



Můžeme snížit mikrovaskulární kardiovaskulární riziko?

Michaela Šnejdrová

Centrum preventivní kardiologie

3. interní klinika 1.LF UK a VFN

LDL cholesterol stále primární cíl léčby

Recommendations	Class	Level
LDL-C is recommended as the primary target for treatment.	I	A
TC should be considered as a treatment target if other analyses are not available.	IIa	A
Non-HDL-C should be considered as a secondary treatment target.	IIa	B
ApoB should be considered as a secondary treatment target, when available.	IIa	B
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	III	A
The ratios apoB/apoA1 and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	III	B

...a z toho vyplývá léčba

Recommendations

Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.

In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.

If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.

If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.

In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.

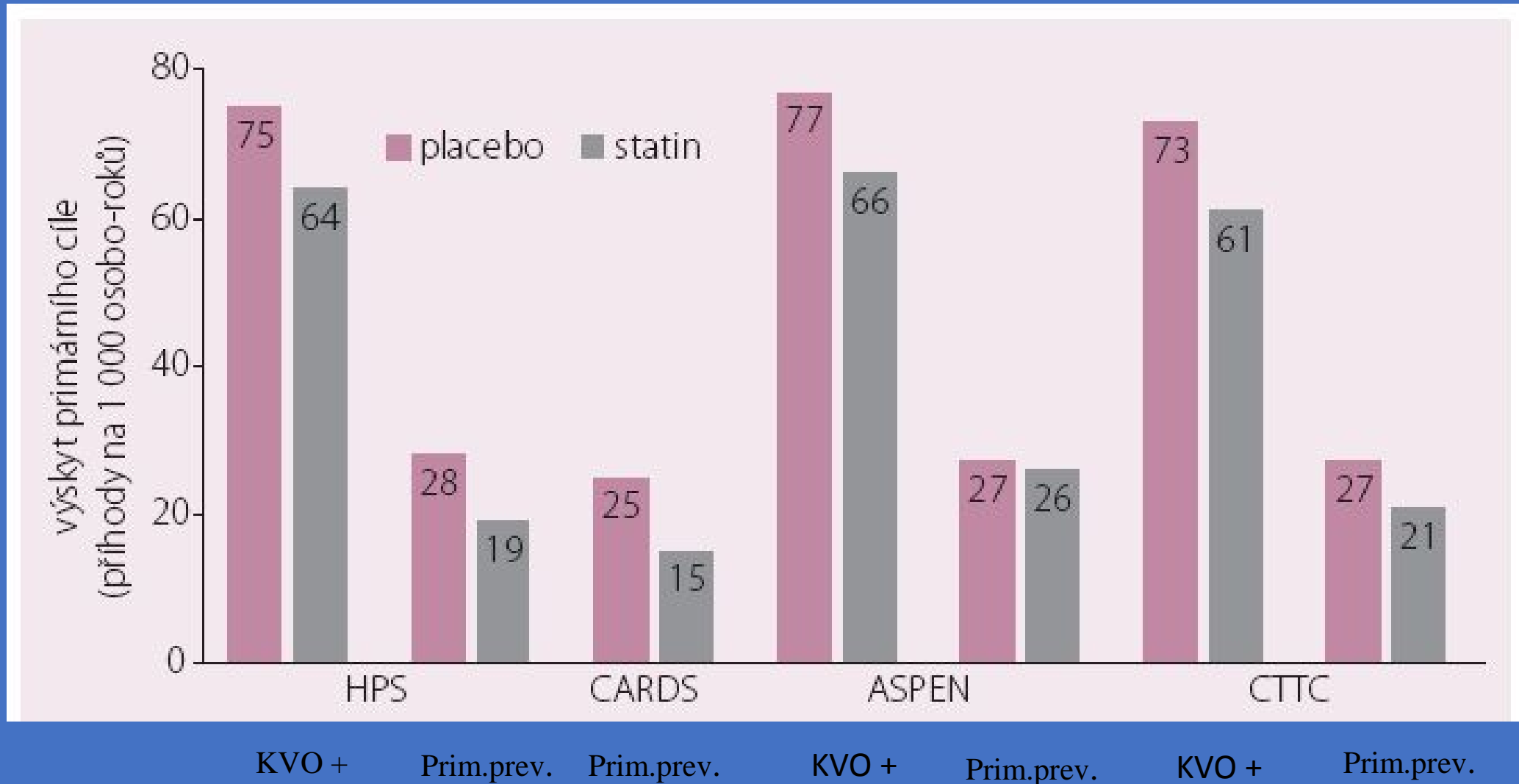
1. Statin

2. Ezetimib

3. Pryskeyřice

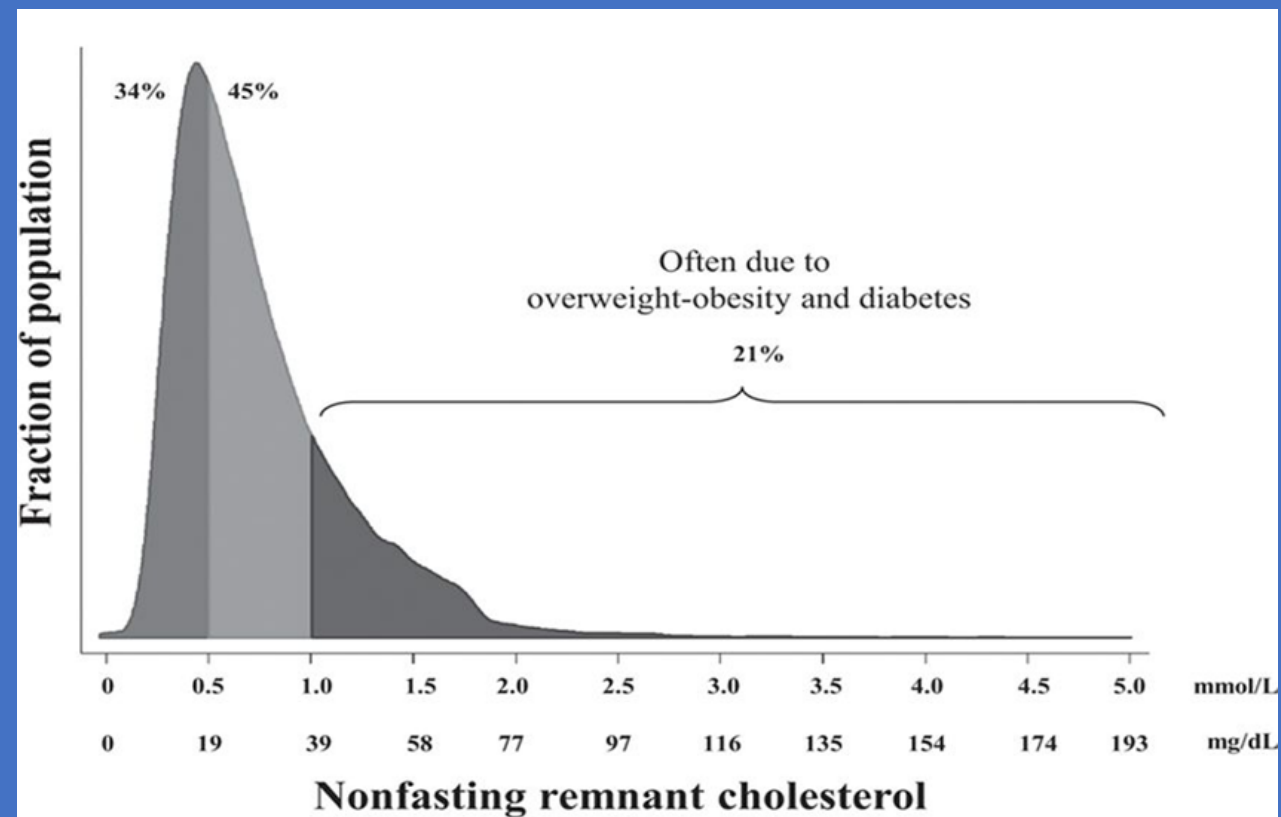
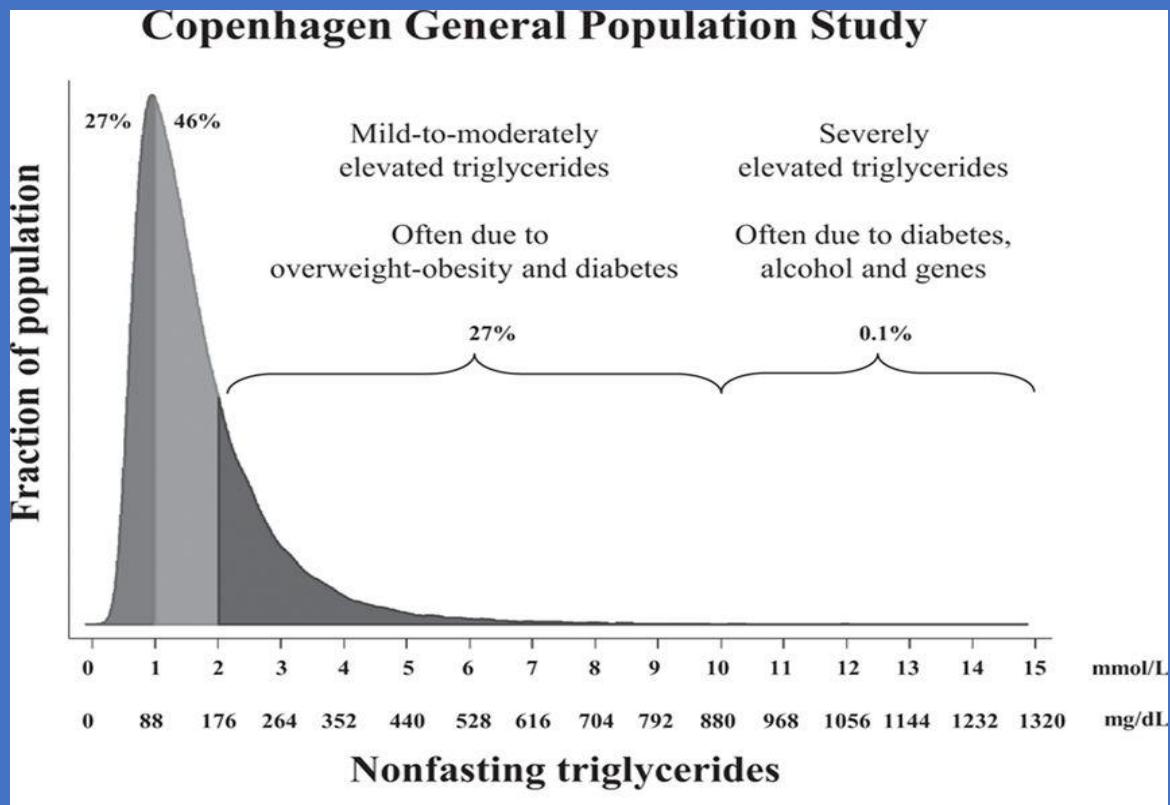
4. PCSK9i

Ale.....



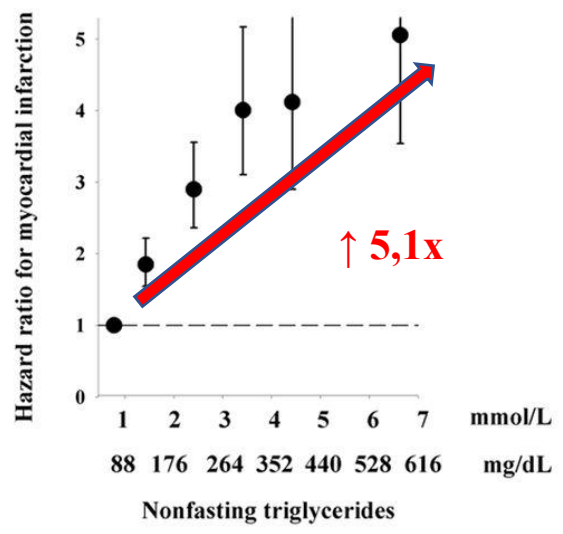
Hypertriglyceridémie v populaci

84 177 pacientů v Copenhagen General Population Study

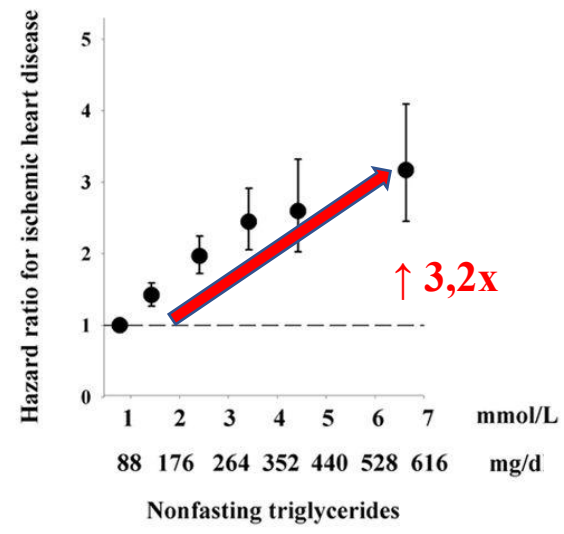


Vztah TG („nonfasting“) a IM, CMP, ICHS a celkové mortality

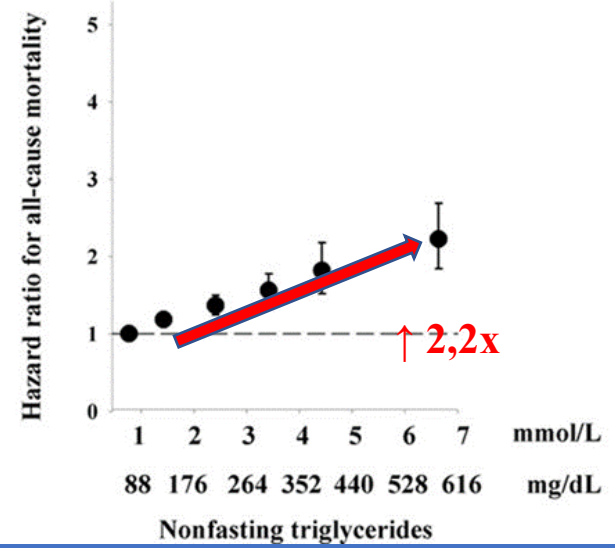
Myocardial infarction
 N=96,394 (Events=3,287)
 Median follow-up 6 years



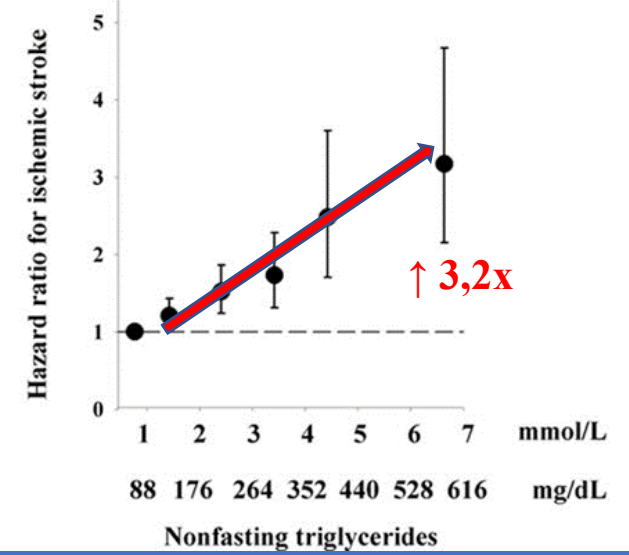
Ischemic (=coronary) heart disease
 N=93,410 (Events=7,183)
 Median follow-up 6 years



All-cause mortality
 N=98,515 (Events=14,547)
 Median follow-up 6 years



Ischemic stroke
 N=97,442 (Events=2,994)
 Median follow-up 6 years



Jak to s těmi TG vlastně je?

➤ Měření TG

- výhoda: přímé měření
- nevýhoda: mohou být degradovány ve většině buněk v těle → pochybnosti o tom, že by byly příčinou AS

➤ Aterogenní není CH ani TG, ale lipoproteinové částice, které je nesou

➤ Vysoká hladina TG by měla být vnímána jako marker vyšší hladiny cholesterolu v triglyceridy-bohatých lipoproteinových částicích

➤ Limitací je rozdílné zastoupení TG a CH v TG bohatých částicích, lepším prediktorem se zdá remnantní cholesterol (zatím není standardizováno)

Fibráty - fenofibrát

- agonisté nitrojaderných PPAR – α (peroxisome proliferator – activated receptor- alfa) → regulace exprese různých oblastí genomu, jejich účinek velmi komplexní
- zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy → urychlení katabolismu částic bohatých na TG
- snížení jaterní syntézy apo B → VLDL
- indukce beta-oxidace mastných kyselin a jejich zvýšená utilizace v hepatocytu
- vzestup apolipoproteinu A (majoritního apolipoproteinu HDL-C)
- schopnost modifikace kvality LDL částic, snižují podíl nejaterogennějších malých denzních LDL částic až o 50%
- snížení produkce lipoproteinových částic buňkami střevní mukózy → snížení postpradiální hyperlipémie

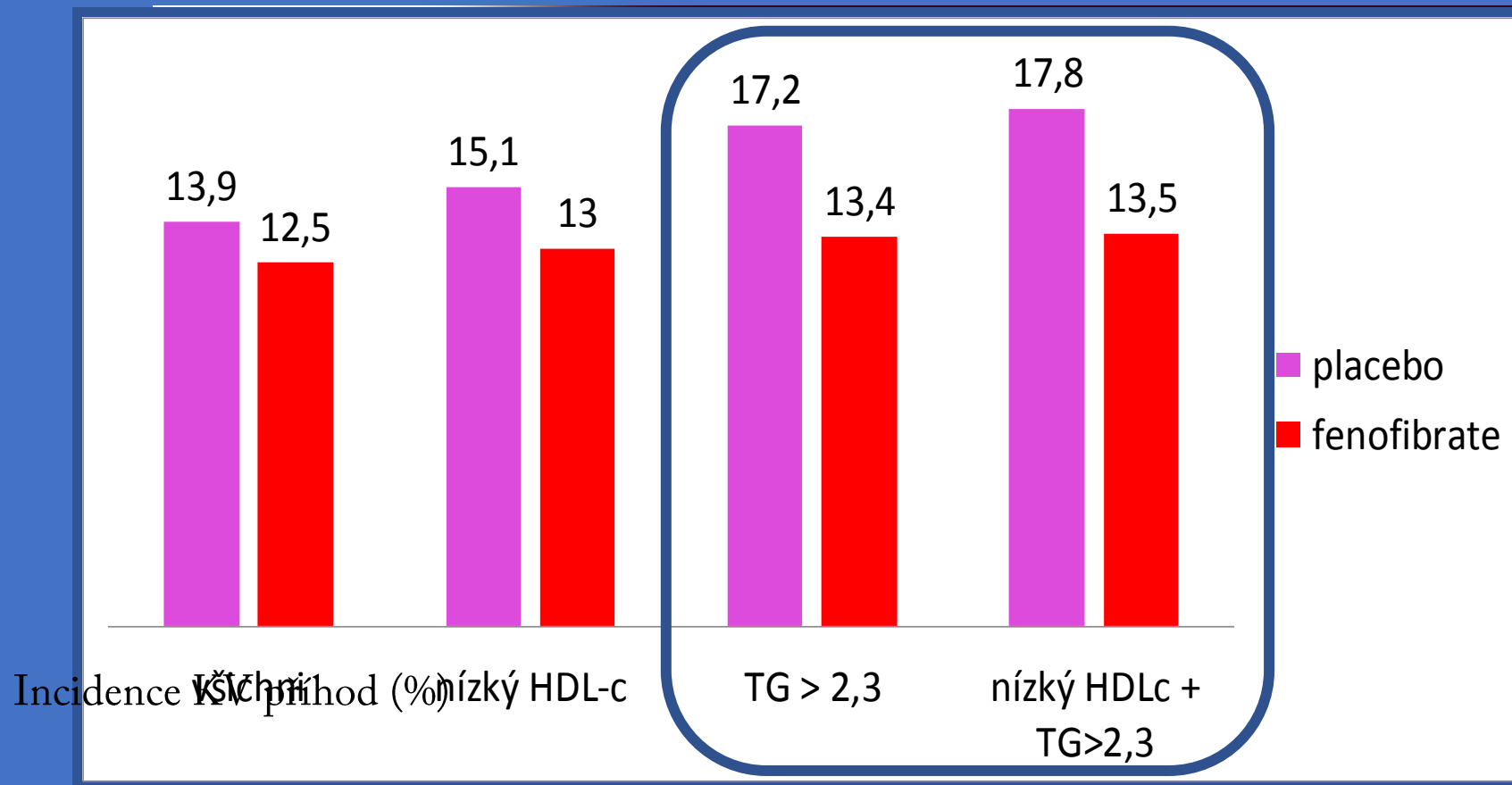
Studie FIELD – vliv na KV příhody

HR 0,89
P=0,035

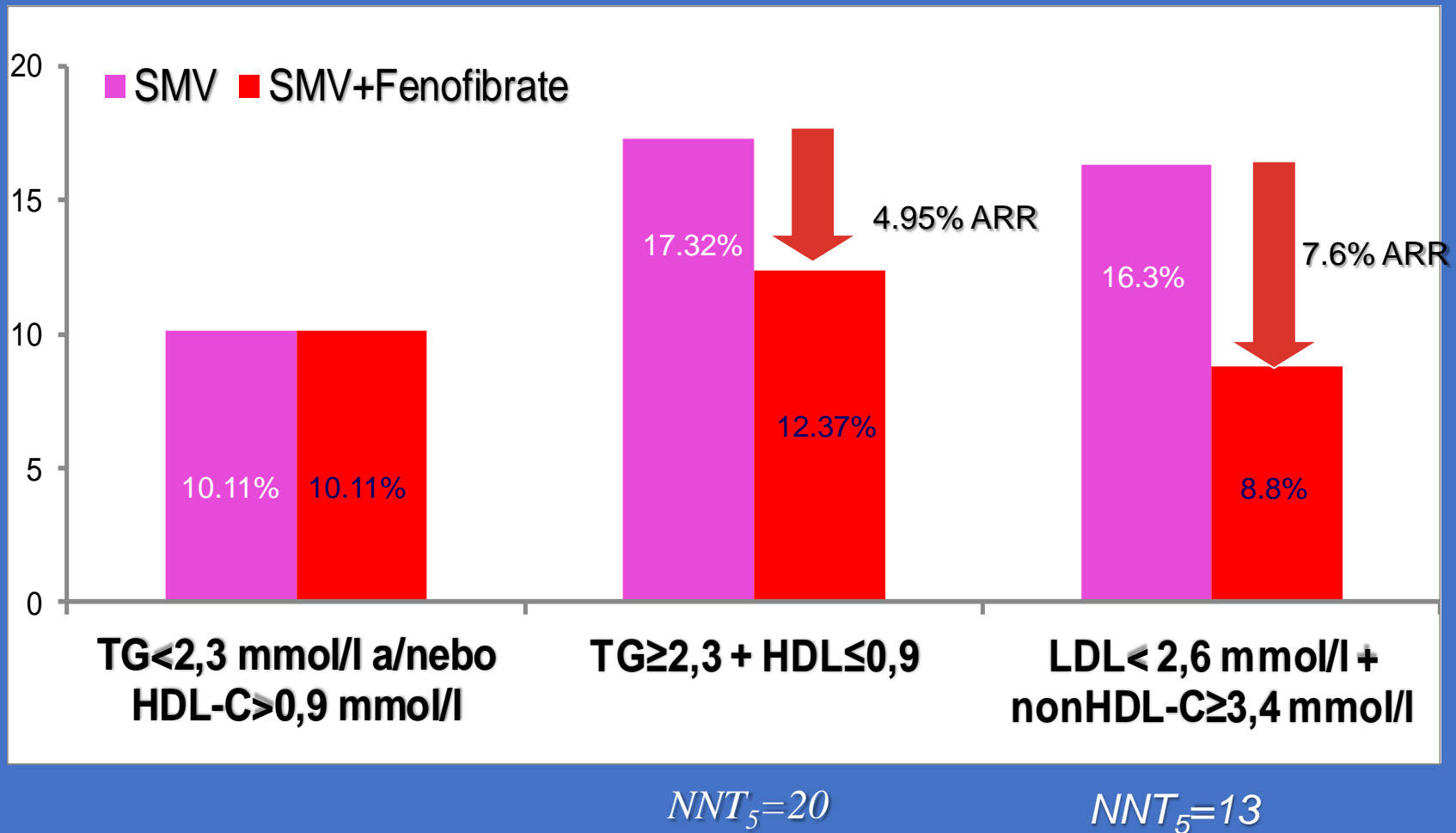
HR 0,85
P=0,02

HR 0,76
P< 0,05

HR 0,74
P< 0,05.

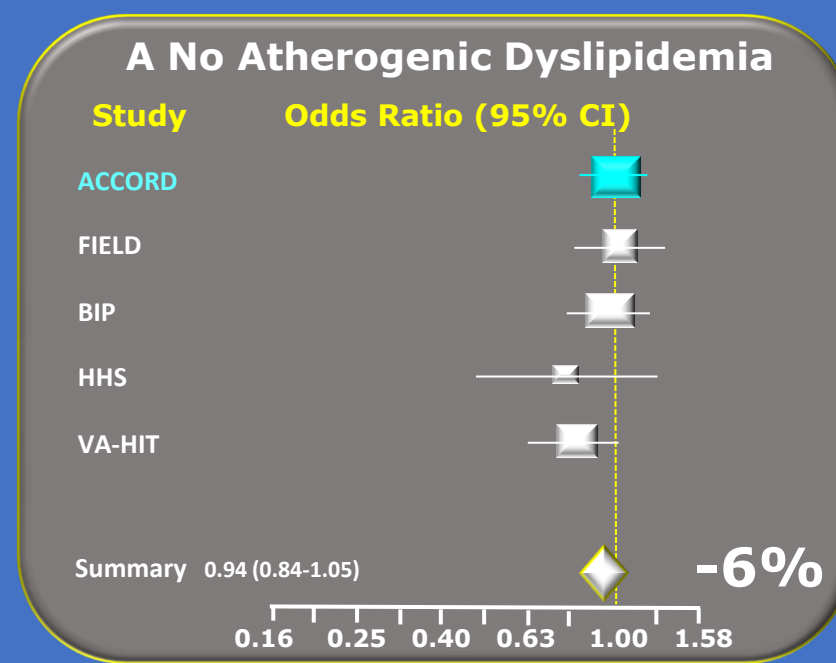
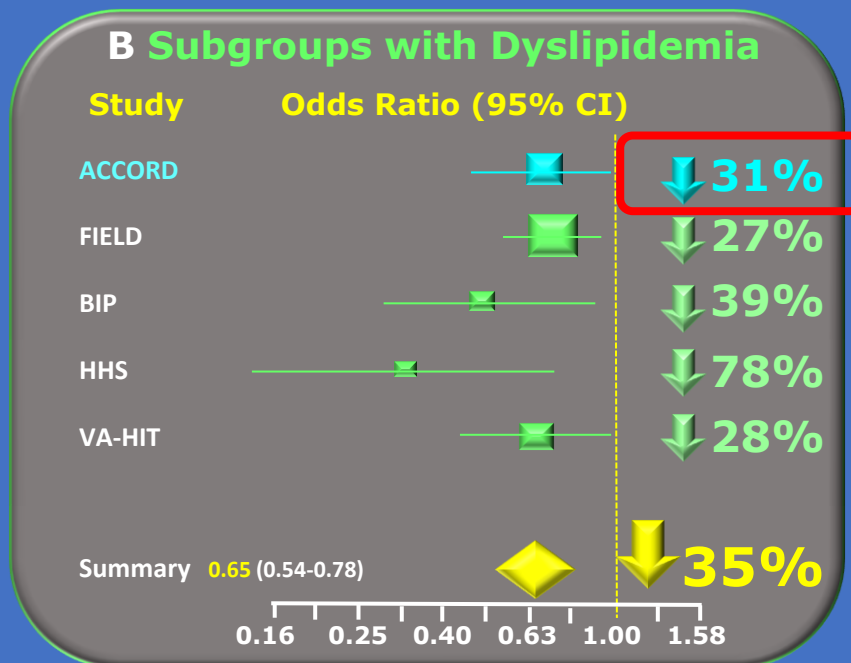


Studie ACCORD – vhodná volba pacienta



Velké KV příhody (primární endpoint): smrt z KV příčin, nefatální IM a CMP

Meta-analýza 2428 pacientů léčených fenofibrátem v.s. 2298 pacientů na placebo



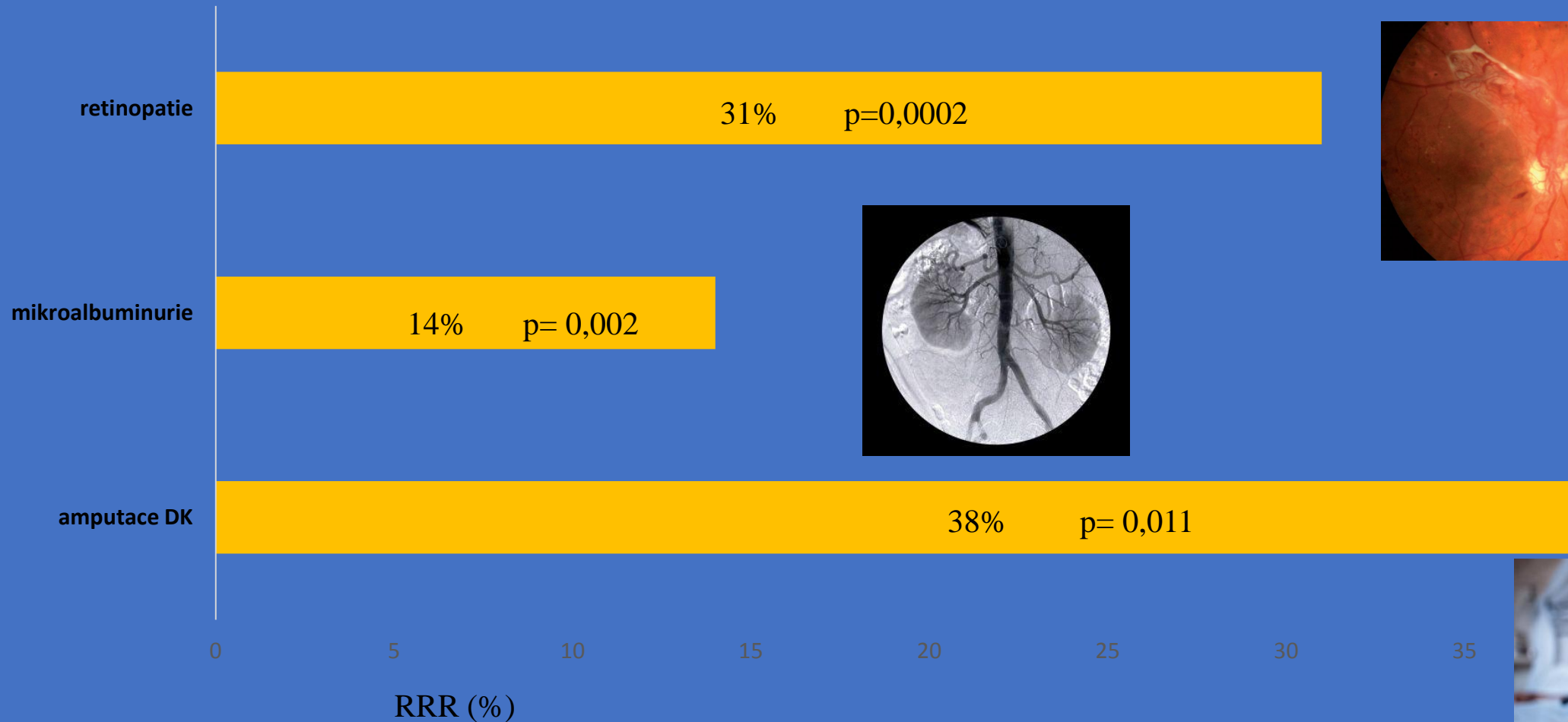
Kritéria aterogenní dyslipidémie TG \geq 2.30 mmol/l, HDL-C \leq 0.88 mmol/l

Léčba fibráty redukuje KV riziko u nemocných s aterogenní DLP

Tedy... i fibráty (fenofibrát) má v léčbě dyslipidemií své místo

Recommendations	Class	Level
Drug treatment should be considered in high-risk patients with TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL).	IIa	B
Statin treatment may be considered as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia.	IIb	B
In high-risk patients with TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL) despite statin treatment, fenofibrate may be considered in combination with statins.	IIb	C

Studie FIELD – snížení mikrovaskulárních komplikací u diabetiků



Diabetická retinopatie

- nejčastější příčina slepoty v produktivním věku ve vyspělých zemích
- po 10 letech trvání DM je DR patrná u 50% pacientů, po 20 letech u 75% pacientů
- proliferativní DR u více než 25% pac.
- ve studii UKPDS riziko mikrovaskulárních komplikací u DM 2. typu asociováno s hyperglykémií a art. hypertenzí (nezávisle)
 - ↓ HbA1c o 1% → ↓ riziko mikrovaskulárních komplikací o 37%
 - ↓ systolického TK o 10 mmHg → ↓ riziko mikrovaskulárních komplikací o 11%



Diabetická retinopatie a poruchy metabolismu lipoproteinů

- ↑ TCH, LDL-C, TG jsou asociovány s progresí retinopatie ¹, rozvojem makulárního edému ^{2,3}
- prokázána rovněž asociace mezi závažností retinopatie a koncentrací apoB, negativní asociace s koncentrací HDL-C ⁴
- vliv statinů na DR sledován v celé řadě studií
- studie CARDS (atorvastatin vs placebo u diabetiků)
 - méně časté laserové ošetření DR v atorvastatinové větvi (v trendu, ns)
 - nezaznamenán vliv na progresi diabetické retinopatie

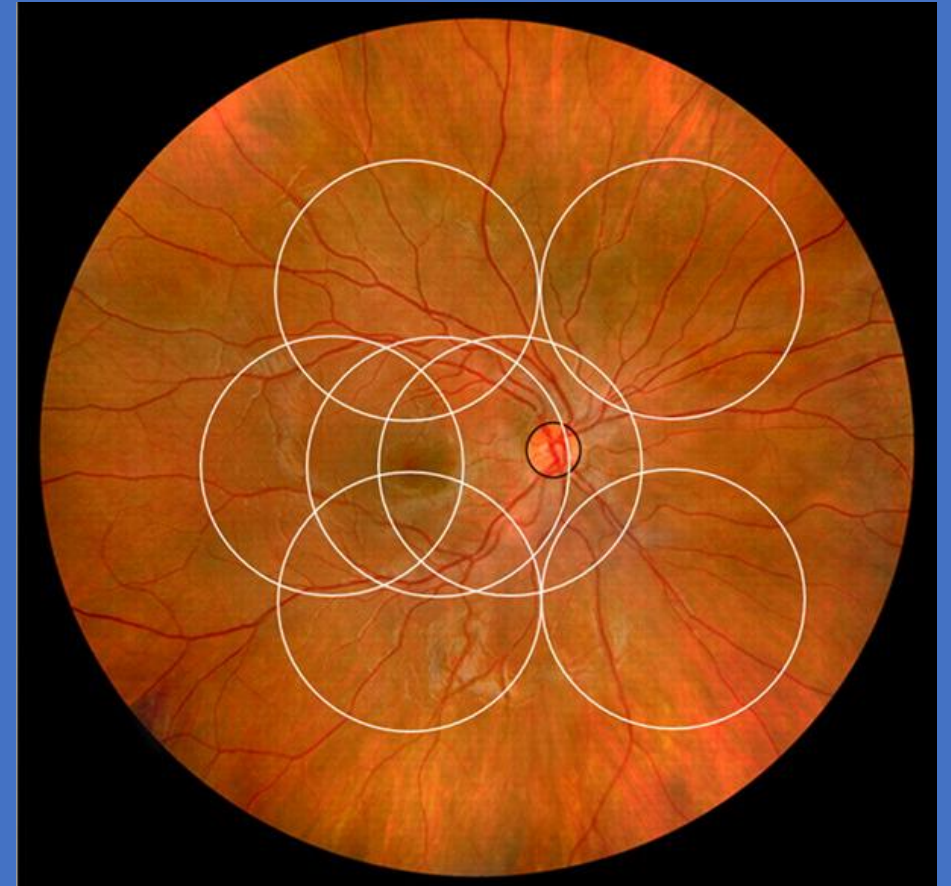
1. Davis MD et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:233–252; 2. Ucgun NI et al. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1100:213–217.

3. Miljanovic B et al. , *Diabetes.* 2004;53:2883–2892.; 4. Lyons TJ et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:910–918; 5. Colhoun HM et al. *Lancet.* 2004;364:685–696.

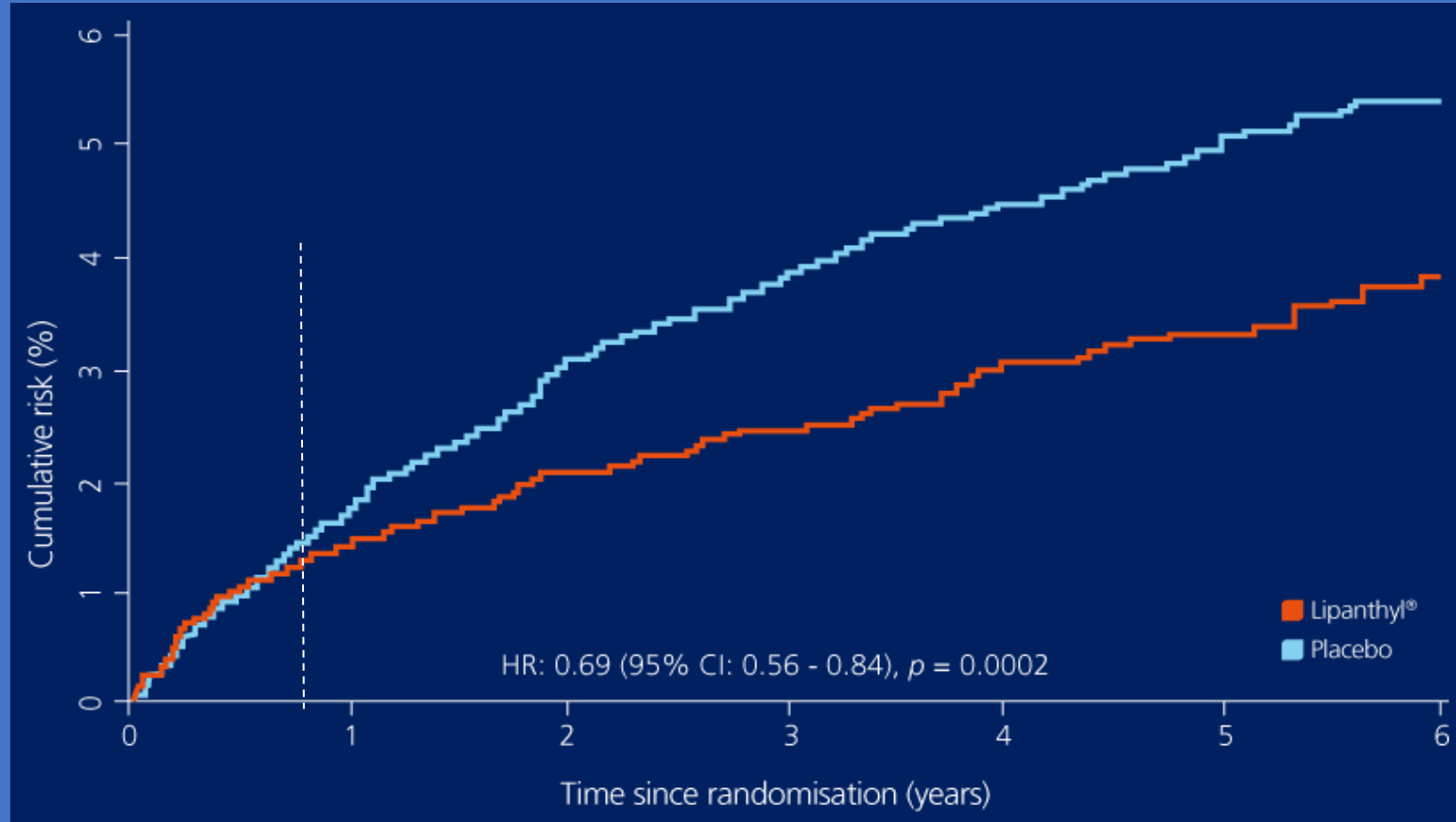
Studie FIELD

(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)

- 10 000 diabetiků 2. typu
- fenofibrát 200 mg/den vs. placebo
- při pravidelných kontrolách hodnoceno oční pozadí
- u 1012 pacientů provedena stereoskopická fotodokumentace sítnice v 7 standardních polích, snímky hodnoceny podle kritérií ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy)



První laserové ošetření



-31%

- výrazný efekt léčby fenofibrátem patrný již po 8 měsících
- účinek byl aditivní k těsné kompenzaci glykémie a krevního tlaku

Studie FIELD - výsledky

- Potřeba laserové léčby výrazně vyšší u osob s hůře kompenzovanou glykemií či arteriální hypertenzí
- -31% první laserové ošetření obecně $p=0.0002$
- -31% pro makulopatii $p=0.002$
- -30% pro proliferativní DR $p=0.015$

- -37% užití laseru celkem $p=0.0003$
- -49% užití laseru u pacientů, kteří na počátku studie neměli známky DR $p=0.0002$
- progrese DR zpomalena v 79% případů

KOMPLEXNÍ PŮSOBENÍ

Lipidové účinky

- ↑ β oxidace MK
- ↑ lipoproteinová lipáza
- ↑ apolipoprotein V
- ↑ velikost LDL
- ↑ apolipoprotein AI, AII
- ↑ HDL-C
- ↓ apolipoprotein CIII
- ↑ TG

Protizánětlivé účinky

- ↓ aktivita NK-bb
- ↓ aktivita AP1
- ↓ interleukin 6
- ↓ cyklooxygenáza 2
- ↓ prostacyklin
- ↓ VCAM-1
- ↓ MCP-1, MMP-9
- ↓ endotelin 1

fenofibrát

Antiapoptotické účinky

- ↑↓ proteinkináza aktivovaná AMP
- ↑ endoteliální NO syntáza
- ↑ signalizace IGF1R
- ↓ apoptóza endoteliálních buněk
- ↓ apoptóza pigmentového epitelu sítnice

Antioxidační účinky

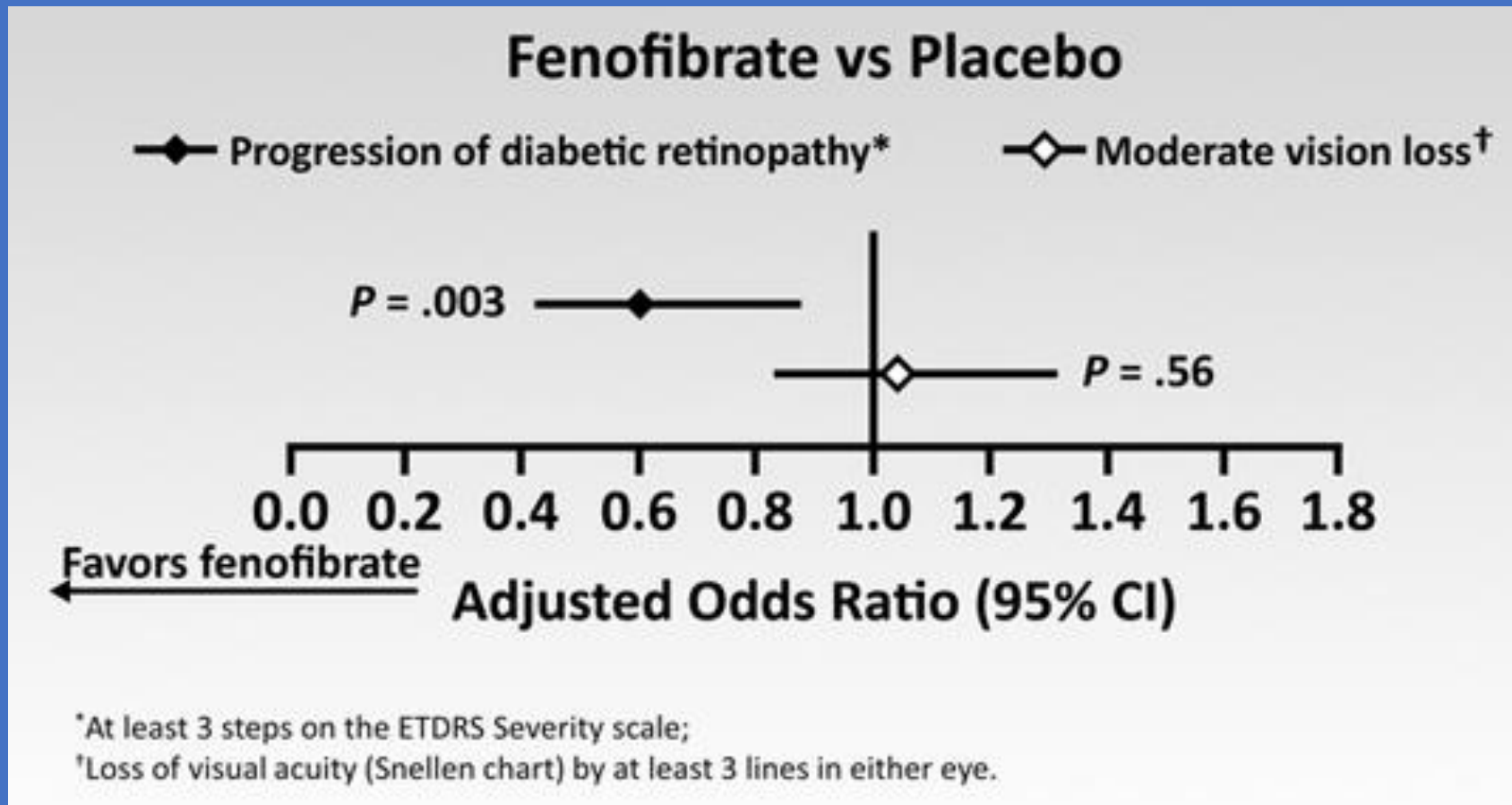
- ↑ superoxiddismutáza
- ↓ oxidační stres

Antiangiogenní účinky

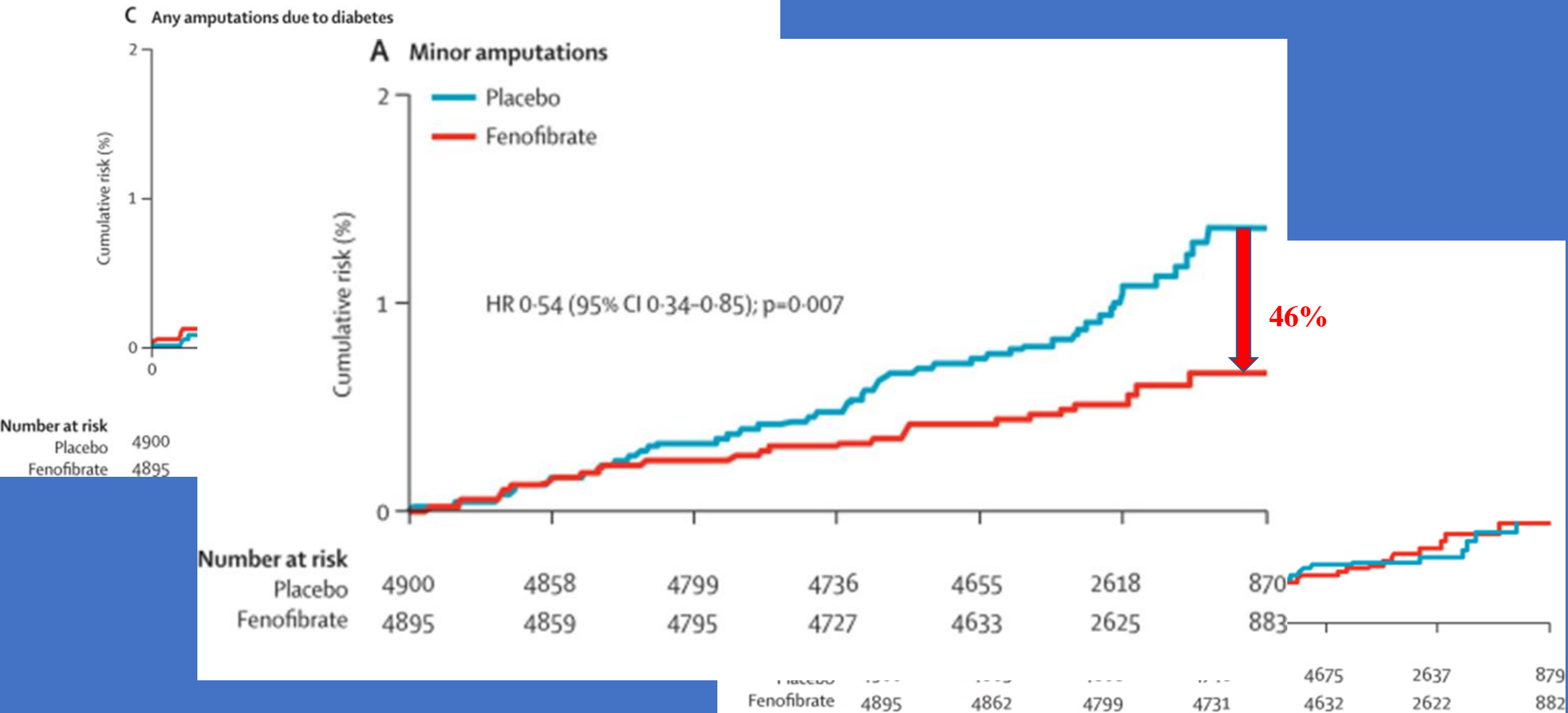
- ↓ aktivita SP1
- ↓ signalizace VEGF
- ↓ fosforylace LRP6
- ↓ Wnt signalizace
- ↓ proliferace buněk epitelu
- ↓ novotvorba kapilár

ACCORD - Eye sub study

snížení relativního rizika progresse DR o 40%



Studie FIELD – amputace dolní končetiny



Souhrn

- primárním cílem léčby dyslipidemií je nadále LDL cholesterol, nicméně zejména u diabetiků a pacientů s metabolickým syndromem je porucha metabolismu lipoproteinů komplexní kvalitativně – kvantitativní (↑ TC, ↑ LDL-C, ↑TG, ↓ HDL-C, ↑sdLDL, ↑apoB, ↑non HDL-C)
- Vyšší hladina TG (zejména „nelačných“) je spojena s vyšším rizikem KV i celkové mortality
- Vysoká hladina TG by měla být vnímána jako marker cholesterolu obsaženého v triglyceridy-bohatých částicích

Souhrn

- Fenofibrát - agonista nitrojaderných PPAR – α , působí velmi komplexním mechanismem regulací exprese různých oblastí genomu
 - má účinky hypolipidemické, antiapoptotické, protizánětlivé, antioxidační a antiangiogenní
 - u pacientů s aterogenní dyslipidémií vede ke snížení rizika makrovaskulárních komplikací
 - zejména svými antioxidačními, protizánětlivými a antiangiogenními mechanismy snižují riziko mikrovaskulárních komplikací u diabetiků

A large, leafy tree with white blossoms stands in a sunlit field. The sun is shining brightly from the upper left, creating a warm, golden glow and lens flare. The tree's branches are thick and dark, with dense green leaves and clusters of small white flowers. The ground is covered in green grass and yellow wildflowers. The background is a soft-focus field of similar trees and flowers.

Děkuji za pozornost