

Léčba dyslipidemie u metabolického syndromu

Michal Vrablík

3. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Metabolický syndrom nadále představuje jednu z nejčastějších klinických situací asociovaných se zvýšením kardiometabolického rizika v Česku. Dyslipidemie nacházená u pacientů s metabolickým syndromem je hlavním nositelem zvýšeného rizika atherotrombotických komplikací. Nefarmakologická opatření zlepšují kromě dyslipidemie také všechny ostatní složky metabolického syndromu. Jejich prosazení je nesnadné a farmakoterapie by zejména u osob ve vysokém a velmi vysokém kardiovaskulárním riziku neměla být odkládána. Hypolipidemická léčba u osob s metabolickým syndromem má být založena na statinu, případně v kombinaci s ezetimibem. U statin intolerantních můžeme nově využívat kyselinu bempedoovou. Fenofibrát může být použit u konkrétních pacientů, je třeba otestovat jeho vliv na koncentrace non-HDL-C a apolipoproteinu B u konkrétního léčeného. Využití omega-3 mastných kyselin v našich podmínkách není relevantní, jediný prokazatelně účinný přípravek (ethyl ester eikosapentaenové kyseliny) není v Česku dostupný. PCSK9 terapie pomohou dosáhnout cílových hodnot i u obtížně léčitelných pacientů v kategoriích vysokého nebo velmi vysokého rizika.

Klíčová slova: metabolický syndrom, dyslipidemie, statiny, ezetimib, bempedoová kyselina, PCSK9, fenofibrát.

Treatment of dyslipidemia in metabolic syndrome

Metabolic syndrome continues to represent one of the most common clinical situations associated with increased cardiometabolic risk in the Czech Republic. Dyslipidemia found in patients with metabolic syndrome is the main carrier of increased risk of atherothrombotic complications. Non-pharmacological measures improve all other components of the metabolic syndrome in addition to dyslipidemia. Their enforcement is difficult and pharmacotherapy should not be postponed, especially in persons at high and very high cardiovascular risk. Hypolipidemic treatment in people with metabolic syndrome should be based on a statin, possibly in combination with ezetimibe. For those intolerant to statins, we can now use bempedoic acid. Fenofibrate can be used in specific patients, it is necessary to test its effect on the concentrations of non-HDL-C and apolipoprotein B in a specific patient. The use of omega-3 fatty acids in our conditions is not relevant, the only demonstrably effective preparation (ethyl ester of eicosapentaenoic acid) is not available in the Czech Republic. PCSK9 therapies will help achieve target values even in difficult-to-treat patients in the high or very high risk categories.

Key words: metabolic syndrome, dyslipidemia, statins, ezetimibe, bempedoic acid, PCSK9, fenofibrate.

O metabolickém syndromu (MetS) jako nepříznivé konstelaci kardiometabolických rizik asociovaných s inzulinovou rezistencí hovoříme již několik dekád. Prevalence stoupá s věkem, průměrně v dospělé české populaci uvažujeme o přibližně 25 až 30 % osob, které splňují uznávanou definici (1). Jasná data o narůstajícím zastoupení osob s vyšší než optimální tělesnou hmotností následovanou stejným trendem výskytu diabetu v Česku umožňují očekávat, že se i prevalence MetS ubírá tímto směrem (2). Zásadním významem metabolického syndromu je zvýšené

riziko rozvoje diabetu mellitu 2. typu a aterosklerotických cévních onemocnění (ASKVO). MetS představuje velmi názornou ilustraci konceptu multiplikativnosti působení rizikových faktorů přítomných současně (3). I nenápadné odchylky ve výši krevního tlaku, hodnotách krevních lipidů či parametrech glukózového metabolismu, jak je typický u osob s MetS vidáme, akcelerují průběh aterosklerózy více než významnější elevace jednoho rizikového faktoru. Má tedy smysl stále připomínat význam této situace, s níž se v klinické praxi setkáváme velice často.

Inzerce

Význam dyslipidemie u metabolického syndromu

Dyslipidemie u MetS (ale i diabetu 2. typu) má nejvíce důkazů pro zásadní význam při urychlení progresu aterosklerotických cévních změn. Je charakterizovaná hypertriglyceridemií, nízkými hladinami HDL-cholesterolu (HDL-C), zvýšením hladin LDL-cholesterolu (LDL-C) nebývá dominantní, charakteristické jsou vysoké koncentrace apolipoproteinu B (apoB) a akumulací malých, denzních LDL částic. Postprandiální dyslipidemie (nebo spíše protražovaná postprandiální hyperlipidemie) v důsledku enterocytární produkce chylomikronů a jejich zbytků, stejně jako zhoršená clearance představuje další významně proaterogenní změny metabolismu lipidů a lipoproteinů, které nacházíme u osob s MetS (4, 5).

Dyslipidemie usnadňuje retenci aterogenních lipoproteinů proteoglykany v arteriální intimě, po které mohou podstoupit oxidativní a enzymatickou modifikaci generující toxické produkty, které mohou podporovat aterogenezi. Malé, denzní LDL jsou snadněji zadržovány vaskulárními proteoglykany než větší LDL částice a jsou náchylnější k oxidativní modifikaci (6). Navíc u chronických zánětlivých stavů, což MetS bezpochyby je, mohou částice HDL získat zánětlivou molekulu, sérový amyloid A (SAA), jehož přítomnost na HDL může vést k jeho vazbě na vaskulární proteoglykany. Jakmile jsou navázány, ztrácí HDL partikule své protizánětlivé a antiaterogenní vlastnosti, což se týká i role v reverzním transportu cholesterolu (7). HDL částice navázané v arteriální intimě mohou také podléhat stejným modifikacím a vytvářet stejné toxické produkty jako zadržované LDL, VLDL a jejich aterogenní zbytky. Ačkoli lipoproteiny bohaté na TG (TRL) nemusí být přímo aterogenní, apolipoprotein C-III v nich obsažený může hrát roli v aterogenezi tím, že indukuje adhezni molekuly a stimuluje zánět, migraci a proliferaci buněk hladkého svalstva cév (8).

Snad nejpresvědčivější důkazy o tom, že dyslipidemie hraje kauzální roli v patogenezi ASKVO osob, metabolickým syndromem či diabetem poskytují klinické studie, ve kterých hypolipidemická léčba, zejména statiny, ale také ezetimib a inhibitory PCSK-9 zásadně příznivým způsobem ovlivnily prognózu léčených (9–11). Žádný terapeutický přístup neměl tak jednoznačné a zásadní účinky na prevenci ASKVO u MetS jako statiny. Přesto právě u této lékové skupiny nepřestávají pochybnosti s ohledem na dokumentované zhoršení glukózové homeostázy dokumentované pro tato léčiva.

Změna životního stylu: první nutný krok v léčbě dyslipidemie u metabolického syndromu

Doporučení odborných společností se shodují na důležitosti zdravého životního stylu pro primární a sekundární prevenci ASKVO u všech pacientů (12, 13). Ačkoli mnohá z těchto doporučení nejsou

specifická pro pacienty s MetS, platí, že snížení rizika ASKVO by bylo podobné, ne-li totožné u pacientů s poruchami metabolismu lipidů/lipoproteinů s MetS nebo bez něj. Snížení LDL-C, které posiluje vyhýbání se trans-tukům, snížení nasycených tuků ve stravě a tělesné hmotnosti, pokud je přítomna nadváha/obezita, jsou v souladu s obecnými dietními doporučeními, která dnes můžeme doporučit prakticky každému ke snížení rizika ASKVO. Dieta středomořského stylu se jeví jako univerzálně použitelný vzor zdravé stravy a takto ji také zmiňují všechna relevantní doporučení (14). Pro redukci hmotnosti kalorická restrikce k dosažení snížení hmotnosti o 5–10 % mírně sníží LDL-C, ale také (a významněji) TG, zvýší HDL-C a sníží krevní tlak, biomarkery zánětu, protrombotický stav a hladiny glykemie u pacientů s MetS. Tyto změny v lipidech nastávají týdně po stabilizaci tělesné hmotnosti. Zvýšení fyzické aktivity je také součástí zdravého životního stylu a má být součástí nejen snah o zlepšení kardiometabolického profilu, ale i všech snah o redukci hmotnosti. Jak uvádějí poslední doporučení Evropské kardiologické společnosti, jakékoli zvýšení úrovně fyzické aktivity má význam a měli bychom jej pomoci u pacientů prosadit i v případech, že se nezdáří dosažení cíle alespoň 150 minut pohybové aktivity týdně (12). Za klinicky důležité považujeme fakt, že nemá význam odkládání účinné farmakoterapie u pacienta, který plánuje nebo je již v procesu změny životního stylu. U osob s MetS odkládáním účinných intervencí ztrácíme cenný čas, který by jinak pacient mohl trávit již s úspěšně kontrolovaným krevním tlakem, hladinou cholesterolu atd. V dalším textu zrevidujeme údaje o jednotlivých možnostech hypolipidemické farmakoterapie u pacientů s metabolickým syndromem.

Statiny

Statiny představují nadále základ hypolipidemické farmakoterapie u pacientů s MetS. Nejenže zlepší lipidový profil, ale především mimo jakoukoli pochybnost zlepši prognózu pacientů snížením rizika aterotrombotické příhody (15). Pacienti s MetS s ohledem na vyšší riziko ASKVO spojené s jeho přítomností budou aspirovat na nižší cílové hodnoty LDL-C (non-HDL-C i apolipoproteinu B) než pacienti srovnatelných charakteristik bez MetS.

Proto bude častěji u těchto pacientů nutné volit intenzivní statinovou terapii (atorvastatin 40 a více mg denně, rosuvastatin 20 a více mg denně). Tato terapie zejména u osob s MetS může urychlit zhoršení glukózové homeostázy a urychlit rozvoj diabetu 2. typu (16). Jak ukazují recentní experimentální práce, jde především o prohloubení inzulinové rezistence (17). To je skutečně významnější právě u osob s MetS. Snížení rizika aterotrombotické příhody u osob s MetS užívajících statiny je však 10krát významnější než zhoršení inzulinové rezistence a neměli bychom proto se statinem z tohoto důvodu vůbec váhat (18).

Tab. 1. Cílové hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apolipoproteinu B podle kategorizace rizika ASKVO

Riziko	Nízké až středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 2,6	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55

Ezetimib

Velmi vhodný přípravek do kombinace se statinem u osob s MetS je selektivní inhibitor intestinální absorpce cholesterolu ezetimib. Prokázal opakovaně, že u osob s inzulinovou rezistencí, MetS či diabetem efektivně napomáhá korekci dyslipidemie i snížení cévního rizika (19). Navíc víme, že snižuje postprandiální fluktuace lipoproteinů, které jsou u osob s MetS vždy výraznější a zřejmě se podstatným způsobem podílejí na zvýšení rizika aterosklerózy u těchto osob (20).

Kombinace statinu s ezetimibem jako možnost zahájení hypolipidemické terapie

V poslední době se jako další možnost rychlého dosažení cílových hodnot v kategoriích vysokého a velmi vysokého rizika připomíná možnost zahájení hypolipidemické farmakoterapie fixní kombinací vysoce účinného statinu s ezetimibem. Tento postup se jeví racionální zvláště u pacientů, jejichž vstupní hodnoty LDL-C (non-HDL-C či apolipoproteinu B) jsou více než 50 % nad doporučenou cílovou hodnotou (21). V takových případech je vhodné kombinaci léčbu zvážit ihned od počátku léčby. Tolerance ezetimibu je většinou tak dobrá, že není problém s odlišením nežádoucích účinků – většina bude vázaná na podávaný statin. Navíc rychlé dosažení cílové hodnoty má příznivý vliv na prognózu nemocného a současně zlepšuje dlouhodobou adherenci (22). Prakticky musíme připomenout, že fixní kombinace statinu s ezetimibem nejsou v současné době, bohužel, hrazeny jako první krok v léčbě dyslipidemie, ale pouze jako tzv. substituční léčba u pacientů léčených volnou kombinací statinu s ezetimibem.

Bempedoová kyselina

Poslední přírůstek do hypolipidemického portfolia je inhibitor kyselý citrát lyázy, kyselina bempedoová. Inhibicí jednoho z enzymů endogenní biosyntetické kaskády cholesterolu pracuje bempedo-

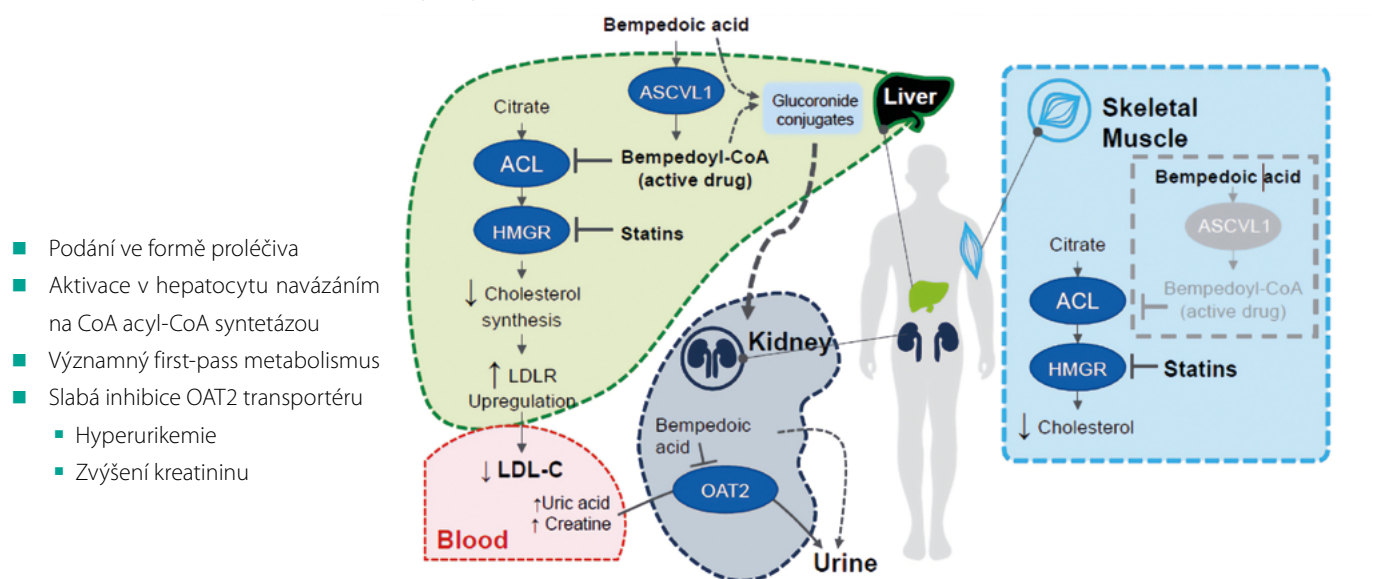
nát na „statinovém principu“, pouze o několik kroků nad místem účinku statinů.

Snížení LDL-C při použití kyseliny bempedoové se pohybuje průměrně na úrovni 25 % hodnot před léčbou. Nejlepších výsledků je dosaženo kombinací s ezetimibem, kdy sledujeme redukci LDL-C kolem 40 % (23). Důležité je, že tato nová léčba prošla úspěšně klinickým testováním, které poskytlo jasný důkaz o příznivém vlivu na riziko ASKVO (24). Zajímavé je, že bempedoová kyselina ovlivňuje parametry glukózové homeostázy spíše příznivě a nezvyšuje riziko rozvoje DM 2. typu. Naopak v poolované analýze 3 klinických studií se při podávání bempedoové kyseliny osobám s MetS zlepšily hladiny lačné glykemie i HbA1c (25). Zatím je bempedoová kyselina v České republice hrazena pacientům netolerujícím statiny, kteří při monoterapii ezetimibem nemají uspokojivou kontrolu dyslipidemie v kontextu vysokého a velmi vysokého rizika.

Fenofibrát

Oddíl o agonistech PPAR alfa receptorů nazveme záměrně generickým názvem jednoho ze zástupců, protože ostatní aktuálně na českém trhu nejsou dostupné. PPAR alfa je transkripční faktor regulovaný volnými mastnými kyselinami, jež působí jako hlavní regulátor metabolismu jaterních lipidů a lipoproteinů, včetně zvýšené oxidace mastných kyselin a snížené syntézy mastných kyselin, apo C-III, TG a VLDL, zatímco aktivitu LPL zvyšuje (26). Známá post-hoc analýza několika studií s fibráty zpracovaná profesorem Sacksem naznačila, že tato léčba snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s dyslipidemií charakterizovanou vyššími TG a snížením HDL-C (27). Tento nálezn byl ověřován ve studii PROMINENT s vysoce selektivním agonistou PPAR alfa pemafibrátem. Ten nakonec vedl k příznivému ovlivnění parametrů metabolismu na triglyceridy bohatých částic, ale zvyšoval koncentraci LDL-C i apoB, a tak nepřinesl očekávané snížení rizika ASKVO (28). Nutno v této souvislosti připomenout, že feno- a pemafibrát jsou odlišné molekuly a nelze

Obr. 1. Mechanismus účinku bempedoové kyseliny



ACL, ATP-citrate lyase; ASCVL1, very long-chain acyl-CoA synthetase-1; BA, bempedoic acid; HMGR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl reductase; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LDLR, low-density lipoprotein receptor; OAT2, organic anion transporter-2. Adapted from Ballantyne et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35(4):853–864.

extrapolovat výsledky studie PROMINENT na celou skupinu fibrátů nebo na fenofibrát přímo. Je nadále možné, že některým pacientům s perzistentní hypertriglyceridemií (nad 2,3 mmol/l) při léčbě statiny fenofibrát sníží riziko aterosklerotických komplikací. Tito nemocní budou charakterizováni dalším poklesem koncentrace non-HDL-C a apolipoproteinu B po zařazení fenofibrátu do léčby. Tento efekt se jeví jako značně individuální, a je tedy nutné jej ověřit u konkrétního nemocného. Byly navrženy i některé mechanismy vysvětlující odlišnosti v léčebných efektech na individuální úrovni (např. polymorfismus apolipoproteinu E) (29). Je jisté, že fenofibrát nemá podobně univerzální použití v léčbě dyslipidemie metabolického syndromu jako statiny, ale individuálně může představovat možnost zlepšení dlouhodobého rizika kardiometabolických komplikací u vybraných osob s MetS.

Omega 3 mastné kyseliny

Ačkoli omega-3 mastné kyseliny přitahují pozornost jako hypolipidemika po dekády, nemáme v současnosti v Česku žádného zástupce této lékové třídy. Dlouhou dobu byly rybí mastné kyseliny považovány za vhodné právě u osob s hypertriglyceridemií/smíšenou DLP. Připomeňme ale, že konzistentní doklad podporující jejich použití máme pouze pro ethyl ester kyseliny eikosapentaenové (EPA), který ve studii REDUCE-IT snížil výskyt sledovaných vaskulárních událostí o 25 % (30). Tento efekt byl ale vlivem na lipidy zprostředkovaný pouze z menší části. Významnější pravděpodobně byly vlivy protizánětlivé nebo antitrombogenní. Žádný

z dostupných přípravků omega-3 mastných kyselin v ČR nemá důkazy o vlivu na aterosklerotické riziko a suplementaci těmito přípravky nedoporučujeme ani z hlediska ovlivnění lipidů ani jako strategii snížení vaskulárního rizika.

Terapie ovlivňující PCSK9

Farmakologické přístupy, které inhibují efekty proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9), mohou snížit LDL-C o > 50 %, pokud jsou použity samostatně nebo v kombinaci se statiny a/nebo ezetimibem (10, 11). V současné době dostupné plně lidské monoklonální protilátky, evolocumab a alirocumab, snížily riziko aterosklerotických příhod u vysoce rizikových subjektů ve studiích FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES (10, 31). Relativní snížení primárního cíle bylo podobné u pacientů s diabetem, prediabetem nebo normoglykemií; nicméně, protože absolutní incidence primárního cílového ukazatele byla vyšší u pacientů s diabetem, absolutní snížení bylo také větší u pacientů s diabetem než u pacientů s prediabetem nebo normoglykemií. Nebylo zaznamenáno žádné zvýšení rizika nově vzniklého DM u pacientů s prediabetem, jak dříve prokázaly statiny (32).

Inklisiran je malá interferující RNA (siRNA), která inhibuje syntézu PCSK9. Inclisiran působí selektivně v játrech, protože je konjugován s triantenárním N-acetylgalaktosaminem (GalNAc), který poskytuje vysokoafinitní vazbu na asialoglykoproteinové receptory hepatocytů (33). Několik studií prokázalo, že inklisiran je dobře snášen a že subkutánní injekce 300 mg každých 6 měsíců snížily LDL-C přibližně o 50 %

Inzerce

Inzerce

u několika populací subjektů včetně pacientů s diabetem a MetS (34). Nebyl pozorován žádný vliv na glukometabolické parametry nebo prevalenci nově vzniklého diabetu. Hlavní přitažlivost tohoto léku je, že se podává pouze dvakrát ročně, což bude pravděpodobně spojeno s lepší adherencí než jiné dostupné přístupy ke snížení lipidů (tj. statiny a ezetimib). Zatím máme k dispozici analýzu ze studie ORION-10, která ve skupině 1 561 účastníků s ischemickou chorobou srdeční demonstrovala srovnatelný vliv inkisiranu na hladiny aterogenních lipidů ve skupinách s MetS, DM 2. typu a skupinou s normální glukózovou homeostázou (35). Inkisiran je v současné době hodnocen ve studii ORION-4, 5leté studii hodnotící KV cílové ukazatele u přibližně 15 000 velmi vysoce rizikových subjektů, výsledky by měly být dostupné v roce 2026.

Intervence dyslipidemie u osob s metabolickým syndromem v roce 2024

Dosažení kontroly dyslipidemie u osob s metabolickým syndromem představuje důležitý a dosažitelný prostředek ke snížení rizika předčasných aterosklerotických příhod u osob s inzulinovou rezistencí a MetS. Časná iniciace kombinačních hypolipidemických režimů založených na statinu s ezetimibem je základem hypolipidemických strategií. U osob s intolerancí statinů můžeme nově využít bempedoovou kyselinu. Fenofibrát budeme používat individualizovaně, předpoklad benefitu z hlediska rizika ASKVO je vázán na dokumentaci příznivého ovlivnění non-HDL-C/apoB. PCSK9 terapie umožní dosažení cílových hodnot i ve skupinách osob s vysokým a velmi vysokým rizikem.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Cifková R, Bruthans J, Wohlfahrt P et al. The Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors in the Czech Population in 2015-2018. The Czech post-MONICA Study. *Cor Vasa* 2020; 62:6-16.
- Zdravotnická ročenka České republiky 2021. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, listopad 2022, Available from: <https://www.uzis.cz/index.php?p-g=aktuality&aid=8619>
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.
- Pang J, Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Postprandial dyslipidaemia and diabetes: mechanistic and therapeutic aspects. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:303-9.
- Stahel P, Xiao C, Nahmias A, Lewis GF. Role of the Gut in Diabetic Dyslipidemia. *Frontiers in endocrinology* 2020;11:116.
- Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense low density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993;94:350-6.
- Han CY, Tang C, Guevara ME, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2016;126:266-81.
- Li C, Zhang M, Dai Y, Xu Z. MicroRNA-424-5p regulates aortic smooth muscle cell function in atherosclerosis by blocking APOC3-mediated nuclear factor-kappaB signalling pathway. *Exp Physiol* 2020;105:1035-49.
- Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-82.
- Marouf BH, Iqbal Z, Mohamad JB, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients With Diabetes. *Clin Ther* 2022;44:331-48.
- Vrablik M, Cifková R, Tuka V, Linhart A. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2022;64:165-211.
- Vrablik M, Pitha J, Bláha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev*. 2019; 4(3):19-30.
- Hernaiz A, Castaner O, Goday A, et al. The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61.
- The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-125.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20167359.
- Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, et al. Statins Are Associated With Increased Insulin Resistance and Secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Nov;41(11):2786-2797. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316159. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34433298; PMCID: PMC8551023
- Sattar N. Statins and diabetes: What are the connections? Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism 2023;37:101749.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571-82.
- Yunoki K, Nakamura K, Miyoshi T, et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipemia and its induced endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2011;217:486-91.
- Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2021;166:105499.
- Chapman RH, Benner JS, Petrella AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165:147-52.
- Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24:791-801.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64.
- Shapiro MD, Taub PR, Louie MJ, Lei L, Ballantyne CM. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with and without metabolic syndrome: Pooled analysis of data from four phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2023;378:117182, ISSN 0021-9150, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.973>.
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387:1923-34.
- Christidis DS, Liberopoulos EN, Kakafika AI et al. The effect of apolipoprotein E polymorphism on the response to lipid-lowering treatment with atorvastatin or fenofibrate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006 Sep;11(3):211-21. doi: 10.1177/1074248406293732. PMID: 17056835.
- Mason RP, Eckel RH. Mechanistic Insights from REDUCE-IT STRENGTHen the Case Against Triglyceride Lowering as a Strategy for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Am J Med*. 2021;134:1085-90.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
- Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:139-47.
- Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:287-94.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19.
- Wright RS, Kallend D, Ray KK et al. Evaluation of LDL-C reductions by siRNA treatment with inclisiran in patients with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *European Heart Journal Supplements* 2021, 23, Supplement_G suab136.001, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab136.001>