



Het effect van fenofibraat op atherogene dyslipidemie bij de diabetespatiënt

Redactie *Tempo Medical*, naar de mededelingen van het satellietsymposium 'The unfinished business in vascular risk reduction', in het kader van het 7^e congres 'Metabolic Syndrome, type 2 Diabetes and Atherosclerosis', Marrakesh, 12-16 mei 2010.

Tempo Medical, juni/juli 2010, nummer 325 - pg. 13-14

Bij de diabetespatiënt is de verlaging van het cardiovasculaire risico bijzonder belangrijk. Vandaag weten we echter dat met de klassieke benaderingen een uiterst aanzienlijk residueel risico blijft bestaan. Ook met deze die een normalisatie van de glykemie, de bloeddruk en de LDL-cholesterol nastreven.

De omvang van het residuele risico bij optimaal behandelde diabetespatiënten wordt vaak slecht ingeschat :

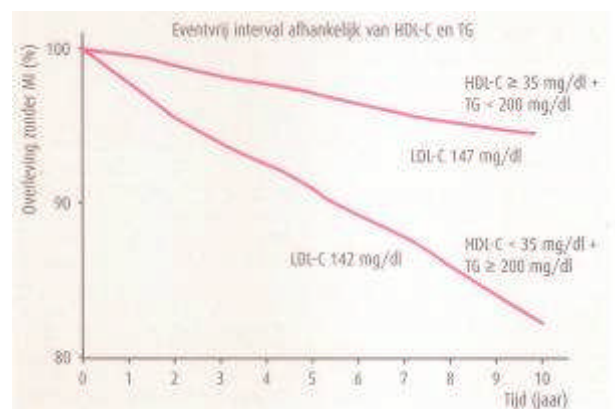
- ♦ 2 tot 4 maal hoger risico op CVA,
- ♦ 5 tot 10 jaar kortere levensverwachting,
- ♦ cardiovasculaire sterfte in 8 gevallen op 10,
- ♦ ongeveer 50% van het micro-vasculaire risico blijft bestaan:
 - ✓ retinopathie leidend tot blindheid,
 - ✓ nefropathie veroorzaakt nierinsufficiëntie,
 - ✓ neuropathie verantwoordelijk voor 60 % van de amputaties zonder traumatische oorzaak.

Twee lipidenstoornissen worden zeer vaak gecorreleerd met de verhoging van de LDL-cholesterol bij patiënten met type 2-diabetes of het metabool syndroom. Het gaat om lage HDL-cholesterol en hoge triglyceriden, de twee componenten van atherogene dyslipidemie. Beide zijn betrokken in de pathogenese van de microvasculaire aantasting bij de diabetespatiënt. Onderzoek heeft overigens uitgewezen dat de aanwezigheid van één van beide lipidenstoornissen het macrovasculaire risico aanzienlijk verhoogt, ook bij patiënten met een perfect gecontroleerde LDL-cholesterol (≤ 70 mg/dl). Voorts weten wij dat voor elke LDL-cholesterolwaarde, zelfs de laagste, een lage HDL-cholesterol het macrovasculaire risico op onafhankelijke wijze verhoogt.

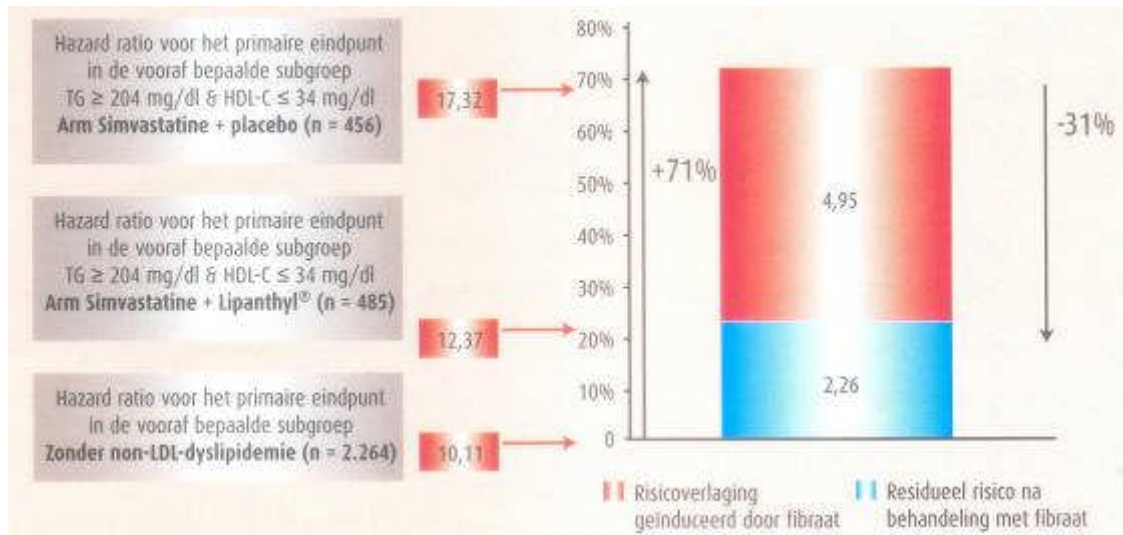
PROCAM-studie

Deze studie startte in 1979 en de rekrutering eindigde in 2007. De databank bevat informatie over 56 parameters en 50.000 deelnemers die gemiddeld 12 jaar (4 tot 27 jaar) werden gevolgd.

Deze gegevens bevestigen dat diabetespatiënten een significant hogere triglyceridenspiegel en lager HDL-cholesterolgehalte vertonen dan mensen zonder diabetes.



Figuur 1. Lage HDL-C en hoge TG verhogen het risico op een MI onafhankelijk van de LDL-C



Figuur 2.

Zij tonen aan dat voor elke LDL-cholesterolwaarde het infarctrisico op 10 jaar met een factor 2 tot 3 verhoogt bij de patiënten met de laagste HDLcholesterol.

Bij een gelijke LDL-cholesterol is de kans op overleven zonder infarct aanzienlijk lager wanneer beide elementen van atherogene dyslipidemie aanwezig zijn (figuur 1).

De resultaten tonen ook het effect van de levensstijl op het cardiovasculaire risico aan. Een niet-roker met een normaal gewicht (BMI < 25 kg/m²), een normale glykemie (< 100 mg/dl) en normotriglyceridemie (< 100 mg/dl) heeft bijvoorbeeld veel kans om een normale HDL-cholesterol te vertonen (gemiddeld 51,2 mg/dl). Terwijl een roker met overgewicht of obesitas (BMI > 27,5 kg/m²), hyperglykemie (> 120 mg/dl) en hypertriglyceridemie 150 mg/dl) zich in de lagere schijf zou bevinden (gemiddeld 36,5 mg/dl).

Ook is vastgesteld dat bij personen met overgewicht of obesitas en een overeenkomstige LDL-cholesterol, het infarctrisico op 10 jaar ongeveer 3 keer hoger is bij een HDL-cholesterol < 35 mg/dl en een triglyceridenspiegel > 200 mg/dl (13,9 % versus 4,8 %).

Een substudie van PROCAM volgens case-controloperzet heeft personen met een infarct en zonder infarct vergeleken. Er was een bijsturing, rekening houdend met leeftijd, tabaksgebruik, diabetes, systolische bloeddruk en LDLcholesterol. Ze toont aan dat drie factoren een onderscheid maken : familiale antecedenten waartegen we niets kunnen doen en de twee elementen van atherogene dyslipidemie waarop we wel kunnen ingrijpen.

Tabel 1. Vastgestelde resultaten in de studies met fibraten

Studie	Primair eindpunt		Profiel subgroep
	Elke deelnemer	Subgroep	
HHS gemfibrozil	↓ 4 34 %	Post hoc ↓ 78 %	TG > 204mg/dl HDL-C < 42 mg/dl
BIP bezafibraat	↓ 4 7,3 %	Post hoc ↓ 39,5 %	TG ≥. 204 mg/dl
FIELD fenofibraat	↓ 11 %	Post hoc ↓ 27 %	TG ≥ 204 mg/dl HDL-C < 42 mg/dl
ACCORD fenofibraat	↓ 8 %	Vooraf bepaald ↓ 31 %	TG ≥ 204 mg/dl HDL-C ≤ 34 mg/dl

ACCORD EN FIELD, twee essentiële lessen

Op dit gebied hebben vier studies aangetoond dat de fibraten het cardiovasculaire risico sterker verminderen in de subgroepen met atherogene dyslipidemie dan in de globale populatie (tabel 1).

De ACCORD-studie heeft aangetoond dat de combinatie simvastatine en fenofibraat bij de diabetespatiënt zonder specifiek risico gebruikt kan worden. Bij de patiënten met een gecontroleerde LDL-cholesterol beperkt fenofibraat het cardiovasculaire risico wanneer de elementen van atherogene dyslipidemie aanwezig zijn.

In deze vooraf bepaalde groep, gekenmerkt door een triglyceridenspiegel > 204 mg/dl en een HDL-cholesterol < 34 mg/dl, is het risico op cardiovasculaire events met 70 % verhoogd ten opzichte van de totale studiebevolking, ondanks een LDL-cholesterol van \pm 80 mg/dl bij behandeling met simvastatine (gemiddelde dosis van 22,4 mg per dag).

Door fenofibraat aan de behandeling toe te voegen, verlaagt het cardiovasculaire risico bij deze patiënten met 4,95 % (absolute risicoverlaging) naar 31 % (relatieve risicoverlaging). Deze verlaging uit zich door een NNT (Number Needed to Treat) van 20. Dit is vergelijkbaar met wat we vaststellen in statinestudies (figuur 2).

In de FIELD-studie waren alle gerekruteerde deelnemers diabetespatiënten. Ze kregen de meest geschikte behandeling (statines inbegrepen) en volgens randomisatie ofwel placebo ofwel fenofibraat. Aanvullende analyses van deze studie hebben aangetoond dat het gunstige effect van fenofibraat meer uitgesproken was bij de patiënten die één van beide componenten van het metabool syndroom vertoonden. De maximale bescherming werd bij de patiënten met atherogene dyslipidemie vastgesteld (figuur 3).

Deze studie toont overigens als eerste aan dat fenofibraat de microvasculaire complicaties vermindert :

- ♦ laserinterventies op het netvlies : -37 %,
- ♦ niet-traumagebonden amputaties : -38 %,
- ♦ toename van albuminurie : -14 %.

Volgens een heel recente meta-analyse die 18 studies omvat die tussen 1950 en maart 2010 werden gepubliceerd (45.058 deelnemers, 2.870 belangrijke events, 4.552 coronaire events en 3.880 overlijdens) hebben fibraten het meest uitgesproken effect op de preventie van coronaire events. Ze

bevestigt dat de fibraten doeltreffend en veilig zijn, ook in associatie met statines. Deze doeltreffendheid leidt tot een klinisch relevante risicoverlaging in geval van atherogene dyslipidemie.

Nu moeten deze gegevens nog in de verschillende richtlijnen en aanbevelingen worden verwerkt.

Figuur 3. Field : patiënten met atherogene dyslipidemie vonden het meest baat bij de behandeling met fenofibraat

Number Needed to Treat (NNT) om één CV event te voorkomen bij type 2-diabetespatiënten met atherogene dyslipidemie en behandeld met fenofibraat : 23

