

# Význam fibrátov v manažmente dyslipidémie u pacientov s metabolickým syndrómom

D. Pella, R. Rybár, V. Mechírová, V. Vargová

## Súhrn:

Fibráty (deriváty kyseliny fibrovej) sa používajú ako hypolipemiká v klinickej praxi viac ako 40 rokov. Ešte pred príchodom statínov bola dokumentovaná na veľkých súboroch pacientov v klinických, randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdiách redukcia kardiovaskulárnych príhod pri ich použití. Je pravdou, že v týchto štúdiách bol pokles mortality menší, ako v obdobných štúdiách neskôr realizovaných so statínmi, ktoré znižujú LDL cholesterol vo väčšom rozsahu než fibráty. Avšak fibráty, nezávisle od účinku na LDL cholesterol majú významný efekt na zvýšenie HDL cholesterolu (najmä fenofibrát a gemfibrozil) a pokles hladín triacylglycerolov, ktoré zároveň predstavujú hlavné komponenty metabolického syndrómu. Podľa výsledkov mnohých klinických štúdií sa ukazuje, že úloha fibrátov je najvyššou významnou najmä v prevencii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s metabolickým syndrómom alebo s diabetickou dyslipidémiou charakterizovanou práve zníženým HDL cholesterolom a zvýšenými hladinami triacylglycerolov.

## Kľúčové slová:

metabolický syndróm – dyslipidémia – fibráty

## Summary:

Fibrates (fibric acid derivatives) have been used in clinical practice for over 40 years as cholesterol-lowering therapy. Prior to the advent of statins reduction of cardiovascular endpoints was well documented in large randomised, placebo-controlled clinical trials using fibrates. However, the reduction of CHD (coronary heart disease) events with fibrates has been in general less impressive than the reductions that have been achieved with statins, which lower levels of LDL cholesterol to a much greater extent than do fibrates. Nevertheless fibrates, independently from their LDL lowering effect are increasing HDL cholesterol (mainly fenofibrate and gemfibrozil) and decreasing triglycerides as well, which are main components of metabolic syndrome. Following results of many clinical trials it was clearly shown that the role of fibrates is of the highest importance in cardiovascular endpoints prevention in patients with metabolic syndrome or with diabetic dyslipidemia characterized by decreased HDL cholesterol and high triglyceride levels.

## Key words:

metabolic syndrome – dyslipidaemia – fibrates

## ÚVOD

Metabolický syndróm podľa definície Národného cholesterolového vzdelávacieho programu ATP III predstavuje prítomnosť aspoň troch spomedzi nasledovných patologických prejavov - abdominálnej obezity (obvodu pásu u mužov nad 102 cm, u žien nad 88 cm), artériovej hypertenzie (TK nad 130/85 mm Hg, resp. pacienti na antihypertenzívnej farmakoterapii), nízkych hladín HDL cholesterolu (u mužov pod 1,0 mmol/l, u žien pod 1,3 mmol/l), zvýšených hladín triacylglycerolov (nad 1,7 mmol/l) a glykémie nad 6,1 mmol/l [1]. Táto malígna asociácia abnormalít je novo-

dobou epidémiou 21. storočia, pričom sa predpokladá, že len v USA je postihnutých takmer 40 % populácie nad 50 rokov, v Európe asi 30 %, ale vysoká prevalencia metabolického syndrómu je aj v krajinách juhovýchodnej Ázie [2,3,4]. Je zaujímavé, že metabolický syndróm v juhovýchodnej Ázii je charakterizovaný relatívne nižším zastúpením obezity ako je to u obyvateľov západnej Európy a USA [5]. Juhoázijská populácia má nižšie hladiny HDL cholesterolu a genetickú predispozíciu k inzulinovej rezistencii, čo prispieva k vysokej incidencii metabolického syndrómu a diabetu 2. typu v tejto skupine pacientov a pri

relatívne nižších hladinách LDL cholesterolu ku vyššej incidencii koronárnej choroby srdca [6].

Metabolický syndróm je veľmi tesne spojený so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity a amortality a nárastom výskytu diabetu 2. typu. Hoci lipidové abnormality sú stále dominantnou príčinou koronárnej choroby srdca, v posledných rokoch je badateľný trend k poklesu hladín LDL cholesterolu, najmä vplyvom liečby statínmi. Statíny však v klinických štúdiách znížili riziko kardiovaskulárnej mortality asi o 30 %, teda reziduálne riziko na úrovni 70 % je stále vysoké [7,8,9,10,11]. Uvedené

riziko je možné zrejme ovplyvniť aj ďalším poklesom hladín pre LDL cholesterol, ale najmä terapiou ďalších lipidových abnormalít, najmä nízkych hladín HDL cholesterolu a vysokých triacylglycerolov, ktoré predstavujú dôležitú súčasť dyslipidémie pacientov s metabolickým syndrómom alebo diabetom 2. typu.

### METABOLICKÝ SYNDRÓM A KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO

Metabolický syndróm je spojený so zvýšeným rizikom koronárnej choroby srdca, akútneho infarktu myokardu a náhlych cievnych mozgových príhod bez ohľadu na pohlavie [12]. Táto podstatne vyššia kardiovaskulárna morbidita a mortalita je zjavne nezávislá od ďalších významných, potenciálne nesprávne prognosticky nadhodnotených, rizikových faktorov ako sú napríklad fajčenie, zvýšené hladiny LDL cholesterolu a ďalšie [13].

Aké vysoké je kardiovaskulárne riziko pacientov s metabolickým syndrómom oproti pacientom bez neho, resp. u pacientov s diabetom, je možné zistiť dnes už z 25-ročného sledovania pacientov v štúdií MRFIT (the Multiple Risk Factor Intervention Trial) [14].

Do štúdie bolo zahrnutých 12 617 mužov vo veku 35 – 57 rokov v čase začiatku štúdie. Spomedzi týchto pacientov malo 4 735 mužov len metabolický syndróm, 57 malo len diabetes mellitus a 355 pacientov bolo zaradených s metabolickým syndrómom a súčasne prítomným diabetom 2. typu. Približnú úmrtnosť na koronárnu chorobu srdca, relatívne riziko koronárnej choroby srdca a kardiovaskulárnych ochorení, ako aj riziko celkovej mortality udáva tabuľka č. 1 (všetky rozdiely medzi jednotlivými skupinami sú štatisticky signifikantné).

Štúdia MRFIT ukázala, že riziko mortality na ICHS u pacientov s metabolickým syndrómom je dokonca vyššie ako u pacientov s diabetom 2. typu a že mortalita na ICHS je takmer dvakrát vyššia u pacientov, ktorí majú súčasne metabolický syndróm a diabetes 2. typu, ako u tých, ktorí tieto ochorenia nemali.

Retrospektívna analýza primárne preventívnej štúdie WOSCOPS (the West of Scotland Coronary Prevention Study), do ktorej bolo zahrnutých 6 447 mužov, ukázala, že najlepším prediktorom následných koronárnych príhod bola prítomnosť metabolického syndrómu (relat. riziko 1,75),

**Tab. 1. Mortalita na ICHS, relatívne riziko koronárnej choroby srdca, kardiovaskulárnych chorôb a celkovej mortality - 25-ročné sledovanie v štúdií MRFIT (14).**

pacienti	bez MetSy a DM	len MetSy	len DM	DM + MetSy
mortalita na ICHS	49,7 %	67,9 %	63,8 %	95,1 %
relat. riziko ICHS	1,00	1,35	1,53	1,98
relat. riziko KV ochorenia	1,00	1,27	1,37	1,99
relat. riziko celk. mortality	1,00	1,15	1,63	1,68

Vysvetlivky: MetSy - metabolický syndróm; DM - diabetes mellitus 2. typu; ICHS - ischemická choroba srdca; KV - kardiovaskulárne

ďalej vek pacientov, fajčenie a až na štvrtom mieste to bol LDL cholesterol (relat. riziko 1,4) [15]. Celková prevalencia metabolického syndrómu v štúdií bola 23,8 % (n = 1537).

### DYSLIPIDÉMIA PRI METABOLICKOM SYNDRÓME

Centrálna obezita (viscerálna) a prítomnosť inzulínovej rezistencie je spojená so zhlukom lipidových abnormalít. Dominuje predovšetkým hypertriacylglycerolémia, vzostup VLDL a IDL cholesterolu, prítomnosť malých denzných LDL častíc a pokles protektívneho HDL cholesterolu. Tieto lipidové abnormality sa málokedy vyskytujú izolovane, väčšinou sú prítomné spolu u pacientov s metabolickým syndrómom, čím zvyšujú jeho rizikový profil.

Nízke hladiny HDL cholesterolu sú popri zvýšených hladinách LDL cholesterolu takisto významným rizikovým faktorom koronárnej choroby srdca. Riziko spojené s nízkym HDL cholesterolom je nezávislé od veku, telesnej hmotnosti a krvného tlaku [16]. Termín izolované zníženie HDL cholesterolu sa používa na popísanie situácie, kedy LDL cholesterol je v medziach normy a HDL je znížený. Dlhodobé sledovanie takýchto pacientov dokumentovalo, že riziko vývoja ICHS je podobné pacientom so zvýšenou hladinou celkového alebo LDL cholesterolu [17]. Nízka hladina HDL cholesterolu je najsilnejším prediktorom následných koronárnych príhod u pacientov s angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca a súčasne normálnymi hladinami LDL cholesterolu [18].

Ukázalo sa, že riziko vzniku akútneho infarktu myokardu u zdravých jedincov najlepšie dokáže predpovedať pomer LDL a HDL cholesterolu, pričom platí, čím je nižší HDL cholesterol a čím je vyšší LDL cholesterol, tým je riziko vyššie.

Protektívna úloha HDL cholesterolu sa vysvetľuje najmä jeho úlohou v reverznom transporte cholesterolu, úprave endotelálnej dysfunkcie so zvýšením syntézy oxidu dusnatého a jeho priamym protizápalovým pôsobením. HDL cholesterol pôsobí aj antitromboticky (zvýšenie syntézy proteínov C a S) a stimuluje proteínkinázu akt, čo vedie k neoangiogenéze a pôsobí antiapoptoticky a vazodilatačne [19].

### LIEČBA DYSLIPIDÉMIE PRI METABOLICKOM SYNDRÓME

Tak ako pri každej dyslipidémii neodmysliteľnou dôležitou súčasťou terapie je úprava faktorov životného štýlu. Dôležitá je dostatočná fyzická aktivita a lipidy znižujúca diéta, pričom práve u pacientov s metabolickým syndrómom je významný nielen znížený príjem nasýtených tukov, ale aj správny pomer omega-3 a omega-6 mastných kyselín posunutý v prospech zvýšeného príjmu omega-3 mastných kyselín, to znamená zvýšenú konzumáciu rýb, vlašských orechov, strukovín, najmä sóje a olivového oleja [20].

Pokiaľ je rizikový profil pacienta vysoký, alebo úprava životného štýlu nevedie k plnému úspechu, je namieste farmakologická liečba, kde dnes liekom voľby sú fibráty.

Vysokú efektívitu a bezpečnosť fenofibrátu potvrdilo mnoho štúdií. Poulter et al. pozorovali vo veľkom súbore vyše 7 000 pacientov vzostup HDL cholesterolu v priemere o 22 %, pričom najväčší benefit bol zaznamenaný v skupine pacientov s najnižšími hladinami HDL cholesterolu - teda najviac ohrozenej skupine [21]. Napríklad v skupine pacientov s HDL cholesterolom nižším ako 0,65 mmol/l až 90 % z nich dosiahlo normalizáciu hladín HDL cholesterolu.

Vzostup hladín HDL cholesterolu je sprevádzaný aj poklesom kardiovaskulárnej mortality a morbidity, tak v primárnej

ako aj v sekundárnej prevencii aterosklerózy, čo dokumentovali Helsinki Heart Study a štúdia VA-HIT [22,23].

Zaujímavou skutočnosťou je, že spomedzi veľkých statínových štúdií, ako sú 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TEXCAPS a HPS jedine posledne menovaná redukovala významne výskyt kardiovaskulárnych príhod u diabetikov [7,8,9,10,11,24]. Žiadna z týchto štúdií neukázala predilekčné pôsobenie statín u pacientov s vysokým body mass indexom, alebo s ďalšími komponentami metabolického syndrómu. Naproti tomu v štúdií VA-HIT fibrát významne redukoval kardiovaskulárne príhody tak u diabetikov, ako aj u pacientov s komponentami metabolického syndrómu. Na základe týchto dôkazov je možné konštatovať, že pacienti, ktorí majú len mierne zvýšenie LDL cholesterolu a zároveň majú diabetes 2. typu, alebo metabolický syndróm, profitujú viac z liečby fibrátom ako statínom, aj keď nedávno štúdia CARDS s atorvastatínom priniesla tiež pozitívne výsledky [25, 26].

Možné vysvetlenie pozitívnych účinkov fenofibrátu u pacientov s metabolickým syndrómom podčiarkuje aj skutočnosť, že čím viac zložiek metabolického syndrómu je prítomných u postihnutého pacienta, tým je vyššia aj zápalová aktivita, ktorá bola dokumentovaná vyššou hladinou C-reaktívneho proteínu stanovovaného vysoko-senzitívnou metódou (hs CRP) [27]. Fenofibrát cestou PPAR- $\alpha$  (receptory aktívované peroxizómovým proliferátorom) významne znižuje hladinu hs CRP [28].

Všetky tieto pozitívne vlastnosti mikronizovaného fenofibrátu, teda kombinácia hypolipemických a protizápalových účinkov, boli podnetom ku vytvoreniu klinickej štúdie FIELD, ktorá by mala potvrdiť dominantné postavenie fenofibrátu v tejto indikácii [29].

## ZÁVER

Diabetes mellitus je dnes považovaný podľa posledných odporúčaní pre manažment dyslipidemií za ekvivalent aterosklerózy. V súčasnosti existuje mnoho dôkazov

o tom, že metabolický syndróm predstavuje pre pacienta prinajmenšom rovnaké, ak nie dokonca ešte väčšie kardiovaskulárne riziko. Preto je nanajvýš potrebné pri narastajúcej prevalencii tohto ochorenia intenzívne a racionálne liečiť dyslipidémiu, ako jednu z hlavných zložiek tohto syndrómu.

Hypolipemická liečba prešla za posledných 30 rokov nebyvalým rozvojom, objavilo sa množstvo nových hypolipemík, vrátane syntetického HDL cholesterolu, retardovanej formy kyseliny nikotínovej, ale aj v súčasnosti je potrebné zdôrazniť kľúčové postavenie fibrátov a spomedzi nich fenofibrátu v manažmente dyslipidémie u pacientov s metabolickým syndrómom.

## Literatúra

- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2496.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
- Pella D, Singh RB, Otsuka K, et al. Nutritional predictors and modulators of insulin resistance. *J of Nutritional and Environmental Med* 2004; 14: 3-16.
- Melgs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002; 8 (11 suppl): S283-92.
- Pella D, Thomas N, Tomlinson B, et al. Prevention of coronary artery disease: the south Asian paradox. (Letter to editor). *Lancet* 2003; 361:79.
- Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001-9.
- The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349-57.
- West of Scotland coronary prevention group. West of Scotland coronary prevention study: Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 346: 1339-42.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1077-83.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
- Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:1438-43.
- Shepherd J. Statins: putting the benefit/risk into perspective. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003; 137: 27-33.
- Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21 year follow-up of 8 000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 107-13.
- Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, et al. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1189-95.
- Miller M, Seidler A, Kwiterowich PO, et al. Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and "desirable" levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 1992; 86: 1165-70.
- Kuvin JT, Rämelt ME, Patel AR, et al. A novel mechanism of the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxid synthase expression. *Am Heart J* 2002; 144: 165-72.
- Pella D, Dubnov G, Singh RB, et al. Effects of an indo-mediterranean diet on the omega-6/omega-3 ratio in patients at high risk of coronary artery disease: The Indian paradox. In: Simopoulos AP, Cleland LG: Omega-6/omega-3 essential fatty acids ratio: The scientific evidence. *World Rev Nutr Diet*, Basel, Karger, 2003: 74-80.
- The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7, 098 patients with dyslipidaemia. *British J Cardiol* 1999; 6: 682-5.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Eng J med* 1987; 317: 1237-45.
- Bloomfield Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. For veterans affairs high density lipoprotein intervention trial study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Eng J Med* 1999; 341: 410-18.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Robins SJ. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: should statins or fibrates be first line lipid therapy? *Curr Opin in Lipidol* 2003; 14: 575-83.
- Colhoun MH, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin with type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- Nakamura H. Enhanced prognostic information by determining hs CRP on metabolic syndrome. *Nippon Rinsho* 2004; 62:1125-31.
- Keech A, on behalf of the investigators. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes: the FIELD study. *MeS Insights* 2004; 3: 11.

**doc. MUDr. Daniel Pella, PhD.**  
**MUDr. Rafael Rybár, CSc.**  
**MUDr. Viola Mechírová, CSc.**  
**MUDr. Viola Vargová**

I. interná klinika FNŠP, Lekárska fakulta  
 UPJŠ Košice