

Čo predstavuje reziduálne kardiovaskulárne riziko? Vieme ho vôbec v súčasnosti ovplyvniť? Miesto pre kombinovanú hypolipidemickú liečbu v budúcnosti

A. Dukát, M. Wawruch, I. Očadlík, M. Kučera, P. Letavay

Súhrn

Napriek všetkým pokrokom v liečbe kardiovaskulárnych ochorení, konzervatívnej i intervenčnej chirurgickej liečbe, ostáva mortalita pacientov s kardiovaskulárnym ochorením veľmi vysoká. V tejto súvislosti zostávajúce riziko nazývame reziduálnym kardiovaskulárnym rizikom. Aj napriek liečbe statínmi až tri štvrtiny týchto vysoko rizikových pacientov na kardiovaskulárne ochorenie zomrú. Zatiaľ presne nevieme určiť presnú a cieľnú liečbu, no hľadajú sa viaceré možné postupy, aj v prebiehajúcich štúdiách, v tzv. medicíne dôkazov.

Kľúčové slová

reziduálne kardiovaskulárne riziko – liečba – statíny

Summary

What are the implications of residual cardiovascular risk? Are we currently able to influence it? The use for combined hypolipidemic therapy in the future. Notwithstanding all the progress achieved in the treatment of cardiovascular diseases, both conservative and surgical, the mortality of patients with a cardiovascular disease continues very high. In this context, the remaining risk is called residual cardiovascular risk. In spite of statin treatment, as many as three quarters of such high-risk cardiovascular patients die from their disease. We still are not able to define precise and targeted treatment, but different methods are being studied, also in the framework of ongoing evidence-based medicine studies.

Keywords

residual cardiovascular risk – treatment – statins

Srdcovocievne ochorenia spolu s koronárnou chorobou srdca predstavujú stále hlavnú príčinu úmrtí a aj v budúcnosti bude tento nárast s istotou ďalej pokračovať, zvlášť však do roku 2010 [1]. Je to následok viacerých príčin, z ktorých je možné spomenúť predovšetkým starnutie populácie, epidémiu metabolického syndrómu a diabetu, či mnohé zmeny v životnom štýle spoločnosti.

Ako v súčasnosti definujeme reziduálne kardiovaskulárne riziko? Ktoré tri súčasti spadajú do definície?

Ako reziduálne kardiovaskulárne riziko označujeme situáciu, kedy je prítomná závažná kardiovaskulárna príhoda:

- u pacienta, ktorý bol na liečbe statínom (či už na štandardnej dávke simvastatín 20 – 40 mg alebo intenzifikovanej liečbe – atorvastatín 80 mg, rosuvastatín 40 mg),
- u pacienta, ktorý je liečený a má normálne hodnoty LDL-cholesterolu,
- u pacienta, ktorý je z preventívneho dôvodu liečený navyše antihypertenzívmi, antitrombotikami, liekmi na odvykanie fajčenia, dodržiava diétu a zásady správneho štýlu života [2].

Tento závažný medicínsky, ekonomický a spoločenský problém vystupuje do popredia zvlášť v poslednom období. Ischemická choroba srdca s jej akútnymi komplikáciami tvorí najväčší podiel zo všetkých úmrtí vo všetkých industrializovaných i rozvíjajúcich sa spoločnosti vo svete. V budúcnosti bude význam spomínaného ešte narastať. Predovšetkým však akumuláciou viacerých rizík: obezity, metabolického syndrómu a diabetu II. typu. Napriek všetkým novým vedomostiam, rozvoju kardiochirurgie a armamentária kardiovaskulárnej farmakoterapie problém aterotrombózy nebude vyriešený ani v rizikovej,

ani vo vysokorizikovej skupine pacientov.

Aké výsledky nám priniesla medicína dôkazov?

Za posledných 20 rokov minulého storočia sa v niektorých krajinách sveta, vrátane USA, dosiahol významný pokles kardiovaskulárnych úmrtí až o 50 % [3]. Z tohto čísla sa na poklese približne 40 % podieľali liečebné postupy v sekundárnej prevencii po prekonanom infarkte myokardu, iniciálnej revaskularizácii pri akútnom infarkte myokardu a liečbou chronického srdcového zlyhávania. Viac než 50 % z tohto poklesu pripadlo na zníženie globálneho, celkového rizika (rizikových faktorov). Zníženie hladín celkového cholesterolu sa podieľalo na 24 % a pokles hodnôt krvného tlaku na 20 %. V 20 % sa pokles pripísal na znížení podielu fajčenia a vzostupe fyzickej aktivity. Liečba statínmi (ako bude rozoberané v ďalšej časti) dostatočne preukázala svoju účinnosť v randomizovaných kontrolovaných štúdiách. Pokles relatívneho rizika prvého infarktu myokardu a reinfarktu predstavoval 19 – 38 % [4]. Jedna z posledných metaanalýz, ktorá sledovala efekt dvoch ACE-inhibítorov (ramipril a perindopril), ukázala na 27% pokles relatívneho rizika v skupine intenzívne liečených pacientov [5]. Podobné účinky sa dokázali pri liečbe aspirínom a tienopyridínmi (napr. clopidogrel). Avšak v skupine pacientov s diabetes mellitus, napriek intenzívnej liečbe (diéta, tesná kontrola krvného tlaku, glykémie a lipidov) bol výskyt závažných príhod počas 5 rokov ešte stále 19 % (oproti 32 % v konvenčne liečenej skupine) [6]. Taktiež individuálny pokles rizika, ktorý sa dosiahol v každej skupine aj napriek intenzívnej polyfarmakologickej liečbe, nepriniesol väčší dodatočný pokles relatívneho rizika ako 30 – 40 %. Inak povedané, 60 – 70 % pacientov bude mať závažnú kardiálnu príhodu aj napriek všetkej dostupnej a podávanej liečbe [7].

Reziduálne kardiovaskulárne riziko, ako ho poznáme z hlavných statínových

štúdií, je veľmi vysoké. V primárne preventívnych štúdiách (WOSCOPS, AF-CAPS/TexCAPS) sa LDL-cholesterol znížil o 25 – 26 % a dosiahnutá ochrana sa pohybovala medzi 62 – 69 %. V sekundárne preventívnych štúdiách (CARE, LIPID, 4S) bolo dosiahnuté zníženie LDL cholesterolu o 25 – 35 % a ochrana predstavovala 62 – 74 %. U pacientov s vysokým rizikom (HPS) bolo zníženie LDL-cholesterolu o 29 % a ochrana predstavovala 73 %. Inak povedané, v HPS štúdiu takmer pätina pacientov s vysokým rizikom, napriek liečbe statínom, dostala v priebehu piatich rokov závažnú kardiovaskulárnu príhodu [1]. Reziduálne riziko bolo zvlášť vysoké v sledovaných podskupinách pacientov s diabetes mellitus, ako ukázali výsledky v štúdiách HPS a CARDS [8,9]. V štúdiu HPS (liečení simvastatínom) bol pokles rizika 28 % a reziduálne riziko predstavovalo 72 %. V štúdiu CARDS (liečení atorvastatínom) bol dosiahnutý pokles rizika 32 % a reziduálne riziko bolo 68 %. Statíny v štandardných dávkach dokázali znížiť kardiovaskulárne riziko o 20 – 35 %, ale reziduálne riziko stále ostalo medzi 65 – 80 %.

Pri liečbe statínmi a sledovaní možného potenciálu liečby sa pozornosť zamerala aj na možnosti znížiť reziduálne riziko pomocou intenzifikovanej liečby statínmi. Efekt intenzívnej liečby statínmi (pravastatín 40 mg oproti atorvastatínu 80 mg) sa ukázal už pri sledovaní pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami a zníženie reziduálneho rizika bolo hneď viditeľné pri intenzívnej liečbe. Odpoveď však priniesli predovšetkým tri štúdie: PROVE-IT TIMI 22, IDEAL a TNT [10,11,12]. Všetky priniesli konzistentne rovnakú odpoveď. Došlo síce ku štatisticky významnému, ale klinicky nedostatočnému ovplyvneniu ischemickej choroby srdca, a teda nie ku dostatočnej ochrane vysokorizikových pacientov. Intenzívna liečba statínom oproti liečbe štandardnej znamenala prínos v podobe poklesu výskytu kardiovaskulárnych príhod. PROVE IT TIMI 22: 26,3 oproti 22,4 %, IDEAL:

13,7 oproti 12,0, TNT: 10,9 oproti 8,7 %.

Posledné analýzy zo štúdie PROVE-IT TIMI 22 ďalej potvrdili a ešte ďalej rozviedli uvedené výsledky [13]. Ukázalo sa totiž, že aj u pacientov liečených statínom, ak dosiahli hodnoty LDL-cholesterolu pod 70 mg/dl a ak pretrvávala vysoká hladina triacylglycerolov nad 200 mg/dl, znamenalo to pre pacientov s akútnym koronárnym syndrómom dodatočné riziko úmrtia, infarktu myokardu, či reinfarktu počas 30 dní od akútnej príhody (RR 0,64 (0,53 – 0,78) ($p < 0,001$)) [13]. Pre klinickú prax to znamená, že v krátkej budúcnosti bude potrebné modifikovať náš prístup ku tejto skupine pacientov z hľadiska hypolipidemickej liečby a aj komplexnej farmakoterapie [14].

Ako vidieť zo štúdie WOSCOPS, u pacientov liečených pravastatínom, ktorí dosiahli nízke hodnoty LDL-cholesterolu, je dôležitá aj nízka hladina HDL-cholesterolu z hľadiska predikcie tých, ktorí mali vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko.

5-ročné sledovanie teda upozornilo na potrebu zamerať sa okrem hladiny triacylglycerolov aj na nízku hladinu HDL, ak chceme ovplyvniť následné závažné príhody u pacientov už liečených statínmi [11]. Aj štúdie CARE/LIPID i HPS ukázali, že liečba statínom neodstráni riziko závažných príhod, ak pretrváva nízka hladina HDL-cholesterolu. Nízka hladina HDL-cholesterolu zvyšuje kardiovaskulárne riziko aj vtedy, ak sa pri intenzívnej liečbe statínom (atorvastatín 80 mg v štúdiu TNT) dosiahli u pacientov nízke hodnoty LDL-cholesterolu pod 80 mg/dl [11].

Mimoriadny zdravotnícky problém v súčasnosti predstavuje diabetizita. Jej výskyt u nás je veľmi vysoký a žiaľ naďalej enormne narastá [15]. Kardiovaskulárne zaťaženie u pacientov s diabetes 2. typu je vo vzťahu ku makro- a mikrovaskulárnym komplikáciám. V literatúre sa diabetes často hodnotí aj ako „IChS“ ekvivalent [16]. Avšak makrovaskulárne riziko je veľmi heterogénne a je vo vzťahu ku viacerým

rizikám: trvaníu diabetu, pridruženej nefropatii, metabolickému syndrómu, dyslipidémii, zlej kompenzácii diabetu (glykemickej kontrole). Každé z nich určitým spôsobom zvyšuje kardiovaskulárne riziko a zhoršuje prognózu takto postihnutého pacienta [17].

V metaanalýze, štúdie so statínmi v primárnej prevencii u viac než 10 000 pacientov s diabetes mellitus jednoznačne poukázali na benefit, takže pokles LDL-cholesterolu o 1 mmol/l prináša u nich pokles závažných koronárnych príhod o 26 % [18]. Napriek mnohým dôkazom v otázke LDL-cholesterolu, ktoré sa snažia dokázať pracovnú hypotézu „čím nižšie, tým lepšie“, u pacientov s diabetes mellitus: v sekundárnej prevencii dôkazy máme [12], avšak v primárnej prevencii tomu tak celkom nie je. Štúdie ASCOT a ASPEN, ktoré zahrnuli diabetikov s nižším rizikom, nepotvrdili benefit liečby statínmi v primárnej i sekundárnej prevencii [19, 20]. Súhrnne je možné v tejto súvislosti povedať, že u diabetikov v primárnej prevencii je najvyšší benefit liečby statínmi u diabetikov s najvyšším rizikom. Avšak až 70 % kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu nie je možné ovplyvniť liečbou statínom [21]. Reziduálne riziko je možné znížiť dôslednou kontrolou rizikových faktorov, ako napríklad kontrolou glykémie či krvného tlaku. Tento prístup bol testovaný v štúdií STENO-2 u pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou a vysokým celkovým rizikom.

V porovnaní s konvenčne liečenými pacientmi, intenzívna liečba zameraná na dôslednú kontrolu rizikových faktorov dokáže znížiť až o 50 % výskyt makrovaskulárnych i mikrovaskulárnych komplikácií, napriek tomu, že sa nedosiahli požadované cieľové hodnoty [6].

Poukazuje to na fakt, že benefit zameraný na kontrolu viacerých rizikových faktorov je väčší, než je zo samotnej nízkej dosiahnutej hodnoty LDL-cholesterolu. Je to dôležitý fakt, pretože väčšina pacientov s diabetes mellitus 2. typu sú hypertenzní, majú typickú dyslipopro-

teinémiu (vysoké triacylglyceroly, vysokú proporciu malých denzných LDL partikul a nízky HDL-cholesterol). V práve prebiehajúcej štúdií ACCORD očakávame odpoveď na vplyv liečby fenofibrátom s malými dávkami statínu v kardiovaskulárnej prevencii u diabetikov 2. typu [22].

Aké sú teda možné prístupy v liečbe?

Liečba reziduálneho kardiovaskulárneho rizika. Dodatočný additívny benefit pri liečbe statínmi je možné dosiahnuť pridaním ďalších liečiv vo farmakoterapii. Vo všeobecnosti sú to nasledovné farmakoterapeutické možnosti ku liečbe statínom:

Fenofibrát. Má najväčší potenciál na zníženie triacylglycerolov a znižuje apoCIII. Dosahované zníženie hladiny LDL-cholesterolu je v priemere o 14 %. Máme dôkazy o preventívnych účinkoch na mikrovaskulárne postihnutie, profil vedľajších nežiaducich účinkov je nízky. Kombinovaná liečba statín/fibrát sa ukázala byť pri rešpektovaní zásad liečby bezpečná. Liečbou sa dosiahne mierne zníženie hladín LDL-cholesterolu a triacylglycerolov, mierne zvýšenie hladín HDL-cholesterolu. Znižuje hladinu lipoproteínu-a (Lp(a)). Pri uvažovaní o možnosti tejto kombinovanej liečby je potrebné brať do úvahy aj vedľajšie nežiaduce účinky.

Omega-3 mastné kyseliny. Vo vyšších dávkach významne znižuje hladiny triacylglycerolov (napr. v dávke 4 g denne).

Ezetimib. Jeho prevažný účinok je cez zníženie hladiny LDL-cholesterolu.

Rimonabant. Jeho účinok je miernejší, ale komplexnejší, znižuje LDL-cholesterol i triacylglyceroly, mierne zvyšuje HDL-cholesterol. Priaznivo ovplyvňuje spektrum lipidov znížením malých denzných LDL-partikul.

Niektoré čiastočné výsledky z kombinovanej hypolipidemickíe liečby sú už známe. Štúdia HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) dokázala kombinovanou liečbou statín + niacín znížiť

výskyt závažných príhod o 90 % ($p = 0,03$) bez ďalšieho benefitu pridaním antioxidantov. Kvantitatívnu koronarografiou dokázala významné percentuálne zníženie stenóz liečbou statín + niacín bez ďalšieho benefitu pridaním antioxidantov. Tieto dosiahnuté zmeny boli oveľa významnejšie v podskupine pacientov s metabolickým syndrómom než u pacientov bez metabolického syndrómu. U pacientov s metabolickým syndrómom sa znížil výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod o 40 % a percento stenóz hodnotených kvantitatívnou koronarografiou až o 90 % [23].

Štúdia ARBITER 2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) dokázala pri ultrazvukovom meraní hrúbky intímy/medie na karotídach (CIMT) významné zmeny pri kombinovanej liečbe statín/niacín ER už počas 12 mesiacov liečby ($p=0,08$) [24].

Čo môže priniesť zmena v štýle života?

Pri sledovaní piatich možných spôsobov zníženia rizika pomocou zmeny životného štýlu sa definovalo nasledovné zníženie relatívneho rizika: RR (95% CI) pacienta [25]. Nefajčenie oproti fajčeniu predstavuje 0,47 (0,42 – 0,54), BMI (< 25 oproti > 25 kg/m²) 0,70 (0,64 – 0,77), cvičenie $> 3,5$ oproti $< 3,5$ hodín/týždenne 0,83 (0,74 – 0,92), príjem alkoholu 5 – 30 gramov/denne oproti či už pod 5, alebo na druhej strane nad 30 gramov/denne 0,79 (0,73 – 0,87) a diéta skóre $> 42,4$ oproti skóre $< 42,4$ má pokles relatívneho rizika 0,84 (0,77 – 0,92).

Sú možné aj novšie perspektívy vo farmakologickej liečbe?

Aktuálne sa ukazujú aj celkom nové možnosti vo výskume a ďalšej možnej liečbe. Iba v celkom nedávnom období sa v odbornej verejnosti diskutuje o možnosti, či by inhibícia lipoproteínom-asociovej fosfolipázy A2 (Lp-PLA2) nebola jednou z takýchto možných ciest [26,27]. Môže predstavovať určité spojenie medzi metaboliz-

mom lipidov a zápalovou odpoveďou. K dispozícii sú už aj nové liečebné postupy. Azetidínony sú celkom novou skupinou liekov - acylačných inhibítorov enzymatickej aktivity Lp-PLA, ktoré interferujú s biologickou (toxickou) aktivitou oxidovaných LDL. Z výsledkov klinických štúdií vo fáze II. sa ukázalo, že liečba 40 mg SB-480848 (darapladib) u pacientov počas 2 týždňov pred end-arterektómiou v karotídach dochádza k inhibícii plazmatickej aktivity o 52 % a pri 80 mg liečbe až o 80 % v porovnaní s placebom [28,29]. V medicíne dôkazov máme štúdiu s darapladibom, selektívnym inhibítorom Lp-PLA2 u 959 pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca alebo jej rizikovými ekvivalentami. Darapladib bol sledovaný v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií v dávkach 40 mg, 80 mg a 160 mg počas obdobia 12 týždňov pri základnej liečbe atorvastatínom 20 mg a 80 mg. Prvý dôležitý výsledok je, že liečba uvedeným liekom je bezpečná vo všetkých uvedených dávkach. Darapladib inhiboval aktivitu Lp-PLA2 v závislosti na dávke u oboch skupín statínových skupinách sledovaných pacientov pri rôznych hladinách LDL-cholesterolu (hladinu neovplyvňoval). Významne poklesla hladina interleukínu 6 a bol tiež trend ku poklesu CRP. Očakáva sa potvrdenie hypotézy o modulácii systémovej zápalovej odpovede pri súčasnej liečbe statínom [30].

Z uvedeného vyplýva potreba riešiť tento závažný problém. Jednou zo všeobecne uznávaných možností je dôslednejšia kontrola známych rizikových faktorov prostredníctvom zmeny životného štýlu a zlepšením compliance pacientov ku primárnej prevencii. Ďalšou z možností je farmakoterapia, kombinovaná liečba, či vývoj nových liekov, ktoré by mali aditívny efekt na súčasne podávanú liečbu v zmysle platných odporúčaní. Máme presvedčivé dôkazy, že proces aterosklerózy má svoj typický priebeh s lokálnym i systémovým zápalovým procesom [24]. Preto je jednou z možných ciest budúcej liečby za-

siahnuť do ovplyvnenia biológie aterosklerotického plaku priamo ovplyvňujúceho zápalový a destabilizujúci proces v tomto plaku. Očakáva sa potvrdenie hypotézy o modulácii systémovej zápalovej odpovede pri súčasnej liečbe statínom. Keďže zápal hrá podstatnú úlohu v procese aterotrombózy, reziduálne kardiovaskulárne riziko vo vysokorizikovej skupine pacientov dnes skutočne predstavuje zásadný problém.

Literatúra

1. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD et al. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. *J Amer Coll Cardiol* 2008; 51: 1512 - 1524.
2. Sacks F. Residual cardiovascular risk-macrovascular. Inaugural R3i meeting. State of the science 2008 Budapest.
3. Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356(23): 2388 - 2398.
4. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225 - 1228.
5. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581 - 588.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383 - 393.
7. Koenig W. Treating residual cardiovascular risk. Editorial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1642 - 1644.
8. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005 - 2016.
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Col-laborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685 - 696.
10. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405 - 1410.
11. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4: 193 - 205.
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid

lowering with atorvastatin in patients with stable coronary di- sease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425 - 1435.

13. 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 Amer Coll Cardiol* 2008; 51: 724 - 730.
14. Dukát A, Minárik P, Oravec S. Význam stanovenia hladín triacylglycerolov navyše od hladín LDL-cholesterolu u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami. *SKP* 2008;2: 22 - 24.
15. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2007; 12: 2 - 10.
16. Juutilainen A, Lehto R, Ronnemaa T et al. Type2 diabetes as a „Coronary heart di-sease equivalent“: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28: 2901 - 2907.
17. Valensi P, Pariés J, Brulport-Ceriser V et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2722 - 2727.
18. 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: 1267 - 1278.
19. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151 - 1157.
20. Knopp RH, Déméden M, Smilde JG et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478 - 1485.
21. Zimmet P. Diabetes: from Cinderella to public health enemy number 1. Editorial. *MetS Insights* 2007; 11: 2 - 9.
22. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. <http://www.accordtrial.org/public/index.com>.
23. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao YQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combination: a meta-analysis of 23 randomised lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 631 - 636.
24. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (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: 3512 – 3517.

25. Yusuf S, Cairns AJ, Camm EL. Evidence based cardiology. London: BMJ Books 2003: 968.

26. Khuseyinova N, Koenig W. Predicting the risk of cardiovascular disease: where does lipoprotein-associated phospholipase A2 fit in? *Mol Diagn Ther* 2007; 11: 203-217.

27. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685 – 1695.

28. Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 106 – 111.

29. Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH et al. for the Darapladib Investigators. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-

controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1632 – 1642.

30. ClinicalTrials.gov. Integrated Biomarker and Imaging Study-2. www.clinicaltrials.gov

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.

II. Interná klinika, FNŠP a LF UK
Bratislava