

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Επίδραση της φαινοφιβράτης στην πρόληψη των διαβητικών μικροαγγειακών επιπλοκών

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι κοινές στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατων μεγάλων μελετών (ADVANCE, VADT, ACCORD), η εντατικοποιημένη αντιμετώπιση της γλυκαιμίας ή της αρτηριακής υπέρτασης έχει μικρή επίδραση στις μικροαγγειακές επιπλοκές. Το 2005, η μελέτη FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) κατέδειξε σημαντική μείωση στην ανάγκη αντιμετώπισης της αμφιβληστροειδοπάθειας με laser και στην εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας με τη χρήση φαινοφιβράτης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η οφθαλμολογική υπομελέτη της FIELD κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η φαινοφιβράτη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς και την εξέλιξή της. Επίσης, σύμφωνα με μια εκ των υστέρων ανάλυση της μελέτης FIELD διαπιστώθηκε ότι η φαινοφιβράτη, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, μειώνει τον κίνδυνο μη τραυματικών σχετιζόμενων με το σακχαρώδη διαβήτη ακρωτηριασμών. Τα αποτελέσματα της μελέτης ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) είναι ανάλογα με τα προηγούμενα, αφού η φαινοφιβράτη μειώνει σημαντικά την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας και της λευκωματινουρίας, φαινομενικά ανεξάρτητα από την επίδραση της φαινοφιβράτης στα λιπίδια. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της φαινοφιβράτης στην πρόληψη των σημαντικότερων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) αποτελεί βασική αιτία τύφλωσης σε ενήλικες, ενώ κάποιου βαθμού ΔΑ παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους τύπου 1 διαβητικούς και στην πλειοψηφία των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.¹ Μέχρι σήμερα, η επιστημονική κοινότητα θεωρούσε ότι ο μόνος τρόπος πρόληψης της εμφάνισης και της εξέλιξης της ΔΑ ήταν η αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης πλάσματος, των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης.¹ Ωστόσο, έχει πλέον δειχθεί ότι η αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με τη χρήση φαινοφιβράτης οδηγεί σε σημαντική μείωση της εξέλιξης της ΔΑ, γεγονός το οποίο μπορεί να μη σχετίζεται με την επίδρασή της στο επίπεδο των λιπιδίων του πλάσματος.^{2,3} Μια συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία, οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs), έχει φανεί ότι μειώνουν την εξέλιξη της ΔΑ σε τουλάχιστον μία κλινική μελέτη.⁴ Η ευεργετική επίδραση των PPAR αγωνιστών στον αμφιβληστροειδή έχει καταδειχθεί μετά από τη συστηματική χορήγησή τους σε άτομα με διαβήτη.

Θα μπορούσε λοιπόν να υποτεθεί ότι η ενδοφθαλμική χορήγηση των συγκεκριμένων αγωνιστών ενδεχομένως να βελτίωνε τη ΔΑ.

Οι φιβράτες και οι θειαζολιδινεδιόνες είναι αγωνιστές δύο ισομορφών υποδοχέων του πυρήνα των PPARs α και γ, αντίστοιχα. Οι PPARs βρίσκονται στον πυρήνα, όπου αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν στην έκφραση των γονιδίων. Προκειμένου οι PPARs να προάγουν τη γονιδιακή έκφραση πρέπει να αλληλεπιδράσουν με τον ενεργοποιητή του, τον υποδοχέα X του ρετινοειδούς (RXR) και στη συνέχεια να προσδεθούν σε ένα στοιχείο του PPAR (το PPRE) σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο.⁶⁻⁹ Οι PPARs διαμορφώνουν την έκφραση αρκετών γονιδίων, περιλαμβανομένων αυτών που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων, τη λιπογένεση, καθώς και τη σηματοδότηση της φλεγμονής και το οξειδωτικό stress με έναν ιστοεξαρτώμενο τρόπο.⁹⁻¹² Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι PPARs ρυθμίζουν και τη δική τους έκφραση μέσω ενός μηχανισμού ανατροφοδότησης ή μέσω ενός συστήματος

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(2):158-166
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(2):158-166

Α. Κουτσοβασίλης,¹
Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,²
Σ.Ι. Παππάς,¹
Σ. Μπούσμπουλας¹

¹Γ' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς
²Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

Prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Διαβητικές επιπλοκές
Μικροαγγειακή νόσος
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
Φαινοφιβράτη

Υποβλήθηκε 21.10.2014
Εγκρίθηκε 29.10.2014

αλληλεπίδρασης με άλλους παράγοντες έκφρασης.¹³⁻¹⁶

Οι PPARs γενικά θεωρούνται ανενεργοί έως ότου συνδεθούν σε έναν προσδέτη.¹⁷ Υπάρχουν ενδογενείς προσδέτες και συνθετικοί αγωνιστές τόσο για PPARs α όσο και για PPARs γ. Οι ενδογενείς προσδέτες περιλαμβάνουν λιπαρά οξέα και μεταβολίτες του λίπους, όπως προσταγλανδίνες και λευκοτριένια.¹⁸⁻²¹ Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια είναι επίσης γνωστοί μεσολαβητές της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress.^{22,23} Οι συνθετικοί αγωνιστές των διαφορετικών μορφών των PPARs έχουν ανάλογη χημική σύσταση και μοριακή μάζα. Υπάρχουν δε αρκετοί γνωστοί διπλοί αγωνιστές, οι οποίοι ενεργοποιούν τόσο τους PPARα όσο και τους PPARγ.^{24,25}

Οι προαναφερθέντες συνθετικοί PPAR αγωνιστές, οι φιβράτες και οι TZDs είναι παρόμοιοι δομικά. Παρ' όλα αυτά, έρευνες έχουν δείξει ότι ειδικά η φαινοφιβράτη δρα μέσω του PPARα, ενώ οι TZDs είναι γνωστό ότι ενεργοποιούν τους PPARγ.²⁶⁻³⁰ Επί πλέον, οι PPARα και PPARγ έχουν διακριτούς φυσιολογικούς ρόλους.^{9,31} Ενώ οι PPARα αυξάνουν την πρόσληψη και τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων και μειώνουν τη σύνθεση και την έκκριση τριγλυκεριδίων, οι PPARγ επάγουν τη λιπογένεση και την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων.¹² Οι PPARγ πιστεύεται ότι βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της διεγερτικής τους επίδρασης στους υποδοχείς GLUT4 και στην αδιπονεκτίνη.³¹ Παρ' ότι τόσο οι PPARα όσο και οι PPARγ έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν τη φλεγμονή, το πράττουν μέσα σε διαφορετικά κύτταρα μέσω διακριτών στόχων.^{10,12} Συγκρινόμενοι με τους PPARα, οι PPARγ έχουν ευρύτερη αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα, η οποία οφείλεται στη δράση τους σε ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων μεταγραφής, μέσα σε ένα μεγάλο αριθμό διαφορετικών τύπων κυττάρων σε σχέση με τους PPARα.¹² Ειδικότερα, οι PPARγ δρουν αναστέλλοντας τη λειτουργία των μονοκυττάρων/μακροφάγων, αποκλείοντας τη μετάδοση των προφλεγμονωδών σημάτων.³²⁻³⁴ Μέχρι σήμερα, οι PPAR αγωνιστές έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά για την αντιμετώπιση του διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας λόγω της ευεργετικής τους δράσης στην ευαισθησία της ινσουλίνης και στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

Οι PPARγ αγωνιστές, οι TZDs, χρησιμοποιούνται για την ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης του πλάσματος αλλά δεν είναι βέβαιο ότι μπορούν να μειώσουν την εξέλιξη της ΔΑ, αφού δεν υπάρχουν σχετικές τυχαιοποιημένες μελέτες.³⁵ Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μια αναδρομική ανασκόπηση διαβητικών ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη και στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση στην εξέλιξη της παραγωγικής ΔΑ, παρ' ότι η συγκεκριμένη μελέτη έχει επικριθεί λόγω της έλλειψης ομάδας ελέγχου.³⁶ Οι TZDs έχουν χρησιμοποιηθεί και σε ζωικά μοντέλα, όπου

διαπιστώθηκε ότι ελαττώνουν τη νεοαγγείωση του χοριοειδούς.³⁷ Είναι ενδιαφέρον ότι οι TZDs στη συγκεκριμένη μελέτη χορηγήθηκαν με ενδοφθαλμική έγχυση, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η εν λόγω οδός χορήγησης των PPAR αγωνιστών μπορεί να είναι αποτελεσματική και στους ανθρώπους.³⁷ Αντίθετα στη χρήση των TZDs για τη θεραπεία της ΔΑ είναι τα ευρήματα από τη συστηματική χορήγηση της τρογλιταζόνης σε ανθρώπους, αφού η χορήγησή της συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης (VEGF) και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DMO).³⁹ Παρ' ότι η αύξηση της έκφρασης του VEGF έχει αμφισβητηθεί από μεταγενέστερες μελέτες, σημαντικά ερωτήματα παραμένουν σχετικά με τη συνολική ασφάλεια και τη δραστηριότητα των TZDs.⁴⁰⁻⁴² Επιπρόσθετα με τους TZDs, έχουν αναπτυχθεί νεότεροι PPARγ ρυθμιστές, οι οποίοι θεωρούνται περισσότερο ασφαλείς.^{9,43} Επί πλέον επιστημονικές και κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των PPARγ στη ΔΑ και να προσδιοριστεί εάν η αντιμετώπιση με τους TZDs ή με τους νεότερους PPARγ αγωνιστές είναι πιο επωφελής. Την παρούσα στιγμή δεν υπάρχουν PPARγ αγωνιστές οι οποίοι να μειώνουν την εξέλιξη της ΔΑ στον ίδιο βαθμό που παρατηρείται με τη χρήση των φιβρατών.

2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΑΙΝΟΦΙΒΡΑΤΗΣ ΣΤΙΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

2.1. Οι μελέτες FIELD και ACCORD

Δύο είναι οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες έχουν μελετήσει την επίδραση της φαινοφιβράτης στη μικροαγγειακή έκβαση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Η μελέτη FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) και η μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes).^{12,13,18}

Στη μελέτη FIELD εντάχθηκαν 9.795 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας 50-75 ετών, χωρίς θεραπεία με στατίνη ή σαφή ένδειξη για ανάλογη θεραπεία κατά την ένταξή τους στη μελέτη (παρ' ότι το 36% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και το 19% των ασθενών στην ομάδα της φαινοφιβράτης έλαβαν υπολιπιδαιμική αγωγή [κυρίως στατίνες] μέχρι το τέλος της μελέτης).¹⁸ Τα λιπιδαιμικά κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν: Ολική χοληστερόλη πλάσματος 3,0-6,5 mmol/L, σε συνδυασμό με την παρουσία αθηρογόνου δυσλιπιδαιμικού φαινότυπου (αναλογία HDL χοληστερόλης >4 ή τριγλυκερίδια πλάσματος 1-5 mmol/L). Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν σύνθετο καρδιαγγειακό αποτέλεσμα (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος λόγω στεφανιαίας νόσου).

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν μια σειρά από άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα, καθώς και θνησιμότητα από κάθε αιτία. Μικροαγγειακά τελικά σημεία (αγγειακός και νευροπαθητικός ακρωτηριασμός κάτω άκρου, εξέλιξη της νεφρικής νόσου ή αντιμετώπιση με τη χρήση laser της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας) περιλαμβάνονταν στα προκαθορισμένα τριτογενή τελικά σημεία της μελέτης. Μια οφθαλμολογική υπομελέτη διερεύνησε τη σχετιζόμενη με την αμφιβληστροειδοπάθεια έκβαση λεπτομερέστερα σε μια υποομάδα 1.012 ασθενών. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 5 έτη.¹⁹

Ο πληθυσμός της μελέτης FIELD ήταν κυρίως άνδρες (63%), λευκοί (93%), μέσης ηλικίας 62 ετών.¹⁸ Το ένα πέμπτο των ασθενών είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (22%) ή μικροαγγειακής νόσου (20%). Η νευροπάθεια ήταν η συνηθέστερη μικροαγγειακή επιπλοκή (14%), ακολουθούμενη από την αμφιβληστροειδοπάθεια (8%) και τη νεφροπάθεια (3%), με τους ασθενείς να είναι κατά μέσο όρο υπέρβαροι (μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος 29,8 kg/m²).

Στη μελέτη ACCORD, οι ασθενείς (n=10.251) εντάχθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη σύγκριση εντατικοποιημένης έναντι μιας συμβατικής (μέτριας) γλυκαιμικής ρύθμισης (στόχος γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης <6,0% και 7,0–7,9%, αντίστοιχα).¹² Η πρώτη μελέτη συμπεριέλαβε μια σύγκριση της φαινοφιβράτης έναντι του εικονικού φαρμάκου (και οι δύο ομάδες ελάμβαναν και σιμβαστατίνη), με ή χωρίς εντατική γλυκαιμική ρύθμιση.²⁰ Οι ασθενείς εντάσσονταν στη μελέτη εάν πληρούσαν τα γλυκαιμικά κριτήρια της μελέτης (όπως περιγράφηκαν πιο πάνω) και επίσης είχαν LDL-χοληστερόλη 1,55–4,65 mmol/L, HDL-χοληστερόλη <1,29 mmol/L (<1,42 mmol/L για τις γυναίκες και τους έγχρωμους ασθενείς) και τριγλυκερίδια <8,5 mmol/L (ή <4,5 mmol/L εάν ήδη ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή). Οι υπόλοιποι ασθενείς, οι ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση 130–180 mmHg και οι ασθενείς με 24ωρη απώλεια πρωτεϊνών <1 g (n=4.733 συνολικά) εντάχθηκαν στο σκέλος της μελέτης για την αρτηριακή πίεση, όπου γινόταν σύγκριση μεταξύ του αυστηρού και του μέτριου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης (στόχοι της θεραπείας για τη συστολική πίεση <120 mmHg ή <140 mmHg, αντίστοιχα).

Ο πληθυσμός της μελέτης ACCORD ήταν 64% λευκοί, 20% έγχρωμοι και 7% ισπανόφωνοι. Ο πληθυσμός της ACCORD παρουσίαζε υψηλότερο μικρο- και μακροαγγειακό κίνδυνο κατά την έναρξη της μελέτης συγκρινόμενος με τον πληθυσμό της FIELD, αφού μεταξύ των κριτηρίων ένταξης στη μελέτη ήταν η υπεργλυκαιμία (HbA_{1c} >7,5%) μαζί με ελάχιστο όριο ηλικίας τα 40 έτη για ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή τα 55 έτη για ασθενείς με ανατομικές αποδείξεις ουσιώδους αθηροσκλήρωσης ή λευκωματινι-

ρίας ή υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή τουλάχιστον δύο από τα εξής: Υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, κάπνισμα ή παχυσαρκία.

Ανάλογα, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών παρουσίαζε θετικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (34%) ή ήταν παχύσαρκοι (μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος 32,2 kg/m²) κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Επί πλέον, η διάρκεια του διαβήτη ήταν μεγαλύτερη στη μελέτη ACCORD σε σύγκριση με τη μελέτη FIELD (10 έτη έναντι 5 ετών), ενώ περισσότεροι ασθενείς στην ACCORD ήταν σε αγωγή με ινσουλίνη (34% έναντι 14%). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, ο επιπολασμός της μικροαγγειακής νόσου ήταν υψηλός στη μελέτη ACCORD: 27% παρουσίαζαν μικρολευκωματινουρία, 43% είχαν στοιχεία νευροπάθειας (βαθμολογία >2 σύμφωνα με το μοντέλο του Michigan), ενώ 9% είχαν υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser ή σε υαλοειδεκτομή.

Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης για την ACCORD ήταν 5 έτη (4 έτη για την υποομάδα της οφθαλμολογικής μελέτης). Παρ' όλα αυτά, η εμφάνιση αυξημένης θνητότητας στο σκέλος της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης οδήγησε στον τερματισμό της λίγο μετά το διάμεσο χρόνο παρακολούθησης, ο οποίος ήταν 3,7 έτη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μέτρια γλυκαιμική παρέμβαση μετά τη διακοπή του σκέλους της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης. Η HbA_{1c} παρουσίασε αύξηση από 6,3% κατά τον τερματισμό της αξιολόγησης της γλυκαιμίας σε 7,2% κατά το τέλος της μελέτης (5 έτη), σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς, η οποία ήταν 7,6% για τις αντίστοιχες χρονικές τιμές στο σκέλος της μέτριας γλυκαιμικής ρύθμισης. Η αξιολόγηση των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης συνεχίστηκε κανονικά.

2.2. Η φαινοφιβράτη και η εμφάνιση επιπλοκών στις μελέτες FIELD και ACCORD

2.2.1. Μακροαγγειακά αποτελέσματα της μελέτης FIELD. Η κύρια δημοσίευση της μελέτης FIELD αφορούσε στη μακροαγγειακή έκβαση.¹⁸ Η τυχαίοποίηση στη φαινοφιβράτη δεν μείωσε σημαντικά τα πρωτεύοντα σύνθετα καρδιαγγειακά συμβάματα, παρ' ότι ένα δευτερεύον τελικό σημείο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μειώθηκε σημαντικά με τη χρήση της φαινοφιβράτης (μείωση του κινδύνου κατά 11%, p=0,035). Οι αναλύσεις των υποομάδων κατά τη βασική ανάλυση της FIELD δεν παρουσίασε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση ανάλογα με τη διαστρωμάτωση, σύμφωνα με τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της ολικής ή της LDL-χοληστερόλης, της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης, της κοιλιακής παχυσαρκίας ή του μεταβολικού συνδρόμου (παρ' ότι η φαινοφιβράτη ήταν περισσότερο αποτελεσματική σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και σε νεότερους ασθενείς

(ηλικίας <65 ετών).¹⁸ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας ξεχωριστής ανάλυσης, η χρήση της φαινοφιβράτης μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου και ειδικά σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή με υπερτριγλυκεριδαιμία με ή χωρίς την παρουσία χαμηλής HDL-χοληστερόλης.²² Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή άλλου καρδιαγγειακού συμβάματος για την ομάδα της φαινοφιβράτης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.²³

2.2.2. Μικροαγγειακή έκβαση στη μελέτη FIELD. Το πρωτεύον μικροαγγειακό τελικό σημείο στην κύρια ανάλυση της μελέτης FIELD ήταν η συχνότητα αντιμετώπισης της ΔΑ με τη χρήση laser.¹⁸ Στην κύρια ανάλυση της μελέτης περισσότερα άτομα με ΔΑ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση laser σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας της φαινοφιβράτης (253/4.900 έναντι 178/4.895, διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων 1,6%, $p=0,0003$). Επί πλέον στοιχεία από το γενικό πληθυσμό, καθώς και στοιχεία από την οφθαλμολογική υπομελέτη, παρουσιάστηκαν ξεχωριστά.¹⁹ Για όλους τους ασθενείς, η χρήση της φαινοφιβράτης συσχετίστηκε με σημαντικά μικρότερη ανάγκη χρήσης της θεραπείας με laser για την αντιμετώπιση της αμφιβληστροειδοπάθειας. Μεγαλύτερα οφέλη παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσίαζαν αμφιβληστροειδοπάθεια κατά την έναρξη της μελέτης. Τα οφέλη αυτά ήταν μείωση της ανάγκης χρήσης του laser τόσο για πρώτη φορά (39%), όσο και γενικότερα (κατά 49%). Ανάλογα ήταν τα ευρήματα μεταξύ της λήψης φαινοφιβράτης και της χρήσης laser για την αντιμετώπιση της ωχροπάθειας ή της παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας χωρίς τη συμμετοχή της ωχράς κηλίδας. Η προαναφερθείσα συσχέτιση της φαινοφιβράτης με τη μειωμένη ανάγκη αντιμετώπισης της αμφιβληστροειδοπάθειας με τη χρήση laser παρουσιάστηκε και κατά την οφθαλμολογική υπομελέτη, όπου η εξέλιξη της ΔΑ μειώθηκε σημαντικά

στους ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια κατά την έναρξη τους στη μελέτη και όχι σε αυτούς χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια στην αρχή της μελέτης. Η φαινοφιβράτη βελτίωσε και τα σύνθετα τελικά σημεία τα οποία σχετίζονταν με την αμφιβληστροειδοπάθεια.

Συνολικά στη μελέτη FIELD πραγματοποιήθηκαν 190 μη τραυματικοί, οφειλόμενοι στο διαβήτη, ακρωτηριασμοί (73 στην ομάδα της φαινοφιβράτης και 117 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) (πίν. 1).²⁴

Οι ασθενείς με μη τραυματικό ακρωτηριασμό κατά τη διάρκεια της μελέτης είχαν ιστορικό μικροαγγειακής νόσου (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια ή νευροπάθεια), καρδιαγγειακή νόσο, προηγούμενο μη τραυματικό ακρωτηριασμό ή δερματικό έλκος ή χαρακτηριστικά σοβαρού διαβήτη (μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, κακός γλυκαιμικός έλεγχος, οι περισσότεροι ελάμβαναν ινσουλίνη) και ήταν συχνότερα καπνιστές. Οι διαφορές στις λιπιδαιμικές παραμέτρους μεταξύ των ασθενών με ακρωτηριασμό και εκείνων χωρίς ακρωτηριασμό, στο τέλος της μελέτης, ήταν στατιστικά σημαντικές χωρίς όμως να παρουσιάζουν κλινική σημασία (-0,13 mmol/L για την LDL-χοληστερόλη, 0,01 mmol/L για τη HDL-χοληστερόλη και -0,05 mmol/L για τα τριγλυκερίδια [οι αρνητικές τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερες μέσες τιμές των συγκεκριμένων παραμέτρων στην ομάδα των ασθενών χωρίς ακρωτηριασμό]).

Η τυχαιοποίηση στη φαινοφιβράτη συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο οποιουδήποτε ακρωτηριασμού έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ακόμη και αν επρόκειτο για πολλαπλούς ακρωτηριασμούς (μείωση του κινδύνου κατά 37%, $p=0,04$), για μικρό ακρωτηριασμό για πρώτη φορά (μείωση του κινδύνου κατά 46%, $p=0,007$) ή για ακρωτηριασμό για πρώτη φορά σε ασθενείς χωρίς βλάβη των μεγάλων αγγείων (μείωση του κινδύνου κατά 47%, $p=0,027$). Η επίδραση της φαινοφιβράτης στην επίπτωση των ακρωτηριασμών δεν διέφερε σύμφωνα με το επίπεδο

Πίνακας 1. Μη τραυματικοί, σχετιζόμενοι με το σακχαρώδη διαβήτη ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων στη μελέτη FIELD.

	Φαινοφιβράτη (n=4.895)	Εικονικό φάρμακο (n=4.900)	Hazard ratio (95% CI)	p
<i>Ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ακρωτηριασμού</i>				
Κάθε ακρωτηριασμός (% ασθενείς)	0,9	1,4	0,64 (0,44–0,94)	0,02
Μικρός (% ασθενείς)	0,6	1,1	0,54 (0,34–0,85)	0,007
Μικρός, χωρίς αγγειοπάθεια μεγάλου αγγείου (% ασθενείς)	0,4	0,7	0,53 (0,30–0,94)	0,027
Μεγάλος (% ασθενείς)	0,5	0,5	0,93 (0,53–1,62)	0,79
Όλοι με αγγειοπάθεια μεγάλου αγγείου (% ασθενείς)	0,7	0,9	0,81 (0,52–1,28)	0,37
<i>Συνολικός αριθμός ακρωτηριασμών (και οι ασθενείς με περισσότερους του ενός ακρωτηριασμούς)</i>				
Αριθμός ακρωτηριασμών	73	117	0,63 (0,40–0,97)	0,04

του γλυκαιμικού ελέγχου (διαχωριστικό όριο [cut-off value] HbA_{1c} 7,0%), των λιπιδίων (HDL-χοληστερόλη cut-off 1,03 mmol/L για τους άνδρες και 1,29 mmol/L για τις γυναίκες) ή των τριγλυκεριδίων (cut-off 1,7 mmol/L) ή ανάλογα με τη λήψη ή όχι ανασταλτών του μετατρεπτικού ενζύμου/ ανασταλτών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II κατά την έναρξη της μελέτης.

Επί πλέον, 10% των ασθενών εξελίχθηκαν στην ομάδα της φαινοφιβράτης και 11% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου από το στάδιο της νορμολευκωματινουρίας σε αυτό της μικρολευκωματινουρίας ή από το στάδιο της μικρολευκωματινουρίας στη μακρολευκωματινουρία, με 8% και 9%, αντίστοιχα, να μετακινούνται από υψηλότερη σε χαμηλότερη κατηγορία ως προς την απέκκριση της λευκωματινής.¹⁸ Μια συνδυασμένη ανάλυση των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν βελτίωση ή επιδείνωση της κατάστασης της λευκωματινουρίας κατέδειξε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών που πέρασαν σε κατώτερη κατηγορία απέκκρισης της λευκωματινής στην ομάδα της φαινοφιβράτης (2,6% σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $p=0,002$). Επίσης, μια επί πλέον υπομελέτη της FIELD έδειξε ότι η φαινοφιβράτη μείωσε τον εκτιμώμενο ρυθμό κάθαρσης της κρεατινίνης (eGFR) και την κάθαρση της κρεατινίνης και αύξησε το επίπεδο της κυστατίνης C σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.²⁵ Σε μια πρόσφατη εκτίμηση της νεφρικής επίδρασης της φαινοφιβράτης τόσο συνολικά όσο και σε μια υπομελέτη της FIELD, παρατηρήθηκε μείωση της λευκωματινουρίας καθώς και μειωμένος ρυθμός απώλειας του eGFR σε 5 έτη παρατήρησης, στοιχεία τα οποία υποδηλώνουν ότι η φαινοφιβράτη μπορεί να καθυστερεί τη λευκωματινουρία και τη διαταραχή του eGFR σε ασθενείς με διαβήτη παρά την αρχική και αναστρέψιμη αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος.²⁶

2.2.3. Φαινοφιβράτη και μικροαγγειακή έκβαση της μελέτης ACCORD. Η φαινοφιβράτη δεν είχε κάποια επίδραση στα μακροαγγειακά καταληκτικά σημεία της μελέτης ACCORD.²⁰ Εν τούτοις, στην ανάλυση μιας συγκεκριμένης υποομάδας ασθενών με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία κατά την έναρξη της μελέτης (HDL-χοληστερόλη $\leq 0,88$ mmol/L και τριγλυκερίδια $\geq 2,3$ mmol/L), η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 12,4% για τη φαινοφιβράτη και 17,3% για το εικονικό φάρμακο ($p=0,06$ για την αλληλεπίδραση). Το αν η επίδραση άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης μπορεί να εξηγήσει τη συγκεκριμένη διαφορά μένει να αξιολογηθεί περαιτέρω. Ανάλογες αναλύσεις υποομάδων της μελέτης κατέδειξαν δυνητικά οφέλη στους άνδρες και όχι στις γυναίκες ($p=0,0106$ για την αλληλεπίδραση) και στους λευκούς έναντι των μη λευκών ασθενών ($p=0,0877$), τα οποία χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.²⁰

Η ανάλυση της κύριας μελέτης για τα λιπίδια δεν κατέδειξε μικροαγγειακά στοιχεία έκβασης για όλο τον πληθυσμό.²⁰ Ωστόσο, το κύριο καταληκτικό σημείο της οφθαλμολογικής υπομελέτης της ACCORD ήταν η πρόοδος της ΔΑ (κατά ≥ 3 στάδια στην ETDRS [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study] κλίμακα σοβαρότητας) ή η παραγωγική ΔΑ, η οποία χρήζει αντιμετώπισης με laser ή με υαλοειδεκτομή.¹³ Η φαινοφιβράτη (συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο) και η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση (συγκριτικά με το συνηθισμένο γλυκαιμικό έλεγχο) μείωσαν τον κίνδυνο εξέλιξης της ΔΑ σε συγκρίσιμο βαθμό. Ούτε η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση ούτε η φαινοφιβράτη επηρέασαν τη μέτρια απώλεια της όρασης, ενώ ανάλογα ήταν τα ευρήματα και για την εντατική έναντι της συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπείας.

Η ανάλυση των εργαστηριακών δεδομένων της ACCORD ανέδειξε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση της μικρολευκωματινουρίας (38,2% έναντι 41,6% για το εικονικό φάρμακο, $p=0,01$) και της μακρολευκωματινουρίας (10,3% έναντι 12,5%, $p=0,03$) στην ομάδα της φαινοφιβράτης.²⁰ Όπως και στη μελέτη FIELD, η κρεατινίνη πλάσματος παρουσίασε αύξηση στην ομάδα της φαινοφιβράτης (από 82 $\mu\text{mol/L}$ σε 97 $\mu\text{mol/L}$ κατά το πρώτο έτος, με μικρή αλλαγή στη συνέχεια) και μια αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου από 82 $\mu\text{mol/L}$ σε 92 $\mu\text{mol/L}$ κατά τη διάρκεια της μελέτης.

2.2.4. Ανεκτικότητα και ασφάλεια της φαινοφιβράτης. Η φαινοφιβράτη ήταν καλά ανεκτή και στις δύο μελέτες. Στη FIELD διαπιστώθηκε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση των επεισοδίων παγκρεατίτιδας στην ομάδα της φαινοφιβράτης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (0,5% έναντι 0,8%, $p=0,03$), ενώ ανάλογα ήταν τα ευρήματα και για τα επεισόδια πνευμονικής εμβολής (1,4% έναντι 0,7%, $p=0,022$).¹⁸ Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν και στη μελέτη ACCORD. Δεν βρέθηκε άλλη διαφορά ως προς την ανεκτικότητα και την ασφάλεια μεταξύ της φαινοφιβράτης και του εικονικού φαρμάκου, με εξαίρεση μια τάση προς υψηλότερη επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στην ομάδα της φαινοφιβράτης (1% έναντι 1,4%, $p=0,07$). Μέτρια αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος με τη φαινοφιβράτη διαπιστώθηκε και στις δύο μελέτες, όπως ήδη έχει περιγραφεί.^{27,28} Η μείωση του eGFR στην ACCORD οδήγησε στη διακοπή (2,4% έναντι 1,2% για το εικονικό φάρμακο) ή τη συνέχιση μειωμένης δόσης (16% έναντι 7%) της φαινοφιβράτης. Παρ' όλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η επίπτωση της λευκωματινουρίας ήταν μικρότερη στη φαινοφιβράτη έναντι του εικονικού φαρμάκου.

3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Η αρχική δημοσίευση της μελέτης FIELD το 2005 ανέ-

δειξε μια ενδιαφέρουσα κλινική υπόθεση σχετικά με την επίδραση της φαινοφιβράτης σε μια κλινικά σημαντική διαβητική επιπλοκή: Την ανάγκη αντιμετώπισης της ΔΑ με τη χρήση laser.¹⁸ Δύο χρόνια αργότερα, η δημοσίευση των αποτελεσμάτων του οφθαλμολογικού σκέλους της FIELD ενίσχυσε τα προηγούμενα ευρήματα. Η εξέλιξη της ΔΑ ήταν πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης ACCORD Eye, επομένως το ενδεχόμενο η φαινοφιβράτη να μειώνει τον κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να θεωρείται κλινικά αποδεδειγμένο. Παρ' ότι τα στοιχεία από τη μελέτη ACCORD Eye αποδεικνύουν το μέγεθος του υπολειπόμενου αγγειακού κινδύνου για την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας, αποδεικνύουν επίσης σαφώς ότι ένα σημαντικό μέρος αυτού του κινδύνου μπορεί να επηρεαστεί ευεργετικά από τη φαινοφιβράτη σε ασθενείς οι οποίοι ωφελούνται από τα καθιερωμένα πρότυπα φροντίδας.¹³

Αντίθετα με τη μακροαγγειακή έκβαση, τα μικροαγγειακά οφέλη της φαινοφιβράτης παρατηρούνται ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, σε ασθενείς με ή χωρίς αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς ήταν σε πρωτογενή ή δευτερογενή μικροαγγειακή πρόληψη. Η εν λόγω επίδραση της φαινοφιβράτης στον υπολειπόμενο μικροαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από το επίπεδο της HDL-χοληστερόλης ή και το επίπεδο των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θυμίζει, σε μικροαγγειακό επίπεδο, τις ευεργετικές επιδράσεις των στατινών στις μακροαγγειακές επιπλοκές οι οποίες παρατηρούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν πρωτογενή ή δευτερογενή καρδιαγγειακή πρόληψη, ανεξάρτητα από το επίπεδο της LDL-χοληστερόλης. Διαφαίνεται ότι αξίζει να εξεταστεί η χρήση της φαινοφιβράτης ως αναδυόμενης συμπληρωματικής θεραπείας για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο μικροαγγειακό κίνδυνο, περιλαμβανομένων και αυτών που δεν επιτυγχάνουν τους επιθυμητούς γλυκαιμικούς στόχους, σύμφωνα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της HbA_{1c}, ενώ λαμβάνουν την απαραίτητη και καθιερωμένη αγωγή.

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί ως προς τη μέτρηση των ενδιάμεσων παραμέτρων και την κλινική σημασία τους. Για παράδειγμα, ο αυξημένος κίνδυνος αμφιβληστροειδοπάθειας στο διαβήτη και η συσχέτισή του με τη γλυκαιμική ρύθμιση βασίζεται σε ισχυρά στοιχεία. Όμως, η παρουσία ή ο τύπος της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά τη βυθοσκόπηση δεν είναι αναγκαστικά ανάλογα του βαθμού απώλειας της όρασης. Ομοίως, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από μελέτες τα οποία να στηρίζουν τη σημασία της μέτρησης του eGFR ή ειδικά της απέκκρισης της λευκωματίνης στην εκτίμηση της μακροπρόθεσμης έκβασης.^{29,30} Παρ' όλα αυτά, οι ενδιάμεσες παράμετροι που

χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αμφιβληστροειδοπάθειας ή της νεφρικής δυσλειτουργίας είναι εξαιρετικά σημαντικοί στην ανίχνευση ασθενών οι οποίοι μπορεί να ωφεληθούν από την έγκαιρη, στοχευμένη παρέμβαση μείωσης του κινδύνου εξέλιξης των σχετιζόμενων με το διαβήτη επιπλοκών.

Τα καρδιαγγειακά οφέλη από τη χρήση των φιβρατών, σε παλαιότερες μελέτες, συνδέθηκαν με την αλλαγή των επιπέδων της μη LDL-χοληστερόλης, ειδικά της HDL-χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων.³¹⁻³³ Το μέγεθος της επίδρασής τους στα λιπίδια ήταν δύσκολο να αξιολογηθεί στη FIELD λόγω της αυξημένης χρήσης στατινών κατά τη διάρκεια της μελέτης, παρ' ότι διαπιστώθηκε βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ κατά τη διάρκεια της μελέτης σε ασθενείς δυσλιπιδαιμικούς κατά την έναρξή της ή σε αυτούς οι οποίοι δεν έλαβαν στατίνη. Σημαντική βελτίωση της ολικής χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκε, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, και κατά το τέλος της μελέτης ACCORD. Ωστόσο, άλλοι μηχανισμοί μπορεί να συνέβαλαν στα οφέλη τα οποία παρατηρήθηκαν με τη φαινοφιβράτη. Όπως διαπιστώθηκε σε παλαιότερη μελέτη, η θεραπεία με φαινοφιβράτη βελτιώνει τη λειτουργία της μικροκυκλοφορίας σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και συνοδεύεται από μείωση του επιπέδου του κυκλοφορούντος ινωδογόνου.³⁴ Επί πλέον, η φαινοφιβράτη βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2³⁵ (παρ' ότι σε μια άλλη μελέτη δεν διαπιστώθηκε κάποια επίδραση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων), ενώ έχει και αντιφλεγμονώδη επίδραση σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.^{36,37} Η αντιφλεγμονώδης και η αντιαποπρωτική δράση της φαινοφιβράτης, όπως έχουν καταδείξει τα αποτελέσματα καλλιεργείων νεφρικών κυττάρων και μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, συνδέεται με την ενεργοποίηση της AMP πρωτεϊνικής κίνησης.^{38,39}

Εναλλακτικά, η ενεργοποίηση των PPARα, μηχανισμός δράσης φιβρατών, όπως η φαινοφιβράτη, διαμορφώνει την αγγειογένεση μέσω ενός μηχανισμού ο οποίος εξαρτάται από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα. Αυτές οι δράσεις έχουν ιδιαίτερη σημασία στην επίδραση της φαινοφιβράτης στην εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας, παρ' ότι είναι σύνθετες και έχει παρατηρηθεί τόσο καταστολή όσο και ενίσχυση της νεο-αγγειογένεσης.^{40,42} Οι δράσεις που οφείλονται στην ενεργοποίηση των PPARα υποδοχέων είναι κοινές μεταξύ των φιβρατών. Ωστόσο, δεν έχει καταστεί απόλυτα σαφές αν όλες οι φιβράτες εμφανίζουν όλους τους προαναφερθέντες μηχανισμούς δράσης.

Συνολικά, φαίνεται ότι οι αντιφλεγμονώδεις και οι αντι-

αποπτωτικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στη μικροαγγειακή προστασία η οποία παρέχεται από τη φαινοφιβράτη στις μελέτες FIELD και ACCORD, ειδικά σε παρουσία δυσλιπιδαιμίας.⁴³

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι κοινές μεταξύ των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ σημαντική

επιβάρυνση της μικροαγγειακής νόσου παραμένει ακόμη και μετά από εντατική αντιμετώπιση της γλυκαιμίας, της αρτηριακής υπέρτασης και της υπερχοληστερολαιμίας. Δύο μεγάλες, τυχαίοποιημένες μελέτες, η FIELD και η ACCORD, έχουν δείξει ότι η χορήγηση φαινοφιβράτης παρέχει στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση του κινδύνου αμφιβληστροειδοπάθειας και ακρωτηριασμού των κάτω άκρων, οι οποίες αποτελούν και τις βασικές μικροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

ABSTRACT

Prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate

A. KOUTSOVASILIS,¹ A.K. PAPAZAFIROPOULOU,² S.I. PAPPAS,¹ S. BOUSBOULAS¹

¹Third Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Ag. Panteleimon" General Hospital of Nikaia, Piraeus,

²First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(2):158–166

Microvascular complications are common in patients with type 2 diabetes mellitus. According to the results of recent studies (ADVANCE, VADT, ACCORD), achievement of glycemic control and blood pressure targets have only minor impact on microvascular complications. In 2005, the FIELD study showed that fenofibrate reduces the need for laser treatment of retinopathy and slows the progress of renal dysfunction. Furthermore, the FIELD eye sub-study concluded that fenofibrate reduces the risk of retinopathy and its progression. A later analysis of the FIELD study concluded that fenofibrate also reduces the risk of non-traumatic amputation in patients with diabetes. The ACCORD study produced similar results, showing that fenofibrate use significantly reduced the progression of retinopathy and albuminuria, independently of its effect on lipids. The results of these studies confirm the important role of fenofibrate in the prevention of significant microvascular diabetic complications.

Key words: Diabetic complications, Fenofibrate, Microvascular disease, Type 2 diabetes mellitus

Βιβλιογραφία

1. STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HA, MATTHEWS DR, MANLEY SE, CULL CA ET AL. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *Br Med J* 2000, 321:405–412
2. ANONYMOUS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). *Lancet* 1998, 352:837–853
3. ANONYMOUS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998, 317:703–713
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010, 33(Suppl 1):S11–S61
5. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Clinical guidelines task force: Global guideline for type 2 diabetes. IDF, Brussels, 2005. Available at: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf> (accessed November, 2013)
6. HIPPLISLEY-COX J, PRINGLE M. Prevalence, care, and outcomes for patients with diet-controlled diabetes in general practice: cross sectional survey. *Lancet* 2004, 364:423–428
7. AYAD F, BELHADJ M, PARIÉS J, ATTALI JR, VALENSI P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabet Med* 2010, 27:804–811
8. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH/NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol> (accessed November, 2010)
9. RYDÉN L, STANDL E, BARTNIK M, VAN DEN BERGHE G, BETTERIDGE J, DE BOER MJ ET AL. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Full text. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Available at: <http://www.escardio.org> (ac-

- cessed November, 2013)
10. ABDUL-GHANI M, NAWAF G, NAWAF F, ITZHAK B, MINUCHIN O, VARDI P. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetes patients with the metabolic syndrome. *Isr Med Assoc J* 2006, 8:378–382
 11. HERMANS MP, AMOUSSOU-GUENOU KD, AHN SA, ROUSSEAU MF. Impact of metabolic syndrome and its severity on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2010, 4:150–154
 12. ISMAIL-BEIGI F, CRAVEN T, BANERJI MA, BASILE J, CALLES J, COHEN RM ET AL. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010, 376:419–430
 13. ACCORD STUDY GROUP; ACCORD EYE STUDY GROUP; CHEW EY, AMBROSIOUS WT, DAVIS MD, DANIS RP ET AL. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010, 363:233–244
 14. ADVANCE COLLABORATIVE GROUP; PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J, NEAL B, BILLOT L. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:2560–2572
 15. ZOUNGAS S, DE GALAN BE, NINOMIYA T, GROBBEE D, HAMET P, HELLER S ET AL. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009, 32:2068–2074
 16. DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T, REDA D, EMANUELE N, REAVEN PD ET AL. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009, 360:129–139
 17. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N, JENSEN GV, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003, 348:383–393
 18. KEECH A, SIMES RJ, BARTER P, BEST J, SCOTT R, TASKINEN MR ET AL. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366:1849–1861
 19. KEECH AC, MITCHELL P, SUMMANEN PA, O'DAY J, DAVIS TM, MOFFITT MS ET AL. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370:1687–1697
 20. ACCORD STUDY GROUP, GINSBERG HN, ELAM MB, LOVATO LC, CROUSE JR 3rd, LEITER LA ET AL. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362:1563–1574
 21. ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES STUDY GROUP, GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP, GOFF DC Jr, BIGGER JT ET AL. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:2545–2559
 22. SCOTT R, O'BRIEN R, FULCHER G, PARDY C, D'EMDEN M, TSE D ET AL. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009, 32:493–498
 23. BURGESS DC, HUNT D, LI L, ZANNINO D, WILLIAMSON E, DAVIS TM ET AL. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: An analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010, 31:92–99
 24. RAJAMANI K, COLMAN PG, LI LP, BEST JD, VOYSEY M, D'EMDEN MC ET AL. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): A prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 373:1780–1788
 25. FORSBLOM C, HIUKKA A, LEINONEN ES, SUNDVALL J, GROOP PH, TASKINEN MR. Effects of long-term fenofibrate treatment on markers of renal function in type 2 diabetes: The FIELD Helsinki substudy. *Diabetes Care* 2010, 33:215–220
 26. DAVIS TM, TING R, BEST JD, DONOGHOE MW, DRURY PL, SULLIVAN DR ET AL. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011, 54:280–290
 27. GENEST J, FROHLICH J, STEINER G. Effect of fenofibrate-mediated increase in plasma homocysteine on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004, 93:848–853
 28. ABBOTT INC. Prescribing information for TriCor® (fenofibrate) tablets. Available at: http://www.rxabbott.com/u4_prescribing_info.cfm (accessed November, 2013)
 29. LEVEY AS, CATTRAN D, FRIEDMAN A, MILLER WG, SEDOR J, TUTTLE K ET AL. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: Report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2009, 54:205–226
 30. BURGOS-CALDERON R, DEPINE S. Systematic approach for the management of chronic kidney disease: Moving beyond chronic kidney disease classification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010, 19:208–213
 31. BEZAFIBRATE INFARCTION PREVENTION (BIP) STUDY. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000, 102:21–27
 32. MANNINEN V, ELO MO, FRICK MH, HAAPA K, HEINONEN OP, HEINSALMI P ET AL. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988, 260:641–651
 33. ROBINS SJ, COLLINS D, WITTES JT, PAPADEMETRIOU V, DEEDWANIA PC, SCHAEFER EJ ET AL. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285:1585–1591
 34. HAAKT, HAAK E, KUSTERER K, WEBER A, KOHLEISEN M, USADEL KH. Fenofibrate improves microcirculation in patients with hyperlipidemia. *Eur J Med Res* 1998, 3:50–54
 35. OTSUKI M, GOYA K, KASAYAMA S. Vascular endothelium as a target of beraprost sodium and fenofibrate for antiatherosclerotic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2005, 1:209–215
 36. FEGAN PG, SHORE AC, MAWSON D, TOOKE JE, MACLEOD KM. Microvascular endothelial function in subjects with type 2 diabetes and the effect of lipid-lowering therapy. *Diabet Med*

- 2005, 22:1670–1676
37. UNDAS A, CELINSKA-LÖWENHOFF M, DOMAGALA TB, IWANIEC T, DROPINSKI J, LÖWENHOFF T ET AL. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2005, 94:193–199
38. TOMIZAWA A, HATTORI Y, INOUE T, HATTORI S, KASAI K. Fenofibrate suppresses microvascular inflammation and apoptosis through adenosine monophosphate-activated protein kinase activation. *Metabolism* 2011, 60:513–522
39. KIM J, AHN JH, KIM JH, YU YS, KIM HS, HA J ET AL. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway. *Exp Eye Res* 2007, 84:886–893
40. SCODITTI E, MASSARO M, CARLUCCIO MA, DISTANTE A, STORELLI C, DE CATERINA R. PPARgamma agonists inhibit angiogenesis by suppressing PKCalpha- and CREB-mediated COX-2 expression in the human endothelium. *Cardiovasc Res* 2010, 86:302–310
41. GRAU R, DÍAZ-MUÑOZ MD, CACHEIRO-LLAGUNO C, FRESNO M, IÑIGUEZ MA. Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the control of cyclooxygenase 2 and vascular endothelial growth factor: Involvement in tumor growth. *PPAR Res* 2008, 2008:352437
42. MEISSNER M, STEIN M, URBICH C, REISINGER K, SUSKE G, STAELS B ET AL. PPARalpha activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation. *Circ Res* 2004, 94:324–332
43. CHEUNG N, WONG TY. Fenofibrate and diabetic retinopathy. *Lancet* 2008, 371:721–722

Corresponding author:

A. Papazafiropoulou, 1 Zanni & Afentouli street, GR-185 36 Pireus, Greece
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr
