

## Τοξικότητα υπολιπιδαιμικής αγωγής σε διαβητικούς ασθενείς

Γ. Δαμανίδης  
Τ. Διδάγγελος  
Χ. Σαμπάνης  
Μ. Κουκουρίκου  
Ν. Τσίτσιου  
Δ. Καραμήτσος

### Περίληψη

**Σκοπός** της εργασίας ήταν η διερεύνηση πιθανής τοξικότητας των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων σε διαβητικούς ασθενείς. **Ασθενείς και μέθοδοι:** Μελετήθηκαν αναδρομικά 321 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρακολουθούμενοι στο Διαβητολογικό Κέντρο, οι οποίοι είχαν δυσλιπιδαιμία και έπαιρναν υπολιπιδαιμική αγωγή. Καταγράφηκαν σε βάση δεδομένων (File Maker Pro 5) στοιχεία των ασθενών και οι εργαστηριακές τους εξετάσεις. Κανένας ασθενής δεν έπαιρνε ταυτόχρονα δύο υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Εικοσιδύο άτομα έπαιρναν φιμπράτες, ένας aciripox, και οι λοιποί στατίνες. **Αποτελέσματα:** Οι μέσες τιμές και SD των τιμών των λιπιδίων υπό θεραπεία ήταν οι ακόλουθες: Χοληστερόλη  $228,55 \pm 57,76$  mg/dl, Τριγλυκερίδια  $196 \pm 125,33$  mg/dl, HDL  $49,56 \pm 10$  mg/dl, LDL  $139,77 \pm 68,26$  mg/dl. Από τους 118 ασθενείς (36%) που είχαν αυξημένα ένζυμα ήπατος οι 95 (29,6%) παρουσίαζαν αυξημένες τιμές ενζύμων και πριν από τη λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, λόγω λιπώδους ήπατος. Σε 23 ασθενείς (7,1%) παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις ηπατικών ενζύμων μόνο μετά την έναρξη υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Διπλάσια αύξηση ενζύμων παρουσίασαν 26 ασθενείς (8,1%) και από αυτούς οι 12 (3,7%) δεν είχαν αυξημένα ένζυμα εξαρχής. Τριπλάσια αύξηση ηπατικού ενζύμου εμφάνισαν 8 άτομα (2,49%) και μόνο όσον αφορά στη γGT. **Συμπεράσματα:** Μικρές αυξήσεις ενζύμων προκαλούνται σε μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνες. Τριπλάσια αύξηση εμφανίζει μόνο η γGT. Η CPK αυξάνεται σε ποσοστό 6,23% αλλά σε κανένα ασθενή δεν αυξήθηκε περισσότερο από 2 φορές πάνω από τις ανώτερες τιμές αναφοράς. Θεωρείται πιθανό ότι ραβδομύωση ή σημαντική ηπατική τοξικότητα είναι σπάνιο φαινόμενο σε ασθενείς με υπολιπιδαιμική μονοθεραπεία.

Η δυσλιπιδαιμία είναι συχνή στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 και έχει υπολογισθεί, ότι παρατηρείται στο 40% περίπου του Ελληνικού πληθυσμού με ΣΔ τύπου 2, που παρακολουθείται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας<sup>1</sup>. Σύμφωνα, επίσης, με τις πρόσφατες συστάσεις του National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) ο ΣΔ από απόψεως προγνώσεως, θεωρείται ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι οι ασθενείς με ΣΔ θεωρούνται ως ήδη πάσχοντες από στεφανιαία νόσο<sup>2</sup>. Στους νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς ασθενείς ο ένας στους δύο έχει αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών.

Για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας έχουν τεθεί στις

Διαβητολογικό Κέντρο,  
Β' Προπ. Παθ. Κλιν. ΑΠΘ,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης

ΗΠΑ θεραπευτικοί στόχοι από το NCEP (National Cholesterol Education Program) που είναι αρκετά αυστηροί. Με κριτήριο την LDL <100 mg/dl είναι βέβαιο ότι η πλειονότητα των διαβητικών ασθενών πρέπει να λαμβάνει υπολιπιδαιμική θεραπεία.

Ωστόσο, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παίρνουν κατά κανόνα πολλά φάρμακα-αντιδιαβητικά, υπολιπιδαιμικά, αντιυπερτασικά, αντιστηθαγικά και υπάρχει ανάγκη αυξημένης επαγρύπνησης για ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι πιθανό να είναι συχνότερες του συνηθισμένου λόγω της πολυφαρμακίας και των πιθανών αλληλεπιδράσεων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση πιθανής τοξικότητας των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων μετά το θέμα που δημιουργήθηκε από περιπτώσεις ραβδομύλωσης που παρουσιάστηκαν κυρίως σε ασθενείς που έπαιρναν σεριβαστατίνη. Πληροφορίες για το θέμα αυτό δημοσιεύθηκαν στον ημερήσιο τύπο και ανακοινώθηκαν στα Μέσα Μαζικής Επικοινωνίας (ΜΜΕ) προκαλώντας αναστάτωση στους ασθενείς.

### Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν αναδρομικά 321 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρακολουθούμενοι στο Διαβητολογικό κέντρο, οι οποίοι είχαν δυσλιπιδαιμία και έπαιρναν υπολιπιδαιμική αγωγή τουλάχιστον από τριμήνου από της εισαγωγής τους στη μελέτη. Καταγράφηκαν σε βάση δεδομένων (File Maker Pro 5) στοιχεία των ασθενών και οι εργαστηριακές τους εξετάσεις. Κανένας ασθενής δεν έπαιρνε ταυτόχρονα δύο υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Κανένας ασθενής δεν έπαιρνε θειαζολιδινεδιόνες. Οι δόσεις των φαρμάκων ήταν οι συνηθισμένες και όχι οι μέγιστες (π.χ. 20 mg για τις στατίνες). Εικοσιδύο άτομα έπαιρναν φιμπράτες (σιπροφιμπράτη και micronized φενοφιμπράτη), ένας acipimox, και οι λοιποί στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη και λοβαστατίνη).

### Αποτελέσματα

Οι μέσες τιμές και SD των τιμών των λιπιδίων υπό θεραπεία φαίνονται στον πίνακα 1.

Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων και της CPK φαίνονται στον πίνακα 2.

Από τους 118 ασθενείς (36%) που είχαν αυξημένα ένζυμα ήπατος οι 95 (29,6%) παρουσίαζαν αυξημένες τιμές ενζύμων και πριν από τη λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, λόγω λιπώδους ήπα-

**Πίνακας 1.** Οι μέσες τιμές των λιπιδίων  $\pm$ SD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 υπό υπολιπιδαιμική αγωγή.

Χοληστερόλη	228,55 $\pm$ 57,76 mg/dl
Τριγλυκερίδια	196 $\pm$ 125,33 mg/dl
HDL	49,56 $\pm$ 10 mg/dl
LDL	139,77 $\pm$ 68,26. mg/dl

**Πίνακας 2.** Οι μέσες τιμές  $\pm$ SD των ηπατικών ενζύμων και της CPK

SGOT>40 IU/L=9 ασθενείς (1,86%) μέση τιμή 51,00 $\pm$ 19,37
SGOT>80 IU/L=1 ασθενής (0,31%) μία τιμή 102,00
SGPT>35 IU/L=29 ασθενείς (9,03) μέση τιμή 45,72 $\pm$ 12,47
SGPT>70 IU/L=1 ασθενής (1,86%) μέση τιμή 96,00
$\gamma$ GT>32 IU/L=87 ασθενείς (27,1%) μέση τιμή 58,29 $\pm$ 27,41
$\gamma$ GT>64 IU/L=24 ασθενείς (7,47%) μέση τιμή 94,25 $\pm$ 27,3
CPK>170 I/L=20 ασθενείς (6,23%) μέση τιμή 215,35 $\pm$ 37,2

τος. Σε 23 ασθενείς (7,1%) παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις ηπατικών ενζύμων μόνο μετά την έναρξη υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Διπλάσια αύξηση ενζύμων παρουσίασαν 26 ασθενείς (8,1%) και από αυτούς οι 12 (3,7%) δεν είχαν αυξημένα ένζυμα εξαρχής. Τριπλάσια αύξηση ηπατικού ενζύμου εμφάνισαν 8 άτομα (2,49%) και μόνο όσον αφορά στη  $\gamma$ GT.

### Συζήτηση

Τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα συνταγογραφούνται όλο και περισσότερο στις ημέρες μας, αφενός λόγω των αποτελεσμάτων μεγάλων διεθνών πολυκεντρικών μελετών όσον αφορά κυρίως στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου<sup>3-5</sup>, αφετέρου λόγω της εντατικής διαφήμισής τους και τις συχνές συζητήσεις σε στρογγυλές τράπεζες. Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο και πολύ συχνά παίρνουν υπολιπιδαιμικά φάρμακα παράλληλα με τη λοιπή φαρμακευτική τους αγωγή. Οι στατίνες μεταβολιζόμενες στο ήπαρ μπορεί να επηρεάσουν την ηπατική λειτουργία και επιπλέον να προκαλέσουν ραβδομύλωση. Στις 8 Αυγούστου 2001 η FDA στις ΗΠΑ ανακοίνωσε την απόφαση της φαρμακευτικής εταιρίας BAYER να αποσύρει τα σκευάσματα σεριβαστατίνης που κυκλοφορούσε παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ είχαν συμβεί 31 θάνατοι από βαριά ραβδομύλωση σε άτομα που έπαιρναν σεριβαστατί-

νη. Στις 12 περιπτώσεις υπήρχε συγχορήγηση γεμ-φμπροζόλης, αρκετοί ασθενείς έπαιρναν μεγάλες δόσεις και ήσαν υπερήλικες<sup>6</sup>.

Ανεπιθύμητες εκδηλώσεις κατά τη λήψη στατινών, όπως μυοπάθεια και σπανιότερα η ραβδομυόλυση, ήταν γνωστές από παλιά, αλλά δεν είχε δημιουργηθεί σοβαρό θέμα. Φαίνεται ότι η πιθανότητα να εμφανιστεί ραβδομυόλυση αυξάνεται όταν γίνεται συγχορήγησή τους με φιμπράτες και όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις<sup>7</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη, όμως, χορηγήθηκε μεγαλύτερη της συνήθους δόση σιμβαστατίνης (40 mg/24ωρο), που δεν συνοδεύτηκε από αυξημένη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>8</sup>. Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη με συγχορήγηση ατορβαστατίνης (20 mg/24ωρο) και φαινοφιμπράτης (200 mg/24ωρο) σε συνήθεις δόσεις σε διαβητικούς ασθενείς δεν παρατηρήθηκε αυξημένη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>9</sup>. Πιθανόν, λοιπόν, η εμφάνιση μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης να οφειλόταν στη συγκεκριμένη στατίνη και στο συγκεκριμένο συνδυασμό. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη με την υπολιπιδαιμική θεραπεία που έπαιρναν οι ασθενείς δεν επιτεύχθηκαν στους περισσότερους ασθενείς οι στόχοι που έχουν τεθεί από το πρόσφατο NCEP. Βέβαια, η συνήθης δόση για παράδειγμα της ατορβαστατίνης ήταν 20 mg. Αναφερόμαστε, δε, στην ατορβαστατίνη, επειδή σε πρόσφατη εργασία η μέση δόση που χορηγήθηκε για να επιτευχθούν οι στόχοι του NCEP, ήταν 24 mg/24ωρο, η οποία είναι πολύ κοντά στη συνήθως χρησιμοποιούμενη δόση των 20 mg<sup>9</sup>. Από την άλλη πλευρά ο στόχος LDL χοληστερόλης κάτω των 100 mg/dl είναι ιδιαίτερα αυστηρός και δύσκολο να επιτευχθεί. Για παράδειγμα με χοληστερόλη 180 mg/dl, τριγλυκερίδια 120 mg/dl και HDL 50 mg/dl, η LDL με τον μαθηματικό υπολογισμό που χρησιμοποιείται προκύπτει να είναι 106 mg/dl δηλαδή πάνω από τον στόχο. Στην κλινική πράξη περισσότερο μπορεί να θεωρηθεί ένας ιδανικός στόχος που πρέπει να τείνουμε προς αυτόν.

Συμπεραίνουμε ότι, με την αποφυγή μεγάλων δόσεων στατινών καθώς και των συγχορηγήσεων με φιμπράτες, μικρές αυξήσεις ηπατικών ενζύμων προκαλούνται σε ιδιαίτερα μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνες. Τριπλάσια αύξηση εμφάνισε μόνο η γGT και αυτό σε ποσοστό μικρότερο του 3%. Η CPK αυξάνεται σε ποσοστό 6,23% των ασθενών, αλλά σε κανένα ασθενή δεν αυξήθηκε περισσότερο από 2 φορές πάνω από τις ανώτερες τιμές αναφοράς. Ωστόσο σε κανένα από τους ασθενείς, δεν απαιτήθηκε

να διακοπεί η υπολιπιδαιμική αγωγή. Θεωρείται πιθανό ότι ραβδομυόλυση ή σημαντική ηπατική τοξικότητα είναι σπάνιο φαινόμενο σε ασθενείς με υπολιπιδαιμική μονοθεραπεία. Ωστόσο ακόμη και με μικρές δόσεις στατινών απαιτείται να υπάρχει η σχετική ενημέρωση των ασθενών και η από μέρους των ιατρών ενεργητική παρακολούθησή.

## Summary

**Damianidis G, Didangelos T, Sambanis C, Koukourikou M, Tsiou N, Karamitsos D. Hypolipidaemic drug toxicity in diabetic patients. *Hellen Diabetol Chron* 2004; 2: 146-149.**

The aim of the study was to investigate the frequency of hypolipidaemic drugs' toxicity in diabetic patients. 321 type 2 DM patients were studied retrospectively who had dyslipidaemia and received hypolipidaemic treatment in our Diabetes Centre. Elements of patients and their laboratory tests they were recorded in a data base (File Maker Pre 5). Nobody was taken simultaneously two hypolipidaemic medicines. Twenty two individuals received fibrates, one acipimox, and the remaining was taking statins. **Results:** The medium values and SD of lipids under treatment was following: Total Cholesterol 228,55 ±57,76 mg/dl, Triglycerides 196 ±125,33 mg/dl, HDL 49,56 ±10 mg/dl, LDL 139,77 ± 68,26 mg/dl. From the 118 pts (36%) that they had increased enzymes of liver the 95 pts (29,6%) they presented also increased values of enzymes before the initiation of hypolipidaemic drugs, because of fatty liver. In 23 pts (7,1%) were observed small increases of hepatic enzymes only under hypolipidaemic treatment. Double increase of enzymes was presented in 26 pts (8,1%) and from them 12 (3,7%) they had increased enzymes before treatment. Triple increase of hepatic enzymes they presented 8 individuals (2,49%) and exclusively to γGT. **Conclusions:** Small increases in enzymes' concentrations are caused in small percentage of patients who receives hypolipidaemic treatment with statins. Triple increase was observed only in γGT. CPK was increased in percentage 6,23% but in no pts was increased more than two times above the normal values. It is considered likely that rhabdomyolysis or important hepatic toxicity are infrequent phenomena in patients who undergone in hypolipidaemic monotherapy.

## Βιβλιογραφία

1. Καρραμήτσος Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης και δυσλιπιδαιμίες σε: Καρραμήτσος Δ. Διαβητολογία, Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2000: 415-423.
2. National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III. JAMA 2001; 285: 2486-2497.

3. *Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al.* Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620.
4. *Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.* Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.
5. *Athyros V, Papageorgiou A, Mercuris B, et al.* Treatment with atorvastatin to the NCEP goal versus 'usual' care in secondary heart disease prevention. *The GREACE study. Current Medical Research and Opinion* 2002, 18; 4: 220-228.
6. FDA Talk Paper TO1-34, 8 August 2001.
7. *Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP.* Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264: 71-75.
8. *Heart Protection Study Collaborative Group.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
9. *Athyros V, Papageorgiou A, Athyrou V, et al.* Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type-2 Diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 1198-1202.

**Λέξεις ευρετηρίου:**

Ηπατοτοξικότητα

Ραβδομυόλυση

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

**Key Words:**

Liver toxicity

Rabdomyolysis

Hypolidaemic drugs