

Medikamentna terapija metaboličkog sindroma

Drug Therapy of the Metabolic Syndrome

Ivana Pavlič-Renar

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma
"Vuk Vrhovac" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Dugi dol 4a

Sažetak Cilj liječenja osoba s metaboličkim sindromom je prevencija cirkulatorne bolesti, osobito velikih vaskularnih događaja. Dodatno, u osoba ranog stupnja poremećaja tolerancije glukoze i očuvanje tolerancije glukoze. Velika ispitivanja temeljnog liječenja – troglitazonom, akarbozom, metforminom i orlistatom – pokazala su prevenciju razvoja šećerne bolesti. Međutim, nijedna od medikamentnih intervencija ne može se preporučiti za praksu.

Tiazolidinidioni s brojnim nehipoglikemizantnim učincima posebno su zanimljivi za primjenu u metaboličkome sindromu i u bolesnika bez šećerne bolesti pa su prospektivne studije u tijeku. Statini su se pokazali dobrima u prevenciji velikih vaskularnih događaja više nego što se očekuje pukim snižavanjem razine kolesterola, osobito u visokorizičnih osoba.

Posebnu važnost ima korekcija hipertenzije. Tu je bitno težiti što nižem tlaku, ali i paziti na odabir lijekova. Prvi izbor su inhibitori reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava (RAAS). Većina bolesnika, međutim, treba više lijekova. Dodaju se diuretici, nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, beta-blokatori te ostali lijekovi poštujući uobičajene kontraindikacije i opasnost od interakcija.

Zaključuje se da je uz temeljno liječenje (tjelovježbu i prehranu) izbor lijekova pri korekciji sastavnica metaboličkog sindroma izuzetno važan: prednost imaju lijekovi s metabolički povoljnim ili bar neutralnim učinkom, a za prospektivna ispitivanja posebno su zanimljivi oni koji bi mogli korigirati središnji poremećaj: preaktivno visceralno masno tkivo.

Ključne riječi: metabolički sindrom, hipertenzija, visceralna mast, lijekovi

Summary The goal in the treatment of metabolic syndrome is the prevention of circulatory diseases, and in particular of major vascular events. The additional goal in patients with early-stage glucose tolerance impairment is the preservation of glucose metabolism. The studies of lifestyle changes, troglitazone, metformin, acarbose and orlistat have shown their efficacy in the prevention of diabetes. However, no medication can be currently recommended for this purpose.

As thiazolidinediones with their numerous nonhypoglycemic effects are particularly interesting in the treatment of metabolic syndrome, numerous prospective studies are underway. Statins have proven to be efficient in the prevention of major vascular events, more than expected from a mere reduction of cholesterol levels, and especially in high-risk individuals.

The correction of hypertension in metabolic syndrome requires special attention. Blood pressure target should be as low as possible, with a careful drug choice. The inhibitors of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) represent the drugs of first choice. However, most patients need multiple medications. Diuretics, nondihydropyridine calcium channel blockers and additional drugs might be added while observing usual contraindications and interactions.

The conclusion is that in addition to basic treatment, i.e. lifestyle changes, the choice of drugs for the correction of metabolic syndrome components is especially important. Priority is given to drugs with favourable or at least neutral metabolic effect. Drugs that might correct the central defect - overactive visceral fat tissue - are particularly interesting for prospective studies.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, visceral fat, drugs

Koliko god da je aktualna rasprava o pojmu i kriterijima dijagnoze metaboličkog sindroma (1), jasno je da se radi o skupu čimbenika visokog rizika od poremećaja cirkulacije koji su vodeći uzrok smrti u svijetu. Opravdano je nastojanje intervencije s ciljem korekcije pojedinih elemenata i krajnjim ciljem prevencije vaskularnih događaja. U drugim tekstovima ovog izdanja govori

se o temelju prevencije i liječenja: zdravoj prehrani i tjelovježbi te poduci bez koje je učinkovito liječenje nemoguće.

Treba razlikovati liječenje metaboličkog sindroma u bolesnika koji imaju šećernu bolest i onih koji je nemaju. U obje skupine je krajnji cilj liječenja prevencija

cirkulatorne bolesti, ponajprije velikih događaja (fatalni i nefatalni kardiovaskularni i cerebrovaskularni incidenti), a u pacijenata koji nemaju šećernu bolest i prevencija razvoja te bolesti koja sama po sebi dodatno pogoršava vaskularni rizik. Nedavno objavljena populacijska studija 633-ju konsekutivnih bolesnika s infarktom pokazala je prevalenciju metaboličkog sindroma u njih 46%. Metabolički sindrom definiran prema NCEP (National Cholesterol Education Programme) kriterijima pokazao se u multivarijantnoj analizi jakim nezavisnim prediktorom zatajavanja srca, s glikemijom kao najjačom pojedinačnom determinantom (2). Kao zajednički nazivnik sastavnica metaboličkog sindroma i šećerne bolesti obično se apostrofiraju rezistencija na inzulin. Zanimljivo je, međutim, da se praćenjem bolesnika uključenih u UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) nije pokazala korelacija inzulinske rezistencije ocijenjene po HOMA indeksu u vrijeme dijagnoze i razvoja kardiovaskularne bolesti (3), što bi značilo da u šećernoj bolesti tipa 2 inzulinska rezistencija nije čimbenik kardiovaskularnog rizika.

Lijekovi u prevenciji dijabetesa u bolesnika s metaboličkim sindromom

Velika kontrolirana prospektivna ispitivanja primjene temeljnog liječenja (promjene životnog stila) (4, 5), nebetacitotropnih lijekova: troglitazona (6), akarboze (7), metformina (5) i inhibitora crijevnih lipaza: orlistata (8, 15) pokazala su doprinos tih intervencija prevenciji razvoja dijabetesa. Kako se radi o odvojenim ispitivanjima, ne može se neposredno uspoređivati smanjenje rizika različitim intervencijama. Autori sustavnog prikaza svih medikamentnih intervencija završenih do 2004. godine zaključuju da se ni jedna još ne može preporučiti u praksi te da nije jasno priječe li one zaista šećernu bolest ili je samo odgađaju (9), kako je pokazano za troglitazon (10). Rezultati studije prevencije akarbozom, iako podložni ozbiljnoj kritici, upućuju na moguću dodatnu kardiovaskularnu zaštitu (11), kao i rezultati prevencije temeljnim mjerama (12).

Oralni hipoglikemici u liječenju metaboličkog sindroma

Do sada najveća prospektivna studija šećerne bolesti tipa 2: UKPDS, pokazala je da se nižom glikemijom preveniraju mikrovaskularne komplikacije i zbirni ishodi šećerne bolesti. Nije se, međutim, uspjelo dokazati značajno smanjenje kardiovaskularnih događaja osim srčanog infarkta u pretilih bolesnika koji su kao primarnu terapiju uzimali metformin (Gluformin®, PLIVA) (13). To je jedan od ključnih poticaja ispitivanja mogućega zaštitnog djelovanja hipoglikemizantnih

lijekova nevezano na samu regulaciju glikemije. Sustavni prikaz učinka metformina na kardiovaskularne rizične čimbenike iz 41 neovisnog ispitivanja pokazao je samo skromnu, ali statistički značajnu redukciju LDL-kolesterola: nije se našlo učinka na krvni tlak, a učinak na trigliceride bio je vezan na hipoglikemijski učinak (14).

Tiazolidindioni imaju brojne nehipoglikemizantne učinke. Reduciraju centralnu debljinu i povećavaju osjetljivost na inzulin u masnome tkivu, jetri i mišićima (15). S obzirom na ulogu PPAR γ (peroxisomal proliferator-activated receptor γ) u diferencijaciji masnog tkiva, logični su kandidati za medikamentno liječenje metaboličkog sindroma jer se uz njihovo djelovanje smanjuje aktivnost sekretorno aktivnog visceralnog masnog tkiva koje ima središnji ulogu u razvoju metaboličkog sindroma (16). Dokazano odgađaju nastanak tipa 2 šećerne bolesti (6, 17). Na lipide djeluju višestruko: smanjuju trigliceridemiju, povisuju HDL-kolesterol (18), posebno postprandijalno (19), a povisuju ukupni i LDL-kolesterol povećanjem velikih uz smanjenje malih gustih čestica LDL-a (20). Dodatni dokazani učinci tiazolidindiona su smanjenje CRP, PAI (inhibitor aktivatora plazminogena), metaloproteinaza u matriksu, biljega oksidativnog stresa, kao i povećanje adiponektina (15, 21). Klinički relevantni pokazatelji polako se skupljaju, tako je opaženo manje restenoza nakon postavljanja stenta u bolesnika koji su primali roziglitazon (22).

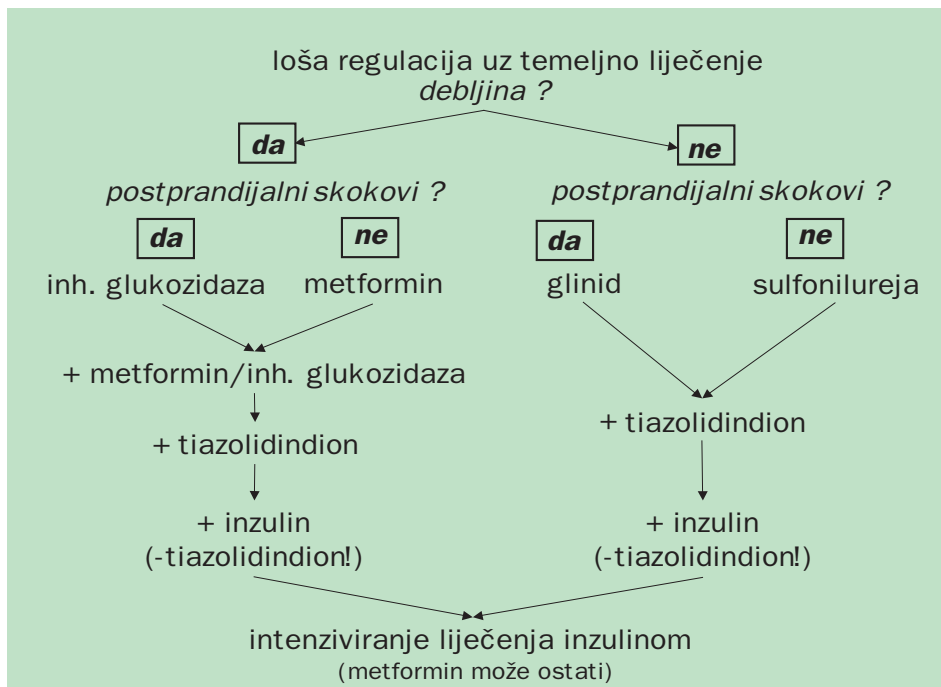
U svakom slučaju, pri izboru lijekova za kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (slika 1) treba voditi računa i o njihovom učinku na elemente metaboličkog sindroma.

Lijekovi u kontroli dislipoproteinemije

LDL-kolesterol je davno prepoznat kao važan kardiovaskularni rizik. Na kolesterol se razmjerno malo može utjecati temeljnim liječenjem. Bitan pomak je uvođenje inhibitora HGM koenzim A reduktaze ("statina"). Od prve velike studije sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja u kojoj se osobito dobar učinak pokazao u skupini bolesnika koji su imali poremećaj tolerancije glukoze ili šećernu bolest (23), gomilaju se dokazi o korisnosti liječenja statinima (Statex®, Atorvox®, PLIVA) visokorizičnih osoba (24). Ugrubo se može reći da statini u najnižim dozama snižavaju LDL-kolesterol za 25-45%, a svako podvostručenje doze statina snižava LDL za dodatnih 6% (25).

Dodatni ciljevi kontrole u dislipoproteinemiji su trigliceridi i HDL-kolesterol. Medikamentne opcije su fibrati i niacin.

Niacin smanjuje mobilizaciju slobodnih masnih kiselina iz perifernih tkiva (uglavnom masnoga) i time smanjuje dotok supstrata za sintezu triglicerida u jetri. Učinak je do 50% sniženje triglicerida i do 20% sniženje LDL-



Slika 1. Postupna medikamentna terapija hiperglikemije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2

-kolesterola. Nuspojava je neugodno crvenilo, manje u preparata s dugotrajnim otpuštanjem, i intolerancija glukoze, što ograničava upotrebu u bolesnika s poremećajima tolerancije glukoze. U Hrvatskoj nije registriran.

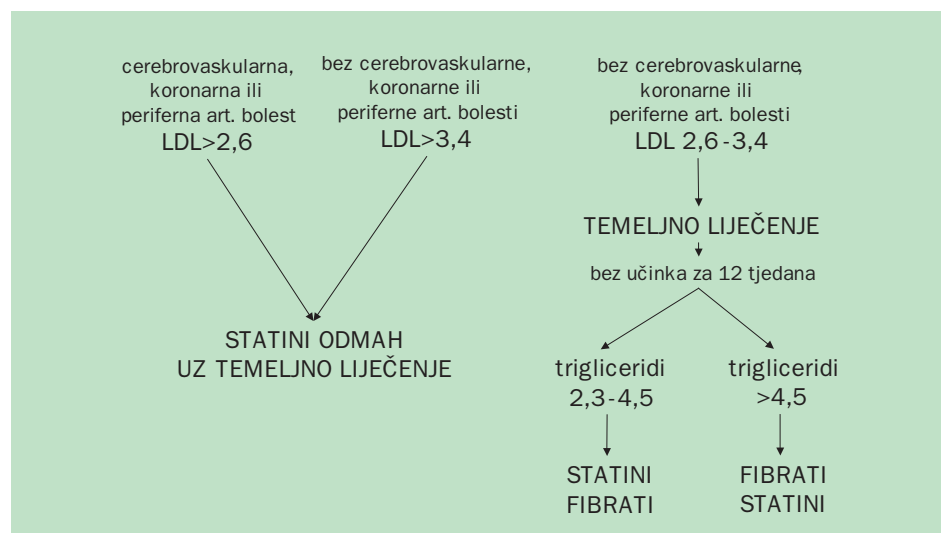
Smanjujući hepatsku sekreciju triglicerida i povećavajući oksidaciju slobodnih masnih kiselina, fibrati povišuju HDL za oko 6% i snižavaju trigliceride za do 50% (26).

Ezetimid je noviji inhibitor apsorpcije sterola u gornjem dijelu tankog crijeva (27) koji se pokazao vrlo učinkovitim, posebno kao dodatak statinima (28). U Hrvatskoj nije registriran.

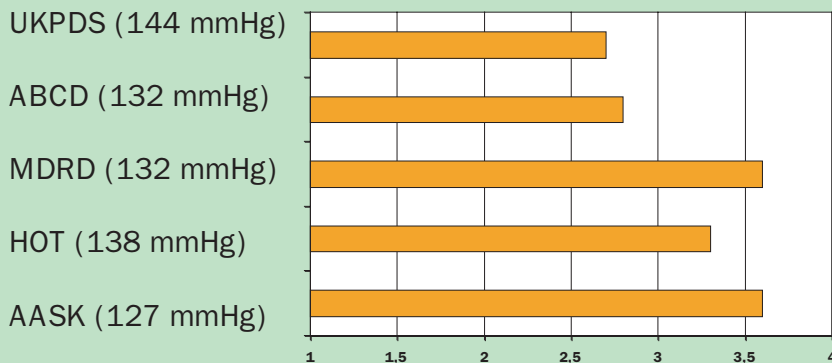
Kombinirana terapija statinima i fibratima izaziva oprez

poglavito zbog izvještaja o rabdomiolizi s renalnom insuficijencijom pri upotrebi visokih doza zbog čega je svojedobno cerivastatin povučen iz upotrebe. Međutim, uz poštovanje kontraindikacija, ovakvo liječenje može biti sigurno, posebno kada se upotrebljava fenofibrat uz statine (29).

Opravdanost medikamentnog liječenja dislipoproteinemije s ciljem primarne prevencije kardiovaskularnih događaja osim u slučajevima teških obiteljskih dislipoproteinemija još je pod raspravom. Međutim, u osoba s dokazanom bolesti arterija i osoba sa šećernom bolešću ta je terapija apsolutno indicirana. Smjernice za terapiju u bolesnika sa šećernom bolesti prikazane su na slici 2.



Slika 2. Prijedlog smjernica medikamentne terapije dislipoproteinemije u bolesnika sa šećernom bolesti (vrijednosti su u mmol/L)
Modificirano prema: Taskinen MR. U: De Fronzo i sur. (ur.) International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, Wiley & Sons, 2004.

Ispitivanje (SKT):

Slika 3. Prosječni broj potrebnih lijekova u studijama (u zagradi je postignuti srednji arterijski tlak)
Reprinted with permission from The National Kidney Foundation (38)

Legenda:

SKT = sistolički krvni tlak

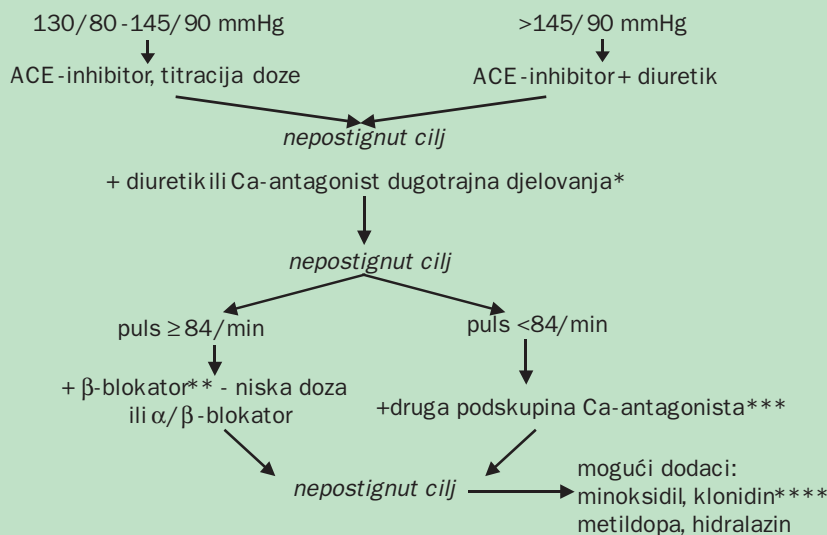
UKPDS = United Kingdom Perspective Diabetes Study (37)

ABCD = Appropriate Blood Pressure Control in Diabetics. *N Engl J Med* 1998; 338:695.

MDRD = Modification of Diet in Renal Disease. *J Amer Nephrol Soc* 1995; 6:400.

HOT = Hypertension Optimal Treatment. *Lancet* 1998; 351: 1755.

AASK = African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Am J Kidney Dis* 1997;29:720.



Slika 4. Prijedlog slijeda antibipertenzivne terapije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 - primjenjivo i za metabolički sindrom

Reprinted with permission from The National Kidney Foundation (38)

* uz proteinuriju (>300 mg/dan) poželjno primijeniti nedihidropiridinski blokator Ca kanala

** ne s Ca antagonistom u starijih i bolesnika sa smetnjama provođenja! Prednost karvedilol – metabolički neutralan

*** npr. amlodipin ili sl. ako se već rabe verapamil ili diltiazem ili obrnuto

**** nikako s beta-blokatorom!

Lijekovi u liječenju hipertenzije i albuminurije u metaboličkom sindromu

Brojna bazična i klinička ispitivanja pokazala su učinkovitost blokade reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava (RAAS) u očuvanju bubrežne i kardiovaskularne funkcije zaštitom endotela, posebno u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (30). Brojne kliničke studije potvrđuju korisnost ovog pristupa (31-35). **Mikroalbuminurija** je prvi stupanj renalnog oštećenja u šećernoj bolesti, a i biljeg kardiovaskularnog rizika – sastavnica metaboličkog sindroma. Ispitivanje prevencije hipertenzivnih normoalbuminuričnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (36) pokazalo je učinkovitost ACE-inhibitora u prevenciji napredovanja iz mikroalbuminurije uz jednaku kontrolu krvnog tlaka. Prema objavljenim podacima o prosječnoj tjelesnoj težini te prosječnom HbA_{1c} radilo se o bolesnicima dobro regulirane glikemije s najmanje tri elementa metaboličkog sindroma (pretilost, intolerancija glukoze=dijabetes i hipertenzija). Ekstrapolirajući rezultate, dolazimo do sugestije da je ACE-inhibitor ili inhibitor All-receptora (za sada nema čvrstih dokaza o prednosti jedne klase pred drugom) logičan lijek prvog izbora za hipertenziju u metaboličkome sindromu (16). Međutim, u raspravi o hipertenziji treba naglasiti poruku UKPDS-a (37). U tom je ispitivanju pokazano da je za prognozu šećerne bolesti tipa 2 (svi ishodi, smrtnost, cerebrovaskularni inzult, mikrovaskularne komplikacije) bitno sniženje krvnog tlaka, a ne način na koji se postiže (u UKPDS-u su uspoređeni atenolol i kaptopril). Nadalje, za većinu bolesnika treba više lijekova (38) (slika 3). Neke skupine lijekova, poglavito diuretici i betaadrenergički blokatori, mogu provocirati nastanak šećerne bolesti o čemu treba voditi računa pri izboru prvog lijeka (39, 40). Stoga se preporučuje terapiju u bolesnika s metaboličkim sindromom započeti inhibitorom RAAS-a (ACE-inhibitor ili inhibitor All-receptora), ako je krvni tlak više od 15/10 mmHg iznad ciljnog (130/80 mmHg), odmah

uz dodatak diuretika. Većina pacijenata, pogotovo onih s već razvijenom šećernom bolešću tipa 2, trebat će tri lijeka. Kao treći lijek nameće se nedihidropiridinski blokator kalcijevih kanala. Dihidropiridinski su unatoč svojoj učinkovitosti u snižavanju sustavnoga krvnog tlaka manje pogodni zbog drugačijeg djelovanja na intraglomerularni tlak koji se njihovom primjenom povisuje. U kardiovaskularnoj protekciji korisni su betaadrenergički blokatori, no njihov loš utjecaj na metabolički profil čini ih manje pogodnima, s izuzetkom karvedilola (Carvetrend®, PLIVA) (41). Pri kombiniranju antihipertenziva treba voditi računa o mogućim interakcijama: ne kombinirati beta-blokatore s inhibitorima Ca kanala kod starijih bolesnika i onih sa smetnjama provođenja, kao ni s klonidinom. Slika 4. pokazuje pristup hipertenziji u bolesnika sa šećernom bolesti prema radnoj skupini za dijabetes i hipertenziju Američke renalne zaklade (38) koji se može preporučiti i za bolesnike s elementima metaboličkog sindroma i bez šećerne bolesti.

Zaključak

Medikamentna terapija kao logičan dodatak intenzivnomu provođenju temeljnog liječenja (ali ne njegova zamjena!) mogla bi donijeti smanjenje danas najvećeg uzroka morbiditeta i mortaliteta: vaskularnih bolesti. Pogotovo se puno očekuje od ispitivanja lijekova koji utječu na temeljne patofiziološke mehanizme (ACE-inhibitori, statini, tiazolidindioni). U međuvremenu je racionalno ekstrapolirati rezultate Steno-2 studije kojom se dokazalo da se u šećernoj bolesti tipa 2 multifaktorskim intervencijama s ciljem normalizacije svih rizičnih čimbenika – elemenata metaboličkog sindroma – može značajno smanjiti vaskularna smrtnost (42). Drugim riječima, to znači inzistirati na temeljnome liječenju (redukcijskoj zdravoj prehrani i tjelovježbi, zdravijem ritmu života s dovoljno spavanja) (43), energično liječiti hipertenziju, hiperglikemiju i dislipoproteinemiju racionalnom primjenom lijekova kada učinak temeljnog liječenja nije dovoljan.

Literatura

1. MCNEILL AM, ROSAMOND WD, GIRMAN CJ, GOLDEN SH, SCHMIDT MI, EAST HE i sur. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-90.
2. ZELLER M, STEG PG, RAVISY J, LAURENT Y, JANIN-MANIFICAT L, L'HUILLIER I i sur. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:1192-8.
3. ADLER AI, LEVY JC, MATTHEWS DR, STRATTON, HINES G, HOLMAN RR. Insulin sensitivity at diagnosis of Type 2 diabetes is not associated with subsequent cardiovascular disease. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 306-11.
4. TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON JG, VALLE TT, HAMALAINEN H, ILANNE_PARIKKA P i sur. For the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
5. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
6. BUCHANAN TA, XIANG AH, PETERS RK, KJOS SL, MARROQUIN A, GOICO OCHOA C i sur. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51:2796-803.
7. The STOP-NIDDM Trial Research Group, Chiasson J-L, Josse RG, Gomis RG, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-7.
8. TORGESON JS, BOLDRIN MN, HAUTMAN J, SJONSTROM L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
9. PADWAL R, MAJMUNDAR SR, JOHNSON JA, VARNEY J, MCALISTER FA. A systematic review of drug therapy to prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:736-44.
10. KNOWLER WC, HAMMAN RF, EDELSTEIN SL, BARRETT-CONNOR E, EHRMANN DA, WALKER EA i sur. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the diabetes prevention trial. *Diabetes* 2005; 54:1150-6.
11. CHIASSEON JL, JOSSE RG, GOMIS R, HANEFELD M, KARASIK A, LAAKSO M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
12. The Diabetes Prevention Program Research Group Impact of Intensive Lifestyle and Metformin Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005 28: 888-94.
13. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
14. WULFFELE MG, KOOY A, DE ZEEUW D, STEHOUWER CD, GANSEVOORT RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004; 256:1-14.
15. PARULKAR AA, PENDERGRASS ML, GRANDA-AYALA R, LEE TR, FONSECA VA. Nonhypoglycemic effects of the thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
16. PFEFFER, MA, SHARMA AM, JAMERSON KA, PROBSTFIELD JL, MCMURRAY JJV. Inhibiting the RAAS in Diabetes Mellitus: Is It Real? Is It Important? http://www.medscape.com/viewprogram/4005_pnt
17. BAYS H, MANDARINO L, DEFRONZO RA. Role of the adipocyte, free fatty acids and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-78.
18. CHIQUETTE E, RAMIREZ G, DEFRONZO R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164:2097-104.
19. VAN WIJK JPH, DE KONING EJP, CASTRO CABEZAS M, RABELINK TJ. Rosiglitazone Improves Postprandial Triglyceride and Free Fatty Acid Metabolism in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005 28: 844-49.
20. FREED MI, RATNER R, MARCOVINA SM, KREIDER MM, BISWAS N, COHEN BR i sur. Rosiglitazone Study 108 Investigators. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:947-52.
21. HAFFNER SM, GREENBERG AS, WESTON WM, CHEN H, WILLIAMS K, FREED M i sur. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:679-84.
22. CHOI D, KIM DK, CHOI SH, KO YG, AHN CW, JANG Y i sur. Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2654-60.
23. HAFFNER SM, ALEXANDER CM, COOK TJ, BOCCUZZI SJ, MUSLINER TA; PEDERSEN TR i sur. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-7.
24. http://www.medscape.com/pages/editorial/resourcescenters/public/statins/rc-statins.ov?src=hp22_rctop
25. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
26. KNOPP RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
27. ROSENBLUM SB, HUYNH T, AFONSO A, DAVIS HR, YUMIBE N, CLADER JW i sur. Discovery of 1-(4-fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)-hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone

- (SCH 58235): a designed, potent, orally active inhibitor of cholesterol absorption. *J Med Chem* 1998;41:973-80.
28. GAGNE C, BAYS HE, WEISS SR, MATA P, QUINTO K, MELINO M i sur. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
 29. STEFANUTTI C, BUCCI A, DI GIACOMO S, FRAONE N, PACE A, MARERI M i sur. Safety and Tolerability of Combined Low-Dose Simvastatin-Fenofibrate Treatment in Primary Mixed Hyperlipidaemia. *Clin Drug Invest* 2004; 24:465-77.
 30. LIM HS, MACFADYEN RJ, LIP GY. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med* 2004;164:1737-48.
 31. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J, BOSCH J, DAVIES R, DAGENAIS G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
 32. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
 33. MARVAL Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:672-8.
 34. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 35. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, BERL T, POHL MA, LEWIS JB i sur. Collaborative Study Group. Renoprotective effects of the angiotensin receptor blocker irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
 36. RUGGENTI P, FASSI A, ILIEVA AP, BRUNO S, ILIEV IP, BRUSEGAN V i sur. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
 37. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *British Med J* 1998; 317:703.
 38. BAKRIS GL, WILLIAMS M, DWORKIN L, ELLIOT WJ, EPSTEIN M, TOTO R i sur. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
 39. VERDECCHIA P, BORGIONI C, ANGELI F, REBOLDI G, GATTOBIGIO R, FILLIPPUCI L i sur. Adverse Prognostic Significance of New Diabetes in Treated Hypertensive Subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9.
 40. BAKRIS GL, SOWERS JR. When Does New Onset Diabetes Resulting From Antihypertensive Therapy Increase Cardiovascular Risk - Editorial comment. *Hypertension* 2004;43:941.
 41. Frishman WH: Carvedilol. *N Engl J Med* 1998; 339:1759-65.
 42. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N, JENSEN GV, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.
 43. VAN CAUTER E, KNUTSON K, LEPROULT R, KARINE SPIEGEL S. The Impact of Sleep Deprivation on Hormones and Metabolism. <http://www.medscape.com/viewarticle/502825>

Sumamed®

Iskustvo vrijedno povjerenja.



Infekcije
respiratornog
trakta

PLIVA  antibiotici