

Aterogenna dyslipidemia w cukrzycy typu 2

Atherogenic dyslipidaemia in type 2 diabetes

Dorota Zozulińska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Akademia Medyczna, Poznań

Streszczenie

W pracy omówiono zaburzenia gospodarki lipidowej, charakterystyczne dla nieprawidłowego metabolizmu wywołanego otyłością i insulinoopornością. Indukowana w tych warunkach dyslipidemia, szczególnie przy współistniejącej hiperglikemii, stanowi kluczowe ogniwo w etiopatogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Aterogenny profil lipidowy cechuje się obniżeniem frakcji cholesterolu HDL, wzrostem stężenia w surowicy trójglicerydów, przedłużoną poposiłkową hiperlipidemią, obecnością małych gęstych cząsteczek LDL i HDL łatwo ulegających oksydacji i glikacji. W strategii terapeutycznej uzasadnione jest więc kompleksowe leczenie niefarmakologiczne i farmakologiczne hamujące progresję istniejących zaburzeń.

Słowa kluczowe: otyłość, insulinooporność, cukrzyca, dyslipidemia

Abstract

This paper presents an opinion about disturbances of lipids characteristic of impaired metabolism induced by obesity and insulin resistance. In these conditions dyslipidaemia, especially with hyperglycaemia, plays a key role in the aetiopathogenesis of cardiovascular diseases. Atherogenic dyslipidaemia consists of a reduction in HDL cholesterol, elevations of triglycerides and apo B and arising of small and dense LDL and HDL particles modified by oxidation and glycation. The fundamental approach is weight reduction, increased physical activity and drug treatment leading to regression of these disturbances.

Key words: obesity, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidaemia

Kardiol Pol 2006; 64: 10 (supl. 6): 567–571

Epidemia otyłości i cukrzycy typu 2 przyczynia się do wzrostu zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) oraz zwiększonej umieralności z ich powodu. Związek zaburzeń metabolicznych z rozwojem miażdżycy zauważony został na początku poprzedniego stulecia. Jednak dopiero w 1988 r. Reaven wysunął koncepcję, że u podłoża otyłości, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii leży insulinooporność z kompensacyjną hiperinsulinemią [1]. Przez wiele lat trudności sprawiało ujednoczenie nomenklatury zespołu opisanego przez Reavena i jego ścisłej definicji. Od roku toczą się burzliwe dyskusje nad celowością wyodrębnienia zespołu metabolicznego (MS) jako osobnej jed-

nostki chorobowej. Niezaprzeczalny jednak jest fakt, że otyłość typu brzusznej prowadzi do rozwoju zaburzeń metabolicznych, będących kumulacją czynników ryzyka CVD. W ostatnich 20 latach powstało wiele różnych definicji MS. Łączy je kryterium hipertrójglicydemii i niskiej frakcji HDL-cholesterolu.

W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) u 5102 chorych z nowo wykrytą cukrzycą typu 2 stwierdzono znamienne niższe stężenie w surowicy frakcji HDL-cholesterolu i wyższe trójglicerydów w porównaniu z osobami bez cukrzycy [2]. Liczne badania epidemiologiczne, kliniczne i interwencyjne potwierdzają istnienie charakterystycznych dla zespołu

Adres do korespondencji:

Dorota Zozulińska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Akademia Medyczna, Szpital im. F. Raszei, ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań, tel./faks: +48 61 847 45 79, e-mail: zozula@box43.pl

metabolicznego zaburzeń gospodarki lipidowej. W badaniach: MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*), Botnia, Hoorn, 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) i Verona wyodrębniona grupa prawie 7800 osób z MS, w porównaniu z pozostałą populacją, nie różniła się wartością frakcji LDL-cholesterolu. Natomiast istotnie wyróżniał ich aterogenny profil HDL-cholesterolu i trójglicerydów (TG) [3, 4]. Insulinooporność wydaje się wpływać nie na ilość, ale na jakość cząstek LDL. Wykazano bowiem, że u osób z MS, a co więcej u otyłych z obecnością nawet pojedynczego dodatkowego czynnika ryzyka CVD, wzrasta liczba małych cząstek LDL o zwiększonej gęstości [5]. Podobnie wśród lipoprotein o dużej gęstości – przeważają tu mniejsze i gęstsze cząsteczki HDL [6]. U osób z insulinoopornością, a szczególnie u tych z dysfunkcją sekrecji insuliny, posilek prowokuje stan przedłużonej poposiłkowej hiperglikemii i hiperlipidemii [7]. To właśnie tym czynnikom przypisuje się aktualnie kluczowe znaczenie w aterogenezie.

Etiopatogeneza dyslipidemii w zespole insulinooporności

Spżywanie nadmiernych ilości pokarmu, szczególnie węglowodanów, nasila sekrecję insuliny. Będąca następstwem przekarmiania oraz zmniejszonej aktywności fizycznej otyłość wiąże się z kolei ze spadkiem wrażliwości tkanek obwodowych i wątroby na działanie insuliny. Insulinooporność wywołuje dalszą kompensacyjną i nadmierną sekrecję insuliny, prowadząc u wielu osobników do dysfunkcji komórek β wysp trzustki i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Zarówno względny (insulinooporność), jak i bezwzględny niedobór insuliny powodują zahamowanie lipogenezy, nasilenie lipolizy, a tym samym zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów we krwi [8]. Wielu autorów sugeruje, że insulinooporność odgrywa kluczową rolę w indukowaniu zaburzeń lipidowych charakterystycznych dla MS i cukrzycy typu 2 [5, 6, 9]. Hipertrójglicydemia jest następstwem zarówno zwiększonego stężenia pochodzących z pokarmu chylomikronów, jak i nadmiernej syntezy w wątrobie lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL-1) [9, 10]. Dodatkowo do powiększenia się liczby krążących trójglicerydów przyczynia się związana z insulinoopornością zmniejszona aktywność osoczowej lipazy lipoproteinowej (spowolniony katabolizm VLDL-1 i chylomikronów). W tych warunkach w cząsteczkach LDL i HDL zainicjowany zostaje mechanizm wymiany estrów cholesterolu na TG za pośrednictwem białka transportującego estry cholesterolu (CETP). Dzięki wzmożonej aktywności lipazy wątrobowej, pierwotnie wzbogacone w trójglicerydy cząsteczki LDL i HDL szybko się ich pozbywają, zmniejszając swój rozmiar i zwiększając gęstość. Małe gęste lipoproteiny łatwiej penetrują ścianę naczyniową, ulegają oksydacji i mają zmniejszone powinowactwo do receptora dla LDL. Z kolei małe gęste HDL, zubożone w Apo-AI i Apo-AII, są znacznie mniej efektywne w transporcie zwrotnym cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, podlegają szybszemu katabolizmowi i tracą protekcyjne dla śródbłonnka właściwości [11, 12].

szając swój rozmiar i zwiększając gęstość. Małe gęste lipoproteiny łatwiej penetrują ścianę naczyniową, ulegają oksydacji i mają zmniejszone powinowactwo do receptora dla LDL. Z kolei małe gęste HDL, zubożone w Apo-AI i Apo-AII, są znacznie mniej efektywne w transporcie zwrotnym cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, podlegają szybszemu katabolizmowi i tracą protekcyjne dla śródbłonnka właściwości [11, 12].

Hiperglikemia a profil lipidowy w zespole metabolicznym

W warunkach ponadfizjologicznych stężeń glukozy we krwi obserwuje się z jednej strony pogłębienie istniejących już wcześniej zaburzeń ilościowych w profilu lipidowym, z drugiej natomiast pojawiają się nowe zmiany jakościowe. Związane są one z modyfikacją lipoprotein przez procesy glikacji, oksydacji, metylacji i tyrozylacji (przyłączanie reszt tyrozynowych) [12]. Charakteryzują one – typowy dla cukrzycy, zespołu metabolicznego i miażdżycy – przewlekły stan zapalny [13]. Tłąca się reakcja zapalna powiązana jest z dysfunkcją śródbłonnka, która zapoczątkowuje patologię naczyniową. Wśród fizjologicznych mechanizmów protekcyjnych dla śródbłonnka nadrzędną rolę spełniają cząstki HDL-cholesterolu. Wykazano bowiem, że mają one silne właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe. Podobnie jak cząsteczki LDL, cząsteczki HDL cechują się heterogennością. Podklasę HDL-2 („dobre”) stanowią cząsteczki duże o mniejszej gęstości, natomiast wspomniane wcześniej małe gęste cząsteczki stanowią frakcję HDL-3- cholesterolu („złe”) [14]. Charakteryzują się one nie tylko mniejszymi rozmiarami i większą gęstością, ale także zredukowaną ilością powierzchniowych antyoksydantów (Apo-AI) [14, 15]. Pod wpływem toczonego się w ustroju procesu zapalnego „dobre” cząsteczki HDL tracą także swoje właściwości przeciwzapalne. Niekorzystną modyfikację cząsteczek HDL-cholesterolu pogłębiają procesy nieenzymatycznej glikozylacji białek [12, 15]. Opisane zmiany jakościowe cząsteczek HDL bezpośrednio i pośrednio indukowane hiperglikemią odgrywają najprawdopodobniej kluczową rolę w patologii naczyniowej u chorych na cukrzycę.

Zagrożenia związane z dyslipidemią w zespole metabolicznym

W badaniach Framingham po raz pierwszy opisano związek pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (CHD) [16]. Kolejne analizy populacji Framingham oraz liczne badania epidemiologiczne pozwoliły wyodrębnić tzw. tradycyjne czynniki ryzyka CVD, do których zaliczono palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, wysokie stężenie w surowicy frakcji LDL-cholesterolu oraz niskie

HDL-cholesterolu. Badanie UKPDS potwierdziło nie tylko istnienie klasycznych czynników ryzyka CVD w populacji chorych na cukrzycę typu 2, ale także pozwoliło dołączyć kolejny – hiperglikemię [2]. Znaczenie dyslipidemii w patogenezie CVD nie budzi wątpliwości. Stężenie w surowicy cholesterolu >200 mg/dl jest przyczyną 4,4 mln zgonów rocznie [17]. Takie wartości cholesterolu stwierdza się u 51% dorosłych Amerykanów i 58% Europejczyków z już rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca [17, 18]. Wykazano ponadto, że redukcja stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy o 10% zmniejsza umieralność z powodu CHD o 15% oraz wszystkich zgonów o 11% [19]. Cholesterol frakcji LDL stał się więc celem terapeutycznym w prewencji CHD, chociaż w żadnej z definicji zespołu metabolicznego nie jest wymieniany jako kryterium diagnostyczne. Już w latach 70. na podstawie wyników *Framingham Heart Study* wysunięto wniosek, że „niskie stężenie frakcji HDL-cholesterolu jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka CVD” [16]. Potwierdzają to liczne późniejsze badania. W UKPDS, u osób z nowo wykrytą cukrzycą typu 2, wzrost stężenia w surowicy LDL-cholesterolu o 38,61 mg/dl zwiększał ryzyko CHD o 57%. Natomiast wzrost stężenia HDL-cholesterolu o 3,86 mg/dl redukował to ryzyko o 15% [2]. Dokonując matematycznej kalkulacji, wyliczono, że jednostkowy wzrost HDL-cholesterolu przyniósł 4-krotnie większe korzyści aniżeli spadek LDL-cholesterolu. Laakso i wsp. w 10-letniej prospektywnej obserwacji 133 osób z nowo wykrytą cukrzycą typu 2 (*Kuopio Prospective Diabetes Study*) odnotowali, że ryzyko zgonu z powodu CHD zależne było od niskiej frakcji HDL, a zwłaszcza podfrakcji HDL-2 cholesterolu, oraz od wysokich stężeń we krwi TG i frakcji VLDL-1 cholesterolu [20]. W badaniu PROCAM (*PROspective CARdiovascular Münster study*) obserwowano, że wśród czynników ryzyka zawału serca dyslipidemia, a szczególnie niskie wartości HDL-cholesterolu, odgrywają zasadniczą w tym zakresie rolę [21]. Na podstawie metaanalizy wielu badań klinicznych wykazano, że spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1% zmniejsza ryzyko CHD o 1%, natomiast wzrost stężenia HDL-cholesterolu o 1% redukuje ryzyko CHD aż o 3% [19]. Na tej podstawie wytłumaczyć można wyniki badania MRFIT. W jedenastotysięcznej populacji zgonu z powodu CHD wykazywały wyraźny związek z występowaniem zespołu metabolicznego, a czynnikiem wyróżniającym badanych na tle pozostałej populacji było niskie stężenie w surowicy HDL-cholesterolu [18].

Cele terapeutyczne i leczenie dyslipidemii u osób z zespołem metabolicznym i współistniejącą cukrzycą

W wytycznych NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) z 2004 r. pod-

kreślono zasadniczą rolę obniżania frakcji LDL-cholesterolu. Co więcej, w nowelizowanych rekomendacjach cele terapeutyczne w zakresie wartości LDL-cholesterolu są coraz niższe. W grupie osób z cukrzycą zalecane wartości frakcji LDL-cholesterolu nie powinny przekraczać 100 mg/dl, a w przypadku współistniejącej choroby układu sercowo-naczyniowego – 70 mg/dl [17, 19]. W rekomendacjach towarzystw diabetologicznych panuje zgodny pogląd w zakresie profilu lipidowego jako składowej wyrównania metabolicznego cukrzycy. Amerykańskie oraz Europejskie Towarzystwa Diabetologiczne zalecają, aby u chorych na cukrzycę stężenie w surowicy cholesterolu frakcji LDL nie przekraczało 100 mg/dl. Równocześnie wartości trójglicerydów powinny być niższe od 150 mg/dl oraz HDL-cholesterolu u mężczyzn wyższe od 40 mg/dl, u kobiet zaś wyższe od 50 mg/dl [22, 23].

Przyglądając się badaniom realizowanym pod hasłem *Medycyny opartej na faktach*, w kontekście dyslipidemii i CVD zauważyć można ogromną liczbę prób klinicznych z użyciem statyn. Wśród nich jedynie znikomy odsetek wyodrębnia osoby z cukrzycą, a uzyskane w nich wyniki poddaje się analizie porównawczej z pozostałą populacją. W prewencji pierwotnej CHD badanie CARDS (*Collaborative AtoRvastatin Dabetes Study*), u chorych na cukrzycę typu 2, wykazało dużą skuteczność leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z placebo [3]. W AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) i ASCOT-LLA (*the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*) redukcja ryzyka CHD była podobna u osób z cukrzycą i bez niej [24, 25]. W badaniu HPS (*Heart Protection Study*) leczenie simwastatyną osób z cukrzycą w porównaniu z resztą populacji przyniosło istotne statystycznie większe korzyści w prewencji pierwotnej, ale równocześnie mniejsze w prewencji wtórnej CVD [26]. Z kolei wyniki badania 4S i jego kontynuacji wskazują na zdecydowaną przewagę w prewencji wtórnej CVD simwastatyny [24]. Podobnie w badaniu TNT (*Treating to New Targets*) z atorwastatyną, redukcja ryzyka kolejnego incydentu lub zgonu z powodu CHD była istotnie większa u osób z cukrzycą [27]. Próby kliniczne z zastosowaniem prowastatyny (CARE, LIPID, ALLHAT-LLT) nie wykazały przewagi stosowania statyny u chorych na cukrzycę w porównaniu z resztą populacji [3]. Różnice w uzyskanych w różnych badaniach wynikach wydają się następstwem doboru grupy badanej, liczby uczestników z cukrzycą, typu cukrzycy, jej wyrównania metabolicznego, zaawansowania aterogenezy i wielu innych czynników. W zależności od badania zmniejszenie ryzyka rozwoju i progresji CVD w przypadku stosowania statyn wynosi od 20 do 40%. U chorych na cukrzycę typu 2 wyniki te są znacznie lepsze w przypadku stosowania fibratów. W *Helsinki Heart Study* leczenie gemfibrozylem 135 chorych na cukrzycę typu 2 zmniejszało ryzyko zawału serca lub nagłej śmierci serco-

wej aż o 68% [28]. W SENDCAP (*St-Mary's Ealing Northwick park Diabetes Cardiovascular diseases Prevention study*) stosowanie bezafibratu przyniosło podobne korzyści w zakresie redukcji CHD [3]. W badaniu VA-HIT u 770 chorych na cukrzycę typu 2 zanotowano zmniejszenie ryzyka CHD i zgonu z jej powodu o 32% [29]. W próbach klinicznych z fenofibratem obserwowano mniejszą aniżeli we wcześniejszych badaniach redukcję ryzyka CVD. Było to najprawdopodobniej spowodowane przyjmowaniem statyn przez wielu chorych z grupy kontrolnej. W największej próbie klinicznej z udziałem prawie 8 tysięcy chorych na cukrzycę typu 2 również obserwowano korzyści wynikające ze stosowania fenofibratu [30]. Etiopatogeneza zaburzeń gospodarki lipidowej u osób z zespołem insulinooporności i cukrzycą typu 2 potwierdza celowość działań terapeutycznych zmierzających do podwyższenia stężenia w surowicy frakcji HDL-cholesterolu. Należy jednak pamiętać, że osiągnięcie wzrostu HDL-cholesterolu o 1% jest często znacznie trudniejsze aniżeli spadku LDL-cholesterolu o 10%. Przy odwracaniu patologii ilościowej i jakościowej cząsteczek HDL istotną rolę odgrywają działania nefarmakologiczne. Systematyczny aerobowy wysiłek fizyczny podnosi frakcję HDL-cholesterolu o 3 do 9%, rzucenie palenia papierosów do 10%, wypijanie 30 g alkoholu dziennie do 10%, a dieta wzbogacona w tłuszcze wielonienasycone do 20%. Ponadto wykazano, że redukcja masy ciała u osób z nadwagą i otyłością wpływa korzystnie na frakcję HDL-cholesterolu, zwiększając ją o 0,35 mg/dl z każdym utraconym kilogramem. W farmakoterapii ze stosowanych leków hipolipemizujących fibraty zwiększają stężenie HDL-cholesterolu o 10–25%, statyny o 2–15%, natomiast rzadziej stosowana niacyna o 20–35%. Skojarzenie statyny z niacyną lub fibratem może zwiększyć efektywność terapii [15]. Nadzieje na przyszłość budzą nowe leki ingerujące bezpośrednio w metabolizm cząsteczek HDL (inhibitor CETP – torcetrapib) czy w mechanizmy centralnej regulacji behawioralnej (selektywny antagonist receptoru dla kannabinoidowego CB1 – rimonabant).

Podkreślić jednak należy, że leczenie zaburzeń metabolicznych prowadzące do normalizacji: ciśnienia tętniczego krwi, hiperglikemii i profilu lipidów jest równoznaczne ze zmniejszeniem skutków otyłości i insulinooporności. Dla zwiększenia korzyści płynących z terapii dyslipidemii konieczne jest kompleksowe zwalczanie czynników sprawczych, m.in. poprzez propagowanie „zdrowego” stylu życia.

Piśmiennictwo

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 708–13.
3. Valensi P, Basim C, Dahan M, et al. Key facts from landmark studies. All in one diabetes and the heart. *Merck* 2004.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 2: 434–44.
5. Festa A, Williams K, Hanley AJG, et al. Nuclear magnetic resonance (NMR) lipoprotein abnormalities in prediabetic subjects in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2005; 111: 3465–72.
6. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003; 2: 453–62.
7. Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome. *Life Sciences* 2003; 19: 2395–411.
8. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 9: 398–403.
9. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
10. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 6: 733–49.
11. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 6: 1496–504.
12. Ferretti G, Bacchetti T, Negre-Salvayre A, et al. Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis* 2006; 1: 1–7.
13. van Oostrom AJHMM, van Wijk JPH, Cabezas MC. Lipaemia, inflammation and atherosclerosis: novel opportunities in the understanding and treatment of atherosclerosis. *Drugs* 2004; 64 suppl 2: 19–41.
14. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al. High-density lipoprotein function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 10: 1792–8.
15. Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005; 12: 1252–60.
16. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 2: 105–11.
17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 19: 2486–97.
18. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, et al. Metabolic syndrome; Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 2006; 1: 123–30.
19. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz NB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 8: e149–61.
20. Lakka AM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome, and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA* 2002; 21: 2709–16.
21. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–5.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006, 29 (suppl 1): S4–34.

23. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diab Dośw i Klin* 2006; supl A.
24. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 2: 136–41.
25. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. 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: 1149–58.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
27. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 14: 1425–35.
28. Tenkanen L, Mänttari M, Kovanen PT, et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006; 7: 743–8.
29. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006; 12: 1556–63.
30. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; 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: 1849–61.