

# Ryzyko sercowo-naczyniowe związane z nieprawidłowym metabolizmem lipoprotein osocza u chorych na cukrzycę

Cardiovascular risk associated with abnormal metabolism of plasma lipoproteins in patients with diabetes mellitus

Paweł Burchardt<sup>1</sup>, Agnieszka Zawada<sup>2</sup>, Bogna Wierusz-Wysocka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

<sup>2</sup>II Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

## WSTĘP

Cukrzyca jest zaburzeniem metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek spowodowanym niedoborem lub nieprawidłowym działaniem insuliny [1]. Niedobór insuliny czy rozwijająca się insulinooporność prowadzą po wielu latach do mikro-, makroangiopatii, neuropatii, nefropatii i retinopatii. Na podłożu molekularnym tłumaczy się to aktywacją szlaku polioloowego, przewlekłą glikozylacją białek lub zwiększonym stresem oksydacyjnym. Makro- i mikroangiopatia są następstwem zaburzenia homeostazy naczyniowej, m.in. przez zaburzenia metabolizmu lipoprotein osocza.

## ZABURZENIA METABOLIZMU LIPOPROTEIN OSOCZA W CUKRZYCY

Zaburzenia metabolizmu lipoprotein osocza w cukrzycy mają charakter jakościowy i ilościowy. W cukrzycy typu 1 przeważają zmiany stosunku i rodzaju transportowanych frakcji lipidowych, wynikające z antagonistycznego oddziaływania insuliny na układ enzymów i innych białek funkcjonalnych, regulujących przemiany lipoprotein. W cukrzycy typu 2 wywołanej insulinoopornością, dodatkowym elementem wpływającym na metabolizm lipidów jest nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa trzewna będąca źródłem substratów dla syntezy endogennych lipoprotein. Zaburzenie metabolizmu lipidów, niezależnie od etiologii cukrzycy, objawia się ogólnoustrojowym zwiększeniem frakcji triglicerydów (TG), ponieważ występują poposiłkowa hiperchylomikronemia i wzrost syntezy w wątrobie lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) [2, 3]. Przyczyn zwiększonego endogennego powstawania VLDL jest kilka. Po pierwsze, wiąże się to z aktywacją lipogenezy *de novo* w hepatocytach [2, 4], co jest efektem zaburzeniem regulacji tego procesu. Dochodzi bo-

wiem do zaburzenia równowagi między pobudzaniem przez insulinę elementem odpowiedzi na sterole (SREBP) [5] a elementem odpowiedzi na glukozę (CHREB), którego aktywność wzrasta w insulinooporności [6]. Po drugie, niedobór insuliny sprzyja dostarczaniu w nadmiarze TG i wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) z tkanki tłuszczowej do hepatocytów, co jest efektem wymuszonej aktywności lipazy hormonowrażliwej i hamowaniem lipogenezy w tkance tłuszczowej [7]. Po trzecie, dochodzi do zniesienia hamującego wpływu insuliny na ekspresję mikrosomalnego białka transportującego (MTP) [8], fosfolipazy D oraz czynnika odpowiedzi na adenozyne (ARF-1), białek uczestniczących w biosyntezie VLDL [8]. Proteiny te uczestniczą kolejno we wbudowywaniu TG do apoproteiny B100 (apoB100) w pre-VLDL oraz jego konwersji w VLDL w siateczce śródplazmatycznej hepatocytów [8].

Zaburzenia lipidowe w stanach insulinooporności wiążą się także ze zmniejszoną aktywnością lipazy lipoproteinowej (LPL) [8]. Następstwem tego jest upośledzona hydroliza powstających poposiłkowo chylomikronów, który to efekt jest potęgowany przez ich współzawodnictwo z VLDL o wspólny układ enzymatyczny, LPL [8]. Prowadzi to do większej dostępności TG i WKT dla komórek wątrobowych, niezbędnych dla syntezy VLDL [7]. Ze względu na wyższe stężenie VLDL w stanach insulinooporności sumarycznie więcej jest także apoproteiny C III, hamującej LPL, oraz apoproteiny C I (apoC I). Obecność apoC I hamuje wychwytywanie cząsteczek lipoproteinowej przez receptory wątrobowe [9], co nasila efekt poposiłkowej hiperlipemii i wydłuża okres oczyszczania osocza z VLDL i chylomikronów.

Końcowym produktem degradacji VLDL i chylomikronów są remnanty. Zwiększona zawartość TG w remnantach

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Burchardt, I Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań, e-mail: pab2@tlen.pl

Praca wpłynęła: 21.06.2011 r. Zaakceptowana do druku: 17.08.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

VLDL (IDL) i remnantach chylomikronów (co ma miejsce w insulinooporności), pobudza lipazę wątrobową (HL), która hydrolizuje TG w tych cząsteczkach [8]. Dodatkowo TG remnantów mogą być przenoszone przy udziale białka CETP (białko przenoszące estry cholesterolu i TG) między lipoproteinami o pośredniej, niskiej i dużej gęstości (IDL, LDL i HDL) [8, 10]. W stanach insulinooporności CETP charakteryzuje się zwiększoną aktywnością i ekspresją, podobnie zresztą jak wspomniana HL. Z kolei LDL i IDL bogatsze w TG mają dłuższy okres półtrwania, w efekcie czego są dłużej dostępne dla HL. Sprzyja to przemianie LDL w małe gęste LDL (sd-LDL), najbardziej aterogenną frakcję lipoprotein [11].

Zwiększona ekspresja CETP oraz HL i zmniejszona ekspresja LPL u chorych na cukrzycę niekorzystnie wpływają również na frakcję HDL [8]. Po pierwsze, w wyniku zmniejszonej aktywności LPL ograniczeniu ulega w procesie degradacji VLDL i chylomikronów, ilość uwalnianego cholesterolu całkowitego, apoprotein i fosfolipidów, wykorzystywanych w procesie biosyntezy HDL. Po drugie, niedobór insuliny hamuje ekspresję przenośnika błonowego wiążącego ATP, który oddziałuje z apoA1 lipoproteiny HDL w procesie pochłaniania cholesterolu i fosfolipidów [8]. W efekcie ilość cholesterolu całkowitego w cząsteczce HDL jest mniejsza. Z kolei, hamowany przez niedobór insuliny enzym esteraza lecytyna:cholesterol nie zamienia cholesterolu w jego estry [8]. Dodatkowo w insulinooporności przy nadmiernej ekspresji CETP, zmniejszona pula cholesterolu w HDL będzie podlegała zwiększonej jego wymianie na TG pochodzące z VLDL. Bogata w TG cząsteczka HDL jest szybciej degradowana przez HL, czym tłumaczy się niższe stężenia tych lipoprotein u chorych na cukrzycę [8].

Podsumowując, wieloletnie zaburzenia metabolizmu glukozy prowadzą do syntezy nowych czynników transkrypcyjnych modyfikujących ekspresję wielu genów, w tym m.in.: LPL, CETP, mikrosomalnego białka transportującego czy HL. Dlatego też u chorych na cukrzycę typu 2 profil lipidowy charakteryzuje się wysokimi wartościami TG, podwyższonym stężeniem sd-LDL i gliko-LDL oraz niskim stężeniem HDL. U osób z cukrzycą typu 1 stężenie HDL może być prawidłowe lub nawet wysokie, co jest wynikiem dużo większego gromadzenia TG w tych cząsteczkach niż w innych zaburzeniach metabolizmu glukozy.

### ZABURZENIE HOMEOSTAZY NACZYNIOWEJ U OSÓB Z ZABURZENIAMI METABOLIZMU GLUKOZY

Kluczem do zrozumienia mechanizmu zaburzenia homeostazy naczyniowej u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest fakt, że nie tylko zmodyfikowane oksydacyjnie LDL, ale również inne lipoproteiny bogate w apoB100 [12] przenikają do warstwy podścieliskowej naczynia. Niezbędnym warunkiem dla tego procesu jest jednak oksydacyjna transformacja apoB100 [13, 14]. Dochodzi do niej poprzez

oddziaływanie apoB100 z aktywnymi aldehydami. Efektem końcowym tego procesu jest neutralizacja dodatnio naładowanych grup e-aminowych lizyny [15] w apoB100. Tak zmodyfikowane cząsteczki LDL są rozpoznawane przez receptory wymiatające komórki fagocytykujące [16] obecnych w ścianie naczyniowej. U osób z zaburzeniami metabolizmu glukozy proces oksydacji lipoprotein o niskiej gęstości przebiega intensywniej, a jego efekty pod postacią blaszki miażdżycowej występują dużo wcześniej niż w populacji ogólnej. Wiąże się to ze wzrostem syntezy wolnych rodników tlenowych, zwiększoną aktywacją lipooksygenazy i mieloperoksydazy oraz obecnością w osoczu wysokich stężeń glukozy o właściwościach redukcyjnych. To właśnie hiperglikemia powoduje dodatkową glikozylację LDL, a konkretnie apoB100 [17]. Tak zmodyfikowane lipoproteiny o niskiej gęstości (gliko-LDL) przestają być rozpoznawane przez swoiste receptory komórkowe (LDLR), wykazują natomiast powinowactwo do receptorów wymiatających na makrofagach, dla których ligandem jest także sd-LDL. Okazuje się również, że gliko-LDL z identyczną łatwością jak sd-LDL mogą inicjować migrację monocytów ze światła naczyń do przestrzeni podścieliskowej [17]. Ten niekorzystny efekt jest dodatkowo potęgowany przez glikozylację apoproteiny A1 w HDL [17]. Konsekwencją tego procesu jest z kolei upośledzenie zwrotnego transportu cholesterolu. Występująca zatem u chorych na cukrzycę zwiększona pula sd-LDL, uzupełniana przez gliko-LDL, podobnie jak jakościowe zmiany we frakcji HDL wydają się tłumaczyć zwiększoną częstość występowania zmian miażdżycowych u tych pacjentów.

### PRÓBY FARMAKOLOGICZNEJ REGULACJI METABOLIZMU LIPOPROTEIN I ICH SKUTECZNOŚĆ U OSÓB Z ZABURZENIAMI GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Zaburzenia lipidowe, niezależnie od typu cukrzycy, mają podobną postać [1]. Jednak ich leczenie jest niezwykle złożonym problemem klinicznym. Należy pamiętać, że przy prawidłowej kontroli glikemii większość zaburzeń ilościowych ulega korekcji, ale zaburzenia jakościowe, czyli zwiększona zawartość np. TG w VLDL czy LDL, są nieodwracalne. Jakościowe zmiany budzą szczególny niepokój klinicystów, ponieważ tak zmodyfikowane frakcje nie-HDL mogą szybciej ulegać oksydacyjnej transformacji w ścianie naczyniowej. Wydaje się więc, że obligatoryjnym u tych pacjentów postępowaniem powinno być zastosowanie preparatu statyny [1]. Potwierdzeniem tego może być fakt, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 w pierwotnej prewencji choroby niedokrwiennej serca w wieloośrodkowych badaniach klinicznych z simwastatyną (ASCOT-LLA i HPS) czy z atorwastatyną (CARDS) wykazano ponad 30-procentowy spadek występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (definiowanego jako ostre zespoły wieńcowe, rewaskularyzacja wieńcowa czy udar mózgu). Efekt ten był porównywalny we wszystkich wspo-

mnianych badaniach, chociaż osiągniany był w różnym okresie od zastosowania leczenia hipolipemizującego [18].

Mimo że mechanizm plejotropowego wpływu dużych dawek statyn nie jest do końca poznany, to ich zastosowanie może wywoływać regresję zmian miażdżycowych, zwłaszcza gdy stężenie lipoprotein o małej gęstości nie przekracza 70 mg/dl (JUPITER) [19].

W subpopulacjach pacjentów z cukrzycą typu 2 i/lub zespołem metabolicznym w badaniach GRACE, TNT czy Prove-IT wykazano, że statyny również w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca zmniejszały całkowitą śmiertelność, śmiertelność z powodów chorób serca, śmiertelność z powodów choroby wieńcowej czy udaru mózgu. Efekt ten był znacznie lepiej widoczny u pacjentów z cukrzycą typu 2 czy zespołem metabolicznym w porównaniu z osobami bez tych obciążeń i zależał od rodzaju oraz dawki stosowanej statyny [20]. Wykazano także, że u chorych na cukrzycę typu 1 statyny hamują skłonność do oksydacji LDL i VLDL [21]. Niemniej, ze względu na bardzo niewielką liczbę prób klinicznych z zastosowaniem statyn u osób z cukrzycą typu 1 eksperci zalecają u nich raczej ekstrapolowanie rezultatów badań przeprowadzanych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2.

Mechanizm działania statyn polega na redukcji stężenia VLDL i LDL poprzez: (a) wzrost katabolizmu LDL (wzrost wychwytu zwrotnego LDL przez jego swoisty receptor); (b) obniżenie endogennej syntezy cholesterolu przez hamowanie reduktazy HMG CoA; (c) hamowanie syntezy apoB100 [22]. Wydaje się jednak, że mimo stosowania preparatów statyn, pacjenci z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych charakteryzują się wyższymi stężeniami apoB100 w stosunku do cholesterolu całkowitego. Zmiany te zaobserwowano w badaniach własnych [23]. Efekt ten można tłumaczyć albo zmniejszeniem hamującego oddziaływania statyny na syntezę apoB100, albo też tendencją do zwiększonego powstawania sd-LDL u tych pacjentów.

Głównym problemem zaburzeń lipoproteinowych u chorych na cukrzycę nie jest hipercholesterolemia, ale aterogenna hiperlipidemia objawiająca się wysokimi stężeniami TG i niskimi HDL. Dlatego też nie dziwią u tych osób próby redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych z użyciem fibratów (DIAS, FIELD, VA-HIT) [1]. Mechanizm działania tych preparatów polega na zwiększeniu aktywności receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$ . Prowadzi to do zwiększenia lipolizy i degradacji cząstek bogatych w TG (aktywacja LPL) oraz zwiększenia syntezy apoproteiny AI i apoproteiny AII. Stosowanie fibratów przyczynia się także do wzrostu stężenia HDL oraz redukcji VLDL i LDL.

Duże nadzieje wiązano ze skojarzeniem terapii przy użyciu fibratów i statyny (FIELD, ACCORD). To podwójne leczenie miało nie tylko zredukować ilość, potencjalnie ulegających oksydacji, VLDL, ale również LDL. Istniały jednak uzasadnione obawy o ewentualne nasilenie ryzyka miopatii. Powikłanie to zależy od rodzaju stosowanych fibratów.

Gemfibrozil znacznie silniej niż fenofibrat czy bezafibrat współzawodniczy ze statynami o układ cytochromów P450 (CYP3C4, CYP2C9, CYP2C8) oraz o enzymy uczestniczące w procesie glukuronizacji [24]. Silne kompetencyjne hamowanie glukuronizacji statyn opóźnia ich metabolizm, zwiększając w ten sposób ryzyko rhabdmiolizy [24].

Mimo że osoby z wysokimi stężeniami TG i niskimi HDL odnosiły korzyści ze stosowania skojarzonej terapii fibratem i statyną, to zasadniczo obserwacje badanej populacji ACCORD nie potwierdzają wcześniejszych optymistycznych danych uzyskanych z wielu modeli zwierzęcych [25]. W komentarzach do badania sugerowano nawet, że droga do redukcji ryzyka rezydualnego nie powinna polegać na obniżaniu frakcji nie-HDL, a na zwiększaniu HDL. Przeczą temu jednak próby z selektywną blokadą fosfolipazy A związanej z lipoproteinami (LP-PLA<sub>2</sub>) zawierającymi właśnie apoB100 [26]. Enzym ten, co jest zjawiskiem pożądanym, hydrolizuje oksydowane fosfolipidy. Niestety, produktami tej reakcji są niezwykle aterogenne: ceramidy, lizofosfatydylocholina, inne polarne fosfolipidy (PAF-podobne) oraz oksydowane niezestryfikowane wolne kwasy tłuszczowe [26]. Hamowanie LP-PLA<sub>2</sub> wydaje się istotnie redukować ryzyko sercowo-naczyniowe, zwłaszcza u osób z zaburzeniem gospodarki lipoproteinowej w przebiegu insulinooporności [26]. Obserwuje się u nich bowiem zwiększony potencjał oksydacyjny i zwiększoną liczbę oksydowanych frakcji zawierających apoB100. Ponadto u chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 2, uzasadniona powinna być redukcja jelitowego wchłaniania cholesterolu, co mogłoby zapobiegać efektowi hiperlipemii poposiłkowej [1].

Po rozczarowujących wynikach badania ACCORD wydaje się, że alternatywą dedykowaną osobom z przewlekłą insulinoopornością mogłaby być celowana terapia polegająca na hamowaniu białka przenoszącego estry cholesterolu i TG między frakcjami lipoproteinowymi (CETP). Stosowany przez 24 tygodnie anacetrapid, wybiórczy antagonistą CETP, w połączeniu z simwastatyną w porównaniu z samą simwastatyną, podwyższał stężenie cholesterolu HDL o 138,1%. Zmieniał też wielkość cząsteczki HDL, wpływając jednocześnie na wzrost stężenia apoA1. Ponadto, schemat leczenia z anacetrapidem obniżał stężenie cholesterolu LDL o 39,8% i stężenie frakcji nie-HDL o 31,7% (DEFINE) [27]. Cytowane badanie nie jest jednak pierwszą próbą kliniczną z inhibitorami CETP. W ILUMINATE z torcetrapidem efekt hipolipemizujący był słabszy. Ponadto badacze zaobserwowali wiele działań niepożądanych polegających na wzroście ciśnienia skurczowego wywołanego zwiększeniem syntezy aldosteronu i zaburzeniami elektrolitowymi. Anacetrapid nie wpływał na układ renina-angiotensyna-aldosteron, dlatego podobnych efektów nie odnotowano [27].

Profil zmian lipidowych u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej skłania do stosowania terapii skupionej na wzroście stężenia frakcji HDL. Trwają liczne próby kli-

niczne z analogami apoA1 czy rekombinowanymi HDL [28, 29]. Wydaje się jednak, że terapia ta jest jeszcze mało poznana i w związku z tym budzi wiele wątpliwości.

W populacji ogólnej wzrasta liczba osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Niepokojący jest u tych osób wzrost zagrożeń sercowo-naczyniowych, potęgowany przez nieprawidłowy metabolizm lipoprotein osocza. Dlatego też na podstawie znajomości biochemicznych aspektów zaburzeń lipidowych u chorych na cukrzycę słusze jest poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych. Spośród przeprowadzonych badań klinicznych wiele wydaje się oferować terapię złożoną ze statyny i antagonisty CETP. Niemniej dotychczas nie przeprowadzono prób z zastosowaniem takiego modelu leczenia w populacji chorych na cukrzycę.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2375–2414.
- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 1225–1236.
- Adiels M, Taskinen MR, Borén J. Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep*, 2008; 8: 60–64.
- Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. *Obesity*, 2006; 14: 41S–49S.
- Ferré P, Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm Res*, 2007; 68: 72–82.
- Iizuka K, Horikawa Y. ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocr J*, 2008; 55: 617–624.
- Burchardt P, Wiktorowicz K, Goździcka-Józefiak A, Parucki R, Wysocki H. Disturbances in mitochondrial biosynthesis of acetyl-CoA and their role in the prevention of ischemic heart disease-review article. *Kardiol Pol*, 2008; 66: 1215–1220.
- Verges B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2005; 31: 429–439.
- Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lipid Res*, 1997; 38: 2173–2192.
- Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Matsuzawa Y. Molecular biology and pathophysiological aspects of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Biochim Biophys Acta*, 2000; 1529: 257–275.
- Zambon A, Bertocco S, Vitturi N, Polentarutti V, Vianello D, Crepaldi G. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins. *Biochem Soc Trans*, 2003; 31: 1070–1074.
- Alipour A, van Oostrom AJ, Izraeljan A et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 792–797.
- Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin Chimica Acta*, 2010; 411: 23–24, 1875–1882.
- Itabe H. Oxidative modification of LDL. Its pathological role in atherosclerosis. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2009; 37: 4–11.
- Mertens A, Hobvoet P. Oxidized and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J*, 2001; 15: 2073–2084.
- Adachi H, Tsujimoto M. Endothelial scavenger receptors. *Progress Lipid Res*, 2006; 45: 379–404.
- Younis NN, Soran H, Sharma R et al. Small-dense LDL and LDL glycation in metabolic syndrome and in statin-treated and non-statin-treated type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 2010; 7: 289–229.
- Arca M. Atorvastatin efficacy in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and/or metabolic syndrome. *Drugs*, 2007; 67 (suppl. 1): 43–54.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*, 2009; 373: 1175–1182.
- Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: the case for residual risk reduction after statin treatment. *Open Cardiovasc Med J*, 2011; 5: 24–34.
- Manuel-Y-Keenoy B, Van Campenhout C, Vertommen J, De Leeuw I. Effects of Atorvastatin on LDL sub-fractions and peroxidation in type 1 diabetic patients: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003; 19: 478–486.
- Bilz S, Wagner S, Schmitz M, Bedynek A, Keller U, Demant T. Effects of atorvastatin versus fenofibrate on apoB-100 and apoA-I kinetics in mixed hyperlipidemia. *J Lipid Res*, 2004; 45: 174–185.
- Burchardt P, Kubacki T, Żurawski J, Żuchowski B, Wysocki H. Differences in lipid parameters among statins treated patients, due to coronary arteriosclerosis — pilot study. *Eur J Lipid Science Technol*, DOI:10.1002/ejlt.201100260.
- Jacobson TA. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations. *Nat Rev Endocrinol*, 2009; 5: 507–518.
- The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 10.1056/NEJMoa1001282.
- Karakas M, Koenig W. Lp-PLA2 inhibition — the atherosclerosis panacea? *Pharmaceuticals*, 2010; 3: 1360–1373.
- Cannon CP, Shah S, Dansky HM et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2406–2415.
- Nicholls SJ, Gordon A, Johansson J et al. Efficacy and safety of a novel oral inducer of apolipoprotein A-I synthesis in statin-treated patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011; doi:10.1016/j.jacc.2010.11.015.
- Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*, 2005; 142: 95–104.