

# Perspektívy v liečbe dyslipoproteinémií pri diabete

## Perspectives in the treatment of dyslipoproteinemias in diabetes

Ivan Tkáč

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

✉ prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD. | Ivan.Tkac@upjs.sk | www.lf.upjs.sk

Doručené do redakcie 17. 3. 2019

Prijaté po recenzii 29. 4. 2019

### Abstrakt

Hyperlipoproteinémie charakterizované zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C), triacylglycerolov a lipoproteínu(a) sú dokázané patogenetické rizikové faktory aterosklerózy na základe prospektívnych epidemiologických štúdií kohort, ako aj novšie využívaných štúdií mendelovskej randomizácie.

Liečba znižujúca hladiny LDL-C za použitia statínov, ezetimibu alebo inhibítorov PCSK9 viedla k zníženiu rizika rozvoja kardiovaskulárnych príhod v rámci sekundárnej prevencie a jej prínos bol výrazný u diabetikov 2. typu vzhľadom na ich významne zvýšené kardiovaskulárne riziko. Liečba zvyšujúca hladinu HDL-cholesterolu (HDL-C) sa neosvedčila v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Vyvíjajú sa nové lieky, ktoré dokážu výraznejšie znížiť hladiny triacylglycerolov a lipoproteínu(a) ako doteraz používané hypolipidemiká. Ich širšie použitie by mohlo v blízkej budúcnosti prispieť k väčšiemu zníženiu reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetom.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – hyperlipidémie – LDL-cholesterol – lipoprotein(a) – mendelovská randomizácia – triacylglyceroly

### Abstract

Hyperlipoproteinemias characterized by elevated LDL cholesterol (LDL-C), triglycerides or lipoprotein(a) have been shown to be pathogenetic risk factors for atherosclerosis. This is based on prospective epidemiological studies of cohorts, as well as recent studies of mendelian randomization.

Treatment to reduce LDL-C levels by using statins, ezetimibe, or PCSK9 inhibitors has led to a reduction in the risk of developing cardiovascular events in the frame of secondary prevention and has been shown to be beneficial in type 2 diabetes because of its significant cardiovascular risk. Treatment increasing HDL-cholesterol (HDL-C) has not been proven to prevent cardiovascular events. New drugs are being developed that can reduce triglycerida and lipoprotein(a) levels more significantly than the currently used lipid-lowering drugs. Their wider use could contribute to a greater reduction in residual cardiovascular risk in diabetic patients in the near future.

**Key words:** diabetes mellitus – hyperlipidemia – LDL cholesterol – lipoprotein(a) – mendelian randomization – triglycerides

### Úvod

Posledné štvrtstoročie bolo charakterizované rozšíreným používaním statínov v liečbe znižujúcej hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C). Liečba statínmi viedla k významnému zníženiu kardiovaskulárnej morbidity a mortality, obzvlášť ak bola používaná v rámci sekundárnej prevencie u chorých s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením. Diabetici, ako vysoko riziková skupina pacientov, významne profitovali z liečby statínmi.

I keď pri liečbe vysokými dávkami statínov dochádza k zníženiu hladín LDL-C až o 60 %, predsa určitá časť vysoko rizikových pacientov nebola schopná dosiahnuť cieľové hladiny LDL-C < 1,8 mmol/l ani pri najvyšších

terapeutických dávkach statínov (atorvastatín 80 mg, rosuvastatín 40 mg). Ďalšia podskupina pacientov tieto vysoké dávky, alebo aj nižšie dávky statínov nebola schopná tolerovať hlavne pre ich vedľajšie účinky na kostrovom svalstve, menej často pre hepatálnu toxicitu. Preto vznikla potreba vyvinúť ďalšie skupiny liekov, ktoré by viedli k dosiahnutiu cieľových hladín v kombinácii so statínmi, prípadne aj v monoterapii. Okrem toho sme boli v posledných rokoch svedkami geneticko-epidemiologického aj klinického výskumu zameraného na ďalšie potenciálne lipidové ciele, a to zvyšovanie hladiny HDL-cholesterolu (HDL-C), znižovanie lipoproteínu(a) [Lp(a)] a znižovanie lipoproteínov bohatých na triacylglyceroly (TAG). V ďalšej časti článku

budeme analyzovať, aký je stav dosiahnutia uvedených cieľov v roku 2019.

### LDL-C: dosiahnutie akých hladín je ešte prínosné?

Vyhodnocovanie efektu znižovania hladín LDL-C na redukcii závažných kardiovaskulárnych príhod dlhodobo vykonáva pracovná skupina *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC)* za použitia metaanalýz intervenčných štúdií. Už v roku 2010 publikovaná metaanalýza štúdií so statínmi ukázala, že zníženie LDL-C o 1 mmol/l viedlo k zníženiu závažných vaskulárnych príhod (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu, koronárne revaskularizácie alebo cieвна mozgová príhoda) v priemere o 22 %. Efekt na incidenciu závažných vaskulárnych príhod bol podobný aj u jedincov s diabetom 2. typu, u ktorých bolo pozorované zníženie uvedených príhod o 20 %. Efekt zníženia LDL-C o 1 mmol/l sa nelíšil, keď boli porovnané statíny voči placebo alebo neskôr vyššie dávky statínov voči nižším dávkam [1]. Na základe týchto štúdií bola definovaná cieľová hodnota LDL-C u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením na < 1,8 mmol/l.

S príchodom novších liekov na liečbu hypercholesterolémie boli testované aj nižšie cieľové hladiny LDL-C. V štúdií IMPROVE-IT bola porovnávaná liečebná kombinácia statínu s inhibítorom resorpcie cholesterolu ezetimibom s monoterapiou statínom vo vysoko rizikovej skupine chorých hospitalizovaných pre akútny koronárny syndróm. V agresívnejšie liečenej skupine chorých boli dosiahnuté cieľové hladiny LDL-C v priemere 1,4 mmol/l. V celom súbore pacientov bola pozorovaná v skupine s kombinátnou liečbou statín/ezetimib signifikantná, i keď relatívne malá redukcia primárneho kompozitného výsledku o 6 % [2]. V podskupine 4 933 chorých s diabetom boli dosiahnuté finálne hodnoty LDL-C v priemere 1,3 mmol/l a bolo pozorované signifikantné zníženie primárneho výsledku o 15 %, takže táto post-hoc analýza naznačila väčší relatívny prínos zníženia hladiny LDL-C u jedincov s akútnym koronárnym syndrómom a diabetom v porovnaní s jedincami bez diabetu [3].

Zatiaľ čo ezetimib znižuje hladinu LDL-C o maximálne 20 %, potreba efektívnejšieho zníženia jeho hladiny viedla k vývoju novej skupiny liekov – inhibítorov prokonvertín konvertázy subtilizín/kexín 9 (PCSK9). Tento proteín hrá kľúčovú úlohu v blokáde recyklácie receptorov pre LDL v pečeňových bunkách. Identifikácia nosičov mutácií PCSK9 so zníženou funkciou (loss-of-function mutation), ktorí mali veľmi nízke hladiny LDL-C a znížený výskyt aterosklerózy, viedol k vývoju monoklonálnych protilátok blokujúcich funkciu PCSK9. Tieto lieky sú schopné znížiť hladinu LDL-C o ďalších 50–60 % po pridaní k liečbe statínmi.

Zatiaľ boli publikované výsledky dvoch veľkých štúdií s inhibítormi PCSK9. Do štúdie FOURIER bolo zaradených 27 564 pacientov s preexistujúcou kardiovaskulárnou chorobou, ktorí užívali liečbu statínmi. Pacienti boli randomizovaní na subkutánnu liečbu evolokumabom alebo placebo. Medián trvania štúdie bol 2,2 roka. Priemerné

hladiny LDL-C sa znížili v skupine liečenej evolokumabom z 2,4 mmol/l na 0,8 mmol/l. To viedlo k signifikantnému zníženiu rizika rozvoja primárneho kompozitného výsledku (kardiovaskulárna mortalita, infarkt myokardu, mozgová porážka, hospitalizácia pre nestabilnú anginu alebo koronárna revaskularizácia) o 15 %. Tiež bolo pozorované signifikantné zníženie rizika rozvoja hlavného sekundárneho výsledku (kardiovaskulárna mortalita, infarkt myokardu alebo mozgová porážka) o 20 %. Pri analýze jednotlivých výsledkov nebol pozorovaný signifikantný efekt prídavnej liečby evolokumabom na kardiovaskulárnu a celkovú mortalitu, ale došlo k signifikantnej redukcii incidencie infarktu myokardu a mozgovej porážky [4]. Do štúdie bolo zaradených 11 031 pacientov s diabetom. Výsledky v tejto skupine boli podobné výsledkom v skupine pacientov bez diabetu. U diabetikov bolo pozorované signifikantné zníženie primárneho kompozitného výsledku o 13 % a hlavného sekundárneho výsledku o 22 % [5].

Do štúdie ODYSSEY OUTCOMES bolo zaradených 18 924 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom v rozmedzí 1–12 mesiacov pred zaradením, ktorí užívali liečbu statínmi. Pacienti boli randomizovaní na subkutánnu liečbu alirokumabom alebo placebo. Medián trvania štúdie bol 2,8 rokov. Priemerné hladiny LDL-C sa znížili v skupine liečenej alirokumabom po roku liečby z 2,4 mmol/l na 1,2 mmol/l. To viedlo k signifikantnému zníženiu rizika rozvoja primárneho kompozitného výsledku (koronárna mortalita, infarkt myokardu, fatálna a nefatálna mozgová porážka alebo hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris) o 15 %. Tiež bolo pozorované signifikantné zníženie rizika celkovej mortality o 15 %, ale nie kardiovaskulárnej mortality. Pri analýze jednotlivých výsledkov bola pozorovaná signifikantná redukcia incidencie infarktu myokardu a mozgovej porážky. Do štúdie bolo zaradených 5 444 pacientov s diabetom, ale výsledky v tejto skupine boli zatiaľ nebol publikované [6].

Na základe výsledkov štúdií IMPROVE-IT, FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES je možné očakávať v blízkej budúcnosti, že budú definované nižšie cieľové hladiny LDL-cholesterolu v rámci sekundárnej prevencie pravdepodobne v rozmedzí 1,0–1,5 mmol/l.

### HDL-C: terapeutický cieľ, ktorý nebol potvrdený

Klasické epidemiologické štúdie kohort identifikovali nízku hladinu HDL-C ako rizikový faktor aterosklerózy. Z toho vyplynula úvaha, že terapeutické zvýšenie hladiny HDL-C môže viesť, podobne ako zníženie LDL-C, k redukcii kardiovaskulárnych príhod.

V rozpore so štúdiami kohort, novšie geneticko-epidemiologické štúdie mendelovskej randomizácie ukázali, že celoživotná expozícia genotypom spojeným so zníženou hladinou HDL-C nie je asociovaná so zvýšeným výskytom aterosklerózy [7]. Tento poznatok potvrdili aj intervenčné štúdie, ktorých cieľom bolo zvýšením hladín HDL-C znížiť incidenciu kardiovaskulárnych príhod.

Z dávnejšie užívaných liekov na liečbu hypercholesterolémie mal najväčší efekt na hladinu HDL-C niacin, ktorý zvyšoval jeho koncentráciu v niektorých štúdiách až o 25 %. Dve štúdie s niacinom ako prídavnou liečbou k statínu (AIM-HIGH a HPS2-THRIVE) však nedokázali zníženie kardiovaskulárnej morbidity ani mortality v porovnaní s placebom [8,9].

V ďalšej fáze prebehli štúdie inhibítormi cholesterol ester transfer proteínu (CETP), ktoré sú schopné zvyšovať hladinu HDL-C o 50–100 %. Ani tieto štúdie však nedokázali zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality pri liečbe inhibítormi CETP v porovnaní s placebom [10].

Z vyššie uvedených poznatkov teda vyplýva, že znížená hladina HDL-C je skôr markerom ako patogenetickým rizikovým faktorom aterosklerózy.

### Triacylglyceroly: čiastočne potvrdený cieľ hypolipidemickej liečby

Epidemiologické štúdie kohort aj novšie geneticko-epidemiologické štúdie mendelovskej randomizácie naznačili dôležitú úlohu lipoproteínov bohatých na TAG (hlavne ich frakcie IDL) ako možného patogenetického rizikového faktora aterosklerózy [11,12].

Z dávnejšie užívaných hypolipidemík majú najväčší vplyv na redukciu hladiny TAG fibráty, ktoré znižujú ich koncentráciu v rozmedzí 20–50 %. Napriek tomu väčšina štúdií s fibrátmi nepotvrdila ich schopnosť znížiť kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Jednou z príčin môže byť aj nesprávny výber pacientov do štúdií s relatívne nízkym zastúpením jedincov z aterogénnou dyslipidémiou, u ktorých by fibráty mali byť najúčinnnejšie. Podskupinová analýza dvoch štúdií u diabetikov (ACCORD, FIELD) ukázala priaznivý efekt fenofibrátu na incidenciu kardiovaskulárnych príhod iba v podskupinách diabetikov s aterogénnou dyslipidémiou (zvýšené TAG, nízky HDLC), ale nie v celom súbore pacientov [13,14].

Z menej užívaných hypolipidemík účinne znižujú hladiny TAG deriváty  $\omega$ -3 mastných kyselín. Kým viaceré predchádzajúce štúdie s rozličnými preparátmi z tejto skupiny liekov vyšli negatívne, odborná verejnosť bola prekvapená koncom minulého roka výsledkami štúdie REDUCE-IT, v ktorej bol testovaný preparát derivát kyseliny eikozapentoovej ikozapentetyl (EPA), ktorý bol pridaný k predchádzajúcej liečbe statínom u vysoko rizikových pacientov, z ktorých 70 % malo preexistujúce kardiovaskulárne ochorenie a zvyšných 30 % boli diabetici s aspoň jedným ďalším rizikovým faktorom. Spolu bolo do štúdie zaradených 8 179 pacientov, z ktorých až 60 % pacientov malo diabetes. Medián sledovania pacientov bol 4,9 roku. Pacienti mali pri liečbe statínom dobre kontrolované hladiny LDL-C, ich priemerná hladina na začiatku štúdie bola 1,94 mmol/l.

Pri liečbe EPA v dávke 4 g/deň došlo k redukcii hladiny TAG o 18 % z počiatočných 2,44 mmol/l na 2,00 mmol/l. Primárny výsledok (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda, koronárna revaskularizácia alebo nestabilná angina pectoris) bol signifikantne znížený o 25 % v skupine užívajúcej

EPA v porovnaní s placebom. Signifikantne bola znížená aj incidencia jednotlivých zložiek primárneho výsledku, a to kardiovaskulárnej mortality, infarktu myokardu a mozgovej porážky [15]. Hlavnú kritiku štúdie zo strany niektorých expertov vyvolal fakt, že ako placebo sa používal minerálny olej, ktorý viedol v kontrolnej skupine k zvýšeniu LDL-C o 11 %, a teda pravdepodobne pozorovaný rozdiel medzi skupinami by bol o niečo nižší pri použití placeba s neutrálnym efektom na hladiny lipidov [16]. Preto je potrebné overenie výsledkov ďalšími štúdiami.

Translácia genetických poznatkov týkajúcich sa PCSK9 do klinickej praxe inšpirovala aj výskum v liečbe hypertriacylglycerolémií. Lipoproteínová lipáza je dôležitým enzýmom regulujúcim hladiny aterogénnych lipoproteínov bohatých na TAG (hlavne IDL) a následne aj LDL. V organizme sú prítomné viaceré inhibítory lipoproteínovej lipázy, napr. angiopoeitin-like 3 (ANGPTL3) a ANGPTL4. Mutácie týchto inhibítorov vedúce k zníženiu ich aktivity (loss-of-function mutation) sú v konečnom dôsledku priaznivé, keďže vedú ako k zníženiu hladín TAG, tak aj LDL-C. Napodobniť priaznivý efekt mutácie sa podarilo vyvinutím „antisense“ oligonukleotidov, ktoré blokujú syntézu hepatálnej mRNA ANGPTL3. Humánne štúdie 1. fázy ukázali, že použitie týchto preparátov znižuje hladiny TAG až o 63 % a LDL-C o 33 % [17]. Pokiaľ sa tento terapeutický prístup potvrdí ako úspešný a bezpečný aj v ďalších fázach klinického skúšania, mohol by byť prínosným prístupom k redukcii reziduálneho aterosklerotického rizika.

### Lipoproteín(a): perspektívny cieľ hypolipidemickej liečby

Častice Lp(a) sú podobné svojim zložením a aterogenitou časticiam LDL. Okrem apolipoproteínu B100 obsahujú aj apolipoproteín(a) [apo(a)]. Koncentrácia Lp(a) je hlavne geneticky podmienená. Veľkosť molekuly apo(a) je rozmanitá a je podmienená variáciou počtu kópii domény „kringle IV typ 2“. Čím väčšia je molekula apo(a), tým nižšia je koncentrácia Lp(a) častíc. Riziko aterosklerózy stúpa už pri koncentráciách Lp(a) > 30 mg/dl. Štúdie mendelovskej randomizácie potvrdili vzťah medzi génovými variantmi génu *LPA*, koncentráciou Lp(a) častíc a rizikom rozvoja aterosklerózy [18].

Doteraz užívané lieky ako statíny a niacin znižujú hladiny Lp(a) približne o 25 % a inhibítory PCSK9 o 35 %. Napriek tomu nebolo dokázané, že by zníženie rizika rozvoja nových kardiovaskulárnych príhod bolo sprostredkované znížením Lp(a). Chýbanie efektu doteraz používaných hypolipidemík vysvetľujú výsledky nedávno publikovanej štúdie mendelovskej randomizácie. Táto ukázala, že geneticky predikované zníženie hladiny Lp(a) o 100 mg/dl bude mať podobný efekt na redukciu kardiovaskulárnych príhod ako zníženie LDL-C o 1,0 mmol/l. Tento poznatok jednak pomáha identifikovať cieľovú skupinu pacientov vhodných na liečbu ako jedincov s takto výrazne zvýšenými hladinami Lp(a), ale aj ukazuje potrebu vývoja nových liekov, ktoré budú schopné požadované zníženie hladiny Lp(a) dosiahnuť [19].

Podobne ako pri liečbe HTG sa vyvíjajú nové lieky blokujúce syntézu apo(a) na úrovni mRNA–apo(a) „antisense“ oligonukleotidy. Štúdia fáze 2b ukázala, že táto látka je schopná znížiť hladinu Lp(a) až o 80 %, čo by sa malo prejavíť aj na ovplyvnení reziduálneho aterosklerotického rizika nezávislého od redukcie LDL [20].

## Záver

Záverom teda možno konštatovať, že liečba znižujúca LDL-C za použitia statínov, ezitimibu a inhibítorov PCSK9 viedla k zníženiu rizika rozvoja kardiovaskulárnych príhod v rámci sekundárnej prevencie a jej prínos je výrazný u diabetikov 2. typu vzhľadom na ich výrazné kardiovaskulárne riziko. Liečba zvyšujúca hladinu HDL-C sa neosvedčila v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Vyvíjajú sa nové lieky, ktoré dokážu výraznejšie znížiť hladiny TAG a Lp(a) ako doteraz používané hypolipidemiká. Ich použitie by mohlo v blízkej budúcnosti prispieť k zníženiu reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetom.

*Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Výskum a vývoj pre projekty Medicínsky univerzitný vedecký park v Košiciach (MediPark, Košice), kód ITMS 26220220185 a MediPark, Košice – Fáza II., kód ITMS2014+ 313011D103, ktoré boli spolufinancované zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.*

## Literatúra

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Benefits of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 137(15): 1571–1582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): 941–950. <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3)>.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380(9841): 572–580. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60312-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60312-2)>. Erratum in *Lancet* 2012; 380(9841): 564.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. [AIM-HIGH Investigators]. Niacin in patients with low HDL cholesterol level receiving statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2255–2267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>>. Erratum in *N Engl J Med* 2012; 367(2): 18.
- Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC et al. [HPS2-THRIVE Collaborative Group]. Effect of extended release niacin with laropirant in high risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 203–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>>.
- Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors. *Circ Res* 2018; 122(1): 106–112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311978>>.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL et al. [Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration]. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375(9726): 1634–1639. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60545-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60545-4)>. Erratum in *Lancet* 2010; 376(9735): 90. Kastelein JJ [added].
- Ference BA, Kastelein JJ, Ray KK et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary artery disease. *JAMA* 2019; 321(4): 364–373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.20045>>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 362(18): 1748.
- Keech A, Simes RJ, Barter P et al. [FIELD Study Investigators]. 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(9500): 1849–1861. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)>. Erratum in *Correction to the FIELD study report*. [*Lancet* 2006]. *Lancet* 2006; 368(9545): 1420.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. [REDUCE-IT Investigators]. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 11–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>>.
- Kastelein JJ, Stroes ES. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 89–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1814004>>.
- Graham MJ, Lee RG, Brandt TA et al. Cardiovascular and metabolic effects of ABGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; 377(3): 222–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701329>>.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics and biology. *J Lipid Res* 2016; 57(11): 1953–1975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R071233>>.
- Burgess S, Ference BA, Staley JR et al [European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium]. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for Lipoprotein(a)-lowering therapies. A mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018; 3(7): 619–627. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>>.
- Tsimikas S. Safety and efficacy of AKCEA-APO(a)-LRx to lower lipoprotein(a) in patients with established cardiovascular disease: A phase 2 dose-ranging trial. PRESENTATION AHA (AMERICAN HEART ASSOCIATION) 2018. Prezentované na Kongrese AHA 2018. <https://pace-cme.org/2018/11/11/>.