

Μεταβολές των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και του δείκτη αθηρωματογένεσης σε διαβητικούς αρρώστους μετά από χορήγηση μπεζαφιμπράτης

Περίληψη

Μελετήθηκαν οι μεταβολές των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης της HDL λιποπρωτεΐνης και του δείκτη αθηρωματογένεσης σε 21 από 256 εξετασθέντες διαβητικούς αρρώστους (ΔΑ), ηλικίας 55-79 ετών με ικανοποιητική ρύθμιση γλυκαιμίας (HbA_{1c} 7-10%) σε πρώτη φάση, επί 2 μήνες, μόνο με διαίτα και στην συνέχεια χορηγώντας μπεζαφιμπράτη 400 mg ημερησίως επί 3 μήνες. Στόχος της μελέτης υπήρξε η διαπίστωση ευεργετικών αποτελεσμάτων του φαρμάκου στα επίπεδα της HDL και του δείκτη αθηρωματογένεσης. Διαπιστώθηκαν μικρές διακυμάνσεις της HDL κατά την φάση της διαίτας ($43,24 \pm 3,15$ έναντι της αρχικής τιμής ($41,90 \pm 2,96$ ($p > 0,05$). Οι τιμές όμως της HDL αυξήθηκαν ($52,76 \pm 2,74$) σημαντικά ($p < 0,05$) τόσο σε σύγκριση με τις αρχικές όσο και την μετά την φάση της διαίτας ύστερα από την χορήγηση της μπεζαφιμπράτης. Όσον αφορά τις τιμές της ολικής χοληστερόλης είχαμε στατιστικά σημαντική μείωση ($p < 0,05$) μετά την χορήγηση του φαρμάκου. (Αρχική $\bar{X} = 288,71 \pm 12,99$, μετά την διαίτα $\bar{X}_2 = 261,8 \pm 16,12$, μετά την φαρμακευτική αγωγή $\bar{X}_3 = 181,71 \pm 7,91$). Την ίδια πορεία ακολούθησε και ο δείκτης αθηρωματογένεσης. Επιβεβαιώνεται ότι η μπεζαφιμπράτη ασκεί ευεργετική επίδραση στη σχέση της ολικής χοληστερόλης και HDL-χοληστερόλης με αποτέλεσμα τη μείωση του δείκτη αθηρωματογένεσης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μεταβολική νόσος με διαταραχή του μεταβολισμού όχι μόνο των υδατανθράκων, αλλά εξίσου των λιπιδίων και πρωτεϊνών. Αποτέλεσμα της διαταραχής των λιπιδίων είναι η επιταχυνόμενη αθηρωματογένεση¹. Η αθηρωμάτωση των αγγείων αποτελεί σοβαρό ιατρικό και κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα αφού είναι γνωστό ότι η θνητότητα από στεφανιαία νόσο είναι 2-4 φορές υψηλότερη σε διαβητικούς και ότι στους μη διαβητικούς².

Στους διαβητικούς υπάρχει πρόωμη αθηρωμάτωση, η οποία δεν μπορεί να ερμηνευθεί αποκλειστικά και μόνο από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνους δηλαδή το κάπνισμα, την υπέρταση και την υπερλιπιδαιμία^{3,4}.

Οι διαταραχές των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών ποικίλλουν

Γ. Σκαρβεγκάς
Γ. Κοντογιάννης
Η. Τσοκάνη
Φ. Δημητρίου
Χ. Ζηκίδου
Ε. Γεωργεσκοπούλου
Ν. Παπάζογλου

Παθολογική Κλινική και
Βιοχημικό Εργαστήριο
του Α' Γεν. Νοσ. «Άγιος Παύλος»
Θεσσαλονίκης

ανάλογα με τον τύπο διαβήτη, την συνυπάρχουσα παχυσαρκία, τον έλεγχο της γλυκόζης, την παρουσία άλλων δευτεροπαθών αιτιών υπερλιπιδαιμίας (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια) και την παρουσία πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας⁵.

Τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης είναι χαμηλά σε φτωχά ρυθμιζόμενους IDDM διαβητικούς^{6,8}. Επίσης βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης σε NIDDM διαβητικούς^{9,14}.

Ο ρόλος των χαμηλών επιπέδων της HDL-χοληστερόλης στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης είναι καθοριστικός καθώς και το θετικό αποτέλεσμα που μπορεί να έχει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου η αύξηση της HDL-χοληστερόλης σε συνδυασμό με τη μείωση της χοληστερόλης.

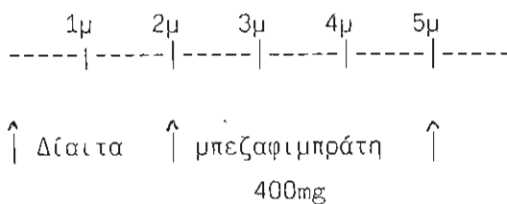
Προς την κατεύθυνση αυτή κινείται και η προσπάθεια της μελέτης αυτής, που σκοπό έχει την διαπίστωση των ευεργετικών αποτελεσμάτων της μεξαφιμπράτης, στην HDL-χοληστερόλη και στον δείκτη αθηρωματογένεσης.

Μέθοδοι

Από ένα σύνολο 256 διαβητικών, επιλέχθηκαν 21 άτομα, ηλικίας 55-79 χρόνων με ικανοποιητική ρύθμιση γλυκαιμίας (HbA_{1c} : 7-10%).

Η μελέτη έγινε σε 2 φάσεις. Η 1η φάση περιελάμβανε μόνο δίαιτα και διαρκούσε 2 μήνες, ενώ στην 2η φάση που διαρκούσε 3 μήνες εχορηγείτο μεξαφιμπράτη 400 mg την ημέρα (Σχ. 1).

Στους διαβητικούς προσδιορίσθηκε η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}) με χρωματογραφική μέθοδο (Helena Laboratories) προ και μετά τη διάρκεια της μελέτης. Το επίπεδο του σακχάρου του αίματος με ενζυμική μέθοδο, το επίπεδο της ουρίας με ενζυμική μέθοδο, το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης με ενζυμική μέθοδο οξειδάσης της χοληστερόλης (kit Sclavo) και η HDL-χοληστερόλη με την ενζυμική μέθοδο του υπερκείμενου μετά την καθίζηση με άλας του μαγγανίου (kit Bio-Mericux).



Σχ. 1

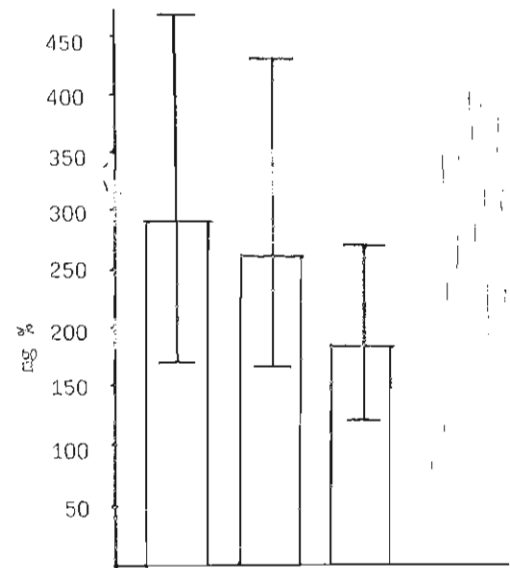
Ο δείκτης αθηρωματογένεσης υπολογιζόταν από το πηλίκο $\frac{\text{ολική χοληστερόλη}}{\text{HDL-χοληστερόλη}}$.

Τα ευρήματα της μελέτης αναλύθηκαν στατιστικά με την χρησιμοποίηση του Student t test για ζεύγη τιμών.

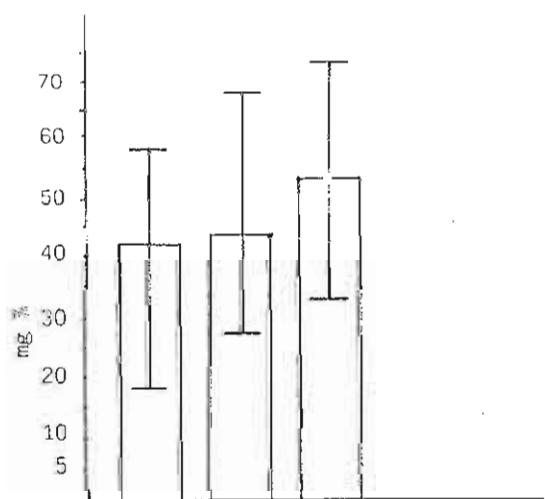
Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης καταγράφονται στα σχήματα 2,3,4.

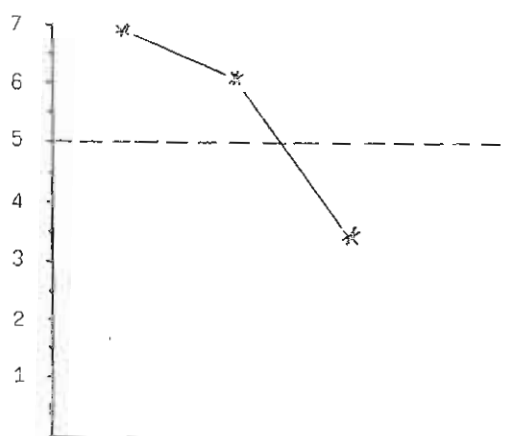
Διαπιστώθηκαν μικρές και ασήμαντες διακυμάνσεις της HDL-χοληστερόλης κατά την φάση



Σχ. 2. Μεταβολές ολ. χοληστερόλης.



Σχ. 3. Μεταβολές της HDL-χοληστερόλης.



Σχ. 4. Μεταβολές αθηρωματογόνου δείκτη.

της διαίτας ($43,24 \pm 3,15$) έναντι της αρχικής τιμής ($41,9 \pm 2,96$) ($p > 0,05$). Οι τιμές όμως της HDL-χοληστερόλης αυξήθηκαν σημαντικά ($52,76 \pm 2,74$) ($p < 0,05$) τόσο σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές όσο και με αυτές μετά την φάση της διαίτας, ύστερα από τη χορήγηση της μπεζαφιμπράτης. Η ολική χοληστερόλη όπως φαίνεται στο σχήμα 2 εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση ($p < 0,05$) μετά την χορήγηση του φαρμάκου ($\bar{X}_1 = 288,7 \pm 12,99$, $\bar{X}_2 = 261,8 \pm 16,12$, $\bar{X}_3 = 181,7 \pm 7,91$). Ο δείκτης αθηρωματογένεσης ακολούθησε την ίδια πορεία με μια πολύ σημαντική μείωση από 6,89 (αρχική τιμή) και 6,07 (μετά την νηστεία) σε 3,44. Ας σημειωθεί ότι παρόμοια πορεία ακολούθησαν και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ($\bar{T}_1 = 405,32 \pm 22,65$, $\bar{T}_2 = 293,59 \pm 13,73$, $\bar{T}_3 = 199,26 \pm 8,85$).

Συζήτηση

Πολλοί παράγοντες φαίνεται ότι συνεισφέρουν στην αυξημένη αθηρωμάτωση του ΣΔ, όπως μεταβολές στην λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, στους παράγοντες πήξεως, στον μεταβολισμό των αρτηριακών λειών μυϊκών κυττάρων και πιθανώς στην αρτηριακή πίεση¹⁶. Επιπρόσθετα οι διαταραχές των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών αποτελούν ένα ιδιαίτερα ενδιαφέροντα παράγοντα στην προσπάθεια ερμηνείας της επιταχυνόμενης αθηρωμάτωσης στον ΣΔ¹⁷.

Η σύγχρονη κλινική αντιμετώπιση του ΣΔ περιλαμβάνει τον συχνό έλεγχο με σκοπό την ρύθμιση των μεταβολικών διαταραχών των αγγειακών επιπλοκών, προσφέροντας έτσι στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στον

NIDDM και στον IDDM^{3,18-21}. Υπάρχει ένα πλήθος από επιδημιολογικά, πειραματικά, γενετικά και θεραπευτικά δεδομένα τα οποία στο σύνολό τους αποδεικνύουν ότι οι διαταραχές των λιπιδίων στις χώρες τουλάχιστον του Δυτικού κόσμου αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την αγγειακή νόσο σε μη διαβητικούς. Από την άλλη μεριά η μακροαγγειοπάθεια (στεφανιαία αγγεία, αγγεία του εγκεφάλου, περιφερικά αγγεία) είναι πολλαπλάσια στους διαβητικούς.

Για τον λόγο αυτό η διόρθωση της υπερλιπιδαιμίας και των διαταραχών των λιποπρωτεϊνών αποτελεί σήμερα αντικείμενο θεραπευτικής φροντίδας παράλληλα με την επίτευξη ευγλυκαιμίας.

Ιδιαίτερα η HDL-χοληστερόλη που έχει βρεθεί μειωμένη στον ΣΔ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Η αιτία της χαμηλής HDL-χοληστερόλης δεν είναι πλήρως γνωστή, πιθανολογείται όμως ο αυξημένος καταβολισμός της γλυκοζυλιωμένης HDL-χοληστερόλης.

Οι θεραπευτικές προσπάθειες που στοχεύουν στη διόρθωση της υπερλιπιδαιμίας και την βελτίωση των διαταραχών των λιποπρωτεϊνών, περιλαμβάνουν μέτρα που χρησιμοποιούνται και για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης των διαβητικών.

Από αυτά η διαίτα²², η χορήγηση σουλφονουλουριδίων²³⁻²⁵, και η χορήγηση ινσουλίνης επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων και δρουν ευεργετικά. Η φαρμακευτική αγωγή με ειδικά υπολιπιδαιμικά φάρμακα συνιστάται εκεί όπου η διαίτα και η ρύθμιση της γλυκόζης δεν επαναφέρουν τα λιπίδια στα φυσιολογικά επίπεδα.

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν πολλά υπολιπιδαιμικά φάρμακα, ανάλογα με την υποκείμενη λιπιδαιμική διαταραχή. Τέτοια φάρμακα είναι οι ρητίνες των χολικών οξέων (χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη), η λοβαστατίνη, η προβουκόλη, η κλοφιμπράτη, η γκεφιμπροζίλη, το νικοτινικό οξύ κ.α.

Η μπεζαφιμπράτη είναι ένα παράγωγο της κλοφιμπράτης και έχει χρησιμοποιηθεί από αρκετά χρόνια για την μείωση των λιπιδίων σε αρρώστους με υπερλιπιδαιμία. Στην μέλση αυτή η θεραπεία με μπεζαφιμπράτη για 3 μήνες είχε αποτελέσματα την αύξηση της HDL-χοληστερόλης και τη μείωση του δείκτη αθηρωματογένεσης. Έτσι η χορήγηση μπεζαφιμπράτης μειώνει τον κίνδυνο αθηρωματογένεσης.

Ο τρόπος δράσεως της μπεζαφιμπράτης δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστός. Μειώνει την ολική

χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια σε φυσιολογικά και υπερλιπιδαιμικά ζώα, σε υγιείς εθελοντές και αρρώστους με υπερλιποπρωτεϊναιμία. Παρατηρείται μια συνοδός αύξηση της HDL-χοληστερόλης μεγαλύτερης από εκείνη που παρατηρείται μετά από χορήγηση κλοφίμπράτης ή φαινοφιμπράτης.

Σε μελέτες στα ζώα η μπεζαφιμπράτη αναστέλλει τη δραστηριότητα του υδροξυμεθυλγλουταρικού συνενζύμου Α της ρεδουκτάσης (HMGCoA), ενός ενζύμου που ρυθμίζει την σύνθεση της χοληστερόλης²⁶. Επίσης αναστέλλει το ακύλιο συνένζυμο Α της τρανσφεράσης της χοληστερόλης (LCAT) που μετατρέπει την ενδοκυττάρια χοληστερόλη σε εστέρα της χοληστερόλης. Όσον αφορά την αύξηση της HDL-χοληστερόλης έχει αναφερθεί αύξηση στην απολιποπρωτεΐνη Ι και ΙΙ. Αντιφατικά ευρήματα υπάρχουν όσον αφορά την ανασταλτική δράση της μπεζαφιμπράτης στο ένζυμο λεκιθίνη: χοληστερόλη ακυλτρανσφεράση (LCAT) το οποίο εστεροποιεί ελεύθερη χοληστερόλη που παίρνει από την HDL-χοληστερόλη²⁶.

Στη δική μας μελέτη με την χορήγηση της μπεζαφιμπράτης για ένα διάστημα 3 μηνών παρατηρήσαμε μια σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης και μείωση της ολικής χοληστερόλης ευρήματα που συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία^{27,28}. Η άποψη αυτή επιβεβαιώνει έμμεσα ότι η μπεζαφιμπράτη ενδεχομένως ασκεί ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης αφού αυξάνει την HDL-χοληστερόλη και μειώνει το δείκτη αθηρωματογένεσης.

Έτσι προτείνεται σαν συμπληρωματική ή εναλλακτική θεραπεία για τέτοιους αρρώστους, με την παρατήρηση ότι η επιλογή της στην έρευνα είναι τυχαιο γεγονός που δεν αποκλείει ανάλογη ευεργετική δράση και άλλων υπολιπιδαιμικών παραγόντων που ήδη κυκλοφορούν.

Abstract

Skaragas G, Kontoyiannis I, Tsokani P, Dimitriou F, Zikidou C, Georgakopoulou E, Papazoglou N. Changes of HDL lipoprotein levels and of the atheromatogenic index in diabetic patients after treatment with bezafibrate. Hellen Diabetol Chron 1990; 2: 111-115.

Changes of HDL lipoprotein levels and of the atheromatogenic index studied in 21 out of 256 diabetic patients age 55-79 with a satisfacto-

ry regulation of glycaemia (HbA 7-10%) at first, for 2 months only with diet and then giving them bezafibrate 400 mg daily for 3 months. The aim of the study was to determine of beneficial result of bezafibrate in the HDL-cholesterol levels and of the atheromatogenic index.

Small fluctuation of HDL-cholesterol were found during the diet (43,24,3,15) compared with the initial rate (41,9 ± 2,96) p > 0,05. But the rates of HDL-cholesterol increased significantly after administration of bezafibrate (52,76 ± 2,74) p < 0,05, compared with the initial one and with the ones taken after diet. Furthermore the atheromatogenic index showed the same improvement. It is confirmed the bezafibrate influences in a beneficiary way acting on the correlation total lipoproteins with the increase of HDL-cholesterol and the reducing of the atheromatogenic index.

Βιβλιογραφία

1. Brown WV. Diabetes mellitus and arterosclerosis: Risk factors, mechanisms and management, in Peterson CM (ed) Diabetes Management in the '80s. New York Praeger Publishers 1982: 40-55.
2. Wilson DE, Brown WV. Lipids and lipoproteins in diabetes mellitus. In Diabetes, Obesity and vascular Disease. Partkatzen HM and Mahler RJ Eds New York John Willy and Sons 1978: 127-186.
3. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the framingham population. Sixteen year follow up study. Diabetes 1974; 23: 105-111.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular Disease: The Framingham Study JAMA 1978; 241: 2035-2040.
5. Betteridge DJ. Lipids, Diabetes and vascular disease: The time to act. Diabetic Medicine 1989; 6: 195-218.
6. Sosenko JM, Breslow JL, Niettinen OS, Gabbay KJ. Hyperglycaemia and plasma lipid levels. A prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. N. Engl. J Med 1980; 302: 650-654.
7. Lopez-Virella MF, Wohltman HJ, Loadhald CB, Buse MG. Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients: relationship with control. Diabetologia 1981; 21: 216-223.
8. Glasgow AM, August GP, Hung W. Relationship between control and serum lipids in juvenile onset diabetes. Diabetes Care 1981; 4: 76-80.
9. Beisbroeck RC, Alberts JJ, Wahl PW, Weinberg CR, Bassett ML, Bierman EL. Abnormal composition of high density lipoproteins in non-insulin-dependent diabetics. Diabetes 1982; 31: 126-131.

10. Howard BV, Savage PJ, Bennion LH, Bennet PH. Lipoprotein composition in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1978; 30: 153-162.
11. Taylor KG, Wright AD, Carter TJN, Valente AJ, Betts SA, Mathews KA. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A - 1 levels at diagnosis in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1981; 20: 535-539.
12. Taskinen MR, Nikkila EA, Knusi T, Harmo K. Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 (insulin-independent) diabetes associated with obesity. *Diabetologia* 1982; 22: 46-50.
13. Lopez-Virella MFL, Stone PG, Colwell JA. Serum high density lipoprotein in diabetic patients. *Diabetologia* 1977; 13: 285-291.
14. Barrett-Connor E, Witztum JL, Holdbrook M. A community study of high density lipoprotein in adult non-insulin dependent diabetics. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 186-192.
15. *Results of Helsinki Heart Study*. *New England J. Medicine* 1988.
16. Colwell JH, Lopez-Virella M, Hahushka PV. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1981; 4: 121-133.
17. Nikkila E. Are plasma lipoproteins responsible for the excess atherosclerosis in diabetes? *Acta Endocrinol* 1985; 110 (supl); 272: 27-36.
18. Kessler LI. Mortality experience of diabetic patients. A twenty-six year follow up study. *Am J Med* 1971; 51: 715-724.
19. Pirant J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-188, 252-263.
20. Gordon T, Castelli WP, Hjertland M. et al. Diabetes blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham study. *Ann Intern. Med.* 1977; 83: 393-397.
21. Tunbridge WMG. Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age. *Lancet* 1981; ii: 569-572.
22. Henry RR, Wiest-ken TA, Scheaffer L, Kolterman OG, Olefsky JM. Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin dependent diabetic and non diabetic subjects. *Diabetes* 1986; 35: 155-164.
23. Taskinen MR, Beltz WF, Harper RM. et al. Effect of NIDDM on very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein metabolism. Studies before and after sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1986; 35: 1268-1277.
24. Pfeifer MA, Brunzel JD, Best JD. et al. The response of plasma triglyceride, cholesterol and lipoprotein lipase to treatment in non-insulin-dependent diabetic subjects without familial hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1983; 32: 525-531.
25. Delargy M, McGovern M, Johnson A. et al. Gliclazide: the effects on lipids in type II diabetes. *Ir J Med Sci* 1985; 154: 102.
26. Monk JP, Todd PA. Bezafibrate: a review. *Drugs* 1987; 33: 539-576.
27. Rouffy J, Goy-Loeper J, Chanu B. et al. Etude comparative de l'action hypolipidemiante du bezafibrate et du fenofibrate chez vingt patients presentant une hyperlipoproteinemie de type II avec hypo-HDL-emie. *Semaine des Hopitaux de Paris* 1985; 61 2115-2120.
28. Taskinen MR, Nikkila EA. Effects of bezafibrate and clofibrate treatment on lipoproteins, HDL subfractions, and lipolytic enzymes. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 485a.

Πρόσθετοι όροι
 Αθηρωματογόνος δείκτης
 Διαβήτης
 Λιπίδια

Key words
 Atheromatogenic index
 Diabetes
 Lipids