

Tip II Kombine Hiperlipidemi Olgularında Fibrat Tedavisinin Lipid Profili, C-Reaktif Protein ve Fibrinojen Düzeylerine Etkisi

Uz. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU, Y. Doç. Dr. Levent H. CAN, Doç. Dr. Filiz ÖZERKAN, Prof. Dr. Hakan KÜLTÜRSAY, Prof. Dr. Serdar PAYZIN, Prof. Dr. İnan SOYDAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Diyabetes mellitusta lipoproteinlerde oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler kardiyovasküler hastalıkların gelişiminden esas sorumlu faktörlerdir. Tip II diyabetiklerde trigliserid düzeylerinde artışın ön planda olduğu kombine hiperlipidemi sık görülmektedir. Bu çalışmada özellikle hipertrigliseridemi, fibrinojen ve CRP yüksekliğinin sıklıkla görüldüğü tip II diyabet olgularında bir fibrin asit türevi olan fenofibratın etkinliği araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, diyet tedavisine dirençli trigliserid yüksekliğinin ön planda olduğu koroner arter hastalığı olmayan 47 kombine hiperlipidemi olgusu alındı. Olguların 15'i tip II diyabetikti. Tüm olgulara kontrollü salımlı fenofibrat (250 mg/gün) başlandı. Fenofibratın etkinliğini belirlemek için serum lipid, fibrinojen ve CRP düzeyleri tedavi öncesinde, 3 ve 6. aylarda olmak üzere toplam 3 kez ölçüldü. Tedavinin sonucunda olgular diyabetik olup olmalarına göre fenofibrat tedavisine yanıtları açısından karşılaştırıldılar.

Bulgular: Tedavi öncesinde grupların genel özellikleri ve lipid profilleri benzerdi. Çalışma boyunca hiçbir olguda ilaç dozunu artırma gereksinimi olmadı. Altı aylık tedavi sonucunda tüm hastalarda total kolesterol (-%9), LDL (-%17), trigliserid (-%58) ve apo B (-%6) düzeylerinde belirgin azalma oldu. Bu oranlar diyabetik olan ve olmayanlarda çok benzerdi. Diyabetiklerde bazal fibrinojen düzeyleri hafif yüksekti (diyabetiklerde 378 ± 82 mg/dl, diyabetik olmayanlarda 350 ± 76 mg/dl, $p > 0,05$). Fenofibrat tedavisi ile diyabetik olgularda fibrinojen düzeyi %16 ve diyabetik olmayan grupta %12 azaldı. CRP düzeyleri ise tedavi öncesinde diyabetik grupta biraz daha yüksekti (diyabetiklerde $0,855 \pm 0,681$ diyabetik olmayanlarda $0,578 \pm 0,584$; $p = 0,05$). Tedavi sonucunda ise tüm olgularda CRP düzeylerinde anlamlı azalma sağlanırken, diyabetik olgulardaki CRP düşüş miktarı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla idi (%54'e karşın %35; $p = 0,36$). Çalışma boyunca fenofibrat kullanımı ile hastalarda ilaç bırakılmasını gerektiren her hangi bir yan etki gözlenmedi.

Yorum: Fenofibrat, diyabeti olan ve olmayan kombine hiperlipidemi olgularında etkin ve güvenilir bir antilipide-

mik ilaç olmasının yanısıra CRP ve fibrinojen düzeylerini de azaltarak ateroskleroz gelişimini etkileyebilecek bir ajan gibi görünmektedir. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 88-92

Anahtar kelimeler: İnsuline bağımlı olmayan diyabet, C-reaktif protein, fenofibrat, fibrinojen, kombine hiperlipidemi

Epidemiyolojik çalışmalar yüksek plazma trigliserid düzeylerinin de koroner arter hastalığı riskini artırdığını göstermiştir (1,2). Özellikle yüksek trigliserid düzeyine sahip kişilerde açlık ve toklukta trigliserid taşıyan lipoproteinlerin konsantrasyonu artışı, LDL ve HDL de yapısal, fonksiyonel ve metabolik bir takım değişikliklere yol açarak LDL'nin daha aterojen, HDL'nin ise daha az koruyucu hale dönüşmesine neden olmaktadır (3). Tip II diyabetes mellitusta da benzer şekilde artan trigliseridler makrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunmaktadır (4-7). Bu çalışmada, koroner arter hastalığı olmayan trigliserid yüksekliğinin ön planda olduğu diyabetik kombine hiperlipidemi olgularında 6 aylık fenofibrat tedavisinin serum lipid, C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeylerine etkisi diyabetik olmayan olgularla karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmaya, en az 3 aylık diyet tedavisi ile regülasyon sağlanamadığı için Lipid Polikliniğimize yönlendirilmiş trigliserid yüksekliğinin ön planda olduğu kombine hiperlipidemi olan tip II diyabetik olgular (n=15) alındı. Aynı dönemde lipid polikliniğimizde izleme alınan diyabeti olmayan kombine hiperlipidemi olguları (n=32) ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Sekonder dislipidemisi olan olgular, herhangi bir endokrin, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, kronik alkol kullananlar, karaciğerde ilaç etkileşimine yol açabilecek herhangi bir ilaç kullananlar ve her türlü hormon replasman tedavisi altında olan olgularla öyküsünde koroner arter hastalığı olanlar çalışma dışında tutuldular. Ayrıca çalışma grubunun daha homojen olması-

Alındığı tarih: 4 Kasım, revizyon 24 Kasım 2001
Yazışma adresi: Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Gediz cad. 11/2 Bornova, İzmir 35040
Tlf: (0232) 374 2695 Faks: (0232) 374 6618
E-posta: mekay@med.ege.edu.tr
Bu çalışmanın ön sonuçları "EAS-Low HDL in Cardiovascular Disease" sempozyumunda İstanbul'da Nisan 2000'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ni sağlamak amacıyla insuline bağımlı diyabet varlığı da bir dışlama kriteri olarak değerlendirildi. Tüm olgular, çalışma protokolü hakkında bilgilendirildi ve sözlü onayları alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgulara kontrollü salınlı fenofibrat (250 mg/gün) başlandı. Altı ay süren tedavinin sonucunda olgular diyabetik ve diyabetik olmamalarına göre fenofibrat tedavisine olan yanıtları açısından karşılaştırıldılar. Çalışma süresince hastalar, lipid metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir diğer ilaç kullanmadılar. Diyabetik olguların hepsi kan şekeri regülasyonu için oral anti-diyabetik kullanmakta idiler.

Fenofibratın etkinliğini belirlemek amacıyla tüm olgular-da, serum lipid, fibrinojen ve CRP düzeyleri tedavi öncesinde, 3 ve 6. aylarda olmak üzere toplam 3 kez ölçüldü. Lipid analizleri için en az 12 saatlik açlık sonrası alınan kanlarda total kolesterol, HDL ve trigliserid düzeyleri enzimatik olarak otoanalizör ile ölçüldü (Technicon Dax 48, Fransa). LDL düzeyi, Friedewald (8) formülü ile hesaplandı {LDL = total kolesterol-(TG/5+HDL)}. Apolipoprotein (apo) ve CRP düzeyleri tam plazmadan immunoturbidometri ile ölçüldü (Hitachi BM 704, Boehringer-Mannheim, Almanya). Plazma fibrinojen düzeyleri ise Behring Koagülometri cihazında, Claus metodunun modifikasyonu ile Multifibren U kitleri kullanılarak otomatik olarak ölçüldü. İlaçın güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla tam kan sayımı, serum kreatin fosfokinaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz, gamma glutamil transpeptidaz, üre, serum kreatinin, ürik asid ölçümleri ve idrar bakışı tedavi öncesinde, birinci, üçüncü ve altıncı ay sonunda yapıldı. Ayrıca her kontrol bakışı sırasında hastalar, olası bir kas ağrısı veya idrar renginde koyulaşmayı derhal bildirmeleri konusunda uyarıldılar.

İstatistiksel değerlendirme Veri analizleri için SPSS (Windows 95) paket programı kullanıldı. İki grubun laboratuvar parametreleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Serum lipid ve diğer parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması için Wilcoxon Signed Rank testi uygulandı. Tüm veriler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 15'i diyabetik olmak üzere toplam 47 kombine hiperlipidemi olgusu alınmıştı. Tablo 1'de diyabetik olgularla kontrol grubunun klinik özellikleri özetlenmiştir. Grupların yaş ortalamaları, beden kitle indeksleri ve koroner risk faktörlerinin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. Diyabetik grupta sadece kadın olgu sayısı diyabetik olmayanlara göre daha fazla idi.

Grupların fenofibratla tedavi öncesi ve sonrası serum lipid ve lipoprotein düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesinde grupların total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, apo A1 ve apo B düzeyleri

Tablo 1. Hastaların başlangıç klinik özellikleri

	Diyabetik olgular	Diyabetik olmayan olgular
Hasta sayısı	15	32
Yaş (yıl ± SD)	54±8	55±9
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	10	10
Erkek	5	22
BKİ, kg/m ² . (ort± SD)	27±8	29±6
Kardiyak risk faktörleri, n (%)		
Aile öyküsü	6 (%40)	8 (%25)
Hipertansiyon	4 (%27)	7 (%22)
Sigara	6 (%40)	15 (%47)
Obesite (VKİ>30kg/m ²)	5 (%33)	8 (%25)

BKİ: beden kitle indeksi

çok benzerdi. Çalışma boyunca hiçbir olguda ilaç dozunu artırma gereksinimi olmadı. Altı aylık tedavi sonucunda tüm hastalar ele alındığında total kolesterol (-%9), LDL (-%17), trigliserid (-%58) ve apo B (-%6) düzeylerinde belirgin azalma oldu. Bu azalma oranları diyabetik grupta total kolesterolde (-%10), LDL'de (-%13), trigliserid düzeyinde (-%59) ve apo B düzeylerinde (-%8) idi. Non- diyabetik grupta ise lipid parametrelerinde elde edilen düşüşler sırasıyla (-%9), (-%23), (-%54) ve (-%9), idi. HDL ve apo A1 düzeyleri ise her iki grupta da artmıştı: diyabetiklerde artış sırasıyla (+%15) ve (+%13) iken diyabetik olmayan olgularda (+%19) ve (+%14) idi.

Olguların tedavi öncesi ve sonrası, ortalama serum fibrinojen ve CRP düzeyleri tablo 3 de gösterilmiştir. Diyabetiklerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bazal fibrinojen düzeyleri hafif yüksekti (diyabetiklerde 378±82 mg/dl, diyabetik olmayanlarda 350±76 mg/dl, p>0,05). Diyabetik olgularda fenofibrat tedavisi ile fibrinojen düzeyinde %16 azalma oldu. Diyabetik olmayan grupta ise benzer şekilde fenofibrat tedavisi sonucunda fibrinojen düzeyleri %12 azaldı. CRP düzeyleri ise yine tedavi öncesinde diyabetik grupta biraz daha yüksekti (diyabetiklerde 0,855±0,681 mg/dl, diyabetik olmayanlarda 0,578±0,584 mg/dl; p=0,05). Tedavi sonucunda ise tüm olgularda CRP düzeylerinde anlamlı azalma sağlanırken, diyabetik olgulardaki CRP düşüş miktarı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla idi (diya-

Tablo 2. Başlangıç ve çalışma sırasındaki plazma lipid düzeyleri (mg/dl)

	Diyabetik olgular			Diyabetik olmayan olgular		
	Tedavi öncesi	6. ay	P değeri	Tedavi öncesi	6. ay	P değeri
Total kolesterol	238±21	218±17	0.01	237±28	213±26	0.001
Trigliserid	347±78	142±37	<0.0001	375±63	172±51	0.0001
HDL	40±12	47±10	0.115	37±9	46±11	0.001
LDL	144±45	126±23	1.193	164±57	126±20	0.0001
Apo A1	136±24	154±12	0.017	128±24	149±28	0.002
Apo B	107±19	99±18	0.2	117±17	106±29	0.1
AKŞ (mg/dl)	138±70	128±30	0.6	94±14	91±11	0.2

Tüm değerler ort±SD olarak belirtilmiştir. AKŞ: açlık kan şekeri, Apo: apolipoprotein

betiklerde %54, diyabetik olmayanlarda %35; $p=0,36$; Şekil 1, Tablo 2).

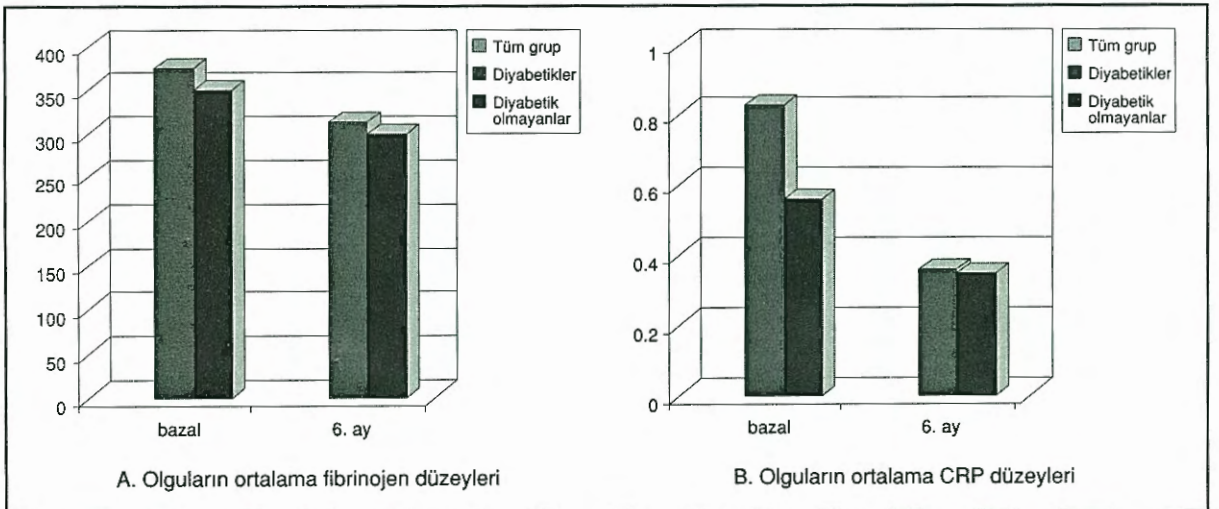
Çalışma boyunca fenofibrat kullanımı ile hastalarda ilaç bırakılmasını gerektiren herhangi bir yan etki gözlenmedi. Sadece 2 hastada kolelitiazise bağlı akut kolesistit atağı gelişti. Ayrıca gerek karaciğer gerekse kas enzimlerinde hiçbir hastada olumsuz bir yükselme gözlenmedi.

TARTIŞMA

Günümüzde diyabetik olgularda koroner arter hastalığı gelişme riski, diyabetik olmayan koroner arter hastalarındaki koroner olay tekrarlama riskine eşdeğer kabul edilmektedir (9). Diyabetes mellitusta lipoproteinlerde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde esas olarak sorumlu tutulan faktörlerdir (4-5). Özellikle Tip II diyabetiklerde aterojenik potansiyeli

olan şilomikron ve VLDL kalıntıları birikir. Ayrıca HDL ve LDL'de trigliserid içeriği artması sonucunda kanda HDL düzeyleri düşerken, küçük ve yoğun LDL subfraksiyonunda artış meydana gelir. Bunlara ek olarak diyabette trigliserid zengin lipoproteinlerin temizlenmesinde bozukluk vardır. Sonuçta bu hastalarda trigliserid düzeylerinde artışın ön planda olduğu kombine hiperlipidemi görülür.

Fibrik asit türevleri, hipertrigliseridemilerde birinci seçenek kullanılan ajanlardır (3). Özellikle de diyabetik dislipidemi ve metabolik sendrom fibrat endikasyonları arasına girmeye başlamıştır (3,10). Ancak fibratlarla ilgili çalışmalar statinler kadar yeterli düzeylere ulaşmamıştır ve bu ajanların olası pleiotropik etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmada özellikle hipertrigliseridemi, fibrinojen ve CRP yüksekliğinin sıklıkla görüldüğü tip II diyabetik olgularda bir fibrik asit türevi olan fenofibratın etkinliğini araştırmak istedik.



Şekil 1. Fenofibrat tedavisi önce ve sonrası ortalama fibrinojen ve CRP düzeyleri

Tablo 3. Olguların tedavi önce ve sonrası fibrinojen ve C reaktif protein düzeyleri

	Tüm olgular	Diyabetik olanlar	Diyabetik olmayanlar
Fibrinojen (mg/dl)			
Bazal	366±91	378±82	350±76
6. ay	309±77	310±91	340±68
C reaktif protein (mg/dl)			
Bazal	0.786±0.755	0.855±0.681	0.578±0.584
6. ay	0.372±0.398	0.386±0.406	0.359±0.396

Altı aylık fenofibrat tedavisinin lipid düzeyleri üzerindeki etkisini genel olarak literatürle uyumlu bulduk. Çeşitli çalışmalarda hiperlipidemik olgularda fenofibrat kullanımı ile LDL düzeylerinde %10-25 ve trigliserid düzeylerinde %35-50 azalma elde edilmiştir (11-12). Tüm olgularımız birlikte değerlendirildiğinde total kolesterol (-%9), LDL (-%17), trigliserid (-%58) ve apo B (-%6) düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır. Bu oranlar ülkemizde Acartürk ve arkadaşlarının kontrollü salınımlı fenofibratla yaptıkları (250 mg/gün) çalışmanın sonuçları ile uyumludur (13). Acartürk ve arkadaşları, 12 haftalık fenofibrat tedavisi ile hiperlipidemi olgularında (n=249) total kolesterol düzeylerinde -%14,82, LDL düzeyinde -%13, trigliserid düzeyinde -%40,65 azalma ve HDL düzeyinde %18 artış saptamışlardır. Bu çalışmada başlangıç LDL (169±55 mg/dl) ve total kolesterol (269±58 mg/dl) düzeyleri bizim çalışmamızın bazal değerlerine göre biraz daha yüksektir. Bu durum bizim başlangıçta koroner arter hastalarını dışlamış olmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Lipid profili değişimini diyabetik olan ve olmayan olarak gruplandırdığımızda her iki grupta elde edilen değişimlerin oldukça benzer olduğunu gördük. Yalnızca diyabetik olmayan grupta LDL düzeylerindeki düşüş daha belirgin (diyabetiklerde %12, diyabetik olmayanlarda %23 LDL azalması) fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İnflamasyonun duyarlı bir göstergesi olan CRP düzeyleri de diyabetiklerde aynen normal popülasyonda olduğu gibi bir mortalite ve kardiyovasküler olay öngörücüsüdür (14). Statin çalışmalarında elde edilen CRP düzeylerindeki azalma bu ajanların pleyotropik bir etkisi olarak kabul edilmektedir (15). Fibratların ise CRP düzeylerine etkisi bilinmemektedir. Literatürde bu konu ile ilgili tek çalışmada fibrat grubunun bir başka üyesi olan bezafibratın koroner arter hastalarında 24 haftalık tedavi sonucunda CRP düzeylerine etkisi olmadığı saptanmıştır (16). Bizim çalışma-

mız ise fenofibratın CRP düzeylerine etkisi ilk kez araştırılmış olup 6 aylık tedavi ile CRP düzeylerinde hem diyabetiklerde (%54) hem de diyabetik olmayanlarda (%35) anlamlı azalma elde edilmiştir. Bu sonuç ilacın antiinflamatuvar etkisinden ziyade doğrudan trigli-

serid düşürücü etkisi ile ilişkili olabilir. Nitekim bazı çalışmalarda da akut faz reaktantları ile plazmadaki trigliseridlerden zengin lipoprotein düzeyleri arasından doğrudan ilişki gösterilmiştir (17-18).

Koroner arter hastalığı için yeni risk faktörü olarak kabul edilen fibrinojen düzeyleri, toplumumuzda batılı popülasyonlara göre orta derecede veya bir miktar yüksek olup toplumumuzun koroner riskine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (19). Fenofibrat tedavisi ile tüm olgularımızda fibrinojen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bu sonuç genel olarak literatürle oldukça uyumludur. İspanya'da yapılan bir çalışmada (20) 2 yıllık fenofibrat tedavisi ile fibrinojen düzeylerinde %8 azalma olurken İtalya'da yapılan başka bir çalışmada 1 aylık tedavi ile %9 azalma gösterilmiştir (21). Acartürk ve arkadaşlarının çalışmasında ise 12 haftalık tedavi ile fibrinojen düzeylerinde %8,2 azalma olmuştur (13). Çalışmamızda fibrinojen düzeylerinde elde edilen azalma biraz daha fazla olup %12-%16 dolayındadır. Deney hayvanlarında da fibratların doza ve süreye bağlı olarak "peroxisome proliferator-activated alpha" reseptörü üzerinden fibrinojen genini baskıladıkları gösterilmiştir (22). Çalışmamızda diyabetik olgularda genellikle tüm diyabetiklerde gözlemlendiği gibi (23-24) fibrinojen düzeyleri başlangıçta anlamlı olmasa da biraz daha yüksekti. Ayrıca tedavi sonucunda meydana gelen fibrinojen düzeylerinin düşmesi yine diyabetik olgularda daha belirgindi. Fibrinojen düzeyleri çalışmalarda özellikle diyabetik hastalarda CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuş ve vasküler komplikasyon gelişiminin diyabetin süresi, hipertansiyon varlığı ile birlikte üç bağımsız prediktöründen biri olarak saptanmıştır (25).

Sonuç olarak, 6 ay süreli fenofibrat tedavisi, koroner arter hastalığı olmayan tip II diyabetik kombine hiperlipidemili olgularında LDL ve trigliserid düzeylerini etkin ve güvenilir bir şekilde düşürmüştür. Ayrıca diyabetiklerde koroner arter hastalığı için en az

diyabetik olmayanlardaki kadar öngörücü olarak değerlendirilen CRP ve fibrinojen düzeylerini de azaltmıştır. Nitekim sonuçları yeni açıklanan DAIS çalışmasında⁽²⁶⁾ diyabetiklerde fenofibratın koroner plak gelişimini yavaşlattığının gösterilmiş olması da göz önüne alındığında fibratların klinik kardiyovasküler olaylar üzerindeki olası olumlu etkilerinin saptanabilmesi için diyabetiklerde primer korunmayı sağlayıcı etkilerini test edebilecek güçte uzun ve geniş prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Halen devam eden LDS (Lipids in Diabetes Study) ve FIELD (Fenofibrate in Event Lowering in Diabetes) çalışmalarının sonuçları da konuya daha açıklık getirecektir⁽²⁷⁾.

KAYNAKLAR

- 1. Yüksel H, Özder A:** Hipertrigliseridemi koroner kalp hastalığı için bağımsız risk faktörü müdür? Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29: 313-320
- 2. Scott MG:** Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998;81:18B-25B
- 3. Gotto AN, Pownall HJ:** Lipid regulating drugs and LDL apheresis. In: Gotto AN, Pownall HJ, eds. Manual Lipid Disorders. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 292-328
- 4. Syväne M, Taskinen MR:** Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1997; 350 (suppl I): 20-23
- 5. Kreisberg RA:** Diabetic dyslipidemia. Am J Cardiol. 1998;82 (12A):67U-73U
- 6. Dean JD, Durrington PN:** Treatment of dyslipoproteinemia in diabetes mellitus. Diabet. Med. 1996;13:297-312
- 7. Howard BV, Howard WJ:** Dyslipidemia in non-insulin dependent diabetes mellitus. Endocr. Rev. 1994;15: 263-74
- 8. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS:** Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499-502
- 9. Cleeman JI:** 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
- 10. Yüksel H:** Fibratlar ne zaman kullanılmalı? Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:715-22
- 11. Frost RJ, Otto C, Geiss HC, Schwandt P, Parhofer KG:** Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. Am J Cardiol. 2001;87:44-8
- 12. Packard CJ:** Overview of fenofibrate. Eur Heart J. 1998;19 Suppl A:A62-5
- 13. Acartürk E, Dörtlemez H:** Primer hiperlipidemili hastalarda fenofibratın etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28:121-5
- 14. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ et al:** C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and non-diabetic subjects: the Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:3071-8
- 15. Kluff C, de Maat MP, Gevers Leuven JA, Potter van Loon BJ, Mohrschladt MF:** Statins and C-reactive protein. Lancet. 1999;353:1274
- 16. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C et al:** Effects of fluvastatin and bezafibrate combination on plasma fibrinogen, t-plasminogen activator inhibitor and C reactive protein levels in coronary artery disease patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). Fluvastatin Alone and in Combination Treatment. Thromb Haemost. 2000;83:549-53
- 17. Gronholdt ML, Sillesen H, Wiebe BM, Laursen H, Nordestgaard BG:** Increased acute phase reactants are associated with levels of lipoproteins and increased carotid plaque volume. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;21:227-34
- 18. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC:** C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. BMJ. 1996;312:1061-5
- 19. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B ve ark:** Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28:115-20
- 20. de la Serna G, Cadarso C:** Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile, and reduces uricemia. Clin Pharmacol Ther 1999;66:166-72
- 21. Branchi A, Rovellini A, Sommariva D, Gugliandolo AG, Fasoli A:** Effect of three fibrat derivatives and of two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. Thromb Haemost 1993;70:241-3
- 22. Kockx M, Gervois PP, Poulain P, et al:** Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. Blood 1999;93:2991-8
- 23. Jain A, Gupta HL, Narayan S:** Hyperfibrinogenemia in patients of diabetes mellitus in relation to glycemic control and urinary albumin excretion rate. J Assoc Physicians India 2001;49:227-30
- 24. Carr ME:** Diabetes mellitus. A hypercoagulable state. J Diabetes Complications 2001;15:44-54
- 25. Ganda OP, Arkin CF:** Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. Diabetes Care 1992;15:1245-50
- 26. Steiner G, Hamsten A, Hosking J:** Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study, Lancet 2001;357: 905-910
- 27. Steiner G:** Lipid intervention trials in diabetes. Diabetes Care. 2000;23(S):B49-53