

Postavenie fenofibrátu v liečbe pacientov s aterogénnou dyslipoproteinémiou

M. Kučera, S. Oravec, I. Očadlík, Z. Lovásová, M. Bendžala

Súhrn

Celosvetovo je akceptovaný princíp cieľových hodnôt lipidov, ktoré treba v primárnej a sekundárnej prevencii dosahovať. Napriek komplexnej a cielenej starostlivosti (cieľové hodnoty LDL cholesterolu, krvného tlaku a glykémii) zostávajú pacienti s aterogénnou dyslipidémiou (DLP; vysoké triacylglyceroly, nízky HDL cholesterol, vysoký apolipoproteín B a malé denzné LDL častice), ktorá je bežná u pacientov s diabetes mellitus (DM), metabolickým syndrómom alebo kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO), vystavení vysokému riziku kardiovaskulárných príhod a mikrovaskulárných komplikácií. Statínová liečba úplne neodstráni vaskulárne riziko spojené s vysokými triacylglycerolmi (TG) a nízkymi hladinami HDL cholesterolu (HDL-C). Ako ukázala naposledy publikovaná štúdia ACCORD Lipid, lipidy – modifikujúci účinok fenofibrátu, môže mať význam v kombinácii so statínom len u presne definovanej skupiny pacientov s vysokým kardiometabolickým rizikom. Otázka ovplyvnenia závažných klinických príhod uvedenou liečbou však naďalej ostáva otvorená.

Kľúčové slová

fenofibrát – aterogénna dyslipoproteinémiia – malé denzné LDL častice – reziduálne riziko

Summary

The significance of fenofibrate in the therapy of atherogenic dyslipoproteinaemia. The concept of lipid level targets to be achieved in primary and secondary prevention is accepted world-wide. Despite comprehensive and targeted care (target levels of LDL-C, blood pressure and blood sugar), patients with atherogenic dyslipidemia (DLP) (high TG levels, low HDL-C, high apolipoprotein B and small dense LDL-particles) in whom DLP is often a co-morbidity of diabetes mellitus (DM), metabolic syndrome or cardiovascular diseases (KVD), remain exposed to high residual risk of major cardiovascular events and microvascular complications. A therapy with statins does not adequately address the vascular risk associated with elevated triglycerides (TG) and low HDL-C levels. As shown in the recently published ACCORD lipid trial, the addition of lipid-modifying activity of fenofibrate to statin therapy benefited only certain subgroups of patients at increased cardiometabolic risk.

Keywords

fenofibrate – atherogenic dyslipoproteinaemia – small dense LDL particles – residual risk

ÚVOD

Ischemická choroba srdca (IChS) je v rozvinutých krajinách najčastejšou príčinou úmrtí. Predpokladá sa, že nárast kardiovaskulárných (KV) ochorení bude ďalej pokračovať so starnutím populácie. Dyslipoproteinémiia je jedna z primárnych príčin aterosklerózy a KV ochorení, a preto len účinné intervencie v diagnostike a liečbe dyslipoproteinémií ako integrálna súčasť komplexnej stratégie môžu zabezpečiť efektívnu prevenciu kardiometabolických ochorení [1].

Pri voľbe hypolipidemika sa riadime charakterom dyslipoproteinémiie a výsledkami intervenčných štúdií. Najviac dôkazov pre priaznivé ovplyvnenie kardiovaskulárnej morbidita a mortality existuje pre statíny [2,3], ktoré by mali

byť u väčšiny osôb základom hypolipidemického liečby. Fibráty sa využívajú v liečbe izolovanej hypertriacylglycerolémie väčšej než 7 mmol/l v prevencii pankreatitídy a v kombinovanej liečbe so statínmi k ovplyvneniu reziduálneho rizika reprezentovaného zvýšením triacylglycerolov a znížením HDL-C [4]. Dobrým vodítkom pre voľbu liečby môže byť hladina apolipoproteínu B (apo B) (u pacientov s vysokými koncentraciami apo B je vhodné zahájiť liečbu statínmi). Kombinovaná liečba statíny + fibráty predstavuje dnes pri správnej indikácii a aplikácii významný spôsob liečby dyslipoproteinémií so znižovaním vysokého kardiovaskulárneho rizika. Aj keď pre kombinovanú liečbu máme zatiaľ menej dôkazov z intervenčných štúdií, možno predpokladať priaznivý dopad na

prognózu KV ochorení cez komplexnejšie ovplyvnenie lipoproteínového spektra.

V tejto prehľadovej práci zhrnieme doterajšie významné výsledky, ktoré poukázali, že fenofibrát moduluje lipoproteínové spektrum a vedie k poklesu aterogénnych malých denzných LDL častíc.

LIPIDY – MODULUJÚCE ÚČINKY FENOFIBRÁTU

Tretia generácia fibrátov zastúpená fenofibrátom bola syntetizovaná v roku 1975 a v tom istom roku bol fenofibrát predstavený pre klinické používanie vo Francúzku [5].

Fibráty, a predovšetkým ich zástupca fenofibrát, komplexne ovplyvňujú parametre lipidového spektra na mnohých úrovniach (napr. stimulácia aktivity

lipoproteínovej lipázy, inhibícia aktivity pečeňovej acetylkoenzým A reduktázy, ovplyvnenie expresie apolipoproteínov), ale molekulárny mechanizmus týchto zmien dlho nebol známy. Zmena nastala v roku 1990, kedy boli objavené receptory PPAR (peroxisome proliferator – activated receptors). Jedná sa o jadrové receptory, ktoré existujú v troch izoformách – α , β (δ) alebo γ – a exprimujú sa najmä v tkanivách, kde prebieha katabolizmus voľných mastných kyselín (pečeň, kostrové svaly, srdce a obličky), ale aj v cievnom endoteli, hladkej svalovine ciev a penových bunkách [6,7]. Vo forme dimérov sa viažu na signálnu sekvenciu DNA a regulujú expresiu príslušných génov zasahujúcich do metabolizmu lipidov a lipoproteínov (tab. 1). Dochádza k zníženiu (apo CIII), či zvýšeniu (apo AI, apo AII) expresie génov pre apolipoproteíny, ku zvýšeniu oxidácie mastných kyselín v mitochondriách pečeňových a svalových buniek a ku zvýšeniu aktivity lipoproteínovej lipázy [8]. Okrem iného fenofibrát zvyšuje koncentráciu nedávno objaveného apolipoproteínu AV [9], ktorý inhibuje de novo syntézu mastných kyselín a prispieva k znižovaniu triacylglycerolov. Výsledkom tohto molekulárneho mechanizmu sú potom rozmanité účinky fenofibrátu na metabolizmus lipoproteínov. V klinických štúdiách fenofibrát znižoval hladiny TG o 25 – 50 %, LDL cholesterol (LDL-C) o 6 – 35 %, celkový cholesterol o 15 – 25 % a zvyšoval hodnoty HDL cholesterolu (HDL-C) o 5 – 15 % v závislosti od vstupých hodnôt TG a LDL-C [10,11]. Kvantita týchto zmien je individuálna a závisí od typu dyslipoproteinémie, použitej dávky lieku a compliance pacienta [7]. Fenofibrát aktivuje PPAR α receptory o 40 % viac ako bezafibrát alebo klofibrát [12].

Zvýšenie hladín HDL-C závisí od lipoproteínového fenotypu a počiatočných hodnôt. Fibráty zvyšujú HDL-C až o 5 – 10 % [13]. Úloha jednotlivých subpopulácií HDL nie je zatiaľ presne objasnená. Väčšina prác uvádza, že protektívne sú veľké HDL 2, ale tiež tie úplne

najmenšie diskoidné. Liečba fenofibrátom zvyšuje najmenšiu HDL 3 subfrakciu, ktorá je zodpovedná za odstraňovanie cholesterolu z periférnych buniek [11].

Fenofibrát zvyšuje aktivitu a koncentráciu paraoxonázy 1 u pacientov so zníženým HDL-C, čo môže vysvetľovať účinok liečby na zníženie oxidácie LDL [14].

Dve veľké klinické štúdie s gemfibrozilom a bezafibrátom nepotvrdili ich významný vplyv na pokles LDL-C, hoci redukujú LDL-C v závislosti od hyperlipoproteinémie do 10 – 20 % [15,16]. Fenofibrát znižuje LDL-C v závislosti od jeho počiatočnej koncentrácie účinnejšie než gemfibrozil [17].

Fibráty tiež redukujú VLDL, VLDL remnanty a IDL pri hladovaní, aj po jedle. Obdobie po jedle má dôležitý význam pre aterogenitu u hyperlipoproteinemických pacientov a úzko koreluje s oxidatívnym stresom a endotelovou dysfunkciou [18]. Ukončené štúdie ukázali, že liečba fibrátom vedie k 45% poklesu hypertriacylglycerolémie nalačno, aj po jedle u hypertriacylglycerolemických pacientov s metabolickým syndrómom, najmä vďaka zníženiu veľkých a stredných VLDL častíc [19]. Apolipoproteín B ako hlavná zložka LDL a lipoproteínov obsahujúcich triacylglyceroly sa znižuje po užívaní fenofibrátu [20].

Táto lipidy modifikujúca aktivita napovedá, že fenofibrát je pravdepodobne účinný pri aterogénnej dyslipoproteinemii v rámci diabetes mellitus alebo metabolického syndrómu, ako je demonštrované v klinických štúdiách [19,21,22,42].

FENOFIBRÁT A MALÉ DENZNÉ LDL ČASTICE

Hypertriacylglycerolémia pri metabolickom syndróme je spojená s generovaním malých denzných LDL častíc. Hoci pri metabolickom syndróme hodnoty LDL cholesterolu bývajú obyčajne normálne alebo iba ľahko zvýšené, LDL častice majú abnormálne zloženie a ich počet býva zvýšený [23]. Malé LDL III

nesú menej cholesterolu než LDL II a LDL I, preto pri ich zvýšenej koncentrácii v krvi môže byť normálna koncentrácia LDL cholesterolu, ale predsa je u pacientov vysoké kardiovaskulárne riziko. Tieto LDL III sú pravidelným nálezom u pacientov s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus 2. typu. Potvrdilo sa, že osoby, ktoré majú koncentráciu LDL III presahujúcu hranicu 1,0 g/l, majú vysoké aterogénne riziko [24].

Často ale býva zvýšený apolipoproteín B (apo B), ktorý je vedľa bežne stanovovaných lipidových parametrov (celkový cholesterol, LDL-C, non HDL-C) najpresnejším ukazovateľom rizika KV ochorenia, ako ukázali viaceré intervenčné aj prospektívne štúdie [25]. Ak každá potencionálne aterogénna lipoproteínová častica (VLDL, IDL, LDL) s rozličným obsahom cholesterolu obsahuje jednu molekulu apo B, zvýšené koncentrácie apo B s nízkymi hladinami celkového cholesterolu a LDL-C, môžu nepriamo odrzkadlovať zvýšenú prevlenciu malých denzných LDL častíc [26]. Zvlášť cenný je tento ukazovateľ u pacientov s hypertriacylglycerolémiou, s diabetes mellitus, s metabolickým syndrómom a všade tam, kde možno predpokladať prítomnosť malých denzných LDL častíc, ktoré sú najaterogénnejšie [27]. Koncentrácie apo B > 1,2 g/l sú známou výrazne zvýšeného KV rizika [4]. Stanovenie apo B je už bežne dostupné na väčšine pracovísk a pomáha pri presnejšom odhade KV rizika. Štúdia Interheart na 15 000 pacientoch v 52 štátoch taktiež dokázala, že pomer apo B/apo A1 je silným prediktorom koronárnej choroby srdca [28].

Fenofibrát reštrukturalizuje lipoproteínové spektrum ako nalačno, tak aj po jedle zo všetkých fibrátov najviac. Útlm syntézy apo CIII a zvýšenie aktivity lipoproteínovej lipázy stimuláciou PPAR α receptorov vedú k zníženiu koncentrácie malých denzných LDL častíc: sú syntetizované menšie častice VLDL chudobnejšie na apo CIII a TG a tie sú v krvnom obehu katalizované na väčšie a menej aterogénne LDL 1 a LDL 2 [7].

Tab. 1. Gény zasahujúce do metabolizmu lipidov a lipoproteínov po aktivácii PPA α fenofibrátom [7].

Gén pre lipoproteínovú lipázu	zlepšenie postprandiálnej lipémie zníženie VLDL častíc bohatých na triacylglyceroly
Gén pre apo AI	zvýši sa HDL cholesterol a reverzný transport cholesterolu
Gén pre apo AII	zvýši sa HDL cholesterol a reverzný transport cholesterolu
Gén pre apo CII	zvýši sa aktivita lipoproteínovej lipázy zlepší sa postprandiálna lipémia zníženie VLDL častíc bohatých na triacylglyceroly
Gén pre transportér cholesterolu ABCA-I	zvýši sa transport cholesterolu z vnútra buniek periférnych tkanív cez bunkovú membránu
Gén pre receptor SR-BI	na povrchu hepatocytov viaže HDL častice

Tab. 2. Dôvody pre iniciáciu kombinovanej hypolipidemickej liečby.

- Nedostatočná kontrola dyslipoproteinémie
 - nie sú dosiahnuté cieľové hodnoty LDL-C a celkového cholesterolu
 - príliš vysoké hladiny iniciálne
 - intolerancia vyšších dávok monoterapie
- Potreba ovplyvniť ďalšie zložky dyslipoproteinémie (zvýšené tzv. reziduálne riziko)
 - zvýšenie HDL-C
 - zníženie triacylglycerolov
 - pretrvávajúca elevácia apo B napriek dosiahnutiu cieľovej hodnoty LDL-C
- Využitie pleiotropných účinkov hypolipidemík

Boli realizované mnohé štúdie, ktoré sledovali účinok fenofibrátu u pacientov s diabetes mellitus na koncentráciu lipoproteínov, ale nie na zastúpenie lipidov a štruktúru lipoproteínov. Viaceré sledovania však potvrdzujú, že liečba fenofibrátom signifikantne podporuje posun od malých silne proaterogénnych LDL subpopulácií k veľkým LDL subpopuláciám [19,29–31], ktoré sú najmenej aterogénne, ak aterogénne vôbec sú. Aj u pacientov bez diabetes mellitus sa zaznamenal benefit liečby fenofibrátom na modifikáciu aterogénneho lipoproteínového profilu [32].

V roku 1999 bola realizovaná prvá randomizovaná, dvojito zaslepená a placebo kontrolovaná štúdia u diabetikov, ktorá sledovala vplyv fenofibrátu na zmenu štruktúry lipoproteínov [33]. Tridsať dva pacientov s diabetes mellitus typ 2 užívalo 12 týždňov mikronizovaný fenofibrát (Lipanthyl Micro[®]) 200 mg ráno vs placebo. Vstupné hodnoty lipidov boli v oboch skupinách podobné, v priemere: celkový cholester

terol 7,5 mmol/l, LDL-C 4,7 mmol/l, TG 3,1 mmol/l, HDL-C 1,2 mmol/l a 52% zastúpenie mali malé denzné LDL častice (LDL III) s koncentráciou 192 mg/100 ml. LDL subfrakcie boli sledované gradientovou ultracentrifugačnou metódou. Liečba mikronizovaným fenofibrátom viedla k signifikantným zmenám vo všetkých lipoproteínových triedach, ale najmä dokázala modifikovať aterogénnu dyslipoproteinémiu u diabetikov na neaterogénnu (LDL I + 64 %; $p < 0,05$; LDL II + 53 %, $p < 0,05$; LDL III – 51 %; $p < 0,001$), čoho výsledkom bolo, že LDL III obsahoval 28 % z celkového cholesterolu ($p < 0,001$).

S prihliadnutím na rozmanité pleiotropné účinky fenofibrátu a jeho protizápalové účinky spôsobené poklesom hs-CRP (high sensitive C reactive protein) a Lp-PLA2 (s lipoproteínom asociovaná fosfolipáza A2) viedli v DIACOR štúdiu (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) u pacientov s diabetes mellitus typ 2 k redukcii veľkých

VLDL častíc a v menšej miere aj malých denzných LDL častíc [34,35].

REZIDUÁLNE KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO

Napriek komplexnej a cielenej starostlivosti (dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C, TG, krvného tlaku a glykémii) zostávajú pacienti s aterogénnou dyslipoproteinémiou (obr. 1), ktorá je bežná u osôb s diabetes mellitus, metabolickým syndrómom alebo KV ochorením vo vysokom makrovaskulárnom a mikrovaskulárnom riziku [36]. KV riziko pretrváva aj napriek efektívnemu znižovaniu LDL cholesterolu, ktorý je primárnym cieľom hypolipidemickej liečby [37]. V štúdiu SAFARI (Effectiveness and Tolerability of Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia) prídanie fenofibrátu (160 mg/deň) k simvastatínu (20 mg/deň), viedlo k signifikantnému poklesu hladín TG a vzostupu HDL-C ($p < 0,001$), ale predovšetkým k posunu od aterogénneho lipoproteínového profilu (typ B) k neaterogénnemu lipoproteínovému profilu (typ A) v porovnaní so skupinou liečenou len simvastatínom ($p < 0,001$) [38]. Zatiaľ však chýbajú klinické štúdie, ktoré by jednoznačne potvrdili, že pacienti s metabolickým syndrómom profitujú z kombinovanej liečby statín + fibrát viac ako len z monoterapie. Nedávno publikované výsledky štúdie ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) nedokázali významný účinok prídania fenofibrátu k statínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu na zníženie KV príhod. **Kombinácia fenofibrátu a simvastatínu neredukovala významnejšie riziko fatálnych KV príhod, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievej mozgovej príhody v porovnaní len so samotným simvastatínom [39]. Preto tieto výsledky nepodporujú rutinné využívanie kombinovanej terapie fenofibrát + statín v redukcii KV rizika u väčšiny vysoko rizikových pacientov s diabetes mellitus 2. typu.** Sú však indikované v podskupine pacientov s prítomnou aterogénnou dyslipidémiou.

Zníženie KV príhod o 31 % bolo dokázané u predem definovanej podskupiny s TG $\geq 2,3$ mmol/l + HDL-C $\leq 0,1$ mmol/l. Preto pridanie fibrátu k statínu na základe doterajších štúdií môže mať benefit u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s aterogennou dyslipidémiou, ktorá pretrváva aj napriek statínovej liečbe.

Kombinovaná liečba (statín + živice, statín + ezetimib) i agresívna monoterapia vysokými dávkami statínov sú používané v liečbe rizikových pacientov s vysokými hodnotami LDL-C. Na druhej strane však zostanú niektoré parametre neovplyvnené (alebo budú ovplyvnené nedostatočne), aj keď vieme, že v štúdiách ARBITER 2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) alebo VA-HIT (The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) viedlo ich úspešné ovplyvnenie k ďalšiemu prínosu „nad rámec LDL-C“ [15,40]. Kombinácia statín + fibrát má teda svoju budúcnosť predovšetkým pre komplexnejšie ovplyvnenie lipidového spektra. Dôvody pre možnú kombinovanú hypolipidemickú liečbu uvádzame v tab. 2.

K ovplyvneniu reziduálneho rizika u pacientov s aterogennou dyslipoproteinémiou je potrebný komplexný prístup. Po zahájení systematickej a odborne vedenej intervencie životného štýlu by mala nasledovať farmakologic-

ká liečba k dosiahnutiu cieľovej hodnoty LDL-C, ktorý je základným a primárnym cieľom liečby dyslipoproteinemií (DLP). Potom by mala nasledovať snaha ovplyvniť aterogennou dyslipoproteinémiu (zvýšené triacylglyceroly a nízky HDL-C). Svoje miesto v primárnej prevencii u pacientov s hraničným LDL-C a v sekundárnej prevencii u pacientov s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus majú aj hodnotenie apo B, apo B/apo A1 ako pravdepodobné, resp. nepriame ukazovatele aterogenity.

Dnes však máme jasné dôkazy z početných štúdií, že aj významná redukcia LDL-C, krvného tlaku a glykémii neodstráni úplne reziduálne KV riziko. Preto nevyhnutne potrebujeme nové diagnosticko-liečebné stratégie zamerané na aterogennou dyslipoproteinémiu u miliónov pacientov s diabetes mellitus a metabolickým syndrómom.

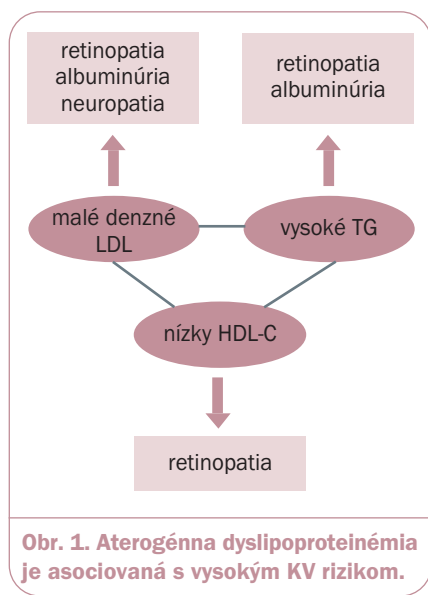
ZÁVER

Terapia DLP kombináciou dvoch alebo viacerých hypolipidemík predstavuje moderný smer v liečbe porúch tukového metabolizmu a je nevyhnutná k jeho normalizácii a k redukcii reziduálneho vaskulárneho rizika. Základným stavebným kameňom väčšiny kombinácií budú v súčasnosti statíny. Fibráty môžu k zavedenej liečbe statínmi priniesť ďalší aditívny účinok, preto pre kombinovanú liečbu statínom a fibrátom teda dôvody sú. Bezpečnosť a efektivitu kombinácie statínu a fibrátu popísali štúdie SAFARI (Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia) či FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), kde však nevhodný výber pacientov (pacienti s prakticky normálnymi hodnotami HDL-C a TG) spôsobil štatisticky nevýznamný efekt fenofibrátu na celkový počet kardiovaskulárnych príhod, čo potvrdila subanalýza nedávno publikovaná [41]. V štúdi FIELD bolo zistené zníženie kardiovaskulárneho rizika o 27 %. Profesor Jean-Charles Fruchart, prezident nezávislej akademickej nadácie Residual Risk Reduction Initiative (R3i), povedal: „V posledných

dvoch rokoch sa R3i sústredila na hypotézu, že reziduálne kardiovaskulárne riziko u pacientov liečených statínom je spojené s prítomnosťou aterogénnej dyslipoproteinémie.“ [36]. Tento rok očakávaná štúdia ACCORD Lipid potvrdzuje ako túto hypotézu, tak aj prínos kombinovanej liečby – pridanie fenofibrátu ku statínu pre redukciiu tohto vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika. Prínos pridania fenofibrátu však bol preukázaný len u vopred definovanej skupiny diabetikov 2. typu s aterogennou dyslipoproteinémiou, nie v celom súbore diabetikov zaradených do štúdie. Práve prebiehajúce štúdie AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/High triglycerides and Impact on Global Health outcomes) a HPS-THRIVE (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) poskytnú ďalšie dôležité informácie pre odporúčanie kombinovanej hypolipidemickej liečby v redukcii reziduálneho KV rizika.

Literatúra

1. Grundy SM, Becker D, Luther TC et al. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3145-3421.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-1278.
3. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556-1565.
4. Vaverková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): 181-197.
5. Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an update review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002; 62(13): 1909-1944.
6. Doležal T. Nová léková forma fenofibrátu Lipantihyl Supra. *Inter Med* 2001; 10: 473-476.
7. Soška V. Jaderné receptory PPAR α . *Vnitř Lék* 2006; 46(6): 628-631.



8. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995; 96(2): 741-750.
9. Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H et al. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators. *J Biol Chem* 2003; 278(20): 17982-17985.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. FIELD study investigators. 2005. Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9752 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1849-1861.
11. Sasaki J, Yamamoto K, Ageta M. Effects of fenofibrate on high density lipoprotein particle size in patients with hyperlipidaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, crossover study. *Clin Ther* 2002; 24(10): 1614-1626.
12. Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic actions in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171(1): 1-13.
13. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317(20): 1237-1245.
14. Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B et al. Effects of fenofibrate therapy on paraoxonase status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis* 2008; 196(1): 122-128.
15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of CAD in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(6): 410-418.
16. Steiner G. Fibrates and coronary risk reduction. *Atherosclerosis* 2005; 182(2): 199-207.
17. Schonfeld G. The effects of fibrates on lipoproteins and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; 111(2): 161-174.
18. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS et al. Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem* 2005; 12(17): 1931-1945.
19. Rosenson RS, Wolf DA, Huskin AL et al. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinaemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30(8): 1945-1951.
20. Gami AS, Montori VM, Erwin PJ et al. Systematic review of lipid lowering for primary prevention of coronary heart disease in diabetes. *BMJ* 2003; 326(7388): 528-529.
21. Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y et al. Fenofibrate effectively reduces remnants, and small dense LDL, and increases HDL particles number in hypertriglyceridaemia men - a nuclear magnetic resonance study. *J Atheroscler Thromb* 2004; 5: 278-285.
22. Ooi TC, Cousins M, Ooi DS et al. Effects of fibrates on postprandial remnant like particles in patients with combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2004; 175(2): 375-382.
23. Fábryová L. Manažment aterogénnej dyslipidémie pri metabolickom syndróme. *Via Practica* 2007; S4: 13-18.
24. Soška V. Lipoproteiny. In: Soška V (ed). *Poruchy metabolizmu lipidu*. Praha: Grada Publishing 2001: 21-29.
25. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten country panel. *J Intern Med* 2006; 259(3): 247-258.
26. Vaverková H, Karásek D, Novotný D et al. Apolipoprotein B versus LDL-cholesterol: Association with other risk factors for atherosclerosis. *Clin Biochem* 2009; 42(12): 1246-1251.
27. Brunzell JD. Increased ApoB in small dense LDL particles predicts premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3): 474-475.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART STUDY): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-952.
29. Guérin M, Bruckert E, Dolphin PJ et al. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalises the atherogenic dense LDL profile in combined hyperlipidaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(6): 763-772.
30. Frost RJ, Otto C, Geiss HC et al. Effect of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorrheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol* 2001; 87(1): 44-48.
31. Hiukka A, Leinonen E, Jauhiainen M et al. Long-term effects of fenofibrate on VLDL and HDL sub-species in participants with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; 50(10): 2067-2075.
32. Griffin B, Caslake M, Gaw A et al. The effect of hypolipidaemic drugs on subfractions of plasma low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1990; 85: 93.
33. Feher MD, Caslake M, Foxton J et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(6): 395-399.
34. Rosenson RS, Huskin AL, Wolff DA et al. Fenofibrate reduces fasting and postprandial inflammatory responses among hypertriglyceridaemia patients with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 198(2): 381-388.
35. Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2008; 155(3): 499e9-499e16.
36. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(4): 319-335.
37. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-1435.
38. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95(4): 462-468.
39. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563-1574.
40. Taylor AJ, Sullenberg LE, Lee HJ et al. Arterial biology for the ARBITER 2, a double-blind, placebo controlled study of extended release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110(23): 3512-3517.
41. Scott R, O'Brien R, Fulcher G 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 (FIELD study). *Diabetes Care* 2009; 32(3): 493-498.
42. Nilsson PM. Accord and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1628-1630.

MUDr. Marek Kučera
doc. MUDr. Stanislav Oravec, CSc.
MUDr. Ivan Očadlík
MUDr. Mgr. Zuzana Lovášová
MUDr. Matej Bendžala

II. Interná klinika LF UK
a FNSP Bratislava
marekucera@gmail.com