

Prof. Dr. Császár Albert

# A fibrát-terápia korábbi és új IRÁNYelvei

## I. Az antilipidémiás kezelés helyzete napjainkban

Az elmúlt évtizedben alapvetően megváltozott az antilipidémiás kezelés szemlélete. Kikristályosodni látszik, hogy a fő támadáspontot az LDL-koleszterin csökkentése jelenti, és ezen belül is a „minél alacsonyabb, annál jobb” alkalmazási alapelv látszik érvényesülni. A ATP-III irányelv legújabb kiegészítésében a kardiovaszkuláris szempontból legveszélyeztetettebb egyéneknél már az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterinszint (3,5 mmol/l összkoleszterinszintnek megfelelő) cél elérése opcionális lehetőségként deklarálódik. Az újabb kihívások részben, tehát a minél erőteljesebb LDL-koleszterin csökkentés irányába hatnak, de az így elérhető 50-60%-os kardiovaszkuláris mortalitás csökkenés mellett további terápiás beavatkozási lehetőségek alkalmazásának szükségessége is felmerül. Ezek között is a lipidek területén az alacsony HDL és a magas triglicerid szintekkel jellemzett állapot lehet az egyik célpont.<sup>1,2</sup>

A hipertrigliceridémia, mint ISZB-rizikófaktor vonatkozásában napjainkban jelent meg egy új elemzés, amely megerősíti, hogy az emelkedett triglicerid szint a HDL-koleszterin szinttől függetlenül felelős az ISZB létrejöttéért, pontosabban a felmérés szerint a familiáris korai ISZB kialakulásában van szerepe.<sup>3</sup> Az emelkedett triglicerid és alacsony HDL-koleszterin szint együttesére a legalkalmasabb antilipidémiás kezelést a fibrátok jelentetik, azonban használatuk az LDL-koleszterin prioritása miatt a háttérbe szorult. Napjaink kihívása, hogy vajon miképpen lehet az LDL-koleszterin melletti lipideltéréseket is hathatósan kezelni, hiszen ismert, hogy a statinok HDL-emelő kapacitása elenyésző, ugyanakkor a trigliceridcsökken-

tésben is csak egy mérsékelt effektivitást mutatnak.

A feltett kérdés egyik megoldása a statin-fibrát kombináció alkalmazása, amely egyértelműen kezd elterjedni, annál is inkább, mert egyre több adat jelenik meg az alkalmazhatóság biztonságosságáról. A kombinált kezelés esetében igen meggyőző erejű vizsgálat történt, amely során 200 mg mikronizált fenofibrátot 20 mg atorvastatinnal adtak 120 2-es típusú diabeteses betegnek és az LDL-koleszterin 46%-kal, a triglicerid 50%-kal csökkent, míg a HDL-koleszterin szint 22%-kal emelkedett (4). A számítások szerint a kombinációs terápia hatására 15%-kal mérséklődött az 5 évre vonatkozó számított ISZB rizikó értéke. A kombinációs kezelés veszélye, hogy a statinok és a fibrátok egy része a májban lévő azonos citokrom P405 enzim izoformáin keresztül bontódik le. Jóllehet a gemfibrozil esetében ez nem játszik szerepet, viszont a másik közös lebontási út, a glukoronidáció folyamata során, amelyen keresztül a gemfibrozil is lebontódik, kölcsönhatás lép föl. Ennek következménye, hogy a gemfibrozil hatására jelentős mértékben megemelkedik a statinok plazma koncentrációja. Nem véletlen, hogy a gemfibrozillal történő statin kombinációt az irányelvek nem javasolják.

A fibrátok szerepe tehát egyrészt a kombináció vonatkozásában kerül napirendre, de emellett olyan területek is feltűnnek, ahol a fibrátok alkalmazása igen előnyös lehet, amelyeket ismertetni szeretnénk.

## II. A fibrátok lipid hatásai

(1. táblázat)

A fibrátok az 1970-es évek óta használatosak, első képviselőjük a clofibrát volt. A sorrendben következő fibrát a gemfibrozil, amely elsődlegesen az USA-ban terjedt el, míg a napjainkban a legszélesebb körben alkalmazott két fibrát, a bezafibrát és a fenofibrát. Ezekon kívül még ismert az etofibrát és a ciprofibrát is.

A fibrátok hatására a plazma trig-

licerid koncentráció 30–50%-kal csökken, a HDL-koleszterinszint 5–6%-kal növekszik meg.<sup>5</sup> A hatásosság nagymértékben függ a kiindulási lipidértékektől.<sup>6,7,8</sup> A fibrátok közötti különbségek vonatkozásában ismernünk kell, hogy a gemfibrozil nem csökkenti az LDL-koleszterin szintet, míg a bezafibrát és a fenofibrát egy 10–20%-os mértékű LDL-koleszterin mérséklődést eredményez. Abban az esetben, ha igen magas a trigliceridben gazdag lipidpartikulumok koncentrációja, a gemfibrozil még növelheti is az LDL-koleszterin szintet.

A fibrátok molekulárbiológiai hatásmechanizmusát az elmúlt 5–6 év során ismertük meg alaposabban. Hatásuk a sejtmagban lévő peroxizoma proliferációt aktiváló receptorokon (PPAR) érvényesül, ezek közül is elsődlegesen a PPAR- $\alpha$ <sup>10</sup> jelentősége emelkedik ki. Ennek hatására az apo-C3 szintézise csökken,<sup>9</sup> az apo-A1, az apo-A2<sup>10</sup> és az apo-A5<sup>11</sup> expressziója fokozódik, hasonlóképpen a reverz koleszterin transzportban döntő szerepet játszó ABCA1 koleszterin transzporter és az SR-BI/CLA-1 scavenger receptor működése is serkentődik.<sup>10</sup> A fibrátok lipidhatásai, azaz a triglicerid koncentráció csökkentés és a HDL-koncentráció emelése, valamint a fibrátspecifikus LDL-koleszterin csökkentés mellett fontos tényező, hogy az LDL-partikulumok alcsoportjainak megoszlását is kedvezően befolyásolják. Jelentős mértékben csökkentik a sűrű, kis-térfogatú LDL-frakció mennyiségét, amely a legaterogénebb az LDL palettán belül.

## III. A fibrátok extralipid hatásai (1. táblázat)

A vizsgálatok során is a lipidváltozásoktól független anti-atherosclerotikus hatásosságot tapasztaltak. Így a New Castle<sup>12</sup> és a Skót Orvosi Vizsgálatban<sup>13</sup> nem találtak szignifikáns kapcsolatot a lipidváltozások és a koszorúér betegségekre gyakorolt kedvező hatás között. Hasonlóképpen a WHO tanulmányban sem volt egyértelmű összefüggés a

Prof. Dr. Császár Albert  
Országos Gyógyintézeti Központ  
1135 Budapest, Szabolcs u. 33–35.

1. táblázat

A fibrátok génszintű hatásai <sup>3</sup>		
Kategória	Gén	Metabolikus következmény
Plazma lipidek	↑ ApoAI	HDL-koleszterin-szintek növekednek és a reverz koleszterin transzport javul. VLDL LPL általi lebontása fokozódik. A triglicerid-szint csökken.
	↓ ApoCIII	
	↑ ApoAV	A trigliceriddús részecskék hepatikus szekréciója gátlódik. A triglicerid-szint csökken.
	↑ LPL	A VLDL lipolízise fokozódik. A triglicerid-szint csökken.
Celluláris koleszterin	↑ ABCAI	A koleszterin kiáramlás a sejtekből fokozódik. A makrofágok lipidtelítettsége csökken.
	↑ SR-BI	A koleszterin kiáramlás a sejtekből fokozódik. A HDL metabolizmus felgyorsul.
	↑ CD-36	Az oxidált lipoproteinek olyan felvételi úton kerülnek be a makrofágokba, amely az azonnali efflux lehetőségét is biztosítja.
Inflammáció és thrombogenezis	↓ CRP	Érfali gyulladásos folyamat mérséklődik. A lokális thrombosis kialakulásának veszélye csökken.
	↓ IL-6	
	↓ COX-2	
	↓ fibrinogén	

plazma koleszterin csökkentés és a nem-fatális infarktuszok gyakoriságának mérséklődése között.<sup>14</sup> Érdekes megfigyeléseket hozott a VAHIT vizsgálat, amelyben mindössze a koronária események csökkentésének egynegyede volt magyarázható a lipidváltozásokkal, jöllehet itt elsődlegesen csak a HDL-koleszterin emelés játszhatott szerepet.<sup>15</sup> A DAIS tanulmányban, ahol a koronariográfiás vizsgálatokkal volt igazolható a fenofibrát kezelés előnye, a sikeresség mindössze 10%-ban volt köszönhető a kedvező lipidváltozásoknak.<sup>16</sup> Mindezek a számítások arra utalnak, hogy a háttérben jelentős extralipid, vagy más néven pleiotropiás hatás húzódik meg.

A pleiotropia elsősorban antiinflammatorikus mechanizmust foglal magában, hiszen a fibrátok kimutatottan csökkentik a CRP, az IL-6, a TNF $\alpha$ , valamint az interferon  $\gamma$  plazmaszintjét.<sup>17, 18, 19</sup> Kedvező anti-coagulációs hatásuk pedig a fibrinogén, valamint a PAI-1 szintjének csökkentését jelenti.<sup>20, 21</sup> Relatív újkeletű megfigyelés, hogy az endotheliális adhéziós molekulák, valamint a monocita kemotaktikus proteinek koncentrációját is mérsékelni képesek.<sup>22</sup>

Az endothel funkció javulása direkt módszerekkel is kimutatható, miután az áramlás – mediált dilatáció (FMD) nagyságát a fibrátkezelés fokozni képes.<sup>23, 24</sup> Összességében tehát a fibrátokra is – hasonlóan a statinokhoz – a klinikai koszorúér-események számának csökkentésében igen lényeges szerep jut az extralipid-hatásoknak, amelyek közül a gyulladáscsökkentés emelkedik ki egyértelműen.

#### IV. A fibrátokkal végzett preventív vizsgálatok

A fibrátokkal hiperlipidémiás átlagos populációban végzett megfigyelések összefoglalását a 2. táblázat mutatja. A clofibráttal történt vizsgálatok az 1970-es évektől kezdődtek, és a legnagyobb ezek közül a WHO szervezésében történt tanulmány volt (15.745 férfi). A clofibráttal kezelt csoportban a nagy koronária események száma 20%-kal, a nem-fatális miokardiális infarktuszok száma 25%-kal volt kevesebb a placebo-csoporthoz képest.<sup>14</sup> A vizsgálat során azonban a nem-kardiovaszkuláris betegségek esetében fokozott mortalitást találtak a kezelt betegeknél, így a daganatok gyakorisága

volt szignifikánsan több. Ez az adat eléggé visszavetette a későbbiekben a fibrátok alkalmazását, jöllehet ellentmondás volt észlelhető, hiszen a legmagasabb hyperlipidémiás tercilis értékkel rendelkező betegekre volt jellemző a daganat előfordulás növekedése, míg a közepes, ill. az alsó tercilis egyének esetében nem volt megfigyelhető. A kérdés tisztázását elősegítette, hogy a későbbiekben végzett Skót Orvosi Tanulmány<sup>13</sup> és a New Castle vizsgálat,<sup>12</sup> bár jóval kisebb beteganyag vonatkozásában (n=1214), nem támasztotta alá a WHO vizsgálatnál tapasztaltakat a daganatos betegségek vonatkozásában. Az azóta elvégzett vizsgálatok egyértelműen kizárták, hogy a második, ill. harmadik generációs fibrátoknak daganat-indukáló hatásuk lenne! Az előbb említett két vizsgálat ugyanakkor azt is megerősítette, hogy a hirtelen halál és a nem-fatális miokardiális infarktuszok számát a fibrátkezelés egy bizonyos betegcsoportban csökkenteni képes. A Stockholmi ISZB Szekunder Preventív Tanulmányban<sup>25</sup> pedig, ahol nikotinsavat és clofibrátot adtak együtt, a teljes mortalitás 26%-kal csökkent, míg az ISZB mortalitás 36%-kal mérséklődött.

## 2. táblázat

Koronária események alakulása általános népességben fibrátokkal végzett vizsgálatok során <sup>37</sup>				
Vizsgálat (elsődleges 1°/ másodlagos 2° intervenció)	Hatóanyag (n, nem)	Klinikai végpont	Változás a kezelt csoportban (↓ csökkenés, ⇔ nincs változás)	p
WHO (1°)	Clofibrát (7194, F)	Nem-fatális myokardiális infarktus (MI)	↓	<0,05
Newcastle (2°)	Clofibrát (497, F & N)	Hirtelen halál és fatális MI	↓ előzetes angina esetén	≤0,02
Skót Orvosi Vizsgálat (2°)	Clofibrát (717, F & N)	Hirtelen halál és fatális MI	↓ előzetes angina esetén	<0,02
CDP (2°)	Clofibrát (3892, F & N)	Fatális és nem-fatális MI	⇔	ns
Stockholm ISZB Másodlagos Prevenziós Vizsgálat (2°)	Clofibrát + nikotinsav (544, F & N)	Teljes mortalitás, ISZB mortalitás	↓	<0,05, <0,01
Helsinki Heart Study (1°)	Gemfibrozil (4081, F)	Hirtelen halál és fatális, plusz nem-fatális MI	↓	<0,02
BECAIT (2°)	Bezafibrát (92, F)	PCI vagy CABG	↓	0,019
BIP (2°)	Bezafibrát (3090, >90% F)	Hirtelen halál és fatális, plusz nem-fatális MI	⇔ általában, ↓ magas TG esetén	ns, <0,02
VA-HIT (2°)	Gemfibrozil (2530, F)	Nem-fatális MI és CHD halál	↓	0,006

A **bezafibráttal** végzett 3 preventív vizsgálat eltérő eredményeket hozott. A BECAIT tanulmányban a kezelteknél jóval kevesebb koronária esemény alakult ki a placebo ághoz képest.<sup>26</sup> Ennél jóval nagyobb esetszámú, több mint 3000 egyént érintett a BIP vizsgálat, amely az előbbihez hasonlóan, ugyancsak szekunder preventív jellegű volt.<sup>27</sup> Az eredmények szerint nem jött létre szignifikáns eseményszám csökkenés, jóllehet az utólagos analízisek során az emelkedett triglicerid-szintű betegcsoportban viszont hatásossága szignifikánsnak bizonyult.

Nem régen fejeződött be a LEADER tanulmány, ahol alsóvégtagi perifériás verőérbetegségekben szenvedőknél alkalmazták a bezafibrátot.<sup>28</sup> A koronária esemény és a stroke alkotta kombinált végpontot tekintve nem volt eltérés, viszont

a nem-fatális események számában egyértelműen szignifikáns csökkenést hozott létre a kezelés.

A **gemfibrozillal** történt primer preventív megközelítés a Helsinki Heart Study.<sup>6</sup> Az 5 évig tartó vizsgálat szignifikáns, 34%-os koronária eseményszám, és 37%-os nem-fatális miokardiális infarktus mérséklődést mutatott, viszont a teljes mortalitás nem változott szignifikánsan. Az elemzések alapján a kedvező hatás az LDL-koleszterin csökkentésével és a HDL-koleszterin növelésével függött össze.

A gemfibrozillal végzett szekunder intervenció vizsgálat a VA-HIT<sup>15</sup> olyan ISZB-ben szenvedő férfiakat célozott meg, akiknek az LDL-koleszterin és a triglicerid szintjük közel normális volt, egyedül az alacsony HDL-koleszterin jelentett

kóros állapotot. A kezelés hatására a nagy kardiovaszkuláris események száma 22%-kal, míg a kombinált végpontként szereplő ISZB halálozás és nem-fatális miokardiális infarktus, valamint stroke együttese 24%-kal mérséklődött.

A felsorolt intervenció vizsgálatok döntő többségében kedvező ISZB mortalitás vagy eseményszám csökkenés volt tapasztalható, amely hatásosság jól tükröződött a párhuzamosan sorra került koronariográfiás vizsgálatok eredményeiben is (3. táblázat).

### V. Fibrátok hatása speciális rizikókonstellációk esetében

A magas LDL-koleszterin szint mellett más lipid rizikófaktorok is léteznek, ilyen a magas triglicerid-vagy az alacsony HDL-koleszte-

## 3. táblázat

Fibrátokkal végzett koronariográfiás vizsgálatok összefoglalása <sup>37</sup>				
Vizsgálat (elsődleges 1°/másodlagos 2° intervenció)	Népesség (n, nem)	Hatóanyag	Progresszió mértéke a kezelt csoportban (↓ kevesebb, ↔ nincs különbség, ↑ több)	p
LOCAT (2°) veleszületett coronaria szegmensek	Post-CABG (395, F)	Gemfibrozil	↓ Átlagos diaméter progresszió ↓ Minimális lumen diaméter progresszió	0,009 0,02
BECAIT (2°)	Post-MI (92, F)	Bezafibrát	↓ Minimális lumen diaméter progresszió ↓ Százalékos sztenózis progresszió ↓ Átlagos szegmens diaméter progresszió	0,049 ns (csak tendencia jelleg) ns (csak tendencia jelleg)
DAIS (1° & 2°)	2-es típusú diabetes (418, F & N)	Fenofibrát	↓ Minimális lumen diaméter progresszió ↓ Százalékos sztenózis progresszió ↓ Átlagos szegmens diaméter progresszió	0,02 0,02 ns (csak tendencia jelleg)

rin-szint. Az egyéb veszélyeztető tényezők analíziséből kiemelkedő az obesitas szerepköre, amely az esetek jelentős részében kinindulási alapként, azaz okként szerepel a különböző kardiovaszkuláris rizikótényezők kialakulása szempontjából. Feltehetően elsődleges jelentősége van a későbbi inzulin rezisztencia és a hypertonia létrejöttében. Számos esetben lipideléréseket is okoz, így az atherogen diszlipidémia, azaz az emelkedett triglicerid- és a csökkent HDL-koleszterin-szint megjelenése, számos esetben erre vezethető vissza. A korábbiakban említett fibrát vizsgálatok adataiból utólagos elemzésre kerültek a túlsúlyosak, ill. az atherogen diszlipidémiával rendelkezők eredményei.

A WHO vizsgálatban a testtömeg index (BMI) tercilis felosztása esetén a clofibrát kezelés a leghatásosabbnak a felső értéktartományban (BMI >29 kg/m<sup>2</sup>) bizonyult.<sup>14</sup> A Helsinki Heart Study-ban a koronária rizikó csökkentése a legkifejezettebb mértékben hasonlóképpen a >30 BMI-vel rendelkezők esetében volt észlelhető.<sup>29</sup>

A túlsúlyosságra általában jellemző atherogen diszlipidémiával kapcsolatban is történtek alcsoport analízisek. A gemfibrozil a legmagasabb triglicerid, ill. a legalacsonyabb HDL-koleszterin tercilis értékeket mutató alcsoportban bizonyult a

leghatásosabbnak az ISZB rizikó csökkentés szempontjából. Említésre került már, hogy a BIP Study-ban a bezafibrát kezelés csak az emelkedett triglicerid értékű alcsoportban hozott létre szignifikáns, azaz közel 40%-os koronária esemény-csökkenést.

Az obesitas (elsődlegesen az abdominális típusú) és az atherogen diszlipidémia nagyon gyakran párosul inzulin rezisztenciával. A három eltérés együttes fennállása a metabolikus szindróma körképének felel meg. A metabolikus szindróma a különböző népességek esetében átlagosan 20-30% közötti gyakorisággal fordul elő, és ugyanolyan fokozott rizikóstátust jelent az ISZB szempontjából, mint az emelkedett LDL-koleszterin szint. A már tárgyalt VA-HIT vizsgálatban az éhomi inzulinszintek szerint a felső kvartilisbe eső egyéneknél volt a leghatásosabb a koronária események csökkentésének aránya a gemfibrozillal kezelés során.<sup>15</sup>

Mindez összességében arra hívja fel a figyelmet, hogy **a metabolikus szindróma jellegzetességeivel bíró egyének esetében a fibrátkezelés jóval előnyösebb.** A feltételezések szerint ez nem vezethető vissza önállóan csak a lipideltérések normalizálására (ld. extralipid hatások).

## VI. A fibrát kezelés leendő célpontja: inzulin rezisztencia

Az inzulin rezisztencia vonatkozásában már korábban is történtek vizsgálatok, így kiderült, hogy a fibrátok csökkentik a triglicerid értéket, és részben ennek köszönhetően csökken a plazma szabad zsírsav mennyisége is. Ezáltal kevesebb zsírsav jut az izmokba, és így elsődlegesen a cukor kerül felhasználásra, amely az inzulin rezisztencia mérséklődését jelenti. Ugyanakkor a fibrátok az inzulin érzékenységet is fokozni képesek.<sup>30, 31, 32, 33</sup> Ismert, hogy a fibrátok diabeteses betegekben csökkentik a glukóz szintet.<sup>34</sup> A cukor anyagcsere-zavarral kapcsolatban rendkívül fontos vizsgálat történt emelkedett éhomi vércukorral (IFG) rendelkezők esetében (n=303), akik 6 éven keresztül bezafibrát kezelésben részesültek.<sup>35</sup> Az új diabetes megjelenése ezen egyéneknél a kezelés hatására jelentősen, 36%-ban kevesebb volt. A hatásosság függetlennek bizonyult a BMI, az LDL-koleszterin, a triglicerid értékétől és az ACE-gátló kezelés tényétől (ez utóbbi gyógyszer ismert módon csökkenti a diabetes kialakulását). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy feltehetően a PPAR $\alpha$  és  $\gamma$  hatással rendelkező fibrátok (clofibrát, fenofibrát, beza-

fibrát) képesek visszaszorítani a cukorháztartás zavarát és akár ilyen prevenciók céljait is alkalmazhatóak. Fontos adat, hogy a betegeknek minimálisan volt csak emelkedett a koleszterinszintjük, és a triglicerid-értékük normális volt, mindössze csak a HDL-koleszterin értékük volt csökkent. Figyelemre méltó, hogy a két csoport között az inzulin szenzitivitás (HOMA IR, QUICKI) nem tért el egymástól. A kezelés végére a plazma glukóz értékek csökkentek, és a HDL emelkedett, a triglicerid pedig csökkent, míg a BMI értékek nem változtak. Arra vonatkozólag, hogy az inzulin szenzitivitás változott-e a kezelés végére, nem történt utalás.

Nem régen került befejezésre egy hazai részvétellel történt nemzetközi vizsgálat, amelynek során metabolikus szindrómás betegeknél fenofibrát és metformin önállóan, illetve kombinációban került alkalmazásra. Az 683 beteget érintő vizsgálat során a csak fenofibrátot szedők között az éhgyomri vércukor 19,6%-ban normalizálódott, az inzulin szenzitivitás nem változott, viszont csökkent a PAI-1 és a hsCRP szintje.<sup>36</sup>

Mindenféleképpen fontos lenne tudni, hogy az inzulin rezisztens, és/vagy csökkent glukóz toleranciájú (IGT), de nem cukorbeteg egyéneknél vajon a fibrátkezelés hasonlóképpen megakadályozza-e a 2-es típusú diabetes kialakulását, miután ismert, hogy a fibrátok az inzulin rezisztenciát csökkenteni képesek.

Az új kezelési lehetőségek vonatkozásában összefoglalásképpen az mondható el, hogy az obesitas, mint nagyon fontos kiindulási rizikófaktor esetében további vizsgálatok elvégzése szükséges.

**1. Atherogen diszlipidémia megéléte** esetén, amennyiben magas koleszterinérték van, akkor elsőként statinkezelés, ill. ha ez nem normalizálja az értékeket, akkor a fibrátkezeléssel való kombináció javasolt. Normális koleszterin szintnél az önálló fibrátkezelés választandó.

**2. Atherogen diszlipidémia hiányakor**, magas koleszterinszint esetén a statinkezelés az első lépés. Annak eldöntésére, hogy statinkezeléssel együtt vagy anélkül szükséges-e a fibrátkezelés, az **inzulinrezisztencia fennállása, vagy az éhgyomri vércukormérés** adhat támpontot. Magas éhgyomri vércukorérték esetén (6,1–6,9 között), a fentiekben leírtak

alapján, a fibrátkezelés fontos lehet a későbbi szövődmények megelőzése szempontjából. Ha az éhgyomri vércukorérték nem magas, de inzulinrezisztencia állapítható meg (pl. HOMA index alapján) akkor is az eredmények szerint a fibrátkezelés indokolt lehet ugyancsak lipideltérés nélkül is. Lényegében ez az **obes, inzulin rezisztens, vagy magas éhgyomri vércukor szintű, (még) lipideltérés nélküli** – feltehetőleg igen nagy számú – betegcsoport képviselheti a kezelendő új körét, akiknél a fibrátkezelés több oldalú preventív szereppel bírhat. Az obesitas mellett fennálló 2-es típusú diabetes esetén az irányelvek ismertek, azaz mindenféleképpen antilipidemiás kezelés szükséges, első menetben statin, ill. ha ez nem elegendő, akkor fibráttal történő kombinált terápia.

### Irodalomjegyzék:

1. Császár A.: A fibrátok megnövekedett jelentősége a kardiovaszkuláris mortalitás csökkentésében *Current Atherosclerosis* 2004/3, 11-19.
2. Császár A.: *Hypertriglyceridemia, the coronary heart disease, risk marker „solved”* *Acta Physiologica Hungarica* (in press)
3. Fazio S, Linton MF. *The role of fibrates in managing hyperlipidemia: mechanisms of action and clinical efficacy.* *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6(2):148-57.
4. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. *Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia.* *Diabetes Care.* 2002;25(7):1198-202.
5. Császár A: *Hypertriglyceridaemia, a „megfejtett” ISZB rizikómarker* *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2004; 9: 173-178
6. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. *Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease.* *N Engl J Med.* 1987;12;317(20):1237-45.
7. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol.* *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group.* *N Engl J Med.* 1999;5;341(6):410-8.
8. *Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study.* *Lancet.* 2001;357:905-10

9. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. *Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism.* *Circulation.* 1998;10;98(19):2088-93.
10. Fruchart JC. *Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation and high-density lipoprotein metabolism.* *Am J Cardiol.* 2001, 20;88(12A):24N-29N.
11. van Dijk KW, Rensen PC, Voshol PJ, Havekes LM. *The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism?* *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(3):239-46.
12. Group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *Trial of Clofibrate in the treatment of ischemic heart disease* *Br Med J* 1971;4:767-75.
13. Research committee of the Scottish Society of Physicians. *Ischemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate.* *Br Med J* 1971;4:767-75.
14. Committee of Principal Investigators. *W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate.* *Br Heart J* 1978;40:1069-118.
15. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LF, Rubins HB. *VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial.* *JAMA.* 2001;28;285(12):1585-91.
16. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, Hamsten A, Taskinen MR; DAIS Group. *Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS).* *Circulation.* 2003;8;107(13):1733-7.
17. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT. *Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles.* *Atherosclerosis.* 2003;170(2):315-23.
18. Despres JP, Lemieux I, Pascot A, Almeras N, Dumont M, Nadeau A, Bergeron J, Prud'homme D. *Gemfibrozil reduces plasma C-reactive protein levels in abdominally obese men with the atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;1;23(4):702-3.
19. Madej A, Okopien B, Kowalski J, Zielinski M, Wysocki J, Szygula B, Kalina Z, Herman ZS. *Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb.* *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(6):345-9.
20. Maison P, Mennen L, Sapiño D, Balkau B, Sigalas J, Chesnier MC, Eschwege E; D.E.S.I.R. Study Group. *A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration.* *Atherosclerosis.* 2002; 160(1):155-60.
21. Kaneko T, Fujii S, Matsumoto A, Goto D, Ishimori N, Watano K, Furumoto T, Sugawara T, Sobel BE, Kitabatake A. *Induction of plasmin-*

- ogen activator inhibitor-1 in endothelial cells by basic fibroblast growth factor and its modulation by fibrin acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;12(2):855-60.
22. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;16;104(16):1992.
23. Capell WH, DeSouza CA, Poirier P, Bell ML, Stauffer BL, Weil KM, Hernandez TL, Eckel RH. Short-term triglyceride lowering with fenofibrate improves vasodilator function in subjects with hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;123(2):307-13.
24. Kovács I, Toldy E, Tarján J, Császár A. The effect of ciprofibrate on flow-mediated dilation and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia *Endothelium* (in press)
25. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand.* 1988;223(5):405-18.
26. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet.* 1996 Mar 30;347(9005):849-53.
27. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The bezafibrate infarction prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7
28. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomized controlled trial. *BMJ.* 2002;16;325(7373):1139.
29. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation.* 1995;1;92(7):1779-85.
30. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibrin acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2001;3(1):83-92.
31. Rovellini A, Sommariva D, Branchi A, Maraffi F, Montalto C, Gandini R, Fasoli A. Effects of slow release bezafibrate on the lipid pattern and on blood glucose of type 2 diabetic patients with hyperlipidaemia. *Pharmacol Res.* 1992;25(3):237-45.
32. Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Tokuyama K, Nagata I, Fukunaga A, Kishimoto H, Doi K, Yamashita Y, Matsuura T, Kitatani N, Okumura T, Nagasaka S, Nakaiishi S, Nakai Y. Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and insulin secretion in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2001;50(4):477-80.
33. Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der Laarse A, Smelt AH. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2002;112(4):275-80.
34. Jones IR, Swai A, Taylor R, Miller M, Laker MF, Alberti KG. Lowering of plasma glucose concentrations with bezafibrate in patients with moderately controlled NIDDM. *Diabetes Care.* 1990;13(8):855-63.
35. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;5;45(7):1003-12.
36. Kastelein J. A randomised, double-blind trial comparing the efficacy and safety of fenofibrate, metformin, their combination and placebo in patients with metabolic syndrome EAS Congress Prága, 2005 (személyes közlés)
37. Steiner G. Fibrates and coronary risk reduction *Atherosclerosis.* 2005;12;

## Karcsú derék, egészséges szív

A 2005. évi Szív Világnapja alkalmából a Szív Világszövetség „Egészséges testsúly, egészséges testforma” címen kutatást végzett azzal a céllal, hogy kiderítse, hogyan lehetne az embereket egészséges életmódra, azaz elegendő mozgásra, egészséges táplálkozásra és a dohányzásról való leszokásra bátorítani.

E vizsgálatot a szív- és érrendszeri betegségek megelőzése érdekében a Sanofi-Aventis támogatta.

A vizsgálat első következtetését a Világszövetség mellett működő Tudományos Tanácsadó Testület vezetője, *Sidney Smith* professzor úgy fogalmazta meg: több ismeretterjesztés és erősebb kommunikációs kampány szükséges, hogy az embereket megóvjuk a világszerte vezető halálókként nyilvántartott szívbetegségektől. A professzor szerint nem kell azonnal komplex vizsgálatokba bonyolódni. A hivatkozott tanulmány rámutat, hogy a haskőrfogat nagysága már jelzi a hason belüli fokozott zsírszövetképződést, amely gyakran jár együtt szív- és érrendszeri kockázatokkal, mint pl. a normálistól eltérő koleszterinszint, a magas vérnyomás vagy vércukorszint. Kár, hogy a közvélemény nincs tisztában ezzel az egyszerű mérési módszerrel.

A szívkoszorúér-megbetegedések egyértelműen összefüggenek a has körfogatával. A közvélemény 52%-a azonban a testsúlytöbbletre figyelt és nem tekintette lényegesnek a fokozott zsírszövetképződés helyét. Ezért fontos, hogy napi gyakorlattá váljon a haskőrfogat-mérés, mert ez a szív- és érbetegségekre való hajlam azonnali és megbízható indikátora.

Nem minden zsírszövet azonos. Beszélünk bőr alatti zsírszövetképződésről (úszógumi), illetve hason belüli fokozott zsírszövetképződésről ún. zsigeri zsírszövetről. Ez a zsírszövet a legfontosabb szerveinket veszi körül. A hason belüli zsírszövet fokozott mennyisége és aktivitása

pedig rontja az emberi szervezet cukor- és lipidanyagcserejét.

A családorvosokat fölkereső páciensek legtöbbször a vezető szív- és érrendszeri kockázatok egyikével, vagy már több együttes meglétével rendelkeznek, mire a rendelésen jelentkeznek. Ezek a normálistól eltérő koleszterinszint, a magas vércukorszint vagy a magas vérnyomás. E kockázati tényezők hamarabb kimutathatók lennének a haskőrfogat szabályszerű mérésével. A hason belüli zsírszövet fokozott képződése figyelmeztető jel, és további orvosi vizsgálatra van szükségünk, hogy kiderüljön:

- a szív- és érrendszeri megbetegedések megelőzése érdekében mit kell tennünk,
- vagy van-e már olyan fennálló betegségünk, melyet azonnal kezelni kell.

Tehát e vizsgálat és a nemzetközi ajánlások alapján ismételt hangsúlyozandó: minannyiunk érdeke, hogy a haskőrfogat mérése napi orvosi vizsgálati rutinná váljék.

