

Liečba dyslipidémie pri diabetes mellitus 2. typu a metabolickom syndróme fibrátmi z pohľadu medicíny dôkazov

I. Tkáč

Súhrn:

Aterogénna dyslipidémia pri metabolickom syndróme (DLPMS) postihuje väčšinu pacientov s metabolickým syndrómom (MS) alebo diabetes mellitus 2. typu (DM2) a je charakterizovaná zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG), zníženou hladinou HDL cholesterolu (HDL-Ch), ako aj dominanciou malých, denzných častíc LDL. Fibráty sa na základe svojho účinku javia ako vhodný liek na ovplyvnenie tohto druhu dyslipidémie.

Doteraz vykonané angiografické štúdie LOCAT a DAIS ukázali spomalenie progresie koronárnej aterosklerózy pri liečbe fibrátom pri tomto type dyslipidémie. Súčasná odporúčania pre klinickú prax doteraz vychádzali z post-hoc analýz endpointových štúdií s gemfibrozilom (VA-HIT) a bezafibrátom (BIP), ktoré ukázali zníženie kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej morbidity v podskupinách pacientov s diabetom 2. typu a pacientov s MS.

Štúdia *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) bola prvou randomizovanou štúdiou cielene zameranou na diabetikov 2. typu a bolo do nej zaradených 9 795 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu mikronizovaným fenofibrátom alebo placebo, pričom medián sledovania bol 5 rokov. Liečba fenofibrátom viedla k významnému zníženiu incidence nefatálneho infarktu myokardu o 24 %. V podskupine diabetikov bez predchádzajúceho kardiovaskulárneho ochorenia viedla liečba fenofibrátom k významnému zníženiu incidence všetkých kardiovaskulárnych príhod o 19 %.

Na základe uvedených výsledkov štúdií sú fibráty indikované v liečbe u tých diabetikov 2. typu alebo pacientov s metabolickým syndrómom, ktorí majú nižšie ako cieľové hladiny LDL cholestosterolu, či už spontánne, alebo po liečbe statínom. Ako liečba prvej voľby sú fibráty indikované u pacientov s hypertriacylglycerémiou > 4,5 mmol/l. Autor odporúča modifikovať cieľovú hladinu triacylglycerolov na < 1,5 mmol/l na základe uvedených štúdií.

Kľúčové slová:

fibráty – aterogénna dyslipidémia – diabetes mellitus 2. typu – metabolický syndróm – medicína dôkazov

Summary:

Atherogenic dyslipidemia of metabolic syndrome (DLPMS) affects in the majority of cases patients with the metabolic syndrome (MS) or type 2 diabetes mellitus (DM2). It is characterized by both increased triglyceride (TG) and decreased HDL cholesterol (HDL-C) level, and by the predominance of small, dense LDL particles. Based on the mechanism of action fibrates appear as suitable drugs for treatment of this type of dyslipidemia.

The LOCAT and DAIS angiographic studies have shown slower progression of coronary atherosclerosis with fibrate treatment. Current clinical guidelines are based mainly on post-hoc analyses of endpoint studies with gemfibrozil (VA-HIT) and bezafibrate (BIP), which have shown reduction in cardiovascular and cerebrovascular morbidity in subgroups of patients with type 2 diabetes and MS.

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study was the first randomized trial, which focused primarily on patients with type 2 diabetes. 9 795 patients were included in the study and randomized for treatment with micronized fenofibrate or placebo. The median follow-up was 5 years. Treatment with fenofibrate led to a significant reduction in the incidence of non-fatal myocardial infarction by 24 %. A significant 19% reduction of all cardiovascular endpoints was observed in the subgroup of diabetic.

Based on the results of the above-mentioned studies fibrates are indicated in the treatment of those patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome, whose LDL cholesterol levels are lower than recommended, either spontaneously or after statin treatment. Fibrates could be the first choice drugs in patients with high triglyceride level > 4.5 mmol/l. Target triglyceride level modification to < 1.5 mmol/l is recommended based on the above-mentioned studies.

Key words:

fibrates – atherogenic dyslipidemia – type 2 diabetes mellitus – metabolic syndrome – evidence-based medicine

DYSLIPIDÉMIA PRI METABOLICKOM SYNDRÓME A PRI DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Dyslipidémia pri metabolickom syndróme (DLPMS) súvisí s prítomnosťou inzulínovej rezistencie. Vzniká pravdepodobne ako následok inzulínovej rezistencie v pečeni, pričom je často sprevádzaná nealkoholovou steatózou a steatohepatitídou. Na druhej strane, zvýšené hladiny voľných mastných kyselín sprevádzajúce DLPMS prispievajú k prehĺbovaniu inzulínovej rezistencie v kostrovom svale, čo môže viesť k rozvoju rôznych stupňov glukózovej intolerancie.

DLPMS je charakterizovaná zvýšením hladiny TAG, znížením hladiny HDL-Ch a zvýšeným zastúpením malých, denzných častíc LDL (dLDL). Jej prejavom sú aj postprandiálna hypertriacylglycerolémia (HTAG) a zvýšenie hladiny apolipoproteínu B (apoB), ktorý odráža zvýšenie počtu častíc VLDL, IDL a LDL v krvi. V dôsledku zvýšenia hladiny VLDL cholesterolu býva v lipidovom spektre pozorované aj zvýšenie celkového cholesterolu a non-HDL cholesterolu. Priemerná hladina LDL-Ch u jedincov s MS alebo DM2 nie je odlišná pri porovnaní s priemernou hladinou LDL-Ch u rovnako starých jedincov bez MS alebo DM2, avšak býva často vyššia než cieľová hodnota pre pacientov s diabetom (2,5 mmol/l). Zvýšená hladina apoB aj pri miernom zvýšení LDL-Ch a dominancia dLDL častíc naznačujú podobnosť s familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou. Vzhľadom na fakt, že u pacientov s DLPMS sa často rozvíja DM2, býva tento typ dyslipidémie často tiež označovaný diabetická dyslipidémia [1].

Manifestácia DLPMS môže predchádzať diagnózu DM2, ktorý predstavuje približne 90 % všetkých prípadov cukrovky, aj o niekoľko rokov. Na druhej strane sa však u jedincov s týmto typom dyslipidémie nemusí diabetes vôbec rozvinúť, ale ich kardiovaskulárne riziko je napriek tomu zvýšené. Uvedený typ dyslipidémie je jednou zo základných zložiek MS, ktorý je spojený s minimálne dvojnásobným zvýšením rizika kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Prospektívne epidemiologické štúdie kohort diabetikov ukázali, že nezávislými rizikovými faktormi rozvoja ICHS boli zvýšené hladiny LDL-Ch, non-HDL-cholesterolu, apoB aj triacylglycerolov, ako aj znížené hladiny HDL-Ch [1].

EFEKT FIBRÁTOV NA PREJAVY DLPMS

Fibráty účinkujú prostredníctvom aktivácie jadrových receptorov PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptors α). Aktivácia týchto receptorov vedie k zvýšenej expresii niektorých génov, ktorých produkty sa podieľajú na metabolizme TAG a HDL-Ch, ako sú fatty acid transport protein, karnitín palmitoyl transferáza, enzýmy participujúce na β -oxidácii mastných kyselín, apolipoproteíny AI a AII, ako aj ATP-binding cassette A1 (ABCA1) transportný proteín. Na druhej strane dochádza k zníženej expresii génu pre apolipoproteín C-III (apo C-III), ktorý je inhibítorom lipoproteínovej lipázy (LPL) - centrálneho enzýmu regulácie metabolizmu TAG. Okrem toho dochádza aj k zníženej expresii génu hepatálnej lipázy (HL) - enzýmu, ktorý participuje na mechanizme vzniku malých denzných častíc HDL, ako aj vzniku malých, denzných častíc LDL [2].

Fibráty znižujú hladinu TAG v rozmedzí 20 - 50 %. Zvyšujú hladinu HDL-Ch v rozmedzí 5 - 20 % mechanizmami čiastočne závislými, ako aj nezávislými od zníženia TAG. Ich priaznivý efekt na denzitu LDL súvisí hlavne so znížením plazmatickej koncentrácie TAG, keďže bolo pozorované, že k dominancii malých dLDL častíc dochádza už pri hladinách TAG > 1,1 mmol/l. Efekt na hladinu LDL-Ch je väčší pri vyšších bazálnych hladinách LDL-Ch, keď pri bazálnych hladinách LDL-Ch > 5 mmol/l bolo pozorované zníženie LDL-Ch až o 20 %. Boli pozorované aj rozdiely v tomto účinku medzi jednotlivými fibrátmi, keďže pri podobných bazálnych hladinách sa fenofibrát javil účinnejší než gemfibrozil. Fenofibrát taktiež znížil zastúpenie LDL-Ch vo frakcii malých dLDL (LDL3) až na polovicu.

Fibráty pri DLPMS z pohľadu medicíny dôkazov

Z doteraz ukončených klinických randomizovaných štúdií s fibrátmi sú k dispozícii retrospektívne (post-hoc) analýzy menších alebo väčších podskupín diabetikov a pacientov s inzulínovou rezistenciou, prípadne s DLPMS. Dôvod spočíva v tom, že v „predstatínovej“ ére sa fibráty používali na liečbu všetkých typov dyslipidémii, ale aj v tom, že dyslipidémia pri metabolickom syndróme ako relatívne samostatná jednotka bola podrobnejšie charakterizovaná v priebehu posledných 15 rokov, teda

v období po definovaní "syndrómu X" Geraldom Reavenom v roku 1988.

Helsinki Heart Study (Helsinská štúdia)

Táto primárne preventívna štúdia je typickým predstaviteľom éry pred definovaním metabolického syndrómu a pred používaním statínov. Štúdia bola ukončená v roku 1987 a bolo do nej zaradených 4 084 mužov vo veku 40 - 55 rokov, ktorých vstupné hodnoty non-HDL cholesterolu boli $\geq 5,2$ mmol/l, pričom priemerné hodnoty LDL-Ch na počiatku štúdie boli 4,9 mmol/l, čiže hodnoty, ktoré by v súčasnosti viedli k začatiu liečby statínom. Počas 5 rokov trvania štúdie viedla liečba gemfibrozilom v dávke 1 200 mg denne k zníženiu incidencie ICHS o 34 % v porovnaní s jedincami liečenými placebom. Definovanie metabolického syndrómu viedlo k početným retrospektívnym analýzám tejto štúdie, z ktorých uvedieme tie najpodstatnejšie [3].

V podskupine 135 diabetikov 2. typu bolo pozorované zníženie rizika rozvoja ICHS o 68 %, ale vzhľadom na nízky počet analyzovaných pacientov tento výsledok nebol štatisticky signifikantný. Ďalšia post-hoc analýza ukázala, že v skupine pacientov, ktorí mali viaceré prejavy syndrómu inzulínovej rezistencie (BMI > 26 kg/m², TAG $\geq 2,3$ mmol/l a HDL-Ch < 1,08), bolo pozorované signifikantné zníženie rizika ICHS až o 78 %. Vysokoriziková podskupina jedincov, ktorí mali na začiatku štúdie dyslipidémiu charakterizovanú zvýšením pomeru LDL-CH/HDL-Ch > 5 a súčasne zvýšením TAG > 2,3 mmol/l, profitovala najviac z liečby, keď jedinci liečení gemfibrozilom mali až o 71 % nižšiu incidenciu ICHS ako tí, ktorí dostávali placebo [4]. Výsledky uvedených retrospektívnych analýz Helsinskej štúdie ovplyvnili dizajn ďalších angiografických a endpointových štúdií, v ktorom boli už a priori definované prejavy DLPMS.

Angiografické štúdie

Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT)

Do tejto štúdie bolo zaradených 395 mužov po koronárnom bypasse. Pacienti mali znížený HDL-Ch < 1,1 mmol/l, pričom vstupný LDL-Ch mal byť < 4,5 mmol/l, čiže boli vylúčení pacienti s výraznou hypercholesterolémiou, ktorí v Helsinskej štúdií dominovali. Efekt gemfibrozilu na hladiny lipidov v štúdií LOCAT a ďalších

nižšie uvedených štúdiách je uvedený v tab. 1.

Liečba gemfibrozilom v dávke 1 200 mg denne v priemernom trvaní 32 mesiacov viedla k spomaleniu angiografickej progresie koronárnej aterosklerózy definovanej na základe minimálneho priemeru stenóz. Navyše pacienti liečení gemfibrozilom mali signifikantne nižší výskyt nových lézií v kontrolnom angiograme ako pacienti, ktorí dostávali placebo [5].

Post-hoc analýza tejto štúdie ukázala, že IDL TAG a HDL₃ cholesterol boli v multivariátnej analýze jedinými signifikantnými prediktormi angiografickej progresie aterosklerózy [6].

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)

Ide o doteraz jediná ukončenú angiografickú štúdiu cielene zameranú na intervenciu u diabetikov 2. typu s typickou diabeticou dyslipidémiou. Do štúdie bolo zaradených 409 diabetikov s ICHS aj bez diagnostikovanej ICHS, u ktorých bola indikovaná koronárna angiografia. Pacientom bol podávaný mikronizovaný fenofibrát v dávke 200 mg denne alebo placebo, pričom priemerný interval medzi vstupným a kontrolným angiogramom bol 40 mesiacov.

Efekt fenofibrátu na hladinu lipidov je uvedený v tab. 1. Liečba mikronizovaným fenofibrátom spomalila angiografickú progresiu fokálnej koronárnej aterosklerózy o 42 % v porovnaní s placebom [7].

Post hoc analýza štúdie DAIS ukázala, že znížená veľkosť častíc LDL a zvýšená koncentrácia apoB v plazme boli najlepšimi prediktormi angiografickej progresie koronárnej aterosklerózy [8].

Morbiditno-mortalitné (endpointové) štúdie

Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)

Do tejto štúdie bolo zaradených spolu 2 531 mužov s diagnostikovanou ICHS a nízkymi hladinami HDL-Ch < 1,03 mmol/l. Medián sledovania bol 5,1 roka. Primárnym kombinovaným ukazovateľom bola incidencia mortality na ICHS, nefatálneho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Liečba gemfibrozilom v dávke 1 200 mg denne viedla v celej sledovanej skupine chorých k signifikantnému zníženiu incidence primárneho ukazovateľa o 24 % [9].

Tab. 1. Efekt fibrátov na hladiny lipidov v randomizovaných štúdiách v skupinách chorých s DLPMS.

štúdia preparát/dávka mg	počet pacientov kritériá/diagnóza	TAG (mmol/l)	HDL-Ch (mmol/l)	LDL-Ch (mmol/l)
LOCAT gemfibrozil 2 x 600	395 HDL-Ch < 1,1	1,65 → 1,02 -38 %	0,81 → 0,98 21 %	3,58 → 3,39 -5 %
DAIS fenofibrát 200M	418 DM2	2,59 → 1,71 -34 %	1,01 → 1,08 7 %	3,37 → 3,16 -6 %
VA-HIT gemfibrozil 2 x 600	769 HDL-Ch < 1,03 + DM2	1,84 → 1,47 -20 %	0,80 → 0,84 5 %	2,80 → 2,80 0 %
BIP bezafibrát 400	1 470 MS	1,92 → 1,42 -26 %	0,85 → 0,99 16 %	3,75 → 3,65 -3 %
FIELD fenofibrát 200M	7 075* DM2	1,89 → 1,41 -24 %	1,11 → 1,15 4 %	3,03 → 2,50 -17 %

*Podskupina pacientov, ktorí nemali pridanú ďalšiu hypolipidemickú liečbu.

Tab. 2. Zníženie relatívneho rizika rozvoja kardiovaskulárnych ochorení v klinických randomizovaných endpointových štúdiách s fibrátmi zahrňujúcich pacientov s DLPMS.

štúdia	primárny endpoint	kardiálna mortalita	nefatálny infarkt myokardu	cievna mozgová príhoda
VA-HIT (n = 769)	↓ 32 %	↓ 41 %	↓ 22 %*	↓ 40 %
BIP (n = 1 470)	↓ 25 %	↓ 26 %*	↓ 33 %	-
FIELD (n = 9 795)	↓ 11 %*	19 %*	↓ 24 %	↓ 10 %*

*Rozdiel nebol signifikantný. Poznámka: Primárne endpointy boli nasledovné: VA-HIT - incidencia nefatálneho infarktu myokardu, koronárnej mortality alebo cievnej mozgovej príhody; BIP - incidencia fatálneho a nefatálneho infarktu myokardu a náhlej smrti; FIELD - incidencia nefatálneho infarktu myokardu alebo koronárnej mortality.

Tento efekt súvisel podľa retrospektívnej analýzy so zvýšením hladín HDL cholesterolu pri liečbe gemfibrozilom, ale zmeny hladín lipidov dokázali vysvetliť len čiastočne efekt liečby [10].

U 769 pacientov zaradených do štúdie bol v čase začatia štúdie známy alebo novozistený diabetes 2. typu. Priemerné hladiny LDL-Ch boli na začiatku štúdie v podskupine diabetikov 2,8 mmol/l a počas štúdie sa nezmenili. Efekt liečby na hladiny TAG a HDL-Ch u diabetikov je uvedený v tab. 1. **V podskupine diabetikov liečenej gemfibrozilom došlo k signifikantnému zníženiu incidence primárneho ukazovateľa o 32 %. Mortalita na ICHS v skupine diabetikov liečenej gemfibrozilom sa signifikantne znížila o 41 %. Incidencia cievnych mozgových príhod sa taktiež signifikantne znížila o 40 %, kým incidencia nefatálneho infarktu myokardu sa znížila nesignifikantne o 21 % [11].**

Gemfibrozil bol najúčinnnejší u hyperinzulinemických pacientov bez diabetu. U jedincov, ktorí spadali do horného kvartilu inzulinémie, sa pozorovalo signifi-

Tab. 3. Cieľové a optimálne hodnoty lipidov.

LDL-cholesterol	< 2,5 mmol/l
celkový cholesterol	< 4,5 mmol/l
non-HDL-cholesterol	< 3,5 mmol/l
Triacylglyceroly	< 1,5 mmol/l
apolipoprotein B	< 1,0 g/l
HDL-cholesterol (muži)	> 1,4 mmol/l
HDL-cholesterol (ženy)	> 1,6 mmol/l

kantné zníženie kardiovaskulárnych príhod až o 35 %, pričom v dolných troch kvartiloch inzulinémie bol efekt liečby gemfibrozilom nesignifikantný [11]. Ďalšia retrospektívna analýza tejto štúdie ukázala, že najväčší prínos liečby gemfibrozilom sa pozorovalo v skupine chorých, ktorí mali najvyššiu nameranú rezistenciu voči inzulínu (metódou HOMA), a to aj napriek faktu, že u týchto chorých bol menší efekt na hladiny TAG a HDL cholesterolu ako u pacientov bez inzulinovej rezistencie [12].

Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study

Do tejto štúdie bolo zaradených 3 090 pacientov s prekonaným infarktomyokardu alebo so stabilnou anginou pectoris, z ktorých viac ako 90 % bolo mužov. Pacientom bol podávaný retardovaný bezafibrát 400 mg denne alebo placebo. Primárnym endpointom bola kombinácia fatálneho alebo nefatálneho infarktu myokardu alebo náhlej smrti. Pacientov zaradených do štúdie sledovali v priemere 6,2 roka.

V celom súbore chorých znížila liečba bezafibrátom incidenciu primárneho ukazovateľa nesignifikantne o 7 %. **Pri post hoc analýze sa však ukázalo, že efekt v podskupine chorých s bazálnou hladinou TAG $\geq 2,3$ mmol/l bol signifikantný, a dosahovaná redukcia primárneho endpointu bola až 40 % [13].**

Dizajn štúdie nepripúšťal zaradenie diabetikov 2. typu. Súvisí to s tým, že štúdia začínala v roku 1990, keď ešte nebola dostatočne známa koncepcia DLPMS a ani statíny sa ešte bežne nepoužívali pri liečbe dyslipidemií. Výsledky uvedenej analýzy v skupine pacientov s hypertriacylglycerolémiou viedli k ďalším retrospektívnym analýzám štúdie BIP. Bolo identifikovaných 1 470 pacientov, ktorí spĺňali definíciu metabolického syndrómu. Efekt bezafibrátu na hladiny lipidov je uvedený v tab. 1.

Výskyt nefatálneho infarktu myokardu bol signifikantne redukovaný v bezafibrátom liečenej skupine pacientov s MS o 33 % a kardiálna mortalita takmer signifikantne ($p = 0,056$) znížená o 26 %. V podskupine vysokorizikových chorých, ktorí spĺňali 4 - 5 kritérií MS, bolo pozorované signifikantné zníženie kardiálnej mortality až o 56 % [14].

Keďže liečba fibrátmi ovplyvňuje hladinu voľných mastných kyselín, o ktorých sa predpokladá, že prispievajú k zhoršeniu inzulínovej rezistencie, teoreticky by mali viesť k oddialeniu, resp. zníženiu incidence diabetu 2. typu. Post hoc analýza štúdie BIP naozaj ukázala, že u pacientov s hraničnou glykémiou nalačno (6,1 - 6,9 mmol/l) viedla liečba bezafibrátom k zníženiu rizika rozvoja nových prípadov diabetu 2. typu o 30 % [15]. V skupine obéznych pacientov BMI ≥ 30 kg/m² bolo znížené riziko rozvoja diabetu 2. typu o 27 %. Na dôvažok bezafibrát predlžoval čas do rozvoja diabetu z 2 na 4 roky [16].

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)

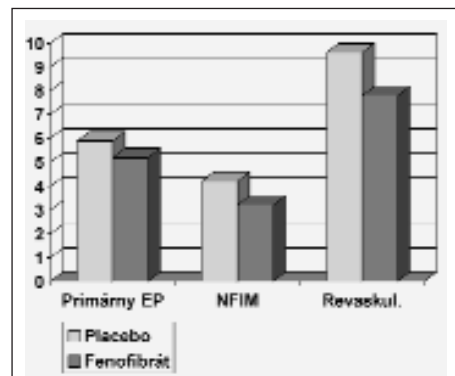
Ide o prvú morbiditno-mortalitnú štúdiu s fibrátom zameranú na vysokorizikovú populáciu diabetikov 2. typu. Do štúdie bolo zaradených spolu 9 795 pacientov. Na rozdiel od štúdií VA-HIT a BIP, kde skoro všetci zaradení pacienti boli muži, do štúdie FIELD bola zaradená viac ako jedna tretina (3 656) žien. Kým uvedené štúdie boli obidve sekundárne preventívne, v štúdií FIELD bolo randomizovaných 7 674 diabetikov bez anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia. Polovica zo súboru pacientov spĺňala kritériá pre obezitu, dve tretiny pacientov bolo starších ako 60 rokov, čím sa študijná populácia blížila svojou charakteristikou „typickému“ diabetikovi 2. typu, ktorý mal dobrú glykemickú kompenzáciu, keďže počas trvania celej štúdie boli hladiny glykovaného hemoglobínu v oboch skupinách 6,9 %.

Inklúzne lipidové kritériá boli nasledovné: celkový cholesterol 3,0 - 6,5 mmol/l a súčasne pomer celkový cholesterol/HDL cholesterol $> 4,0$ alebo TAG $> 1,0$ mmol/l. Pacientov randomizovali na liečbu mikronizovaným fenofibrátom 200 mg denne alebo placebo. Priemerný čas sledovania pacientov bol 5 rokov. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol výskyt prvého nefatálneho infarktu myokardu alebo úmrtia z kardiovaskulárnych príčin.

Vplyv fenofibrátu na lipidové parametre je uvedený v tab. 1. Primárny endpoint bol znížený nesignifikantne o 11 %. **Pozorovalo sa však signifikantné zníženie incidence nefatálneho infarktu myokardu o 24 %. Tiež sa zistilo signifikantné zníženie potreby nových koronárnych revaskularizácií o 21 %, ako aj signifikantné zníženie incidence všetkých kardiovaskulárnych príhod o 11 % (obr. 1).**

Obzvlášť prínosný bol efekt fenofibrátu v doterajšími klinickými štúdiami nesledovanej podskupine **diabetikov bez predchádzajúceho kardiovaskulárneho ochorenia, v ktorej sa pozorovalo signifikantné zníženie incidence primárneho endpointu štúdie o 25 % a všetkých kardiovaskulárnych príhod o 19 %.**

Prekvapujúcim výsledkom štúdie FIELD je, že **liečba fenofibrátom viedla k spomaleniu progresie diabetickej nefropatie a retinopatie**, čo sa prejavilo v signifikantne nižšej progresii albuminúrie, ako aj v signifikantne nižšej potrebe laserovej fotokoagulácie sietnice.



Obr. 1. Efekt liečby fenofibrátom na incidenciu primárneho endpointu (EP), nefatálneho infarktu myokardu (NFIM) a revaskularizácií v štúdií FIELD.

Po odslepení štúdie sa zistilo, že kontrolná skupina mala viac ako 2-krát častejšie začatú konkomitantnú liečbu statínmi, pričom na konci štúdie až 32 % pacientov z kontrolnej skupiny užívalo statíny, čo mohlo prispieť k oslabeniu pozorovaného efektu fenofibrátu na kardiovaskulárne endpointy. Po štatistickej korekcii na užívanie statínov sa zistilo, že fenofibrát by signifikantne znížil aj výskyt primárneho endpointu o 19 % [17].

ČO VYPLÝVA PRE LIEČBU DIABETICKEJ DYSLIPIDÉMIE Z MEDICÍNY DŔKAZOV?

Cieľom liečby dyslipidémie u diabetikov by mala byť normalizácia celého lipidového spektra, čiže dosiahnutie optimálnych hladín LDL-Ch, TAG a HDL-Ch, ktoré sú uvedené v tab. 3. Oproti v súčasnosti platnému stanovisku Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) autor navrhuje na základe koncových hladín TAG v uvedených endpointových štúdiách (tab. 2) zníženie cieľových hladín TAG na $< 1,5$ mmol/l [18].

Primárnym cieľom liečby je dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-Ch, keďže dosiahnutie týchto hodnôt vo viacerých klinických randomizovaných štúdiách so statínmi viedlo u diabetikov k poklesu kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Ďalšími cieľmi liečby je dosiahnuť optimálne hladiny TAG a HDL-cholesterolu, čo je súčasne spojené s priaznivým ovplyvnením denzity častíc LDL s posunom k väčším, menej aterogénnym časticiam. Post-hoc analýzy zo štúdií VA-HIT a BIP naznačili, že pacienti s diabetom alebo metabolickým syndrómom profitujú zo zníženia hladiny TAG a zvýšenia hladiny HDL-Ch v zmysle

zníženia kardiovaskulárnej i cerebrovaskulárnej morbidity a mortality.

Podľa stanoviska SDS má liečba fibrátmi miesto v nasledovných klinických situáciách [18]:

Fibrát je liekom prvej voľby, ak je hladina TAG > 4,5 mmol/l, čo znemožňuje výpočet LDL-Ch podľa Friedewaldovho vzorca, a súčasne je u týchto jedincov aj zvýšené riziko rozvoja akútnej pankreatitídy.

Ďalšou indikáciou fibrátu ako lieku prvej voľby je prítomnosť DLPMS, pričom pacienti majú primárne nižšie hladiny LDL-Ch, ako sú cieľové. Cieľové hladiny LDL-Ch sú < 2,5 mmol/l pre pacientov s DM2 a niektorých pacientov s MS. U väčšiny pacientov s MS bez diabetu sú cieľové hladiny LDL-Ch < 3,5 mmol/l.

Fibráty sú indikované tiež ako lieky do kombinácie v prípade, že sa uvedené cieľové hodnoty LDL-Ch podarí dosiahnuť pri liečbe statínom, ale pretrvávajú zvýšené hladiny TAG > 2 mmol/l.

Literatúra

1. Taskinen M-R. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733-749.
2. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005; 54: 2460-2470.
3. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
4. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. *Circulation* 1995; 92: 1779-1785.
5. Frick HM, Syvanne M, Nieminen MS et al. For the Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1997; 96: 2137-2143.
6. Syvanne M, Nieminen MS, Frick MH et al. For the Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Associations between lipoproteins and the progression of coronary and vein-graft atherosclerosis in a controlled trial with gemfibrozil in men with low baseline levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1998; 98: 1993-1999.
7. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.
8. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC et al. On behalf of the DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 1733-1737.
9. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. For the VA-HIT Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
10. Robins SJ, Collins D, Wittes JT et al. For the VA-HIT Study Group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. *JAMA* 2001; 285: 1585-1591.
11. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. For the VA-HIT study Group. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-2604.
12. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH et al. On behalf of the VA-HIT Study Group. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. *Diabetes Care* 2003; 26: 1513-1517.
13. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 21-27.
14. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154-1160.
15. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 2197-2202.
16. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Eur Heart J* 2005; 26: 2032-2038.
17. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1849-1861.
18. Tkáč I, Fábryová L, Klimeš I et al. Manažment dyslipidémii u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Diabetes Obezita* 2004; 4(7): 92-99.

Článok je prevzatý z časopisu „Interná medicína“ na základe dohody s vydavateľstvom Samedí s.r.o., Bratislava. Publikovaný bol v „Interná med. 2005; 5 (12): 707-712“.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, Ph.D.

IV. interná klinika LF UPJŠ
a FN L. Pasteura, Košice