

## Terapia ipolipidemizzante nel diabetico

**GABRIELE RICCARDI  
CLAUDIA DE NATALE**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Scuola di Medicina Universitaria "Federico II",  
Napoli

### Introduzione

I pazienti affetti da diabete mellito presentano un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari, che rappresentano la più importante causa di morbilità e mortalità in questo gruppo di popolazione. Questo elevato rischio cardiovascolare nel diabetico ha un'origine multifattoriale e dipende, almeno in parte, dalla aumentata prevalenza dei classici fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità ecc.). È chiaro, quindi, che nel diabetico, le anomalie lipidiche dovrebbero essere identificate e trattate come parte del trattamento diabetico complessivo, al fine di prevenire la malattia cardiovascolare. In questo capitolo ci proponiamo di definire per grandi linee il trattamento della dislipidemia nel paziente diabetico. Dal momento che la maggior parte della popolazione diabetica è affetta da diabete mellito tipo 2 e giacché la maggior parte dei dati degli studi clinici pubblicati riguarda il diabete tipo 2 ci focalizzeremo soprattutto su tale patologia riservandoci, tuttavia, di far riferimento, quando sarà necessario, alla dislipidemia nel diabete tipo 1.

### Dislipidemia nel diabete tipo 2

#### *Caratteristiche e patogenesi*

La dislipidemia diabetica è un insieme di alterazioni di tipo quantitativo e, soprattutto, quali-

tativo del metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine, che si riscontra con maggiore frequenza nei pazienti diabetici e che è caratterizzata da una maggiore aterogenicità. Le alterazioni più tipiche nel diabetico tipo 2 sono rappresentate da un aumento dei trigliceridi e, quindi, delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e da una riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL); la frequenza di queste alterazioni è più che raddoppiata in tali pazienti, sia uomini che donne, rispetto alla popolazione non diabetica. I diabetici tipo 2, pur presentando una concentrazione di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL) non significativamente differente dagli individui non diabetici, mostrano una predominanza di particelle LDL piccole e dense che potrebbe spiegare in parte il maggiore rischio aterogeno che essi presentano.

Come evidenziato in una recente rassegna, sebbene i diabetici tipo 2 presentino elevati livelli di trigliceridi rispetto ai soggetti non diabetici, la maggior parte di essi non mostra franca ipertrigliceridemia. Infatti, il livello medio di trigliceridi nei pazienti diabetici tipo 2 è circa 200 mg/dl, e l'85-95% dei pazienti ha livelli di trigliceridi inferiori a 400 mg/dl. Il metabolismo dei trigliceridi è alterato nei pazienti diabetici non solo nel periodo di digiuno ma anche nella fase postprandiale in cui si osserva per diverse ore un'incrementata concentrazione plasmatica di chilomicroni, VLDL e dei loro remnant. La patogenesi di tali alterazioni è da ricondursi non solo all'insoddisfacente controllo glicemico, quando presente, ma particolarmente all'insulino-resistenza e alle altre anomalie metaboliche ad essa associate. Infatti, l'aumento dei trigliceridi è legato ad un'aumentata sintesi epatica delle VLDL, successiva a un maggior flusso di substrati (glucosio e acidi grassi) che arrivano al fegato. L'aumento degli acidi grassi liberi è, a sua volta, strettamente legato all'insulino-resistenza che determina un'inadeguata inibizione della lipolisi nel tessuto adiposo. D'altra parte, l'ipertrigliceridemia nel diabete tipo 2 è anche, in parte, legata a una riduzione del catabolismo delle VLDL per insufficiente azione della lipasi lipoproteica dovuta alla presenza di insulino-resistenza (l'attività dell'enzima è inibita dall'insulina). Nel dia-



ticolare da un notevole aumento delle VLDL e da una cospicua riduzione delle HDL. Tali alterazioni sono dovute principalmente alla riduzione della lipasi lipoproteica a sua volta secondaria alla marcata carenza insulinica, tipica di questa condizione clinica. Il trattamento con insulina e il miglioramento dei livelli di glicemia comportano generalmente una quasi normalizzazione del profilo lipidico. Può perdurare un lieve aumento delle VLDL (per il persistere di concentrazioni di glucosio e acidi grassi elevate in presenza di un non ottimale compenso glicemico) che scompare quando si raggiunge un compenso glicemico quasi ottimale, grazie all'aumento dell'attività della lipasi lipoproteica dovuto, a sua volta, all'iperinsulinizzazione periferica prodotta dalla terapia insulinica eseguita per via sottocutanea. Quindi, il paziente diabetico tipo 1 in buon controllo glicemico non presenta apparentemente alterazioni del metabolismo lipidico, sebbene possano persistere anomalie della composizione lipoproteica. C'è, inoltre, da considerare che, anche solo in presenza di microalbuminuria, la situazione cambia in quanto tali pazienti sono caratterizzati da aumento sia delle LDL che delle VLDL nonché da una riduzione delle HDL. Pertanto, per questi pazienti particolarmente a rischio sono necessari un'attenta valutazione delle alterazioni lipidiche presenti e un loro adeguato trattamento. La lipoproteina a o Lp(a) rappresenta un complesso lipoproteico formato da una molecola di LDL unita con ponti disolfuro all'apoproteina(a) e rappresenta, secondo molti ricercatori, un fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica. Nonostante il problema sia ancora controverso, diversi studi hanno riportato aumentati livelli di Lp(a) nei pazienti diabetici rispetto ai controlli. In particolare, sembra che i livelli di Lp(a) siano aumentati in presenza di insufficienza renale e macroproteinuria.

### **Studi di osservazione su lipidi e malattia cardiovascolare (CVD) nei diabetici**

L'elevata prevalenza di complicanze cardiovascolari nel diabete è spiegata dall'incrementata

frequenza dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare e, tra questi, la dislipidemia e l'ipertensione giocano un ruolo particolarmente importante.

Nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), il colesterolo totale, così come il fumo di sigaretta e la pressione arteriosa, si sono dimostrati fattori predittivi per lo sviluppo di malattia cardiovascolare sia nei diabetici che nei soggetti non diabetici.

Tra le anomalie dei lipidi, bassi livelli di HDL ed alti livelli di trigliceridi rappresentano i fattori predittivi più riproducibili di coronaropatia nei pazienti con diabete tipo 2.

In un gruppo di circa 300 diabetici tipo 2 finlandesi l'aumento dei trigliceridi totali e delle VLDL risultava associato direttamente alla presenza di malattia cardiovascolare; per le HDL si aveva invece una relazione inversa (valori più bassi in presenza di CVD). Tuttavia, dopo aggiustamento per i livelli di HDL-colesterolo, né i livelli di trigliceridi totali né quelli delle VLDL mantenevano una relazione indipendente con la presenza di complicanze cardiovascolari nella popolazione diabetica. Inoltre, i risultati dell'UKPDS hanno evidenziato una riduzione delle HDL-colesterolo e un aumento delle LDL-colesterolo come maggiori predittori di patologia cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2. In definitiva, anche se non sono disponibili risultati inconfutabili, le concentrazioni plasmatiche di HDL sembrerebbero rappresentare un potente predittore di coronaropatia nel diabetico tipo 2, unitamente ai livelli plasmatici di colesterolo.

Più controverso il ruolo indipendente della ipertrigliceridemia come fattore di rischio.

La difficoltà a raggiungere livelli raccomandati di HDL-colesterolo nei pazienti diabetici anche quando sono stati ottenuti livelli normali di LDL-colesterolo, obiettivo primario nel trattamento della dislipidemia diabetica, potrebbe spiegare la persistenza di un elevato rischio cardiovascolare in tali pazienti.

Sono tuttavia necessari ulteriori studi per meglio definire la relazione tra le varie alterazioni lipidiche e malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici.

## Trials clinici sull'effetto della terapia ipolipidemizzante su eventi cardiovascolari nei diabetici

Non sono numerosi gli studi di intervento condotti specificatamente in pazienti diabetici allo scopo di valutare l'efficacia su endpoints cardiovascolari della riduzione dei lipidi ottenuta con farmaci ipolipidemizzanti. Tuttavia, alcuni studi hanno incluso sottogruppi di diabetici tipo 2 nella popolazione esaminata ed hanno dimostrato che il trattamento della dislipidemia mirato a ridurre il colesterolo LDL, aumentare il colesterolo HDL e a ridurre i trigliceridi, può diminuire il rischio di patologia e di mortalità cardiovascolari nei pazienti diabetici tipo 2, sia in prevenzione secondaria (in pazienti che hanno già avuto un precedente evento cardiovascolare), che in prevenzione primaria, ovvero in pazienti diabetici senza storia alcuna di complicanza cardiovascolare (Tabella 1). Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) l'utilizzo di simvastatina, inibitore dell'idrossimetilglutaril (HMG) CoA reduttasi, ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari e la mortalità (ai limiti della significatività statistica) in pazienti diabetici tipo 2 con elevati livelli di LDL colesterolo (circa 185 mg/dl) e con storia di precedente infarto del miocardio. Nello studio Cholesterol and Recurrent Events (CARE) la pravastatina ha ridotto significativa-

mente l'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari in pazienti diabetici tipo 2 anche in questo caso con storia di precedente evento cardiovascolare ma con livelli di LDL più bassi rispetto al precedente studio (circa 139 mg/dl).

Lo Heart Protection Study ha dimostrato che in pazienti diabetici (di età >40 anni e valori di colesterolo >135 mg/dl) una riduzione del 30% del livello di colesterolo iniziale, ottenuta con la simvastatina, era associata ad una riduzione di circa il 25% degli eventi cardiovascolari maggiori, indipendentemente dal valore basale di colesterolo LDL, dalla persistenza di malattia vascolare, dal tipo e dalla durata del diabete o dall'adeguatezza del controllo glicemico. Analogamente, nel Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) soggetti diabetici senza storia di precedente patologia cardiovascolare e con livelli di LDL-colesterolo di circa 160 mg/dl, randomizzati al trattamento con 10 mg/die di atorvastatina, hanno ottenuto una riduzione degli eventi cardiovascolari (compreso l'ictus) rispetto al gruppo trattato con placebo.

Anche in due studi con gemfibrozil, derivato dell'acido fibrico, si è ottenuta una riduzione degli eventi cardiovascolari sia in diabetici tipo 2 con precedente infarto del miocardio (Helsinki Heart Study), che in pazienti diabetici senza storia di precedente patologia cardiovascolare (Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial). Più controversi sono invece i risultati di un recente studio (FIELD) in cui sono stati valutati gli effetti della terapia con fenofibra-

**Tabella 1** Studi di intervento con terapia ipolipidemizzante in pazienti diabetici

Studio	Terapia	Prevenzione	N. soggetti	Riduzione del rischio CHD (%)
4S	simvastatina	secondaria	202	55 (p<0.002)
CARE	pravastatina	secondaria	586	26 (p<0.05)
HPS	simvastatina	primaria e secondaria	5963	18 (p<0.0005)
CARDS	atorvastatina	primaria	2838	37 (p<0.001)
HHS	gemfibrozil	primaria	135	60 (n.s.)
VA-HIT	gemfibrozil	secondaria	550	28 (0.001)
FIELD	fenofibrato	primaria e secondaria	9795	11 (n.s.)

to su eventi cardiovascolari in un'ampia popolazione di pazienti diabetici tipo 2 con e senza pregressa patologia cardiovascolare. Il fenofibrato non riduceva in maniera significativa il rischio di eventi coronarici maggiori.

Tuttavia, gli eventi cardiovascolari totali, in particolare l'incidenza di infarti non fatali e di rivascolarizzazioni coronariche e carotidee, diminuiva nel gruppo con trattamento attivo rispetto al placebo. Questi risultati erano più evidenti nei diabetici più giovani ed in prevenzione primaria ma l'efficacia dell'intervento era comunque inferiore a quella ottenuta in trials clinici che hanno utilizzato le statine. Va tuttavia considerato che nel corso dei cinque anni di studio una larga parte di pazienti del gruppo placebo ha iniziato la terapia con statine e, questo, potrebbe aver in parte mascherato o attenuato i benefici del trattamento con fenofibrato.

## Obiettivi terapeutici

Le linee guida per il trattamento della dislipidemia diabetica identificano tre classi di rischio sulla base dei livelli di lipoproteine. Sono considerati ad alto rischio i soggetti con LDL  $\geq 130$  mg/dl, HDL  $< 35$  mg/dl o trigliceridi  $\geq 400$  mg/dl. Il rischio è considerato basso per coloro che hanno LDL  $< 100$  mg/d, HDL  $> 45$  mg/dl e trigliceridi  $< 200$  mg/dl (Tabella 2). Moderato è, invece, il rischio di coloro che presentano un profilo lipidico intermedio tra i due precedenti. A causa dell'alta variabilità del profilo lipidico, legato alle variazioni del controllo glicemico, nei soggetti diabetici il profilo lipidico dovrebbe essere valutato in condizioni di

stabilità glicemica almeno una volta l'anno. Se i livelli lipidici risultano al di sotto dei livelli di rischio, i controlli dovrebbero essere ripetuti almeno ogni due anni.

L'obiettivo della terapia è di riportare i parametri lipidici entro i limiti che definiscono un rischio basso. Recenti studi clinici in pazienti ad alto rischio, come i soggetti con sindromi coronariche acute o con precedenti eventi cardiovascolari, hanno dimostrato che una terapia più aggressiva finalizzata a raggiungere un valore di colesterolo LDL  $< 70$  mg/dl riduce ulteriormente l'incidenza di nuovi eventi. Quindi, rispetto ad un trattamento, anche con statine, ma meno aggressivo, una riduzione del colesterolo LDL  $< 70$  mg/dl può essere presa in considerazione in soggetti ad altissimo rischio e con patologia cardiovascolare conclamata.

## Terapia

La prevenzione e il trattamento della dislipidemia diabetica si basa prima di tutto sulle modifiche dello stile di vita. Se gli obiettivi del profilo lipidico dei pazienti con diabete non sono raggiunti sarà necessario ricorrere al trattamento farmacologico.

## Trattamento non farmacologico

L'approccio nutrizionale è il fondamento del trattamento del diabete, indipendentemente dalla presenza di dislipidemia. Tuttavia, la presenza di anomalie dei lipidi plasmatici aumenta l'importanza di un intervento dietetico intensivo.

**Tabella 2** *Categorie di rischio basate sui livelli di lipoproteine secondo i criteri dell'American Diabetes Association*

	Rischio basso	Rischio borderline	Rischio alto
Colesterolo LDL (mg/dl)	$< 100$	100-129	$> 130$
Colesterolo (mg/dl)*	$> 45$	35-45	$< 35$
Trigliceridi (mg/dl)	$< 200$	200-399	$\geq 400$

\*Nelle donne, i valori di colesterolo HDL devono essere aumentati di 10 md/dl

Dal momento che il 70-80% della popolazione diabetica tipo 2 è in sovrappeso o obesa, risulta di fondamentale importanza incoraggiare il calo ponderale consigliando una riduzione dell'apporto calorico ed un aumento dell'attività fisica. Come dimostrato da recenti studi anche piccole riduzioni del peso corporeo (circa il 5% del peso corporeo iniziale), insieme ad un incremento dell'attività fisica e a modifiche della composizione della dieta (riduzione in grassi saturi, incremento del consumo di fibre) sono capaci non solo di prevenire l'insorgenza di diabete mellito tipo 2 ma anche di correggere le alterazioni lipidiche associate ad insulino-resistenza. La riduzione del peso corporeo può essere ottenuta mediante una restrizione del con-

sumo di cibi ad alto contenuto energetico, specialmente quelli ricchi in grassi, al fine di ridurre l'introito calorico abituale di 300-500 Kcal/die. Un calo dei livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi può essere osservato anche in assenza di perdita di peso in seguito ad un'adeguata variazione della composizione della dieta. Innanzitutto è necessario ridurre il consumo di grassi saturi (<10% dell'apporto calorico totale o <8% nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare) così come limitare l'introito di colesterolo (<300 mg/die per tutti i pazienti diabetici, <250 mg/die per i diabetici con elevati livelli di colesterolo LDL). Considerato che le proteine devono rappresentare il 10-20% dell'apporto calorico totale e i grassi totali devono

**Tabella 3** Raccomandazioni nutrizionali per i pazienti diabetici del Diabetes Nutrition Study Group dell'Associazione Europea per lo studio del diabete (EASD)

<b>Peso corporeo e bilancio energetico</b>	Per gli individui in sovrappeso ed obesi, riduzione dell'apporto calorico ed aumento del dispendio energetico al fine di ottenere un accettabile calo ponderale
<b>Proteine</b>	10-20% ET
<b>Grassi saturi + trans</b>	<10% ET, se colesterolo LDL elevato <8%
<b>Grassi monoinsaturi n-3</b>	2-3 porzioni di pesce la settimana e vegetali ricchi in n-3
<b>Colesterolo</b>	<300 mg/dl
<b>Carboidrati</b>	45-60% ET in base alle caratteristiche metaboliche dei pazienti. Preferire alimenti a basso indice glicemico e/o ricchi in fibre. Diete molto povere in carboidrati sono da sconsigliarsi
<b>Fibre</b>	40 g/die (20 g/1000 Kcal) o più prevalentemente idrosolubili. Effetti benefici anche con quantità minori, più accettabili. Tra i cereali preferire quelli integrali e ricchi in fibre.
<b>Indice glicemico</b>	Alimenti ricchi in carboidrati con basso indice glicemico dovrebbero essere preferiti quando le altre caratteristiche nutrizionali sono appropriate.
<b>Saccarosio ed altri "zuccheri aggiunti"</b>	Può essere consentito un apporto limitato (fino ad un massimo di 50 g/die), se il controllo glicemico è soddisfacente, in assenza di obesità e di ipertrigliceridemia
<b>Sale</b>	≤6 g/die Alcol Accettabile un consumo moderato fino a 10 g nelle donne e 20 g negli uomini, se non ci sono altre patologie associate. Per i pazienti in terapia insulinica è consigliabile assumere alcol nell'ambito di un pasto contenente alimenti ricchi in carboidrati

ET: energia totale giornaliera, "zuccheri aggiunti": sono definiti tutti i mono-disaccaridi aggiunti agli alimenti dal produttore e consumatore più quelli naturalmente presenti nel miele, negli sciroppi e nei succhi di frutta

essere <10%, il restante 70-80% deve essere costituito da un insieme di carboidrati e grassi insaturi (*Tabella 3*). Oltre alla quantità dei carboidrati da inserire nella dieta, si sta dando sempre più importanza alla loro qualità. Infatti, gli effetti negativi dell'alto consumo di carboidrati sulla trigliceridemia a digiuno, descritti da alcuni autori, possono essere evitati se gli alimenti ricchi in carboidrati utilizzati sono anche ricchi in fibre e/o con basso indice glicemico.

Vanno, poi, attentamente ricercati altri disordini endocrini, come l'ipotiroidismo, o, problemi medici, come nefropatie o epatopatie, che possono causare ipertrigliceridemia o ipercolesterolemia. Poiché sia il fumo sia uno stile di vita sedentario sono associati a dislipidemia, si deve compiere ogni sforzo per convincere i diabetici a smettere di fumare e ad aumentare la loro attività fisica. Fumo di sigaretta e sedentarietà sono associati ad un ridotto colesterolo HDL e rappresentano fattori di rischio indipendenti per malattia cardiovascolare. Un eccessivo consumo di alcol causa ipertrigliceridemia, per tale motivo l'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata ad un bicchiere di vino o birra nelle donne adulte e due bicchieri negli uomini adulti. Certi farmaci, tra cui tiazidici,  $\beta$ -bloccanti e corticosteroidi, possono causare sia ipercolesterolemia che ipertrigliceridemia. Altri causano sola ipercolesterolemia (progestinici, ciclosporina), o sola ipertrigliceridemia (estrogeni) o riducono il colesterolo HDL (androgeni, progestinici). Deve essere effettuata un'accurata revisione di tutti i farmaci usati dal paziente per escludere una dislipidemia da farmaci. L'uso di farmaci ipoglicemizzanti può

migliorare la dislipidemia diabetica. Le sulfaniluree non hanno effetto sul profilo lipidico plasmatico oppure causano una piccola riduzione della concentrazione plasmatica dei trigliceridi a digiuno. La metformina, indipendentemente dai suoi effetti sulla concentrazione plasmatica di glucosio, causa una modesta riduzione plasmatica sia dei trigliceridi delle VLDL sia del colesterolo HDL. I tiazolidinedioni riducono i trigliceridi e aumentano il colesterolo HDL, ma possono determinare un lieve aumento del colesterolo LDL (meno evidente con il pioglitazone). La terapia insulinica di solito riduce i trigliceridi delle VLDL e induce un lieve aumento del colesterolo HDL. Anche se il profilo glicemico plasmatico viene normalizzato dalle sulfaniluree, dalla metformina o dalla terapia insulinica, è infrequente osservare un'azione completa della dislipidemia.

### Trattamento farmacologico ipolipidemizzante

La terapia farmacologica dovrebbe essere sempre successiva alle modifiche dello stile di vita. Tuttavia, nei pazienti con patologie cardiovascolari la terapia farmacologica dovrebbe essere iniziata contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita a causa dell'imminente rischio di eventi cardiovascolari. Secondo le ultime raccomandazioni (*Tabella 4*) la decisione di instaurare la terapia farmacologica della dislipidemia nel paziente diabetico deve tener conto sia dei livelli di LDL che del rischio cardiovascolare. Infatti, i pazienti diabetici con patologia cardiovascolare e livel-

**Tabella 4** Decisione terapeutica basata sui livelli di LDL nel diabetico secondo i criteri dell'American Diabetes Association

CHD, PVD, CVD	Modifiche dello stile di vita		Terapia farmacologica	
	Livello LDL di intervento	Obiettivo LDL	Livello LDL di intervento	Obiettivo LDL
NO	$\geq 100$	<100	$\geq 130$	<100
SI	$\geq 100$	<100	$\geq 100$	<100

CHD: malattia coronarica; PVD: arteriopatia periferica; CVD: malattia cardiovascolare

li di LDL colesterolo >100 mg/dl, insieme alle modifiche dello stile di vita e al miglioramento del compenso glicemico, dovrebbero iniziare la terapia farmacologica. Nei pazienti senza storia di eventi cardiovascolari è necessario iniziare una terapia farmacologica quando i livelli di LDL superano i 130 mg/dl. Per i pazienti che presentano livelli di LDL colesterolo tra 100 e 129 mg/dl la strategia di trattamento possibile può spaziare da una aggressivo intervento nutrizionale all'utilizzo di statine.

La scelta dei farmaci da utilizzare si basa principalmente sul profilo lipidico e sulle anomalie lipoproteiche caratteristiche.

Nella *tabella 5* è riportato l'ordine delle priorità nel trattamento della iperlipidemia ed i farmaci maggiormente consigliati a seconda dell'alterazione lipidica osservata.

La riduzione dei livelli di LDL-colesterolo è considerato obiettivo primario della terapia della dislipidemia nel paziente diabetico. Come si è detto, l'analisi effettuata su sottogruppi di pazienti diabetici partecipanti a studi prospettici di intervento in prevenzione, primaria e secondaria, della malattia coronarica ha mostrato che la riduzione di LDL-colesterolo riduce gli eventi cardiovascolari nei diabetici. I farmaci di prima scelta sono le statine che sono i farmaci maggiormente utilizzati in tali studi clinici; alcuni di questi studi suggeriscono che tutti i soggetti di età >40 anni con diabete e livelli di colesterolo totale >135 mg/dl potrebbero trarre qualche beneficio da questa terapia pur in presenza di costi non trascurabili per la collettività. I fibrati hanno dimostrato una qualche efficacia e andrebbero presi in considerazione in presenza di bassi livelli di HDL. Altri farmaci che abbassano il colesterolo LDL sono l'acido nicotinico, l'ezetimibe, le resine (sequestranti degli acidi biliari). Particolarmente utile, nel paziente diabetico, l'associazione tra statine (a basso dosaggio) e ezetimibe che consente di potenziare l'effetto terapeutico ipocolesterolemizzante, riducendo il rischio di eventi avversi associato all'uso di statine ad alte dosi.

La terapia iniziale dell'ipertrigliceridemia è rappresentata dalle modifiche dello stile di vita con calo ponderale, incremento dell'attività fisica, riduzione del consumo di alcol. In caso di severa iper-

trigliceridemia (>1.000 mg/dl) è necessario associare ad una drastica restrizione lipidica (<10% delle calorie) un adeguato trattamento farmacologico per prevenire il rischio di pancreatite acuta. L'ottimizzazione del controllo glicemico è di fondamentale importanza nel ridurre i livelli di trigliceridi e deve essere ottenuta prima di iniziare la terapia con fibrati, che sono i farmaci di prima scelta in caso di ipertrigliceridemia. In alcuni studi, le statine ad alte dosi sono risultate efficaci nel

**Tabella 5** Ordine di priorità per il trattamento della dislipidemia nel diabetico adulto secondo i criteri dell' American Diabetes Association

#### 1. RIDUZIONE DEL COLESTEROLO LDL

- prima scelta: statine
- seconda scelta: statine + ezetimibe, resine, fibrati

#### 2. INCREMENTO DELLE HDL

- modifiche dello stile di vita, in particolare calo ponderale, incremento dell'attività fisica, abolizione del fumo di sigaretta possono essere utili
- difficile da ottenere se non con acido nicotinico, che deve essere usato con cautela, o con fibrati; più modesto l'effetto delle statine

#### 3. RIDUZIONE DEI TRIGLICERIDI

- il controllo glicemico è prioritario
- prima scelta: fibrati (gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato)
- seconda scelta: olio di pesce ad alte dosi; le statine sono efficaci ad alte dosi in soggetti ipertrigliceridemici che mostrano anche elevati livelli di colesterolo LDL

#### 4. IPERLIPIDEMIA COMBINATA

- prima scelta: miglioramento del controllo glicemico + statine ad alte dosi
- seconda scelta: miglioramento del controllo glicemico + statine + fibrati\* (gemfibrozil, fenofibrato)
- terza scelta: miglioramento del controllo glicemico + fibrati gemfibrozil o fenofibrato; miglioramento del controllo glicemico + statine\* + acido nicotinico\* (il controllo glicemico deve essere monitorato)

\*La combinazione di statine con acido nicotinico e soprattutto con gemfibrozil o fenofibrato potrebbe determinare un incremento del rischio di miosite

ridurre i livelli di trigliceridi ma la maggior parte di tali studi ha escluso soggetti con livelli di trigliceridi  $>350$  mg/dl; pertanto, esistono pochi dati sull'efficacia di tali farmaci nel ridurre il rischio cardiovascolare nelle persone con livelli di trigliceridi più alti di questo valore soglia.

L'incremento dei livelli di HDL-colesterolo è difficile da ottenere senza l'intervento farmacologico. L'acido nicotinico può essere utile ma può peggiorare, se usato ad alte dosi ( $>2$  g/die), il controllo glicemico e aumentare l'insulino resistenza. I fibrati permettono un rialzo dei livelli di HDL senza peggiorare il compenso glicemico.

La terapia combinata è spesso richiesta per un controllo ottimale della dislipidemia mista. La combinazione statine e fibrati può essere utile ma aumenta il rischio di effetti collaterali a livello muscolare. L'acido nicotinico aumenta efficacemente le HDL ma deve essere usato con cautela nei diabetici. Le resine leganti gli acidi biliari non dovrebbero essere utilizzate in caso di ipertrigliceridemia.

## **Trattamento ipolipidemizzante nel diabete tipo 1**

Anche i pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 presentano un rischio elevato di complicanze cardiovascolari. Le alterazioni del metabolismo lipidico non solo di tipo quantitativo, ma soprattutto qualitativo, possono contribuire a spiegare l'eccesso di rischio cardiovascolare nel diabete tipo 1. In tali pazienti, tuttavia, non sono disponibili un numero sufficiente di studi osservazionali in grado di chiarire la relazione tra tali alterazioni lipidiche e il rischio cardiovascolare o di fornire dati certi relativamente alla riduzione del rischio cardiovascolare ottenibile con l'uso di farmaci ipolipidemizzanti.

Nel diabetico tipo 1 la stretta relazione tra alterazioni lipoproteiche e entità del compenso glicemico richiede una valutazione del profilo lipidico in condizioni di stabilità glicemica.

Sarebbe opportuno iniziare lo screening per la dislipidemia al momento della diagnosi o comunque all'epoca della pubertà (prima di tale periodo solo in caso di familiarità positiva per dislipidemie).

Se i livelli lipidici sono al di sotto dei livelli di rischio, i controlli dovrebbero essere effettuati ogni due anni. Dato poi lo stretto legame tra nefropatia e alterazioni lipoproteiche, sarebbe opportuno intensificare il controllo del profilo lipidico in seguito alla comparsa di microalbuminuria. L'obiettivo primario dovrebbe essere la riduzione delle LDL. Non ci sono ragioni per pensare che i benefici delle riduzioni delle LDL possano essere differenti per i pazienti con diabete tipo 1. L'Adult Treatment Panel III è favorevole ad intraprendere una terapia con farmaci ipolipidemizzanti nei soggetti con diabete tipo 1 quando il colesterolo LDL è  $\geq 130$  mg/dl.

Per il diabete tipo 1 di recente insorgenza la riduzione del colesterolo LDL a valori  $<130$  mg/dl è sufficiente; con l'aumentare della durata di malattia, in considerazione dell'aumentare del rischio per cardiopatia ischemica, deve essere considerato un obiettivo più ambizioso ( $<100$  mg/dl). Pur in presenza di dati non definitivi, anche nei diabetici tipo 1 dovrebbero essere adottate le strategie terapeutiche proposte nei diabetici tipo 2, in particolare in presenza di fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivo o di sindrome metabolica. Il cardine del trattamento della dislipidemia nel diabete tipo 1 è sicuramente l'ottimizzazione glicemica mediante terapia insulinica.

Qualora, nonostante il buon compenso glicemico, i livelli lipidici superassero quelli raccomandati, si dovrebbe intraprendere un opportuno trattamento ipolipidemizzante.

Le strategie terapeutiche utilizzabili, quali riduzione dell'introito di grassi saturi con la dieta e l'uso di statine e resine risultano più complicate in età pediatrica e adolescenziale. Come nell'adulto è raccomandato un introito di grassi  $<30\%$  delle calorie totali giornaliere della dieta, di cui  $<10\%$  di grassi saturi e una quota di colesterolo  $<300$  mg/dl, ovvero un introito di grassi con la dieta sufficiente a garantire le calorie necessarie per consentire il normale processo di crescita e sviluppo (ISPAD).

L'uso di statine nel trattamento dell'ipercolesterolemia dovrebbe essere riservato agli adulti, mentre nei soggetti in età adolescenziale è indicato l'uso di resine. Nei pazienti con ipertrigliceridemia è indicato l'uso di fibrati.

**Farmaci** (Tabella 6)**Inibitori dell'hmg-coa-reduttasi (statine)**

Gli inibitori dell'HMG-CoA-Reduttasi o statine inibiscono competitivamente l'HMG-CoA-reduttasi, l'enzima limitante nella sintesi del colesterolo. Attraverso l'inibizione della sintesi del colesterolo, le statine determinano un incremento dell'attività del recettore per le LDL epatico e accelerano la rimozione delle LDL circolanti, con conseguente riduzione dose-dipendente delle LDL plasmatiche. In molti soggetti con ipertrigliceridemia moderata sono ridotti anche i livelli di trigliceridi

di VLDL. Tuttavia, e statine non sono di solito efficaci nell'ipertrigliceridemia grave. Questi farmaci possono diminuire il colesterolo LDL fino al 50% e ridurre i trigliceridi fino al 30%. Le statine possono aumentare il colesterolo HDL fino al 10% ma non devono essere considerati i farmaci di prima scelta per aumentare il colesterolo HDL. I principali effetti collaterali sono a livello muscolare (miopatie e mialgie) ed epatico (epatiti, ittero e aumento delle transaminasi epatiche si verifica nell'1-3% dei pazienti). Questi farmaci non hanno effetti negativi sul controllo del diabete. Nei pazienti con diabete tipo 2 che presentano un aumento del colesterolo LDL, con o senza

**Tabella 6** Farmaci usati nella terapia delle dislipidemie nel diabetico

Farmaci	Indicazioni principali	Dose di partenza	Effetti collaterali	Effetti su glicemia	Altre considerazioni nel diabete
<b>Statine:</b> Lovastatina Pravastatina Simvastatina Fluvastatina Atorvastatina Rosuvastatina	aumento del colesterolo LDL	20 mg/dl 40 mg/dl 20 mg/dl 20 mg/dl 10 mg/dl 10 mg/dl	mialgie, artralgie, elevati livelli delle transaminasi e creatinichinasi, dispepsia	nessuno	
<b>Resine:</b> Colestiramina Colestipolo	aumento del colesterolo LDL	4 g/die 5 g/die	gonfiore addominale, stipsi, incremento dei livelli di trigliceridi	nessuno	possono aggravare ipertrigliceridemia e interferire con assorbimento di altri farmaci
<b>Acido nicotinico</b>	aumento del colesterolo LDL, basso colesterolo HDL, elevati trigliceridi	100 mg/dl tre volte al giorno	vasodilatazione cutanea, disturbi gastrointestinali	aumento	
<b>Fibrati:</b> Gemfibrozil Fenofibrati	elevati trigliceridi	600 mg due volte al giorno 160 mg/die	dispepsia, mialgia, calcoli ed aumento dei livelli di transaminasi e creatinichinasi	nessuno/riduzione	↑ LDL colesterolo in pazienti ipertrigliceridemici
<b>Olio di pesce</b>	elevati trigliceridi	3 g/die	dispepsia, diarrea	aumento (ad alte dosi)	
<b>Ezetimibe</b>	aumento del colesterolo LDL	10 mg/die	lieve aumento dei livelli di transaminasi	nessuno	

ipertrigliceridemia moderata (250-500 mg/dl), questi farmaci causano una significativa riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale, LDL e VLDL e dei trigliceridi con un modesto incremento del colesterolo HDL. Le statine sono quindi farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti diabetici con elevati livelli isolati di colesterolo LDL, con ipercolesterolemia o con iperlipidemia combinata.

#### ***Agenti sequestranti gli acidi biliari (resine)***

Gli agenti sequestranti gli acidi biliari legano gli acidi biliari nell'intestino e ne favoriscono la escrezione con le feci. Al fine di mantenere un adeguato pool di acidi biliari, nel fegato aumenta la disponibilità di colesterolo per la sintesi degli acidi biliari. La diminuzione del contenuto di colesterolo epatico intracellulare induce la sovraespressione del recettore per le LDL e aumenta la rimozione delle LDL nel plasma. Gli agenti sequestranti gli acidi biliari (colestiramina, colestipolo) riducono i livelli plasmatici di LDL colesterolo, ma possono incrementare i trigliceridi plasmatici. Pertanto, i pazienti con ipertrigliceridemia non devono essere trattati con tali farmaci. Gli agenti sequestranti gli acidi biliari non sono assorbiti per via sistemica e sono molto sicuri; il loro utilizzo è tuttavia gravato da effetti collaterali gastro-enterici, quali stipsi, non pericolosi, ma i quali limitano la compliance terapeutica. Sono i farmaci ipocolesterolemizzanti di scelta nei bambini e nelle donne in età fertile, in quelle che allattano o in gravidanza. Questa classe di farmaci può inoltre essere usata, in combinazione con le statine, nei pazienti che non raggiungono il livello previsto per le LDL con le sole statine e che hanno livelli di trigliceridi non elevati. Oggi, ovviamente, la possibilità di associare alle statine l'ezetimibe ne ha molto ridotto il potenziale utilizzo.

#### ***Acido nicotinico (niacina)***

L'acido nicotinico, o niacina, è un complesso di vitamina B che, a dosi elevate, riduce i livelli plasmatici di trigliceridi e LDL-colesterolo e innalza quelli di HDL-colesterolo. La niacina è il solo farmaco ipolipidemizzante attualmente disponibile che riduce i livelli di Lp(a). Se propriamente

prescritta e monitorata, la niacina è un efficace e sicuro agente ipolipidemizzante. La niacina può incrementare i livelli plasmatici di glucosio a digiuno, ma le preoccupazioni riguardanti l'uso di questo farmaco in pazienti diabetici sono state fugate dai risultati di due studi. In uno di questi, il trattamento della dislipidemia con niacina è risultato associato ad un lieve incremento della glicemia a digiuno, senza modifiche significative dei valori di HbA1c rispetto ai livelli iniziali; nell'altro studio, un basso dosaggio di niacina ha ridotto efficacemente i livelli di trigliceridi e innalzato i livelli di HDL-colesterolo in pazienti diabetici, senza alterare il controllo glicemico. Il successo della terapia con niacina richiede una attenta educazione e un'adeguata motivazione da parte del paziente. È il farmaco più efficace attualmente disponibile nell'incrementare i livelli di HDL-colesterolo. È particolarmente utile nei pazienti con iperlipidemia combinata e bassi livelli di HDL-colesterolo ed è efficace in combinazione con le statine. Come si è detto, al momento il farmaco non è disponibile in Italia a dosaggio adeguato e nella formulazione a lento rilascio ha mostrato nei diabetici il migliore rapporto rischio/beneficio.

#### ***Derivati dell'acido fibrnico (fibrati)***

I derivati dell'acido fibrnico, o fibrati, sono agonisti del PPAR $\alpha$ , un recettore nucleare coinvolto nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico. I fibrati stimolano l'attività LPL (aumentando l'idrolisi dei trigliceridi), riducono la sintesi di apo C-III, un apolipoproteina che, a sua volta, inibisce l'attivazione della LPL (aumentando la rimozione dei residui lipoproteici) e possono ridurre la sintesi delle VLDL. I fibrati sono i farmaci più efficaci disponibili per ridurre i livelli di trigliceridi, e aumentano anche i livelli di HDL-colesterolo, hanno effetti variabili sulle LDL colesterolo e in taluni pazienti ipertrigliceridemicici possono determinare incrementi dei livelli plasmatici di LDL colesterolo. I fibrati sono generalmente ben tollerati. L'effetto collaterale più comune è la dispepsia. Miopatia ed epatite si verificano raramente in assenza di altri agenti ipolipemizzanti associati. I fibrati promuovono la secrezione del colesterolo nella bile e possono incrementare il rischio di

litiasi biliare. Va ricordato che i fibrati possono potenziare l'effetto del walfarin e di alcuni agenti ipoglicemizzanti; i parametri emocoagulativi e i livelli di glicemia devono pertanto essere monitorati accuratamente nei pazienti in terapia con anti-coagulanti e, rispettivamente, ipoglicemizzanti. I fibrati sono la classe farmacologia di scelta per i pazienti con grave ipertrigliceridemia (>1.000 mg/dl) e devono essere presi in considerazione in caso di ipertrigliceridemia moderata (da 400 a 1000 mg/dl). Lo studio Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) suggerisce che i fibrati possono svolgere un ruolo nei pazienti ad alto rischio, con livelli di LDL colesterolo ben controllati ma con elevati livelli di trigliceridi e bassi di HDL-colesterolo.

#### Acidi grassi della serie n-3 (olio di pesce)

Gli acidi grassi polinsaturi (polyunsaturated fatty acids, PUFA) della serie n-3 sono presenti in elevata concentrazione nel pesce e nei semi di lino. I PUFA n-3 sono stati concentrati in capsu-

le e, a dosi da 2 a 6 g/die, riducono i trigliceridi basali e postprandiali. Il trattamento dell'ipertrigliceridemia con olio di pesce può associarsi ad un aumento dei livelli di LDL-colesterolo.

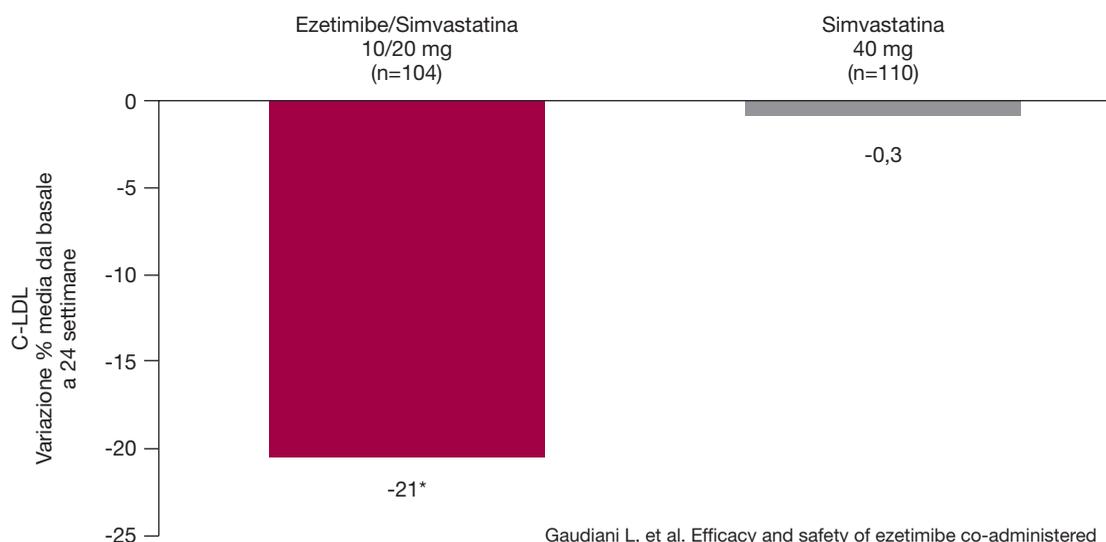
L'integrazione con olio di pesce può essere associata all'uso di fibrati, niacina o statine nel trattamento dell'ipertrigliceridemia. In genere gli oli di pesce sembrano essere ben tollerati ed essere sicuri, almeno fino a 3 g/die.

#### Inibitori dell'assorbimento del colesterolo

Un nuovo meccanismo ipolipidemizzante è rappresentato dall'inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo. L'ezetimibe inibisce l'assorbimento del colesterolo alimentare e biliare dal lume intestinale e riduce l'LDL-colesterolo del 18% in monoterapia o in combinazione con le statine in pazienti che non raggiungono il livello prefissato di LDL-colesterolo con le sole statine. In effetti, la terapia di associazione ezetimibe + statina sembra apportare significativi miglioramenti al profilo lipidico rispetto alla

**Figura 2**

In pazienti con diabete di tipo 2 trattati con una dose stabile di un tiazolidinone e simvastatina 20 mg/die, ezetimibe/simvastatina 10/20 mg è stata più efficace nel ridurre ulteriormente il C-LDL rispetto al raddoppio della dose di simvastatina a 40 mg/die. Le riduzioni medie del C-LDL dal basale dell'endpoint dello studio sono state del 21% con ezetimibe/simvastatina e dello 0,3% con simvastatina; tale differenza è stata statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).



\* $p < 0,001$  vs simvastatina

Gaudiani L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2005; 7: 88-97.

monoterapia con statina, ezetimibe o altri farmaci ipocolesterolemizzanti. I risultati di un recente studio effettuato in pazienti diabetici tipo 2 suggeriscono che si può ottenere un effetto ipocolesterolemizzante maggiore in seguito all'aggiunta di ezetimibe ad una statina a basso dosaggio (per es. simvastatina 20 mg) rispetto al raddoppio del dosaggio di statina, con il vantaggio di ridurre i rischi di possibili reazioni avverse (*Figura 2*).

## Conclusioni

Le alterazioni lipidiche che accompagnano il diabete rappresentano una causa rilevante dell'aumentato rischio cardiovascolare riscontrato in tali pazienti. L'identificazione dei soggetti con livelli lipidici elevati deve essere perseguita con determinazione al fine di attuare un trattamento adeguato a contribuire ad una efficace prevenzione delle complicanze cardiovascolari presenti nei diabetici.

Allo stato attuale, una quota rilevante di pazienti diabetici dislipidemiche non raggiunge i target lipidici raccomandati nonostante la terapia farmacologica ipolipemizzante e questo giustifica il permanere di una elevata incidenza e mortalità cardiovascolare associata al diabete, nonostante la disponibilità di sempre più efficaci terapie (farmacologiche e non farmacologiche). Tra le potenziali cause di questo apparente paradosso va sicuramente annoverata una utilizzazione impropria dei farmaci che spesso sono utilizzati per brevi cicli di terapia o a dosaggi inadeguati e vengono poi sospesi non appena si raggiunge il target lipidico o in presenza di vaghi disturbi sommariamente imputati dal paziente alla terapia farmacologica.

È auspicabile che un uso più razionale della terapia ipolipemizzante nel paziente diabetico possa contribuire a ridurre a livello di popolazione il rischio di eventi cardiovascolari in questi pazienti.

## Lettere consigliate

- American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl.1):S83.
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens CHD, Buring JE, Willet WC, Krauss RM. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama* 1988; 260:1917-1921.
- Bierman EL. Atherogenesis in diabetes (Review). *Arterioscler Thromb* 1992; 12:647-656.
- Carlson LA, Riccardi G. Clinician's manual of diabetic dyslipidaemia. Science Press, London UK, 2004.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman A, Neil W, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness M, Chariton-Menys, Fuller JH, on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696.
- Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res* 1994; 35:177.
- Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, Perevozskaya I, Ploktin D, Mitchel Y, Shah. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005; 7:88-97
- Ginsberg H, Grundy SM. Very low density lipoprotein metabolism in non-ketotic diabetes mellitus: effect of dietary restriction. *Diabetologia* 1982; 23: 421-425.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewen HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
- Haffner SM. Lipoprotein(a) and diabete. *Diabetes Care* 1994; 16:835-840.
- Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical review). *Diabetes Care* 1998; 21:1169-21178.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7.
- Iovine C, Vaccaro O, Gentile A, Romano G, Pisanti F, Riccardi G, Rivellese AA. Postprandial triglyceride profile in a population-based sample of type 2 diabetic patient. *Diabetologia* 2004; 47:19.
- Isomaa B, Lathi K, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Iathi k, Nissen M, Taskinen MR, Group L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683.

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2:120-126.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Olman P, D'Eden M, Withing M, Ehnholm C, Laakso M. The FIELD study investigators. 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; 366:1849-1861.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life-style intervention of metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393.
- Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59:750-755.
- Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37-45.
- Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30:144-148.
- Laasko M, Letho S, Penttila I, Pyorala K. Lipid and lipoprotein predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non insulin dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88:1421-1430.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of the Third Report of the National Education Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285:2486-2497.
- Pyorala K, Laasko M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view (Review). *Diabetes Metab Rev* 1987; 3:463-524.
- Patti L, Di Marino L, Maffettone A, Romano G, Annuzzi G, Riccardi G, Rivellese AA. Very low density lipoprotein subfractions abnormalities in IDDM patient: any affect of blood glucose control? *Diabetologia* 1995; 38:1419.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CI, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JM, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
- Sever PS, Dalhoff B, Poulter NR. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
- Sosenko JM, Breslow JL, Mittinen OS, Gabbay KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels: a prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1980; 302:650-654.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Stamler J, Vaccaro O, Necton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial research group. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-44.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia Rev* 2003; 46:733.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316:823-828.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316:823-828.
- Toumiletho J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, et al. for the Finish Diabetes Prevention study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by change in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343.