

REVIEW ARTICLE

Volume:2 Issue:2 Year:2024

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11422588>

Kardiyovasküler Hastalıklarda ve Diyabette Fenofibratların ve Statinlerin Önemi

Cardiovascular Diseases and in Diabetes importance of Fenofibrates and Statins

 Yasemin Hacanlı¹¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZET

KVH prevalansı ve gelişimi davranışsal, çevresel ve metabolik risk faktörleri tarafından olumsuz yönde etkilenmektedir. Kardiyovasküler risk unsurlarının ilk üçünü %11 ile yüksek seyreden düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyeleri, %17 ile diyet riskleri ve %25 ile yüksek sistolik kan basıncı oluşturmaktadır (1). Diyabeti bulunan bireyler, KVH yönünden daha fazla riskli grupta yer almaktadır. Bu yüzden LDL kolesterolü azaltılmak istenir. LDL kolesterolün düşürülmesi için ise statin desteği başlanır. Çünkü statin desteği ile lipid yoğunluğunun, makrofajlar aracılığıyla ortama aktarılan matriks metalloproteinaz ekspresyonunun ve aterosklerotik plaklarda yer alan inflamatuvar hücre yoğunluğunun düşürülmesi, LDL oksidasyonunu önlediği ve kolajen lif yoğunluğunu fazlaştırdığı ortaya konulmuştur. Ancak statin desteğine rağmen diyabetli hastalarda KVH riski devam etmektedir. Ayrıca bu riskin azaltılması ve LDL kolesterol ile birlikte KVH' nin engellenmesi/iyileştirilmesi için diğer bir amaç trigliseritlerdir (TG). Çünkü TG seviyesinin yüksekliği ile KVH arasında nedensel bir bağlantının olduğu açıklanmıştır. Fenofibrat, peroksizom proliferatörü ile aktive edilen bir reseptör alfa (PPARα) aktivatörü olmasının yanı sıra lipid, özellikle TG düşürücü etkinliği bulunmaktadır. Ancak fibratların işlevi tartışmalı olup halen daha net bir şekilde açıklanamamıştır. Statin uygulanmasına karşın yüksek trigliseriti bulunan dislipidemili hastalara fibratlar tavsiye etmektedir. Bu yüzden, her şeyden önce diyabetli hastalarda TG seviyelerinin azaltılması amacıyla fenofibratın, statinlere bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kardiyovasküler Hastalıklar, Statin, Fenofibrat, Diyabet.

ABSTRACT

The prevalence and development of CVD is negatively influenced by behavioral, environmental and metabolic risk factors. The top three cardiovascular risk factors are high levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) with 11%, dietary risks with 17% and high systolic blood pressure with 25% (1). Individuals with diabetes are in the higher risk group in terms of CVD. Therefore, it is desired to reduce LDL cholesterol. Statin support is initiated to reduce LDL cholesterol. This is because statin support has been shown to reduce lipid density, matrix metalloproteinase expression transferred to the environment through macrophages and inflammatory cell density in atherosclerotic plaques, prevent LDL oxidation and increase collagen fiber density. However, despite statin support, CVD risk persists in patients with diabetes. In addition, another objective for reducing this risk and preventing/improving CVD together with LDL cholesterol is triglycerides (TG). Because it has been explained that there is a causal link between high TG levels and CVD. Fenofibrate is a peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) activator and has lipid, especially TG-lowering activity. However, the function of fibrates is controversial and still not clearly explained. Fibrates are recommended for patients with dyslipidemia who have high triglycerides despite statin administration. Fenofibrate has therefore primarily been considered as an alternative to statins for lowering TG levels in patients with diabetes.

Keywords: Cardiovascular Diseases, Statins, Fenofibrate, Diabetes.

GİRİŞ

Dünya genelinde meydana gelen ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) bulunmaktadır (1). Yılda yaklaşık 17,9 milyon kişi KVH' den dolayı ölmektedir (2). Ölüme neden bu KVH arasında 1.2 milyonunu hipertansif kalp hastalıkları, 6.6 milyonunu felçler ve 9.1 milyonunu iskemik kalp hastalıkları oluşturmaktadır (3). KVH prevalansı ve gelişimi davranışsal, çevresel ve metabolik risk faktörleri tarafından olumsuz yönde etkilenmektedir. Kardiyovasküler risk unsurlarının ilk üçünü %11 ile yüksek seyreden düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyeleri, %17 ile diyet riskleri ve %25 ile yüksek sistolik kan basıncı oluşturmaktadır (1). Diyabeti bulunan bireyler, KVH yönünden daha fazla riskli grupta yer almaktadır (4). Bu yüzden LDL kolesterolü azaltılmak istenir. LDL kolesterolün düşürülmesi için ise statin desteği başlanır (5). Çünkü statin desteği ile lipid

Corresponding Author: Yasemin Hacanlı, e-mail: yaseminhacanli@gmail.com

Received: 01.05.2024, Accepted: 02.06.2024, Published Online: 20.06.2024

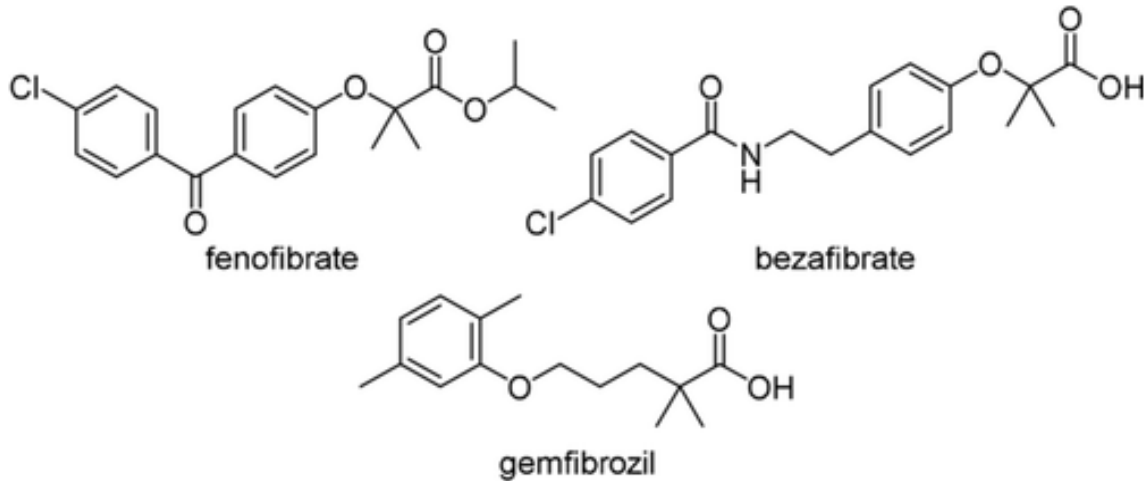
Cited: Hacanlı Y. Cardiovascular Diseases and in Diabetes importance of Fenofibrates and Statins. Acta Medica Ruha. 2024;2(2):130-135. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11422588>

The journal is licensed under a Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

yoğunluğunun, makrofajlar aracılığıyla ortama aktarılan matriks metalloproteinaz ekspresyonunun ve aterosklerotik plaklarda yer alan inflamatuvar hücre yoğunluğunun düşürülmesi, LDL oksidasyonunu önlediği ve kolajen lif yoğunluğunu fazlalaştırdığı ortaya konulmuştur(6). Ancak statin desteğine rağmen diyabetli hastalarda KVH riski devam etmektedir. Ayrıca bu riskin azaltılması ve LDL kolesterol ile birlikte KVH' nin engellenmesi/iyileştirilmesi için diğer bir amaç trigliseritlerdir (TG) (5). Çünkü TG seviyesinin yüksekliği ile KVH arasında nedensel bir bağlantının olduğu açıklanmıştır (7). Fenofibrat, peroksizom proliferatörü ile aktive edilen bir reseptör alfa (PPAR α) aktivatörü olmasının yanı sıra lipid, özelliklede TG düşürücü etkinliği bulunmaktadır (8). Statinler ve fibratlar antilipemik ilaçlar olup etki gösterdikleri mekanizmalar farklıdır. Statinler düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) seviyelerini azaltmada etkili iken; fibratlar ise TG yönünden zengin lipoprotein seviyelerini, aterojenik küçük LDL yoğunluğunu azaltır, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerini fazlalaştırır. Ayrıca statin+fibrat şeklinde uygulanan desteklerin LDL ve TG seviyelerinin indirgenmesinde daha etkili olduğu açıklanmıştır (9). Risklerin azaltılmasına yönelik TG seviyelerini düşürmek için yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarda tutarsızlıklar bulunmaktadır (10). Fenofibratın kombine veya tek olarak kullanımını araştıran diğer klinik çalışmalarda, TG seviyesi fazla ve HDL kolesterolü normalin altında olan diyabetli hasta alt sınıflarında statin uygulaması olumlu sonuç verirken; diyabetli hasta sınıfında statine karşı yapılan incelemelerden ağırlıklı olarak olumlu sonuç alınmamıştır (11). Buna ilaveten, statinlerin ve fibratların nadiren de olsa böbrek, karaciğer ve çizgili kaslarla ilişkili zararlı etkileri de bulunabilmektedir (12).

Fenofibratlar

Fibratlar, temelde iki etkinliği bulunmaktadır; birincisi plazma trigliserit (TG) seviyelerini yaklaşık %30-50 aralığında düşürme, ikincisi ise HDL seviyelerini %5-6 katı kadar arttırmaktır (13). İyi kolesterol olan HDL-C' nin kötü kolesterol LDL-C' ye oranının fazla olması ateroskleroz ihtimalinin azalmasını sağlar (14). Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen bir reseptör alfa (PPAR α) aktivatörü olan fenofibratlar, HDL üretimini tetiklemektedir. Açıl CoA sentetaz ve diğer enzimler aracılığıyla yağ asidi oksidasyonunda artışa neden olur (15). Genel olarak en çok tercih edilen fibratlar; fenofibrat, gemfibrozil ve bezafibrat' tır. Bu fibratlar içerisinde fenofibratın emilimi daha iyi olup biyoyararlanımı daha fazladır (16). Fibratların en sık görülen yan etkileri arasında baş dönmesi, eklem ağrısı, baş ağrısı, sırt ağrısı, ishal, hırıltı, bulantı vb. bulunurken; kritik yan etkiler arasında ise pulmoner emboli, kreatin fosfokinazda (CPK) ve karaciğer enzimlerinde artma, miyokard enfarktüsü ve aritmi tetiklenmesi görülebilmektedir (17).

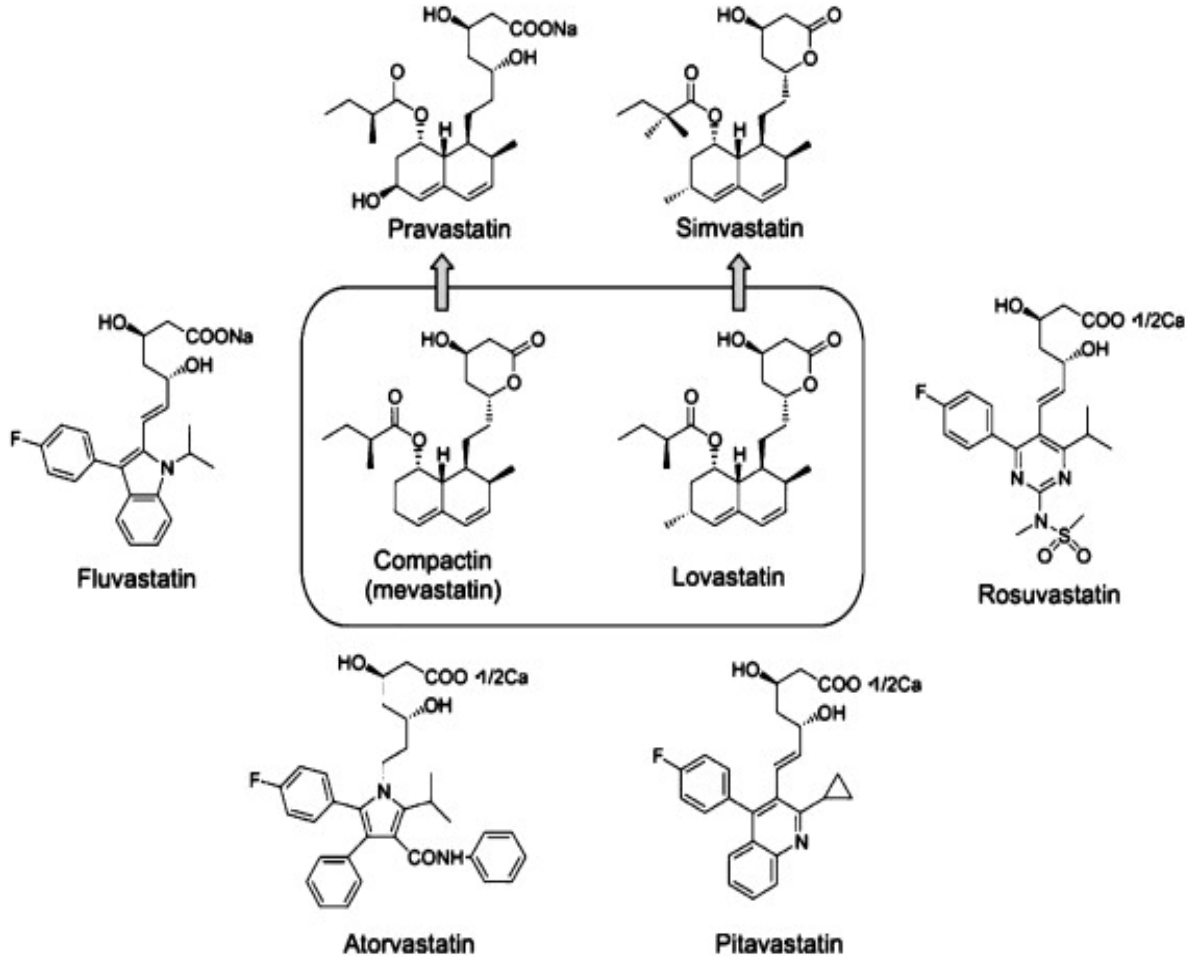


Şekil 1. Fibratların Kimyasal Yapısı (18)

Statinler

KVH' ler arasında periferik arter hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve felç gibi rahatsızlıklar yer almaktadır. KVH' nin temelini de ateroskleroz oluşturmaktadır. KVH' nin tedavisinde geliştirilen yenilikler sayesinde hastalık ve ölüm oranlarında azalma kaydedilmiştir. Bu yenilikler arasında stent geliştirmedeki gelişmeler ve perkütan koroner girişimler bulunmaktadır. Statin desteği ile plazma

kolesterolünün azalması ve miyokard enfarktüsünün (MI) oluşumundaki azalma ile ilişkilidir (19). Statinlerin lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pravastatin ve rosuvastatin gibi çeşitleri bulunmaktadır (20). Statinler doza bağlı olarak LDL düzeyini düşürürler. Fakat tüm statinlerin çözülümü, emilimi ve vücuttan uzaklaştırılması yönünden farklılıklar bulunmaktadır. Amaçları 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazın inhibisyonu aracılığıyla hepatositlerdir (21). Kolesterol sentezindeki düşüş, hepatik LDL reseptörlerinin optimal duruma gelmesini sağlar. Bu durum LDL düzeyinin azalmasını sağlar ve beraberinde aterogeneze rol oynayan inflamatuvar kaskadın durdurulması ile sonuçlanır (22).



Şekil 2. Statinlerin Kimyasal Yapıları (23)

Tablo 1. Fibratlar ve Statinlerin TG, LDL-C ve MAKO Üzerine Etkileri (24)

Ad	Etki Mekanizması	Uygulama yolu	TG	LDL-C	MAKO
Fibratlar	PPAR α aktivasyon	1x1 po	-%50	-%20	-%10
Düşük/orta yoğunlukta statinler	HMG-CoA-redüktaz inhibisyonu, pleiotropik	1x1 po	-%20	-%30	-%22
Yüksek yoğunlukta statinler	HMG-CoA inhibisyonu, pleiotropik	1x1 po	-%40	-%50	-%15

HMG-CoA 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A, LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, MAKO: Majör advers kardiyovasküler olaylar, PPAR-a: Peroksizom proliferatör reseptör alfa, Po: Perioral, TG: Trigliserit.

TARTIŞMA

KVH' nin prevalansını ve gelişimini davranışsal, çevresel ve metabolik risk faktörleri negatif yönde tetiklemektedir. Kardiyovasküler risk unsurlarının ilk üçünü %11 ile yüksek seyreden düşük yoğunluklu

lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyeleri, %17 ile diyet riskleri ve %25 ile yüksek sistolik kan basıncı oluşturmaktadır (1). Diyabeti bulunan bireyler, KVH yönünden daha fazla riskli grupta yer almaktadır (4). Bu yüzden LDL kolesterolü azaltılmak istenir. LDL kolesterolün düşürülmesi için ise statin desteği başlanır (5). Çünkü statin desteği ile lipid yoğunluğunun, makrofajlar aracılığıyla ortama aktarılan matriks metalloproteinaz ekspresyonunun ve aterosklerotik plaklarda yer alan inflamatuvar hücre yoğunluğunun düşürülmesi, LDL oksidasyonunu önlediği ve kolajen lif yoğunluğunu fazlalaştırdığı ortaya konulmuştur (6). Yapılan çalışmalarda, statin desteği uygulanan hastalarda lipoprotein (a) seviyelerinde ya çok az bir artma ya da hiç artmama durumu olduğu açıklanmıştır (25). Statinlerin antioksidan özellikler, aterosklerotik plakların stabilizasyonunu, inflamatuvar cevabın yok edilmesi, hücrelerde nitrik oksitten yararlanımın artması ve endotel fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesi gibi (26) kardiyoprotektif işlevlerinin olduğu ortaya konulmuştur (27). Hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir analiz araştırmasına göre (170.000 hasta), LDL-C'de 38,67 mg/dl (1 mmol/l) düşüş, MAKO' da %22 azalma ile bağlantılı olduğu açıklanmıştır. Genel olarak hafif/orta düzeyde statin uygulaması, MAKO riskini %22 azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca statin desteğinin biraz daha artırılması durumunda MAKO riskinde %15 kadar ilave bir azalma sağladığı görülmüştür (28). KVH riski düşük olan hastalar üzerinde yapılan çalışmada, statin desteğinin, önceki vasküler rahatsızlıklardan ayrı olarak MAKO riskini yine azalttığı ortaya konulmuştur (29). Total 176 çalışmada 4,1 milyon hastayı kapsayan bir meta-analizde, hastaların %9,1'inde statinlere karşı intolerans saptanmıştır. Bu intoleransın gelişiminde yoğun statin dozu, yaş, antiaritmik ilaçlar, diyabet, kalsiyum kanal blokerleri vb. etkenlerin katkısı olduğu açıklanmıştır (30).

Kardiyovasküler korunmada fibratların işlevi tartışmalı olup net bir şekilde açıklanamamıştır. ESC ve AHA/ACC/çoklu toplum rehberleri, statin uygulanmasına karşın yüksek trigliseriti bulunan dislipidemili hastalara fibratları tavsiye etmektedir. Bu yüzden, her şeyden önce diyabetli hastalarda TG seviyelerinin azaltılması amacıyla fenofibratın, statinlere bir alternatif olabileceği düşünülmüştür (31). Bazı çalışmalarda (FIELD ve VA-HIT) fibratların kullanımı MAKO' nun azalmasında önemli sonuçlar elde ederken, yapılan diğer benzer çalışmalarda ise anlamlılık derecesinde MAKO' nun azalmadığı açıklanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen verilerin toplanarak incelendiği bir meta analizde, fibratların MAKO riskini %10 gibi ciddi bir seviyede düşürdüğü ve koroner vaka sıklığını azalttığı ortaya konulmuştur (11).

Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalığı bulunan bireylerde fenofibrat, anti-inflamatuvar oluşumları arttırdığı bildirilmiştir (32). β hücrelerinin işlevi, tip 2 diyabette inflamasyondan dolayı hasara maruz kalır. Son zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada, fenofibratın, palmitat uygulanan stabil fare insülinoma 6 hücrelerinde ve lipoprotein lipaz (LPL)+/- farelerde lipotoksositeye bağlı β hücre işlev bozukluğunu ve programlı hücre ölümünü olumlu yönde düzenlediği bildirilmiştir (33). Sfingolipitlerin normal dışı fonksiyonları tip 1 diyabette beta hücre disfonksiyonuna neden olabilir. Diyabetik fakat obez olmayan farelerde fenofibrat, uzun zincirli sfingolipidlerin ekspresyonunu fazlalaştırır, pankreas lipidomunun antiinflamatuvar kapasitesini artırır (32).

40-79 yaş aralığında bulunan diyabetli hasta grubunda fenofibrat alımının kardiyovasküler yönden uzun süreçteki etkinliğinin araştırıldığı bir kohort çalışmasında, fenofibrat desteğinin, tip 2 diyabetli hastalarda daha az kardiyovasküler olaylar ve ölümler ile bağlantılı olduğu açıklanmıştır (34). Simvastatin desteği alan tip 2 diyabet hastalarında fenofibrat, kalp yetmezliğinden dolayı hastaneye kaldırılma ya da kardiyovasküler ölümlerin meydana gelme oranını düşürdüğü rapor edilmiştir (35). Buna ilaveten, fenofibrat makrofajların ve T lenfositlerin kalbin sol karıncığına girişini durdurur. Gösterdiği bu antiinflamatuvar özellik sayesinde kalp yetmezliğinin engellenmesinde fayda sağlar (36).

SONUÇ

Bu derlemede lipid düşürücü ilaçların mekanizmasını, hedeflerini ve güvenliğini kısaca gözden geçirdik. Kullanılan veya kullanıma sürülecek olan ilaçların hastalara birçok açıdan fayda sağlayabilmesi önemli bir noktadır. Çünkü hem hastaların morbidite ve mortalitesini iyileştirmek amacıyla kardiyovasküler sonuç incelemelerinde faaliyet göstermeli hem de klinik kullanıma ivedilikle uyum sağlayabilecek maliyet etkinliği de sahip olmalıdır.

AÇIKLAMALAR

Finansal destek yoktur.

Çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. World Health Organization (WHO) Noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases/> (Erişim Tarihi: 20.05.2024).
3. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(5):477–495. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5.
4. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):413–420. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006.
5. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA.* 2019;321(4):364–373. doi: 10.1001/jama.2018.20045.
6. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int. J. Cardiol.* 2002;86(1):5–18. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00195-x.
7. Watts GF, Ooi EM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol* 2013;10(11):648–661. doi: 10.1038/nrcardio.2013.140.
8. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al. FIELD investigators. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):310–318. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30029-9.
9. Yüksel H. Statin-fibrat kombinasyon tedavisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2005;33(3):170–6.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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):1849–61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
11. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
12. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):61C–8C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.011.
13. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Curr Pharm Des.* 2013;19(17):3124–31. doi: 10.2174/1381612811319170020.
14. Popławski J, Łozowicka B, Dubis AT, et al. Synthesis and hypolipidemic and antiplatelet activities of alpha-asarone isomers in humans (in vitro), mice (in vivo), and rats (in vivo). *J Med Chem.* 2000;43(20):3671–6. doi: 10.1021/jm000905n.
15. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia. *Drugs.* 2011;71(14):1917–46. doi: 10.2165/11208090-000000000-00000.
16. Varol E, Baykal Z, Köroğlu BK, Özyayın M, Altınbaş A. Dislipidemik hastalarda 4 haftalık kısa dönem günde tek doz 200 mg mikronize fenofibrat tedavisinin etkinlik ve güvenirliliği. *Medical Journal of Süleyman Demirel University.* 2004;11(3):12–15.
17. Chen YQ, Zhao SP, Ye HJ. Efficacy and safety of coenzyme A versus fenofibrate in patients with hyperlipidemia: a multicenter, double-blind, double-mimic, randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(6):941–945. doi: 10.1080/03007995.2020.1747416.
18. Vinarov Z, Katev V, Radeva D, Tcholakova S, Denkov ND. Micellar solubilization of poorly water-soluble drugs: effect of surfactant and solubilize molecular structure. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018;44(4):677–686. doi: 10.1080/03639045.2017.1408642.
19. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl.* 2004;5(3):81–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027.

20. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):117-125. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x.
21. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):1-10. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00525-2.
22. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(8):451-455. doi: 10.1016/j.tcm.2019.01.001.
23. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3-11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.
24. Tobias D, corresponding M, Michaeli JC, Albers S, Boch Tobias, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(5):477-495. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5.
25. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) *Circulation*. 2014;129(6):635-642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406.
26. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III39-43. doi: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a.
27. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
28. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
29. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9841):581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
30. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3213-3223. doi: 10.1093/eurheartj/ehac015.
31. Saeed A, Feofanova EV, Yu B, et al. Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(2):156-169.
32. Holm LJ, Krogvold L, Hasselby JP, et al. Abnormal islet sphingolipid metabolism in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(7):1650-61. doi: 10.1007/s00125-018-4614-2.
33. Zheng S, Ren X, Han T, et al. Fenofibrate attenuates fatty acid-induced islet beta-cell dysfunction and apoptosis via inhibiting the NF-kappaB/MIF dependent inflammatory pathway. *Metabolism*. 2017;77:23-38. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.001.
34. Jo S-H, Nam H, Lee J, Park S, Lee J, Kyoung D-S. Fenofibrate Use Is Associated With Lower Mortality and Fewer Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: Results of 10,114 Patients From the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care* 2021;44(8):1868-1876. doi: 10.2337/dc20-1533.
35. JP Ferreira, Vasques-Nóvoa F, Ferrão D, et al. Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD. *Diabetes Care* 2022;45(7):1584-1591. doi: 10.2337/dc21-1977.
36. Ichihara S, Obata K, Yamada Y, et al. Attenuation of cardiac dysfunction by a PPAR-alpha agonist is associated with down-regulation of redox-regulated transcription factors. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(2):318-29. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.05.013.