znižujú progresiu aterosklerózy, znižujú počet makrofágov v aterosklerotických léziách. Ovplyvňujú/napravujú rovnováhu v aktivite adipocyt-makrofág (adipocyt prispieva k ateroskleroze produkciou viacerých cytokínov a produkuje aj ochranný cytokín adiponektín; makrofág produkuje prozápalové cytokíny; prevažia prozápalových cytokínov podporuje ateroskleroze) – fibráty potláčajú produkciu prozápalových cytokínov a podporujú produkciu adiponektínu, potláčajú produkciu fibrinogénu i hsCRP (cez potlačenie aktivity IL-1). V diskusii odznela pripomienka, že fenofibrát potláča zápalové prejavy pri nižšej dávke, než pri ktorej potláča hladiny sérových lipidov.

S. Behar (Tel Aviv, Izrael)

„Štúdiá BIP: nové údaje pri metabolickom syndróme“.

BIP štúdiá (bezafibrát...) je starou štúdiou, ale ponúka zaujímavé informácie o vplyve metabolického syndrómu na kardiovaskulárne príhody (ide tu o post hoc analýzu). BIP štúdiá prebiehala v r. 1990 – 1998 (išlo o sekundárne preventívnu štúdiu, n = 3122 pacientov, primárny cieľ: výskyt (ne)fatálnych infarktov myokardu alebo náhlej srdcovej smrti, zaradení pacienti: 45 – 74 rokov, prekonalý IM v období 6 mesiacov - 5 rokov, stabilná forma anginy pectoris, TC: 180 – 250 mg %, LDL-Ch < 180 mg %, HDL-Ch < 45 mg %, TG < 300 mg %). Skríningom prešlo 15 524 osôb (máme ich zmrazenú plazmu), vyradených bolo 11 724 osôb a zaradených 3 122 pacientov. Charakteristiky: priemerný vek 60 rokov, 91 % muži, priemerné hodnoty lipidov (TC: 212 mg %, LDL-Ch: 148 mg %, HDL-Ch: 34,6 mg %, TG: 145 mg %, fibrinogén 350 mg/l. Výsledky: (a) Vplyv bezafibrátu: pokles TC o 6 %, LDL-Ch o 7 %, vzostup HDL-Ch o 16 % a pokles TG o 20,6 %. (b) Pokles primárneho cieľa o 9,4 % v bezafibrátovom ramene v priebehu 6,2 rokov (rozdiel voči placebovému ramenu nevýznamný). Poznámka: mnohí pacienti liečení aj statínmi (v placebovom ramene to bolo 20 % osôb). (c) Pohľad na 4 podskupiny (zvýšené TG v sére, porušená hodnota glykémie nalačno, obezita, metabolický syndróm): 1) zvýšené sérové TG (> 200 mg %): takých bolo 25 % zaradených a vplyv bezafibrátu (verzus placebo) na primárny cieľ bol vysoký, až 40% pokles (tento efekt vznikol už v 1. roku štúdie). 2) zvýšená glykémia nalačno (nie

diabetes, 303 pacientov), v bezafibrátovej skupine (n = 156 pacientov) sa u 42 % osôb vyvinul v priebehu štúdie diabetes, zatiaľ čo v placebovej skupine (n = 147 pacientov) to bolo (až) 54,5 % osôb (RR: 0,70, významné pre bezafibrát). Dôležité je ale pripomenúť, že až 50 % osôb s ICHS a zvýšenou glykémiou nalačno si vyvinulo v priebehu sledovania diabetes 2. typu. 3) Obezita (nie diabetes, glykémia < 126 mg %) so zaradením osôb s BMI > 30,0 (n = 339 osôb: 178 na liečbe bezafibrátom a 161 na liečbe placebom). Bezafibrát (verzus placebo) znížil hodnotu glykémie nalačno, znížil sérovú hladinu TG a zvýšil sérovú hladinu HDL-Ch. Vývoj nového diabetu v priebehu 6,2 rokov: bezafibrátové rameno (24 %) a placebové rameno (35 %), rozdiel s RR 0,59 (významný). Nástup efektu po 8–9 mesiacoch liečby. 4) Metabolický syndróm (sem zaradili osoby podľa definície NCEP ATP III s BMI > 30 namiesto obvodu pásu; asi 50 % osôb malo viac než 3 rizikové faktory metabolického syndrómu): 740 osôb na liečbe bezafibrátom verzus 730 osôb na liečbe placebom (priemerný vek: 60 rokov, diabetes: 16 % osôb, TC: 213 mg %, HDL-Ch: 33 mg %, LDL-Ch: 146 mg % a TG: 170 mg %). Bezafibrátová liečba (verzus placebo): pokles TG, pokles glykémie nalačno, nezmenený BMI. Primárny cieľ: bezafibrát (14,1 %) v. placebo (18,4 %), nefatálny infarkt myokardu (bezafibrát: 9,5 %, placebo: 13,8 %). Relatívne riziko (RR) výskytu príhody v ramene liečby bezafibrátom: nefatálny IM (RR: 0,67), infarkty všetky (RR: 0,71), kardiálne úmrtie (RR: 0,74) a pri vzorke osôb s metabolickým syndrómom s ≥ 3 rizikovými faktormi metabolického syndrómu to bolo s RR: 0,44). Záver tejto analýzy: treba novú prospektívnu štúdiu s fibrátmi, hlavne u pacientov s metabolickým syndrómom. Poznámka: ešte dodatočne analyzujú vzťah zápalových mediátorov v krvi (CRP, IL-6, adiponektín aj inzulinémiu) u týchto pacientov (BIP štúdiá) voči výskytu (kardio)vaskulárnych príhod (ukončenie plánované v krátkej dobe).

P. Barter (Sydney, Austrália)

Poznáme pri fibrátoch efekt triedy v liečbe?

Toto analyzovať je ťažké a dá sa to asi len cez cieľ (end-pointy) viacerých štúdií (ide tým o post hoc analýzu). (a) Helsinki Heart Study (hlavne u osôb s MS bol benefit

fibrátu): gemfibrozil redukoval v celej štúdií výskyt vaskulárnych príhod o 34 % (avšak u osôb s nízkym BMI, t. j. pod 26, len o 16 % – nevýznamne, ale u osôb s vysokým BMI, t. j. nad 30,0 až o 48 % – významne). (b) Štúdiá VA-HIT: gemfibrozil neovplyvnil (oproti placebo) výskyt vaskulárnych príhod u osôb s BMI < 26,6, redukoval tento výskyt o 15,3 % u osôb s BMI 26,6–30,3 a redukoval tento výskyt (až) o 17,4 % u osôb s BMI > 30,3 (gemfibrozil však neovplyvnil samotný BMI). (c) Helsinki Heart Study: ešte raz pripomínam, že v celej štúdií bol pokles vaskulárnych príhod o 34 %, avšak u osôb s nízkym HDL-Ch (< 40 mg %) to bolo až 44 % (u osôb s HDL-Ch > 40 mg % len 23 %) – teda opäť väčší efekt u osôb s metabolickým syndrómom (nízky HDL-Ch). Podobne z tejto štúdie vyplynulo: osoby s nízkou sérovou hladinou TG (< 200 mg %) mali benefit gemfibrozilom na úrovni 20% redukcie vaskulárnych príhod, zatiaľ čo osoby s vysokou sérovou hladinou TG (> 200 mg %) mali benefit na úrovni 56 % (opäť „osoby s MS“), v priemere spolu všetci 34 % benefit. Podobne v štúdií BIP – pokles výskytu príhod u osôb s TG pod 200 mg % bol „len“ 9 %, zatiaľ čo u osôb s hodnotou sérových TG (> 200 mg %) to bolo „až“ 39 %. (d) Osoby s inzulinovou rezistenciou (IR). Pohľad na to dáva len štúdiá VA-HIT: u osôb s inzulinémiou nalačno < 24 j. bolo RR 1,15 pre liečbu gemfibrozilom (bez efektu), u osôb s inzulinémiou 24–29 j. bolo RR 0,80 (nevýznamný vplyv liečby bezafibrátom v. placebom), u osôb s inzulinémiou 30 – 38 j. bolo RR 0,78 (nevýznamný rozdiel) a u osôb s inzulinémiou > 38 j. bolo RR 0,65 (vysokovýznamný rozdiel; opäť osoby s pravdepodobným MS). (e) Osoby s viacerými prejavmi MS (vysoký BMI, t. j. > 30,0, typická dyslipidémia „MS“, t. j. zvýšenie TG, nízky HDL-Ch) v štúdií Helsinki Heart Study: v celom súbore efekt gemfibrozilu 34 % (redukcia vaskulárnych príhod), ale u osôb s viacerými prejavmi metabolického syndrómu efekt až 78 %. FIELD štúdiá testuje efekt liečby fenofibrátom práve aj u pacientov s metabolickým syndrómom a očakávame od nej zodpovedanie tejto otázky.

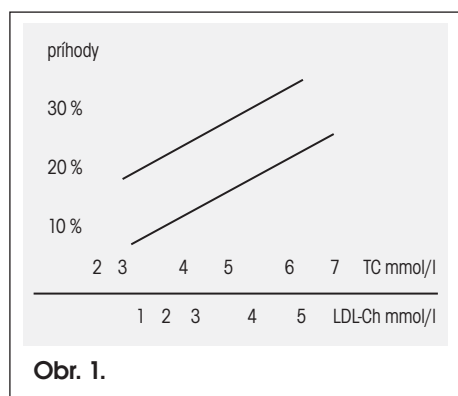
T. Keech (Sydney, Austrália)

„Predstavenie štúdie FIELD a charakteristiky zaradených osôb“.

U diabetikov (2. typu) máme mnoho klinických štúdií o benefite statínov a súbory

pacientov spolu predstavujú 18 707 osôb. V prípade fibrátovej liečby (štúdie u diabetikov) je to spolu len 2063 pacientov (málo). Klinické skúsenosti a výsledky dostupných štúdií však poukazujú na to, že (feno)fibrát by mal významne ovplyvniť kardiovaskulárnu morbiditu/mortalitu u týchto pacientov (diabetici 2. typu) a príbuzných pacientov (osoby s MS). Práve klinická štúdia FIELD (9 795 pacientov) má tento problém prešetriť.

Jestvuje koncept odlišného benefitu statínov a fibrátov v prevencii/liečbe pacientov s kardiovaskulárnym ochorením/bez neho (obr. 1): (a) statíny poklesom LDL-Ch v sére znižujú výskyt vaskulárnych príhod „posunom po krivke“ (vzťahu LDL-Ch - príhody) doľava a (b) fibráty znižujú výskyt vaskulárnych príhod „posunom“ celej krivky vzťahu LDL-Ch príhody zhora nadol (z hornej krivky na dolnú). Aj ich kombinácia prináša benefit, hlavne u správne volenej skupiny pacientov.



FIELD štúdia sa zamerala na diabetikov 2. typu (ktorí sú významne riziková pre vaskulárnu mortalitu a morbiditu), pacientov sledovali v priemere 5 rokov (niektorých až 7 rokov) a po začiatku štúdie bolo možné (podľa uváženia zodpovedného lekára) siahnuť aj po liečbe statínmi. V štúdiu bolo 63 centier (9 vo Fínsku, 39 v Austrálii a 15 na Novom Zélande). Pacienti sa najskôr podrobili skríningu, obdržali diétne usmernenie a 4 týždne zachovávali patričnú diétu. Nasledovala 6-týždňová placebová fáza a na jej konci zaradenie pacienta (po kontrole sérových lipidov). Potom 6-týždňová aktívna fáza

liečby fenofibrátom a až po nej randomizácia (placebo v. fenofibrát, ostatná liečba podľa obvyklých odporúčaní pre liečbu diabetikov). Randomizovali 9 795 pacientov oboch pohlaví (fenofibrát 200 mg/d v. placebo), štúdia pokračuje do výskytu ≥ 500 úmrtí pre ICHS (asi 5–7 rokov podľa toho, kedy bol pacient do štúdie zaradený). Diabetes diagnostikovali u pacientov, ak boli starší ako 35 rokov a vek pacientov bol 50–75 rokov. Pacienti nemali jasnú indikáciu na hypolipidemickú liečbu (TC: 3–6,5 mmol/l, pomer TC/HDL-Ch ≥ 4 a TG $> 1,0$ mmol/l). Až 70 % pacientov podrobných skríningu nakoniec zaradili do štúdie (Austrália 6058 osôb, Nový Zéland 2345 osôb a Fínsko 1392 osôb). Charakteristiky zaradených: prekonaný infarkt (5 %), ICHS iného typu (10 %), iné kardiovaskulárne ochorenie (9 %, z toho st. p. NCPM – 3 % a srdcové zlyhanie – 1 %), bez predošlého vaskulárneho ochorenia (76 % osôb). Vek > 65 rokov (41 % osôb), 37 % (ženy), priemerný vek (56 rokov), trvanie diabetu v priemere 7 rokov, 9 % fajčiarov, 57 % (hypertenzia) a priemerná hodnota tlaku 143/83 mm Hg. Výška (175 cm muži, 161 cm ženy), váha (91 kg muži a 84 kg ženy), BMI (muži 29,7 a ženy 32,2), obvod pása (105 cm muži a 101 cm ženy), pomer obvod pása/bedier (0,97 muži a 0,88 ženy), pomer albumín/kreatinín (muži 23 a ženy 20), HbA1c 7 % v priemere pri vstupe. Výskyt metabolického syndrómu (podľa definície NCEP ATP III): 72 % (muži 67 %, ženy 80 %), a výskyt komponentov metabolického syndrómu: hypertenzia (40 %), nízky HDL-Ch (56 % muži a 68 % ženy), zvýšený obvod pása (55 % muži a 81 % ženy), všetci (100 %) mali zvýšenú glykémiu nalačno (ako diabetici). Liečba diabetu: 60 % (perorálne antidiabetiká), 6 % (inzulín) a 27 % (len diéta), až 7 % (perorálne antidiabetiká a inzulín). Iná liečba: aspirín (45 % ak bola prítomná ICHS a 18 %, ak nebola prítomná), diuretiká (16 % a 11 %), ACEI (33 % a 27 %), betablokátory (21 % a 8 %), kalciové blokátory (25 % a 13 %), nitráty (17 % a 1 %), sartany (1 % a 1 %). Hodnoty sérových lipidov pri vstupe: TC (5,0 mmol/l), LDL-Ch (3,1 mmol/l), HDL-Ch (1,06 mmol/l), TG (1,9 mmol/l). V priebehu 6-týždňovej liečby sa lipidy sé-

ra zmenili nasledovne: TC (pokles o 10,4 %, t. j. z 5,0 na 4,5 mmol/l), LDL-Ch (pokles o 9,8 %, t. j. z 3,1 na 2,7 mmol/l), HDL-Ch (vzostup o 6,5 %, t. j. z 1,10 na 1,16 mmol/l) a TG (pokles o 25,2 %, t. j. z 1,9 na 1,4 mmol/l), TC/HDL-Ch (pokles o 14,9 %, t. j. z 4,8 na 4,1), ApoB (pokles o 14,1 %, t. j. z 1,0 na 0,8 g/l) a fibrinogén (pokles o 11,4 %, t. j. z 3,6 na 3,1 g/l). Compliance s liečbou dobrá (v r. 2003 bola 87 %), k statínom sa siahlo u 15 % pacientov (hlavne od r. 2002, kedy boli zverejnené výsledky štúdie HPS a na Novom Zélande sa „deregulovala“ statínová liečba). Primárny cieľ štúdie FIELD: výskyt príhod ICHS (úmrtie a nefatálny infarkt myokardu), čaká sa na ≥ 500 týchto príhod v štúdiu (odhad vypadnutia pacientov zo štúdie je 10 % pacientov). Druhotné ciele: výskyt všetkých príhod ICHS, výskyt všetkých kardiovaskulárnych príhod, výskyt NCPM, výskyt koronárnej revaskularizácie (aj karotickej), mortalita na ICHS, celková mortalita. Podskupiny pacientov, ktoré budú analyzované zvlášť: osoby bez ICHS pri vstupe, osoby s prítomnou ICHS pri vstupe do štúdie, muži a ženy zvlášť. Subštúdie: vaskulárna reaktivita, progresia „intimo-mediálneho komplexu“, progresia očných diabetických komplikácií, analýza lipidov séra pomocou magnetickej rezonancie, kvalita života pacientov, endotelová dysfunkcia, renálne ochorenie, DNK a vaskulárne riziko, záťaž diabetom (pre spoločnosť). Asi 60 % zaradených osôb má nízky HDL-Ch, asi 25 % ho má v strednom pásme a 15 % osôb ho má vysoký (tu všade budú zvlášť analyzovať výskyt príhod). Záverom: do štúdie FIELD sú zaradení typickí pacienti s diabetom 2. typu a štúdia odpovie, aký majú benefit z liečby fenofibrátom pri ostatnej štandardnej liečbe. Dá odpoveď i na význam kombináčnej liečby so statínmi. Osobitne s pozriem na liečbu u oboch pohlaví a u osôb s rôznou vstupnou hladinou sérového HDL-Ch a u osôb s/bez ICHS/kardiovaskulárneho ochorenia pri vstupe do štúdie.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika FNsP-LF UK, Bratislava