

## VZŤAH INZULÍNOVEJ REZISTENCIE A MALÝCH DENZNÝCH LIPOPROTEÍNOV S NÍZKOU HUSTOTOU K ROZVOJU ATEROSKLERÓZY PRI DIABETES MELLITUS 2. TYPU

FÁBRYOVÁ L., CAGÁŇ S.

### RELATIONSHIP OF INSULIN RESISTANCE TO SMALL DENSE, LOW DENSITY LIPOPROTEIN PARTICLES IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

Diabetes mellitus type 2 (DM type 2) is a common disease that is associated with high mortality and morbidity due to macrovascular and microvascular complications. CHD mortality and morbidity is 2–3 times higher in diabetic than in non-diabetic patients.

There are many potentially atherogenic factors in diabetes these may underlie this problems. Except major risk factors (high serum cholesterol concentration, hypertension, cigarette smoking), insulin resistance is common in DM type 2 patients. The dyslipidemic component of insulin resistance is „atherogenic lipoprotein phenotype“, its components include small LDL particles (pattern B) with higher atherogenic risk.

Several recent studies have demonstrated the preponderance of small, dense LDL in patients with DM type 2 and IR. The question of whether small, dense LDL can be explained by triglyceride levels alone or whether it is directly related to DM type 2 and insulin resistance is still the subject of debate. If serum triglycerides exceed 1,3 mmol/l, small, dense LDL increases. The practical implication is that serum triglyceride levels should be maintained as low as possible to prevent the deleterious effects of triglycerides on LDL subclass distribution and size.

There are several potential mechanisms to explain the increased atherogenicity of dense LDL (small dense LDL is more susceptible to lipid peroxidation and oxidation leading to its increased uptake by macrophages and subsequent removal by scavenger pathway, also has a lower binding affinity to LDL receptors).

Theoretical grounds postulate that the treating of diabetic dyslipoproteinemias would reduce atherosclerosis disease. However, to date, there have been no intervention studies specifically designed to test this postulate in the diabetic po-

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je v súčasnosti jedným z najrozšírenejších ochorení so zvyšujúcou sa prevalenciou na celom svete. Budúcnosť diabetika 2. typu je ohrozená aj makroangiopatickými komplikáciami. Hlavnou príčinou mortality pri DM 2. typu sú kardiovaskulárne ochorenia, najmä ischemická choroba srdca, ktorá sa u diabetikov vyskytuje 2–3-krát častejšie ako v nediabetickej populácii.

Základné rizikové faktory aterosklerózy ako hypercholesterolémia, hypertenzia, fajčenie sa zúčastňujú asi 50 % na progresii aterosklerózy. Druhú polovicu predstavuje zrejme inzulínová rezistencia (IR) so skupinou rizikových faktorov, ktoré sa s ňou pravidelne združujú a významne zvyšujú riziko vzniku a rozvoja aterosklerózy. Za dyslipidemický komponent syndrómu IR sa považuje aterogénny lipoproteínový fenotyp, ktorého súčasťou je výskyt tzv. malých denzných LDL označovaných ako fenotyp B-LDL s výrazne aterogénnym potenciálom.

Mnohé štúdie poukazujú na výskyt malých denzných LDL u pacientov s DM 2. typu a IR. Často sa diskutuje o tom, či sa ich výskyt dá vysvetliť len samým zvýšením hladín triacylglycerolov (TGL), alebo je v priamom vzťahu k DM 2. typu a IR. Zvýšenie hladín malých denzných LDL nastáva už pri zvýšení TGL nad 1,3 mmol/l. Obsah TGL v plazme a veľkosť častíc VLDL sa považujú za významný prediktor veľkosti dominantnej subfrakcie LDL. Malé častice VLDL sú substrátom pre vznik veľkých LDL, naopak veľké častice VLDL bohaté na TGL dávajú vznik malých LDL. Z týchto konštatovaní vyplýva úsilie o dosiahnutie čo najnižšej hladiny TGL, v snahe eliminovať ich efekt na zloženie a veľkosť LDL-partikul.

V literatúre sa opisuje mnoho mechanizmov, ktoré vysvetľujú podiel malých denzných LDL na rozvoji aterosklerózy a jej komplikácií pri DM 2. typu (zvýšený prienik malých častíc do steny cievy, zvýšená afinita k cievnej stene s predĺžením expozície voči voľným kyslíkovým radikálom, vznik „glykooxidatívnych“ aterogénnych produktov, znížená rezistencia voči oxidatívnej modifikácii, nižšia afinita k LDL-receptoru).

Napriek tomu, že teoretické znalosti jednoznačne podporujú nevyhnutnosť terapie diabetickej dyslipidémie, v súčasnosti neexistuje žiadna štúdia, ktorá by potvrdila hypotézu, že korekcia dyslipoproteinémie u diabetikov redukuje morbiditu

IV. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave  
IVth Intern Clinic, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava  
Address for correspondence: L. Fábryová, MD, Liščie Nivy 2, 821 08 Bratislava, Slovakia.  
Phone: +421.7.566 1390, Fax: +421.7.364 476, Internet: svkruf@svk.sas.com

pulation. Such studies the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), Collaborative Atorvastatin in Diabetes Study and Lipid in Diabetes Study are currently in progress. (Tab. 4, Fig. 2, Ref. 81.)

**Key words:** diabetes, dyslipoproteinemia, small dense LDL.

*Bratisl Lek Listy 1998; 99: 138–145*

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je v súčasnosti jedným z najrozšírejších ochorení so zvyšujúcou sa prevalenciou na celom svete (5 % obyvateľstva). Budúcnosť diabetika je ohrozená pridrúženými mikroangiopatickými komplikáciami, ako aj makroangiopatickými komplikáciami. Komplikácie diabetes mellitus ostávajú, napriek moderným pokrokom v liečbe tohto ochorenia, naďalej závažnou príčinou morbiditu i mortality. Akonáhle sa prejavujú v klinicky závažnej forme, sú len veľmi ťažko reverzibilné, a to aj pri precíznej metabolickej kontrole. Pacienti s diabetes mellitus v porovnaní s populáciou bez diabetes mellitus s podobným profilom rizikových faktorov majú zvýšené riziko koronarsklerózy a periférnej aterosklerózy. Hlavnou príčinou mortality pri DM 2. typu sú kardiovaskulárne ochorenia, najmä ischemická choroba srdca (ICHS) (Kannel, 1979; Jarrett, 1982), ktorá sa u diabetikov vyskytuje 2–3-krát častejšie ako v nediabetickej populácii.

Fakt, že hladina celkového cholesterolu v plazme predstavuje jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov ICHS, sa všeobecne akceptuje a vychádza z výsledkov rozsiahlych epidemiologických štúdií publikovaných od začiatku 70. rokov až po súčasnosť (Framinghamská štúdia, Štúdia siedmich zemí, The Multiple Risk Factor Intervention Trial — MRFIT), štúdie týkajúce sa primárnej prevencie (Cofibrat study, LRC — CPPT (1984, cholestyramínová štúdia), Helsinki Heart Trial (Gemfibrozil, 1987), West of Scotland Study (WOSCOPS, 1995) a štúdie s najpreukaznejšími výsledkami u najrizikovejších jedincov v rámci sekundárnej prevencie (Coronary Drug Project, The Scandinavian Simvastatin Survival Study — 4S).

Základné rizikové faktory aterosklerózy — hypercholesterolemia, hypertenzia a fajčenie sa zúčastňujú asi z polovice na progresii aterosklerózy. Druhú polovicu predstavuje zrejme inzulínová rezistencia (IR) so skupinou rizikových faktorov, ktoré sa s ňou pravidelne združujú a významne kumulujú riziko vzniku a rozvoja aterosklerózy (Kaplan, 1989; Fontbone, 1989; Hrnčiar, 1996).

Prvýkrát definoval inzulínovú rezistenciu už roku 1936 Himsworth, ktorý ju považoval za zníženú schopnosť inzulínu utilizovať glukózu v organizme. Asociácia medzi poruchou glukózového a tukového metabolizmu je známa už dlho, ale prvýkrát sformuloval metabolický syndróm X roku 1988 G.M. Reaven. Podľa Reavenovej hypotézy je primárnou príčinou tohto syndrómu inzulínová rezistencia a následná hyperinzulinémia, ktorá spočiatku síce kompenzuje glykémiu, ale zároveň vyvoláva v organizme zvýšenie krvného tlaku a dyslipidémiu (zvýšenie triacylglycerolov — najmä VLDL, zvýšenie hladiny neesterifikovaných mastných kyselín v sére, zníženie HDL-cholesterolu) (Reaven, 1988; DeFronzo, 1991; Taskinen, 1995; Grundy, 1997) (obr. 1).

Dnes sa k tomuto syndrómu priradujú i ďalšie nezávislé kardiovaskulárne rizikové faktory (Crepaldi, 1995): hyperurikémia, zvýšená hladina inhibítora plazminogénového aktivátora (PAI-1)

i mortalitu na ICHS. Prísľubom potvrdenia hypotézy sú práve prebiehajúce štúdie The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), Collaborative Atorvastatin in Diabetes Study a Lipid in Diabetes Study. (Tab. 4, obr. 2, lit. 81.)

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus, dyslipidémia, malé denzné LDL.

*Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 3–4, s. 138–145*

a zvýšenie koncentrácie tzv. malých denzných častíc LDL (small dense LDL, označovaných ako fenotyp B-LDL). Ide o malé častice, ktoré majú súčasne najvyššiu hustotu s výrazným aterogénym potenciálom (Reaven, 1993, 1994). Výskyt malých denzných LDL je súčasťou aterogénneho lipoproteínového fenotypu (ALP) (Austin, 1988, 1990; Nosadini, 1994), ktorý považujeme za dyslipidemický komponent syndrómu inzulínovej rezistencie. Novšie poznatky dopĺňajú ALP o akcentovanú a predĺženú postprandiálnu lipémiu a predĺžený eliminačný polčas remnantných chylomikrónov (tab. 1).

### Diabetická dyslipidémia

Dyslipidémia pri DM 2. typu je pri rutinnom laboratórnom vyšetrení charakterizovaná zvýšenými hladinami triacylglycerolov a nízkymi hladinami HDL-cholesterolu (Lewis, 1991). Tieto však nie sú izolovanými metabolickými abnormalitami, ale môžu byť u mnohých osôb dôležitým markerom iných skrytých porúch metabolizmu lipoproteínov spojených napríklad s produkciou malých denzných častíc LDL, IDL-častíc, chylomikrónových remnant, zmenených nielen kvantitatívne, ale aj kvalitatívne (Taskinen, 1992; James, 1995).

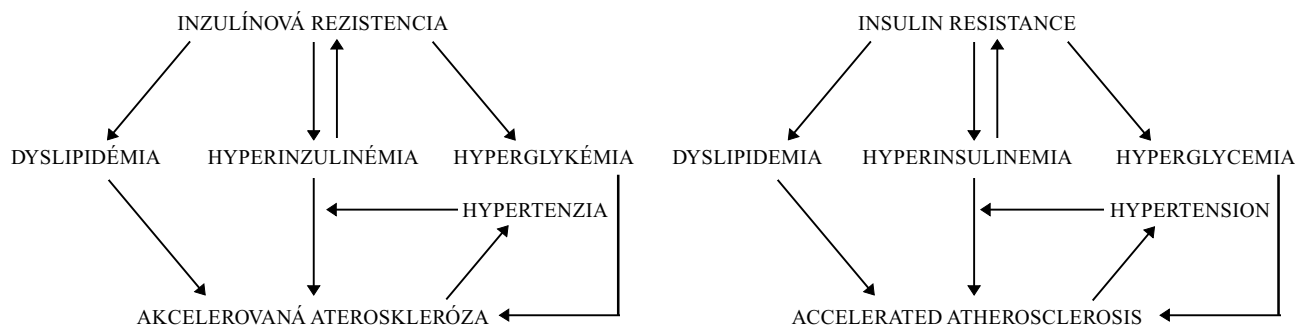
### Metabolický pôvod malých denzných LDL a HDL

Fakt, že postprandiálna perióda po mastnom jedle trvá viac ako 6 hodín, poukazuje na to, že človek je v postprandiálnej fáze väčšinu dňa. Výška postprandiálnej lipémie je v úzkom vzťahu ku koncentrácii triacylglycerolov nalačno (Cohn, 1994).

U diabetikov 2. typu nachádzame pri porovnaní s nediabetikmi postprandiálne zvýšenie voľných mastných kyselín (VMK) (Cohn, 1994). Zvýšené hladiny lipoproteínov bohatých na triacylglyceroly nalačno, pozorované u diabetikov, súvisia s hladinami apolipoproteínu B-48 (apo B-48). Štruktúra lipoproteínov postprandiálne poukazuje na abnormality produkcie v čreve i abnormality klírensu apo B-48 v pečeni u diabetikov 2. typu (Curtin, 1996).

Recentné štúdie poukazujú na to, že postprandiálna lipémia nie je dôsledkom zvýšenej syntézy chylomikrónov a tvorby ich remnantných chylomikrónov, ale zvýšenej syntézy VLDL v pečeni (Griffin, 1995; Kirchmair, 1995).

Postprandiálna lipémia sa dá vysvetliť pravdepodobnou kompetíciou medzi chylomikrónmi a cirkulujúcimi VLDL-partikulami hepatálneho pôvodu pri bežnom spôsobe metabolizovania (Karppe, 1994, 1995; Cohn, 1994; Ebenbichler, 1995). Chylomikróny sú prvoradým substrátom pre lipoproteínovú lipázu (LPL) na rozdiel od VLDL-partikul (Jeppesen, 1995). Následkom pretrvávania postprandiálnej chylomikronémie je akumulácia VLDL-partikul s hypertriacylglycerolémiou, čo umožňuje cholesterylestertransfer-



Obr. 1. Mechanizmy akcelerácie aterosklerózy inzulínovou rezistenciou (Rakugi, 1996).

Fig. 1. Possible mechanism whereby insulin resistance accelerates atherosclerosis (Rakugi, 1996).

Tab. 1. Charakteristika aterogénneho lipoproteínového profilu.

	> mierna až stredne výrazná HTG
	> znížená koncentrácia HDL
ALP	> akcentovaná a predĺžená postprandiálna lipémia
	> predĺžený eliminačný polčas remnantných CM
	> malé denzné LDL

Tab. 1. Characteristics of atherogenic lipoprotein phenotype.

	> mild or moderate hypertriglyceridemia
	> lowering of HDL cholesterol
ALP	> exaggerated postprandial lipemia
	> accumulation of chylomicron remnant particles
	> small, dense LDL

Tab. 2. Delenie triedy LDL do subfrakcií (na základe denzity a veľkosti).

Fenotyp A

LDL-I (d=1,025-1,034 g/ml); veľkosť 27,5-26,0 nm; výskyt v 18-34%  
LDL-II (d=1,034-1,044 g/ml); veľkosť 26,0-25,5 nm; výskyt v 37-55%

Fenotyp B

LDL-III (d=1,038-1,050 g/ml); veľkosť 25,5-24,2 nm; výskyt v 22-29%  
LDL-IV (d=1,048-1,065 g/ml); veľkosť 24,2-21,8 nm; výskyt v 4-7 %

Tab. 2. Dividing LDL in subfraction (on the base of density and size).

Pattern A

LDL-I (d=1,025-1,034 g/ml); size 27,5-26,0 nm; prevalence in 18-34%  
LDL-II (d=1,034-1,044 g/ml); size 26,0-25,5 nm; prevalence in 37-55%

Pattern B

LDL-III (d=1,038-1,050 g/ml); size 25,5-24,2 nm; prevalence in 22-29%  
LDL-IV (d=1,048-1,065 g/ml); size 24,2-21,8 nm; prevalence in 4-7 %

proteínu (CETP) sprostredkovať výmenu cholesterylových esterov (CE) z LDL a HDL za triacylglyceroly z partikul bohatých na TGL (prenos CE prebieha pozdĺž celej metabolickej kaskády). Pri hypertriacylglycerolemických stavoch je aktivita CETP niekoľkonásobne zvýšená. Vznikajú LDL a HDL partikuly bohaté na TGL. Sú dobrým substrátom pre hepatálnu lipázu (HL), ktorej aktivita býva spravidla u pacientov s DM 2. typu zvýšená. Účinkom hepatálnej lipázy sú triacylglyceroly masívne odhydrolyzované za vzniku fragmentu tzv. malého denzného lipoproteínu LDL a HDL (Cavallero, 1995) (obr. 2).

Súčasne štúdie poukazujú na to, že počas postprandiálnej lipémie podliehajú VLDL-partikuly nielen zmenám v ich zložení, ale zároveň sa zvyšuje efektívnosť ich interakcie s makrofágmi.

Z toho vyplýva fakt, že chylomikróny nie sú priamo aterogénne, ale výsledkom postprandiálnej lipémie je vznik aterogénneho lipoproteínového profilu (McNamara, 1992; Karpe, 1994). Tento proces je umocnený zvýšenou bazálnou produkciou VLDL (zvýšený prísun VMK, porušená inhibícia inzulínom), s ktorou sa stretávame pri DM 2. typu (Cummings, 1995).

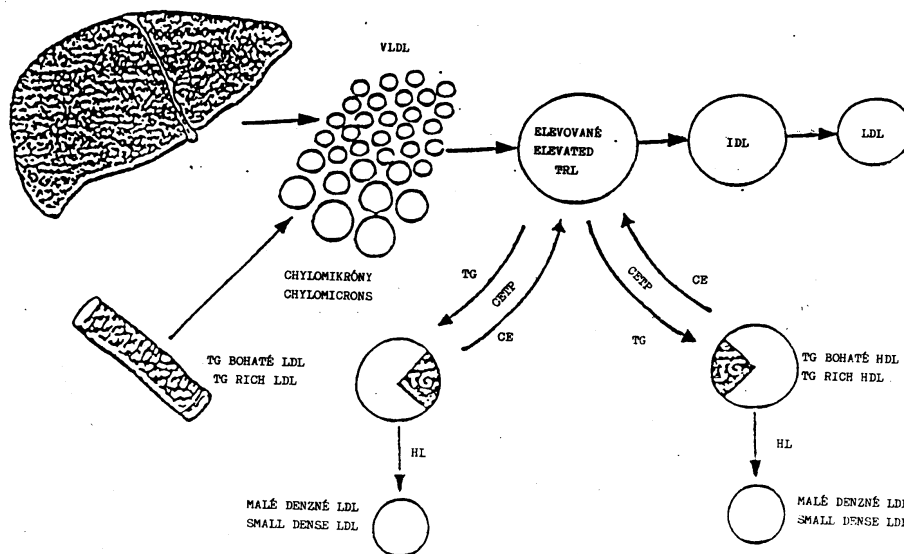
Postprandiálna lipémia vedie k zmenám v koagulačnej kaskáde, čo môže poukazovať na ďalšiu súvislosť medzi postprandiálnou lipémiou a rozvojom aterosklerózy (Karpe, 1995).

V súčasnosti však sled procesov, ako aj ďalšie faktory, ktorých dôsledkom je vznik jednotlivých subfrakcií lipoproteínov LDL, nie sú úplne objasnené.

### Malé denzné LDL a DM 2. typu

LDL-cholesterol sa mnoho rokov pokladal za pomerne homogénnu entitu, ale vývoj metód s vysokou rozlišovacou schopnosťou, vývoj gélovej elektroforézy dokázal jasnú heterogénnosť LDL-cholesterolu.

LDL predstavujú heterogénnu skupinu partikul, ktoré sa navzájom líšia denzitou, veľkosťou, chemických zložením a aterogénitou (tab. 2). Rozdielna je aj afinita subpopulácií LDL k LDL-receptoru aj k modifikovanému LDL-receptoru. Malé denzné LDL je definované ako partikula s priemerom menším ako 25,5 nm a reprezentuje hlavnú LDL-zložku fenotypu B (Austin, 1994; Krauss, 1994; Griffin, 1995).



Obr. 2. Efekt elevovaných na triacylglyceroly bohatých partíkúl na subfrakcie malých denzných LDL a HDL. TRL — partikuly bohaté na triacylglyceroly, TG — triacylglyceroly, CE — cholesterolestery, CETP — cholesterylestertransferprotein, HL — hepatálna lipáza.  
 Fig. 2. Effects of elevation of triglyceride-rich particles (TRL) on LDL and HDL subclass metabolism. TG — triglycerides, CE — cholesteryl ester, CETP — cholesteryl ester transfer protein, HL — hepatic lipase.

Tab. 3. Inicializácia intervencie pri diabetickej dyslipidémii (Taskinen, 1996).

DM 2. typu s manifestnou ICHS

- triacylglyceroly >1,7 mmol/l a
- HDL-cholesterol <1,16 mmol/l
- LDL-cholesterol >2,6 mmol/l

DM 2. typu bez manifestnej ICHS

- LDL-cholesterol >3,4 mmol/l alebo
- LDL-cholesterol/HDL cholesterol >5,0
- triacylglyceroly >2,26 mmol/l

Tab. 3. Guidelines for intervention of dyslipidaemia in DM type 2 (Taskinen, 1996).

DM type 2 with clinical CAD

- Triglycerides >1,7 mmol/l and
- HDL cholesterol <1,16 mmol/l
- LDL cholesterol >2,6 mmol/l

DM type 2 without clinical CAD

- LDL cholesterol >3,4 mmol/l or
- LDL cholesterol/HDL cholesterol >5.0
- Triglycerides >2.26 mmol/l

Mnohé štúdie poukazujú na výskyt malých denzných LDL, resp. fenotypu B u pacientov s DM 2. typu a inzulínovou rezistenciou (Feingold, 1992; Stewart, 1993). Fenotyp B veľkosti častíc LDL má približne dvakrát vyššiu prevalenciu u pacientov s DM 2. typu ako v kontrolnej skupine (Haskell, 1994). Často sa diskutuje o tom, či sa výskyt malých, denzných LDL dá vysvetliť len samým zvýšením TGL alebo je v priamom vzťahu k DM 2. typu a inzulínovej rezistencii (Lahdenperä, 1995; Lahdenperä, 1996). Mnohí autori sa prikláňajú k názoru, že malé denzné LDL sú integrálnou súčasťou syndrómu inzulínovej rezistencie. San Antonio Heart Study poukázala na významnú asociáciu fenotypu B u osôb s inzulínovou rezistenciou bez ohľadu na koncentráciu plazmatických triacylglycerolov (Haffner, 1993). Prevalencia malých denzných LDL je rizikovým faktorom pre vznik DM 2. typu (výskyt fenotypu B v priebehu 3,5 roka zvyšuje relatívne riziko vývoja poruchy glukózovej tolerancie trojnásobne) a súčasne prispieva k rozvoju ICHS u diabetikov (Austin, 1991, 1995).

Griffin a spol. (1994) postulovali, že zvýšenie hladiny malých denzných LDL nastáva už pri zvýšení TGL nad 1,3 mmol/l. Aus-

tin a spol. (1990) poukázali na zvýšený výskyt fenotypu B pri hladinách TGL približne 1,6—1,7 mmol/l. Obsah TGL v plazme a veľkosť častíc VLDL sa považujú za významný prediktor veľkosti dominantnej subfrakcie LDL. Malé častice VLDL sú substrátom vzniku veľkých LDL, naopak veľké častice VLDL bohaté na TGL majú vysokú afinitu k CETP a napomáhajú vzniku malých LDL. Koncentrácie subfrakcií LDL-I a LDL-II korelujú do prahovej hodnoty TGL 1,5 mmol/l pozitívne s TGL. Nad touto hranicou koncentrácia LDL-III vysoko pozitívne koreluje s triacylglycerolmi a naopak LDL-II má negatívnu koreláciu.

Z týchto konštatovaní vyplýva úsilie dosiahnuť čo najnižšiu hladinu TGL v snahe eliminovať ich efekt na zloženie a veľkosť LDL-partíkúl (Lahdenperä, 1996).

#### Aterogénne pôsobenie malých denzných LDL

V literatúre sa opisuje mnoho mechanizmov, ktoré vysvetľujú podiel malých denzných častíc LDL na rozvoji aterosklerózy (Reaven, 1994; Lamarche, 1997) a jej komplikácií pri DM 2. typu.

**Tab. 4. Medikamentózna liečba diabetickej dyslipidémie (modifikované podľa Taskinena, 1996).**

<i>Ak je hlavným cieľom redukcia triacylglycerolov</i>	
triacylglyceroly >1,7 mmol/l	fibráty
HDL <1,16 mmol/l	statíny
LDL >3,4 mmol/l	deriváty kys. nikotínovej acipimox
<i>Ak je hlavným cieľom redukcia LDL</i>	
LDL >4,1 mmol/l	statíny
triacylglyceroly >1,7 mmol/l a	fibráty
HDL >1,16 mmol/l	deriváty kys. nikotínovej acipimox

**Tab. 4. Drug treatment of dyslipidaemias in DM type 2 (modified by Taskinen, 1996).**

<i>Major target is to reduce triglycerides</i>	
triglycerides >1,7 mmol/l	fibrates
HDL <1,16 mmol/l	statins
LDL >3,4 mmol/l	derivates of nicotinic acid acipimox
<i>Major target is to reduce LDL</i>	
LDL >4,1 mmol/l	statins
triglycerides >1,7 mmol/l and	fibrates
HDL >1,16 mmol/l	derivates of nicotinic acid acipimox

Jeden z nich predpokladá možnosť zvýšeného prieniku malých častíc transendotelovým transportom do steny cievy. Vzhľadom na veľkosť subfrakcie LDL-III je veľmi pravdepodobné, že ich koncentrácia bude v subendotelovom priestore najvyššia.

Malé denzné častice LDL obsahujú oproti väčším subfrakciám LDL menej kyseliny sialovej, čím sa zvyšuje afinita k stene cievy s následnou sekvestráciou častíc, s predĺžením expozície voči voľným kyslíkovým radikálom (Chait, 1993; Griffin, 1995; O'Keefe, 1979; Packard, 1994).

Diabetes mellitus reprezentuje stav zvýšeného oxidačného stresu, ktorý je založený na prítomnosti zvýšenej peroxidácie lipidov a redukcii antioxidantnej rezervy. Kombinácia glykémie a peroxidácie nazývaná glykooxidácia generuje produkty, ktoré môžu byť špeciálne aterogénne (Niskanen, 1995).

Malé denzné LDL majú zníženú rezistenciu voči oxidatívnej modifikácii pôsobením VKR (Dejager, 1993; Dimitriadis, 1995). Dochádza v nich k rýchlejšej konzumpcii prirodzených antioxidantov obsiahnutých v partikule (polovičný obsah  $\alpha$ -tokoferolu). Vyšší obsah polynenasýtených mastných kyselín (PUFA) s 18 a viac uhlíkmi (subfrakcia LDL-III obsahuje najvyššiu koncentráciu kyseliny arachidónovej) zvyšuje citlivosť na účinky VKR. Mení sa molárny pomer PUFA k antioxidantom, ktorý je za normálnych pomerov približne 150:1 (De Graaf, 1993).

Trojnásobne vyšší obsah malonylaldehydu (MAD) dokresľuje charakteristiku týchto častíc (Robin, 1994).

Glykooxidáciou modifikované malé denzné LDL-partikuly majú nižšiu afinitu k LDL-receptoru. Dochádza k ich rýchlemu vstupu do makrofágov prostredníctvom acetyl-LDL-receptorov („scavengerových“ receptorov) pri vyradení spätnej regulácie prijímaného cholesterolu a podporujú vznik penových buniek (Lyons, 1992, 1993).

#### **Možnosti ovplyvnenia prevalence a veľkosti malých denzných LDL pri DM 2. typu**

Vzájomná prepojenosť sacharidového a lipidového metabolizmu neumožňuje ich oddelenú interpretáciu. To má dôsledky pre diagnostiku, ako aj pre liečbu porúch sacharidového, ako aj lipidového metabolizmu u diabetikov. Základným faktorom modulujúcim hladiny sérových lipidov pri DM 2. typu je kontrola kompenzácie diabetu. Nedostatočná kompenzácia vedie k zhoršeniu

lipidových abnormalít. Na druhej strane zlepšenie kompenzácie je spojené s poklesom VLDL-triacylglycerolov, postprandiálnej lipémie a LDL-cholesterolu a vzostupom HDL-cholesterolu. Ovplyvnenie samej glykémie však často nestačí na ovplyvnenie diabetickej dyslipidémie a iných kardiovaskulárnych faktorov súvisiacich s DM 2. typu.

Z nefarmakologických prístupov má veľký význam predovšetkým redukcia hmotnosti a pravidelná fyzická aktivita (Dreon, 1994).

U obéznych jedincov s fenotypom B došlo pri redukcii telesnej hmotnosti k malému, ale významnému zväčšeniu priemeru častíc LDL, u niektorých došlo dokonca k premene na fenotyp A (Nevin, 1994; Williams, 1989). Zmenšenie priemernej veľkosti častice LDL-fenotypu B o 0,5 nm znižuje riziko manifestácie DM 2. typu o 16 % (Austin, 1995).

Pravidelná fyzická aktivita vedie k malému, ale významnému zväčšeniu priemeru LDL-partikuly najpravdepodobnejšie mechanizmom zvýšenia aktivity LPL (urýchlenie katabolizmu chylomikrónov a VLDL, zníženie rezistencie kostrového svalstva proti pôsobeniu inzulínu). Zlepšenie telesnej zdatnosti zavedením pravidelného cvičenia ako súčasť liečebného programu u diabetikov vedie k významnému zlepšeniu profilu ich kardiovaskulárneho rizika (Lehmann, 1995).

V prípade zlyhania nefarmakologickej terapie diabetickej dyslipidémie pristupujeme k farmakologickým opatreniam, ktoré volíme prísne individuálne (Garg, 1990; Grundy, 1992). Farmakologická modulácia plazmatických koncentrácií a fyzikálno-chemických vlastností malých denzných LDL-partikul je špeciálne zaujímavá a reprezentuje nové terapeutické ciele v liečbe diabetickej dyslipidémie.

Fakt, že už hodnoty triacylglycerolov v rozpätí 1,5–1,7 mmol/l majú vzťah k výskytu malých denzných LDL a HDL a excesívnej postprandiálnej lipémii poukazuje na nevyhnutnosť ich redukcie u diabetickej pacientov na čo najnižšiu možnú mieru. Návod na inicializáciu liečby s cieľovými hodnotami je uvedený v tabuľke 3 (Taskinen, 1996).

Súčasná štúdia poukazuje na účinnosť a bezpečnosť fibrátov a statínov v liečbe diabetickej dyslipidémie (tab. 4). Ani fibráty, ani statíny nemajú vedľajší efekt na hladiny glykémie.

Fibráty sú liekom voľby pri liečbe hypertriacylglycerolémie v kombinácii s nízkymi koncentraciami HDL-cholesterolu. Fibrá-

ty okrem zníženia hladín triacylglycerolov ovplyvňujú aj postprandiálnu lipémiu a výskyt malých denzných LDL. Majú efekt na všetky abnormality diabetickej dyslipidémie (Shepherd, 1985; Simpson, 1990; Vinik, 1993; Superko, 1995; Gaw, 1997). Analýzou podskupiny 135 diabetickej pacientov zaradených do Helsinki Heart Study sa zistila 3,4 % 5-ročná incidencia kardiovaskulárnych úmrtí alebo nefatálnych infarktov myokardu v gemfibrozilovej skupine v porovnaní s 10,5 % v skupine s placebom (Koskinen, 1992). Štúdia BECAIT (Bezofibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial) podáva prvý dôkaz o tom, že bezafibrát priaznivo ovplyvňuje dyslipidémiu, znižuje plazmatický fibrinogén a spomaľuje progresiu koronárnej aterosklerózy (Ericsson, 1996).

Pravdepodobným kľúčovým momentom účinku fibrátov bude efekt na redukciiu zvýšenej hladiny CETP, ktorý sprostredkuje transfer cholesterylových esterov z HDL do VLDL-partikúl. Komplex mechanizmov vedúcich k normalizácii aterogénneho lipoproteínového fenotypu zahrňujúcich intravaskulárny metabolizmus i katabolizmus LDL-partikúl je predmetom diskusií.

Pokiaľ je hlavným cieľom zníženie LDL-cholesterolu, liekom voľby sú statíny, ktoré už v minimálnych dávkach markantne ovplyvňujú hladinu LDL-cholesterolu (Superko, 1989; Behounek, 1994; 4S Study, 1994). Výsledky analýzy podskupiny 202 diabetickej pacientov zo štúdie 4S poukazujú na zlepšenie prognózy diabetikov s ICHS liečených simvastatínom (Pyörälä, 1995, 1997). Zaujímavé bolo zistenie, že efekt liečby nezávisel od hladín celkového alebo LDL-cholesterolu. Štatisticky nevýznamne lepší efekt liečby zistili medzi diabetikmi s nižšími hodnotami HDL-cholesterolu a vyššími hodnotami triacylglycerolov, t.j. u pacientov s lipidovými abnormalitami charakteristickejšími pre DM 2. typu (Laakso, 1995). Vzhľadom na vyššie absolútne riziko rekurentných koronárnych a iných aterosklerotických príhod je absolútny klinický benefit hypolipidemickej liečby vyšší u diabetikov ako u nediabetickej pacientov.

Dôležité pozorovania sa získali z farmakologických štúdií používajúcich derivát kyseliny nikotínovej Acipimox v liečbe dyslipidémie. Jeho trojmesačné podávanie spôsobilo pokles koncentrácie triacylglycerolov a cholesterolu, vzostup HDL-cholesterolu. Nedošlo však k ovplyvneniu glukoneogenézy v pečeni, k poklesu koncentrácie VMK došlo len počas noci, kým počas dňa ich hladina stúpala (Koev, 1993; Saloranta, 1993). Uvedené štúdie však boli krátkodobé, s efektom dlhodobého podávania Acipimoxu zatiaľ nie sú skúsenosti, na čo treba prihliadať pri interpretácii týchto výsledkov. Acipimox je lepšie tolerovaný ako materská látka — kyselina nikotínová.

Perspektívnou možnosťou je kombinovaná liečba statínmi a fibrátmi, ktorá vzhľadom na odlišnosť účinku oboch liekových skupín prináša synergistický efekt. V indikovaných prípadoch kombinovaná liečba (ciprofibrát, simvastatín) efektívne redukuje triacylglyceroly, celkový a LDL-cholesterol, zväčšuje veľkosť LDL partikúl (Kontopoulos, 1996).

Aj liečba pacientov v kombinácii nízkych dávok simvastatínu s niacinom viedla k výraznej redukcii koncentrácie LDL-cholesterolu, VLDL-cholesterolu a vzostupu HDL-cholesterolu. Hoci bola táto kombinácia veľmi dobre tolerovaná, overenie jej bezpečnosti si vyžaduje dlhodobejšiu štúdiu (Stein, 1996).

Mortalita zapríčinená aterosklerózou je 3—4-násobne vyššia v diabetickej populácii, morbidita na ICHS je približne dvojnásobne vyššia. Ženy diabetičky majú podobné riziko vzniku ICHS ako muži. V súčasnosti existuje štúdia nazvaná The Diabetes At-

therosclerosis Intervention Study (DAIS) s konkrétnym cieľom zistiť, či korekcia dyslipoproteinémie pri diabetes mellitus zníži angiograficky dokumentovanú progresiu ICHS. V tomto smere je významná aj práve prebiehajúca štúdia Fenofibrate Intervention and Events Lowering in Diabetes (FIELD), ktorá by mala overiť pozitívne dôsledky poklesu hladín triacylglycerolov na mortalitu a morbiditu u diabetikov. Medzi takéto štúdie patrí i Collaborative Atorvastatin in Diabetes Study a Lipid in Diabetes Study (následná štúdia UK Prospective Diabetes Study). Pokiaľ nebudú k dispozícii výsledky štúdií, ktoré boli navrhnuté v snahe objasniť lipidovú hypotézu u osôb s DM 2. typu, budú sa odporúčenia pre liečbu dyslipoproteinémií pri diabetes mellitus zakladať na patofyziologických predstavách a na extrapolácii s dosiaľ vykonanými intervenčnými štúdiami, ktorých dôkazy sú príliš významné na to, aby sme ich mohli ignorovať (Steiner, 1995, 1996).

## Literatúra

**Austin M.A., Breslow J.L., Hennekens C.H., Buring J.E., Willet K.C., Krauss R.M.:** Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *J. Amer. med. Ass.*, 1988, č. 260, s. 1917—1921.

**Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M., Krauss R.M.:** Atherogenic lipoprotein phenotyp: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, 82, 1990, s. 495—506.

**Austin M.A.:** Plasma triglyceride and coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb.*, 1991, č. 11, s. 1—14.

**Austin M.A., Mykkanen L., Kuusisto J., Edwards K.L., Nelson C., Haffner S., Pyörälä K., Laakso M.:** Prospective study of small LDLs as a risk factor in non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation*, 92, 1995, s. 770—778.

**Austin M.A., Hokanson J.E., Brunzell J.D.:** Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevances. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1994, č. 4, s. 395—403.

**Behounek B.D., MCGovern M.E., Kassler-Taub K.B. et al.:** A multinational study of the effects of low-dose pravastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Clin. Cardiol.*, 1994, č. 17, s. 558—562.

**Cavallero E., Brites F., Delfy B., Nicolaiew N., Decosin C., De-Geitere C., Fruchart J.C., Wikinski R., Jacotot B., Castro G.:** Abnormal reverse cholesterol transport in controlled type II diabetic patients. Studies on fasting and postprandial LpA-I particles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, č. 12, s. 2130—2135.

**Cohn J.S.:** Postprandial lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1994, č. 5, s. 185—190.

**Crepaldi, G.:** Plurimetabolic syndrome or syndrome X. S. 1084. In: Woford F.P. a spol. (Eds.): *Atherosclerosis X*. Elsevier 1995.

**Cummings M.H., Watts G.F., Umpleby A.M., Hennessy T.R., Naoumova R., Slavin B.M., Thompson G.R., Sonkens P.H.:** Increased hepatic secretion of very-low density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. *Diabetologia*, 1995, č. 8, s. 959—967.

**Curtin A., Deegan P., Owens D., Collins P., Johnosn A., Tomkin G.H.:** Elevated triglyceride rich lipoproteins in diabetes. A Study of apolipoprotein B-48. *Acta Diabetol.*, 1996, č. 3, s. 205—210.

**DeFronzo R.A. et al.:** Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, č. 14, s. 173—194.

- Dejager S. et al:** Dense LDL subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia. *J. Lipid. Res.*, 1993, č. 34, s. 295–308.
- De Graaf J., Hendricks I.C.M., Demacker P.N.M., Stalenhoef A.F.H.:** Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. *Arterioscler. Thromb.*, 1993, č. 13, s. 712–719.
- Dimitriadis E., Griffin M., Owens D., Johnson A., Collins P., Tomkin G.H.:** Oxidation of low density lipoprotein in NIDDM: its relationship to fatty acid composition. *Diabetologia*, 1995, č. 11, s. 1330–1336.
- Dreon D.M., Fernstrom H., Miller B., Krauss R.M.:** Low density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *FASEB J.*, 1994, č. 8, s. 121–126.
- Ebenbichler C.F., Kirchmair R., Egger C., Patsch J.R.:** Postprandial state and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1995, č. 6, s. 286–290.
- Ericsson C.G., Hemsten A., Nilsson J., Grip L., Svane B., Faire U.:** Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*, 1996, s. 849–853.
- Feingold K.R., Grunfeld C., Pang M., Doerfler W., Krauss R.M.:** LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscl. Thromb.*, 1992, č. 12, s. 1496–1502.
- Fontbone A. et al.:** Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in patients with impaired glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia*, 1989, č. 32, s. 300–304.
- Garg A., Grundy S.M.:** Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care*, 1990, č. 13, s. 153–169.
- Gaw A.:** Effects of ciprofibrate on the LDL subfraction profile. *Ateroskleróza*, 1997, č. 1, s. 11–20.
- Griffin B.A., Freeman D.J., Tait G.W. et al.:** Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dens LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*, 1994, č. 106, s. 241–253.
- Griffin B.A.:** Low density lipoprotein heterogeneity. S. 687–703. In: *Betteridge D.J. (Ed.): Bailliére Clinical Endocrinology and Metabolism. Dyslipidemia*, 9, 1995 (London—Philadelphia—Sydney—Tokyo—Toronto, Bailliere Tindall).
- Grundy S.M., Vega G.L.:** Two different views of the relationship of hypertriglyceridemias to coronary heart disease: implication for treatment. *Arch. Intern. Med.*, 1992, č. 152, s. 28–34.
- Grundy S.M.:** Small LDL, Atherogenic Dyslipidemia and the Metabolic Syndrome. *Circulation*, 1997, č. 95, s. 1–4.
- Haffner S.L., Howard B., Stern M.:** Small dense LDL are associated with the insuline resistance syndrome in the San Antonio Heart Study. *Circulation*, 1993, s. 125 (Abstract).
- Haskell W.I., Alderman E.L., Fair J.M., Maron D.J., Mackay S.F., Superko H.R., Williams P.T., Johnstone I.M., Champagne M.A., Krauss R.M., Farquhar J.W.:** The effects of intensive multiple risk factors reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: The Stanford Coronary Risk Intervention Projects (SCRIP). *Circulation*, 89, 1994, s. 975–990.
- Hrnčiar J.:** Klinické prejavy syndrómu inzulínovej rezistencie. Hormonálne-metabolický syndróm X, syndróm 5H a ich etiopatogenéza. *Vnitřní Lék.*, 41, 1995, č. 2, s. 92–98.
- Chait A., Bray R.L., Tribble D.L., Krauss R.M.:** Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Amer. J. Med.*, 1993, č. 94, s. 350–356.
- James R.W., Pometta D.:** Lipoprotein abnormalities in diabetes. S. 1084. In: *Woodford F.P. et al. (Eds.): Atherosclerosis X. Elsevier* 1995.
- Jarrett R.J., McCartney P., Keen H.:** The Bedford Study — Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia*, 22, 1982, s. 79–84.
- Jeppesen J., Hollenbeck C.B., Zhou M.Y. et al.:** Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, č. 15, s. 320–324.
- Kannel W.B., McGee D.L.:** Diabetes and cardiovascular risk factors. The Framingham Study. *Circulation*, 59, 1979, s. 8–13.
- Kaplan N.M.:** The deadly quartet. Upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 1989, č. 149, s. 1514–1529.
- Karpe F., Steiner G., Uffelman K. et al.:** Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1994, č. 106, s. 83–97.
- Karpe F., Hamsten A.:** Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1995, č. 6, s. 123–129.
- Kirchmair R. et al.:** Postprandial lipaemia. S. 705–719. In: *Bailliére Clinical Endocrinology and Metabolism. Dyslipidemia*, 1995, č. 9.
- Koiv D. et al.:** Improvement of lipoprotein lipid composition in type-II diabetic patients with concomitant hyperlipoproteinemia by acipimox treatment. Results of multicenter trial. *Diabetes Care*, 1993, č. 16, s. 1285–1290.
- Kontopoulos V.G., Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Hatzikonstantinou H.A., Mayrouti M.C., Boudoulas H.:** Effects of simvastatin and ciprofibrate alone and in combination on lipid profile, plasma fibrinogen and low density lipoprotein particle structure and distribution in patients with familial combined hyperlipidaemia and coronary artery disease. *Coronary Artery Dis.*, 1996 č. 7, s. 843–850.
- Koskinen P., Mänttari M., Manninen V., Huttunen J.K., Heinonen O.P., Frick H.M.:** Coronary heart disease incidence in NIDDM Patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*, 1992, č. 15, s. 820–825.
- Krauss R.M.:** Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr. Opin. Lipidology*, 1994, č. 5, s. 339–349.
- Laakso M.:** Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev.*, 1995, č. 3, s. 408–422.
- Lahdenperä S., Sane T., Vuorinen-Markkola H. et al.:** LDL particle size in moderately hypertriglyceridemic subjects: relation to insulin resistance and diabetes. *Atherosclerosis*, 1995, 113, s. 227–236.
- Lahdenperä S., Szyvonne, M., Kahri J., Taskinen M.R.:** Regulation of LDL particle size distribution in NIDDM and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia*, 1996, č. 4, s. 453–461.
- Lamarche B., Tchernof A., Moorjani S., Catin B., Dagenais G.R., Lupien P.J., Despres J.P.:** Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*, 95, 1997, č. 1, s. 69–75.

- Lehmann R., Vokac A., Niedermann K., Agosti K., Spinass G.A.:** Loss of abdominal fat and improvement of cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia*, 1995, č. 38, s. 1313—1319.
- Lewis G.F., O'Meara N.M., Soltys P.A. et al.:** Fasting hypertriglyceridemia in noninsulin-dependent diabetes mellitus is an important predictor of postprandial lipid and lipoprotein abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, č. 72, s. 934—944.
- Lyons T.J.:** Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes*, 41, 1992, Suppl. 2, s. 67—73.
- Lyons T.J.:** Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Amer. J. Cardiol.*, 71, 1993, č. 6, s. 26B—31B.
- McNamara J.R., Jenner J.L., Li Z. et al.:** Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler. Thromb.*, 1992, č. 12, s. 1284—1290.
- Nevin D., Schwartz R.S., Brunzell D.:** Evidence that central obesity modulates genetic expression of low density lipoprotein subclass phenotype. *B. Diabetes*, 43, 1994, Suppl. 1, s. 35.
- Niskanen L.K., Salonen J.T., Nyssonen K. et al.:** Plasma lipids peroxidation and hyperglycaemia: a connection through hyperinsulinaemia. *Diabet. Med.*, 1995, č. 12, s. 802—808.
- Nosadini R., Manzato E., Solini A.:** Peripheral rather than hepatic insulin resistance and atherogenic lipoprotein phenotype predict cardiovascular complications in NIDDM. *Europ. J. Clin. Invest.*, 1994, č. 24, s. 258—266.
- O'Keefe J.H., Lavie C.J., McCallister B.D.:** Insights into the pathogenesis and prevention of coronary artery disease. *Mayo Clin. Proc.*, 70, 1979, s. 69—79.
- Packard C.J.:** Plasma triglycerides, LDL heterogeneity and atherogenesis. *Ther. Exp.*, 85, 1994, s. 1—6.
- Pyörälä K., Pedersen T.R., Kjekshus J.:** The effect of cholesterol lowering with simvastatin on coronary events in diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes*, 44, 1995, Suppl. 1, s. 125.
- Pyörälä 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. *Diabetes Care*, 1997, č. 4, s. 614—620.
- Raguki H., Yu H., Kamitani A., Nakomura Y., Ohishi M., Kamide K., Nakata Y., Takami S., Higaki J., Ogihara T.:** Links between hypertension and myocardial infarction. *Amer. Heart J.*, 1996, č. 132, s. 213—221.
- Reaven G.M.:** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1988, s. 1595—1607.
- Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J., Msheux P., Krauss R.M.:** Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J. Clin. Invest.*, 1993, č. 92, s. 141—146.
- Reaven G.M.:** Syndrome X: 6 years later. *J. Int. Med.*, 236, 1994, Suppl. 736, s. 13—22.
- Reaven P.D., Ferguson E., Navab M., Powell F.L.:** Susceptibility of human LDL to oxidative modification. *Arterioscler. Thromb.*, 1994, č. 24, s. 1611—1617.
- Robin R.A., Fumelli P., Galassi R. et al.:** Increased susceptibility to lipid oxidation of LDL and erythrocyte membranes from diabetic patients. *Metabolism*, 1994, s. 1470—1474.
- Saloranta C. et al.:** Metabolic consequences of sustained suppression of free fatty acids by acipimov in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1993, č. 11, s. 1559—1566.
- Simpson H.S., Williamson C.M., Olivecrona T. et al.:** Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1990, č. 85, s. 193—202.
- Shepherd J., Caslake M.J., Lorimer A.R. et al.:** Fenofibrate reduces low density lipoprotein catabolism in hypertriglyceridemic subjects. *Arteriosclerosis*, 1985, č. 5, s. 162—165.
- Stein E.A. et al.:** Efficacy and Tolerability of Low-dose Simvastatin and Niacin, Alone and in Combination, in Patients With Combined Hyperlipidemia: A Prospective Trial. *J. cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.*, 1996, č. 1, s. 107—116.
- Steiner G.:** Dyslipoproteinemias in diabetes. *Clin. Invest. Med.*, 18, 1995, s. 282—287.
- Steiner G.:** The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): A study conducted in cooperation with the World Health Organisation. *Diabetologia*, 39, 1996, č. 12, s. 1655—1661.
- Stewart M.W., Laker M.F., Dyer R.G. et al.:** Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type II diabetic patients with mild hyperlipidemia. *Arterioscler. Thromb.*, 1993, č. 13, s. 1046—1052.
- Superko H.R., Krauss R.M.:** Reduction of small, dense LDL by gemfibrozil in LDL subclass pattern B. *Circulation*, 1995, č. 92, s. 250.
- Superko H.R., Haskell W.L., DiRiccio C.D.:** HMG-CoA reductase inhibitor alters postprandial lipids when no changes in fasting values are seen. *X International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism symposium book. Amsterdam, Elsevier 1989*, s. 69.
- Tan K.C.B., Cooper M.B., Ling K.L.E. et al.:** Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis*, 1995, 113, s. 273—287.
- Taskinen M.R.:** Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*, 41, 1992, Suppl. 2, s. 12—17.
- Taskinen M.R.:** Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidology*, 1995, č. 6, s. 153—160.
- Taskinen M.R.:** Diabetic dyslipidaemia in NIDDM. *International Diabetes Monitor*, 8, 1996, č. 2, s. 1—7.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:** Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, s. 1383—1389.
- Vinik A.I., Colwell J.A.:** Effects of gemfibrozil on triglyceride levels in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1993, č. 16, s. 37—44.
- Williams P.T., Krauss R.M., Nichols A.V., Vranizan K.M., Wood P.D.S.:** Effects of exercise-induced weight loss on low-density lipoprotein subfraction in healthy men. *Arteriosclerosis*, 1989, č. 9, s. 623—632.