

The comparison of the therapeutic effect of fenofibrate and gemfibrozil on lipid profile in patients with type two diabetes

Mitra Niafar¹, Akbar Ali Asgharzadeh¹, Majeed Mobasser¹, Sanaz Ebrahimian^{2*}

1. Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Emam Reza Hospital, Endocrine Research Center

2. Assistant, Varzeghan, Jafari Hospital, Internal Clinic

(Received:2015/07/11

Accept:2016/06/1)

Abstract

Background: Diabetes is frequently along with hyperlipidemia. Glycemic control could improve this condition and including statins and fibrates is the best option to facilitate this amelioration. Noting the importance of diabetes in terms of its multiple complications and the load of its huge cost on the shoulders of the health system of our country, this study aimed to compare the efficacy of fenofibrate and gemfibrozil in improving lipid profile in patients with type II diabetes.

Methods and materials: In this experimental setting, a total of 60 diabetic patients with serum low-density lipoprotein (LDL) in the target ($p < 0.001$) range but with increased serum triglyceride were randomized in to 30-patient groups, receiving either fenofibrate (200 mg/day) or gemfibrozil (450 mg/day) for 3 consecutive months. Lipid profile changes at the endpoint were compared between the two groups with t-test

Results: It seems except post treatment serum triglyceride level variations observed in two groups, which occurred to be significant. There was no significant difference in other analyzed parameters but there was a better improvement in serum lipid level in fenofibrate group.

Conclusion: The efficacy of fenofibrate in improving serum lipid profile in diabetic patients is marginally better than that of gemfibrozil.

Keywords: Diabetes mellitus, Fenofibrate, Gemfibrozil

* Corresponding author: Sanaz Ebrahimian
Mail: dr.s.ebrahimian@gmail.com

مقایسه آثار درمانی فنوفیبرات و ژم فیبروزیل بر پروفیل لیپیدی در بیماران دیابتی تیپ ۲

دکتر میترا نیافر^۱، دکتر اکبر علی عسگرزاده^۱، دکتر مجید مبصری^۱، دکتر ساناز ابراهیمیان^{۲*}

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۲- بخش داخلی مرکز آموزشی- درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۲/۲۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۴/۲۰

چکیده

مقدمه: بیماری دیابت در بیشتر موارد با هیپرلیپیدمی همراه است. کنترل وضعیت قندی موجب بهبودی این وضعیت می‌شود و مصرف استاتین‌ها و فیبرات‌ها هم بهترین انتخاب برای کمک به این بهبود هستند. با توجه به اهمیت بیماری دیابت از نظر بروز عوارض متعدد، همچنین هزینه‌های تحمیل شده بر سیستم درمان کشور بر آن شدید به مقایسه آثار درمانی فنوفیبرات و ژم فیبروزیل در بهبود پروفیل چربی در بیماران دیابتی نوع ۲ پردازیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۶۰ بیمار دیابتیک که سطح لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) آن‌ها در محدوده هدف قرار داشته، دچار افزایش سطح تری‌گلیسرید خون بودند، به‌طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم و به مدت سه ماه متوالی فنوفیبرات (۲۰۰ میلی‌گرم در روز) یا ژم فیبروزیل (۴۵۰ میلی‌گرم در روز) دریافت کردند. تغییر پروفیل لیپیدی در این دو گروه در انتهای مطالعه با آزمون *T-test* مقایسه شد.

یافته‌ها: به جز تغییرهای تری‌گلیسرید در دو گروه بعد درمان که از نظر آماری معنادار بود ($p < 0/001$) در سایر پارامترهای بررسی شده تفاوت معناداری مشاهده نشد، ولی در کل بهبود بیشتر در سطح لیپیدها در گروه فنوفیبرات مشهود بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تأثیر فنوفیبرات بر بهبود پروفیل چربی در بیماران دیابتی بهتر از ژم فیبروزیل است.

واژگان کلیدی: دیابت قندی، فنوفیبرات، ژم فیبروزیل

مقدمه:

منجر به بالا رفتن سطح HDL می‌شوند (۸، ۹). همچنین مقادیر LDL و کلسترول توتال را به‌طور نسبی کاهش می‌دهند. در این میان، در حال حاضر فنوفیبرات و ژم فیبروزیل به‌طور عمده در دسترس هستند (۱۰).

با توجه به اهمیت بیماری دیابت از نظر شیوع و هزینه و با در نظر گرفتن بررسی‌های محدود در زمینه اثربخشی انواع مشتق‌های فیبریک اسید در بیماران دیابتی، این مطالعه در نظر داشته است به مقایسه کارایی فنوفیبرات و ژم فیبروزیل در بهبود پروفیل چربی در بیماران مبتلا به دیابت قندی نوع ۲ بپردازد، بنابراین این تحقیق در کلینیک غدد مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع) تبریز در مدت ۱۷ ماه انجام شد.

مواد و روش کار:

در این مطالعه تجربی، بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم با سطح LDL در محدوده طبیعی (۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر <)، سطح تری‌گلیسرید سرم بالا (۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر >) و سطح کلسترول non HDL بالای ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی لیتر با وجود رعایت رژیم غذایی و کنترل نسبی قندخون مراجعه‌کننده به کلینیک غدد مرکز آموزشی- درمانی امام رضا تبریز در مدت ۱۷ ماه (مهر ۹۲ تا فروردین ۹۴) بررسی شد.

بیماری دیابت قندی در اغلب موارد با هیپرلیپیدمی همراه است (۱). این وضعیت تمامی رده‌های لیپوپروتئینی از جمله شیلومیکرون‌ها، لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار کم (VLDL)، لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL) و لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL) را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲).

در برخی از این بیماران دیابتی افزایش نمایه لیپیدها ناشی از کنترل ضعیف قند خون بوده و انجام درمان مؤثر در این زمینه در بهبود این وضعیت بسیار تأثیرگذار است (۳، ۴). در واقع می‌توان گفت هیپرلیپیدمی ترکیبی که یک بیماری به شدت آتروژنیک است و به صورت افزایش کلسترول LDL، افزایش سطح تری‌گلیسریدها و کاهش کلسترول HDL روی می‌دهد، در بیماران دیابتی اتفاقی نادر نیست (۵). به همین دلیل در بسیاری از بیماران دیابتی از داروهای کاهنده لیپید و کلسترول نظیر استاتین‌ها و فیبرات‌ها به تنهایی یا به‌صورت ترکیبی استفاده می‌شود (۶، ۷). مشتق‌های فیبریک اسید از حدود ۴۰ سال قبل برای درمان هیپرتری‌گلیسریدمی به کار رفته‌اند. مطالعه‌ها نشان داده است که این داروها در فرآیند آترواسکلروز نیز تأخیر ایجاد می‌کنند. مشتق‌های فیبریک اسید سطح تری‌گلیسرید را کاهش داده و

نویسنده مسئول: دکتر ساناز ابراهیمیان

پست الکترونیکی: dr.s.abrahimian@gmail.com

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش قابل ملاحظه کلسترول، تری‌گلیسیرید و LDL سرم در مصرف فنوفیبرات و ژم فیبروزیل و افزایش سطح HDL سرم در مصرف فنوفیبرات طی درمان دیده شد که با یافته‌های مطالعه‌های پیشین در چین، اروپا و آمریکا مشابه بود (۱۱-۱۵).

در سوی دیگر، در بررسی Packard و همکاران در هر دو گروه دریافت‌کننده استاتین و بیمارانی که استاتین دریافت نمی‌کردند، مصرف فنوفیبرات با کاهش بیشتری در میزان کلی کلسترول، LDL و تری‌گلیسیرید همراه بود که مشابه نتایج این مطالعه بود (۱۰). در مطالعه دیگری که از سوی Jen و همکاران انجام شده بود، تغییر پروفیل لیپیدی بعد از درمان با هر دو دارو دیده شد، هر چند تفاوت معنادار نبود (۱۶). همچنین نتایج مطالعه‌های پیشین نشان‌دهنده کاهش سطح سرمی کلسترول خون بین ۱۵ تا ۳۰ درصد بوده است. نتایج مطالعه‌ها در آمریکا نشان‌دهنده این مطلب است که فنوفیبرات حدود ۱۵ تا ۳۰ درصد سطح کلسترول توتال و بین ۳۰ تا ۶۰ درصد سطح تری‌گلیسیرید سرمی را در مقایسه با سایر داروها در بیماران با دیابت تیپ ۲ کاهش می‌دهد (۱۱-۱۳).

در مطالعه حاضر هر دو دارو مقادیر لیپیدهای سرم و سایر متغیرهای مربوطه را کاهش دادند، اما کاهش تری‌گلیسیرید و Non-HDL به نفع فنوفیبرات بود. مطالعه‌های دیگر نشان داده است که فنوفیبرات و ژم فیبروزیل هر دو در کاهش لیپیدهای سرم و تری‌گلیسیرید مؤثر هستند، اما کاهش سطح LDL کلسترول خون در گروه مصرف فنوفیبرات به مراتب بیشتر از جم فیبروزیل بوده است (۱۲).

در مطالعه Zaman و همکاران این کاهش سطح LDL در مصرف‌کنندگان فنوفیبرات در مقایسه با ژم فیبروزیل سبب کاهش بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیابتی که مشکلات پروفیل چربی دارند، ذکر شده است (۱۵).

فیبیرات‌ها موجب کاهش تجمع تری‌گلیسیرید و افزایش مقادیر HDL شده و به این ترتیب سبب کاهش عوارض قلبی - عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در بیماران دیابتی می‌شوند (۷). اثر درمانی فنوفیبرات در HDL در مطالعه حاضر نیز مشخص شده است.

مطالعه‌ها نشان داده که فنوفیبرات ممکن است آثار مفید بیشتری علاوه بر پروفیل چربی نسبت به سایر فیبرات‌ها از جمله ژم-فیبروزیل داشته باشد. هیچ اثر جانبی قابل توجهی در استفاده از هر دو دارو در مطالعه حاضر وجود نداشت. در نتیجه، نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که فنوفیبرات به‌طور مؤثر و مناسبی در بهبود پروفیل چربی در بیماران دیابتی در مقایسه با ژم فیبروزیل تأثیرگذار است.

مطالعه‌ها تأثیر فنوفیبرات‌ها را در درمان سندرم متابولیک به‌ویژه دیابت و درمان دیس لیپیدمی مفید دانسته‌اند (۱۸-۲۳).

برنامه بین‌المللی آموزش و کنترل و ارزیابی کلسترول در بزرگسالان بیان کرده است که کنترل سطح سایر پروفیل‌های چربی به اندازه کنترل سطح تری‌گلیسیرید مهم است و پیشنهاد می‌کند که مصرف فنوفیبرات در اولویت درمان در افراد دارای دیابت قرار گیرد (۲۴-۲۶).

مطالعه‌های دیگری در مصرف همزمان فنوفیبرات همراه با استاتین یا مصرف به تنهایی در درمان مشکلات لیپیدی افراد دیابتی مزیت‌هایی را ذکر کرده‌اند. کاهش سطح LDL در این مطالعه با مصرف فنوفیبرات و کاهش کلسترول توتال، مشابه سایر مطالعه‌ها بود (۱۷، ۲۲، ۲۴-۲۷، ۲۹-۳۳، ۳۴-۳۷).

افزایش سطح HDL در این مطالعه با مصرف فنوفیبرات نیز مشابه مطالعه‌های انجام شده بود (۲۹، ۳۲).

نتیجه‌گیری:

مطالعه فعلی نشان داد که فنوفیبرات اثر برتری نسبت به ژم فیبروزیل دارد. بنابراین استفاده از فنوفیبرات از سوی پزشکان در مراقبت‌های بهداشتی برای بیماران عقلانی و مقرون به صرفه است. بهتر است برای نتیجه بهتر در بیماران دیابتی تحت درمان با فنوفیبرات یک برنامه غذایی ویژه طی درمان در نظر گرفته شده و در هر ویزیت از سوی پزشک معالج، ویزیت تغذیه هم انجام شود، چرا که تغذیه صحیح تأثیر بسزایی در بهبود و آثار مثبت دارو در بیماران دارد.

براساس تعداد مراجعه به کلینیک غدد، بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل سن زیر ۱۸ سال، هیپوتیروئیدی، شاخص توده بدنی ۳۵ یا بیشتر، مراجعه نکردن برای انجام آزمایش و پیگیری وضعیت بیماران، وقوع حاملگی، شیردهی، نارسایی کبدی (افزایش ترانس آمینازها بیش از ۲ برابر نرمال)، نارسایی کلیوی (کلیرانس کراتینین زیر ۳۰ سی سی در دقیقه)، بروز عوارض عروقی یا سایر بیماری‌های همراه و HbA1c بیش از ۸ درصد در نظر گرفته شدند. این مطالعه به تأیید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده و رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از تمامی بیماران اخذ شد.

بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم و با فنوفیبرات ۲۰۰ میلی‌گرم در روز یا ژم فیبروزیل ۴۵۰ میلی‌گرم یک بار در روز تحت درمان قرار گرفتند. هر دو گروه طی دوره مطالعه تحت رژیم غذایی معمول خود بوده‌اند.

متغیرهای بررسی شده شامل سطح سرمی تری‌گلیسیرید، کلسترول توتال، LDL، HDL، Non-HDL، قندخون ناشتا و دور کمر در دو مقطع زمانی بودند.

آنالیز آماری:

برای انجام آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. توزیع نرمال داده‌های کمی با استفاده از آزمون کلموگروف - اسمیرنوف تأیید شد. مقایسه داده‌های کمی بین دو گروه با استفاده از آزمون T برای گروه‌های مستقل آماری انجام شد. سطح معنادار آماری در این مطالعه کمتر از ۵ درصد در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها:

تحقیق روی ۶۰ نفر در دو گروه ۳۰ نفره انجام شد. افراد دو گروه از نظر معیارهای ورود و خروج به مطالعه مشابه بودند. متوسط سن بیماران در گروه فنوفیبرات ۵۶/۹±۵/۱۸۰ سال (۳۷ تا ۷۷) و در گروه ژم فیبروزیل ۵۵/۱۰±۶۰/۰۷ سال (۳۶ تا ۶۷) بود (p=۰/۷۳).

شاخص توده بدنی بیماران در گروه فنوفیبرات ۳۰/۴±۲۳/۱۹ کیلوگرم بر مجذور متر (۲۲ تا ۳۸) و در گروه ژم فیبروزیل ۲۹/۳±۹۴/۳۸ کیلوگرم بر مجذور متر (۲۴ تا ۳۵) بود (p=۰/۷۷).

درصد کاهش سطح قندخون ناشتا پس از درمان در گروه فنوفیبرات ۱/۳ درصد (خطای استاندارد میانگین ۵/۵ درصد) و در گروه ژم فیبروزیل ۹/۱ درصد (خطای استاندارد میانگین ۶/۷) بود (p=۰/۲۴).

درصد کاهش دور کمر پس از درمان در گروه فنوفیبرات ۰/۲ درصد (خطای استاندارد میانگین ۰/۶) و در گروه ژم فیبروزیل ۱/۲ درصد (خطای استاندارد میانگین ۰/۴) بود (p=۰/۱۴).

درصد تغییر متغیرهای پروفیل چربی در بیماران دو گروه در جدول ۱ ارائه و نشان می‌دهد که فقط درصد تغییر تری‌گلیسیرید در دو گروه از نظر آماری معنادار شد، همچنین تأثیر بیشتر فنوفیبرات در سطح HDL، Non-HDL و LDL سرم قابل مشاهده بود.

عارضه عمده‌ای در دو گروه مشاهده نشد.

جدول ۱ درصد میزان متغیرهای پروفیل چربی در بیماران دو گروه بررسی شده پس از درمان

شاخص‌ها/گروه‌ها	گروه فنوفیبرات (۳۰ بیمار)	گروه ژم فیبروزیل (۳۰ بیمار)	p-value
کلسترول توتال	۱۱/۴(۱/۸)	۱۱/۸(۴/۳)	۰/۹۴
تری‌گلیسیرید	۴۴/۶(۳/۵)	۳۵/۱(۵)	۰/۰۰۱
Non-HDL	۱۸/۴(۲/۸)	۱۳/۴(۵)	۰/۳۹
HDL	۴/۸(۲/۳۲)	۳/۳(۵)	۰/۱۸
LDL	۷/۸(۵/۷)	۷/۸(۸/۸)	۰/۹۹
داده‌ها به‌صورت (خطای استاندارد میانگین) میانگین نشان داده شده‌اند.			
HDL: high density lipoprotein			
LDL: low density lipoprotein			
افزایش †			

منابع:

1. Farnier M, Picard S. Diabetes: statins, fibrates, or both? *Current atherosclerosis reports*. 2001;3 (1): 19-28.
2. Packard C, Caslake M, Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *International journal of cardiology*. 2000;74 Suppl 1: S17-22.
3. Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91 (20): 9441-5.
4. Stern MP, Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP. Does glycemic control of type II diabetes suffice to control diabetic dyslipidemia? A community perspective. *Diabetes care*. 1992;15 (5): 638-44.
5. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Cořta F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115 (1): 114-26.
6. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285 (12): 1585-91.
7. Frořt RJ, Otto C, Geiss HC, Schwandt P, Parhofer KG. Effects of atorvařtatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *The American journal of cardiology*. 2001;87 (1): 44-8.
8. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, Karpe F, Grip L, Svane B, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32 (6): 1648-56.
9. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341 (6): 410-8.
10. Packard KA, Backes JM, Lenz TL, Wurdeman RL, Deřtache C, Hilleman DE. Comparison of gemfibrozil and fenofibrate in patients with dyslipidemic coronary heart disease. *Pharmacotherapy*. 2002;22 (12): 1527-32.
11. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108 (7): 839-43.
12. Lieberman JA, Hammond FM, Barringer TA, Norton HJ, Goff DC, Jr. , Bockenek WL, et al. Comparison of coronary artery calcification scores and National Cholesterol Education program guidelines for coronary heart disease risk assessment and treatment paradigms in individuals with chronic traumatic spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2011;34 (2): 233-40.
13. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57 (5): 640-51.
14. Mohlenkamp S, Lehmann N, Schermund A, Roggenbuck U, Moebus S, Dragano N, et al. Association of exercise capacity and the heart rate profile during exercise stress testing with subclinical coronary atherosclerosis: data from the Heinz Nixdorf Recall study. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2009;98 (10): 665-76.
15. Zeman M, Zak A, Vecka M, Romaniv S. [Long-term hypolipidemic treatment of mixed hyperlipidemia with a combination of statins and fibrates]. *Casopis lekaru ceskych*. 2003;142 (8): 500-4.
16. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, et al. Impact of early statin initiation on secondary prevention in Japanese patients with coronary artery disease. *Journal of cardiology*. 2011;57 (2): 172-80.
17. Tenenbaum A, Fisman EZ. Which is the best lipid-modifying strategy in metabolic syndrome and diabetes: fibrates, statins or both? *Cardiovascular diabetology*. 2004;3: 10.
18. Jellinger P, Smith D, Mehta A, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2012;18 (Supplement 1): 1-78.
19. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 1987;317 (20): 1237-45.
20. Barter PJ, Rye KA. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28 (1): 39-46.
21. Betteridge DJ, Colhoun H, Armitage J. Status report of lipid-lowering trials in diabetes. *Current opinion in lipidology*. 2000;11 (6): 621-6.
22. Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs*. 2002;62 (13): 1909-44.
23. Backes JM, Gibson CA, Howard PA. Optimal lipid modification: the rationale for combination therapy. *Vascular health and risk management*. 2005;1 (4): 317-31.
24. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr. , Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44 (3): 720-32.
25. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2003;10 (4): S1-S10.
26. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabetes care*. 2004;27 (9): 2253-9.
27. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98 (19): 2088-93.
28. Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *The American journal of cardiology*. 2002;90 (10B): 50K-60K.
29. Drexel H, Aczel S, Marte T, Benzer W, Langer P, Moll W, et al. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes care*. 2005;28 (1): 101-7.
30. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *The New England journal of medicine*. 1999;341 (7): 498-511.
31. Feher MD, Caslake M, Foxton J, Cox A, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 1999;15 (6): 395-9.
32. Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16 (6): 763-72.
33. Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A, Murray E, Griffin BA, Vallance BD, et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1993;13 (5): 702-11.
34. Rubins HB, Robins SJ, Iwane MK, Boden WE, Elam MB, Fye CL, et al. Rationale and design of the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (HIT) for secondary prevention of coronary artery disease in men with low high-density lipoprotein cholesterol and desirable low-density lipoprotein cholesterol. *The American journal of cardiology*. 1993;71 (1): 45-52.
35. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Goldberg AC, et al. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *The American journal of medicine*. 1987;83 (5B): 50-9.
36. Despres JP. Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *The American journal of cardiology*. 2001;88 (12A): 30N-6N.
37. Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15 (12): 1993-9.