

# Fibráty – benefit verus riziko komplikácií pri dyslipidemickej liečbe diabetikov 2. typu

R. Palmajová, J. Palmaj

## Súhrn

Diabetes mellitus 2. typu, najmä trvajúci viac rokov, predstavuje komplex metabolických porúch závažného charakteru, kde popri inzulínovej rezistencii, poruchy lipidov patria k výrazným faktorom rizika vzniku kardiovaskulárneho ochorenia s vysokou morbiditou a mortalitou. Liečba dyslipidémie statínmi alebo fibrátmi patrí k najčastejšie používaným terapiám. Kombinovaná liečba statínmi a fibrátmi nevykazuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov a farmakologicky sa účinne dopĺňa. Ale ani pozitívny terapeutický efekt, laboratórne podložený, nevie úplne eliminovať riziko vzniku závažného kardiovaskulárneho ochorenia. Diabeticko-metabolická aterogénna dyslipidémia je vnímavejšia na kombinovanú liečbu ako iné typy porúch lipidového metabolizmu. Kombinovaná liečba statínmi + fibrátmi predstavuje dnes pri správnej indikácii a aplikácii významný spôsob liečby dyslipidemií so znižovaním vysokého kardiovaskulárneho rizika tým, že využíva výhody ovplyvnenia lipidového komplexu rôznymi mechanizmami účinku. Výsledky veľkých fibrátových štúdií poukazujú na to, že kardiovaskulárne riziko je po liečbe fibrátmi výraznejšie nižšie u pacientov s diabeticko-metabolickou aterogénnou dyslipidémiou než u iných typov porúch lipidového metabolizmu. Je však potrebné zdôrazniť, že ani kombinovaná liečba statín + fibrát kardiovaskulárne riziko pacientov s MS neeliminuje úplne. Napriek intenzívnej liečbe dyslipidemií aj kombinovanou liečbou bude mať asi 60 – 65 % pacientov závažnú kardiálnu príhodu.

## Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu – diabetická aterogénna dyslipidémia – fibráty – manažment liečby – rizikové faktory

## Summary

**Fibrates – benefit versus risk of complications when treating dyslipidaemia in type 2 diabetes patients.** Type 2 diabetes mellitus, particularly DM lasting several years, is, in fact, a set of serious metabolic disorders. In this context, disorders of lipid metabolism, in addition to insulin resistance, are among important factors in the development of cardiovascular diseases associated with high morbidity and mortality. Treatment of dyslipidaemia frequently involves administration of statins or fibrates. Combined treatment with statins and fibrates does not present an increased safety risk and, pharmacologically, this combination is additive. However, not even a positive therapeutic effect, confirmed by laboratory results, will completely eliminate a risk of a serious cardiovascular disease. Diabetic metabolic atherogenic dyslipidaemia is more responsive to combined treatment than other types of lipid metabolism disorders. At present, combined treatment with statins and fibrates represents, when correctly indicated and administered, an important approach to treatment of dyslipidaemia; this combination reduces high cardiovascular risk by affecting lipid system through various mechanisms of action. The results of large studies with fibrates suggest that post-treatment cardiovascular risk is significantly lower in patients with diabetic metabolic atherogenic dyslipidaemia than in other types of lipid metabolism disorders. However, it is important to emphasise that not even treatment combining statins and fibrates shall eliminate cardiovascular risk in MS patients completely. Despite an intensive treatment of dyslipidaemia with combined therapy, about 50–65% of patients will experience a serious cardiac event.

## Keywords

diabetes mellitus type 2 – diabetic atherogenic dyslipidaemia – fibrates – management of drug therapy – risk factors

## ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2) je metabolickým ochorením spojeným s komplexom porúch glycidového a tukového metabolizmu a má celosvetovo zvyšujúcu sa prevalenciu. Diabetici majú zvýšené riziko koronarosklerózy a periférnej aterosklerózy. Hlavnou príčinou mortality pri diabetes mellitus 2. typu sú kardiovaskulárne ochorenia (KVO), najmä ischemická choroba srdca, ktorá

je v tejto populácii 2 – 3krát častejšia ako u nediabetikov. Dyslipidémie sa v tomto komplexe výrazne podieľajú na vzniku závažných kardiovaskulárnych ochorení spojených s vysokou morbiditou a mortalitou. Diabetes mellitus 2. typu sa rozvíja na podklade narastajúcej inzulínovej rezistencie a insuficencie endokrinného pankreasu. Je to následok viacerých príčin, z ktorých možno uviesť napr. starnutie populácie

s epidémiou metabolického syndrómu (MS) a diabezity či mnohé zmeny v životnom štýle spoločnosti [2]. Tak sa v komplexe porúch glycidového a lipidového metabolizmu diabetes mellitus 2. typu stáva spolu s rozvojom hypertenzie tzv. smrtiacim duetom, rezultujúcim v signifikantne zvýšenom výskyte fatálnych kardiovaskulárnych príhod. Preto hľadanie a využitie vhodnej terapie sa stalo základnou požiadavkou

a cieľom, ktorých je zníženie rizika smrteľných kardiovaskulárnych a mozgových príhod.

Fibráty predstavujú jednu významnú farmakologickú skupinu, kde na podklade rozsiahlych štúdií v posledných rokoch sa dokázal pozitívny farmakologický efekt pri liečbe komplikácií spojených s dlhodobým diabetom 2. typu, najmä kardiovaskulárnych, napriek určitým rizikovým faktorom, ktoré je potrebné minimalizovať precíziou diagnózy a indikačných kritérií aplikácie fibrátov.

## KAZUISTIKA

**1.** 58-ročná pacientka s diabetes mellitus typu 2 zisteným od roku 2005, na orálnych antidiabetikách, prekonala v r. 2008 náhlu cievnu mozgovú príhodu (NCMP) na podklade ischémie, BMI má 34 kg/m<sup>2</sup>, je bývalá fajčiarka. Pacientka bola od r. 2006 liečená statínmi (posledný rok rosuvastatin v dávke 20 mg denne). Napriek uvedenej terapii u pacientky pretrvávala elevácia hodnôt TAG a nízka hladina HDL cholesterolu. Hepatálne parametre mala v norme. Pacientke bol do terapie pridaný fenofibrát v dávke 215 mg denne.

**2.** 66-ročný pacient s diabetes mellitus typu 2 od r. 2007, na orálnych antidiabetikách, hypertonik, kardiak, po prekonaní infarktu myokardu v r. 2009, BMI 32 kg/m<sup>2</sup>, fajčiar (15 – 20 cigariet denne), liečený atorvastatínom v dávke 40 mg denne.

Napriek liečbe statínmi u pacienta pretrvávala aterogénna dyslipidémia so

zvýšenou hodnotu TAG a nízkou hladinou HDL cholesterolu. Pacient mal sledované hepatálne parametre v norme. Pristúpili sme ku kombinovanej terapii a pacientovi bol pridaný k štátinovej liečbe fenofibrát v dávke 215 mg denne.

U oboch pacientov bolo zaznamenané zlepšenie laboratórnych parametrov už po niekoľkých mesiacoch hypolipidemickú liečby v kombinácii statín a fibrát (tab. 1, 2).

## DISKUSIA

Diabetes mellitus 2. typu je v súčasnosti jedným z najrozšírenejších globálnych ochorení so zvyšujúcou sa prevalenciou na celom svete (5 % obyvateľstva) [4]. Je najčastejšou súčasťou metabolického syndrómu (MS). Tento predstavuje zoskupenie patologických prejavov viacerých metabolických porúch organizmu, dosiaľ presne nedeterminovaných, s viacerými sprievodnými patologickými manifestáciami na rôznych orgánoch. K najzávažnejším prejavom metabolického syndrómu (MS) patrí porucha glukózovej homeostázy, ktorá môže progredovať až do manifestácie DM 2. typu [5,9]. Tento komplex metabolických porúch sa stáva v posledných rokoch zdravotným problémom najmä vyvinutých krajín, ruka v ruke s nárastom DM najmä 2. typu, často už označeným ako pandémia. Pacienti s DM v porovnaní s populáciou bez DM s podobným profilom rizikových faktorov majú zvýšené riziko KVO na podklade koronarsklerózy a periférnej aterosklerózy s fatálnym koncom [4].

Ide o zoskupenie negatívnych porúch metabolizmu, ktorého najzávažnejšími zložkami sú inzulínová rezistencia, metabolická dyslipidémia, arteriálna hypertenzia a centrálna abdominálna obezita (diabezita) [2,9]. Pečeň hrá ústrednú a kľúčovú úlohu v regulácii uhlohydrátového metabolizmu. Jej normálna funkcia je potrebná pre reguláciu hladiny krvnej glukózy a plynulé zásobovanie orgánov, ktoré pre svoju činnosť vyžadujú zdroje glukózovej energie. Zvyšujúca sa glukoneogenéza je predominantným mechanizmom spôsobujúcim zvýšenie vyplavenia glukózy, zatiaľ čo u 2. typu sa nezvyšuje glukogenolýza a ostávajú dlhodobo postprandiálne vysoké hladiny cukrov. Konštantným prejavom je aj postprandiálna hypertriacylglycerolémia (HTAG) a zvýšenie hladiny apolipoproteínu B (apo B) [3].

Jedným z hlavných faktorov, ktoré sa na tomto zvýšení rizika podieľajú, sú okrem DM 2. typu dyslipidémie, najmä špecifická dyslipidémia metabolického syndrómu (často býva označovaná tiež ako diabetická alebo aterogénna dyslipidémia). Dyslipidémia pri DM 2. typu je charakterizovaná zvýšením hladiny TAG (triacylglycerolov), nízkou hladinou „ochranného“ HDL cholesterolu a prítomnosťou kvalitatívne zmenených LDL častíc (malé denzné LDL častice), ktoré sú veľmi aterogénne. Kombinácie týchto porúch vedú k skoro dvojnásobnému zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika. Aterogénna dyslipidémia je obvyklou formou poruchy tukového metabolizmu a jej výskyt sa významne zvyšuje ako dôsledok globálnej epidémie diabetu 2. typu, obezity a metabolického syndrómu [1,4,13].

Základné rizikové faktory aterosklerózy, ako hypercholesterolémia, hypertenzia a fajčenie sa zúčastňujú asi z polovice na progresii aterosklerózy. Druhú polovicu predstavuje zrejme inzulínová rezistencia (IR) so skupinou rizikových faktorov, ktoré sa s ňou pravidelne združujú a významne kumulujú riziko vzniku a rozvoja aterosklerózy [4].

IR je spojená s mnohými proteázovými inhibítormi. Je tiež spájaná s prítom-

**Tab. 1. Dynamika sledovaných parametrov pacientky.**

Dátum	Celk. cholesterol	TAG	LDL	HDL	CK
12/2009	4,9	3,1	3,3	0,7	2,0
04/2010	4,5	1,6	2,8	1,1	1,7

**Tab. 2. Dynamika sledovaných parametrov pacienta.**

Dátum	Celk. cholesterol	TAG	LDL	HDL	CK
01/2010	5,7	3,9	4,2	0,8	1,3
05/2010	4,2	1,3	2,4	1,3	1,5

nosťou lipodystrofiie. Participuje na progresii zvyšovania hodnôt preprandiálnej glukózy pri monitorovaní DM. Inzulínová rezistencia vedie u diabetikov 2. typu k zníženiu supresie hormónsensitívnej lipázy (HSL) v adipocytoch so zvýšením prísunu voľných mastných kyselín z tukového tkaniva do pečene s následnou zvýšenou tvorbou na TAG bohatých častíc VLDL. Ďalším charakteristickým prejavom aterogénnej dyslipidémie je zvýšenie hladiny apolipoproteínu B (apo B), ktoré odráža zvýšenie počtu všetkých častíc LDL, IDL aj VLDL [12].

Zvýšená produkcia zápalových cytokínov tukovým tkanivom vedie k zvýšenej syntéze zápalových markerov, ako sú CRP a fibrinogén, čo sa označuje ako subklinický zápalový stav. Fibrinogén navyše prispieva spolu so zvýšením hladiny PAI-1 a aktiváciou agregácie trombocytov k vzniku protrombotického stavu. Hladiny CRP, fibrinogénu a PAI-1 inverzne korelujú so senzitivitou voči inzulínu a sú dokázanými rizikovými faktormi aterosklerózy [1].

Chýba aj inhibičný efekt inzulínu na hepatálnu produkciu častíc VLDL obsahujúcich apo B. V dôsledku zvýšenej ponuky substrátu, ako aj zníženého inhibičného efektu dochádza k zvýšenej hepatálnej produkcii veľkých na TAG bohatých častíc VLDL, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze diabetickej dyslipidémie, a tým k zvýšeniu koncentrácie TAG.

Dyslipidémiu možno ovplyvniť farmakologickou liečbou hypolipidemikami vrátane inhibítorov 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA reductázy (statínmi) a derivátov kyseliny fibrovej (fibrátmi) a nefarmakologicky úpravou diétného režimu a zvýšením fyzickej aktivity.

Zlepšenie môže, ale nemusí byť zaevidované po odstránení rušivých faktorov inzulínovej rezistencie. Výsledky niektorých štúdií poukazujú, že fibráty majú schopnosť znižovať inzulínovú rezistenciu a priaznivo ovplyvňovať glycidový metabolizmus, vrátane zníženia rizika vzniku diabetu 2. typu [3,4,12].

Srdcovo-cievne ochorenia spolu s koronárnou poruchou srdca pred-

stavujú stále hlavnú príčinu úmrtí a aj v budúcnosti bude tento nárast s istotou ďalej pokračovať napriek pokrokov v medikamentóznej liečbe, čo je dané zmenou životného štýlu, stravovacích návykov, fajčením a vyšším vekom pacientov s DM 2. typu a jeho výrazným nárastom v súčasnej populácii.

## FIBRÁTY

Účinok fibrátov je sprostredkovaný peroxizómovými proliferátormi aktivovaných jadrových receptorov (PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors). Tieto PPARs sú regulátormi lipidového a lipoproteínového metabolizmu a homeostázy glukózy, proliferácie buniek, ich diferenciácie a apoptózy [3].

Hlavným účinkom fibrátov je zvýšenie ochranného HDL cholesterolu (15 – 20 %) a zníženie hladiny triglyceridov (30 – 50 %), hlavných zložiek dyslipidémie pri DM 2. typu [11].

Prichádza k stimulácii aktivity lipoproteínovej lipázy a ďalších faktorov podieľajúcich sa na katabolizme lipoproteínov bohatých na triglyceridy. Znižujú sa triglyceridy a zvyšujú hladiny ochranného HDL cholesterolu.

Viacerí autori vyzdvihujú pleiotropné účinky fibrátov – ovplyvnenie inzulínovej rezistencie, endotelovej dysfunkcie, antitrombotické, protizápalové a anti-oxidačné účinky [1,10,14].

Farmakokineticky majú fibráty dobrú absorpciu z čreva, spôsobenú zvýšenou väzbou na plazmatické bielkoviny, majú dobrú enterohepatálnu cirkuláciu a ich exkrécia je najmä obličkami [1].

Fibráty sú lieky, ktoré sa používajú pri monoterapii i v kombinovanej liečbe izolovanej hypertriglyceridémie alebo hypercholesterolémie, prípadne pri kombinovanej forme dyslipidémie u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali na diétny režim a ostatné nefarmakologické opatrenia. Fibráty sú stále častejšie aplikované ako doplnujúci liek u vysoko rizikových pacientov na KVO, najmä u diabetikov a pacientov s MS so zmiešanou poruchou lipidov – vyšším LDL cholesterolom a súčasne s vyššími hladinami triglyceridov nad 4,0 – 4,5 mmol/l, kde

samotné statíny nie sú schopné dostatočne ovplyvniť hladinu triglyceridov [10].

Terapia fibrátmi má charakter dlhodobej liečby a pacienti sú ponechaní na terapii aj po dosiahnutí cieľových hodnôt celkového cholesterolu (< 5,0 mmol/l), resp. triglyceridov (< 2,0 mmol/l).

Obdobne ako u statínov je jasne preukázané protizápalové pôsobenie fibrátov. Okrem toho bolo v niektorých štúdiách zistené, že fibráty majú schopnosť znižovať inzulínovú rezistenciu a priaznivo ovplyvňovať glycidový metabolizmus vrátane zníženia rizika vzniku diabetu 2. typu. Súhrnne možno povedať, že podobne ako statíny i fibráty priaznivo ovplyvňujú kardiovaskulárne riziko komplexom vplyvom na lipidové i ďalšie rizikové faktory [13].

Štúdia ACCORD Lipid [14] zistila, že rozšírenie liečby fenofibrátom na všetkých diabetikov 2. typu, bez ohľadu, či mali zvýšené hodnoty laboratórnych ukazovateľov pre stanovenie diagnózy diabetickej dyslipidémie, nemalo významný prínos pre primárne ani sekundárne ciele štúdie. Štúdia však preukázala podstatné zníženie kardiovaskulárnych príhod pri liečbe fenofibrátom a simvastatinom u diabetikov s aterogénnou dyslipidémiou. V priebehu 4,7 roka sa počet sledovaných ochorení znížil na 12,4 %, zatiaľ čo u skupiny liečenej iba samotným simvastatinom na 17,3 %. Tento výsledok podporuje súčasné odporúčania a bežnú klinickú prax. Vo vopred určenej skupine pacientov s vysokými triglyceridmi a nízkym HDL-C bola sledovaná liečba prínosom. U týchto pacientov viedla kombinovaná liečba fenofibrátom so simvastatinom k nižšiemu výskytu nefatálnych infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod a kardiovaskulárneho úmrtia o 31 % proti samotnému simvastatinu.

## NEŽIADUCE ÚČINKY

Medzi klinicky manifestné nežiaduce účinky patria dyspepsie horného typu, nauzea, vracanie, kožné eflorescencie, vypadávanie vlasov, kožne alergie až

fotosenzibilita, únava, bolesti hlavy, vertigo, anxieta, poruchy spánku, myalgie, strata libida, biliárne ťažkosti a arytmie, ktoré sa môžu ojedinele vyskytovať [10].

Nebezpečné sú najmä myopatie až rabdomyolýza, veľmi vzácné sa vyskytujúce. Zvýšené riziko sa popisuje pri súčasnom podávaní statínov. A preto ich môžeme u fibrátov zaradiť do skupiny liekových interakcií. U tých je na prvom mieste potrebné uviesť zvýšenie účinku antikoagulantov pri súčasnom podávaní fibrátov. Preto je potrebné kontrolovať protrombinový čas v kratších intervaloch [10].

Zvýšené riziko vzniku žilových kameňov zatiaľ nebolo jednoznačne dokázané, hoci tento fakt sa uvádza v literatúre [10]. K negatívnym vedľajším účinkom fibrátov možno priradiť zvýšený výskyt venotrombózy ( $p < 0,001$ ) a pankreatitídy ( $p < 0,001$ ) spojenej s potenciálnou litogénozou žilových kameňov, ktoré popisuje WHO štúdia [10].

## RIZIKOVÉ FAKTORY FIBRÁTOVEJ LIEČBY

Presné zhodnotenie rizika je možné len na základe správnej diagnózy a zistení všetkých sekundárnych porúch. Prvým prístupom je zistenie, či pacient má spolu s hyperlipidémiou niektorú z nasledujúcich komplikácií: diabetes mellitus, hypertenziu a obezitu. Štúdia ACCORD ukázala vhodnosť indikácie fibrátovej terapie v kombinácii so statínmi znižujúcej riziko vzniku fatálnych kardiovaskulárnych a mozgových príhod u aterogénnej dislipidémie s hypertriglyceridémiou a hypercholesterolémiou [14].

Napriek intenzívnej liečbe dyslipidémií aj kombinovanou liečbou statíny + fibráty bude mať asi 60 – 65 % pacientov závažnú kardiálnu príhodu [2,7].

V poslednej dobe sa diskutuje, či v liečbe dyslipidémií u MS sú vhodnejšie statíny, alebo fibráty. Tieto sa však nevyučujú a ich farmakologické účinky nie sú kombinovanou liečbou alterované, skôr sa naopak svojimi účinkami

dopĺňajú. Žiadne väčšie štúdie dosiaľ nedokázali zvýšené riziko kombinovanej liečby potencovaním negatívnych účinkov najmä myopatických, ktoré patria skôr do NÚL statínov [6].

Štúdia ACCORD potvrdila, že pridanie fenofibrátu k simvastatinu nevedlo k žiadnemu výraznému zvýšeniu rizika myopatie, žilnej trombózy alebo zápalu v brušnej oblasti.

V skutočnosti bola u pacientov liečených fenofibrátmi nižšia celková i kardiovaskulárna úmrtnosť v zrovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení iba monoterapiou simvastatinom [14].

U dlhodobého DM 2. typu môže predstavovať potenciálne riziko kombinovaná liečba pri diabetickej nefropatii. Prítomnosť renálnej diabetickej komplikácie a jeho gradient je potrebné presne zhodnotiť pred začatím liečby [1].

## MANAŽMENT LIEČBY FIBRÁTMI PRI DM 2. TYPU

### Spojenie nefarmakologického prístupu a farmakoterapie

Klinicky manažment osôb s DM 2. typu začína nefarmakologickými opatreniami, ktoré zahŕňajú zmenu životného štýlu, redukciu hmotnosti, zvýšenie pohybovej aktivity a zmenu stravovacích (diétnych) návykov [3,5,12].

Strata hmotnosti má výrazný vplyv na zníženie komplexu symptómov spojených s MS i DM. Niektoré štúdie demonštrovali, že už 7 – 10 % hmotnosti je schopné spôsobiť nárast abdominálnej obezity a dyslipidémie s eleváciou triglyceridov a zníženie cholesterolu vysoko denzitných lipoproteínov a plazmatickej glukózy [5].

Dispenzačné optimum (informácie, ktoré podávame pacientovi iba v prípade individuálnej potreby):

- užívanie fibrátov počas tehotenstva a v dobe laktácie je kontraindikované (ženy vo fertílnej veku by mali mať zaistenú vhodnú antikoncepciu),
- podávanie fibrátov deťom sa všeobecne neodporúča,
- kombinácia so statínmi napriek výsledkom viacerých štúdií môže mierne

zvýšiť riziko myopatií a rabdomyolýzy (sledovanie iníciaálnych príznakov),

- pri súčasnom podávaní statínov s warfarinom je potrebné pravidelne kontrolovať protrombinový čas,
- súčasné užívanie fibrátov s cyklosporínom alebo inhibítormi MAO sa neodporúča, je potrebný minimálny interval 2 – 3 hodín medzi aplikáciou oboch liekových skupín.

## LIEČBA

Fibráty (deriváty kyseliny fibrovej) sa začali používať v liečbe dyslipidémií asi pred 40 rokmi [3].

Pre dosiahnutie plného efektu liekov zo skupiny fibrátov je potrebné dodržiavať diétny režim na zníženie hladiny lipidov, ako aj ostatné nefarmakologické opatrenia, a to v priebehu celej doby trvania liečby.

Hoci v štúdií ACCORD fenofibrát znížil mikro- a makroalbuminúriu, dôležité príznaky diabetickej ochorenia obličiek, čo sa zhoduje s výsledkami predchádzajúcich klinických štúdií (FIELD), fibráty nie je vhodné podávať pri renálnej insuficiencii [1,12,14].

Obdobne ako u statínov je jasne preukázané protizápalové pôsobenie fibrátov. Okrem toho bolo v niektorých štúdiách zistené, že fibráty majú schopnosť znižovať inzulínovú rezistenciu a priaznivo ovplyvňovať glycidový metabolizmus vrátane zníženia rizika vzniku DM 2. typu.

Farmakologické použitie fibrátov je vhodné pre všetky dyslipoproteínémie so zvýšenými hladinami triglyceridov okrem familiárnej hypertriglyceridémie (na podklade deficiencie lipoproteínovej lipázy) [3,5,6,10,12,13].

## SLEDOVANIA

Pacient by mal mať pravidelne kontrolovanú hladinu celkového cholesterolu a triglyceridov. V stanovených intervaloch sa zároveň kontrolujú biochemické hodnoty pacienta ošetrovujúcim lekárom. Potrebná je tiež pravidelná kontrola hodnôt transamináz (prvýkrát asi tri mesiace po začatí liečby) a kreatínkinázy. Vyššie hepatálne testy môžu odrážať i steatózu pečene, sekundárne

vzniknutú pri vyššej hladine triglyceridov. Podávanie fibrátov by teda mohlo tento stav zlepšiť [10].

Extrémne zvýšenie LDL-C nad 5 mmol/l a triacylglycerolov nad 10 mmol/l je u diabetikov vzácné a signalizuje prítomnosť familiárnej kombinovanej hyperlipidémie, prípadne zriedkavej familiárnej hypertriacylglycerolémie, ktoré je potrebné liečiť zvyčajne kombináciou viacerých hypolipidémik [12].

Fosfolipáza spojená s lipoproteínom A2 (Lp-PLA2) je nový marker zápalu spojený s MS a DM 2. typu, ktorý potenciálne facilituje celkový komplex MS u pacientov s DM 2. typu. Lp-PLA2 je zvýšená signifikantne u pacientov s MS [8].

Pacienta je potrebné informovať o nutnosti okamžite hlásiť problémy so svalovou únavou, stuhnutosťou alebo svalovou bolesťou počas celej doby liečby. Môže sa jednať o prejavy počínajúcej myopatie.

## ZÁVERY

**A.** Cieľom liečby fibrátov v prípade monoterapie ostáva skupina diabetikov s vysokou hypertriglyceridemiou s minimálne zvýšenou hladinou LDL cholesterolu. Kombinovaná liečba statínmi + fibrátmi je plne indikovaná u diabetikov s hypertriglyceridemiou a nízkou hladinou

HDL-C. Súčasné guidelines odporúčajú prídanie fibrátov k statinom, keď sú TG  $\geq$  2,3 mmol/L.

**B.** Kombinovaná liečba fibrátmi + statínmi vykázala signifikantné zníženie rizika rozvoja KVO, významné zníženie makro i mikrovaskulárnych komplikácií a fatálnych príhod u diabetickej aterogénnej dyslipidémie pri akceptabilnom riziku nežiaducich účinkov a liekových interakcií, ktorých výskyt je potrebné minimalizovať zvýšeným klinickým a laboratórnym sledovaním pacienta.

**C.** Je potrebná správna indikácia kombinovanej liečby, pretože liečba fibrátmi so statínmi pri nízkej hladine triglyceridov neznižuje riziko KVO.

## Literatúra

1. Bláha V, Víšek J, Mistrík E. Poruchy metabolizmu lipidů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a možnosti terapeutického ovlivnění hypolipidémie. Med Prom 2010; 11(1): 84–89.
2. Dukát A, Wawruch M, Očadlík M et al. Čo predstavuje kardiovaskulárne riziko? Vieme ho vôbec v súčasnosti ovplyvniť? Miesto pre kombinovanú hypolipidémickú liečbu v budúcnosti. Súč Klin Pr 2008; 3: 4–8.
3. Fábryová L. Manažment aterogénnej dyslipidémie pre metabolickom syndróme. Via Practica 2007; 4(S4): 13–18.
4. Fábryová L, Cagán S. Vzťah inzulinovej rezistencie a malých denzných lipoproteinov s nízkou hustotou k rozvoju aterosklerózy pri diabetes mellitus 2. typu. Bratisl Lék Listy 1998; 99(3–4): 136–145.

5. Fernandez ML. The metabolic syndrome. Nutr Rev 2007; 65 (6 Pt 2): S30–S34.
6. Gombošová Z. Úskalíe liečby dyslipidemií. Súč Klin Pr 2008; 3: 24.
7. Murín J. Kardiovaskulárne prejavy a ochorenia metabolického syndrómu. Súč Klin Pr 2008; 3: 14–18.
8. Noto H, Chitkara P, Raskin P. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the metabolic syndrome and diabetes. J Diabetes Complications 2006; 20(6): 343–348.
9. Palmajová R. Význam kombinovanej hypolipidemickej liečby pre pacientov s metabolickým syndrómom (kazuistika). Súč Klin Pr 2009; 1: 9–11.
10. Piňha J. Lesk a bída fibrátu. Interná Med 2001; 4: 170–174.
11. Štulc T. Hypolipidémická liečba a metabolický syndróm. Med Praxi 2005; 6: 268–271.
12. Tkáč I, Fábryová L, Rašiová K. Manažment dyslipidemií u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti a Slovenskej asociácie aterosklerózy. Interná Med 2006; 6(1): 45–49.
13. Vráblik M, Štulc T, Králiková E et al. Statíny, fibráty a jejich kombinace v léčbě hyperlipoproteinémií. Med Prom 2004; 5(4): 53–59.
14. The ACCORD Study Group. Effect of combination lipid therapy in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362(17): 1563–1574.

MUDr. Renáta Palmajová<sup>1</sup>  
MUDr. Juraj Palmaj<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NZZ Diabetologická a metabolická ambulancia, Podunajské Biskupice  
<sup>2</sup>ŠNOP, Bratislava  
Smile2007@centrum.sk