

Metabolik Sendrom ve Diyabetik Dislipidemide Fibratların Yeri

Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Endokrinoloji Bilim Dalı

Bölgesel Hekim Eğitim Toplantısı

28 Mayıs 2004- Çanakkale

Metabolik sendromda sorunlar

- Kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm sebebidir
- Metabolik sendrom ve ilişkili durumlar katlanarak artmaktadır (Coca-colanizasyon)
- MS in tüm komponentleri tedavi edilmelidir
 - Obezite, Glisemi, Kan basıncı, Dislipidemi
 - Mikroalbuminüri, Homosistein, CRP, Fibrinojen, PAI-1 vs

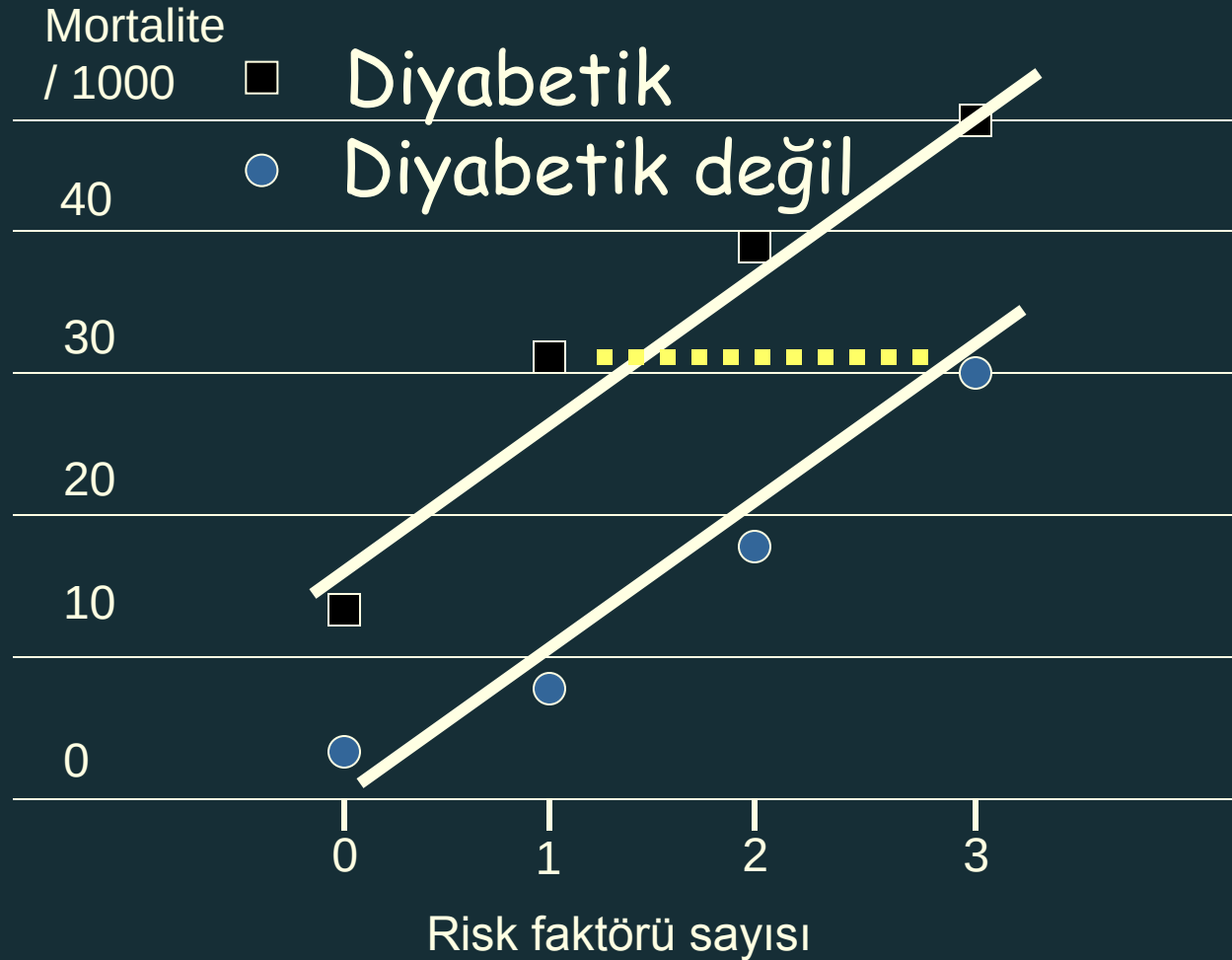
Dislipidemi tedavisinde hedefler

NCEP - ATP III

Risk sayısı	Diyet tedavisi		İlaç tedavisi	
	Total LDL-C		Total LDL-C	
0-1	240	160	275	190
≥ 2	200	130	240	160
KVH	160	100	200	130

Sigara, hipertansiyon, HDL düşüklüğü, aile öyküsü, yaş

Risk faktörleri ile mortalite ilişkisi (Framingham Çalışması)



Dislipidemi tedavisinde hedefler

NCEP - ATP III

Risk sayısı tedavisi	Diyet tedavisi		İlaç	
	Total LDL-C		Total LDL-C	
0-1	240	160	275	190
≥ 2	200	130	240	160
KVH - DM	160	100	200	130

Sigara, hipertansiyon, HDL düşüklüğü, aile öyküsü, yaş

JAMA 2001; 285: 2486-2497

MS ve DM Dislipidemi tipi

Lipid	Metabolik Sendrom	Diyabetes Mellitus
Trigliseritler	↑	↑ ↑
HDL-C	↓	↓ ↓
LDL-C	↔	↔
sdLDL	↑	↑ ↑

Dislipidemi (Aterojenik profil tanımı)

- LDL kolesterol artışı
- HDL kolesterol düşüşü
- Trigliserit artışı
- kyLDL (sdLDL) kolesterol artışı

ADA - Kan lipidleri hedefleri

- Trigliserit seviyesi
 - 150 altında olmalıdır
 - 400 mg/dL üzerindeki değerler tedavi edilmelidir
- HDL kolesterol seviyesi
 - Erkeklerde 40 mg/dL üzerinde
 - Kadınlarda 50 mg/dL üzerinde olmalıdır

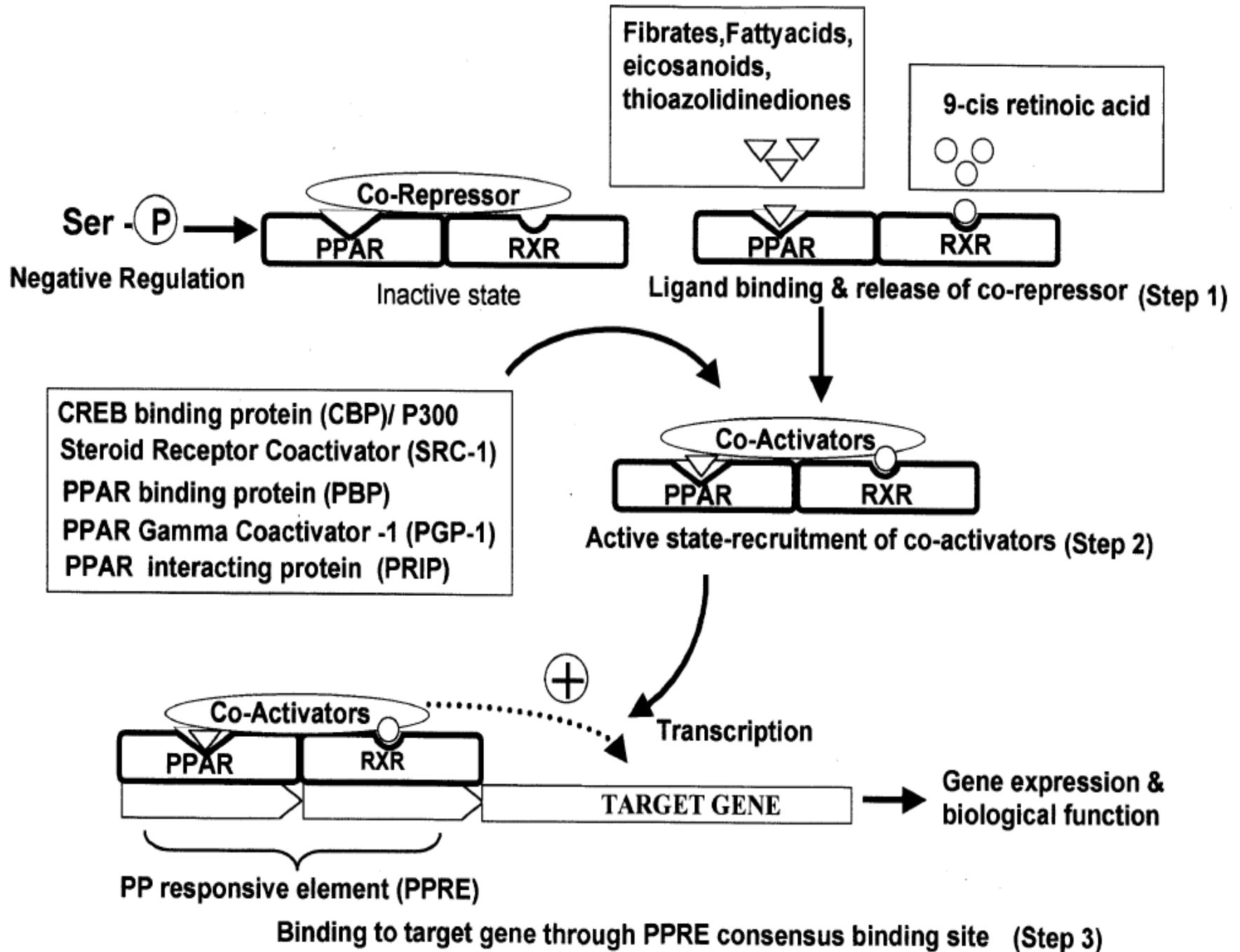


Klinik kullanımdaki Fibratlar

- Fenofibrat
- Gemfibrozil
- Bezafibrat
- Ciprofibrat

Fibratların etki mekanizması

- ❑ Peroxisome proliferated activated receptor alfa (PPAR α) agonistidirler
- ❑ Karaciğer hücreesindeki nükleer reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler
- ❑ İnsülin duyarlılığını artıran glitazonlara benzer mekanizma ile etki gösterirler



PPAR alt tipleri

- PPAR α
- PPAR δ
- PPAR γ

PPAR γ

□ PPAR γ 1

- Yoğun olarak adipoz dokuda,
- Daha az iskelet kası, kalp, karaciğer, pankreas, colon, makrofajlar, endotel hücre

□ PPAR γ 2 hemen sadece yağ dokusunda eksprese edilir

□ PPAR γ nın doğal ligantları yağ asitleri ve eikosanoidlerdir

□ Thiazolidinedionlar PPAR γ nın sentetik ligantlarıdır (PPAR agonist)

PPAR γ agonistlerinin etkisi

- Karaciğer (Glukoneogenez)
- Kas (Glukoz uptake artışı)
 - SYA seviyesinin azalması
 - Adipositokinlerin azalması
 - Yağ topoğrafisinin değişmesi
- Beta hücresi insülin salınımına etki

PPAR alt tipleri

□ PPAR α

- Esas olarak karaciğerde
- Bol olarak kalp ve böbrekte
- Çok az olarak adipozit, kas dokusu, vasküler düz kas hücresi, endotel hücresi, makrofaj

□ PPAR δ

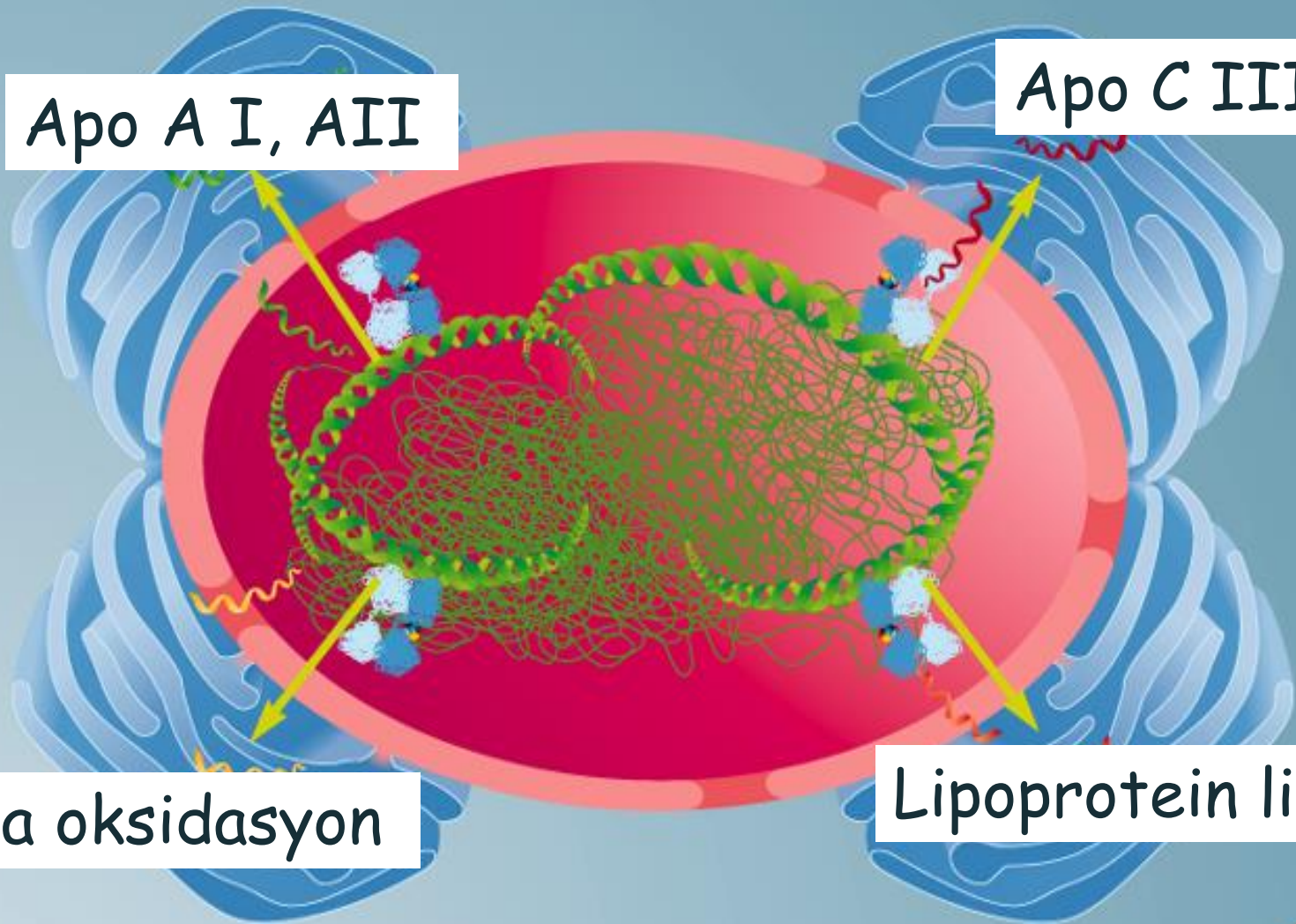
□ PPAR γ

Apo A I, AII

Apo C III

Beta oksidasyon

Lipoprotein lipaz



Fibratların etkileri

β - oksidasyonu
arttırır



trigliserid
sekresyonunu
azaltır

LPL
oluşumunu
arttırır



TG zengin
lipoproteinlerin
degradasyonunu
arttırır

apo CIII
azaltır



kyLDL'yi
azaltır

apo A-I ve
A-II oluşumu
arttırır



HDL'yi
yükseltir

Fibratların etkileri

- VLDL azalması
- VLDL kalıntılarının azalması
- IDL azalması
- LDL azalması
- HDL seviyesinin artması

MS ve DM Dislipidemi tipi

Lipid	Metabolik Sendrom	Diyabetes Mellitus
Trigliseritler	↑	↑ ↑
HDL-C	↓	↓ ↓
LDL-C	↔	↔
sdLDL	↑	↑ ↑

Fibratların etkileri

- VLDL azalması
- VLDL kalıntılarının azalması
- IDL azalması
- LDL azalması
- HDL seviyesinin artması

Aterojenik
lipid
profilinde
düzelme

Klinik olarak etkinliği gösterilmiş mi?

- Helsinki Heart Study (1987)
 - Primer dislipidemili 4081 asemptomatik erkek
 - Plasebo kontrolüü prospektif randomize çalışma
 - 5 yıllık izlem sonunda
 - Fibrat gurubunda % 27.3
 - Plasebo gurubunda % 41.4
 - KAH azalması % 34

VA.HIT çalışması (1999)

Olay	Plasebo (n=1267)	Gemfibrozil (n=1264)	Risk azalması
Nonfatal MI veya KAH bağlı ölüm	275 (21.7%)	219 (17.3%)	22%*
Nonfatal MI	184 (14.5%)	146 (11.6%)	23%*
Ölüm KAH na bağlı	118 (9.3%)	93 (7.4%)	22%
Ölüm herhangi bir nedenle	220 (17.4%)	198 (15.7%)	11%
Koroner revaskularizasyon	287 (22.7%)	266 (21.0%)	9%
Hospitalizasyon Kalp yetmezliği nedeniyle	168 (13.3%)	134 (10.6%)	22%*

*P<0.05

DAIS çalışması (731 DM, 3 yıl)

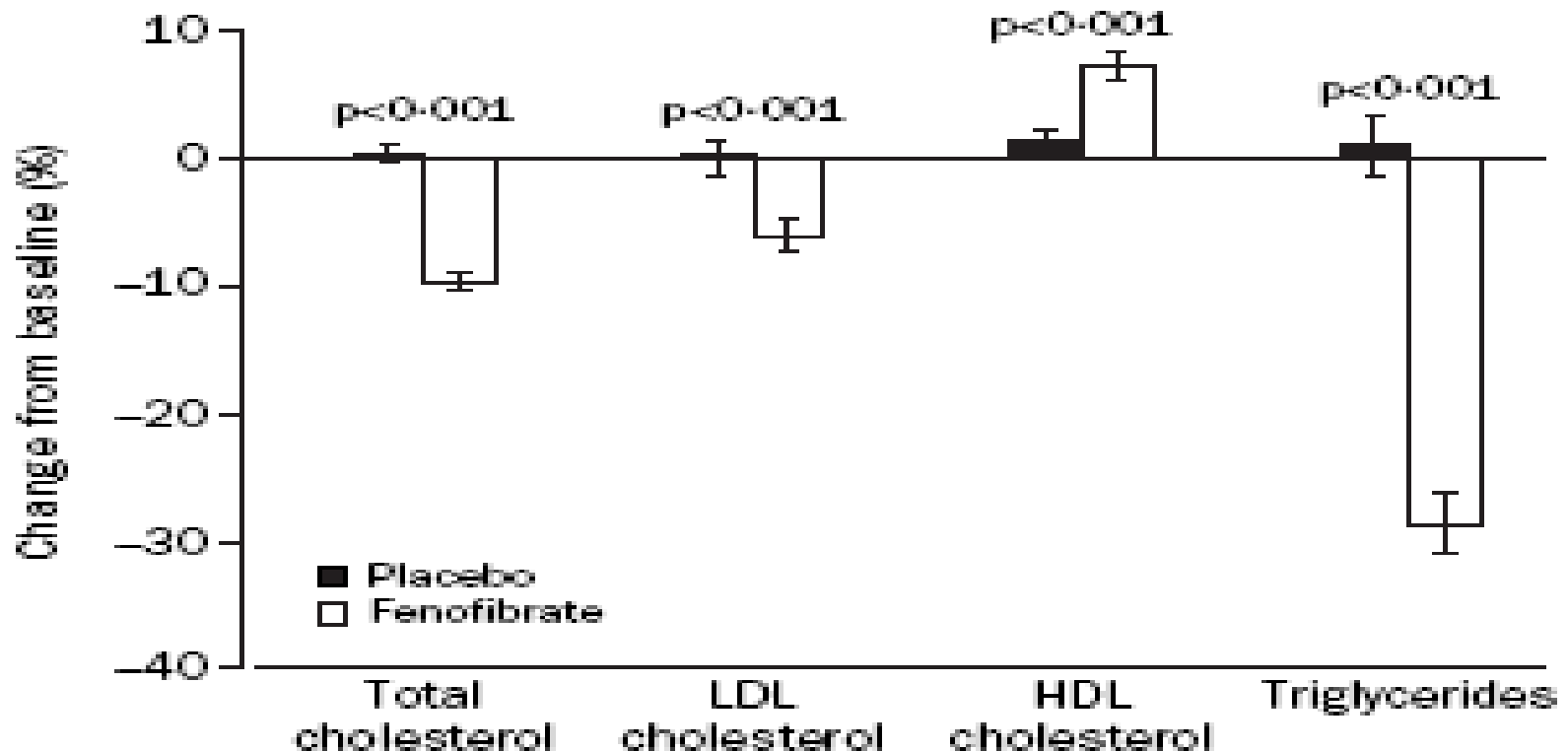
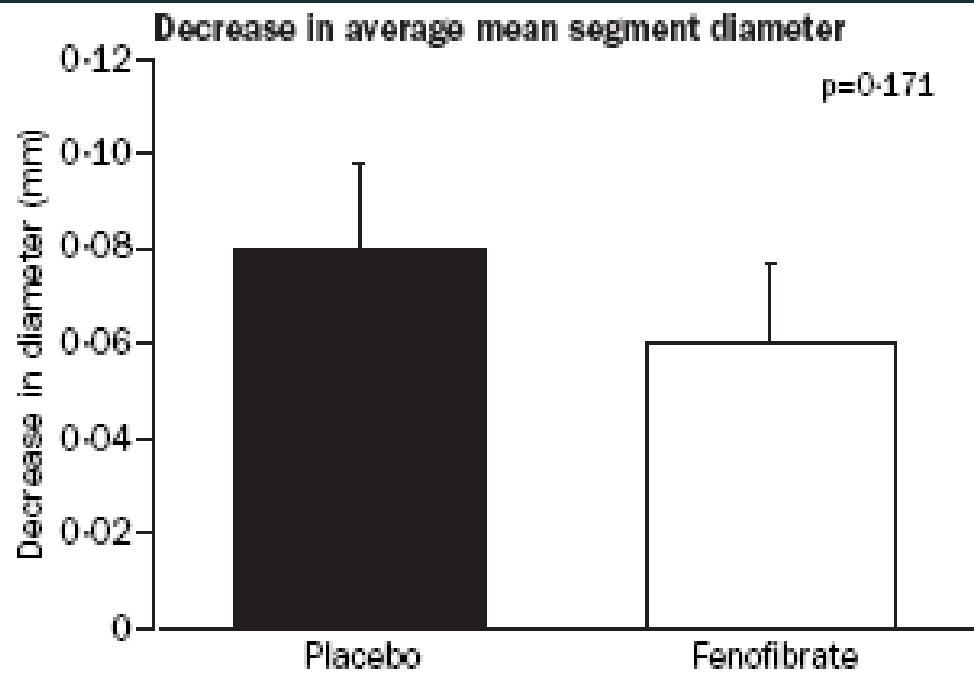
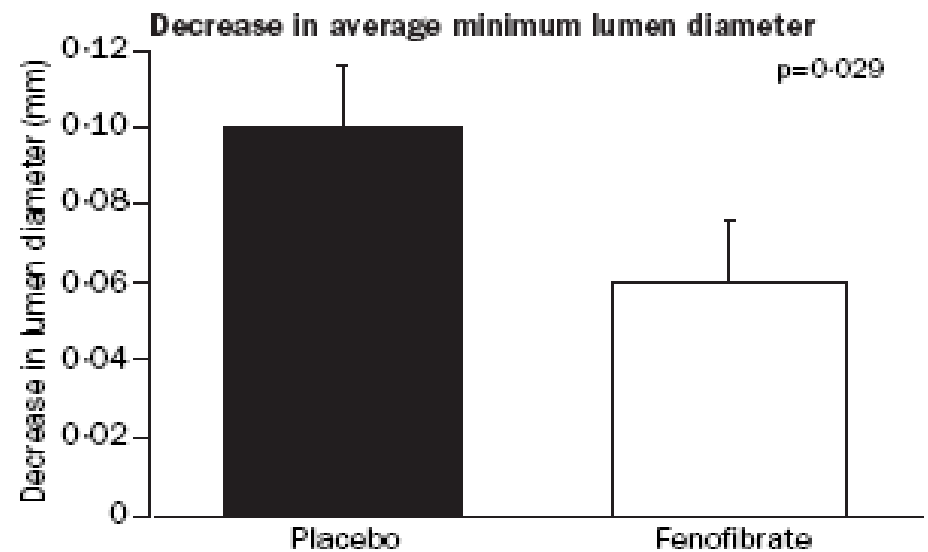
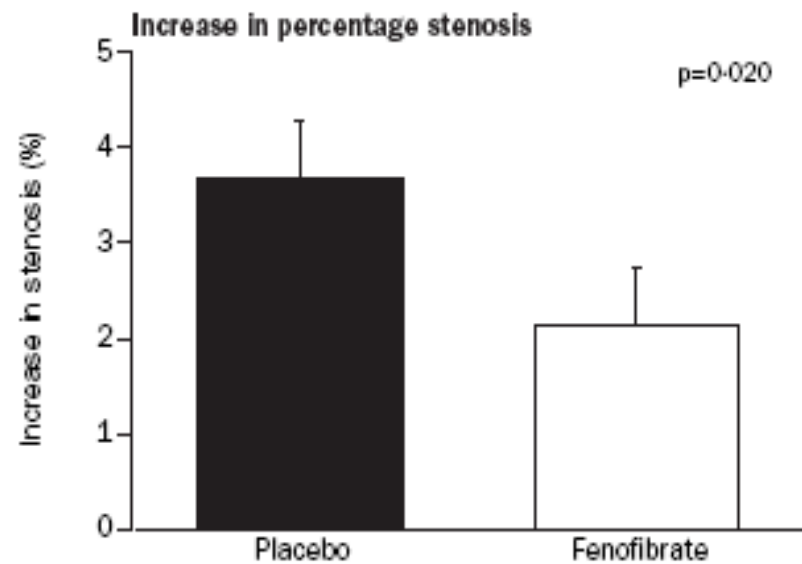


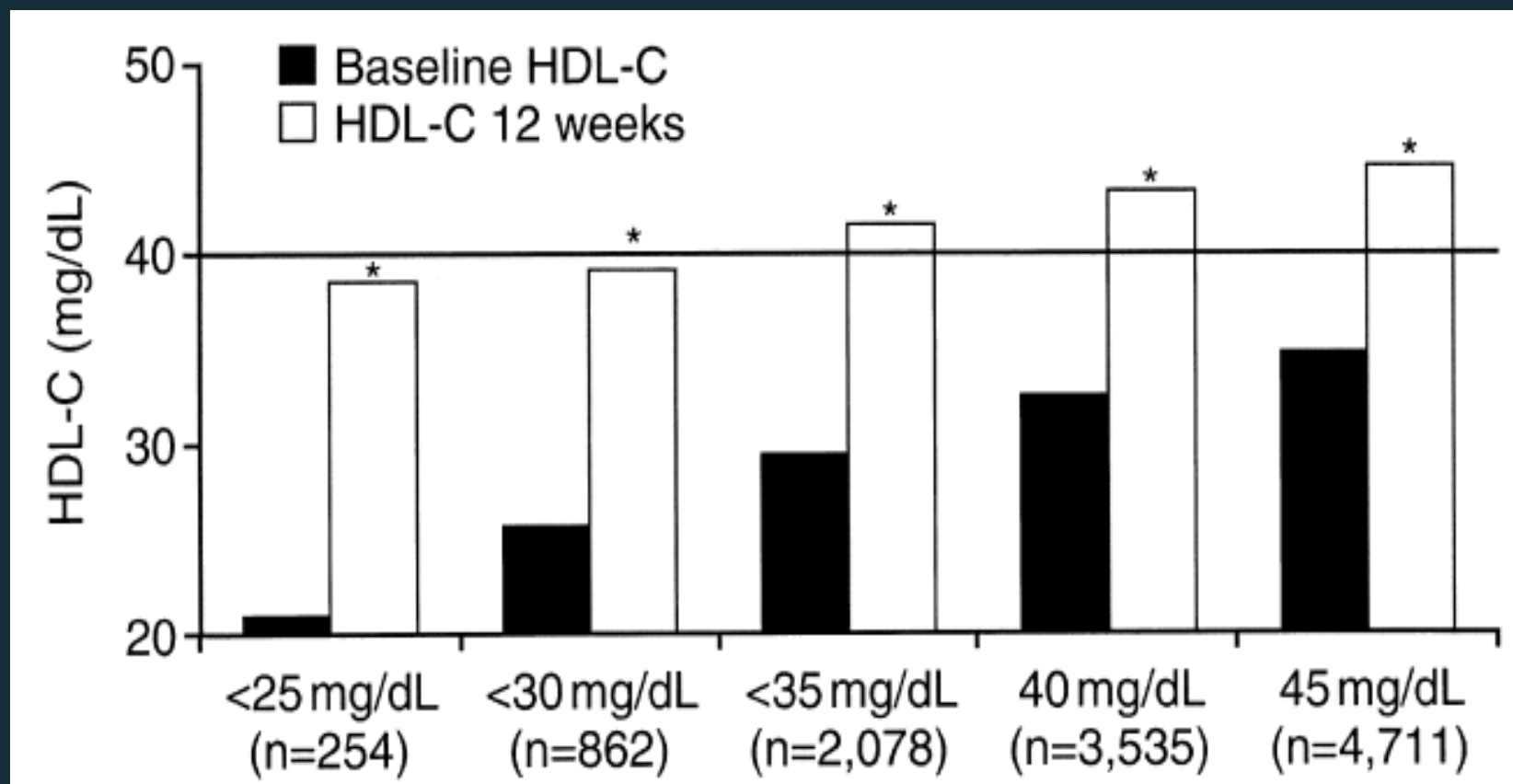
Figure 3: Changes in lipid values in placebo and fenofibrate groups



Klinik sonuçlar

- Trigliserit % 20 - 50 azalma
- HDL kolesterol % 10 - 35 artma
- LDL kolesterol % 6 - 25 azalma

HDL-K seviyesine göre etki potansiyeli



Olası etkiler

- İnsülin direncine olumlu etki
- Anti-aterojenik etkiler
 - CRP azalması
 - Fibrinojen azalması
 - VCAM-1 azalması
 - Trombosit aktivitesinde azalma

Uyum ve yan etki (DAIS)

	Fenofibrate n = 207	Placebo n = 211
Kanser	2.42%	3.32%
Hepatobilier		
Bilier	0.48%	1.42%
Karaciğer	1.45%	0.00%
Gastrointestinal		
Karın ağrısı	0.48%	1.42%
Diyare	0.00%	0.47%
SSS		
Dizziness	0.48%	0.00%
Musculo-skeletal		
Muscle	0.00%	0.47%
Eklemler	3.38%	2.84%
Uyum	95%	97%

Kombinasyon

- Fibrat + statin kombinasyonu
 - Trigliseritte % 48 - 57 azalma,
 - LDL kolesterolde % 25 - 45 azalma
 - HDL kolesterolde % 14 - 25 artış sağlanmış
 - kyLDL kolesterolde azalma gösterilmiş
 - Rhabdomyoliz riski artar

Kombinasyonda dikkat edilecekler

- Başlangıçta renal ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmeli
- CK seviyesi ölçülmeli
- Predispozan gurup
 - İleri yaş, kc-böbrek hastalığı, alkolizm, cerrahi, aşırı egzersiz
- Miyopati açısından bilgilendirmeli
- Tedavi süresince CK kontrolü yapılmalı
- CK normal değer 10 katını aştığında mutlaka statin kesilmeli

Fibratlar konusunda beklentiler

□ FIELD çalışması

- Plasebo kontrollü, randomize, uluslar arası, çift kör çalışma
- 9795 T2DM hastası
- Mikronize fenofibrat - plasebo karşılaştırması
- KAH mortalitesi, total mortalite
- 2005 yılında sonlanacak

DM - Kan lipidleri hedefleri

- LDL kolesterol seviyesi 100 mg/dl altında
- Trigliserit seviyesi 150 mg/dL altında
- HDL kolesterol seviyesi
 - Erkeklerde 40 mg/dL üzerinde
 - Kadınlarda 50 mg/dL üzerinde olmalıdır