Липидкорригирующие эффекты низкой дозы аторвастатина у больных сахарным диабетом типа 2 и ожирением

М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (дир. – акад. РАМН Р.Г. Оганов) МЗ РФ, Москва

К настоящему времени число страдающих сахарным диабетом (СД) в мире составляет около 150 млн человек, а к 2025 году их количество может достигнуть 300 млн человек [1]. Наличие СД типа 2 увеличивает как риск развития коронарной болезни сердца (КБС) в 2-3 раза у мужчин и в 4-5 раз у женщин [3], так и сердечно-сосудистую смертность в 3 раза относительно общей популяции [20]. Высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СД типа 2 можно объяснить частым сочетанием у больных СД основных факторов риска КБС: дислипидемии, ожирения и артериальной гипертонии.

Строгий контроль гликемии у больных СД типа 2, по данным исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), позволяет снизить на 25% риск развития микрососудистых осложнений (нефропатии, ретинопатии и нейропатии), но не влияет на макрососудистые осложнения [22]. Выраженное воздействие на развитие макрососудистых осложнений атеросклеротического генеза при СД оказывают дислипидемии, которые обычно предшествуют появлению гипергликемии. Поэтому у больных СД типа 2 следует контролировать уровни липидов крови и при диагностировании нарушений в системе липидного транспорта принимать адекватные меры к их нормализации.

Эксперты Американской диабетической ассоциации в качестве препаратов первого выбора при лечении атерогенной дислипидемии у больных СД типа 2 рекомендуют статины [3]. Это обусловлено не только липидкорригирующим действием статинов, но и их доказанным влиянием на снижение риска основных коронарных событий и общей смертности у больных диабетом [10, 12, 17]. Преимущества лечения статином тем больше, чем более выражены нарушения углеводного обмена [13]. Так, у больных КБС на фоне приема симвастатина (исследование Scandinavian Simvastatin Survival Study) риск развития случаев смерти от КБС и несмертельного инфаркта миокарда снижался по мере нарастания гликемии: от 32% при гликемии ниже 110 мг/дл до 38% при гликемии ниже 126 мг/дл и до 42% при гликемии 126 мг/дл и выше.

Большинство (почти 90%) больных СД типа 2 страдают ожирением, являющимся фактором риска и диабета, и КБС [8]. Особая опасность ожирения у больных СД типа 2 связана с преимущественным отложением жира в висцеральной области, так называемое абдоминальное ожирение (АО) [9]. Ожирение ухудшает возможности компенсации СД, отрицательно влияя как на показатели гликемии, так и на уровни липидов крови, что затрудняет достижение оптимального метаболического контроля.

Так как липиднижающая терапия – важный шаг в профилактике атеросклероза и его осложнений, представляется актуальным изучение гиполипидемической активности и других метаболических аспектов действия статинов для оптимизации лечения больных СД типа 2.

Интерес к применению при СД типа 2 одного из наиболее активных статинов – аторвастатина обусловлен его выраженным гипотриглицеридемическим действием относительно других статинов [4], а также клинической эффективностью препарата в снижении частоты повторных коронарных событий после развития острого коронарного синдрома (исследование Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study) [18]. Сахарный диабет – важный независимый предиктор неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме [11]. При этом течение острого коронарного синдрома у больных СД, имеющих достоверно большее количество ранимых атеросклеротических бляшек и внутрикоронарных тромбов, более тяжелое, чем у больных без диабета [19].

Целью исследования являлось: 1) изучение влияние синтетического ингибитора ГМГ КоА редуктазы аторвастатина (липримара, фирма Pfizer) на атерогенные нарушения в липидтранспортной системе крови больных СД типа 2; 2) исследование липидкорригирующего действия аторвастатина при сочетании СД типа 2 с АО.

Материалы и методы

В исследование были включены мужчины (n=50) с СД типа 2 в стадии компенсации с гиперлипидемией (ГЛП), а именно с уровнем общего холестерина (ХС) крови натощак 6,5 ммоль/л (250 мг/дл) и выше. Больные диабетом легкого течения находились на диетотерапии, а среднетяжелого течения принимали пероральные сахароснижающие препараты. Противопоказаниями к участию в исследовании были инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и хирургические вмешательства на сосудах в течение последних 6 мес, заболевания печени когда уровень трансаминаз в крови более чем в 2 раза превышает верхний предел нормы; уровень триглицеридов (ТГ) крови натощак более 400 мг/дл, прием любых гиполипидемических препаратов в течение последних 2 мес, СД типа 2 в стадии декомпенсации.

В течение 6 нед. больным рекомендовалось соблюдение гиполипидемической диеты с суточным потреблением общего ХС до 200 мг, общего жира менее 30% и насыщенных жиров менее 7% от общей калорийности пищевого рациона. После курса диеты больные (n=40) с уровнем общего ХС натощак 5,8 ммоль/л (225 мг/дл – 75% отрезная точка распределения общего ХС в популяции мужчин Москвы) и выше были рандомизированы в две группы (по 20 человек в каждой): I основная группа – больные, получавшие аторвастатин в дозе 10 мг/сут. в течение 2 месяцев на фоне рекомендаций по соблюдению диеты, и II контрольная группа – больные, находившиеся в течение 2 мес. только на гиполипидемической диете. Характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1.

В период исследования (исходно, через 1 и 2 месяца от начала лечения) определяли уровни липидов крови и клинико-биохимические параметры (активность АСТ, АЛТ, гамма-ГТ, КФК, щелочной фосфатазы, концентрация глюкозы и креатинина). Концентрацию общего ХС и ТГ определяли на автоанализаторе «Airone – 200» с помощью ферментативных наборов фирмы «Human», ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – на том же анализаторе после осаждения ЛП, содержащих аполипопротеин (апо) В, фосфовольфраматом натрия с хлоридом магния. Содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Friedwald. Определение концентрации апо AI и B проводилось методом иммунонефелометрии с применением антисывороток фирмы «Behring».

При каждом визите в клинику проводился физикальный осмотр больного, измерялись пульс и артериальное давление, оценивалось наличие нежелательных эффектов.

Для определения АО рассчитывалась величина отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). ОТ измерялась между пупком и нижними ребрами, ОБ – по наибольшей окружности на уровне ягодиц. Об абдоминальном типе ожирения у мужчин свидетельствовала величина ОТ/ОБ, равная 0,95 и больше.

Таблица 1

Характеристика больных СД типа 2

Показатель	Группа	
	Основная (n=20)	Контрольная (n=20)
Возраст, лет	55±2	54±2
Вес, кг	92±4	95±5
Индекс массы тела, кг/м^2	30,4±1	30,5±1
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,94±0,01	0,95±0,01
САД, мм рт.ст.	136±3	134±4
ДАД, мм рт. ст.	87±3	88±2
Инфаркт миокарда в анамнезе	5	4
Артериальная гипертония	15	13
Гиперлипидемия		
IIa типа	4	6
IIб типа	16	14
Степень тяжести СД типа 2		
Легкая	6	6
Средняя	14	14

Для оценки достоверности изменений был использован критерий Вилкоксона и непарный критерий Стьюдента. Достоверность частотных различий определялась по критерию Пирсона (χ^2). Непрерывные величины представлены в виде M±m. Различия при $p<0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты

Влияние аторвастатина на липидный спектр крови больных СД типа 2

У включенных в исследование больных СД типа 2 (n=40) гиперхолестеринемия натощак сочеталась в 75% с гипертриглицеридемией (ТГ⩾1,7 ммоль/л), а в 70% – с гипоальфахолестеринемией (ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л). Через 6 нед. гиполипидемической диеты у больных основной и контрольной групп было отмечено умеренное, но достоверное снижение уровней общего ХС (в обеих группах на 5,0%, $p<0,01$), ХС ЛПНП (на 7 и 6%, $p<0,01$) и ТГ (на 12 и 9%, $p<0,05$). Концентрация ХС ЛПВП после курса диеты не изменялась.

По сравнению с уровнями липидов, достигнутых применением диеты, у больных на фоне 2 мес. приема аторвастатина в суточной дозе 10 мг наблюдалось достоверное снижение концентраций общего ХС (на 33%), ХС ЛПНП (на 44%), ТГ (на 38%) и повышение уровня ХС ЛПВП (на 18%) (табл. 2).

Благоприятные изменения в уровнях атерогенных ЛП после лечения сопровождались снижением концентрации их главного белкового компонента апо В (на 29%). Это привело к уменьшению (на 1/3) отношения апо В/апо AI, часто называемого аполипопротеиновым индексом атерогенности сыворотки крови. До лечения величина отношения апо В/апо AI была близка к 1,0 (у 45% больных выше 1,0), а после приема аторвастатина снизилась до средней цифры 0,66 (у всех больных ниже 1,0). Содержание апо AI после приема аторвастатина не изменялось. В то же время наблюдалось достоверное увеличение (на 15%) показателя загруженности частиц ЛПВП холестерином на весовую единицу апо AI – отношение ХС ЛПВП/апо AI.

У больных контрольной группы, продолжавших диетотерапию последующие 2 мес. после рандомизации, изменений в спектре ЛП и их аполипопротеинах не произошло (см. табл. 2). Напротив, у них выявлялось достоверное снижение концентрации апо AI (на 7%), приведшее к увеличению отношения апо В/апо AI (на 13%), что, видимо, было обусловлено диетой.

Гиполипидемическая активность аторвастатина при сочетании СД типа 2 с АО

У 50% больных СД типа 2, принимавших аторвастатин, имелось АО в сочетании с повышенными уровнями артериального давления (табл. 3). У больных с АО исходно был выше аполипопротеиновый

Таблица 2

Динамика уровней липидов, липопротеидов и аполипопротеинов сыворотки крови у больных СД типа 2

Показатель	Группа					
	основная – аторвастатин в дозе 10 мг/сутки (n=20)			контрольная – диетотерапия (n=20)		
	до лечения	через 2 мес	Δ, %	до лечения	через 2 мес	Δ, %
Общий ХС, ммоль/л	6,6±0,2	4,4±0,2**	-33	6,4±0,2	6,4±0,3	-1
ТГ, ммоль/л	3,0±0,3	1,9±0,2**	-38	3,1±0,4	2,8±0,3	-11
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,3±0,2	2,4±0,2***	-44	4,1±0,2	4,2±0,3	+2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1	1,1±0,1*	+18	0,9±0,1	0,9±0,1	+3
Апо AI, мг/дл	139±6	144±5	+4	132±4	124±7 *	-7
Апо B, мг/дл	132±6	94±6***	-29	145±9	154±9	+6
Апо B/ апо AI	0,97±0,05	0,66±0,04***	-32	1,11±0,06	1,25_0,09 *	+13
ХС ЛПВП/апо AI	0,26±0,02	0,30±0,01*	+15	0,27±0,01	0,28_0,01	+4

* p< 0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001 – сравнение показателей до, и через 2 мес лечения.

индекс атерогенности – отношение апо B/апо AI (p<0,05) и ниже уровень ХС ЛПВП (p<0,05).

Анализ динамики липидных показателей после лечения аторвастатином у больных с АО и без АО (табл. 4 и рисунок) показал одинаково благоприятный эффект препарата в снижении концентрации общего ХС (соответственно, на 31 и 37%), ХС ЛПНП (на 44 и 48%), апо B (на 25 и 34%) и отношения апо B/апо AI (на 31 и 34%). В то же время у больных с АО процент снижения концентрации ТГ в сыворотке крови был достоверно меньшим, чем у больных без АО (28% против 43%).

После лечения у больных с АО уровень ХС ЛПВП и величина весового отношения ХС ЛПВП/апо AI увеличились (на 29 и 25%) и достигли значений больных без АО. Обращало внимание достоверное повышение уровня антиатерогенного апо AI (на 9%) у больных с АО на фоне приема аторвастатина.

Переносимость и безопасность аторвастатина

Переносимость терапии аторвастатином оценивалась по клиническому состоянию больных и биохимическим параметрам. По нашим данным, у больных, получавших низкую суточную дозу аторвастатина (10 мг), изменений активности ферментов гамма-ГТ, АСТ, АЛТ, КФК и содержания креатинина выявлено не было. Учитывая небольшое количество наблюдений (n=20), была проанализирована динамика этих показателей у каждого больного. Повышение активности гамма-ГТ, но не более двух верхних пределов нормы наблюдалось у 6 человек, АСТ и АЛТ – у 5, щелочной фосфатазы – у 8, КФК – у 1 было клинически бессимптомным. Нежелательных эффектов, связанных с приемом препарата, не было.

Концентрация глюкозы в крови в процессе наблюдения не изменялась: в основной группе до 9,9±1,1 и 9,5±1,0 ммоль/л, а в контрольной группе до 9,8±1,0 и 9,9±1,1 ммоль/л до и после лечения соответственно.

У больных с АО после лечения аторвастатином уровень глюкозы не изменялся (до 10,8±0,9 ммоль/л и после лечения 10,9±0,9 ммоль/л, p>0,05), а у больных без АО наблюдалось даже его снижение (с 9,6±1,1 до 8,4±0,7 ммоль/л, p<0,05), в среднем на 12% от исходного.

Таблица 3

Показатели антропометрии и уровни артериального давления у больных СД типа 2 с АО и без АО

Показатель	Больные СД типа 2		(p)
	с АО (n=10)	без АО (n=10)	
Возраст, лет	55±2	54±2	НД
Вес тела, кг	103±3	78±2	<0,001
Индекс массы тела, кг/м^2	33,1±0,9	26,6±0,4	<0,001
ОТ/ОБ, усл.ед.	0,95±0,02	0,87±0,02	<0,05
САД, мм рт.ст.	143±2	129±4	<0,05
ДАД, мм рт.ст.	93±2	81±2	<0,05

Обсуждение

У больных СД типа 2 после курса гиполипидемической диеты отмечалось умеренное снижение уровня атерогенных липидов крови (общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ). После диеты гипертриглицеридемия натощак выявлялась у 65% больных против 75% до назначения диеты. Больные с гипоальфахолестеринемией по-прежнему составляли 70%.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации липидные нарушения у больных СД типа 2 требуют такого же агрессивного лечения, как у больных КБС [3]. При этом усугубляющим фактором является низкий уровень ХС ЛПВП и высокая концентрация ТГ, увеличивающие коронарный риск, соответственно, в 4 и 2 раза [15]. Основываясь на результатах исследований по вторичной профилактике атеросклероза (4S, CARE) и рекомендациях Американской диабетической ассоциации, целью липидкорригирующей терапии у больных СД типа 2 должно быть снижение уровня ХС ЛПНП до 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и ниже, уровня ТГ ниже 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) и повышение уровня ХС ЛПВП до 1,2 ммоль/л (45 мг/дл).

Таблица 4

Динамика уровней липидов, липопротеидов и аполипопротеинов сыворотки крови у больных СД типа 2 с АО и без АО после лечения аторвастатином в суточной дозе 10 мг

Показатель	Больные СД типа 2			
	с АО (n=10)		без АО (n=10)	
	до лечения	через 2 мес	до лечения	через 2 мес
Общий ХС, ммоль/л	6,7±0,3	4,6±0,2**	6,6±0,3	4,2±0,2*
ТГ, ммоль/л	3,4±0,5	2,4±0,3*	2,9±0,3	1,7±0,2**
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,3	2,5±0,2**	4,4±0,2	2,3±0,2**
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1	1,1±0,1*	1,0±0,1	1,2±0,1*
Апо AI, мг/дл	132±6	144±5*	150±10	148±8
Апо B, мг/дл	158±12	119±6*	131±12	86±10*
Апо B/апо AI	1,20±0,08	0,83±0,09*	0,88±0,06	0,58±0,06*
ХС ЛПВП/апо AI	0,24±0,02	0,30±0,02*	0,30±0,02	0,32±0,07

* p< 0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001 – сравнение показателей до, и через 2 мес лечения.

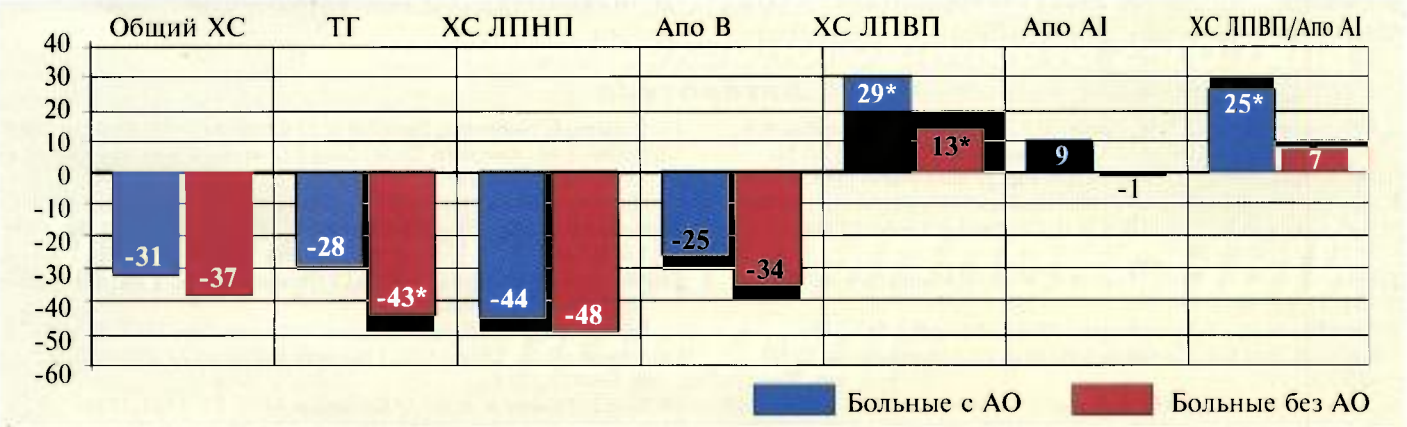
Особенностью настоящего исследования было изучение эффективности минимальной терапевтической дозы (10 мг/сут.) аторвастатина в коррекции атерогенной дислипидемии у больных СД типа 2. Аторвастатин через 2 мес. заметно снижал уровни общего ХС (на 33%), ХС ЛПНП (на 44%) и ТГ (на 38%). У пациентов с первичной гиперхолестеринемией аторвастатин в дозе 10 мг снижает уровни общего ХС на 25-29% и ХС ЛПНП на 38-40% [5]. Снижение концентрации ТГ на фоне приема аторвастатина варьирует от 17 до 46% в зависимости от их исходного уровня [4, 5, 7].

Аторвастатин уже в низкой суточной дозе (10 мг) через 2 мес. обеспечивал достижение целевого уровня ХС ЛПНП (2,6 ммоль/л и ниже) у 65% больных диабетом, а у остальных 35% уровень ХС ЛПНП находился в пределах > 2,6 и < 3,0 ммоль/л. После лечения целевой уровень ТГ (ниже 1,7 ммоль/л) был определен у 60% больных против 35% до начала терапии. Уровень ХС ЛПВП выше 1,2 ммоль/л после лечения имели 45% больных, а уровень ХС ЛПВП от 1,0 до 1,2 ммоль/л – 30% больных. Количество больных с низким уровнем ХС ЛПВП (ниже 1,0 ммоль/л) на фоне приема аторвастатина сократилось в 2 раза (с 70 до 35%).

Согласно результатам мета-анализа ангиографических контролируемых исследований для остановки прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях уровень ХС ЛПНП желательно снижать не менее чем на 40% от исходного [23]. В то же время имеются данные, что снижение уровня ХС ЛПНП на 25% и более после лечения статинами сопряжено с замедлением прогрессирования коронарного атеросклероза и достоверным снижением риска коронарных событий [21]. В нашем исследовании у больных СД типа 2 аторвастатин в низкой суточной дозе (10 мг) снижал уровень ХС ЛПНП на 20-30% – у 25% больных, на 31-40% – у 20% больных, а на 41% и выше – у 55% больных.

Благоприятное влияние аторвастатина на атерогенные липиды крови объясняют его способностью в течение длительного времени (до 20 ч) ингибировать биосинтез ХС благодаря наличию активных метаболитов [16]. Под влиянием аторвастатина на поверхности гепатоцитов увеличивается число активных рецепторов к ЛПНП, усиливается захват и ускоряется катаболизм частиц ЛПНП (скорость их катаболизма увеличивается в 2-3 раза), что приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП в крови [4].

Полагают, что заметное снижение высокого уров-



Изменение (Δ, %) уровней липидов, липопротеидов и аполипопротеинов сыворотки крови у больных СД типа 2 с АО и без АО (p<0,05) после лечения аторвастатином в суточной дозе 10 мг.
p<0,05 – сравнение изменений между больными СД типа 2 с АО и без АО.

ня ТГ после лечения аторвастатином может происходить как за счет уменьшения синтеза и секреции ЛПОНП – основных транспортеров ТГ, так и за счет увеличения скорости удаления ЛП, богатых ТГ, и их ремнантов из циркуляции через рецепторопосредованный путь [4, 5]. Такой механизм действия аторвастатина позволяет назначать его больным СД типа 2 при изолированной гиперхолестеринемии и ее сочетании с гипертриглицеридемией, играющей ключевую роль в патогенезе диабетической дислипидемии. Повышенный синтез и нарушенный катаболизм ЛП, богатых ТГ, и их ремнантов – причины выраженной гипертриглицеридемии при СД типа 2, которая при активном липопротеидлиполизе ЛП, богатых ТГ, приводит к обогащению ЛПНП триглицеридами и сопровождается повышенным образованием наиболее мелких плотных ЛПНП, обладающих наибольшей атерогенностью [6].

Влияние статинов на атерогенные ЛП, богатые ТГ, и их ремнанты было показано и в наших предыдущих работах. Так, ловастатин (в дозе 20 мг/сут) через 6 мес. снижал (на 37%) высокий уровень постпрандиальных ТГ (т.е. после жировой нагрузки) за счет увеличения скорости элиминации ЛП, богатых ТГ [2]. Правастатин (в дозе 20-40 мг/сут) вызывал снижение (на 41%) уровня постпрандиальных ТГ через 3 мес. лечения не только за счет увеличения скорости элиминации ЛП, богатых ТГ, из кровотока, но и за счет снижения скорости секреции этих ЛП в ответ на жировую нагрузку [1].

Благоприятным эффектом аторвастатина при лечении больных СД типа 2 было повышение уровня антиатерогенного ХС ЛПВП, сочетающееся с нарастанием холестеринсвязывающей способности ЛПВП (отношения ХС ЛПВП/апо AI увеличивалось).

Наличие ожирения у больных СД типа 2 не влияло на гиполипидемическую активность аторвастатина в снижении уровней общего ХС, ХС ЛПНП, апо В и отношения апо В/апо AI. Несмотря на значимый гипотриглицеридемический эффект аторвастатина, в большей степени снижение концентрации ТГ было отмечено у больных с нормальным весом. Видимо, большая выраженность триглицеридемии после лечения у больных с АО в сравнении с больными без ожирения (2,5±0,3 против 1,7±0,2 моль/л, $p<0,05$) связана с самостоятельной усугубляющей ролью висцеральной жировой ткани как источника свободных жирных кислотб поступающих в воротную вену и печень. Отмечен хороший эффект аторвастатина при АО в повышении уровней ХС ЛПВП, апо AI и отношения ХС ЛПВП/апо AI , что свидетельствовало о возрастании ХС-акцепторной и ХС-транспортной функции ЛПВП.

Интересным оказался факт снижения концентрации глюкозы в крови после лечения аторвастатином у больных СД типа 2 с нормальным весом. Это требует дальнейшего изучения с использованием большего числа наблюдений, что позволит получить ответ на вопрос: через какой механизм реализуется влияние аторвастатина на гликемию и является ли это одним из плеотропных эффектов аторвастатина?

Выводы

1. Аторвастатин – эффективный, безопасный и хорошо переносимый препарат при его назначении в дозе 10 мг/сут больным СД типа 2 для коррекции атерогенной дислипидемии.

2. Особенностью действия аторвастатина при СД типа 2 является выраженное снижение концентрации атерогенных липидов и аполипопротеинов крови (общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, апо В) и активирующее влияние на показатели системы обратного транспорта холестерина – повышение уровней ХС ЛПВП, апо AI и отношения ХС ЛПВП/апо AI.

3. Ожирение, выявляемое у больных СД типа 2, не изменяет гиполипидемическую активность аторвастатина, хотя при абдоминальном ожирении гипотриглицеридемический эффект препарата выражен в меньшей степени.

4. У больных СД типа 2 и нормальным весом тела аторвастатин оказывает умеренный гипогликемический эффект.

Литература

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Олферьев А.М., Голубев М.А., Мелькина О.Е., Жасминова В.Г. // Кардиология 2002; № 1; 27-32.
2. Перова Н.В., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. и др. // Кардиология 1993; 4: 8-10.
3. American Diabetes Association. // Diabetes Care 2000, 23 (Suppl. 1): S1-S116.
4. Bakker-Arkema R.G., Davidson M.H., Goldstein R.J. et al. // JAMA 1996; 275: 128-133.
5. Bakker-Arkema G., Best J., Fayyad R., et al. // Atherosclerosis 1997, 131: 17-23.
6. Betteridge D.J. // Atherosclerosis 1996; 124 (Suppl.): S43-S47.
7. Bertalini S., Bon B.G., Campbele L.M., et al. // Artherosclerosis 1997; 130: 191-197.
8. Chan J.M., Rimm E.B., Colditz G.A., et al. // Diabetes Care 1994, 17: 961-969.
9. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., et al. // Ann Intern Med 1995, 122: 481-486.
10. Downs J.R., Clarfield M., Weis S. et al.. // JAMA 1998, 279: 1615-1622.
11. Fara S., Azzopardi J., Agius-Muscat H. // Diab. Med.1997; 14: 209-213.
12. Goldberg R., Mellies M.J., Sacks F. et al. // Circulation 1998, 98: 2513-2519.
13. Haffner S.M., Alexander Ch.M., Cook T.G. et al. // Arch Intern Med 1999; 159: 2661-2667.
14. King H., Aubert R.E., Herman W. // Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.
15. Laakso M., Lehto S., Penttilä I., Pyörälа K. // Circulation 1993, 88: 1421-1430.
16. Naoumova R.P., Dunn S., Rallidis L., Neuwirth C., et al. // J.Lipid Res. 1997; 38: 1496-1500.
17. PyörälăK., Pedersen T.R., Kjekshus J., et al. // Diabetes Care 1995, 20: 614-620.
18. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et.al. // JAMA 2001; 285: 1711-1718.
19. Silva J., Escobar A. et al. // Circulation 1995; 92: 1731-1736.
20. Taskinen M., // Drugs 1999, 58 (Suppl. 1): 47-51.
21. Thompson G.R. // Atherosclerosis 1997; 131: 1-5.
22. UK Prospective Diabetes Study Group. // Lancet 1998; 352: 837-853.
23. Waters D.C., Craven T.E., Lesperence J. // Circulation 1993; 87: 1067-1075.