

Využitie fenofibrátu u pacientov s aterogénnou dyslipidémiou – kazuistika

M. Kučera, S. Oravec

Súhrn

Aterogénnu dyslipidémiu, charakterizovanú vysokými hladinami triacylglycerolov (TAG) a nízkym HDL-cholesterolom (HDL-C), často so zvýšenými hodnotami apolipoproteínu B (apoB) a malých denzných LDL častíc, predstavuje významnú úlohu v rozvoji kardiovaskulárnych ochorení. Aktivácia PPAR- α receptorov fenofibrátom ovplyvňuje všetky zložky aterogénnej dyslipidémie. Nová elektroforetická metóda delenia lipoproteínov na polyakrylamidovom géli identifikuje a kvantifikuje neaterogénne a aterogénne lipoproteíny plazmy vrátane malých denzných LDL. Jednoznačným prínosom metódy je upozornenie na existenciu neaterogénneho typu hyper β -lipoproteinémie a existenciu normolipémie s aterogénnym lipoproteínovým profilom. Ponúka lepšie zhodnotenie kardiovaskulárneho rizika a efektivity hypolipodemickej liečby.

Kľúčové slová

triacylglyceroly – malé denzné LDL – LIPOPRINT LDL systém – aterogénna dyslipidémia

Summary

Use of fenofibrate in patients with atherogenic dyslipidemy – a case study. Atherogenic dyslipidemia, characterized by elevated triglyceride levels (TAG) and low HDL-cholesterol (HDL-C), often elevated apolipoprotein B (apoB) and small dense LDL particles play an important role in the burden of cardiovascular disease. Activation PPAR- α by a fenofibrate has been shown to affect all components of atherogenic dyslipidemia. New electrophoretic method of lipoprotein determination identifies and quantifies non atherogenic and atherogenic plasma lipoproteins, including small dense LDL. Definitely, the contribution of this method points to the existence of non-atherogenic type of hyper β -lipoproteinemia and the existence of the normolipemia with an atherogenic lipoprotein profile, as well. This method offers a better appreciation of cardiovascular risk and effectivity of hypolipidemic treatment.

Keywords

triglycerides – small dense LDL – LIPOPRINT LDL system – atherogenic dyslipidemia

ÚVOD

Aterogénna dyslipidémia je charakterizovaná hypertriacylglycerolémiou, nízkymi hodnotami HDL-cholesterolu a zvýšeným počtom malých denzných LDL častíc. Kľúčovým hráčom je cholesterol ester transferový proteín (CETP), ktorého aktivita je u pacientov s metabolickým syndrómom a diabetikov 2. typu zvýšená a vedie k abnormálnej intravaskulárnej remodelácii lipoproteínov obsahujúcich apoB (VLDL, VLDL remnantné častice a LDL), ako aj HDL častíc. CETP sprostredkovaná výmena esterov cholesterolu a triacylglycerolov vedie k vzniku častíc bohatých na triacylglyceroly, ktoré sú následne hydrolyzované hepatálnou lipázou za vzniku aterogénnych malých denzných LDL častíc, ako aj malých denzných HDL častíc [1].

Posledné sledovania ukazujú, že približne 2/3 všetkých kardiovaskulárnych príhod sa stane u pacientov liečených statínovou liečbou [2,3]. Toto významné kardiometabolické reziduálne riziko je prezentované pretrvávaním aterogénneho lipoproteínového fenotypu u rizikových skupín pacientov (diabetes mellitus a metabolický syndróm). Fibráty môžu k zavedenej liečbe statínmi priniesť ďalší aditívny účinok, pre kombinovanú liečbu statínom a fibrátom teda dôvody sú. Predovšetkým je táto kombinácia užitočná u pacientov s nízkym HDL-C a vysokými hladinami TAG [4]. Fenofibrát má zo všetkých fibrátov najväčší efekt na lipoproteínové spektrum, ako dokazujú početné sledovania [5–7]. Redukuje zastúpenie malých denzných LDL častíc v prospech veľkých LDL častíc, ktoré majú väčšiu

afinitu k bunkovým LDL receptorom a spolu s poklesom VLDL častíc a vzostupom HDL-C modifikuje aterogénny lipoproteínový fenotyp pacienta (typ B) na neaterogénny lipoproteínový fenotyp (typ A). Mechanizmom aktivácie PPAR- α receptorov fenofibrátom dôjde k útlmu syntézy apolipoproteínu C-III (apo CIII) a k zvýšeniu syntézy lipoproteínovej lipázy: sú syntetizované menšie častice VLDL chudobnejšie na apo CIII a TAG a tie sú v krvnom obehu katabolizované na väčšie a menej aterogénne LDL1 a LDL2 [8].

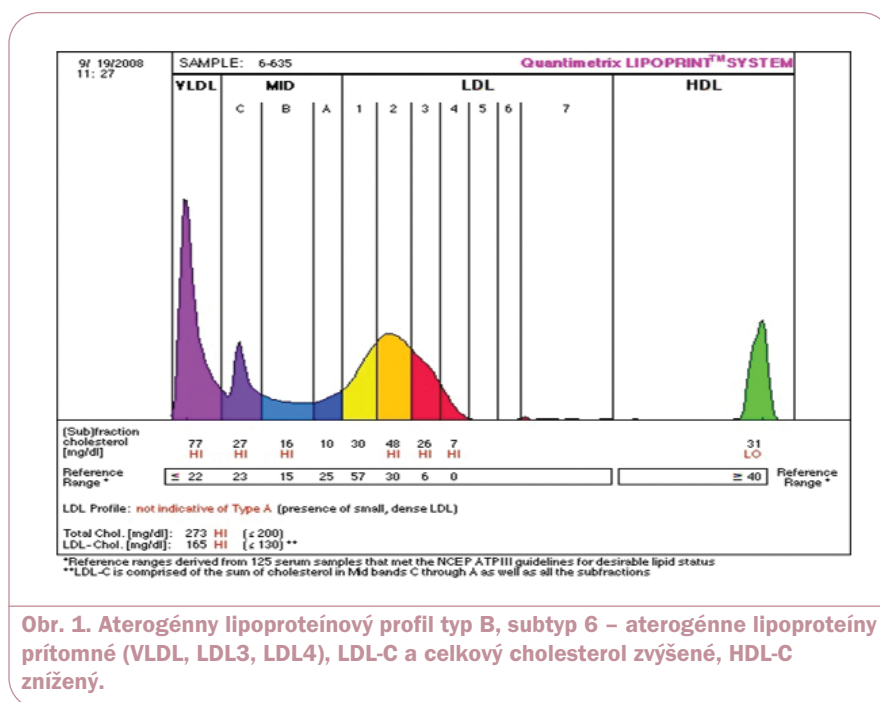
Za základný lipidový faktor je síce stále považovaný LDL-C, ale tento sám o sebe nebýva u pacientov s diabetes mellitus a metabolickým syndrómom významne zvýšený, aj napriek tomu, že je u nich väčšinou aterogénna konštelácia lipoproteínov. Na druhej strane

u ostatných pacientov neaterogénne lipoproteínové konštelácie maskuje hypercholesterolémia (hyper β -lipoproteinémia), čo zvädza k hypolipidemickej liečbe. Výsledkom je potom komplikovaný odhad rizika a zbytočná farmakologická intervencia u neaterogénnych hyperlipémií a nedostatočná u aterogénnych normolipémií. Nový objav v laboratórnej diagnostike lipoproteínov LIPOPRINT LDL systém simultánne hodnotí až 12 lipoproteínových subpopulácií. Identifikuje a kvantitatívne vyhodnocuje aterogénne lipoproteíny a určuje neaterogénny vs aterogénny lipoproteínový profil. Predstavuje nówum v testovaní kardiovaskulárneho rizika a v hodnotení úspešnosti hypolipidemickej liečby [9,10].

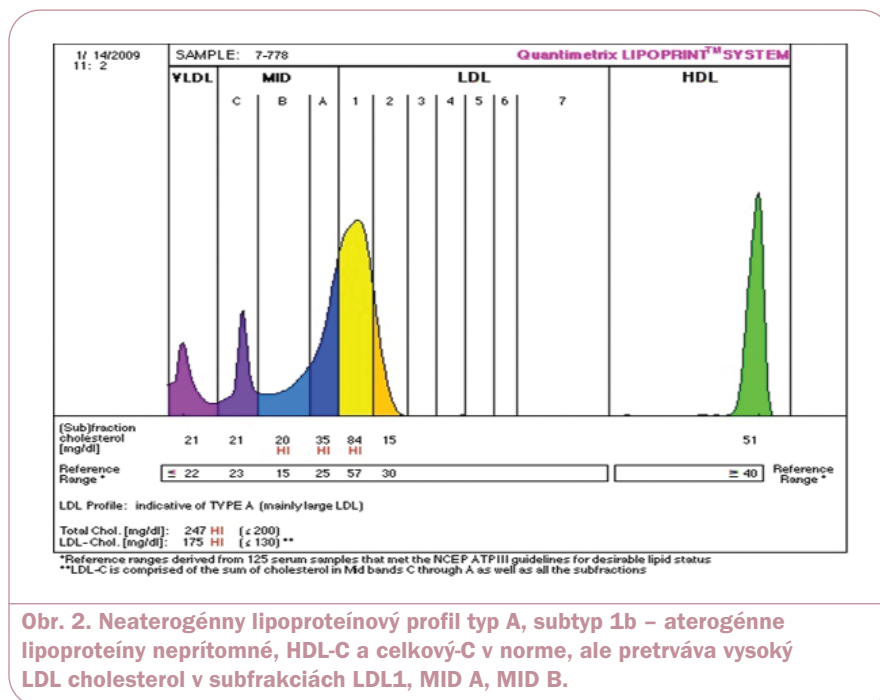
KAZUISTIKA

52-ročný pacient s 5-ročnou anamnézou artériovej hypertenzie a diabetes mellitus 2. typu, liečený perorálnymi antidiabetikami (metformin) a dvojkombináciou antihypertenzív (perindopril, indapamid). Pacient je zaujímavý z hľadiska akumulácie kardiometabolických rizikových faktorov: abdominálna obezita (BMI 32 kg/m², obvod pásu 110 cm), kombinovaná hyperlipidémia (celkový cholesterol 7,06 mmol/l, TAG 3,24 mmol/l, HDL-C 1,11 mmol/l, LDL-C 4,48 mmol/l). U pacienta bola zaznamenaná uspokojivá kompenzácia diabetes mellitus (HBA_{1C} 4 %) a krvný tlak je pri uvedenej liečbe v pásme normotenzie. Využitím LIPOPRINT LDL systému sme identifikovali zastúpenie aterogénnych a antiaterogénnych lipoproteínov plazmy u pacienta (obr. 1). Potvrdenie prítomnosti aterogénnej konštelácie lipoproteínov v našom prípade predstavuje informáciu s veľkou prediktívnou silou o štádiu rozvoja aterosklerotických zmien v srdcovo-cievnom systéme a posúva pacienta z kategórie vysokého KV rizika do kategórie s veľmi vysokým KV rizikom.

Bola iniciovaná liečba fenofibrátom (Lipanthyl supra 160 mg) bez výskytu nežiaducich účinkov počas sledovaného obdobia. Po trojmesačnej intervencii



Obr. 1. Aterogénny lipoproteínový profil typ B, subtyp 6 – aterogénne lipoproteíny prítomné (VLDL, LDL3, LDL4), LDL-C a celkový cholesterol zvýšené, HDL-C znížené.



Obr. 2. Neaterogénny lipoproteínový profil typ A, subtyp 1b – aterogénne lipoproteíny neprítomné, HDL-C a celkový-C v norme, ale pretrvávajú vysoký LDL cholesterol v subfrakciách LDL1, MID A, MID B.

doporučené hladiny LDL-C pod 1,8 mmol/l a celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l (t.j. liečebný cieľ pre pacientov s veľmi vysokým KV rizikom) neboli dosiahnuté (celkový cholesterol 6,38 mmol/l, LDL-C 4,57 mmol/l), ale HDL-C sa zvýšil z 1,11 mmol/l na 1,41 mmol/l a TAG sa upravili z 3,24 mmol/l na 0,86 mmol/l.

Použitím fenofibrátu sa však významne reštrukturalizoval lipoproteínový profil z aterogénneho typu B, subtyp 6, na neaterogénny typ A, subtyp 1b (obr. 2). Na lipoproteínovom obraze jasne vidieť vzostup HDL-C, pokles aterogénnych lipoproteínov veľmi nízkej hustoty (VLDL), ale predovšetkým úplne vymizli silne aterogénne malé denzné

lipoproteíny nízkej hustoty, tzv. small dense LDL.

Nová metóda nám ponúkla možnosť nahliadnuť do lipoproteínovej rodiny a efektívnejšie pacienta liečiť.

DISKUSIA

Fibráty patria medzi lieky voľby vo farmakoterapii hyperlipoproteinémií za podmienok vysokých TAG a nízkeho HDL-C. Ich indikácie zahŕňajú hypercholesterolémiu, kombinovanú dyslipidémiu, hypertriacylglycerolémiu a zmiešanú hyperlipoproteinémiu (Fredericksonove typy IIa, IIb, III, IV a V). V prítomnosti metabolického syndrómu a hypertriacylglycerolémie sa fenofibrát ukázal byť viac účinnejší v redukcii TAG a pri úprave HDL-C nalačno a v poklese postprandiálnych TAG, oxidovaných mastných kyselín, čo korešponduje s poklesom vo veľkosti VLDL častíc a so vzostupom veľkosti LDL častíc [6].

Zastúpenie malých denzných LDL častíc je síce nezávislé na celkovej hladine LDL-C, ale na druhej strane je veľmi závislé na hladine TAG – malé denzné LDL sa vyskytujú práve u pacientov s hypertriacylglycerolémiou, čo je možné pozorovať aj u nášho pacienta, a výrazne sa zvyšujú pri koncentrácii TAG 1,5 – 1,7 mmol/l [11]. V našom prípade sa pacienti nepodarilo dodržiavať diétne odporúčania, čím by sme si mohli vysvetľovať výskyt zvýšených hladín lipoproteínov intermediárnej hustoty (IDL-C) v subfrakciách IDL1 a IDL2 (obr. 2, označené ako MID A a MID B), ktoré však nedosahujú stupeň atherogenity malých denzných LDL (LDL3 – LDL7).

Po liečbe fenofibrátom hypercholesterolémia pretrváva, je však zastúpená v subpopuláciách LDL1 a LDL2, ktoré predstavujú transportný systém endogénneho cholesterolu a v optimálnej koncentrácii sú nutnosťou pre normálnu funkciu hormonálne aktívnych orgánov, ale aj pre tvorbu vitamínu D v koži, obnovu bunkových membránových štruktúr či tvorbu žľčových kyselín. Úloha LDL1 a LDL2, t.j. large LDL, a ich podiel na rozvoji kardiovaskulárnych

ochorení nie sú v súčasnosti zodpovedané. Dá sa však predpokladať, že v lipoproteínovej rodine LDL sú subpopulácie LDL1 a LDL2 najmenej atherogénne (ak atherogénne vôbec sú) [10]. Hyper β -lipoproteinémia LDL1 a LDL2, s neaterogénnym lipoproteínovým profilom typ A by sa mala dostať do pozornosti klinikov a lipidológov.

Kazuistické sledovanie má ilustračnú hodnotu, predstavuje novú elektroforetickú metódu pre analýzu lipoproteínov u pacientov s metabolickými ochoreniami (diabetes mellitus, obezita, metabolický syndróm) a vyzdvihuje význam fenofibrátu pri liečbe atherogénnej dyslipidémie u rizikovej skupiny pacientov. Ide o pilotnú informáciu, ktorá vyžaduje sledovanie väčšej skupiny pacientov.

ZÁVER

Naša kazuistika a viaceré štúdie ukázali, že fenofibrát:

- podporuje vzostup veľkosti LDL častíc, redukcii veľkosti VLDL častíc, čím vytvára neaterogénny lipoproteínový obraz;
- vedie k vzostupu HDL-C;
- prináša benefit pacientom vo vysokom kardiovaskulárnom riziku (diabetes mellitus, metabolický syndróm).

Pre praktické vyhodnotenie analyzovaných lipoproteínových obrazov sa zaviedlo delenie pri neaterogénnom lipoproteínovom type A na podtypy 1a, 1b, 2a, 2b, 3 a 4, kým pri atherogénnom lipoproteínovom type B odlišujeme len dva podtypy – 5 a 6:

A) Neaterogénny lipoproteínový profil typ A

- 1a. Neaterogénny lipoproteínový profil typ A
Aterogénne lipoproteíny neprítomné
LDL cholesterol v norme
- 1b. Neaterogénny lipoproteínový profil typ A
Aterogénne lipoproteíny neprítomné
LDL cholesterol zvýšený
- 2a. Neaterogénny lipoproteínový profil typ A

Aterogénne lipoproteíny prítomné v stopách

LDL cholesterol v norme

- 2b. Neaterogénny lipoproteínový profil typ A
Aterogénne lipoproteíny prítomné v stopách
LDL cholesterol zvýšený
3. Neaterogénny lipoproteínový profil typ A
Aterogénne lipoproteíny prítomné
LDL cholesterol v norme
4. Neaterogénny lipoproteínový profil typ A
Aterogénne lipoproteíny prítomné
LDL cholesterol zvýšený

B) Aterogénny lipoproteínový profil typ B

5. Aterogénny lipoproteínový profil typ B
Aterogénne lipoproteíny prítomné
LDL cholesterol v norme
6. Aterogénny lipoproteínový profil typ B
Aterogénne lipoproteíny prítomné
LDL cholesterol zvýšený

Jednoznačným prínosom novej metódy (LIPOPRINT LDL) je diferencované hodnotenie hypercholesterolémie, predovšetkým hyper β -lipoproteinémie, a identifikácia atherogénnej lipoproteínovej konštelácie pri normolipémii.

Literatúra

1. Fábryová L. Aterogénna dyslipidémia – súčasť metabolického syndrómu. *Cardiol* 2005; (14)3: 124–130.
2. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425–1435.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495–1504.
4. Češka R, Tesař V. Diabetes, dyslipidémie a onemocnění ledvin. *Vnitř Lék* 2008; 54(5): 511–517.
5. Guérin M, Bruckert E, Dolphin PJ et al. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalises the atherogenic dense LDL profile in combined hyperlipidaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(6): 763–772.
6. Rosenson RS, Wolf DA, Huskin AL et al. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinaemia, oxidative stress, and the inflam-

matory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1945–1951.

7. Frost RJA, Otto C, Geiss HC et al. Effect of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorrheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol* 2001; 87(1): 44–48.

8. Soška V. Jaderné receptory PPAR α . *Vnitř Lék* 2006; 52(6): 628–631.

9. Hoefner MD, Hodel SD, O'Brien JF et al. Development of a rapid quantitative method for LDL subfractionation with use of the quantimetrix Lipoprint LDL system. *Clinical Chemistry* 2001; 47(2): 266–274.

10. Oravec, S. Nová laboratórno-medicínska pomoc v diagnostike dyslipoproteinémií a kardiovaskulárnych ochorení: identifikácia LDL podskupín. *Medicina Militaris Slovaca* 2006; 1: 28–32.

11. Češka R et al. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidémií. Praha: Triton 2005.

MUDr. Marek Kučera
doc. MUDr. Stanislav Oravec, CSc.

II. Interná klinika LF UK
a FNSP Bratislava
marekucera@gmail.com