

Miesto kombinovanej hypolipidemickej liečby – statín a fibrát

A. Dukát, M. Wawruch, L. Mistríková, D. Baláž

Súhrn

V hypolipidemickej liečbe v poslednom desaťročí statíny predstavujú základný kameň, nakoľko majú jednoznačné výsledky v medicíne dôkazov. Liečba statínmi nedokázala ale významnejšie znížiť reziduálne kardiovaskulárne riziko. Hoci dokázu najvýznamnejšie znižovať hladiny LDL-cholesterolu, ich vplyv predovšetkým na hladiny HDL-cholesterolu a čiastočne aj triacylglycerolov je iba mierny. Liečba fibrátom opačne, uvedené parametre ovplyvňujú najvýznamnejšie z ostatných dostupných farmák. Obe liečivá majú dokázané aj viaceré nelipidové účinky (pleiotropne pôsobenie), a teda celkom logicky ich súčasné podávanie u pacienta s vysokým príspeviteľným kardiovaskulárnym rizikom prináša aditívny benefit. Uvedené je napokon aj zakotvené v posledných odporúčaní Európskej kardiologickej a Európskej aterosklerotickej spoločnosti. Z tohto dôvodu sa od kombinovanej hypolipidemickej liečby očakáva v budúcnosti významnejšie zníženie nateraz vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika i pri intenzifikovanej liečbe statínmi v monoterapii.

Kľúčové slová

hyperlipoproteinémie – fibráty – liečba

Summary

The role of combined lipid-lowering therapy – a statin and a fibrate. Available evidence clearly supports statins as a cornerstone of lipid-lowering therapy, the position they have retained throughout the last decade. However, statin therapy does not provide significant reduction in residual cardiovascular risk. Even though statins are able to significantly reduce LDL cholesterol levels, they have just a mild effect on HDL cholesterol and partly also on triacylglycerol levels. On the other hand, among other available agents, fibrates have the most significant effect on these parameters. In addition, both drug groups have confirmed effects on some non-lipid parameters (pleiotropic effect) and thus, logically, their concomitant administration in patients with high cardiovascular risk provides added value. This is now also embedded in the most recent guidelines by the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society. In the future, combined lipid lowering therapy is expected to significantly reduce the presently high residual cardiovascular risk associated with statin monotherapy, including the intensified approach.

Keywords

hyperlipidaemia – fibrates – treatment

ÚVOD

Potenciálny význam kombinovanej hypolipidemickej liečby sa predpokladal už viacero rokov, avšak chýbali k nemu podstatné dôvody. Tie sa vyjasnili iba v poslednom desaťročí.

Dnes sme už svedkami aj ich zakotvenia v tohoročných posledných odporúčaní Európskej kardiologickej a Európskej aterosklerotickej spoločnosti [1]. Aké sú dôvody pre ich použitie?

Liečba statínmi dokázala významne znížiť kardiovaskulárne veľké príhody ako v sekundárnej, tak i v primárnej kardiovaskulárnej prevencii. Avšak až tri štvrtiny napriek liečbe statínmi zomrie na závažnú kardiovaskulárnu príhodu. Tento problém súčasnosti bol nazvaný reziduálnym makrovaskulárnym kardiovaskulárnym rizikom [2]. Z tohto dôvodu

v súčasnosti dochádza ku renesancii používania fibrátov v klinickej farmakoterapii. Preto sa v súčasnosti pozornosť stále viac obracia na celkom nové možnosti v liečbe, hlavne na kombinovanú hypolipidemicкую liečbu, predovšetkým na kombináciu statínu a fibrátu. Je to indikácia najmä pre pacientov s nízkymi hladinami HDL-cholesterolu a vysokými hladinami triacylglycerolov (teda pri aterogénnej dyslipidémii) [3]. Epidemický nárast obezity (zvlášť viscerálneho typu) a nárast metabolického syndrómu vo všetkých populáciách sveta a Slovensko nevyvímajúc, vedie svojimi následkami ku veľmi vysokej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite. Tento nepriaznivý trend sa nedarí u nás dlhodobo ovplyvniť (pre nezáujem tejto spoločnosti realizovať dlhodobý a efek-

tívny program kardiovaskulárnej a onkologickej prevencie).

MIESTO FIBRÁTOV V KLINICKEJ FARMAKOTERAPII

O vplyve liečby statínmi je dostatočne písané i v prácach v tomto čísle časopisu. Preto si pripomeňme miesto fibrátov v klinickej farmakoterapii pacientov s vysokým príspeviteľným kardiovaskulárnym rizikom. Fibráty predstavujú svoje možnosti pri znižovaní vysokých hladín triacylglycerolov, ďalej pri zvyšovaní nízkych hladín HDL-cholesterolu a okrem toho menia subfrakcie LDL-cholesterolu k ich kvalitatívnym posunom smerom k väčším časticiam.

Tieto sú menej aterogénne (fibráty významne znižujú najmä tzv. malé denzné LDL častice) [4]. V klinickej praxi sa

najčastejšie používa fenofibrát. Je zároveň aj jediný fibrát, ktorý schválila FDA do kombinácii ku liečbe so statínmi. Fenofibrát má viaceré lipidové i nelipidové účinky, ktoré je možné využiť pri kombinovanej liečbe so statínom [5]. Ku zníženiu triacylglycerolov pri liečbe fibrátmi dochádza pre inhibíciu ich syntézy, ale aj pre zníženie ich clearance. Fenofibrát stimuluje beta-oxidáciu mastných kyselín, zvyšuje aktivitu lipoproteínovej lipázy, znižuje expresiu apolipoproteínov C-II a C-III cestou PPAR α aktivácie [5,6]. Kľúčovými pre metabolizmus triacylglycerolov sú apolipoproteíny C II a C III. Fenofibrát ďalej stimuluje syntézu apolipoproteínov A-I a A-II, ktoré sú hlavnými apolipoproteínmi HDL-cholesterolu. Najviac pri liečbe modifikuje kvalitu HDL-cholesterolu – dochádza ku vzostupu najprotektívnejších častíc [7]. Liečbou sa nielen zvýši hladina HDL-cholesterolu, ale mení sa aj jeho kvalita tým, že sa zvyšuje počet malých častíc HDL-cholesterolu [8]. Tieto sú opakom malých denzných LDL častíc, teda hore uvedené sú najprotektívnejšie pred rozvojom aterosklerózy. Fenofibrát zvyšuje reverzný transport cholesterolu a znižuje aktivitu CETP (Cholesteryl Ester Transfer Proteínu) [9].

Mechanizmus účinkov fibrátov je z veľkej miery už objasnený [10,11]. Je sprostredkovaný PPAR (peroxizómovými proliferátormi aktivovanými jadrovými receptormi) [12,13]. Tieto sú nukleárne transkripčné faktory, ktoré regulujú lipidový a lipoproteínový metabolizmus a homeostázu glukózy, proliferáciu buniek, ich diferenciáciu a apoptózu. Tkanivo obsahuje tri typy PPAR. PPAR α sa nachádzajú v cievnej stene (endotelových a bunkách hladkého svalstva), v pečeni, v srdci a obličkách. Tu ovplyvňujú degradáciu mastných kyselín (betaoxidáciou). PPAR γ sa nachádzajú v tukovom tkanive, čreve a cievnej stene (v bunkách endotelu a makrofágoch). Tu zasa ovplyvňujú diferenciáciu adipocytov a nahromadenie tukov. PPAR δ sa nachádzajú taktiež v rôznych tkanivách v organizme. PPAR α je transkripčný faktor, bielkovina v jadre

buniek, obsahujúci viaceré súčasti: napr. ligandy viažuca doména (väzobné miesto pre fibráty, DNA doména (pre promótor rôznych génov)). Mechanizmus účinku prebieha v dvoch fázach. Najprv prirodzené ligandy, deriváty mastných kyselín či syntetické ligandy (ako je fibrát) aktivujú PPAR α . Aktivované PPAR α heterodimerizuje s ďalším transkripčným faktorom RXR – retinoidným receptorom X. V druhej fáze potom komplex PPAR α -RXR rozpozná viaceré gény, naviaže sa na PPRE (nazvaný Peroxisome Proliferator Response Element). Cez DNA väzbovú doménu následne ovplyvňuje prepis – transkripciu cieľových génov. Tie cez PPAR α regulujú gény viacerých faktorov, ktoré sa zúčastňujú na metabolizme lipidov a lipoproteínov. Zvyšujú produkciu LPL (lipoproteínovej lipázy), čím dochádza k lipolyze na triacylglycerole bohatých lipoproteínov a ku vyššej oxidácii mastných kyselín. K ich zníženej koncentrácii vedie aj inhibícia apo C-III (apolipoproteínu C-III). Ďalším vplyvom liečby sú aj zmeny v štruktúre a veľkosti VLDL častíc. Pre pokles apo C-III sa znižuje aj obsah triacylglycerolov v časticiach VLDL. Dochádza ku tvorbe menších častíc VLDL a menšej interakcii s CETP. Následne sa tvoria väčšie LDL partikuly, ktoré sú lepšie rozoznávané LDL receptormi. Ku zníženiu hladín triacylglycerolov vedie aj expresia apolipoproteínu A-V, ktorá je tiež sprostredkovaná liečbou fibrátom cez aktiváciu PPAR α [6,12]. Aktivácia PPAR α reguluje expresiu podstatných faktorov pre metabolizmus HDL partikul: expresiu génov apo A-I, apo A-II, pre LPL, SR-BI receptora a ABCA-I transportéra. Stimuláciou expresie génov apo A-I a apo A-II dochádza ku zvýšeniu syntézy apo A-I a apo A-II a vyššej tvorbe HDL častíc. Stimuláciou expresie génov pre ABCA-I transportér, ktorý má za úlohu eflux cholesterolu cez CERP (tzv. cholesterol efflux regulatory protein), a SR-BI receptor, ktorý má zasa za úlohu vychytávať a katabolizovať HDL častice, dochádza ku zvýšeniu mechanizmu reverzného transportu cholesterolu [6,13]. Súhrnne teda dochádza ku

zníženiu hladín triacylglycerolov v priemere o 25 – 50 % (dochádza ku skráteniu trvania postprandiálnej lipémie), zvýšeniu hladín HDL-cholesterolu v priemere o 15 – 25 %, poklesu frakcií VLDL a LDL, kde však dochádza ku posunu v znížení hladín aterogénnych malých denzných LDL partikul (v závislosti na druhu použitého fibrátu o 5 – 20 %, kde najvyšší efekt má práve fenofibrát). Popisovaný je i vplyv na zníženie hladín LP(a) (spojovací článok medzi procesom aterosklerózy a trombózy). Spektrum účinkov bude závisieť od zákona východiskovej hodnoty (teda východiskových hodnôt lipidov séra) a typu dyslipoproteinémie.

Iba pred niekoľkými týždňami sa ukázal nový a ďalší významný účinok liečby fibrátom, jeho vplyv na plazmatické Lp-PLA2 (lipoproteínom asociovaná fosfolipáza A2). Jej zvýšené hladiny asociujú so zápalom, aterosklerózou a závažnými cievnymi príhodami. Je tiež markerom aktivácie endotelu a adhezívnych molekúl (VCAM-1). Práve liečba fenofibrátom v závislosti na spomenutom zákone východiskových hodnôt, znižuje hladiny Lp-PLA2 (o 35,3 %) a hladiny VCAM-1 (o 7,74 %) už po 3-týždňovej liečbe fenofibrátom v dávke 160 mg. Preukázala to štúdia Genetics of Lipid lowering Drugs and Diet Network study [14]. V skupine pacientov s hypertriglyceridémiou sa otvára teda nová indikácia u tých pacientov, ktorí majú zvýšené ukazovatele spomenutých biomarkerov (pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom pri koncentráciách Lp-PLA2 nad 200 ng/ml). (Je to teda určitá paralela s rizikom, na ktoré poukazuje napr. zvýšená hladina hsCRP v kontexte statínovej liečby.)

Významné sú aj nelipidové vlastnosti liečby fenofibrátom [15]. Liečbou fibrátmi sa znižuje hladina fibrinogénu, aktivita PAI (inhibítora plazminogénového aktívátora), čím sa výhodne ovplyvňuje agregácia trombocytov a zlepšuje sa funkcia endotelu. Pri liečbe fenofibrátom dochádza ku zníženiu hsCRP (C-reaktívneho proteínu), meraného vysoko senzitivnou metódou, ďalej IL-6

(interleukínu 6), ako aj doštičky aktivujúceho faktora acetylohydrolázy, ktorú možno považovať za novší ukazovateľ zápalu. Veľmi užitočnou vlastnosťou fenofibrátu je i jeho dokázaný urikozurický efekt. Pri liečbe dochádza k poklesu zvýšených hladín alkalickej fosfatázy a gama-glutamyltransferázy, čo je výhodné pri liečbe nealkoholovej steatózy pečene, ako je rozobrané v inom článku v tomto čísle časopisu.

Okrem zníženia fibrinogénu vedie liečba fibrátom aj ku zníženiu faktora VII a B2-antiplazmínu. Zlepší tým fibrinolytickú aktivitu séra a inhibíciu PDGF (doštičkového rastového faktora) znižuje viskozitu krvi [15,16]. Súhrne teda pri liečbe fibrátom dochádza k ovplyvneniu inzulínovej senzitivity, vplyvu na progresiu inzulínovej rezistencie, antitrombotických, antioxidantných a protizápalových účinkov, čo sa prejaví za zlepšenia funkcie endotelu [15,16].

V každodennej klinickej praxi je teda monoterapia fibrátom indikovaná ako liek prvej voľby u pacientov s hypertriacylglycerolémiou, či s normálnymi, alebo mierne zvýšenými hladinami LDL-cholesterolu. Indikáciou je prítomnosť aterogénnej dyslipidémie (u pacientov s metabolickým syndrómom či diabetes mellitus 2. typu) [17]. Práve u týchto pacientov sa dokázal významný vplyv liečby fibrátom na mikrovaskulárne komplikácie diabetu. Pri pacientoch s prítomným vysokým pripočítateľným kardiovaskulárnym rizikom s kombinovanou dyslipidémiou má svoje miesto kombinovaná hypolipidemická liečba (napr. statín + fibrát) [18]. Bezpečnosť liečby bola už preukázaná v medicíne dôkazov (napr. štúdie FIELD, SAFARI, či posledná štúdia ACCORD) [19–22]. Fixné kombinácie statínu a fibrátu sa ďalej testujú v klinických štúdiách (napr. simvastatín + fenofibrát, rosuvastatín + fenofibrát).

KOMBINOVANÁ LIEČBA STATÍNOM A FIBRÁTOM

Už viacero rokov sa uznávala potenciálna výhoda kombinovanej hypolipidemickéj liečby [3]. Teda rovnako, ako pre-

bieha už dnešná liečba antihypertenzií úplne štandardne – v zmysle medzinárodných i národných odporúčaní. Využíva sa aditívny efekt liečiv, je možné použiť nižšie dávky liečiv, a teda i vyhnúť sa možným vedľajším nežiaducim účinkom liečby statínov [23]. Žiaľ liečba vysokými dávkami statínov zhoršuje metabolizmus glycidov a má preto diabetogénny potenciál [24–26], bola pozorovaná pri liečbe vysokými dávkami atorvastatínu (80 mg) a rosuvastatínu (40 mg). Liečba statínmi, dokonca i v nižších dávkach, predstavuje síce efektívny spôsob zníženia LDL-cholesterolu, statíny však majú pomerne malý efekt na HDL-cholesterol, maximálny nárast hladín predstavuje od 5 – 15 %, avšak niektoré (napr. atorvastatín) tieto hladiny významne vôbec neovplyvňujú. U triacylglycerolov tento pokles predstavuje tiež iba 7 – 30 % [22,27]. Fenofibrát má minimálny efekt na LDL-cholesterol, ale zvyšuje HDL-cholesterol o 10 – 50 % a vedie ku zníženiu triacylglycerolov o 20 – 50 % v závislosti od hodnôt pred liečbou. Kombinácia fenofibrátu so statínmi sa ukázala ako bezpečná a efektívna vo viacerých krátkodobých štúdiách a potvrdila adíciu ich hypolipidemických účinkov. Okrem toho sa vo viacerých štúdiách potvrdila zmena pomeru častíc LDL-cholesterolu v prospech väčších oproti malým denzným LDL časticiam, teda došlo k pozitívnemu ovplyvneniu tak kvantity, ako aj kvality LDL-cholesterolu [27]. Tieto výsledky našli už svoju oporu v tohoročných najnovších odporúčaní [1]. V nich sa uvádza, že na základe viacerých štúdií sa ukázalo, že z fibrátov má fenofibrát najmenší myopatický potenciál, a preto je možné tento používať na liečbu so statínom na dosiahnutie cieľových hladín lipidov u pacientov s kombinovanou hyperlipoproteinémiou, predovšetkým u pacientov s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus 2. typu. Pri liečbe je potrebné myslieť na liečivá, ktoré sa metabolizujú cez cytochróm P450. Fibrát je vhodné zobrať skôr ráno a statín na večer, aby

sa minimalizovali vrcholové koncentrácie uvedených liekov. Je jednoznačne postulovaná nevhodnosť gemfibrozilu do kombinovanej liečby so statínom. V odporúčaníach sa pripomína štúdia ACCORD, ktorá potvrdila vplyv liečby pridaním fibrátu, kde priniesla konzistentné výsledky, ako i predchádzajúce štúdie (v tomto časopise už prezentované) HHS, BIP a FIELD v podskupine pacientov s diabetes mellitus 2. typu s prítomným znakom dyslipidémie vysoké triacylglyceroly/nízky HDL-cholesterol. Len na pripomenutie: minulý rok publikovaná štúdia ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Study) mala za cieľ zistiť, či pridanie 160 mg fenofibrátu ku simvastatínu 20 – 40 mg denne zníži výskyt kardiovaskulárných príhod u diabetikov 2. typu oproti placebo [24,28]. Výsledok bol štatisticky nesignifikantný, ale podobne, ako po publikovaní štúdie FIELD sa objavili početné úvahy o nie ideálnej selekcii študovanej populácie. V celom súbore diabetikov zaradených do štúdie totiž pacienti s aterogénnou (diabetickou) dyslipidémiou predstavovali títo len 17 % z celkového počtu pacientov. Pri subpopulačnej analýze spomínaných pacientov (celkom 941 účastníkov štúdie, s hladinou triacylglycerolov $\geq 2,30$ mmol/l a hladinou HDL-cholesterolu $\leq 0,90$ mmol/l) bolo pozorované zníženie relatívneho rizika až o 31 % (výskyt kardiovaskulárných príhod vo fenofibrátovej skupine 12,4 % a v placebovej skupine až 17,3 %). V roku 2009 robená subanalýza FIELD (viac než 3 000 osôb) preukázala 27% zníženie celkového počtu KV príhod u pacientov s metabolickým syndrómom a s typickou aterogénnou dyslipidémiou [29]. Teda štúdia ACCORD, podobne ako štúdia FIELD potvrdila, že najväčší prínos z liečby fenofibrátom majú pacienti s aterogénnou dyslipidémiou [30]. Žiaľ, v našich v slovenských podmienkach sa táto liečba často nepoužíva, hoci sú publikované dôkazy aj o dodatočnom benefite v prevencii mikrovaskulárných komplikácií u diabetikov, vrátane podskupiny pacientov

s diabetickou retinopatiou [31]. A u väčšiny pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom napriek liečbe statínom pretrváva stále vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. Bez kombinovanej hypolipidemickej liečby nie je možné toto riziko významne znížiť. Mnohí pacienti, hlavne s aterogénnou dyslipidémiou, by mohli už dnes na základe medicíny dôkazov profitovať práve z kombinovanej liečby statínom s fenofibrátom [32,33]. V súčasnosti v medicíne dôkazov má táto kombinácia triedu Ila a stupeň C(1).

Literatúra

- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769–1818.
- Dukát A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008; 17(6): 229–233.
- Dukát A, Fábryová Ľ. Možné prístupy na zníženie reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. *Cardiol* 2010; 19: 482–487.
- Češka R. Cholesterol a ateroskleróza: liečba hyperlipidemií. Praha: Maxdorf 1999.
- Fábryová Ľ. Manažment aterogénnej dyslipidémie pri metabolickom syndróme. *Via Pract* 2007; 4 (Suppl 4): 13–18.
- Fábryová Ľ. Úloha fibrátov v statínovom svete. *Via Pract* 2009; 6(11): 9–12.
- Hamilton-Craig IR. Managing residual risk in patients receiving statin therapy. *Med J Aust* 2010; 192(7): 366–367.
- Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS et al. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 525–539.
- Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(10): 1881–1888.
- Fruchart JC. Are nuclear factors the ultimate targets of drug affecting lipid metabolism? *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(5): 353–354.
- Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation and high-density lipoprotein metabolism. *Am J Cardiol* 2001; 88(12A): 24N–29N.
- Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA et al. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med* 1987; 83(5B): 50–59.
- 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: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 493–498.
- Tsai AK, Steffen BT, Ordovas JM et al. Short-term fenofibrate treatment reduces elevated plasma Lp-PLA2 mass and sVCAM-1 levels in a subcohort of hypertriglyceridemic GOLDN participants. *Transl Res* 2011; 158(2): 99–105.
- Koh KK, Han SH, Quon MJ et al. Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1419–1424.
- Okopień B, Krysiak R, Herman Z. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1770–1778.
- 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: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 493–498.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574.
- Fazio S. More clinical lessons from the FIELD study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23(3): 235–241.
- Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95(4): 462–468.
- Buse JB, Bigger JT, Byington RP et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 21i–33i.
- 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.
- Preiss D. Intensive-dose statin therapy may increase diabetes risk. *Drugs Topics E-news* 2011.
- Thongtang N, Ai M, Otokoza S et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am J Cardiol* 2011; 107(3): 387–392.
- Anagnostis P, Selalmatzidou D, Polyzos SA et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomised open-label study. *Int J Clin Pract* 2011; 65(6): 679–683.
- Pramfalk C, Parini P, Gustafsson U et al. Effects of high-dose statin on the human hepatic expression of genes involved in carbohydrate and triglyceride metabolism. *J Intern Med* 2011; 269(3): 333–339.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267–1278.
- Bloomfield HE. The role of fibrates in a statin world. *Arch Intern Med* 2006; 166(7): 715–716.
- Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. FIELD study investigators. Effects 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(9677): 1780–1788.
- Rosenson RS. Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(10): 1319–1330.
- Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 233–244.
- Pella D, Vargová V, Fedačko J et al. Statíny – majú miesto v kardiovaskulárnej prevencii? *Ambul Terap* 2007; 5: 100–105.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32(11): 1345–1361.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC¹
MUDr. Martin Wawruch²
MUDr. Lucia Mistríková³
MUDr. Dávid Baláž¹

¹II. Interná klinika LF UK a UN Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK v Bratislave

³VÚSCH, a.s., Košice
andrej.dukat@sm.unb.sk