

## Η επίδραση της φαινοφιμπράτης 250 στο λιπιδαιμικό, γλυκαιμικό προφίλ και στο ινωδογόνο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

### Περίληψη

Θ. Τζώτζας  
Η. Ευθυμίου  
Μ. Μπουγουλιά  
Φ. Παπαχριστοδούλου  
Δ. Δουκίδης

Μελετήσαμε την επίδραση της φαινοφιμπράτης ελεγχόμενης αποδέσμευσης (250 mg ημερησίως για 3 μήνες) στις τιμές των λιπιδίων, γλυκόζης, HbA1c και ινωδογόνου σε 16 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II καλά ρυθμιζόμενο, οι οποίοι παρουσίαζαν υπερτριγλυκεριδαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία. Παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική ελάττωση της ολικής χοληστερόλης κατά 21,2%, των τριγλυκεριδίων κατά 35,6%, της LDL χοληστερόλης κατά 25,2% και σημαντική αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 18,3%.

Η γλυκόζη νηστείας και η HbA1c δεν μεταβλήθηκαν στατιστικώς σημαντικά αν και μειώθηκαν ελαφρά. Το ινωδογόνο πλάσματος ελαττώθηκε σημαντικά κατά 8,8%. Από τη χρήση του φαρμάκου δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας αποδεικνύουν ότι η φαινοφιμπράτη 250 mg είναι ένα από τα φάρμακα εκλογής σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς με ΣΔ II, όταν μόνο η δίαιτα και η ρύθμιση του ΣΔ δεν έχουν καλά αποτελέσματα.

Η διαβητική δυσλιπιδαιμία αποτελεί ένα από τα κύρια αίτια πρόωμης αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II<sup>1</sup>. Η υπερτριγλυκεριδαιμία του διαβήτη, ανεξάρτητα από την αύξηση της LDL, θεωρείται σοβαρός παράγοντας κινδύνου<sup>2</sup>. Επιβλαβής παράγοντας στη διαβητική αγγειοπάθεια είναι επίσης το ινωδογόνο με ιδιαίτερα επιβαρυντικό ρόλο στη θρόμβωση<sup>3</sup>.

Οι φιμπράτες αποτελούν ισχυρά υπολιπιδαιμικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται με καλά αποτελέσματα στην υπερτριγλυκεριδαιμία και μικτή υπερλιπιδαιμία των διαβητικών<sup>4</sup>. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι οι φιμπράτες μπορούν επιπρόσθετα να βελτιώσουν τη ρύθμιση του σακχάρου<sup>5</sup> και να ελαττώσουν τις τιμές του ινωδογόνου<sup>6</sup>. Η φαινοφιμπράτη που χρησιμοποιείται αποτελεσματικά στη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στη δυσλιπιδαιμία του διαβήτη.

Σκοπός της δικής μας μελέτης ήταν να μελετήσουμε την επίδραση της φαινοφιμπράτης ελεγχόμενης αποδέσμευσης 250

mg στα επίπεδα των λιπιδίων, γλυκόζης, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και ινωδογόνου σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II με υπερτριγλυκεριδαίμια ή μικτή υπερλιπιδαιμία.

## Υλικό – Μέθοδοι

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 16 ασθενείς (11 γυναίκες, 5 άνδρες) μέσης ηλικίας  $57,6 \pm 9,4$  έτη με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II διάρκειας  $5,7 \pm 4,2$  έτη. Όλοι οι διαβητικοί είχαν καλή ρύθμιση του σακχάρου με διαίτα και αντιδιαβητικά δισκία (διγουανίδες ή σουλφονουριές) για τουλάχιστον 3 μήνες. Οι ασθενείς αυτοί επελέγησαν διότι παρά την καλή ρύθμιση του σακχάρου τους παρουσίαζαν εμμένονσα υπερτριγλυκεριδαίμια ή μικτή υπερλιπιδαιμία (τριγλυκερίδια  $\geq 200$  mg%), ολική χοληστερόλη  $\geq$  mg%, LDL χοληστερόλη  $\geq 160$  mg%). Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με άλλα αίτια δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας, όπως υποθυρεοειδισμός, νεφρωσικό σύνδρομο, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, βαρείς καπνιστές και με BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Όλοι οι ασθενείς είχαν σταθερό σωματικό βάρος κατά τη διάρκεια της μελέτης (Βάρος σώματος (BS) =  $75,6 \pm 12,6$  (SD) kg, Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) =  $29,2 \pm 4,3$  (SD) kg/m<sup>2</sup>). Σε όλους χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη 250 mg σε δόση 1 κάψουλα το βράδυ πριν από το φαγητό. Μετρήθηκαν στο αίμα οι παρακάτω παράμετροι πριν και τρεις μήνες μετά τη λήψη του φαρμάκου: Ολική χοληστερόλη (ΧΟΛ), τριγλυκερίδια (ΤΡΓ), χοληστερόλη των λιποπρωτεϊνών χαμηλής (LDL) και

υψηλής (HDL) πυκνότητας, σάκχαρο, HbA1c, ινωδογόνο. Για τη μέτρηση του σακχάρου, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων χρησιμοποιήθηκε χρωματογραφική μέθοδος (bioanalyser wako chemicals GmbH), για την HDL ενζυματική (biosis), για την HbA1c μέθοδος χρωματογραφίας ανταλλαγής ιόντων και για το ινωδογόνο χρονομετρική μέθοδος (κατά Clauss). Η LDL υπολογίστηκε από τον τύπο του Friedewald:  $LDL = ΧΟΛ - (HDL + \frac{ΤΡΓ}{5})$ . Οι φυσιολογικές τιμές για το δικό μας εργαστήριο είχαν ως εξής: Ολική χοληστερόλη < 200 mg/dl, τριγλυκερίδια < 200 mg/dl, HDL > 35 mg/dl, LDL < 160 mg/dl, σάκχαρο 80-110 mg/dl, HbA1c 5,4-6,4%, ινωδογόνο 2-4,5 g/l.

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με Student's unpaired t-test.

## Αποτελέσματα

Όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα 1 διαπιστώσαμε τα εξής:

Στατιστικά σημαντική ελάττωση της ολικής, LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ινωδογόνου και σημαντική αύξηση της LDL χοληστερόλης. Τα επίπεδα του σακχάρου και της HbA1c ελαττώθηκαν μεν αλλά σε επίπεδα μη στατιστικώς σημαντικά. Δεν διαπιστώσαμε σοβαρές παρενέργειες. Σε ένα μόνο ασθενή παρατηρήθηκε παροδική αύξηση των τρανσαμινασών κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Επίσης σε 2 περιπτώσεις αναφέρθηκαν δυσπεπτικά ενοχλήματα.

**Πίνακας 1.** Τα επίπεδα (μέσος όρος  $\pm$  SD) της ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL, LDL, σακχάρου, HbA1c και ινωδογόνου, πριν και μετά τη θεραπεία με φαινοφιμπράτη 250 mg.

	Πριν	Μετά	Μεταβολή	p
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	283, 4 $\pm$ 27,7	223,3 $\pm$ 38,5	-21,2%	< 0,01
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	311 $\pm$ 83,4	200,2 $\pm$ 57,5	-35,6%	< 0,005
HDL (mg/dl)	35,62 $\pm$ 9,1	43,56 $\pm$ 10,5	+18,3%	< 0,005
LDL (mg/dl)	189,0 $\pm$ 33,6	142,2 $\pm$ 26,6	-25,2%	< 0,005
Σάκχαρο (mg/dl)	117,37 $\pm$ 10,8	113,56 $\pm$ 9,7	-3,2%	N.S.
HBA 1 C %	5,89 $\pm$ 0,36	5,73 $\pm$ 0,35	-2,7%	N.S.
Ινωδογόνο g/l	2,61 $\pm$ 0,52	2,38 $\pm$ 0,5	-8,8%	< 0,01

## Συζήτηση

Οι μεταβολές των λιπιδίων στους διαβητικούς μας ασθενείς είναι ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία των πρωτοπαθών υπερλιπιδαιμιών με φαινοφιμπράτη 250 mg. Στη δική μας μελέτη η ολική χοληστερόλη μειώθηκε σημαντικά κατά 21,2% ( $p < 0,01$ ), η LDL κατά 25,2% ( $p < 0,005$ ), τα τριγλυκερίδια κατά 35,6% ( $p < 0,005$ ) και η HDL αυξήθηκε κατά 18,3% ( $p < 0,005$ ). Σε ανασκοπική μελέτη των O'Connor και συνεργατών<sup>7</sup> που αφορά στην υπολιπιδαιμική θεραπεία σε ασθενείς με πρωτοπαθείς υπερλιπιδαιμίες, παρατηρήθηκε ελάττωση της ολικής χοληστερόλης κατά 20-25%, της LDL κατά 5-20%, των τριγλυκεριδίων κατά 40-60% και αύξηση της HDL κατά 11-15% με τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης. Η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ στους ασθενείς μας ήταν σημαντικού βαθμού και προσεγγίζει τα επίπεδα-στόχος που καθορίζονται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία<sup>8</sup>. Αξίζει να τονισθεί ότι οι αρχικές τιμές των λιπιδίων ήταν ιδιαίτερα παθολογικές παρά την καλή ρύθμιση του σακχάρου.

Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης της φαινοφιμπράτης ασκείται στα επίπεδα του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, τα οποία διαταράσσονται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Το φάρμακο ως γνωστόν προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) των ιστών και κατά συνέπεια αυξημένη κάθαρση των VLDL τριγλυκεριδίων, ελάττωση της ηπατικής παραγωγής των VLDL τριγλυκεριδίων, ελάττωση της δραστηριότητας του ενζύμου υδροξυ-μεθυλ-γλουταρυλ-συνένζυμο A (HMG-Co A) αναγωγή και αυξημένη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων<sup>9</sup>. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η φαινοφιμπράτη μπορεί να ελαττώνει τις μικρές και πυκνές LDL, οι οποίες είναι ιδιαίτερα αθηρωγόνες και συχνά ανευρίσκονται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η αύξηση της HDL οφείλεται κυρίως στη μεγάλη ελάττωση των τριγλυκεριδίων και σε μικρότερο βαθμό στην αύξηση της χολεστερυλ-εστερ-τράνσφερ πρωτεΐνης (CETP) η οποία βοηθά στη μεταφορά χοληστερόλης προς τις HDL.

Το επίπεδο ρύθμισης του σακχάρου δε μεταβλήθηκε μετά τη χορήγηση φαινοφιμπράτης, παρόλο που οι τιμές γλυκόζης αίματος και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μειώθηκαν ελαφρά. Ανάλογα αποτελέσματα ως προς την επίδραση της φαινοφιμπράτης 250 mg στα επίπεδα του

σακχάρου και της HBA1c έχουν διαπιστώσει και άλλοι ερευνητές<sup>10</sup>. Η χορήγηση άλλων φιμπρατών σε διαβητικούς συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της γλυκόζης αίματος αλλά όχι και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης<sup>11</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σημαντική μείωση των τιμών του ινωδογόνου κατά 8,8% στους δικούς μας ασθενείς. Η μείωση αυτή ενδέχεται να περιορίζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το ινωδογόνο όπως είναι γνωστόν, είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου<sup>12</sup>. Η μείωση του ινωδογόνου έχει παρατηρηθεί και με άλλες φιμπράτες και μπορεί να κυμαίνεται από 10 έως 24%. Αντίθετα, η γεφιμπροζίλη μπορεί να το αυξήσει, ενώ οι στατινές δε φαίνεται να επηρεάζουν τις τιμές του<sup>13</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι φιμπράτες επιδρούν στο ινωδογόνο παραμένει αδιευκρίνιστος. Αν και έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ αυξημένης χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων και ινωδογόνου, οι Branchi και συνεργάτες<sup>14</sup> δεν παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών των λιπιδίων αυτών και του ινωδογόνου μετά από χορήγηση φιμπρατών. Το πιθανότερο είναι ότι πρόκειται για *per se* δράση των φαρμάκων αυτών.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα της χορήγησης φαινοφιμπράτης 250 mg στο μεταβολικό προφίλ των διαβητικών μπορούμε να πιθανολογήσουμε, ότι το φάρμακο επιδρά ευεργετικά στη διαβητική αθηρωμάτωση. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει σε εξέλιξη μεγάλη προοπτική μελέτη, η οποία εκτός από τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, εξετάζει την επίδραση του φαρμάκου στην πορεία της στεφανιαίας νόσου σε άνδρες και γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. (Diabetes Atherosclerosis Intervention study ή DAIS)<sup>15</sup>.

## Summary

*Tzotzas Th, Efthymiou El, Bougoulia M, Papachristodoulou F, Doukidis D. The influence of fenofibrate 250 in lipidemic and glycemic profil and in the level of plasma fibrinogen in Type II diabetic patients. Hellen Diabetol Chron 1997; 1: 93-96.*

The effects of a slow-release formulation of fenofibrate (250 mg once daily for 3 months) on blood lipids, glycemic profil and fibrinogen were studied in 16 well-colttrolled NIDDM patients who had hypertriglyceridemia or mixed hyperlipidemia. A significant reduction of total chole-

sterol by 21,2%, triglycerides by 35,6%, LDL cholesterol by 25,2% and a significant increase of HDL by 18,3% was found. A mild decrease of fasting blood glucose and HbA1c was shown although didn't reach statistical significance. No side effects occurred from the drug administration. In conclusion, the results of our study are sufficiently encouraging to suggest that fenofibrate 250 could provide alternative drug therapy in hyperlipidemic NIDDM patients when diet alone has failed.

## Βιβλιογραφία

1. Howard BV, Howard WJ. Dyslipidemia in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews* 1994; 15: 263-275.
2. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11 year follow up of the Paris prospective study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.
3. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
4. Taskinen MR. Hyperlipidemia in diabetes. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 4: 743-775.
5. Jones IR, Swai A, Taylor R, et al. Treatment with bezafibrate lowers glucose concentrations in patients with moderately controlled non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1990; 13: 855-863.
6. Mikhailidis DP, Mathur S, Barradas MA, Dondona P. Bezafibrate Retard in Type II Diabetic Patients: Effects on Hemostasis and Glucose Homeostasis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (suppl 9): S26-S29.
7. O'Connor P, Fedy J, Shepherd J. Lipid lowering drugs *BMJ* 1990; 300: 667-672.
8. American Diabetes Association. Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 828-839.
9. Kloer HU. Structure and Biochemical Effects of Fenofibrate. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 5B): 3-8.
10. Sommariva D, Branchi A, Tirrito M, et al. Differential effects of benfluorex and two fibrates on serum lipoprotein patterns in hypertriglyceridemic type 2 diabetic patients. *Curr Ther Res* 1986; 40: (5): 859-870.
11. Alberti KGMM, Jones IR, Laker MF. Effect of Bezafibrate on Metabolic Profiles in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (suppl 9): S21-S25.
12. Handa A, Kono S, Arakawa K. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 77: 209-213.
13. Mikhailidis DP, Winder AF. A place for fibrinogen-lowering drugs in cardiovascular disease? *J Drug Dev Clin Pract* 1995; 7: 3-5.
14. Branchi A, Rovellini A, Sommariva D, et al. Effect of Three Fibrate Derivatives and of Two HMG-Co A Reductase Inhibitors on plasma Fibrinogen Levels in Patients with Primary Hypercholesterolemia. *Tromb Haemost* 1993; 70, 2: 241-243.
15. Steiner G. The dyslipoproteinemias of diabetes. *Atherosclerosis* 1994; 110 (suppl): S27-S33.