

- in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
5. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
  6. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–84.
  7. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD009753.
  8. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD009580.
  9. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692–4.
  10. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492–8.

## Soru 20– Fibratların mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisi var mı?

**Dr. Ayşe Naciye Erbakan, Dr. Aytekin Oğuz\***

Özel Nisa Hastanesi, İstanbul

\*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Diabetes mellitus (DM)'un kronik komplikasyonlarının ikinci ana grubunu oluşturan mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Tip 1 ve tip 2 diyabet (T2DM) arasında komplikasyonların oluşma sıklığı ve gelişme süresi farklıdır. Çeşitli risk faktörlerinin etkili olmasına rağmen mikrovasküler komplikasyonlar genellikle hipergliseminin derecesine ve süresine bağlı olarak gelişir (Tablo 1).<sup>[1]</sup> Diyabette mikrovasküler komplikasyonları varlığı kardiyovasküler (KV) hastalık riskini de artırmaktadır. ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında diyabetik retinopati varlığında KV ve serebrovasküler olay riski 2–3 kat yüksek bulunmuştur, retinopati ağırlığı arttıkça riskte de artış gözlenmiştir.<sup>[1]</sup>

Diyabete özgü olan dislipidemi, trigliserit (TG) yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL kolesterol oranındaki artış ile karakterize olan aterojenik lipit triadıdır. Ancak, DM hastalarında lipit tedavisinde birincil hedef LDL kolesterolüdür. T2DM'de statinlerin LDL-kolesterolü düşürerek özellikle makrovasküler komplikasyonları önlemeye etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. Aterojenik dislipidemi tedavisinde ise TG düşürücü ve HDL kolesterolü yükseltici etkileri ile fibratlar önerilir. Fibratların bu etkileri ile tip 2 DM'de oldukça etkili olmaları beklenirken makrovasküler komplikasyonlarına etkilerini araştıran major randomize kontrollü çalışmalar beklentileri karşılayacak

olumlu sonuçları göstermemiştir.

Son yıllarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları üzerine fibratların etkilerini inceleyen çalışmalar, fibratların kullanımını yeniden ön plana çıkararak mı sorusunu gündeme getirmiştir.

Fibratlar, peroksizom proliferatif -aktif reseptör (PPAR)- alfa aracılığıyla TG seviyelerinde azaltma ve HDL-Kolesterol seviyelerinde artış sağlarlar. Toplam kolesterol ve LDL-Kolesterol düşürücü etkileri statinlere göre daha azdır. Fibratların fibrinojen, C-reaktif protein ve çeşitli pro-inflamatuvar belirteçlerin seviyelerini azaltma ve akım aracılı dilatasyonu iyileştirme gibi çeşitli lipit dışı, pleiotropik etkileri de bulunmaktadır.<sup>[2]</sup> Anti-inflamatuvar etkilerinin yanında anti-anjiyojenik, anti-apoptotik ve anti-oksidan etkileri ile ilgili bulgular da bildirilmiştir (Şekil 1).<sup>[3]</sup>

Fibratlar içinde fenofibrat ve gemfibrozil üzerinde en çok çalışılmış olan moleküllerdir. Yan etki gelişimi açısından gemfibrozilin statinlerle kombinasyona uygun olmaması fenofibratla yapılan çalışmaları daha ön plana çıkarmıştır.

### Fenofibratın diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkileri

T2DM'de fenofibratın mikrovasküler komplikasyonları üzerine etkilerini inceleyen 2 büyük randomize çalışma bulunmaktadır: FIELD (Fenofibrate Interven-

**Tablo 1. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde ve ilerlemesinde etkili risk faktörleri<sup>[1]</sup>****Modifiye edilebilir risk faktörleri**

Hiperglisemi, Hipertansiyon, artmış nokturnal kan basıncı, Metabolik sendrom, Artmış vücut kitle indeksi, Sigara içimi, Artmış plazma lipid seviyeleri, Artmış homosistein seviyeleri, artmış AGE, artmış ALR2 spesifik aktivite.

**Değiştirilemeyen risk faktörleri**

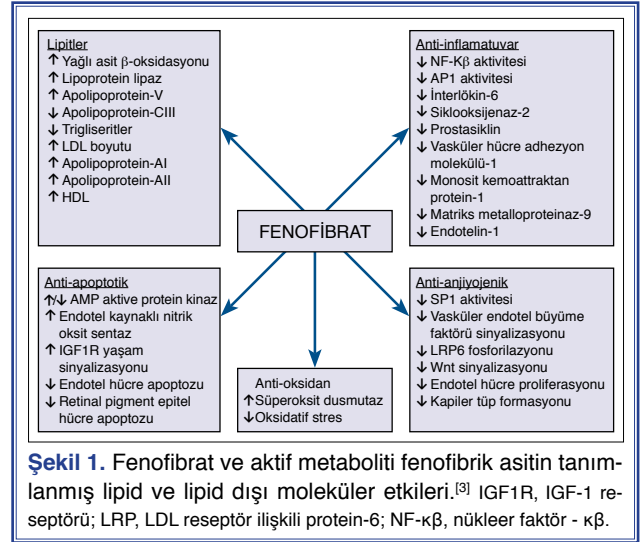
Artmış diyabet süresi ve diyabet tanısı alınan yaş, Genetik yatkınlık, Aile anamnezinde diyabet komplikasyonlarının varlığı ve Irk.

AGE: İleri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products), ALR2: Aldoz redüktaz.

tion and event Lowering in Diabetes)<sup>[4]</sup> ve ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>[5]</sup> çalışmaları.

**1. Diyabetik retinopati:** FIELD çalışmasında yaşları 50 ila 76 arası değişen T2DM'li 9795 hasta da plasebo veya fenofibrat kullanımının ön planda KV sonlanım üzerindeki etkileri incelenmiştir. Başlangıçta statin tedavisi almayan bu hastalarda çalışma sonunda lipid düşürücü tedavi kullanım oranları (çoğunluğu statin) plasebo grubunda %36, fenofibrat grubunda %19 olarak gözlenmiştir. Mikrovasküler sonlanım noktaları (vasküler ve nöropatik alt bacak amputasyonları, böbrek hastalığının ilerlemesi veya diyabetik retinopatiye yönelik lazer tedavisi) önceden belirlenmiş üçüncül sonlanım noktalarını oluşturmaktadır. Oftalmatoloji alt grubunda (n=1012) fenofibrat tedavisi, hem ilk hem de tekrarlayan lazer tedavisi ihtiyacını, daha önce retinopatisi olanlarda daha belirgin olmak üzerine azaltmıştır. Daha önce retinopatisi olanlarda progresyonda azalma görülmüştür, diğer sonlanımlardaki farklar anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2). Katarakt ve katarakt cerrahisi sıklığı gruplar arasında fark göstermemiştir. Benzer şekilde sert eksuda veya maküler ödem açısından da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>[4]</sup>

ACCORD çalışmasının,<sup>[5]</sup> diyabetik retinopatinin incelendiği bir alt grubu olan ACCORD-Eye çalışmasına Diyabetik Retinopati Erken Tedavisi (ETDRS-Early Treatment Diabetic Retinopathy-) Ağırlık Skalası  $\geq 3$  basamak olan veya lazer veya vitrektomi tedavisi gerektiren proliferatif diyabetik retinopatisi olan 2856 hasta alınmıştır. FIELD çalışmasının tersine ACCORD-Eye alt grubunda fenofibrat kolunda

**Şekil 1. Fenofibrat ve aktif metaboliti fenofibrik asitin tanımlanmış lipid ve lipid dışı moleküler etkileri.<sup>[3]</sup> IGF1R, IGF-1 reseptörü; LRP, LDL reseptör ilişkili protein-6; NF-κB, nükleer faktör - κB.**

lazer tedavisinde anlamlı azalma gözlenmemiştir. Vitrektomi ve katarakt değerlendirmesinde de anlamlı bir fark bulunmamıştır. Dört yılın sonunda diyabetik retinopatinin ilerleme riski fenofibrat grubunda %6.5, plasebo grubunda %10.2 (p=0.006), orta derecede görme kaybı oranları fenofibrat ve plasebo kollarında sırasıyla %23.7 ve %24.5 bulunmuştur (p=0.57).<sup>[5]</sup>

**2. Diyabetik nefropati:** Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda böbrek işlevlerinin kaybı sonucu glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması veya albüminüri/proteinüri varlığı olarak kendini gösterir. Günümüzde kronik böbrek yetmezliğinin başta gelen sebebi olması yanında diyabetik nefropati major bir KV risk faktörüdür. Kılavuzlarda GFR' nin 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olması koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.<sup>[6]</sup>

Diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde kreatinin oranının 2 kat artması veya son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme geleneksel olarak kabul edilen sonlanım noktalarını oluşturmaktadır. Mikroalbuminüri ise Tip 1 diyabette nefropatiyi ve T2DM'de KV hastalığı en erken gösteren belirteç özelliğindedir.

DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study)<sup>[7]</sup> çalışması T2DM'de lipoprotein bozukluklarının düzeltilmesinin koroner ateroskleroz üzerine etkisini araştırmak üzere planlanmıştır. En az 3 yıl boyunca 418 hastaya fenofibrat veya plasebo randomize olarak verilmiştir. Çalışmanın renal sonlanımları fenofibrat kullanan grupta albuminüri ilerlemesinde azalma gibi bir olumlu etkiye karşın, kreatinin seviyelerinde %16 artış görülmüştür.

**Tablo 2. FIELD çalışması oftalmatoloji altgrubunda ana sonuçları<sup>[4]</sup>**

|                                                                                                                             | Plasebo grubu<br>(n=500) | Fenofibrat grubu<br>(n=512) | p      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------|
| Araya giren olaylar                                                                                                         |                          |                             |        |
| Diyabetik retinopatiye yönelik lazer tedavisi (bir veya daha fazla)                                                         | 23 (%4.6)                | 5 (%1)                      | 0.0004 |
| Vikreltomi cerrahisi                                                                                                        | 1 (%0.2)                 | 2 (%0.4)                    | 0.73   |
| Katarakt veya katarakt cerrahisi                                                                                            | 28 (%5.6)                | 37 (%7.2)                   | 0.29   |
| Retinopatinin 2- basamaklı ilerlemesi (birincil sonlanım)                                                                   |                          |                             |        |
| Tüm hastalar                                                                                                                | 57 (%12.3)               | 46 (%9.6)                   | 0.19   |
| Daha önce retinopatisi olmayanlar                                                                                           | 43 (%11.7)               | 43 (%11.4)                  | 0.87   |
| Daha önce retinopatisi olanlar                                                                                              | 14 (%14.6)               | 3 (%3.1)                    | 0.004* |
| Planlanlı göz vizitlerinde tanı konulan diğer sonuçlar (2.yıl, 5. yıl, çalışma sonu)                                        |                          |                             |        |
| Retinopati derecesinde 1-basamak ilerleme                                                                                   | 106 (%22.9)              | 104 (%21.8)                 | 0.69   |
| Yeni retinopati oluşumu                                                                                                     | 45 (%12.3)               | 46 (%12.1)                  | 0.96   |
| Yeni sert eksüda oluşumu                                                                                                    | 14 (%3.1)                | 16 (%3.5)                   | 0.78   |
| Sert eksüdalarda herhangi bir ilerleme                                                                                      | 2 (%14.3)                | 2 (%13.3)                   | 0.99   |
| Görme keskinliğinde 2-çizgi kötüleşme                                                                                       | 90 (%29.1)               | 97 (%30.7)                  | 0.67   |
| Herhangi bir maküler ödem oluşumu                                                                                           | 10 (%2.2)                | 4 (%0.8)                    | 0.09   |
| Anlamlı retinal patoloji açısından birleşik sonlanım                                                                        |                          |                             |        |
| Retinopati derecesinde 2-basamak ilerlemenin herhangi birinin olması, maküler ödem, veya lazer tedavisi (hangi göze olursa) | 75 (%16.1)               | 53 (%11.1)                  | 0.022  |

FIELD çalışması, fenofibrat kullanan hastalarda başlangıçta böbrek fonksiyonlarında hızlı bir bozulma olduğunu, izlem sırasında daha stabil seyreden GFR düzeylerinin ilacın kesilmesinin ardından hızla bazal düzeylere döndüğünü göstermiştir.<sup>[4]</sup> İlaçtan arınma dönemindeki bu düzelme fenofibratın kalıcı bir nefrotoksik etkisi olmadığı yönünde yorumlanmıştır. FIELD çalışması, normal böbrek fonksiyonlu veya erken dönem nefropatili hastalarda fenofibratın böbrek fonksiyonlarını uzun dönemde bozmadığını göstermiştir.

ACCORD çalışmasında da fenofibrat tedavisi başlanmasıyla birlikte hızlı bir kreatinin artışı olduğu görülmüştür.<sup>[5]</sup> T2DM hastalarının %47'sinde bu kreatinin artışının gerçekleştiği hesaplanmıştır. Kreatinin artışının altında yatan olası mekanizmalar arasında kas kaynaklı kreatinin üretiminin artışı, renal tübüllerden salınımında azalma ve hemodinamik etkilere bağlı glomerüler filtrasyonunda değişiklikler olduğu düşünülmektedir.<sup>[8]</sup>

**3. Diyabetik nöropati;** Diyabetik nöropati hem tip 1, hem de T2DM'nin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nöropati anatomik dağılım,

kllinik seyir ve altta yatan mekanizmalara göre değişen çeşitli klinik sendromlarının bütününe kapsar. Tipik olarak diyabetik periferik nöropati ve otonomik nöropati olarak ikiye ayrılır. Diyabetik periferik nöropati tanısı periferik sinir disfonksiyonu saptanan hastalarda diğer nedenler dışlandıktan sonra konulur.

Diyabetik nöropati alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenleri arasındadır. Diyabetik nöropatinin saptanması için klinik değerlendirmede özellikle sorgulanması ve muayenenin bir parçası olarak değerlendirilmesi gereklidir. Aksi takdirde fark edilmeyebilir. Bunun sonucunda hastalar diyabetik ayak ve hatta alt ekstremitte amputasyon riski geliştikten sonra tanı alabilir. Diyabetik nöropatiye fibratların olumlu veya olumsuz etkisi ile ilgili deneysel çalışmalar dışında randomize kontrollü bir klinik çalışma verisi mevcut değildir.

EURODIAB (European Diabetes)<sup>[9]</sup> Tip1 Diyabetlilerde Komplikasyonlar Prospektif Çalışmasında total kolesterol, LDL-K, ve TG yüksekliğine eşlik eden albüminüri artışı diyabetik nöropati ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Diyabetik ayak amputasyonları diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının ortak bir sonlanımıdır. FIELD çalışmasında major amputasyonlar plasebo ve fenofibrat kollarında benzer oranda görülürken minor amputasyonlar plasebo kolunda daha yüksek çıkmış, fenofibrat grubunda travmatik olmayan tüm alt ekstremitte amputasyonları plaseboya göre %38 daha az oranda gerçekleşmiştir (Tablo 3).<sup>[10]</sup>

Diyabetik otonom nöropati yüksek morbidite ve mortalitesi ile (ani kardiyak ölüm ve malign ventriküler aritmi) majör mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Bu konuda fibratlarla yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır.

Fenofibratın diyabetin mikrovasküler komplikasyonları önlemek amaçlı kullanımına yönelik yeni endikasyon onayı şimdiye kadar sadece Avustralya'da ve sadece diyabetik retinopatisi olan T2DM hastalarında retinopatinin ilerlemesini yavaşlatmak amaçlı kan basıncı, glisemi ve LDL-K yüksekliğinin optimal tedavisine yardımcı olarak çıkmıştır.

Sonuç olarak, FIELD ve ACCORD-Eye çalışmalarında fenofibratın diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar üzerinde bazı olumlu etkileri yanında nötral ve olumsuz sonuçlarının da görülmüş olması fenofibratı bu amaçla önermek için yeterli ve güçlü kanıt düzeyi sağlamamaktadır.

**Tablo 3. FIELD çalışmasında diyabetle ilişkili, travma dışı alt ekstremitte amputasyonları<sup>[10]</sup>**

|                                                                        | Fenofibrat<br>(s=4895) | Plasebo<br>(s=4900) | Hazard Oranı<br>(%95 GA) | p     |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------|-------|
| İlk amputasyonlu hastalar                                              |                        |                     |                          |       |
| Hiç (hasta % si)                                                       | 0.9                    | 1.4                 | 0.64 (0.44–0.94)         | 0.02  |
| Minör (hasta % si)                                                     | 0.6                    | 1.1                 | 0.54 (0.34–0.85)         | 0.007 |
| Minör, büyük damar hastalığı yok (hasta % si)                          | 0.4                    | 0.7                 | 0.53 (0.30–0.94)         | 0.027 |
| Majör (hasta % si)                                                     | 0.5                    | 0.5                 | 0.93 (0.53–1.62)         | 0.79  |
| Tümü, büyük damar hastalığı ile (hasta % si)                           | 0.7                    | 0.9                 | 0.81 (0.52–1.28)         | 0.37  |
| Toplam amputasyon sayısı (birden fazla amputasyon olan hastalar dahil) |                        |                     |                          |       |
| Amputasyon sayısı                                                      | 73                     | 117                 | 0.63 (0.40–0.97)         | 0.04  |

## Kaynaklar

1. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, Le Malicot K. Fibrates and microvascular complications in diabetes--insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des* 2009;15:537–52.
2. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:227–47.
3. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, Keech AC, Wang JJ, Lamoureux EL. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes* 2013;62:3968–75.
4. 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;370:1687–97.
5. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233–44.
6. Mitsiou EK, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DI. Is there a role for hypolipidaemic drug therapy in the prevention or treatment of microvascular complications of diabetes? *Open Cardiovasc Med J* 2012;6:28–32.
7. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485–93.
8. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care* 2012;35:1008–14.
9. Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr Diab Rep* 2009;9:432–4.
10. 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;373:1780–8.