

Hypolipidemická liečba a mikrovaskulárne komplikácie diabetu

Hypolipidemic treatment and microvascular complications of diabetes

Branislav Vohnout^{1,2,3,5}, Jana Lisičanová³, Andrea Havranová⁴

¹Ústav výživy, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií, SZU v Bratislave

²Ústav epidemiológie LF UK, Bratislava

³Ambulancia diabetológie a porúch látkovej premeny a výživa, Diabeda s.r.o., Bratislava

⁴Ústav klinického a translačného výskumu – Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

⁵Koordináčne centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU v Bratislave

✉ doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD. | branislav.vohnout@szu.sk | www.szu.sk

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 1. 4. 2019

Přijato po recenzii/Prijaté po recenzii/Accepted 30. 4. 2019

Abstrakt

Diabetes mellitus (DM) je spojený so zvýšeným rizikom rozvoja mikro- a makrovaskulárnych komplikácií. Jedným z faktorov, ktoré sa môžu podieľať na vzniku a progresii mikrovaskulárneho postihnutia, je aj dyslipidémia. Kým vplyv dyslipidémie a jej liečba na kardiovaskulárne riziko u pacientov sú dobre známe, efekt hypolipidemickej liečby na mikrovaskulárne komplikácie taký jasný nie je. Aj keď niektoré štúdie naznačujú možný vplyv statínov na niektoré mikrovaskulárne komplikácie, tieto dáta sú často protirečivé a pozitívny vplyv statínov na mikrovaskulárne komplikácie nebol preukázaný. Na druhú stranu výsledky klinických štúdií ukazujú nádejný vplyv fibrátov na ovplyvnenie progresie mikrovaskulárnych komplikácií diabetu. V štúdiách FIELD a ACCORD viedla liečba fenofibrátom k spomaleniu progresie diabetickej retinopatie a v štúdií FIELD aj významne poklesla nutnosť laserového ošetrovania sietnice a poklesol počet netraumatických amputácií dolných končatín. Tento pozitívny vplyv je pravdepodobne spôsobený nielen hypolipidemickým, ale aj inými pleiotropnými efektami takejto liečby. Práca uvádza prehľad poznatkov o vplyve hypolipidemickej liečby na ovplyvnenie jednotlivých mikrovaskulárnych komplikácií diabetu.

Kľúčové slová: diabetes – fenofibrát – mikrovaskulárne komplikácie – statíny

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of developing micro- and macrovascular complications. One of the factors that may be involved in the onset and progression of microvascular impairment is dyslipidemia. While the effect of dyslipidemia and its treatment on cardiovascular risk in patients is well known, the effect of hypolipidemic treatment on microvascular complications is not so clear. Although some studies suggest a possible effect of statins on some microvascular complications, these data are often contradictory, and the positive effect of statins on microvascular complications has not been demonstrated. On the other hand, the results of clinical trials show the promising effect of fibrates on the progression of microvascular complications of diabetes. Within the FIELD and ACCORD studies, treatment with fenofibrate led to a slowdown in the progression of diabetic retinopathy, and in the FIELD study retinal laser treatment was significantly reduced and the number of non-traumatic lower limb amputations decreased. This positive effect is probably due not only to the hypolipidemic but also to other pleiotropic effects of such treatment. The paper presents an overview of the effects of hypolipidemic treatment with respect to influencing the individual microvascular complications of diabetes.

Keywords: diabetes – fenofibrate – microvascular complications – statins

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je spojený so zvýšeným rizikom rozvoja mikro a makrovaskulárnych komplikácií. Mikrovaskulárne komplikácie spojené s DM, hlavne retinopatia, nefropatia a neuropatia vedú k zhoršeniu kvality života pacientov a k ich zvýšenej mortalite [1,2]. Intenzívna kontrola glykémie je spojená s poklesom mikrovaskulárnych komplikácií, jej vplyv na makrovaskulárne riziko je menej zjavný [3–5]. Na druhú stranu sú kardiovaskulárne ochorenia hlavnou príčinou smrti u pacientov s DM, čo sa odráža v nutnosti komplexného terapeutického prístupu k liečbe pacientov s DM, vrátane hypolipemickej liečby.

Lipidy a riziko mikrovaskulárnych komplikácií

Dominantným etiologickým faktorom rozvoja mikrovaskulárnych komplikácií je chronická hyperglykémia, avšak úlohu môžu zohrávať aj iné mechanizmy a faktory, vrátane dyslipidémie. Mikro- aj makrovaskulárne komplikácie môžu zdieľať spoločné kauzálne mechanizmy, pričom dôležitú úlohu zohráva akumulácia konečných produktov pokročilej glykácie (Advanced Glycation Endproducts – AGEs), zápalový proces a oxidatívny stres [6]. Viacero epidemiologických štúdií preukázalo vzťah medzi jednotlivými lipidovými komponentami a mikrovaskulárnymi komplikáciami u pacientov s DM 1. aj 2. typu (DM1T, DM2T), avšak tieto údaje nie sú konzistentné [7]. Asociácia medzi pomerom triacylglycerolov (TAG) a HDL-cholesterolom (HDL-C) so zvýšeným rizikom rozvoja diabetickej retinopatie alebo nefropatie, nezávislá na iných relevantných faktoroch, bola zaznamenaná v talianskej štúdií s takmer 1 000 pacientami s DM2T [8]. V štúdií ADVANCE bola znížená hladina HDL-C prognostickým faktorom pre novovzniknutú albuminúriu, vzťah k diabetickej retinopatii však zaznamenaný nebol [9]. Veľká globálna case-control štúdia REALIST s 2 535 diabetikmi 2. typu a 3 683 kontrolami ukázala významnú nezávislú asociáciu zvýšených hladín (TAG) a nízkého HDL-C s diabetickým ochorením obličiek, zďaleka menej významná (nesignifikantná po adjustácii na ďalšie rizikové faktory) bola asociácia s diabetickou retinopatiou [10]. Hladina TAG bola prediktívnym faktorom pre rozvoj a progresiu obličkových a očných komplikácií aj u pacientov s DM1T [11]. V DCCT štúdií (The Diabetes Control and Complications Trial) u diabetikov 1. typu boli zvýšené hladiny TAG a znížené HDL-C asociované so závažnosťou retinopatie a vzťah k retinopatii bol prítomný, aj keď len u mužov, aj pre LDL-cholesterol (LDL-C) a apolipoproteín B (apoB) [12]. Vplyv zvýšených hladín cholesterolu na vznik a progresiu diabetickej nefropatie bol preukázaný v experimentálnych aj klinických štúdiách [13]. Zvýšenie celkového cholesterolu o 1 mmol/l bolo spojené s až o 40 % zvýšeným rizikom rozvoja abnormálne zvýšenej exkrécie albumínu močom [14]. Celkový a LDL-C boli prediktormi dysfunkcie veľkých nervových vlákien v prospektívnom sledovaní u 1 407 diabetikov 1 typu [15], zaznamenaná bola tiež nezávislá asociácia diabetickej neuropatie so zvýšenými hladinami TAG alebo nízkym HDL-C [16].

Hypolipidemická liečba a riziko mikrovaskulárnych komplikácií

Kým vplyv dyslipidémie a riziko redukovúci efekt liečby statínmi na kardiovaskulárne riziko u pacientov s DM je dobre známy [5,17,18], efekt hypolipemickej liečby na mikrovaskulárne komplikácie taký jasný nie je. Podľa súčasných odborných odporúčaní je u diabetikov podobne ako aj u ne-diabetikov primárnym cieľom liečby LDL-C a liekom prvej voľby sú statíny [5], pri liečbe u diabetikov častej aterogénnej dyslipidémie má svoje miesto aj použitie fibrátov [19,20] a často je nutné použiť aj kombinovanú liečbu s využitím ďalších hypolipidémik pri znižovaní reziduálneho rizika.

Diabetická retinopatia

Efekt statínov na diabeticкую retinopatiu sledovalo niekoľko observačných a klinických štúdií, avšak s rôznym výsledkom, a preto ho nemožno hodnotiť jednoznačne. Údaje z dánskeho patientskeho registra ukázali o 40 % nižšiu incidenciu diabetickej retinopatie u tých pacientov, ktorí boli liečení statínom ešte pred diagnózou DM (HR 0,60; 95% CI: 0,54–0,66), v porovnaní s tými, ktorí liečení neboli [21]. Do úvahy však treba brať limity tejto observačnej štúdie, a to hlavne chýbajúce informácie o dôležitých prediktorech mikrovaskulárnych komplikácií, ako sú hladiny HbA_{1c} alebo tlaku krvi. Aj keď niektoré malé statínové štúdie naznačovali benefit pre riziko makulárneho edému a exudátov [22], väčšie statínové štúdie takýto benefit nepotvrdili. V Heart Protection Study sledujúcej takmer 6 000 pacientov s DM nezaznamenali významné rozdiely v nutnosti laserovej terapie pre retinopatiu (1,4 % simvastatín vs 1,2 % placebo) [23], štúdia CARDS s atorvastatínom síce naznačila trend zníženia nutnosti takejto terapie, avšak liečba atorvastatínom neprinesla významný benefit na progresiu diabetickej retinopatie [18].

Na rozdiel od statínových štúdií liečba fenofibrátom sa zdá prínosnou pre ovplyvnenie diabetickej retinopatie. Liečba fenofibrátom v štúdií FIELD [24] viedla k 31% zníženiu nutnosti prvej laserovej intervencie pre akúkoľvek retinopatiu (HR 0,69; 95% CI: 0,56–0,84) a 30% redukcii pre proliferatívnu retinopatiu, pričom redukcia absolútneho rizika bola väčšia pre pacientov s preexistujúcou retinopatiou (Number needed to treat – NNT) 17 vs 90 u pacientov bez pre-existujúcej retinopatie. U pacientov s preexistujúcou retinopatiou malo taktiež významne menej pacientov liečených fenofibrátom progresiu retinopatie (3,1 % vs 14,6 % v placebovej skupine). Pozitívny vplyv fenofibrátu na ovplyvnenie progresie diabetickej retinopatie ukázala u podskupine 2 856 subjektov zo štúdie ACCORD aj ACCORD-EYE štúdia [25]. Prídanie fenofibrátu k liečbe statínom viedlo po 4 rokoch k impresívnemu 40% poklesu progresie diabetickej retinopatie (6,5 % výskyt v skupine s fenofibrátom vs 10,2 % v placebovej skupine, adjustované OR 0,60; 95% CI: 0,42–0,87; p = 0,006). Na tomto efekte sa pravdepodobne podieľajú aj iné ako lipidové vlastnosti fenofibrátu, pravdepodobne protizápalový, antioxidantný, antiangiogénny a antiapoptotický účinok a výsledky fenofibrátových štúdií viedli v Austrálii k schváleniu podáva-

Existuje mnoho dobrých důvodů dát mu SORTIS®.

Tady je 7 z nich.



**U pacientů
s chronickou
renální insuficiencí
bez nutnosti úpravy
dávování¹**



SORTIS®
atorvastatinum
Síla. Jistota. Důvěra.

Zkrácená informace o přípravku:

Sortis 10, 20, 40, 80 mg potahované tablety. Složení: Atorvastatinum 10, 20, 40, 80 mg v jedné potahované tabletě. Pomocné látky se známými účinkem: 1 potahovaná tableta obsahuje 27,25 mg nebo 54,50 mg nebo 109,00 mg či 218,00 mg monohydrátu laktosy; a další pomocné látky. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie, familiární hypercholesterolemie (včetně homozygotní formy u dospělých pacientů) nebo smíšená hyperlipidémie (typ IIa nebo typ IIb podle Fredricksona) u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších. Prevence kardiovaskulárních příhod u dospělých pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody. Léčbu zahajujeme, pokud dieta a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná. **Dávování a způsob podání:** Počáteční dávka je pro všechny indikace obvykle 10 mg atorvastatinu jedenkrát denně. Pro dosažení cílových hladin LDL-cholesterolu může být nutné použít vyšších dávek. Maximální denní dávka je 80 mg atorvastatinu. Dávování u dětí: Léčba by měla být řízena pouze specialisty. Atorvastatin není indikován k léčbě pacientů mladších 10 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, jaterní onemocnění v aktivním stavu, neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot, těhotenství, kojení, ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění:** Jaterní testy by měly být provedeny před a pravidelně kontrolovány v průběhu léčby. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty transamináz, doporučuje se dávku přípravku Sortis snížit nebo terapii vysadit. Léčbu je nutné přerušit, objeví-li se významné zvýšení CK nebo je diagnostikována rhabdomyolýza. Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. **Interakce:** Riziko myopatie stoupá při současném užívání atorvastatinu a následujících léků: např. erythromycin, cyklosporin, telithromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, inhibitory HIV proteázy, kyselina fusidová, kolchicin aj. Při současném podávání přípravku Sortis a inhibitorů cytochromu P450 3A4 je třeba opatrnosti. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Sortis je kontraindikován. **Nežádoucí účinky:** Časté: nasofaryngitida, alergické reakce, hyperglykémie, bolest hlavy, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem, myalgie, artralgie, bolest končetin, zad, svalové křeče, otok kloubů, zvýšení CK a jaterních testů. **Předávování:** Speciální léčba neexistuje, pacienta je třeba léčit symptomaticky. Je třeba monitorovat jaterní testy a CK u sárů. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** m.j. 30 nebo 100 tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, ČR. **Registrační číslo:** Sortis 10-40 mg: 31/233-5/99-C, Sortis 80 mg: 31/397/03-C. **Datum poslední revize textu:** 09.01.2019. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Reference: 1. SPC Sortis.

Pfizer, spol. s r. o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5,
telefon: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

I ❤️ ORIGINALS

Pfizer

Pracujeme společně pro zdravější svět™

nia fenofibrátu v indikácii zníženia progresie existujúcej diabetickej retinopatie [26].

Diabetické ochorenie obličiek

Vzhľadom na a priori veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko u diabetikov s diabetickým ochorením obličiek je u týchto pacientov na dosiahnutie cieľových hladín LDL-C takmer vždy nutná hypolipidemická liečba. Vplyv statínov na obličkové funkcie u diabetikov sledovalo viacero štúdií, avšak výsledky nie sú konzistentné. V observačnej štúdií v rámci dánskeho patientskeho registra nebola liečba statínom spojená s ovplyvnením rizika diabetickej nefropatie [21]. Na druhú stranu liečba atorvastatínom v štúdií CARDS viedla u pacientov s DM k redukcii progresívneho poklesu odhadovanej glomerulárnej filtrácie, nevedla ale k ovplyvneniu vzniku albuminúrie [27]. V kontraste s tým nebola glomerulárna filtrácia oplyvnená v recentných statínových metaanalýzách hodnotiacich vplyv na chronické ochorenie obličiek u diabetikov, obe tieto práce preukázali signifikantné zníženie albuminúrie [28,29]. Hlavným dôvodom užívania statínov u pacientov s DM je však jednoznačne redukcia kardiovaskulárneho rizika.

Výsledky oboch veľkých klinických štúdií u pacientov s DM2 s fenofibrátom ukázali, že monoterapia fenofibrátom v štúdií FIELD viedla k signifikantnému relatívnemu nárastu regresie albuminúrie o 15 % a k poklesu progresie albuminúrie o 14 % [30], prídanie fenofibrátu k statínu v štúdií ACCORD viedlo k zníženiu incidencie mikroalbuminúrie (38,2 % vs 41,6 % v placebo skupine, $p = 0,01$) aj makroalbuminúrie (10,5 % vs 12,3 %, $p = 0,04$) [31]. V oboch štúdiách došlo v fenofibrátovej skupine k reverzibilnému vzostupu kreatinínu v sére a k zníženiu vypočítanej glomerulárnej filtrácie, zdá sa však, že nejde o skutočné zhoršenie a fenofibrátom spôsobené zvýšenie sérového kreatinínu nie je odrazom skutočného zhoršenia renálnych funkcií [32]. Jun et al ukázali vo svojej neskoršej metaanalýze, že liečba fenofibrátom vedie u pacientov s DM2 k 14% redukcii rizika progresie albuminúrie (RR 0,86; 95% CI: 0,76–0,98) a k 19% zvýšeniu pravdepodobnosti regresie albuminúrie [32].

Diabetická neuropatia

V už niekoľkokrát spomínanej observačnej štúdií v rámci dánskeho patientskeho registra bola liečba statínom spojená so znížením diabetickej neuropatie (HR 0,66; 95% CI: 0,57–0,75) [21]. Menšia Fremantle Diabetes Study u 531 diabetikov 2. typu preukázala signifikantný pokles výskytu neuropatie o 35 % pri liečbe statínom a o 48 % pri liečbe fibrátom [33]. Dáta pre posúdenie efektu liečby statínom na riziko rozvoja diabetickej neuropatie sú však pre akékoľvek závery nedostatočné.

V štúdií FIELD bolo u pacientov liečených fenofibrátom riziko prvých netraumatických amputácií dolných končatín znížené o 36 % (45 vs 70 amputácií v placebo skupine; HR 0,64; 95% CI: 0,44–0,94; $p = 0,02$) a u nízkych amputácií bez známeho makrovaskulárneho postihnutia bolo riziko znížené

o 47 % (18 vs 34 amputácií v placebovej skupine; HR 0,53; 95% CI: 0,30–0,94; $p = 0,027$) [34].

Záver

Mikrovaskulárne komplikácie predstavujú závažný medicínsky problém spojený u diabetikov s vysokou morbiditou. Jedným z faktorov, ktoré sa môžu podieľať na rozvoji mikrovaskulárnych komplikácií, je okrem hyperglykémie aj dyslipidémia. Vplyv hypolipidemické liečby na kardiovaskulárne riziko je všeobecne známy, jej vplyv na mikrovaskulárne riziko tak jednoznačný nie je. Efekt liečby statínmi na toto riziko je aj vzhľadom na nedostatok dát z veľkých klinických štúdií nejasný a realizácia placebo kontrolovaných štúdií u diabetikov sledujúcich vplyv statínov na mikrovaskulárne riziko je z etického hľadiska nepravdepodobná. Do úvahy tak pripadajú iné typy štúdií, ako napríklad genetické štúdie, na výsledky ktorých si však budeme musieť počkať. Naopak sledovania z veľkých fenofibrátových klinických štúdií priniesli povzbudzujúce dáta ohľadom možného ovplyvnenia diabetickej mikrovaskulárnych komplikácií. Štúdia FIELD priniesla u pacientov s DM2 poznatky o benefite liečby fenofibrátom na ovplyvnenie diabetickej retinopatie, albuminúrie a rizika netraumatických amputácií. Konzistentné s týmto je zistenie zo štúdie ACCORD ukazujúce zníženie progresie retinopatie a albuminúrie pomocou liečby fenofibrátom. Efekt fenofibrátu sa zdá byť nezávislým od jeho efektu na hladiny lipidov [35]. Tieto výsledky naznačujú potenciál fenofibrátu v manažmente reziduálneho mikrovaskulárneho rizika u pacientov s DM2T.

Literatúra

- Manuel DG, Schultz SE. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996–1997. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 407–414.
- Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23(2):68–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/02813430510015296>>.
- [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>>.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [Authors/Task Force Members]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037>>.
- Valensi P, Picard S. Lipids, lipid-lowering therapy and diabetes complications. *Diabetes Metab* 2011; 37(1):15–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2010.10.001>>.
- Karásek D, Vavrková H. Diabetická dyslipidémia a mikrovaskulárne komplikácie diabetu. *Vnitř Lék* 2018; 64(1): 17–24.

8. Zoppini G, Negri C, Stoico V et al. Triglyceride-high-density lipoprotein cholesterol is associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2012; 61(1): 22–29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.05.004>>.
9. Morton J, Zoungas S, Li Q et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2201–2206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0306>>.
10. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* 2014; 129(9): 999–1008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002529>>.
11. Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekheraz A et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2004; 30(1): 43–51.
12. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(3): 910–918.
13. Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000; 26(4): 254–264.
14. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314(7083): 783–788. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.314.7083.783>>.
15. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N et al. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1896–1900. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0554>>.
16. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009; 35(3): 206–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2008.11.004>>.
17. 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(9374): 2005–2016.
18. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. [CARDS investigators]. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685–696. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)>.
19. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015; 19: 1–12. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688\(15\)30001-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688(15)30001-5)>.
20. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J Suppl* 2016; 18(Suppl C): C2–C12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/suw009>>.
21. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(11): 894–900. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70173-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70173-1)>.
22. Donaldson M, Dodson PM. Medical treatment of diabetic retinopathy. *Eye* 2003; 17(5): 550–562. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6700586>>.
23. 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(9374): 2005–2016.
24. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9600): 1687–1697. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61607-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61607-9)>.
25. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. [ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group]. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2010; 363(3): 233–244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>>. Erratum in *N Engl J Med* 2011; 364(2): 190. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2458.
26. Sharma N, Ooi JL, Ong J et al. The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. *Aust Fam Physician* 2015; 44(6): 367–370.
27. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54(5): 810–819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.022>>.
28. Shen X, Zhang Z, Zhang X et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2016; 15(1): 179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0350-0>>.
29. Qin X, Dong H, Fang K et al. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(6). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2901>>.
30. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. The FIELD study investigators. Effect 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.
31. 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.
32. Jun M, Zhu B, Tonelli M et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(20): 2061–2071. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.049>>.
33. Davis TM, Yeap BB, Davis WA et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008; 51(4): 562–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0919-2>>.
34. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. [FIELD study investigators]. Effect 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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)>.
35. Hermans MP. Prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: lessons from FIELD and ACCORD. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8(3): 180–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1479164111407783>>.