

PARAGH GYÖRGY DR.¹, MÁRK LÁSZLÓ DR.², REIBER ISTVÁN DR.³¹Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék; ²Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórház, Gyula; ³Fejér Megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár

A REZIDUÁLIS LIPIDRIZIKÓ KEZELÉSE AZ ACCORD-LIPID TANULMÁNY TÜKRÉBEN

A MAI LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSI GYAKORLATBAN AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CÉLÉRTÉKÉNEK ELÉRÉSE UTÁN TÖREKEDNI KELL A REZIDUÁLIS LIPIDKOCKÁZAT CSÖKKENTÉSÉRE IS, AZAZ A HDL-KOLESZTERIN ÉS A TRIGLICERIDSZINTEK OPTIMALIZÁLÁSÁRA. MIVEL ALACSONY HDL-KOLESZTERIN ÉS MAGAS TRIGLICERIDSZINT TIPIKUSAN A DIABÉTESZES DISZLIPIDÉMIÁBAN FORDUL ELŐ, A SZAKEMBEREK NAGY ÉRDEKLŐDÉSSSEL VÁRTÁK AZ 5518 CUKORBETEG 4,7 ÉVES KÖVETÉSÉVEL, SIMVASTATIN ÉS SIMVASTATIN+FENOFIBRÁT KOMBINÁCIÓS ADÁSÁVAL TÖRTÉNT ACCORD-LIPIDVIZSGÁLAT EREDMÉNYEIT. A PRIMER VÉGPONT (NEM HALÁLOS SZÍVINFARKTUS, NEM HALÁLOS STROKE ÉS HALÁLOS KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNY) 8%-OS CSÖKKENÉSE NEM VOLT SZIGNIFIKÁNS. UGYANAKKOR EGY ELŐRE MEGHATÁROZOTT ALCSOPORTBAN, AHOL A SIMVASTATIN KEZELÉS ELLENÉRE MAGAS TRIGLICERID- ÉS ALACSONY HDL-KOLESZTERINSZINT FORDULT ELŐ (456 SIMVASTATINT ÉS 485 KOMBINÁCIÓS KEZELÉST KAPÓ BETEG TARTOZOTT IDE), 31%-KAL CSÖKKENT A PRIMER VÉGPONT GYAKORISÁGA. A VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI AZT IGAZOLJÁK, HOGY DIABÉTESZES BETEGEKEN STATIN MELLÉ RUTINSZERŰEN NEM KELL FIBRÁT, DE HA STATIN ADÁSA UTÁN MAGAS TRIGLICERIDSZINT ÉS ALACSONY HDL-KOLESZTERINSZINT MARAD, AKKOR A FENOFIBRÁTNAK HELYE VAN A KEZELÉSBEN. A KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁT A BETEGEK JÓL TOLERÁLTÁK, NEM VOLT KÜLÖNBÉG MIOPÁRIA GYAKORISÁGÁBAN.

Kulcsszavak: diabétesz, statin, fibrát, reziduális rizikó

THE TREATMENT OF THE RESIDUAL LIPID RISK WITH KNOWLEDGE OF THE RESULTS OF ACCORD-LIPID STUDY. NOWADAYS AFTER SUCCESSFUL ATTAINMENT OF LDL-CHOLESTEROL TARGET FOLLOWING LIPID LOWERING THERAPY WE SHOULD STRIVE AT DECREASING THE RESIDUAL LIPID RISKS, I.E. TO OPTIMIZE HDL-CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE LEVELS. AS LOW HDL-CHOLESTEROL AND HIGH TRIGLYCERIDE LEVELS ARE TYPICAL OF DIABETIC DYSLIPIDAEMIA, THERE WERE GREAT EXPECTATIONS FOR THE RESULTS OF THE ACCORD-LIPID STUDY, IN WHICH 5518 DIABETIC PATIENTS TREATED WITH SIMVASTATIN OR A COMBINATION OF SIMVASTATIN AND FENOFIBRATE WERE FOLLOWED UP FOR 4.7 YEARS. THE 8% DECREASE IN PRIMARY ENDPOINT (NON-FATAL MYOCARDIAL INFARCTION, NON-FATAL STROKE AND FATAL CARDIOVASCULAR EVENT) WAS NOT SIGNIFICANT. HOWEVER, IN A PRE-SPECIFIED SUBGROUP IN WHICH HDL-CHOLESTEROL LEVEL WAS LOW AND TRIGLYCERIDE LEVEL WAS HIGH DESPITE STATIN THERAPY (456 PATIENTS ON SIMVASTATIN AND 485 ON COMBINATION THERAPY), THE INCIDENCE OF PRIMARY ENDPOINT DECREASED BY 31%. THE RESULTS OF THIS STUDY SHOW THAT IN DIABETIC PATIENTS THERE IS NO NEED FOR THE ROUTINE ADMINISTRATION OF FIBRATES, BUT IN PATIENTS ON STATIN THERAPY WITH LOW HDL-CHOLESTEROL AND HIGH TRIGLYCERIDE LEVELS THE USE OF FENOFIBRATE IS REASONABLE. THE COMBINATION THERAPY WAS WELL TOLERATED AND THERE WERE NO DIFFERENCES IN THE INCIDENCE OF MYOPATHY.

Keywords: diabetes, statin, fibrate, residual risk

A korábbi nagy prospektív multicentrikus tanulmányok igazolták azt, hogy az LDL-koleszterinszint csökkentése mind a kardiovaszkuláris események előfordulásának gyakoriságát, mind az összhalálozást szignifikánsan javítja (1). A REVERSAL-tanulmány kimutatta, hogy a nagy dózisú,

80 mg-os atorvastatin kezelés szignifikánsan kedvezőbb hatást fejt ki a plakkregresszióra, mint a szokványos 40 mg pravasztatin kezelés. Ugyanez a vizsgálat arra is felhívta a figyelmet, hogy a kiindulásihoz képest 50%-nál nagyobb mértékű az LDL-koleszterinszint-csökkenés esetén a plakkokban

nemcsak a progresszió-gátlás figyelhető meg, hanem regresszió is (2). A rosuvastatinnal végzett ASTEROID-vizsgálat eredményei is ezt erősítették meg (3). Az ASTEROID, REVERSAL, A-Plus, ACTIVATE, CAMELOT-vizsgálatokat elemezve Nissen és mtsai arra mutattak rá, hogy 1,8 mmol/l-es LDL-

koleszterin koncentrációnál figyelhető meg plakkregresszió. Ezek az adatok amellet szólnak, hogy a kiindulási szint 50%-os csökkentésén kívül fontos az is, hogy milyen abszolút LDL-koleszterinértéket érünk el (3).

Az előbb említettek mellett más tanulmányok is igazolták az LDL-koleszterinszint csökkentésének fontosságát, de az adatok elemzések az is nyilvánvaló lett, hogy az LDL-csökkentő terápia hatására létrejött klinikailag jelentős kardiovaszkuláris rizikócsökkentés után még marad 60-70%-os reziduális kockázat (2).

A PROVE-IT TIMI, IDEAL, TNT-vizsgálatban az 1,8 mmol/l-es, igen nagy kockázatú betegeknek ajánlott LDL-koleszterin célértéket elért betegekben is jelentős reziduális rizikó észlelhető (4, 5). Amennyiben a kardiovaszkuláris eseményeket tovább akarjuk csökkenteni, törekedni kell a reziduális lipiológiai rizikó, az alacsony HDL-koleszterinszint és a magas trigliceridszint felszámolására. A TNT-tanulmányban 1,8 mmol/l-es LDL-célértéket elért betegekben a legalacsonyabb HDL kvartilisbe eső betegcsoportban 39%-kal nagyobb volt a major kardiovaszkuláris események 5 éven belüli kockázata, mint a legmagasabb kvartilis betegeiben. Ezek az adatok a HDL-nek a kardiovaszkuláris eseményekben betöltött szerepét hangsúlyozzák (6). A PROVE-IT TIMI-tanulmányban az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterin célértéket elért betegekben azt találták, hogy az 1,7 mmol/l feletti triglicerid-értékkel rendelkező csoportban a kardiovaszkuláris események aránya jelentősen nagyobb volt, mint az 1,7 mmol/l-alatti trigliceridszint előfordulása esetén (7), ami a triglicerid szerepének fontosságát húzza alá. Ezen adatoknak a jelentőségét az adja meg, hogy a populációban nagy arányú a kívánatosnál alacsonyabb HDL-koleszterin és a magasabb trigliceridszint előfordulása. A statinok elsősorban az össz-, és a LDL-koleszterint csökkentik, a HDL-koleszterinre és a trigliceridre csak mérsékelt hatást fejtenek ki. A lipidcsökkentők közül a fibrátok és az acidum nikotinikum rendelkeznek jelentős triglicerid csökkentő és HDL emelő hatással.

A fibrátokkal végzett korábban bemutatott Helsinki Heart Study, VA-HIT, DAIS és FIELD-tanulmányok igazolták,

hogy jelentős triglicerid-csökkentő és HDL-emelő hatással rendelkeznek, ugyanakkor ezen tanulmányok közül csak a VA-HIT-tanulmányban tudtak szignifikáns koronária rizikócsökkenést igazolni (8-12). A FIELD-tanulmány szekunder végpontjaiban az összes kardiovaszkuláris esemény (a kardiovaszkuláris halál, a szívinfarktus, stroke, koronária és carotis revaszkularizáció összetett végpontja) 11%-os szignifikáns csökkenését észlelték (11). Saha és mtsai 10 fibrinsavval végzett, randomizált, placebo kontrollos tanulmány metanalízisét elvégezve, amely több mint 36 ezer beteget foglalt magába, azt mutatta ki, hogy a fibrátok 22%-kal szignifikánsan csökkentették a nem halálos miokardiális infarktus rizikóját (13). Az acidum nikotinikum kardiovaszkuláris végpontokra gyakorolt kedvező hatását Brown és mtsai a Coronary Drug Project adatainak értékelését követően igazolták (14). Ezen korábbi adatokat ismerve a nemzeti ajánlások a magas rizikójú, alacsony HDL-szinttel és magas triglicerid értékkel rendelkező egyéneknél a fibrátot és az acidum nikotinikumot, mint statinnal való kombinációs lehetőséget ajánlják (15-18). 53 tanulmány metaanalízise azt mutatta, hogy a fibrátok nagyobb mértékű triglicerid csökkentő hatást fejtenek ki (19). A SAFARI-vizsgálatban kombinált hyperlipidaemias betegeknél alkalmazott simvastatin+fenoibrát kombináció szignifikánsan nagyobb triglicerid-csökkentő és HDL-emelő hatást fejtett ki, mint a simvastatin monoterápia

(20). Athyros és mtsai atorvastatin és fenoibrát alkalmazása mellett (21), Derosa és mtsai fluvastatin és fenoibrát (22), Ellen és mtsai pedig pravastatin és fenoibrát adásával számoltak be hasonló kedvező hatásokról (23). Ezek a tanulmányok azt mutatták, hogy a fibrátok bármilyen statinnal történő kombinációja szignifikánsan növelte a HDL-koleszterin-, és csökkentette a trigliceridszintet a statin monoterápiához képest. A SEACOAST és OCEAN-tanulmányokban az acidum nikotinikum és simvastatin kombinációs terápiát hasonlították össze a simvastatin monoterápiával kevert diszlipidemiás betegegekben. Mindkét tanulmányban szignifikánsan, dózisfüggően javult a non HDL-, a HDL-koleszterin, a triglicerid és az Lp(a) érték a simvastatin monoterápiához képest (24). Az ARBITER 3-tanulmány a statin+niacin kombináció kedvező hatását igazolta a carotis intima media vastagság tekintetében a statin monoterápiához képest (25).

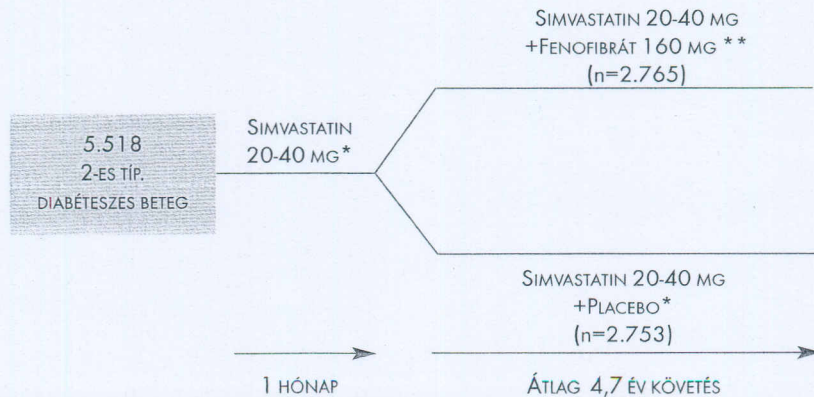
AZ ACCORD-LIPID-VIZSGÁLAT

Továbbra is nyitott maradt az a kérdés, hogy nagy, multicentrikus, prospektív vizsgálat mennyiben tudja igazolni mindhárom lipid paraméter célértékre történő titrálásának a kardiovaszkuláris végpontokra gyakorolt kedvező hatását. Ezen a téren jelentős előrelépést hozott az ACCORD-vizsgálat lipid karja. Ebbe a placebokontrollált, kettősvak tanulmányba 5.518 2-es típusú

1. ÁBRA. AZ ACCORD-LIPID-VIZSGÁLAT: LDL-KOLESZTERINSZINT CÉLÉRTÉKEN LÉVŐ 2-ES TÍPUSÚ DIABETÉSES BETEGEK STATIN KEZELÉSÉNEK KIEGÉSZÍTÉSE FENOIBRÁTTAL.

*A BETEG CV-KÖRÉLÖZMÉNYE ÉS LDL-C ÉRTÉKE FÜGGVÉNYÉBEN

**30-50 ML/MIN/1,73 M² KÖZÖTTI GFR ESETÉN ALACSONYABB DÓZIST (NAPI SZOKÁSOS DÓZIS 1/3-T) ALKALMAZTAK.



2. ÁB

5,11
4,8
4,6
4,4
4,1
3,8
3,6

N=

1,0

1,0

1,0

1,0

0,9

0,9

N=

3, /

0,2

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

0,0

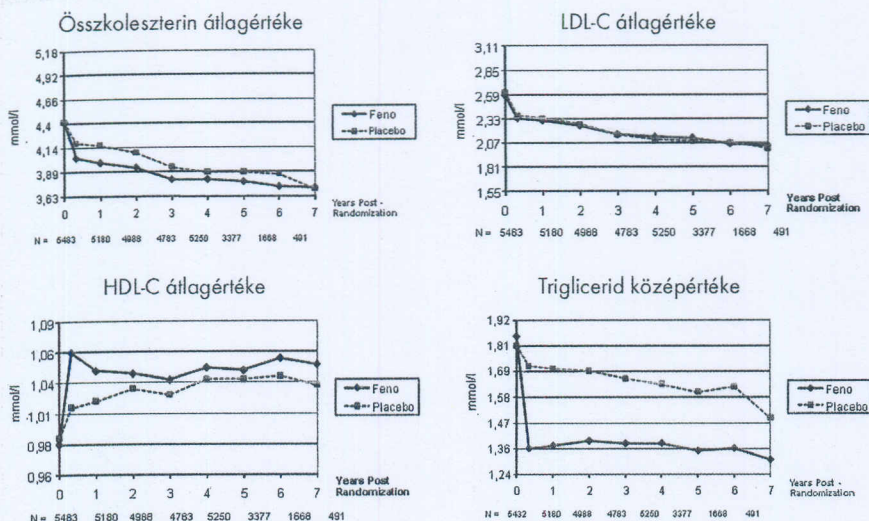
0,0

0,0

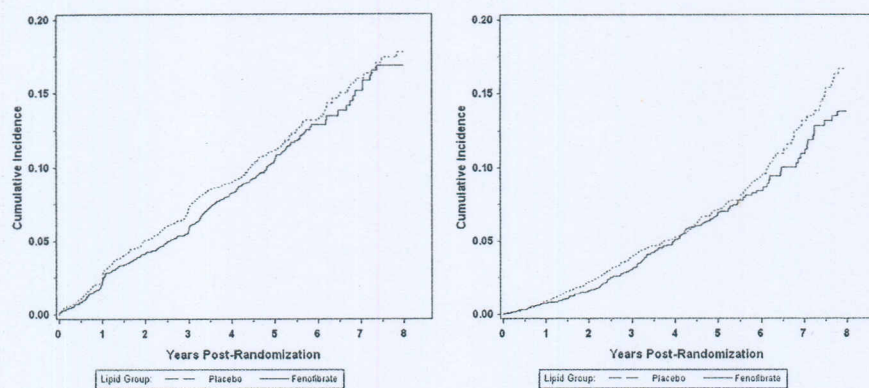
0,0

0,0

2. ÁBRA. A LIPIDSZINTEK VÁLTOZÁSA AZ ACCORD-LIPID- VIZSGÁLTBAN



3. ÁBRA. A PRIMER VÉGPONT ÉS AZ ÖSSZHALÁLOZÁS VÁLTOZÁSA AZ ACCORD-LIPID-VIZSGÁLTBAN



diabéteszes beteget vontak be (1. ábra). 2.765 beteg simvastatin+fenofibrát, 2.753 beteg simvastatin+placebo kezelést kapott. Az átlagos követési idő 4,7 év volt. A kiindulási koleszterinszint 4,54 mmol/l, az LDL-koleszterin 2,6 mmol/l, a HDL-koleszterin 0,99 mmol/l, a triglicerid 1,83 mmol/l volt. A két csoport kiindulási lipid paramétereiben nem volt szignifikáns eltérés. A vizsgálatban a betegek 2/3-ánál alacsonyabb volt a trigliceridszint, mint

amely értéknél a jelenlegi ajánlások diabetesben javasolják a gyógyszeres kezelést (26). A kezelés során mindkét kezelési ágban egyenlő mértékben érték el a kívánatos LDL-célértéket, a simvastatin+fenofibrát csoportban 2,1 mmol/l-es, a simvastatin csoportban 2,07 mmol/l volt az átlagos szérum LDL-koleszterinszint. A statin+fenofibrát csoportban a HDL-koleszterinszint szignifikánsan magasabb, a trigliceridszint szignifikánsan alacsonyabb volt a simvastatin monoterápiához viszonyítva (2. ábra). A vizsgálat alatt a fenofibrát csoportban a kreatininszint 82-ről 97 μmol/l-re nőtt, a placebo csoportban pedig 82-ről 92 μmol/l-re. A primer végpont a nem halálos miokardiális infarktusz, a nem halálos stroke és a kardiovaszkuláris halálozás volt, ennek éves rátája a fenofibrát+statin kombinációs csoportban 2,2%-nak, placebo+statin csoportban 2,4%-nak bizonyult, a különbség nem volt szignifikáns (HR 0,92, 95% CI 0,79-1,08, p=0,32) (1. táblázat). Az éves halálozási ráta 1,5% volt a fenofibrát+statin csoportban, és 1,6% a placebo+statin csoportban, ami szintén nem volt szignifikáns (3. ábra). Az alcsoport elemzések azt mutatták, hogy a férfiak kedvezőbben reagáltak a kombinációs kezelésre mint, a nők. A vizsgálat indulásakor az alacsony HDL-koleszterinszinttel (<0,88 mmol/l) és magas trigliceridszinttel (>2,31 mmol/l) rendelkező betegcsoportban a fenofibrát kezelés sokkal kedvezőbb eredményt hozott, 31%-kal kisebb volt a relatív rizikó. Ez az imponálóan magas szám statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak (p=0,057), aminek az oka az lehet, hogy az összes beteghez viszonyítva csak kevesen tartoztak ebbe az alcsoportba (456 simvastatint és 485 kombinációt kapó beteg), ami a vizsgálat tervezésének hiányossága, hiszen egy trigliceridszintet csökkentő és HDL-koleszterinszintet emelő szer hatékonyságának vizsgálatára a magas triglicerid-, és alacsony HDL-koleszterinszintű betegek lennének alkalmasak. Korábbi fibrát tanulmányokat tekintve megállapítható az, hogy a primer végpontot illetően a Helsinki Heart Study-ban 34%-os, a BIP-ben 7,3%-os, a FIELD-ben 11%-os rizikócsökkenés jött létre, míg az ACCORD-ban ez 8%-osnak bizonyult. A Helsinki Heart tanulmányban a (10, 27, 28) HDL-koleszterin átlagértéke 1,22 mmol/l, a BIP-ben 0,9 mmol/l (29), a FIELD-ben 1,1 mmol/l (11;30), az ACCORD-ban 0,9 mmol/l volt (26). Amennyiben a triglicerid és a HDL-koleszterin alapján történt alcsoport-elemzéseket nézzük, akkor a Helsinki Heart Study-ban a 2,26 mmol/l-nél magasabb triglicerid értékkel és az 5 feletti LDL-/HDL-koleszterin aránnyal rendelkező betegekben 71%-os, szignifikáns relatív

1. TÁBLÁZAT. A PRIMER VÉGPONT (NEM HALÁLOS AMI, NEM HALÁLOS STROKE, KARDIOVASZKULÁRIS HALÁL) ALAKULÁSA AZ ACCORD-LIPID-VIZSGÁLTBAN

	FENOFIBRÁT (N=2765)		PLACEBO (N=2755)		HR (95% CI)	P-ÉRTÉK
	ESEMÉNYEK SZÁMA	RÁTA	ESEMÉNYEK SZÁMA	RÁTA		
PRIMER VÉGPONT	291	2,24	310	2,41	0,92 (0,79-1,08)	0,32

2. TÁBLÁZAT. A MAGAS TRIGLICERIDSZINTŰ ÉS ALACSONY HDL-KOLESZTERINSZINTŰ ALCSOPORTOK EREDMÉNYEINEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA AZ ACCORD ÉS KORÁBBI FIBRÁT VIZSGÁLATOK ALAPJÁN

TANULMÁNY (GYÓGYSZER)	PRIMER VÉGPONT A TELJES VIZSGÁLATBAN (P)	LIPID ALCSOPORT KRITÉRIUMOK	PRIMER VÉGPONT AZ ALCSOPORTBAN
HHS (GEMFIBROZIL)	-34% (0,02)	TG >2,26 MMOL/L LDL-C/HDL-C >5,0	-71%
BIP (BEZAFIBRÁT)	-7,3% (0,24)	TG >2,26 MMOL/L	-39,5%
FIELD (FENOFIBRÁT)	-11% (0,16)	TG ≥2,31 MMOL/L HDL-C <1,09 MMOL/L	-27%
ACCORD (FENOFIBRÁT)	-8% (0,32)	TG ≥2,31 MMOL/L HDL-C ≤0,88 MMOL/L	-31%

rizikócsökkenést észleltek (10, 28). A BIP tanulmányban a 2,26 mmol/l-nél nagyobb triglicerid-értékkel rendelkező alcsoporthoz 39,5%-os szignifikáns rizikócsökkenést (29), a FIELD-tanulmányban a 2,26 mmol/l-nél nagyobb triglicerid-értékkel és férfiaknál 1 mmol/l-nél, nőknél pedig 1,3 mmol/l-nél kisebb HDL-koleszterinszint esetén 27%-os szignifikáns relatív rizikócsökkenést észleltek (11, 30).

Az ACCORD-vizsgálatban az induláskor 2,31 mmol/l-nél nagyobb triglicerid-értékkel, 0,88 mmol/l-nél kisebb HDL-koleszterinszinttel rendelkező betegek csoportjában 31%-os relatív rizikócsökkenést észleltek (2. táblázat) (26). Meg kell jegyezni azt, hogy a simvastatin+fenofibrát kombinációs csoportban a betegek nagyobb százaléka érte el az 1,8 mmol/l alatti LDL-

értéket a simvastatin monoterápiához képest. Ezt azért is fontos kiemelni, mert ha a három LDL tercilist vizsgáljuk, akkor kimutatható az, hogy az 1,8 mmol/l alatti csoportban kedvezőbb hatást hozott a kombinációs terápia, de nem tudjuk azt, hogy az 1,8 mmol/l alatti csoportban a betegek hány százalékánál volt észlelhető atherogén diszlipidémia. Ezen adatok alapján az ACCORD-tanulmány lipid ágának tanulságai a következőkben foglalhatók össze. Az elsőnek választandó statin mellé rutinszerűen, a triglicerid és HDL-koleszterintől függetlenül, nem javasolt fibrát adása (8%-os csökkenés volt a primer végpontban). A statin+fenofibrát kombinációs kezelés 31%-kal csökkentette a major kardiovaszkuláris események számát a magas triglicerid- (>2,31 mmol/l) és

alacsony HDL-koleszterinszintű (<0,88 mmol/l) betegekben, ami alapján a statin adása mellett maradt magas triglicerid és alacsony HDL-koleszterinszint esetén a fenofibráttal való kombináció ajánlható. A tanulmány felhívta arra is a figyelmet, hogy a statin+fenofibrát kombinációt tartós alkalmazás során is jól tolerálják a betegek. A kombinációs kezelés szignifikánsan csökkentette a mikro-, és makroalbuminuriát a vizsgálatban kezelt 2-es típusú diabéteszes betegekben (26), amely adatok a DAIS- és FIELD-tanulmányok korábbi eredményeit erősítik meg (11, 12).

A mindennapi kezelési gyakorlatban a betegek jelentős része nem éri el a célértékeket mindhárom lipidparaméter vonatkozásában. *Stanek és mtsai* vizsgálata szerint a mindhárom lipidparaméter célértéket elért betegek kardiovaszkuláris kockázata szignifikánsan alacsonyabb, mint azoké, akik kettő, vagy csak egy lipidparaméterben érik el azokat (31). Ennek a fontosságát az is adja, hogy a kardiovaszkuláris események költségei is jelentősen csökkenthetők akkor, ha betegek az LDL-koleszterin mellett a HDL-koleszterin és triglicerid célértékeket is elérik (32).

Az ACCORD-vizsgálat eredményei arra mutatnak rá, hogy a korábbi ajánlásoknak megfelelően, statin adása után megmaradó magas triglicerid-, és alacsony HDL-koleszterinszint esetén továbbra is létjogosultsága van a fibráttal történő kombinációnak.

IRODALOM

- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340–2346.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
- 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: 1556–1565.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease 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: 410–418.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597–2604.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, 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: 1237–1245.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
- Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al. 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: 485–493.
13. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, et al. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007; 154: 943–953.
 14. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–381.
 15. 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: 3143–3421.
 16. Smith SC, Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.
 17. Standards of medical care in diabetes 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S4–42.
 18. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114–126.
 19. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 185–197.
 20. 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: 462–468.
 21. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 1198–1202.
 22. Derosa G, Cicero AE, Bertone G, et al. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2004; 26: 1599–1607.
 23. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 60B–65B.
 24. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1428–1436.
 25. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 2243–2250.
 26. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; Published at www.nejm.org March 14, 2010 (10.1056/NEJMoa1001282).
 27. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820–825.
 28. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37–45.
 29. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
 30. 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: 493–498.
 31. Stanek EJ, Sarawate C, Willey VJ, et al. Risk of cardiovascular events in patients at optimal values for combined lipid parameters. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 553–63.
 32. Simko RJ, Cziraky MJ, Quimbo R, et al. The effects of multiple lipid goal attainment on cardiovascular events and costs. (poster). National Lipid Association Annual Meeting. Scottsdale, AZ; 2007; Abstract 406.