

Koroner arter hastalığında trigliserid düzeylerine gereken önemi veriyor muyuz?

Do we pay proper attention to triglyceride levels in coronary artery disease?

Dr. Meral Kayıkçıoğlu,¹ Dr. Müge İldızlı,¹ Dr. Murat Olukman,² Dr. Can Hasdemir,¹ Dr. Oğuz Yavuzgil,¹
Dr. Levent Can,¹ Dr. Cemil Gürgün,¹ Dr. Hakan Kültürsay,¹ Dr. İnan Soydan¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kardiyoloji Anabilim Dalı, ²Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Epidemiyolojik çalışmalar yüksek trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığını göstermiştir. Bu çalışmada, bir üçüncü basamak sağlık merkezinin, koroner arter hastalarında trigliserid düzeylerine yaklaşımı değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmaya, bir üniversite hastanesi kardiyoloji kliniğine son bir ay içinde angina pectoris yakınımasıyla başvuran ve elektif koroner anjiyografi amacıyla yatırılarak KAH saptanan ardışık 100 hasta (79 erkek, 21 kadın; ort. yaş 58±10) alındı. Çalışma verileri olguların hastane dosya kayıtlarından elde edildi. Hastaların lipid profilleri ve uygulanan tedaviler incelendi.

Bulgular: Hastaların %66'sı hiperlipidemikti. Ortalama lipid düzeyleri şu şekildeydi: Total kolesterol 203±44 mg/dl; trigliserid 195±106 mg/dl; yüksek yoğunluklu lipoprotein 43±11 mg/dl, düşük yoğunluklu lipoprotein 124±38 mg/dl. Olguların %31'i yatışta statin kullanıyordu ve taburcu olurken %65'ine statin önerilmişti. Hiçbir hasta yatışta fibrat türü kullanmıyordu. On hastada trigliserid düzeyine hiç bakılmamıştı. Trigliserid düzeyinin ölçüldüğü hastaların sadece 29'unda (%32.2) trigliserid düzeyi ATP III kılavuzuna göre normal sınırlardaydı (<150 mg/dl). Trigliserid düzeyi 25 olguda (%27.8) yüksek normaldi (150-199 mg/dl) ve taburcu edilirken bunların 14'ünde statine başlanmıştı. Otuz beş olguda (%38.9) trigliserid düzeyi yüksekti (200-499 mg/dl) ve bunların hepsinde trigliserid yüksekliği ön planda idi ve 27'sinin tedavisine statin eklenmişti, sadece üç hastaya taburcu olurken fibrat önerilmişti.

Sonuç: Koroner arter hastalığında trigliserid düzeylerine gereken önemin verilmemesi ve hipertrigliseridemi tedavisi için fibrat kullanımının yetersiz olduğu görüldü. Hastalardaki trigliserid yüksekliği oranı da göz önüne alındığında, hekimlerin hipertrigliseridemi ve tedavisi konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Antilipidemik ajan/terapötik kullanım; koroner arter hastalığı; hipertrigliseridemi/komplikasyon/tedavi; trigliserid.

Objectives: Epidemiological studies have demonstrated that elevated triglyceride levels increase the risk for coronary artery disease (CAD). This study sought to evaluate the approach to triglyceride levels in patients with CAD in the cardiology department of a tertiary medical center.

Study design: The study consisted of 100 consecutive patients (79 males, 21 females; mean age 58±10 years) who were admitted to the cardiology department of a university hospital with angina pectoris and were found to have CAD by elective coronary angiography. Data were obtained from hospital records. Lipid profiles of the patients and management strategies were assessed.

Results: Hyperlipidemia was detected in 66%. The mean total cholesterol, triglyceride, high- and low-density lipoprotein cholesterol levels were 203±44 mg/dl, 195±106 mg/dl, 43±11 mg/dl, and 124±38 mg/dl, respectively. On admission, none of the patients were receiving fibrates, and 31% were on statin treatment, which increased to 65% on discharge. In 10 patients, triglyceride levels were not determined at all. According to the Adult Treatment Panel III (ATP III), triglyceride levels were normal (<150 mg/dl) in 29 patients (32.2%). Twenty-five patients (27.8%) had a high-normal triglyceride level (150 to 199 mg/dl), of which statin treatment was instituted in 14 patients on discharge. Thirty-five patients (38.9%) with a high triglyceride level (200 to 499 mg/dl) had hypertriglyceridemia as the most prominent lipid profile; of these, statin treatment was instituted in 27 patients and fibrates were prescribed to three patients.

Conclusion: Our data show that triglyceride levels do not receive proper attention and that fibrates are underused in the treatment of hypertriglyceridemia in CAD. Considering high triglyceride levels, awareness of physicians for hypertriglyceridemia and its treatment should be enhanced.

Key words: Antilipemic agents/therapeutic use; coronary disease; hypertriglyceridemia/complications/therapy; triglycerides.

Geliş tarihi: 06.04.2006 Kabul tarihi: 25.04.2006

Yazışma adresi: Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Gediz Caddesi, No: 11/2, 35040 Bornova, İzmir.
Tel: 0232 - 374 62 78 Faks: 0232 - 390 32 87 e-posta: meral.kayikcioglu@ege.edu.tr

Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek plazma trigliserid düzeylerinin de koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığını göstermiştir.^[1,2] Artmış trigliserid düzeyleri, serumda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde azalmaya, kalıntı lipoproteinlerde artışa ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde artışa yol açarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır.^[2-4] Son yıllarda, hipertrigliseridemide kullanılan fibrik asit türevlerinin de KAH mortalite ve morbiditesini düşürmede etkin olduğuna dair veriler elde edilmiştir.^[2,5] Bu çalışmada, bir üçüncü basamak sağlık merkezinin, koroner arter hastalarında trigliserid düzeylerine yaklaşımı değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastalar. Çalışma grubu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne angina yakınmasıyla başvuran ve elektif koroner anjiyografi amacıyla son bir ay içinde yatırılarak KAH saptanan ardışık 100 olgudan (79 erkek, 21 kadın; ort. yaş 58±10) oluşturuldu. Hastane dosya kayıtlarından olguların demografik ve klinik özellikleri, koroner risk faktörleri, yatış öncesi ve taburcu olurken verilen tedavi, miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyon öyküsü, lipid düzeyleri, biyokimyasal incelemeleri, kan basınçları, anjiyografik bulguları, önerilen tedavi planı ve izlemi yapan asistan doktorların asistanlık yılı ve bölümü (kardiyoloji, dahiliye ve göğüs hastalıkları) hakkında bilgiler taranarak bu verilerin ilaç verme oranlarıyla ilişkisi araştırıldı. Tek değişkenli analizlerde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Altgruplar arasındaki karşılaştırmalar Student t-testi ve ki-kare testleriyle yapıldı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Kaydedilen koroner risk faktörleri hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi, obezite, erkek cinsiyet, yaş ve ailede KAH öyküsüydü. Olguların beta-bloker, statin ve fibrat kullanım oranları ile risk faktörü sıklıkları kaydedildi.

Laboratuvar incelemeleri. On iki saatlik açlıktan sonra alınan kan örneklerinde kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri Technicon Dax 48 (Bayer Diagnostics) otomatik analizör kullanılarak ölçüldü; LDL kolesterol düzeyleri ise Friedwald formülüyle hesaplandı.^[6] Hiperkolesterolemi, ATP III kılavuzuna^[2] göre total kolesterolün 200 mg/dl'nin ve LDL kolesterolün 130 mg/dl'nin üzerinde olması; hipertrigliseridemi ise serum trigliserid düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması olarak kabul edildi. Trigliserid düzeylerinin 150-199 mg/dl olması yüksek normal, 200-499 mg/dl olması yüksek ve ≥500 mg/dl olması çok yüksek olarak değerlendirildi.

Olguların HDL dışı kolesterol düzeyleri, total kolesterol düzeyinden HDL kolesterol düzeyi çıkartılarak hesaplandı. ATP III önerilerince, KAH varlığı nedeniyle hedef HDL dışı kolesterol düzeyi <130 mg/dl olarak kabul edildi.^[2]

BULGULAR

Çalışma grubunun temel özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Olguların %66'sı hiperlipidemik, %59'u hipertansif, %18'i diyabetik ve %18'i obezdi; %41'i aktif olarak sigara içmekteydi ve %49'unda ailede KAH öyküsü vardı. Hastaların %37'si daha önce miyokard infarktüsü geçirmişti; %9'una önceden perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA), %14'üne koroner arter baypas greftleme (KABG) ve %2'sine hem PTKA hem KABG uygulanmıştı.

Lipid parametreleri değerlendirildiğinde, çalışma grubunun ortalama total kolesterol düzeyi 203±44 mg/dl, trigliserid düzeyi 195±106 mg/dl, HDL kolesterol düzeyi 43±11 mg/dl ve LDL kolesterol düzeyi 124±38 mg/dl bulundu. Tüm olguların %66'sı ATP

Tablo 1. Hastaların temel özellikleri

	Çalışma grubu (n=100)	
	Sayı	Ort.±SS
Yaş		58±10
Kadın/erkek (n)	21/79	
Risk faktörleri		
Hipertansiyon (n)	59	
Hiperlipidemi (n)	66	
Sigara (n)	41	
Diyabetes mellitus (n)	18	
Aile öyküsü (n)	49	
Obezite (n)	18	
Miyokard infarktüsü öyküsü (n)	37	
Revaskülarizasyon öyküsü		
PTKA (n)	9	
KABG (n)	14	
PTKA + KABG (n)	2	
Yatış öncesi kullanılan ilaçlar		
Beta-bloker (n)	46	
ACE inhibitörü (n)	32	
Statin (n)	31	
Kalsiyum antagonisti (n)	14	
Nitrat (n)	43	
Total kolesterol (mg/dl)		203±44
LDL kolesterol (mg/dl)		124±38
HDL kolesterol (mg/dl)		43±11
Trigliserid (mg/dl)		195±106
HDL-dışı kolesterol (mg/dl)		163±44
Kan basıncı		
Sistolik (mmHg)		135±23
Diyastolik (mmHg)		83±11

PTKA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti; KABG: Koroner arter baypas greftleme.

Tablo 2. Hastaların trigliserid düzeylerine göre dağılımı

Trigliserid düzeyi	Sayı	Yüzde
Hiç ölçülmeven	10	10.0
Normal (<150 mg/dl)	29	32.2
Yüksek normal (150-199 mg/dl)	25	27.8
Yüksek (200-499 mg/dl)	35	38.9
Çok yüksek (≥500 mg/dl)	1	1.1

III ölçütlerine göre hiperlipidemikti ve bunların %20'si kan lipid düzeylerinin yüksek olduğunu bilmiyordu.

Serum trigliserid düzeylerinin dağılımı Tablo 2'de gösterildi. On hastada hastanede yatarken ve taburcu olurken trigliserid düzeyleri hiç ölçülmemişti. Olguların hiçbiri yatışta fibrat türevi kullanmıyordu, taburcu olurken üç hastaya fibrat tedavisi eklenmişti. Trigliserid düzeyinin ölçüldüğü hastaların sadece 29'unda (%32.2) trigliserid düzeyi ATP III kılavuzuna göre normal sınırlardaydı (<150 mg/dl). Yirmi beş olguda (%27.8) trigliserid düzeyi yüksek normaldi (150-199 mg/dl). Bunların sadece 10'unda LDL yüksekliği ön plandaydı ve 14'üne taburcu edilirken statin başlanmıştı. Otuz beş olguda (%38.9) trigliserid düzeyi yüksekti (200-499 mg/dl). Bu hastaların hepsinde trigliserid yüksekliği LDL yüksekliğinden daha ön planda idi ve 27'sinin tedavisine statin eklenmişti, sadece üç hastaya taburcu olurken fibrat (biri statinle birlikte) önerilmişti. Bir olguda trigliserid düzeyi çok yüksekti (≥500 mg/dl); LDL düzeyi normal olan bu hasta, herhangi bir lipid düşürücü ajan verilmeksizin anjiyografi sonrasında taburcu edilmişti. Ayrıca, trigliserid düzeyi yüksek olguların hiçbirinde HDL-dışı kolesterol hesaplanmamış ve buna göre bir tedavi önerilmemişti. Olgularda hesaplanan ortalama HDL-dışı kolesterol değeri 163±44 mg/dl idi.

Yatış öncesinde hastaların %31'i, taburcu olurken ise %65'i statin kullanıyordu (Tablo 3). Taburcu olurken statin verilmeyen 35 hastanın, 11'ine total kolesterol düzeyinin <200 mg/dl olması, beşine de LDL kolesterol düzeyinin <100 mg/dl olması nedeniyle

statin verilmediği anlaşıldı. Geri kalanların yedisinde hiç lipid profili bakılmamış ve statin endikasyonu değerlendirilmemişti. Fibrat verilen bir olguya da endikasyonu olduğu halde statin verilmekten kaçınılmıştı. On bir olguda ise statin verilmemesi için bir neden bulunamadı.

Koroner arter hastalığında önemli bir ilaç grubunu oluşturan ve kan trigliserid düzeylerini etkileyen beta-blokerlerin yatış öncesi ve taburcu olurken kullanılma oranları ise sırasıyla %46 ve %66 idi. Beta-bloker kullanan ve kullanmayan olgular arasında trigliserid düzeyleri de dahil olmak üzere lipid parametreleri açısından fark yoktu. Ayrıca, diyabetik olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında da trigliserid, HDL ve diğer lipid parametreleri açısından istatistiksel fark görülmedi.

Statin ve fibrat kullanımıyla hasta izlemine yapan asistan doktorun asistanlık yılı ve bölümü (kardiyoloji, iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları) arasında ilişki olmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Trigliserid yüksekliğinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu 1950'lerden beri bilinmektedir. Ancak, KAH gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olup olmadığı tartışmalıdır.^[3,4] ATP III panelinde, son meta-analizlerin sonuçlarından hareketle, yüksek trigliserid düzeylerinin de KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir.^[2] Trigliseridler normalde damar duvarında birikemez; ancak, trigliserid düzeyleri yükseldikçe, esas olarak ateroskleroz olan ve trigliserid içeriği zengin olan lipoproteinler kanda artar. Bunların yoğunluğu yüksek ve boyutları küçük olduğundan, kolayca damar duvarını geçip ateroskleroz gelişiminde rol oynarlar.^[3,4] PROCAM çalışmasında (Prospective Cardiovascular Münster Study) trigliserid düzeyleri ile KAH gelişimi arasında doğrusal ilişki gösterilmiş ve özellikle trigliserid düzeyi >200 mg/dl olduğunda riskin arttığı saptanmıştır.^[1] Trigliserid yüksekliğinin etyolojisinde obezite, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi,

Tablo 3. Hastaların yatışta ve taburcu olurken statin kullanım oranları

	Yatışta		Taburcu olurken	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Statin kullanan hastalar	31	31.0	65	65.0
Kadın (n=21)	3	14.3	12	57.1
Erkek (n=79)	28	35.4	53	67.1
Diyabetes mellitus (n=18)	4	22.2	11	61.1
Hipertansiyon (n=59)	18	30.5	35	59.3
Miyokard infarktüsü öyküsü (n=37)	13	35.1	23	62.2

karbonhidrat içeriği zengin diyet; çeşitli ilaçlar (kortizon, östrojen, yüksek doz beta-bloker, vb.); bazı hastalıklar (tip 2 diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom) veya genetik lipid metabolizma bozuklukları sorumlu olabilir.^[2]

Yüksek trigliserid düzeylerine yaklaşımda etyolojik nedenler ve trigliserid yüksekliğinin ciddiyeti önemlidir. Trigliserid düzeyi 500 mg/dl'yi aşmadıkça, hipertrigliseridemi olan tüm bireylerde tedavinin öncelikli hedefi LDL kolesterolü düşürmektir. Trigliserid düzeyi yüksek normal olanlarda kilo verilmesi, fizik aktivitenin artırılması ve karbonhidrat tüketiminin azaltılması gerekmektedir. Trigliserid düzeyi 200 mg/dl'yi aştığında ise, ATP III ikincil hedef olarak HDL-dışı kolesterolün düşürülmesinin esas olduğunu vurgulamaktadır.^[2] Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı kolesterol (total kolesterol – HDL kolesterol) doğrudan trigliserid içeriği zengin lipoproteinlerin düzeyini (özellikle VLDL) yansıtmaktadır ve bunun normal değeri, risk faktör düzeyine göre belirlenen hedef LDL düzeyinin 30 mg/dl fazlası olarak kabul edilmektedir. Trigliserid düzeyi yüksek gruba giren bireylerde (200-499 mg/dl) yaşam tarzı değişikliği ile birlikte HDL-dışı kolesterolü düşürmek için tedaviye niasin (ülkemizde yok) veya fibrik asit türevlerinin eklenmesi önerilmektedir. Çalışmamızda, hastaların büyük bir kısmı (%39) bu yüksek trigliserid sınıfına girmesine karşın sadece üç hastaya fibrat tedavisi verilmiştir. Ayrıca, KAH varlığı nedeniyle hedef HDL-dışı kolesterol düzeylerinin <130 mg/dl olması gerekmesine rağmen, hiçbir hastada HDL-dışı kolesterol düzeyleri hesaplanmamış ve tedavi hedefi olarak kullanılmamıştır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı kolesterol düzeyleri hesaplandığında, bu olguların en az %42'sine fibrat tedavisi uygulanması gerekmektedir. Fibratlar klinikte trigliserid düşürücü ajanlar olarak kullanılmakla birlikte, peroksizom proliferatör aktivite reseptör alfa (PPAR- α) aktivasyonu yoluyla antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir.^[7] Büyük çalışmalarda, fibratların diyabetik olan ve olmayan koroner arter hastalarında aterosklerotik plak progresyonunu da önlediği gösterilmiştir.^[8,9] Özellikle diyabetiklerde fenofibrat kullanımının koroner damar hastalığının gelişmesini önlediği bildirilmektedir.^[10] Sadece diyabetiklerde değil, metabolik sendrom tedavisinde de fibratların yeri vardır.^[11] Klinik pratikte yüksek trigliserid düzeylerine en sık metabolik sendromlu hastalarda rastlanmaktadır. Türk toplumundaki metabolik sendrom sıklığı göz önüne alındığında, fibratların ülkemizdeki kullanım oranlarının yüksek olması gerekmektedir.^[12,13] Bu konuda herhangi bir veri olmamakla birlik-

te, çalışmamızın bulguları fibrat kullanımının çok az olduğunu göstermektedir. Trigliserid düzeyinin 500 mg/dl'yi aştığı bir hastada (780 mg/dl) bile fibrat başlanmamış olması bu konudaki bilgilenimin de yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bilindiği gibi, trigliserid düzeyi 500 mg/dl'den fazla olduğunda akut pankreatit riski çok yüksektir; bu nedenle, doğrudan ilaç tedavisine (niasin veya fibrat) başlanmalıdır.

Trigliserid düzeyinin 200 mg/dl'yi aşması durumunda, bunun pankreas üzerinde lipotoksik bir etki yaratarak beta hücrelerinin insülin salgılamasını bozduğu ve kronik trigliserid yüksekliğinin de tip 2 diyabet gelişimine neden olduğu veya hızlandırdığı bilinmektedir.^[14,15] Bu nedenle, trigliserid düzeyinin normal sınırlara düşürülmesinin sadece KAH gelişimi açısından değil, diyabet gelişimini önlemek açısından da önemi vardır. Hem deneysel hem de klinik çalışmalar, diyabetik veya metabolik sendromlu hastalarda fibratların insülin duyarlılığını düzelttiğini^[16-18] ve bu olumlu etkinin kliniğe diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesi olarak yansıdığını göstermektedir.

Ülkemizde bir üniversite hastanesinin kardiyoloji kliniğinde, KAH ve tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde giderek önemi ortaya çıkan trigliserid düzeylerine gereken önemin verilmediği ve hipertrigliseridemi tedavisi için fibrat kullanımının yetersiz olduğu görülmektedir. Hastalarımızdaki trigliserid yüksekliği oranı da göz önüne alındığında, hekimlerin hipertrigliseridemi ve tedavisi konusunda bilinçlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996;77:1179-84.
2. 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.
3. Gotto AM Jr. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:22Q-25Q.
4. Ravi GR, Pradeepa R, Mohan V. Hypertriglyceridemia and coronary artery disease-an update. *Indian Heart J* 2004;56:21-6.
5. UK HDL-C Consensus Group. Role of fibrates in reducing coronary risk: a UK Consensus. *Curr Med Res Opin* 2004;20:241-7.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

7. Okopien B, Cwalina L, Haberka M, Kowalski J, Zielinski M, Szwed Z, et al. Pleiotropic effects of micronized fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Pol Merkuriusz Lek* 2002;13:465-9. [Abstract]
8. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347:849-53.
9. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357:905-10.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, 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;366:1849-61.
11. Davidson MH. Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:22E-25E.
12. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
13. Onat A. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among Turks, and impact on coronary heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:236-45.
14. Barbagallo CM, Averna MR, Citarrella R, Rizzo M, Amato M, Noto D, et al. Transient chylomicronemia preceding the onset of insulin-dependent diabetes in a young girl with no humoral markers of islet autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 2004;150:831-6.
15. Ayvaz G, Balos Toruner F, Karakoc A, Yetkin I, Cakir N, Arslan M. Acute and chronic effects of different concentrations of free fatty acids on the insulin secreting function of islets. *Diabetes Metab* 2002;28(6 Pt 2):3S7-12.
16. Lee HJ, Choi SS, Park MK, An YJ, Seo SY, Kim MC, et al. Fenofibrate lowers abdominal and skeletal adiposity and improves insulin sensitivity in OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;296:293-9.
17. Wysocki J, Belowski D, Kalina M, Kochanski L, Okopien B, Kalina Z. Effects of micronized fenofibrate on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:212-7.
18. Koh KK, Han SH, Quon MJ, Yeal Ahn J, Shin EK. Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 2005;28:1419-24.