

Nové poznatky zo štúdie FIELD

E. Rajecová

Súhrn

Štúdia FIELD – Fenofibrate Intervention and Event lowering in Diabetes bola prvou morbiditno-mortalitnou placebo kontrolovanou štúdiou zameranou na pacientov s diabetom 2. typu. Randomizovaných bolo 9 795 pacientov užívajúcich fenofibrát 200 mg/deň alebo placebo. Závety štúdie FIELD boli publikované v roku 2005. O dva roky neskôr, v roku 2007, bol publikovaný efekt fenofibrátu na diabetickú retinopatiu. Táto štúdia bola registrovaná ako ISRCT – International Standard Randomised Controlled Trial.

Liečba fenofibrátom u chorých s diabetom 2. typu redukovala signifikantne potrebu laserovej liečby pri diabetickej retinopatii. Tento vplyv bol nezávislý od koncentrácie lipidov v sére.

Kľúčové slová

fenofibrát – diabetes mellitus 2. typu – diabetická retinopatia

Summary

New knowledge from the FIELD study. The FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) study was the first morbidity and mortality placebo controlled trial in patients with type 2. diabetes mellitus. There were 9 795 patients randomised in a placebo and fenofibrate 200 mg/day group. The results of the study were published in 2005. Two years later, in 2007, the effect of fenofibrate on diabetic retinopathy was published. The study was registered as ISRCT – International Standard Randomised Controlled Trial. Treatment with fenofibrate in individuals with type 2. diabetes mellitus reduced significantly the need for laser treatment of diabetic retinopathy. This effect was independent of plasma lipid concentrations.

Keywords

fenofibrate – type 2 diabetes mellitus – diabetic retinopathy

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je metabolické ochorenie, ktoré postihuje približne 6 % slovenskej populácie a takmer 90 % chorých s DM predstavujú diabetici 2. typu. Diabetes je často spojený s rozvojom mikro- a makrovaskulárnych komplikácií. Z mikrovaskulárnych komplikácií je to najčastejšie retinopatia, nefropatia, neuropatia. Diabetická retinopatia je hlavnou príčinou slepoty u diabetikov mladšieho veku a je zodpovedná asi za 50 % nových prípadov slepoty u uvedených ľudí s diabetom za rok. Diabetes predstavuje hlavnú príčinu vzniku nefropatie a chronického renálneho zlyhania [1]. Zodpovedá za smrť 10 – 20 % ľudí s diabetom.

Z makrovaskulárnych komplikácií ide predovšetkým o ischemickú chorobu srdca (ICHS), cievnu mozgovú príhodu a obliterujúcu aterosklerózu dolných končatín. Veľmi častá je tzv. diabetická noha na podklade neuropatie a atero-

sklerózy a tá býva najčastejšou príčinou netraumatickej amputácie dolnej končatiny diabetikov. Ide o amputácie 15 – 40-krát častejšie u chorých s diabetom ako u bežnej populácie. Ukazuje sa, že prítomnosť diabetu skracuje priemernú očakávanú dĺžku života až o desať rokov [2].

Mortalita na ICHS je u diabetikov 2. typu 2 – 4-krát vyššia ako nediabetikov. Predstavuje asi 80 % úmrtí u diabetikov. Príčinou kardiovaskulárneho postihnutia u týchto pacientov je predovšetkým rozvoj aterosklerózy, ktorá má ten istý priebeh ako u nediabetikov, ale lézie sú podstatne rozšírenejšie a väčšie. Tým vzniká väčšia prevalencia stenóz rôzneho rozsahu [3].

Ovplyvnením rizikových faktorov makrovaskulárnych komplikácií diabetu sa dá dosiahnuť zníženie kardiovaskulárnej mortality, ako na to poukazujú viaceré štúdie v posledných rokoch. Naproti tomu mikrovaskulárne kompliká-

cie sa vyskytujú čoraz častejšie aj vzhľadom na predlžujúcu sa dĺžku života ľudí.

Lekári v klinickej praxi sú v súčasnosti konfrontovaní so situáciou, kde diabetes predstavuje **globálnu epidémiu**, nakoľko sa zvyšuje percento obéznych ľudí a vzrastá počet ľudí na svete, ktorí žijú prevažne sedavým spôsobom života. V súčasnosti je na svete asi 246 miliónov diabetikov a predpokladá sa **nárast počtu chorých do roku 2025 na 380 miliónov** [4].

Štúdia UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study – poukázala na dôležitosť dobrej metabolickej kompenzácie diabetu a dobrej kontroly hypertenzie, čím sa dá dosiahnuť redukcia rizika mikrovaskulárnych komplikácií. Z klinických sledovaní morbidity a mortality pacientov s DM 2. typu sa ale ukazuje, že i napriek optimálnej kompenzácii diabetu ostáva u týchto pacientov vysoké riziko rozvoja kardiovaskulárneho ochorenia [5].

ŠTÚDIA FIELD – FENOFIBRATE INTERVENTION AND EVENT LOWERING IN DIABETES

FIELD predstavuje prvú morbiditno-mortalitnú, placebom kontrolovanú, medzinárodnú štúdiu s fibrátom, ktorá bola zameraná na vysokorizikových pacientov v skorom štádiu DM 2. typu, s nízkou prevenciou kardiovaskulárneho (KV) ochorenia – 78 % pacientov bolo bez prítomnosti uvedeného postihnutia. Do štúdie bolo zaradených 9 795 diabetikov, dobre metabolicky kompenzovaných (HbA_{1C} u všetkých počas celej štúdie 6,9 %), vo veku 50 – 75 rokov, s nízkou prevenciou mikrovaskulárnych komplikácií (21 % v liečenej a 20 % v placebovej skupine), s 5-ročnou liečbou fenofibrátom v dávke 200 mg denne (4 895 chorých) [6].

Záver štúdie (publikované v roku 2005):

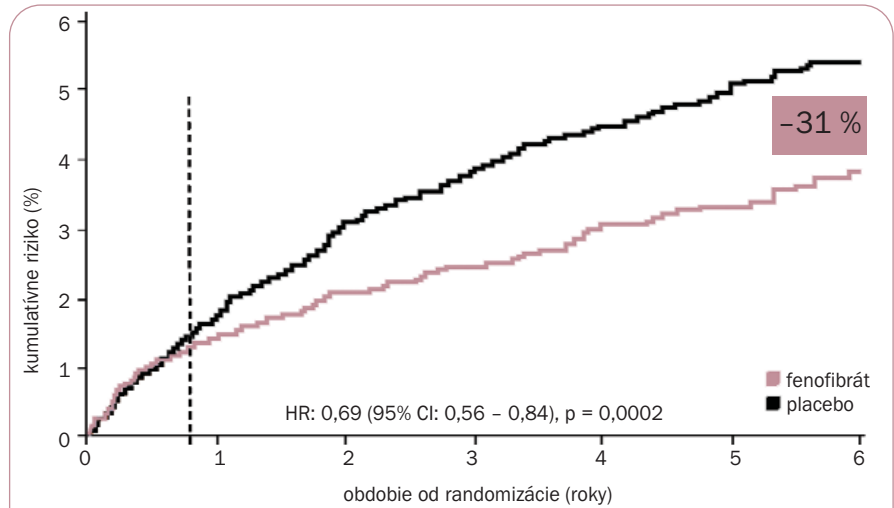
1. Primárny endpoint – nesignifikantná redukcia veľkých kardiovaskulárnych (KV) príhod o 11 %.

2. Signifikantne sa znížili:

- celkový počet KV príhod o 11 %, $p = 0,035$;
- koronárne revaskularizácie o 21 %, $p = 0,003$;
- výskyt nefatálneho infarktu myokardu o 24 %, $p = 0,01$;
- hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris o 18 %, $p = 0,04$;
- netraumatické amputácie o 38 %, $p = 0,011$;
- albuminúria (o 14 % menej progresie, o 15 % viac regresie), $p = 0,002$;
- potreba laserovej liečby pri diabetickej retinopatii o 30 %, $p = 0,0003$.

Nové poznatky zo štúdie FIELD fenofibrát a retinopatia (2007)

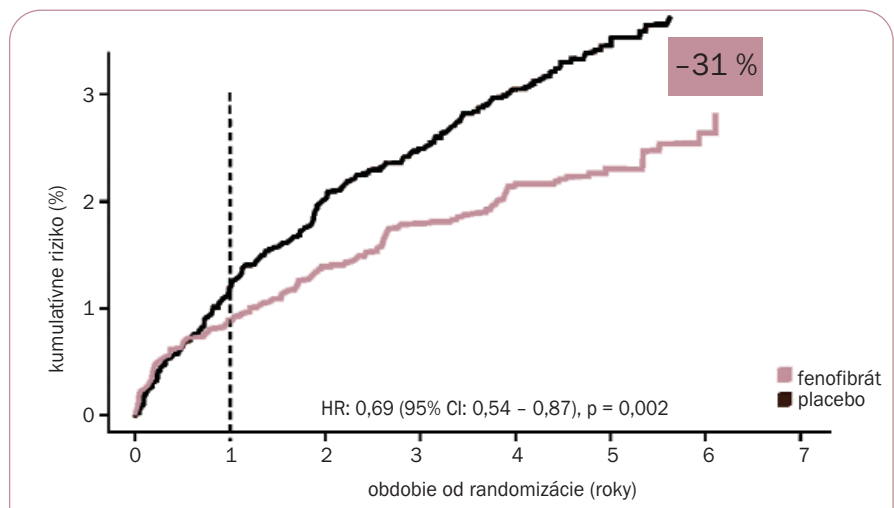
Hyperglykémia u pacientov s DM 2. typu predstavuje základnú príčinu patologických zmien, ktoré vznikajú na očnom pozadí. Zmeny začínajú vazodilatáciou a hyperperúziou retiny, nasleduje strata kapilár a ischemia. Uvoľňovanie proteínov a tekutiny z poškodených kapilár vedie k edému makuly a spolu s lipidovými a proteínovými depozitmi vytvárajú tvrdé exsudáty. Pri takomto postih-



Obr. 1. Prvé použitie laserovej liečby.

- **Rýchly benefit liečby fenofibrátom – prítomný už od ôsmeho mesiaca od začiatku liečby a stúpajúci počas celej štúdie.**
- **Tieto benefity boli aditívne, pri trvale dobrej kompenzácii krvného tlaku a glykémii.**

FIELD Study Investigators. The Lancet. 2007 [8].



Obr. 2. Redukcia rizika makulárneho edému po liečbe fenofibrátom.

- **Signifikantná 31 % redukcia makulárneho edému po laserovej liečbe.**
- **Signifikantná 30 % ($p = 0,015$) redukcia proliferatívnej retinopatie.**

FIELD Study Investigators. The Lancet. 2007 [8].

nutí retiny sa štandardne používa foto-koagulácia laserom ako prevencia straty zraku. Po liečbe laserom sa môžu objaviť vedľajšie príznaky liečby laserom, predovšetkým redukcia zrakového poľa. Hľadajú sa preto možnosti prevencie rozvoja komplikácií diabetu a tým aj zníženia použitia laserovej liečby. Naokoľko sa trvale zlepšuje poznanie molekulárnych mechanizmov v patoge-

néze diabetickej retinopatie, v klinickom skúšaní sú nové preparáty na ovplyvnenie makulárneho edému a na zabránenie progresie diabetickej retinopatie [7].

Vplyv na rozvoj a závažnosť diabetickej retinopatie má aj aterogénna dyslipidémia diabetikov. Ide predovšetkým o zvýšené hladiny celkového cholesterolu a triacylglycerolov (TAG). Zvýšené hladiny uvedených lipidov môžu viesť aj

k makulárnemu edému, tvrdým exsudátom a k rozvoju proliferatívnej retinopatie. Z uvedeného možno predpokladať, že hypolipidemická liečba by mohla ovplyvniť rozvoj a závažnosť diabetickej retinopatie. Hypolipidemická liečba státnimi však k zníženiu výskytu retinopatie nevedla, preto v rámci štúdie FIELD bola jedným z terciárnych cieľov i možná prevencia makro- a mikrovaskulárnych komplikácií dlhodobým použitím hypolipidemického fenofibrátu. Sledovala sa potreba použitia fotokoagulácie laserom.

Na začiatku zaradenia pacienta do štúdie sa zisťovala prítomnosť retinopatie a stupeň poškodenia retiny. Sledovalo sa každé použitie fotokoagulácie laserom, čo sa zaznamenávalo pri každej follow-up kontrole počas trvania štúdie, t. j. päť rokov. Uvedenú dokumentáciu v zaslepanej štúdii hodnotili dvaja vybraní oftalmológovia v rámci subštúdie. Išlo o špecializované oftalmologické sledovanie a vybraní pacienti mali uskutočnenú farebnú fotografickú dokumentáciu.

Pri základnom vyhodnotení štúdie sa ukázalo, že použitím fenofibrátu počas 5 rokov liečby sa znížila frekvencia použitia prvej laserovej liečby pre makulárny edém o 31 % a pre proliferatívnu retinopatiu o 30 %. [6]. V rámci subštúdie sa sledovalo 1 012 pacientov, kde sa sledoval i retinálny status fotografickou dokumentáciou fundusu. Táto štúdia bola registrovaná ako ISRCT – International Standard Randomised Controlled Trial. Pri tomto sledovaní fenofibrát redukoval nutnosť použitia prvej liečby laserom o viac ako 70 %.

V nových záveroch zo štúdie FIELD sa ukazuje, že nutnosť laserovej liečby bola spojená s vyššími hodnotami glykémie nalačno, vyšším HbA_{1c}, čo fenofibrát neovplyvnil. Podobne vyšší systolický tlak bol spojený s nutnosťou laserovej liečby. Pozitívne výsledky v štúdii FIELD sa dosiahli i napriek tomu, že pri konci štúdie užívali pacienti antihypertenzívnu liečbu v oboch skupinách, podobne sa používala liečba statínmi v oboch skupinách (viac v plázebovej). Z uvedeného sa dá predpokladať, že **pozitívny vplyv na diabe-**

tickú retinopatiu pri liečbe fenofibrátom bol nezávislý od hladín lipidov v sére aj od vplyvu na hypertenziu. Ukazuje sa, že pre vplyv fenofibrátu na retinu, nie sú dôležité sérové hladiny lipidov, ale popisujú sa v poslednom čase zmeny v transporte lipidov v retine. Dá sa predpokladať, že PPAR alfa agonisty môžu inhibovať vaskulárny endoteliálny rastový faktor, dôležitý pre angiogénu, inflamáciu a migráciu buniek. Uvádza sa, že vaskulárny endoteliálny rastový faktor reguluje prežitie retinálnych buniek a zabraňuje smrti buniek apoptózou. Odporúčajú sa dopĺňajúce štúdie u pacientov zúčastnených vo FIELD štúdii z hľadiska oxidatívneho stresu a vaskulárneho zápalu, aby sa objasnil pozitívny vplyv fenofibrátu na mikrovaskulárne komplikácie [8].

Štúdia FIELD z oftalmologického hľadiska má svoje pozitíva a limitácie. Limitovaním bol zber dát retrospektívne, išlo asi o 10 % zo zaradených pacientov. V rámci subštúdie len malá časť pacientov mala uskutočnenú fotodokumentáciu, v základnej štúdii bol pokles použitia laserovej liečby predovšetkým u tých, čo nemali pri zaradení anamnézu očného postihnutia. Diskutuje sa, že toto postihnutie nebolo dostatočne dokumentované pri zaradení pacientov do štúdie [7, 8].

Fenofibrát a jeho použitie u pacientov s diabetom

Základným cieľom liečby pacientov s diabetom 2. typu je dosiahnutie metabolickej kompenzácie s vyhovujúcimi hodnotami glykémii a HbA_{1c}. Vzhľadom na to, že DM 2. typu sa často vyskytuje s hypertenziou, obezitou, aterogénnou dyslipidémiou, často v rámci metabolického syndrómu (MS), je dôležité dosiahnuť kompenzáciu všetkých uvedených ochorení.

Podľa stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti sa **fenofibrát má použiť** v liečbe predovšetkým u pacientov **s hladinou TAG nad 4,5 mmol/l ako liek prvej voľby**.

Podobne je liekom **prvej voľby u pacientov s dyslipidémiou pri MS**,

kde pacienti majú ako cieľové hladiny LDL-cholesterolu s diabetom pod 2,5 mmol/l, bez diabetu a s MS pod 3,5 mmol/l. Fenofibrát je indikovaný aj ako liek **do kombinácie**, ak sa dosiahne cieľová hodnota LDL-CH **pri liečbe statínmi**, ale ostávajú zvýšené hladiny TAG nad 2,0 mmol/l [9].

Pozitívne ovplyvnenie – oddialenie použitia – laserovej liečby fenofibrátom poskytujú možnosť **použitia fenofibrátu u pacientov s diabetom** a diabetickou retinopatiou, diabetickou dyslipidémiou podľa výsledkov zo štúdie FIELD. Uvedené pozitíva pri prevencii laserovej liečby u pacientov s diabetom 2. typu sú pravdepodobne podmienené dobrou glykemickou kompenzáciou pacienta pri dobre kompenzovanej hypertenzii [8].

Literatúra

1. Skyler JS. Microvascular complications. Retinopathy and nephropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(4): 833 – 856.
2. Tkáč I. Ovlivnenie krvného tlaku a glykemickej kompenzácie v prevencii makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych komplikácií diabetu 2. typu. *Interná med* 2007; 7(7-8): 383 – 392.
3. Steiner G. Atherosclerosis in type 2 diabetes: a role for fibrate therapy? *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(4): 368 – 374.
4. Keech A, Mitchell P, Fruchart JCH et al. Panel discussion; *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(Supl 4).
5. Steinmetz A. Lipid-lowering therapy in patients with type 2 diabetes: the case for early intervention, *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(4): 286 – 293.
6. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1849 – 1861.
7. Simó R, Hernández C. Fenofibrate for diabetic retinopathy. *Lancet* 2007; 370(9600): 1667 – 1668.
8. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9600): 1687 – 1697.
9. Tkáč I, Fábryová L, Rašlová K. Liečba dyslipidémie pri diabetes mellitus 2. typu a metabolickom syndróme fibrátmi z pohľadu medicíny dôkazov. *Interná med* 2005; 2(12): 707 – 712.

MUDr. Eva Rajecová

Ambulancia pre diabetológiu,
poruchy metabolizmu a výživy
FNsP Bratislava