

OVlivnění ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE A ZÁNĚTLIVÝCH PARAMETRŮ U NEMOCNÝCH S KOMBINOVANOU HYPERLIPOPROTEINÉMIÍ PO TERAPII CIPROFIBRÁTEM

MUDr. Tomáš Kvasnička¹, as. MUDr. Richard Česka, CSc.¹, doc. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.²
MUDr. Michal Vrablík¹

¹III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha,

²OKH I. interní kliniky VFN a 1. LF UK, Praha

Cílem naší studie bylo sledování rozdílu v lipidových parametrech, hladinách solubilních cytoadhezivních molekul jako markerů endoteliální dysfunkce a dále současné sledování změn hladin proteinů akutní fáze, které odrážejí výši zánětlivé reakce na „systémové“ úrovni v plazmě pacientů s diagnózou kombinované hyperlipoproteinémie před a po 3 měsících terapie ciprofibrátem v dávce 100 mg denně. Do studie bylo vybráno celkem 40 nemocných (18 mužů a 22 žen; věk 45 ± 7 let) bez předchozí hypolipidemické terapie, s dietní intervencí posledních 6 týdnů před začátkem terapie (dle AHA I). Nemocní byli bez symptomů kardiovaskulárních onemocnění. Další vylučovací kritéria výběru byla renální insuficience, proteinurie, alterované jaterní testy, nikotinismus, diabetes mellitus a hypertenze.

Klíčová slova: kombinovaná hyperlipoproteinémie, ciprofibrát, cytoadhezivní molekuly, proteiny akutní fáze.

Úvod

Již výsledky známé Framinghamské studie ukázaly, že hyperlipoproteinémie jsou silně a nezávisle spojeny s prevalencí kardiovaskulárních onemocnění, které celosvětově představují stále jednu z vůbec nejzávažnějších příčin mortality i morbidity (1, 2). Výsledky z několika rozsáhlých epidemiologických a intervenčních studií poukazují pak na významnost jak LDL cholesterolu, zvláště malých denzních LDL partikulí, tak i triacylglyceridů v patogenezi aterosklerózy a rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS) (3, 4).

V současnosti se velmi intenzivně studuje vztah zánětu a aterosklerózy. Ateroskleróza jako patologický proces ukazuje všechny znaky chronického zánětlivého onemocnění (5).

Aterosklerotické léze a taktéž zánětlivé léze ukazují spoustu podobných histologických charakteristik, například typické aterosklerotické léze obsahují aktivované makrofágy a T lymfocyty (6, 7).

U nemocných s hyperlipidémií vede dlouhodobá expozice endotelu aterosgenním lipidům, zejména cholesterolu v oxidovaném či glykosylovaném LDL, k dysfunkci endotelu. V současnosti endoteliální dysfunkci můžeme neinvazivně posuzovat např. pomocí detekce tzv. cytoadhezivních molekul typu selectinů (E-selectin, P-selectin) a vazoadhezivních molekul (ICAM-1). Ty sehrávají základní roli v adhezi leukocytárních buněk na endotelie a jejich následnou transendoteliální migraci, tedy v jednom z prvotních kroků rozvoje aterosklerózy. Cytoadhezivní molekuly jsou v rozpustné (solubilní) formě přítomny v krevním oběhu, což umožňuje jejich detekci (např. pomocí ELISA testu). E-selectin (endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1, ELAM-1, CD62E) je vláknitá molekula exprimovaná na povrchu endotelii, s maximem exprese 4 hodiny po stimulaci. P-selectin (GMP 140, CD62P) je povrchový glykoprotein hrající hlavní roli v migraci B a T lymfocytů do endotelu, v pre-formě je skladován ve Weibel-Paladeho tělískách endoteliálních buněk a v alfa-granulích destiček. ICAM-1 (CD54) je vazoadhezivní mole-

kula, resp. povrchový glykoprotein. Umožňuje vlastní průnik leukocytů do subendoteliálního prostoru. Expres cytoadhezivních molekul je poměrně nízká v normálních cévních buňkách a je zvýšena jako odezva na působení různých působků jako interleukinu-1, TNF, IFN-gamma, dále za patologických stavů jako je sepsa, autoimunitní onemocnění, po transplantacích, u hypertenze, diabetu a hyperlipidémií (8, 9, 10, 31).

Systémové projevy chronického zánětu můžeme posuzovat pomocí detekce tzv. proteinů akutní fáze. Některé proteiny akutní fáze (CRP, fibrinogen, sérový amyloid A, ferritin či ceruloplazmin) se ukazují jako prognostické pro vznik akutních koronárních příhod a již nyní jsou např. CRP a fibrinogen počítány k nezávislým rizikovým faktorům vzniku infarktu myokardu (11, 12).

V naší studii jsme se zaměřili na stanovení lipidových parametrů, koncentrací hladin solubilních cytoadhezivních molekul jako markerů zánětu na úrovni „lokální“, resp. endotelové a na stanovení koncentrací proteinů akutní fáze, které odrážejí výši zánětlivé reakce na úrovni „systémové“ u pacientů s kombinovanou hyperlipoproteinémií. Zajímalo nás, jaké změny u těchto parametrů nastávají po 3-měsíční terapii ciprofibrátem.

Metody

1. Pacienti

Celkem 40 pacientů (22 žen a 18 mužů; ve věku 45 ± 7 let) s diagnózou kombinované hyperlipoproteinémie, s hladinou celkového cholesterolu (TC) $6,76 \pm 1,38$ mmol/l, triglyceridů (TG) $3,56 \pm 1,25$ mmol/l, LDL cholesterolu $4,39 \pm 1,47$ mmol/l a HDL cholesterolu $1,18 \pm 0,28$ mmol/l bylo vybráno do sledování v této studii. Hodnota BMI (body mass index) byla ve vyšetřované skupině $24,78 \pm 4,12$ kg/m² a nedošlo k její signifikantní změně během sledování.

Všichni pacienti dostávali účinnou látku, sledování nemělo kontrolní skupinu. Nemocní v minulosti buď neuží-

vali hypolipidemickou léčbu vůbec, nebo byla stávající léčba přerušena nejméně 6 týdnů před zařazením do studie. Vlastnímu sledování předcházelo cca 6týdenní období diety a režimové léčby dle doporučení AHA I (American Heart Association step I diet).

Aktivní léčbu pak představovalo podávání preparátu **LI-PANOR®** tbl. (ciprofibrát) firmy Sanofi-Synthelabo, v dávce 100 mg v jedné denní dávce. Kontrolní odběry byly prováděny na počátku sledování a dále po 3 měsících od nasazení léčby. Žádný ze sledovaných pacientů neměl prokázané klinické známky kardiovaskulárního onemocnění (podle anamnézy, biochemického vyšetření a EKG záznamu). Vyloučovacím kritériem byly dále renální insuficience, alterované jaterní testy, kouření, abúzus alkoholu, diabetes mellitus (glykémie nalačno více než 6,4 mmol/l, nebo terapie antidiabetiky) a hypertenze (s hodnotou systolického krevního tlaku nad 140 mm Hg a diastolického tlaku nad 90 mm Hg, nebo současná léčba antihypertenzivy).

2. Laboratorní metody

Pro analýzu sérových hladin celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů byly použity enzymatické kity Cobas, Mira, fy. ROCHE. Hodnoty LDL cholesterolu byly vypočítány dle Friedewaldovy rovnice. Sérové hladiny solubilních forem cytoadhezivních molekul (sICAM-1, sP-selectinu a sE-selectinu) byly stanoveny ELISA metodou s použitím monoklonálních protilátek společnosti R & D Systems Europe (Abingdon, Velká Británie). Koncentrace proteinu akutní fáze orosomukoidu byly stanoveny mikroturbidimetricky (SEVAC, Praha, Česká republika). Hladina fibrinogenu byla stanovena s pomocí Fibrinogen Reagent © kitu s hovězím trombinem (Immuno AG, Vídeň, Rakousko) a s použitím koagulačního analyzátoru Sysmex CA 6000 © (Toa Medical Electronics Co., Kobe, Japonsko). Koncentrace PAI-1 Ag byla stanovena pomocí Elisa

Kritéria pro zařazení do sledování

celkový cholesterol 5,3–9 mmol/l
triglyceridy 2,3–8 mmol/l
muži i ženy ve věku 30–65 let
dodržování standardní hypolipidemické diety odpovídající dietě AHA step I
spolupráce nemocného
předpoklad adherence k léčbě

Kritéria pro vyřazení ze sledování

sekundární hyperlipoproteinémie
diabetes mellitus
ženy ve fertilním věku bez bezpečné antikoncepce
psychické nebo intelektové důvody
BMI nad 25 kg/m ²
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění
renální insuficience
arteriální hypertenze
těžší hepatopatie
užívání hypolipidemik v současnosti nebo nejméně v době kratší než 6 týdnů před zahájením sledování
kouření
abúzus alkoholu

metody (Coaliza PAI kit ©, fy. Chromogenix AB, Mölndal, Švédsko) v citrátové plazmě s použitím analyzátoru MRX Microplate reader (Dynatech Laboratories, Praha, Česká republika).

Vzorky periferní krve byly odebírány z kubitální vény u pacientů po 12 hodinách lačnění mezi 7:00–8:00 hod, do odběrovek Vacutainer © vacuum (firmy Becton Dickinson Vacutainer Systems, Velká Británie). Před vlastní detekcí byly vzorky krevního séra pro detekci PAI-1 Ag a adhezivních molekul skladovány při teplotě -80 °C a to maximálně 3 měsíce.

Statistické hodnocení: Statistické testování efektu terapie bylo provedeno dvěma způsoby, statistickým t-testem a pomocí intervalu spolehlivosti. Jako statistický test byl použit párový t-test.

Výsledky

Po vyhodnocení všech dat po 3-měsíčním podávání terapie ciprofibrátem je patrné pozitivní ovlivňování všech složek vyšetřovaného lipidového spektra. U celkového cholesterolu, triacylglyceridů a LDL cholesterolu došlo ke statisticky významnému snížení a u hladin HDL-cholesterolu ke statisticky významnému navýšení oproti vstupním hodnotám. Významné jsou však i změny v modulaci „zánětlivých“ parametrů, jak na úrovni „lokální“, resp. endotelové, tak i „systémové“.

U celkového cholesterolu došlo k poklesu o 17 %, z 6,76 +/- 1,38 na 5,65 +/- 0,76 mmol/l ($P = 0.005$), u LDL cholesterolu o 22 %, z 4,39 +/- 1,47 na 3,42 +/- 0,76 mmol/l ($P < 0.001$) a u triglyceridů o 44 %, z 3,56 +/- 1,25 na 2,01 +/- 0,78 mmol/l ($P < 0.001$). Naopak došlo ke zvýšení hladin HDL cholesterolu o 17 %, z 1,18 +/- 0,28 na 1,38 +/- 0,28 mmol/l ($P < 0.001$). Dále došlo k signifikantnímu poklesu v hladinách solubilních cytoadhezivních molekul: u sP-selectinu o 36 %, z 196,45 +/- 77,32 na 125,84 +/- 44,56 ng/ml ($P = 0.001$) a u sICAM-1 o 23 %, z 322,72 +/- 106,42 na 249,58 +/- 60,07 ng/ml ($P < 0.001$). Patrný byl i signifikantní pokles hladin proteinů akutní fáze, fibrinogenu o 23 %, z 3,344 +/- 0,640 na 2,591 +/- 0,590 g/l ($P < 0.001$) a orosomukoidu o 25 %, z 0,816 +/- 0,201 na 0,616 +/- 0,201 g/l ($P = 0.005$).

Souhrnně viz tabulka 1 a grafy 1–3.

Během sledování byla značná pozornost věnována i četnosti výskytu nežádoucích účinků léčby. Pouze u 1 z celkového počtu zařazených pacientů ve studii byla léčba úplně přerušena (pro dyspeptický syndrom).

Diskuze

Ateroskleróza vzniká jako specifická odpověď na nespecifické poškození stěny cévní, resp. endotelu (13). Normální funkce endotelu je antikoagulační, antiadhezivní a antipermeabilní. Faktory poškozující cévní stěnu vedou k poruše této fyziologické funkce. Příčinou endoteliální dysfunkce jsou zvýšené a modifikované LDL částice, kouření cigaret, hypertenze, diabetes mellitus či např. zvýšená koncentrace homocysteinu. Laboratorními metodami nyní lze posuzovat poruchu endoteliální funkce, která se normalizuje po odstranění noxy.

V posledních letech se stále více diskutuje o významu zánětu a zvýšené odpovědi imunitního systému v procesu atherogeneze. Několik publikovaných prospektivních studií ukazuje, že zvýšené hladiny zánětlivých markerů v krvi, jako je zvýšené množství cirkulujících granulocytů (14, 15), C-reaktivního proteinu, fibrinogenu (11, 12), solubilních cytoadhezivních molekul a dalších zánětlivých parametrů, (16, 17) je spojeno se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (18, 19, 20). Vysvětlení systémového projevu zánětu není jednoznačné. Zvýšené koncentrace proteinů akutní fáze, syntetizovaných v játrech po indukci „prozánětlivými“ cytokiny (např. interleukin-1, TNF, IFN-gamma), mohou být způsobeny samotným zánětem ve stěně cévní, ale stejně tak je možné, že jejich zvýšené hladiny jsou dány chronickým zánětem, který probíhá v jiné části organismu. Taktéž exprese cytoadhezivních molekul, odrážejících „lokální“ zánětlivou reakci, je zvýšena jako odezva na působení prozánětlivých cytokinů (21, 22, 23).

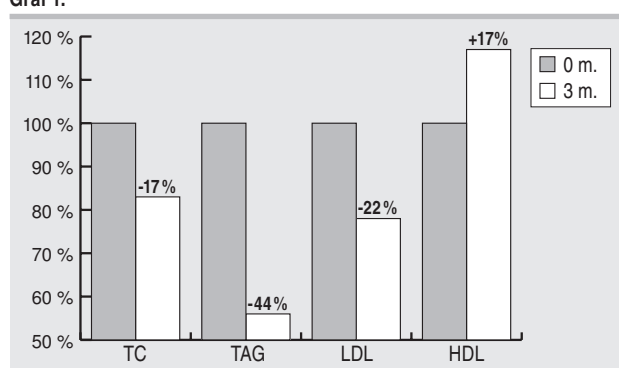
Hypolipidemická léčba má významné místo v primární i sekundární prevenci ICHS a podle výsledků některých intervenčních studií může i snižovat incidenci cerebrovaskulárních příhod (24, 25). Dominantním farmakodynamickým účinkem fibrátů je snižování hladiny lipoproteinů s vysokým obsahem triacylglycerolů, významné je, že rovněž zvyšují hodnotu HDL-cholesterolu a též snižují hladiny LDL-cholesterolu (26, 27, 28).

Mechanismus působení fibrátů byl objasněn v posledních letech. Je příkladem nového přístupu v chápání receptorové teorie cestou modifikované genetické informace. Jedním z hlavních účinků fibrátů je stimulace specifických receptorů v subcelulárních organelách – peroxisomech. Receptory, které nazýváme PPARs (peroxisome proliferator activated receptors) řídí expresi genů regulujících vlastní metabolickou aktivitu peroxisomů (29). Mohutným stimulatorem těchto PPARs jsou právě fibráty, dále např. některá perorální antidiabetika, kyselina acetylsalicylová či nenasycené mastné kyseliny z rybího tuku. Stimulace PPARs fibráty působí na expresi genů kódujících apolipoproteiny A-I, A-II a C-III, klíčový enzym lipoproteinovou lipázu a ovlivněna je též beta-oxidace mastných kyselin. Zvýšení hladiny apo A-I je důležité, neboť vede ke vzestupu hladin HDL. Naopak apo C-III je snížen, což je sledováno poklesem hladiny vysoce aterogenních malých denzních LDL partikulí. Zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy zvyšuje degradaci lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly. Zajímavé je, že stimulace PPARs, vedle metabolismu lipidů, tlumí tvorbu některých mediátorů zánětů (např. prozánětlivých cytokinů) a stimuluje apoptózu makrofágů (30). Právě tento „nelipidový“ efekt se zdá být velmi důležitý při hodnocení komplexního efektu terapie. V naší studii došlo při 3-měsíční terapii ciprofibrátem k signifikantnímu poklesu některých detekovaných solubilních forem cytoadhezivních molekul (sP-selectinu a sI-

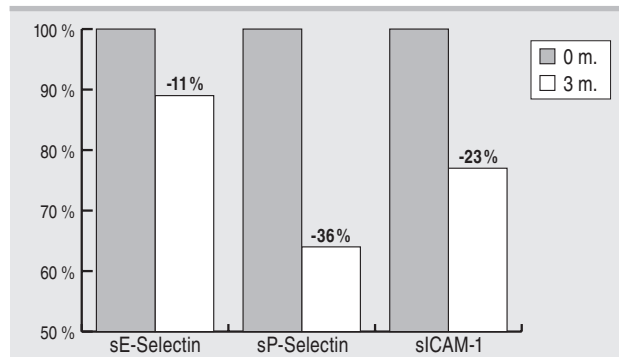
Tabulka 1. Pacienti s kombinovanou hyperlipoproteinémií (HLP) před a po 3 měsících léčby ciprofibrátem

Pacienti s komb. HLP	Pacienti s komb. HLP před léčbou (n = 40)	po léčbě (n = 40)	
	mean +/- S.D.	mean +/- S.D.	
sE-selectin (ng/ml)	63,53 +/- 25,66	56,32 +/- 22,55	n.s.
sP-selectin (ng/ml)	196,45 +/- 77,32	125,84 +/- 44,56	P = 0.001
sICAM-1 (ng/ml)	322,72 +/- 106,42	249,58 +/- 60,07	P < 0.001
TC (mmol/l)	6,76 +/- 1,38	5,65 +/- 0,76	P = 0.005
LDL (mmol/l)	4,39 +/- 1,47	3,42 +/- 0,76	P < 0.001
HDL (mmol/l)	1,18 +/- 0,28	1,38 +/- 0,28	P < 0.001
TG (mmol/l)	3,56 +/- 1,25	2,01 +/- 0,78	P < 0.001
Orosomukoid (g/l)	0,816 +/- 0,201	0,616 +/- 0,201	P = 0.005
PAI-1 Ag (ng/ml)	85,756 +/- 36,473	77,536 +/- 31,452	n.s.
fibrinogen (g/l)	3,344 +/- 0,640	2,591 +/- 0,590	P 0.001

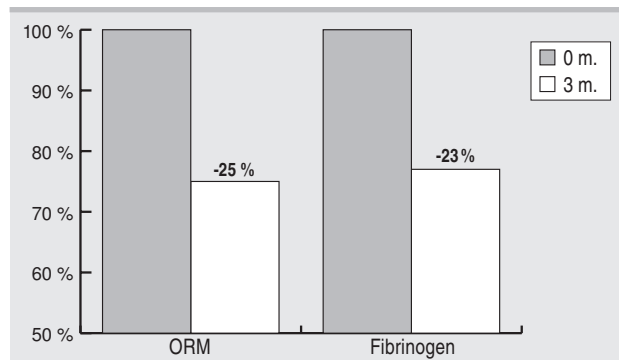
Graf 1.



Graf 2.



Graf 3.



CAM-1), které jsou znakem endoteliální dysfunkce, resp. „lokální“ zánětlivé reakce a některých parametrů odrážejících zánětlivou reakci na úrovni systémové (fibrinogen, orosomukoid). Tento efekt můžeme vysvětlit právě mechanismem

útlumu tvorby mediátorů zánětu cestou stimulace PPARs. Touto extralipidovou cestou může ciprofibrát příznivě ovlivňovat endoteliální dysfunkci, aterogenezi a destabilizaci plátu u nemocných s kombinovanou hyperlipidémií.

Závěr

12týdenní terapie ciprofibrátem účinně a pozitivně ovlivňuje všechny vyšetřované složky lipidového metabolismu u pacientů s kombinovanou hyperlipoproteinémií. Dominoval vliv na triglyceridy, HDL cholesterol, význam-

ný byl i pokles celkového a LDL cholesterolu. Dále je patrná modulace zánětlivých parametrů, charakterizovaná na úrovni lokální signifikantním snížením sICAM-1 a sP-selektinu, na úrovni systémové pak signifikantně pozitivními změnami ve spektru vyšetřovaných proteinů akutní fáze. Naše výsledky ukazují, že terapie ciprofibrátem má i velmi významné „nelipidové“ vlastnosti, které doplňují spektrum účinku u tohoto preparátu.

*Studie byla prováděna v rámci výkumného záměru
MZ č. 64162*

Literatura

- Anderson, P., Smith, P., Seljeflot, I., et. al.: Effects of gemfibrozil on lipids and hemostasis after myocardial infarction. *Trombosis and Haemostasis*, 63, 1990, s 174–177.
- Castelli, W. P.: Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am. J. Cardiol.*, 70, 1992, s. 3H–9H.
- Austin, M. A., Hokanson, J. E.: Epidemiology of trigly- 5. cerides, small dense low density lipoprotein and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. *Medical Clinics of North America*, 1994, 78, s. 99–115.
- Grund, S. M.: Small LDL atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation*, 1997, 95, s. 1–4.
- Ross, R. (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*; 362, 801–809.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999, 320: 115–126.
- Munro JM, Cotran RS. the pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest*, 1988, 58: 249–260.
- Abe Y, El-Masri B., Kimball K.T., Reilly C.F., Osmundsen K., Smith C.W., Ballantyne C.M.: Soluble Cell Adhesion Molecules in Hypertriglyceridemia and Potential. Singificance on Monocyte Adhesion. *Circulation*. 1998; 91: 1952–1958.
- Hackman A., Abe Y., Insull W. Jr., Pownall H., Smith L., Dunn K., Gotto AM. Jr., Ballantyne CM.: Levels of soluble cell adhesion molecules in patient with dyslipidemia. *Circulation*, 1996 Apr, 93: 7, 1334–8.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88–92.
- de Maat MP; Pietersma A; Kofflard M; Sluiter W; Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 1996 Apr, 121: 2, 185–91.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999 Dec 8, 282 (22): 2131–5.
- Stampfer J, et al. (MRFIT): Is relationship between serum cholesterol and risk remature death from coronary heart disease continous and grade? *JAMA* 1986; 256: 2823–2828.
- Friedman GD, Klastsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1974, 290: 1275–1278.
- Weijenberg MP, Feskens EJM, Kromhout D. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscle Thromb Vasc Biol*. 1996, 16: 499–503.
- Blann AD, McCollum ChN, Steiner M: Circulating adhesion molecules in inflammatory and athrosclerotic vascular disease. *Immunology Today*, 1995, 16: 251–252.
- Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB Risk factors for coronary hearth disease and acute-phase proteins. A population based study. *Eur Hearth J* 1999 Jul, 20 (13): 954–9.
- Blann AD; McCollum CN, Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in atherosclerosis: no clear relationship with levels of tumor necrosis factor. *Inflammation*, 1998 Oct, 22: 5, 483–91.
- Danesh J, Collins R Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary hearth disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477–82.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
- Mantovani, A., Sozzani, S., Vecchi, A., Introna, M. & Allavena P. (1997) Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. *Thrombosis and Haemostasis*; 78, 406–414.
- Mantovani, A., Bussolino, F. & Introna M. (1997) Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunology Today*; 18, 231–240.
- Maruna P., Gürllich R., Mašek Z.: Procalcitonin - an early marker of postoperative sepsis. The comparison with a set of cytokines and soluble receptors. *Intensive Care Med*. 1998; 22: S139
- Prevention of Coronary Hearth Disease in Clinical Practice. Summary of Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention, 1998.
- Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A., et al.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1996, s. 1001–1009.
- Frick M. H. et al.: Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.*, 317, 1987, s. 1237–1245.
- Carlson L. A., Rosenhamer G.: Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med. Scand.*, 223, 1988, s. 405–418.
- Kvasnicka T., Česka R., Haas T. Sledování klinického efektu terapie ciprofibrátem u pacientů s kombinovanou hyperlipoproteinémií. *ardiologická Revue* 2001; 1: 1–4.
- Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 27: 907–25.
- Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Ann Rev Cell Dev Biol* 1996; 12: 335–363.
- Kvasnicka J, Marek J, Kvasnicka T, Weiss V, Markova M, Stepan J, Umlafova A: Increase of adhesion molecules, fibrinogen, type-1 plasminogen activator inhibitor and orosomucoid in growth hormone (GH) deficient adults and their modulation by recombinant human GH replacement; *Clin Endo* 52: (5) 543–548 MAY 2000.