

Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group

Porównanie intensywnego i standardowego obniżania stężenia lipidów za pomocą atorwastatyny u chorych z dyslipidemią cukrzycową

Badanie DALI — podwójnie ślepa, randomizowana próba kliniczna kontrolowana placebo, przeprowadzona u chorych na cukrzycę typu 2 i dyslipidemię cukrzycową

The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia

The DALI Study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2001, 24, 8, 1335–1341

STRESZCZENIE

WSTĘP. Jak dotąd nie wykazano, aby intensywna kontrola glikemii u chorych na cukrzycę typu 2, która skutecznie zapobiega rozwojowi mikroangiopatii, miała równie jednoznaczny korzystny wpływ na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego. U chorych na cukrzycę stwierdza się charakterystyczne zaburzenia lipidowe (wysokie stężenie triglicerydów, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL). Intensywne obniżanie stężenia triglicerydów może okazać się skuteczną metodą zmniejszania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

MATERIAŁ I METODY. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Do badania losowo wybrano 217 chorych na cukrzycę typu 2, ze stężeniem triglicerydów na czczo 1,5–6,0 mmol/l, aby ocenić wpływ 30-tygodniowego podawania 10 i 80 mg atorwastatyny na stężenie triglicerydów w osoczu.

WYNIKI. Podawanie 10 i 80 mg atorwastatyny spowodowało wyraźne obniżenie (odpowiednio o 25 i 35%) stężenia triglicerydów w osoczu (w obu przypadkach $p < 0,001$). Różnica między dawką 10 i 80 mg nie była istotna statystycznie ($p > 0,5$). Atorwastatyna przyjmowana w dawce 10 mg wywoływała wyraźne obniżenie w stosunku do wartości wyjściowych stężenia cholesterolu całkowitego (–30%, $p < 0,001$), cholesterolu frakcji LDL (–40%, $p < 0,001$) i apolipoproteiny B (–31%, $p < 0,001$) oraz wyraźnie zwiększała stężenie cholesterolu frakcji HDL — o 6% w stosunku do jego wartości wyjściowych ($p < 0,005$). Atorwastatyna w dawce 80 mg wywierała podobny wpływ na stężenie cholesterolu frakcji HDL (+5,2%, $p < 0,005$), jednak znacznie bardziej niż atorwastatyna w dawce 10 mg ($p < 0,005$) obniżała stężenie cholesterolu całkowitego (–40%, $p < 0,001$), cholesterolu frakcji LDL (–52%, $p < 0,001$) oraz apolipoproteiny B (–40%, $p < 0,001$). Działania niepożądane były podobne w grupie przyjmującej atorwastatynę w dawce 10 i 80 mg i nie różniły się od obserwowanych w grupie otrzymującej placebo.

WNIOSKI. Podawanie chorym na cukrzycę typu 2 atorwastatyny w dawkach 10 i 80 mg powoduje zbliżone, wyraźne obniżenie stężenia triglicerydów w stosunku

Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 3, 157–166
Tłumaczenie: lek. med. Jacek Klauedel
Wydanie polskie: Via Medica

do wartości wyjściowych. Duże dawki atorwastatyny korzystnie wpływają na stężenie cholesterolu. Obie dawki były dobrze tolerowane w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: badanie DALI, dyslipidemia cukrzycowa, atorwastatyna

ABSTRACT

INTRODUCTION. In patients with type 2 diabetes, intensive glucose regulation, although effective for microangiopathy, has not been shown to have unambiguous preventive effects on the occurrence of cardiovascular disease. Patients with diabetes show a characteristic dyslipidemia (high triglyceride level, low HDL cholesterol level). Aggressive reduction of triglycerides might be an effective method to reduce the cardiovascular risk in these patients.

MATERIAL AND METHODS. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to assess the effect of 30 weeks of administration of atorvastatin 10 and 80 mg on plasma triglyceride levels in 217 patients with type 2 diabetes and fasting triglyceride levels between 1.5 and 6.0 mmol/l.

RESULTS. Administration of atorvastatin 10 and 80 mg resulted in significant reductions (25 and 35%, respectively) of plasma triglyceride levels (both $P < 0.001$). The difference between 10 and 80 mg was not statistically significant ($P > 0.5$). Atorvastatin 10 mg provided significant reductions from baseline in total cholesterol (-30% , $P < 0.001$), LDL cholesterol (-40% , $P < 0.001$), and apolipoprotein B (-31% , $P < 0.001$), and significantly increased HDL cholesterol from baseline by 6% ($P < 0.005$). Atorvastatin 80 mg had a similar effect on HDL cholesterol ($+5.2\%$, $P < 0.005$) but significantly decreased total cholesterol (-40% , $P < 0.001$), LDL cholesterol (-52% , $P < 0.001$), and apolipoprotein B (-40% , $P < 0.001$) more than atorvastatin 10 mg ($P < 0.005$). The side effects of atorvastatin 10 and 80 mg were similar and did not differ from the patients receiving placebo.

CONCLUSIONS. Administration of 10- and 80-mg doses of atorvastatin provides similar, significant reductions from baseline in triglyceride levels in patients with type 2 diabetes. A higher dose of atorvastatin improves cholesterol-related parameters. Both doses were well tolerated in this patient population.

Key words: DALI Study Group, diabetic dyslipidaemia, atorvastatin

Wstęp

U chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się 2–4-krotnie większe ryzyko zachorowania i zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [1–5]. Jak dotąd nie wykazano, aby intensywna kontrola glikemii, która skutecznie zapobiega mikroangiopatii, jednoznacznie korzystnie wpływała na występowanie choroby wieńcowej, udaru mózgu oraz miażdżycy tętnic obwodowych [6]. U chorych na cukrzycę typu 2 dyslipidemia jest, podobnie jak nadciśnienie tętnicze, powszechnie występującym oraz podlegającym modyfikacji czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. Obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL za pomocą inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylo (HMG)-CoA (koenzymu A), stosowane w dużych badaniach dotyczących prewencji wtórnej, wykazywało co najmniej równie korzystne efekty w podgrupie chorych na cukrzycę [7–9]. W badaniach nad prewencją pierwotną podgrupy chorych na cukrzycę były zbyt nieliczne, aby wykazać istotne różnice [10, 11]. Były to jednak analizy *post hoc*, a chorzy na cukrzycę włączeni do tych badań nie wykazywali typowego dla tej choroby profilu lipidowego, czyli podwyższonego stężenia triglicerydów, obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL oraz prawidłowego lub nieznacznie podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL [12]. Podwyższone stężenie triglicerydów w osoczu wiąże się w ich przypadku ze zwiększonym ryzykiem zachorowania i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [13–17]. Dlatego optymalna modyfikacja stężenia lipidów u chorych na cukrzycę typu 2 powinna polegać na obniżeniu w osoczu stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów [14, 15]. Wykazano, że u pacjentów bez cukrzycy inhibitory reduktazy HMG-CoA skutecznie obniżają stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów [18, 19]. Opublikowano jedynie niewielkie badania randomizowane oceniające wpływ różnych dawek simwastatyny na dyslipidemię cukrzycową [20]. Ponieważ duże dawki statyn pozwalają intensywniej obniżyć stężenie cholesterolu [19], autorzy przypuszczają, że istnieje możliwość wywarcia większego wpływu na profil lipidowy w cukrzycy.

Autorzy przeprowadzili podwójnie ślepią, randomizowaną próbę z grupą kontrolną przyjmującą placebo, aby ocenić wpływ atorwastatyny w dawce 10 mg (A10) oraz 80 mg (A80) na redukcję stężenia triglicerydów u chorych na cukrzycę typu 2 i dyslipidemię cukrzycową. Ponadto oceniali wpływ na inne czynniki związane z dyslipidemią cukrzycową.

Materiał i metody

Chorzy

Badanie *Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention* (DALI) jest podwójnie ślepą, randomizowaną, wieloosrodkową próbą, kontrolowaną placebo, przeprowadzoną w Holandii. Randomizacji podlegali chorzy leczeni w przychodniach uniwersyteckich ośrodków medycznych w Leiden, Rotterdamie i Utrechcie oraz okolicznych szpitalach. Badanie uzyskało akceptację komisji etycznych trzech uczestniczących ośrodków, wszyscy chorzy pisemnie wyrazili zgodę na udział w badaniu. Obserwacją objęto chorych w wieku 45–75 lat, kobiety i mężczyzn z cukrzycą typu 2 rozpoznaną co najmniej od roku oraz stężeniem HbA_{1c} wynoszącym 10% lub niższym. Głównymi kryteriami włączenia do badania były stężenie cholesterolu całkowitego na czczo 4,0–8,0 mmol/l oraz stężenie triglicerydów na czczo 1,5–6,0 mmol/l.

Z badania wyłączone chorych z wywiadem przebytego zawału serca, przezskórnej angioplastyki wieńcowej, pomostowania naczyń wieńcowych, z udowodnioną objawową chorobą wieńcową, zaawansowaną lub niestabilną dławicą piersiową (powyżej II klasy wg *Canadian Cardiovascular Society*), jawną klinicznie niewydolnością serca (powyżej II klasy wg NYHA), bądź też poważnymi zaburzeniami rytmu serca. Z badania wykluczono również: kobiety w okresie przedmenopauzalnym, chorych z ostrymi schorzeniami wątroby lub jej uszkodzeniem, upośledzoną funkcją nerek (stężenie kreatyniny w osoczu > 150 μmol/l), wywiadem przebytego zabiegu częściowego zespolenia omijającego jelita krętego, po jakimkolwiek zabiegu chirurgicznym lub układowym schorzeniu zapalnym w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, z chorobą nowotworową, zapaleniem naczyń, reumatoidalnym zapaleniem stawów, samodzielnym zwłóknieniem płuc, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz chorobą Crohna. Chorych spożywających więcej niż 4 napoje alkoholowe dziennie lub przyjmujących działające ogólnie sterydy, androgeny, cyklosporynę lub inne leki immunosupresyjne, erytromycynę bądź mibefradil, również nie włączono do badania. W przypadku chorych stosujących leki obniżające stężenie lipidów wstrzymano ich podawanie przynajmniej na 8 tygodni przed rozpoczęciem wstępnej fazy badania.

Protokół badania

We wstępnej fazie badania chorzy, którzy spełniali kryteria włączenia i wyłączenia z badania, przyjmowali placebo. Jeżeli po 2 tygodniach stężenie lipidów nadal spełniało kryteria włączenia do bada-

nia, losowo przydzielano ich do grup otrzymujących A10, A80 lub też placebo; leki podawano raz dziennie rano. Osoby włączone do grupy przyjmującej A80 otrzymywały początkowo dawkę 40 mg przez 4 tygodnie, którą następnie zwiększano do 80 mg. Całkowity czas leczenia wynosił 30 tygodni. Wizyty kontrolne odbywały się po 4, 10, 20 i 30 tygodniach. Podczas nich odnotowywano działania niepożądane, przeliczano leki, mierzono ciśnienie tętnicze oraz pobierano krew na czczo, aby ocenić parametry bezpieczeństwa terapii i profil lipidowy. Podczas udziału w badaniu nie modyfikowano pozostałych leków przyjmowanych przez chorych, w tym także leczenia hipoglikemicznego.

Bezpieczeństwo leczenia oraz badania laboratoryjne

Przed włączeniem do badania wśród chorych zbierano wywiad oraz przeprowadzono badanie przedmiotowe. Podczas wizyt kontrolnych pacjenci odpowiadali na pytania dotyczące ewentualnych działań niepożądanych.

W czasie doboru chorych do badania, w chwili randomizacji oraz zakończenia badania, wykonywano na czczo (po 12 godzinach na czczo w nocy) rutynowe badania morfologiczne i biochemiczne. Wszystkie badania laboratoryjne, z wyjątkiem oznaczania parametrów bezpieczeństwa terapii, wykonywano w *Lipid Reference Laboratory* w Rotterdamie w Holandii. Standardowy profil lipidowy osocza (cholesterol całkowity, cholesterol frakcji HDL, triglicerydy, wolne kwasy tłuszczowe [FFA, *free fatty acid*] i apolipoproteinę B [apoB]) oznaczano podczas każdej wizyty. Stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów mierzono za pomocą enzymatycznych metod kolorymetrycznych (CHOD-PAP i GPO-PAP, Boehringer Mannheim, Mannheim, Niemcy), stosując aparat Hitachi 911 (Boehringer Mannheim). Stężenie cholesterolu frakcji HDL oznaczano bezpośrednio metodą enzymatyczną, na podstawie zmodyfikowanej metody enzymatycznej PEG (Boehringer Mannheim) za pomocą aparatu Hitachi 911. Stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczano na podstawie wzoru Friedewalda [21]. Stężenie apoB mierzono, używając aparatu Hitachi 917, stosując metodę immunoturbidymetryczną (Tina-quant apoB, cat. no. 1551779; Boehringer Mannheim). Stężenie FFA określano, stosując enzymatyczną metodę kolorymetryczną (Wako, NEFA C, cat. no. 994-75409 D). Wielkość cząsteczek LDL mierzono przed badaniem i na jego końcu za pomocą elektroforezy na żelu poliakrylamidowym [22]. Standaryzacji dokonywano z użyciem próbek LDL o znanej wielkości (ofiarowa-

nych przez dr. R.M. Kraussa). Na podstawie ich wielkości cząsteczki LDL dzielono na dwie klasy: A — odzwierciedlającą obecność w przeważającej mierze dużych, utrzymujących się na powierzchni cząsteczek LDL ($> 25,5$ nm) oraz klasę B — wykazującą obecność przede wszystkim małych, gęstych cząsteczek LDL ($< 25,5$ nm). Jeżeli stężenie cząsteczek LDL obu typów było jednakowe, chorych klasyfikowano jako typ AB [23]. Przed rozpoczęciem badania i po jego zakończeniu, po dożylnym podaniu heparyny (50 IU/kg masy ciała) za pomocą techniki immunochemicznej oznaczano aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL) w osoczu. Oznaczona tą techniką aktywność LPL u 35 zdrowych ochotników wynosiła $147,4 \pm 36,1$ j./l (zakres 89–231).

Badania parametrów bezpieczeństwa terapii (kinaza kreatynowa, aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa) wykonywano podczas wszystkich wizyt kontrolnych w laboratoriach na miejscu. Ponad 3-krotny wzrost powyżej górnej granicy normy wartości aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej bądź też wzrost stężenia kinazy kreatynowej ponad 10-krotnie większy od górnej granicy wartości prawidłowych, potwierdzony w powtórnym badaniu wykonanym po tygodniu, uznawano za istotny klinicznie i odnotowywano jako działanie niepożądane.

Ocena statystyczna

Wszystkie dane analizowano zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Ponieważ chorzy podlegali randomizacji, nie poddano ocenie statystycznej rozkładu parametrów wyjściowych. W przypadku osób, które nie ukończyły badania, dane uzyskane podczas ostatniej wizyty traktowano jako ostateczne. Średnie różnice między grupami oceniano, analizując kowariancję, uwzględniając wartości wyjściowe oraz ośrodek, z którego pochodził chory. Efekt terapeutyczny oceniano, biorąc pod uwagę również inne dodatkowe czynniki mogące wpływać na wyniki leczenia, i tym razem stosując analizę kowariancji. Jeżeli do parametrów o niesymetrycznym rozkładzie zastosowano transformację logarytmiczną, uzyskiwano takie same wyniki. Wielkość próby w badaniu dobrano tak, aby wykazać minimalną redukcję stężenia triglicerydów o $0,4$ mmol/l (vs. placebo) lub też różnicę między obiema grupami leczenia o wartości $0,4$ mmol/l (SD $0,8$, $\alpha = 0,05$, moc 85%). Analizy statystyczne wykonywano za pomocą oprogramowania SPSS dla Windows (wersja 9,0; Chicago).

Wyniki

Charakterystyka wyjściowa

Po pierwszej wstępnej wizycie do badania zakwalifikowano 251 osób spełniających kryteria włączenia. Następnie rozpoczęły one 2-tygodniową fazę wstępną, podczas której przyjmowały placebo. Po tym okresie u 26 chorych stwierdzono normalizację stężenia triglicerydów ($< 1,5$ mmol/l), a 8 chorych odmówiło dalszego udziału w badaniu. Ostatecznie do badania losowo przydzielono 217 pacjentów. Wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawia tabela 1. We wszystkich trzech grupach stopień przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia był większy od 95%. Ogółem 20 chorych (9,2%) nie ukończyło badania z powodu: działań niepożądanych ($n = 7$), przyczyn osobistych ($n = 10$), naruszenia protokołu ($n = 1$) bądź niezgłoszenia się na wizyty kontrolne ($n = 2$). Przyczyny osobiste określono jako powody niezwiązane z leczeniem, w większości przypadków dotyczyły one braku czasu.

Lipidy i lipoproteiny

Wartości stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu oznaczone wyjściowo i po 30 tygodniach leczenia przedstawia tabela 2. U chorych leczonych A10 uzyskano wyraźne obniżenie stężenia triglicerydów o 25% (z $2,54$ do $1,84$ mmol/l; $p < 0,001$). Podawanie A80 spowodowało wyraźną redukcję o 35% (z $2,85$ do $1,78$ mmol/l; $p < 0,001$). Różnica redukcji stężenia triglicerydów w osoczu między obiema grupami nie była znamienna statystycznie (ryc. 1).

Wpływ leczenia na stężenie triglicerydów oceniano również w podgrupach w zależności od wyjściowej wartości stężenia triglicerydów, aby ustalić, czy ma ona wpływ na działanie atorwastatyny. Pierwsza grupa obejmowała wszystkich chorych z wyjściowym stężeniem triglicerydów w osoczu powyżej $2,3$ mmol/l ($n = 120$), natomiast do grupy drugiej zaliczono 97 chorych z wyjściowym stężeniem triglicerydów w osoczu mniejszym lub równym $2,3$ mmol/l. W obu grupach uzyskano takie same wyniki. U chorych z wysokim wyjściowym stężeniem triglicerydów podawanie A10 i A80 spowodowało obniżenie stężenia triglicerydów o odpowiednio 29,6% i 39,4% (vs. placebo, w obu przypadkach $p < 0,001$; A10 vs. A80, $p > 0,5$). W grupie z niskim wyjściowym stężeniem triglicerydów wartości te wyniosły odpowiednio 23,4% i 27,9% (vs. placebo, w obu grupach $p < 0,001$; A10 vs. A80, $p > 0,4$). Uwzględnienie dodatkowo czasu trwania cukrzycy oraz wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) nie wpłynęło na wyniki.

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniu DALI

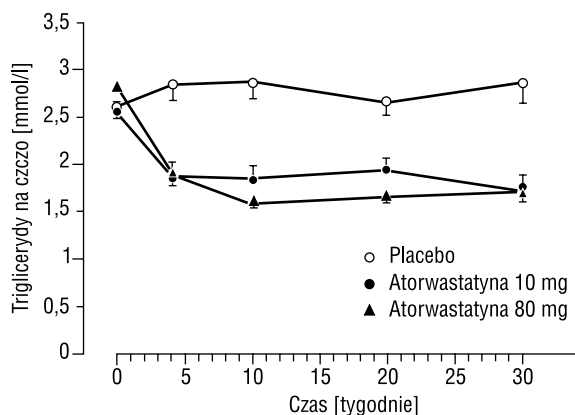
	Placebo	Atorwastatyna 10 mg	Atorwastatyna 80 mg
n	72	73	72
Płeć męska (%)	46	60	53
Wiek (lata)	58,5 ± 7,5	59,7 ± 7,6	60,1 ± 7,7
Rasa biała (%)	84	86	82
Czas trwania cukrzycy (lata)	8,2 ± 5,9	11,1 ± 7,6	12,2 ± 8,3
Leczenie cukrzycy (n)			
Dieta	2	3	0
Leki doustne	31	34	30
Insulina	21	19	21
Połączenie leki doustne/insulina	18	17	21
Neuropatia (%)	39	32	41
Retinopatia (%)	22	28	37
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	32,2 ± 6,0	30,0 ± 3,8	30,4 ± 4,5
Stosunek obwodu talii do obwodu bioder	0,99 ± 0,1	1,00 ± 0,08	1,01 ± 0,1
Leczone nadciśnienie tętnicze (%)	50	49	61
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	144 ± 19/85 ± 9	146 ± 17/86 ± 10	145 ± 17/85 ± 9
Palenie tytoniu — obecnie (%)	22	21	17
Glikemia na czczo [mmol/l]	10,5 ± 3,6	10,5 ± 3,0	10,6 ± 2,9
HbA _{1c} (%)	8,3 ± 1,1	8,3 ± 1,2	8,4 ± 1,1

Dane przedstawiono w wartościach liczbowych (n) lub jako średnie ± SD

Stężenie cholesterolu frakcji LDL uległo obniżeniu w stopniu zależnym od dawki: w przypadku A10 do 2,2 mmol/l (–40,8%, $p < 0,001$), a dla dawki A80 do 1,7 mmol/l (–52,3%, $p < 0,001$). Różnica między A10 i A80 była statystycznie znamienna ($p < 0,001$). W tym przypadku znaczenie miała także wielkość dawki (tab. 2). Zarówno A10, jak i A80 wyraźnie zwiększały stężenie cholesterolu frakcji HDL o 5–6%. W konsekwencji, stosunek cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL uległ poprawie, wyraźnie większej w grupie chorych leczonych A80 ($p < 0,005$) (tab. 2).

Wyjściowo u stosunkowo niewielkiej liczby chorych stwierdzano obecność małych, gęstych cząsteczek LDL. Do klas A, AB i B zakwalifikowano odpowiednio 60,5%, 15,3% i 24,2% chorych, nie stwierdzając różnic między trzema grupami. Nie stwierdzono wpływu atorwastatyny na wielkość cząsteczek LDL. Z tego powodu liczba chorych z dominacją gęstych cząsteczek LDL (klasa B) nie różniła się w poszczególnych grupach w chwili zakończenia badania i wynosiła w grupie placebo — 21,3%, A10 — 21,4% i A80 — 22,2%. Atorwastatyna nie wpływała na aktywność LPL badaną po podaniu heparyny. Dodatkowe uwzględnienie czasu trwania cukrzycy i BMI nie wpłynęło na wyniki.

Wyniki leczenia porównano z wartościami docelowymi określonymi przez *American Diabetes Association* [24]. W obu grupach leczonych atorwasta-



Rycina 1. Stężenie triglicerydów podczas badania DALI. Wartości przedstawiono jako średnie ± SEM

tyną ponad 75% chorych osiągnęło docelowe wartości stężenia triglicerydów (79,5% w grupie A10 i 76,4% w grupie A80, różnica nieznamienna statystycznie). Docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL osiągnęło 71,2% chorych w grupie A10 i 84,7% w grupie A80, w porównaniu z 11,1% w grupie przyjmującej placebo. Różnica między A10 i A80 była znamienna statystycznie. Docelowe wartości stężenia cholesterolu frakcji HDL uzyskano u 35,6% chorych w grupie A10 i 44,4% w grupie A80 (różnica nieistotna statystycznie).

Tabela 2. Stężenie lipidów i lipoprotein przed rozpoczęciem leczenia i pod koniec badania DALI

	Placebo	Atorwastatyna 10 mg	Atorwastatyna 80 mg
Triglicerydy [mmol/l]			
Wyjściowo	2,62 ± 0,11	2,54 ± 0,10	2,85 ± 0,13
Po 30 tygodniach	2,88 ± 0,22	1,84 ± 0,10*	1,78 ± 0,16*
Różnica (%)	10,0 (od -1,7 do 21,7)	-25,4 (od -31,9 do -18,9)*	-34,6 (-42,7 do -26,5)*
Cholesterol całkowity [mmol/l]			
Wyjściowo	6,0 ± 0,1	5,9 ± 0,1	6,0 ± 0,1
Po 30 tygodniach	6,0 ± 0,1	4,1 ± 0,1*	3,6 ± 0,1*§
Różnica (%)	0,5 (od -2,0 do 2,0)	-29,8 (od -32,4 do -27,2)*	-39,2 (od -43,3 do -35,1)*II
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]			
Wyjściowo	3,8 ± 0,1	3,7 ± 0,1	3,7 ± 0,1
Po 30 tygodniach	3,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1*	1,7 ± 0,1*§
Różnica (%)	-2,7 (od -7,0 do 1,7)	-40,8 (od -43,6 do -37,9)*	-52,3 (od -58,9 do -45,7)*§
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]			
Wyjściowo	1,05 ± 0,02	1,05 ± 0,03	1,03 ± 0,03
Po 30 tygodniach	1,04 ± 0,03	1,10 ± 0,04	1,09 ± 0,04
Różnica (%)	-0,9 (od -3,7 do 1,9)	6,0 (od 3,6 do 8,6)†	5,2 (od 1,8 do 8,6) †
Stosunek cholesterol całkowity/ cholesterol frakcji HDL			
Wyjściowo	5,9 ± 0,2	5,9 ± 0,1	6,1 ± 0,2
Po 30 tygodniach	6,0 ± 0,1	3,9 ± 0,2*	3,5 ± 0,2*
Różnica (%)	2,6 (od -1,5 do 6,8)	-33,7 (od -36,3 do -31,1)*	-42,0 (od -46,3 do -37,8)*II
Wolne kwasy tłuszczowe [mmol/l]			
Wyjściowo	0,67 ± 0,03	0,64 ± 0,03	0,69 ± 0,03
Po 30 tygodniach	0,72 ± 0,04	0,57 ± 0,03†	0,61 ± 0,03‡
Różnica (%)	18,6 (od 2,7 do 34,4)	-5,4 (od -14,4 do 3,6)‡	-3,2 (od -13,7 do 7,2)‡
Apolipoproteina B [mg/100 ml]			
Wyjściowo	1,27 ± 0,02	1,22 ± 0,02	1,24 ± 0,03
Po 30 tygodniach	1,25 ± 0,02	0,84 ± 0,02*	0,74 ± 0,03
Różnica (%)	-1,5 (od -4,3 do 1,2)	-30,7 (od -33,0 do -28,4)*	-40,2 (od -44,2 do -36,1)*§
Wielkość cząsteczek LDL [nm]			
Wyjściowo	26,0 ± 0,1	26,1 ± 0,1	25,9 ± 0,1
Po 30 tygodniach	26,0 ± 0,1	26,1 ± 0,1	26,0 ± 0,1
Różnica (%)	0,3 (od -0,3 do 0,9)	-0,03 (od -0,5 do 0,5)	0,5 (od -0,04 do 1,0)
Lipaza lipoproteinowa [mU/ml]			
Wyjściowo	140,4 ± 5,8	142,6 ± 5,3	138,7 ± 5,3
Po 30 tygodniach	137,7 ± 6,2	136,1 ± 5,4	133,6 ± 6,2
Różnica (%)	2,3 (od -7,6 do 12,1)	-1,5 (od -8,4 do 5,5)	-2,0 (od -9,6 do 5,6)

Dane przedstawiono jako średnie ± SEM lub różnicę w odsetkach przy 95-procentowym przedziale ufności. Analiza różnicy między trzema grupami uwzględnia wartości wyjściowe i ośrodek, w którym prowadzono badanie: *p < 0,001; †p < 0,005; ‡p < 0,05. Analizę różnicy w stosunku do atorwastatyny w dawce 10 mg przeprowadzono z uwzględnieniem wartości wyjściowych oraz ośrodka prowadzącego badanie: §p < 0,001; II p < 0,005 (średnią różnicę w dawce 10 mg podano w procentach, w nawiasach podano zakres wartości)

Bezpieczeństwo terapii i parametry kontroli metabolicznej

Działania niepożądane podsumowano w tabeli 3. Między badanymi grupami nie stwierdzono różnicy w odniesieniu do liczby chorych zgłaszających działania niepożądane. Odnotowano 12 poważnych działań niepożądanych. O poważnym działaniu nie-

pożądanym zaklasyfikowanym jako „mogące mieć związek z leczeniem” poinformował jeden chory otrzymujący placebo (zawał serca niezakończony zgonem), jeden z grupy leczonej A10 (łagodny nowotwór skóry) oraz jeden przyjmujący A80 (epizod depresji). Pozostałe poważne działania niepożądane, nieuznane za mające związek z leczeniem, obejmowa-

Tabela 3. Działanie niepożądane i parametry bezpieczeństwa terapii w badaniu DALI

	Placebo	Atorwastatyna 10 mg	Atorwastatyna 80 mg
Działania niepożądane			
Schorzenia żołądkowo-jelitowe	8 (1)§	11	9 (1)§
Zaburzenia nastroju	3 (1)§	1	3
Bóle głowy	3	3	3
Choroby serca	3 (1)§	0	2
Schorzenia dróg oddechowych	6 (1)§	4	4
Choroby stawów/miopatie	9	10	7
Choroby dróg moczowych	10	13	9
Złe samopoczucie	6 (1)§	11 (1)§	1
Inne	6	19	15
Aminotransferaza asparaginianowa [j./l]			
Wyjściowo	24 ± 9	28 ± 12	26 ± 9
Po 30 tygodniach	25 ± 7	26 ± 8	28 ± 10
Aminotransferaza alaninowa [j./l]			
Wyjściowo	28 ± 11	36 ± 21	33 ± 19
Po 30 tygodniach	28 ± 11	33 ± 14	37 ± 15
Kinaza kreatynowa [j./l]			
Wyjściowo	117 ± 89	121 ± 73	118 ± 64
Po 30 tygodniach	112 ± 66	126 ± 96	133 ± 96
HbA_{1c} (%)			
Wyjściowo	8,3 ± 1,1	8,3 ± 1,2	8,4 ± 1,1
Po 30 tygodniach	8,1 ± 1,1	8,0 ± 1,2	8,6 ± 1,3†‡
Glukoza na czczo [mmol/l]			
Wyjściowo	10,5 ± 3,6	10,5 ± 3,0	10,6 ± 2,9
Po 30 tygodniach	10,2 ± 2,5	10,3 ± 2,5	11,0 ± 3,2
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
Wyjściowo	144 ± 19/85 ± 9	146 ± 17/86 ± 10	145 ± 17/85 ± 9
Po 30 tygodniach	144 ± 21/86 ± 11	140 ± 20/84 ± 11	143 ± 16/84 ± 10

Dane przedstawiono jako średnie ± SD. *Analiza różnic w porównaniu z wartościami wyjściowymi, $p < 0,05$; †Analiza różnic między trzema grupami, $p < 0,05$; ‡Analiza różnic w porównaniu z atorwastatyną w dawce 10 mg, $p < 0,005$; §cyfra podana w nawiasie oznacza liczbę osób, które wyłączone z badania ze względu na działania niepożądane

ły: zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, które ustąpiło samoistnie ($n = 1$) oraz uraz ($n = 2$) w grupie chorych otrzymujących placebo; zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, ustępujące samoistnie ($n = 1$), zaburzenia kontroli glikemii ($n = 1$) oraz gruczolakoraka płuca ($n = 1$) u chorych przyjmujących A10; wreszcie przyjęcie do szpitala w celu wszczęcia endoprotezy stawu biodrowego ($n = 1$), epizod depresji ($n = 1$) oraz łagodny nowotwór skóry ($n = 1$) u chorych leczonych A80.

Stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg wiązało się z niewielkim wzrostem stężenia HbA_{1c}, z 8,4% do 8,6% po 30 tygodniach ($p = 0,06$). Zarówno w grupie przyjmującej placebo, jak i A10 po 30 tygodniach obserwowano niewielki spadek stężenia HbA_{1c}. Po 30 tygodniach leczenia stężenie

HbA_{1c} w grupie A80 różniło się od stwierdzanego w grupie stosującej placebo i A10 (w obu przypadkach $p < 0,05$). Stężenie glukozy na czczo oraz ciśnienie tętnicze mierzone w czasie badania wykazywały stabilne wartości we wszystkich grupach.

Omówienie

Leczenie atorwastatyną w dawce 10 i 80 mg spowodowało u chorych na cukrzycę typu 2 wyraźne obniżenie stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL w osoczu oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL. Atorwastatyna w dawce 80 mg w większym stopniu niż w dawce 10 mg wpływała na parametry związane z cholesterolem. Działania niepożądane w grupie A10 i A80 nie różniły się od obserwowanych w grupie przyjmującej placebo.

Dolna granica stężenia triglicerydów w osoczu, stanowiąca kryterium włączenia do badania, wynosiła 1,5 mmol/l. Jak wykazano w badaniach *Paris Prospective Study* oraz *Bezafibrate Infarction Prevention Registry* [14, 25], stężenie triglicerydów powyżej 1,5 mmol/l u chorych na cukrzycę wiązało się ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Według wartości podanych w zaleceniach *American Diabetes Association* [24], 98% uczestników miało dyslipidemię. Wyniki analiz uwzględniających wyjściowe stężenia triglicerydów w osoczu wskazują, że efekty leczenia nie zależą od wartości stężenia triglicerydów stwierdzanych przed leczeniem, odmiennie niż w przypadku działania statyn na stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu. Wyniki badania wykazują, że u chorych na cukrzycę typu 2 duże dawki atorwastatyny (80 mg) nie wykazują wyraźnego dodatkowego działania obniżającego stężenie triglicerydów w porównaniu ze standardową dawką 10 mg. Skuteczność atorwastatyny w obniżaniu stężenia triglicerydów w badaniu autorów była podobna do obserwowanej w uprzednio przeprowadzonych, niewielkich badaniach, w których u chorych bez cukrzycy z pierwotną dyslipidemią stosowano 80 mg atorwastatyny [18, 19, 26]. Wśród nielicznych badań, w których stosowano duże dawki innych inhibitorów HMG-CoA (głównie simwastatynę) u chorych na cukrzycę, jedynie jedno było wykonywane metodą podwójnie ślepej próby. Stwierdzono w nim 15-procentową redukcję stężenia triglicerydów po 24 tygodniach podawania 40 mg simwastatyny u 42 chorych na cukrzycę typu 2 [20].

Nie poznano mechanizmu, dzięki któremu atorwastatyna obniża stężenie triglicerydów w osoczu. Jako przyczynę hipertriglicydemii u cukrzycy często uznaje się zarówno nadmierne wytwarzanie triglicerydów VLDL, jak i upośledzenie rozkładu triglicerydów związane ze zmniejszoną aktywnością LPL [12, 27]. W opisywanym badaniu wartości LPL mieściły się w zakresie normy, a leczenie atorwastatyną nie wywierało na nie wpływu. Dlatego też wydaje się prawdopodobne, że modyfikowanym czynnikiem jest wydzielanie triglicerydów przez wątrobę. Wolne kwasy tłuszczowe w osoczu są głównymi prekursorami zachodzącej w wątrobie syntezy i wydzielania triglicerydów. Ponieważ atorwastatyna obniżała stężenie FFA, prawdopodobnie zmniejszała w ten sposób syntezę i wydzielanie triglicerydów przez wątrobę.

Spadkowi stężenia triglicerydów w osoczu oraz wzrostowi stężenia HDL nie towarzyszyło zwiększenie wielkości cząsteczek LDL. Należy wspomnieć, że cząsteczki LDL były stosunkowo duże. Na podstawie badań epidemiologicznych ustalono, że obecność

małych, gęstych cząsteczek LDL współistnieje ze stężeniem triglicerydów w osoczu większym od 1,6 mmol/l. W celu uzyskania cząsteczek większej wielkości, utrzymujących się na powierzchni, konieczne może być większe obniżenie stężenia triglicerydów. Wykazano, że mikronizowany fenofibrat korzystnie wpływa na wielkość LDL u chorych na cukrzycę typu 2, charakteryzujących się wyjściowo wyższym stężeniem triglicerydów i cholesterolu całkowitego na czczo, z przewagą małych, gęstych cząsteczek LDL (52%) w porównaniu z chorymi badanymi przez autorów [28].

W niniejszym badaniu stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz apoB wyraźnie się obniżyły, w stopniu zależnym od dawki. Stopień redukcji był podobny do uzyskanego w badaniach, w których stosowano atorwastatynę u chorych z hipercholesterolemią i hipertriglicydemią bez cukrzycy [18, 19]. W porównaniu z badaniami dotyczącymi podawania simwastatyny w dawce 40 mg u chorych na cukrzycę typu 2 autorzy uzyskali większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (39% vs. 30%) i cholesterolu frakcji LDL (52% vs. 24–42%) [20, 29].

Wyraźny wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL w stosunku do wartości wyjściowych pod wpływem przyjmowania atorwastatyny był zgodny z wynikami dotychczasowych badań. Nawet niewielki wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL może mieć znaczenie kliniczne, gdyż przyczynia się do zmniejszenia stosunku cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL. W badaniu *Framingham* [30] stosunek ten był jednym z najsilniejszych czynników pozwalających przewidywać wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości. Ponieważ leczenie za pomocą A80 powodowało wyraźnie większe obniżenie stosunku cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL niż A10, prawdopodobnie duża dawka atorwastatyny może mieć dodatkowy korzystny wpływ na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych.

Liczba poważnych działań niepożądanych oraz skutków ubocznych była taka sama we wszystkich trzech grupach pacjentów. Omówione badanie jest pierwszym, wykazującym bezpieczeństwo stosowania atorwastatyny przez dłuższy okres u chorych na cukrzycę typu 2, przyjmujących jednocześnie wiele innych leków.

Potencjalne ograniczenia badania obejmują wyjściowe różnice między grupą stosującą placebo i grupami przyjmującymi atorwastatynę. Należą do nich BMI i czas trwania cukrzycy, które prawdopodobnie nie mają wpływu na wyniki badania, jako że nie ma związku między czasem trwania cukrzycy i metabolizmem triglicerydów. Ponieważ adipocyty trzewne są głównym źródłem FFA dostarczanych do

wątroby jako substraty do syntezy triglicerydów, stosunek obwodu talii do obwodu bioder oraz stężenie FFA stanowią ważniejszy czynnik niż BMI [31]. Ponadto analizy uwzględniające czas trwania cukrzycy i BMI nie wpłynęły na wyniki.

Atorwastatyna w dawce 80 mg spowodowała nieznaczne podwyższenie stężenia HbA_{1c}, a u chorych przyjmujących A10 lub placebo stężenie HbA_{1c} nieco się obniżyło. W innych badaniach uzyskano rozbieżne wyniki dotyczące wpływu leczenia obniżającego stężenie lipidów na kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę. W kilku badaniach klinicznych odnotowano wzrost stężenia HbA_{1c} pod wpływem przyjmowania fluwastatyny lub simwastatyny [20, 32–34].

Wnioski

Należy stwierdzić, że podawanie atorwastatyny w dawce 10 lub 80 mg pozwala skutecznie leczyć dyslipidemię cukrzycową (podwyższone stężenie triglicerydów, prawidłowe lub podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL) u chorych na cukrzycę typu 2. Obie dawki były dobrze tolerowane w badanej populacji chorych.

Załącznik

Członkowie DALI Study Group

Erasmus Medical Center Rotterdam, Department of Internal Medicine (I. Berk-Planken, N. Hogerbrugge, H. Jansen); Erasmus University Rotterdam, Departments of Biochemistry and Clinical Chemistry (H. Jansen); Gaubius Laboratory TNO-PG, Leiden (H.M.G. Princen); Leiden University Medical Center (M.V. Huisman, M.A. van de Ree); University Medical Center Utrecht, Julius Center for General Practice and Patient Oriented Research (R.P. Stolck, F.V. van Venrooij); University Medical Center Utrecht, Division of Internal Medicine (J.D. Banga, G. Dallinga-Thie, F.V. van Venrooij)

Podziękowania

Badanie DALI przeprowadzono dzięki grantowi firmy Parke-Davis z Holandii. Autorzy są wdzięczni wszystkim, którzy przyczynili się do przeprowadzenia badania: pacjentom, technikom i osobom zarządzającym danymi. Autorzy dziękują także lekarzom (którzy rekrutowali pacjentów do badania) pracującym w następujących szpitalach: *Albert Schweitzer Hospital* (Zwijndrecht), *Antonius Hospital* (Nieuwegein), *Diaconessenhuis* (Leiden), *Diakonessen Hospital* (Utrecht), *General Practitioner Center De Greef* (Utrecht), *Ika-zia Hospital* (Rotterdam), *Lorenz Hospital* (Zeist), *Oudenrijn Hospital* (Utrecht), *Rijnland Hospital* (Leiderdorp) i *St. Franciscus Gasthuis* (Rotterdam).

PIŚMIENNICTWO

1. de Vegt F., Dekker J.M., Stehouwer C.D., Nijpels G., Bouter L.M., Heine R.J.: Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the World Health Organization and American Diabetes Association glucose tolerance categories: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 40–44.
2. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
3. Uusitupa M.I., Niskanen L.K., Siitonen O., Voutilainen E., Pyorala K.: Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 1175–1184.
4. de Grauw W.J., van de Lisdonk E.H., van den Hoogen H.J., Van Weel C.: Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. *Diabet. Med.* 1995; 12: 117–122.
5. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J. i wsp.: A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1141–1147.
6. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
7. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J., Faergeman O., Olsson A.G., Thorgeirsson G.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620.
8. Goldberg R.B., Mellies M.J., Sacks F.M. i wsp.: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucoseintolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial: the Care Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2513–2519.
9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
10. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
11. West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339–1342.
12. Haffner S.M.: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178.
13. Hokanson J.E., Austin M.A.: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk* 1996; 3: 213–219.
14. Fontbonne A., Eschwege E., Cambien F. i wsp.: Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300–304.
15. Assmann G., Schulte H.: Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience): Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 733–737.

16. Tenkanen L., Pietila K., Manninen V., Manttari M.: The triglyceride issue revisited: findings from the Helsinki Heart Study. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2714–2720.
17. Castelli W.P.: The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am. Heart J.* 1986; 112: 432–437.
18. Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 582–587.
19. Bakker-Arkema R.G., Davidson M.H., Goldstein R.J. i wsp.: Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275: 128–133.
20. Tikkanen M.J., Laakso M., Ilmonen M. i wsp.: Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM: a multicenter comparison study. *Diabetes Care* 1998; 21: 477–481.
21. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499–502.
22. Hoogerbrugge N., Jansen H.: Atorvastatin increases low-density lipoprotein size and enhances high-density lipoprotein cholesterol concentration in male, but not in female patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 146: 167–174.
23. Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J., Maheux P., Krauss R.M.: Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 141–146.
24. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 179–182.
25. Haim M., Benderly M., Brunner D. i wsp.: Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation* 1999; 100: 475–482.
26. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P.: Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 66B–69B.
27. Ginsberg H.N.: Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states: relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* 1991; 14: 839–855.
28. Feher M.D., Caslake M., Foxton J., Cox A., Packard C.J.: Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 395–399.
29. Cassader M., Ruiu G., Gambino R., Alemanno N., Veglia F., Pagano G.: Hypercholesterolemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: different effect of simvastatin on VLDL and LDL cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1993; 99: 47–53.
30. Castelli W.P.: Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. *Can. J. Cardiol.* 1988; 4 (supl. A): 5A–10A.
31. Bjorntorp P.: Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132–1143.
32. Hwu C.M., Kwok C.F., Chen H.S. i wsp.: Lack of effect of simvastatin on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with hypercholesterolaemia: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Diabet. Med.* 1999; 16: 749–754.
33. Jokubaitis L.A., Knopp R.H., Frohlich J.: Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidaemic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Intern. Med. Suppl.* 1994; 736: 103–107.
34. Knopp R.H., Frohlich J., Jokubaitis L.A., Dawson K., Broyles F.E., Gomez-Coronado D.: Efficacy and safety of fluvastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia. *Am. J. Med.* 1994; 96: 69S–78S.