

Πρωτότυπες εργασίες

Αποτελεσματικότητα του Acirίμοx στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης σε μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη

Περίληψη

Χορηγήθηκε Acirίμοx σε 35 ασθενείς με ΣΔ τύπου II και υπερλιπιδαιμία τύπου II ή IV κατά Fredrickson, μέσης ηλικίας 58,4 (εύρος 38-69) και μέσης διάρκειας ΣΔ 11,97 έτη (εύρος 2-30). Οι ασθενείς μετά από τήρηση υπολιπιδαιμικής διαίτας επί ένα τουλάχιστον μήνα άρχιζαν να παίρνουν Acirίμοx σε δόση 500-750 mg σύμφωνα με συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Δεν περιλήφθηκαν ασθενείς με ιδιαίτερα απορρυθμιζόμενο ΣΔ. Πέντε ασθενείς διέκοψαν τη λήψη του φαρμάκου, οι δύο εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών (6%) και οι τρεις λόγω μη συμμόρφωσης. Αποτελέσματα:

Προ της αγωγής (mg/dl)	μετά τρεις μήνες	%διαφορά	p	
Χοληστερόλη	267	244	8,7	<0.001
Τριγλυκερίδια	345	226	35,0	<0.001
HDL-χοληστ.	35	43	21,5	<0.001

Το σάκχαρο αίματος και η HbA1 βελτιώθηκαν ελαφρώς. Από τους 32 ασθενείς ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν οι 10(31%): Έξαψη προσώπου επτά (22%), γαστρικό φόρτο ή πόνο έξι (19%), ναυτία δύο, υπνηλία ένας, ίλιγγο ένας και διάρροια ένας. Συμπεραίνεται ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό στην πτώση των τριγλυκεριδίων και στην αύξηση της HDL, ενδεχομένως βελτιώνει τη ρύθμιση του διαβήτη, αλλά σε σημαντικό ποσοστό οι ασθενείς παραπονούνται για έξαψη προσώπου, ή στομαχικές ενοχλήσεις κυρίως στην αρχική περίοδο της θεραπείας.

Το νικοτινικό οξύ σε φαρμακολογικές δόσεις είναι ισχυρό υπολιπιδαιμικό φάρμακο. Η υπολιπιδαιμική του δράση είναι ήδη γνωστή εδώ και τριανταπέντε χρόνια και η ωφέλεια από την χορήγησή του τεκμηριώθηκε στη γνωστή Σουηδική μελέτη Coronary Drug Project, όπου η δεκαπενταετής χορήγηση σε αρρώστους που είχαν ήδη υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου συνοδεύτηκε από ελάττωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας¹.

Η κύρια δράση του νικοτινικού οξέος μάλλον συνίσταται στην αναστολή της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα ελάττωση των κυκλοφορούντων στο αίμα Ε.Λ.Ο., ελαττωμένη προσφορά αυτών στο ήπαρ με αποτέλεσμα ελαττωμένη σύνθεση

Γ. Κούρτογλου
Σ. Μπακατσέλος
Α. Σάτσογλου
Χ. Χατζηκωνσταντίνου
Τ. Αιδάγγελος
Δ. Καραμήτσος

Διαβητολογικό Κέντρο
Β' Προπ. Παθολ. Κλινικής
Βιοχημικό εργαστήριο,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

VLDL και τριγλυκεριδίων από αυτό. Η δράση αυτή συντελείται μέσω διεγέρσης του ενζύμου φωσφοδιεστεράση, το οποίο προκαλεί διάσπαση του cAMP προς AMP και ελάττωση έτσι του ενζύμου ορμονοσευαίσθητη (ενδοκυττάρια) λιπάση. Άλλοι πιθανολογούμενοι μηχανισμοί δράσης του νικοτινικού και των παραγώγων του είναι η αναστολή εστεροποίησης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, η αναστολή παραγωγής apo-B και αύξηση παραγωγής HDL, πιθανόν λόγω αύξησης παραγωγής apo-A-I^{2,3,4}.

Η επίδραση του νικοτινικού και των παραγώγων του στις λιποπρωτεΐνες περιλαμβάνει την ελάττωση των VLDL και των χυλομικρών, την ελάττωση καταλοίπων χυλομικρών και IDL, την ελάττωση των LDL, την αύξηση της HDL (κυρίως HDL₂) και την ελάττωση της Lp(a). Η κατά μέσον όρον ποσοτική επίδραση νικοτινικού στα λιπίδια είναι: Τριγλυκερίδια, ελάττωση: 20-50%, Χοληστερόλη, ελάττωση: 15-20%, LDL-Χοληστερόλη, ελάττωση: 15-25%, HDL-Χοληστερόλη, αύξηση: 15-20%.

Το νικοτινικό οξύ χρησιμοποιείται σπάνια λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών του. Η συχνότερη από αυτές είναι η εμφάνιση αισθήματος ξηραφής, δερματικού ερυθήματος και κνησμού, λίγο μετά τη χορήγησή του, η οποία παρατηρείται σχεδόν σε όλους τους αρρώστους, η επιγαστραλγία (15-20%) και η παρόξυνση έλκους^{1,2,3}.

Ανεπιθύμητη ενέργεια του νικοτινικού οξέος στους διαβητικούς είναι και η επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου που συμβαίνει πιθανώς μέσω αύξησης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, και κάνει προβληματική τη χορήγησή του σε αρρώστους με σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη^{3,4,5}. Εξαιτίας όλων αυτών η χρήση του έχει περιορισθεί πολύ και έγινε προσπάθεια να παραχθούν βελτιωμένα παράγωγα. Το σημαντικότερο από αυτό είναι το Aciripox (Olbetam) το οποίο κυκλοφόρησε πρόσφατα και στην Ελλάδα. Οι κυριότερες διαφορές του από το νικοτινικό είναι η μακρότερη διάρκεια δράσης (ημιπερίοδος ζωής 2 ώρες), η μικρότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και η μη επιδείνωση της γλυκαιμίας. Μερικές μελέτες μάλιστα έδειξαν ελαφρά βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μετά τη χορήγησή του^{6,7}.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να μελετηθεί το φάρμακο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που εμφανίζουν υπερλιπιδαιμία καθότι οι διαφορές του Aciripox από το νικοτινικό

οξύ το καθιστούν ενδιαφέρον φάρμακο στην κλινική πράξη. Η μελέτη άρχισε πριν από την επίσημη κυκλοφορία του φαρμάκου στη χώρα μας.

Υλικό και μέθοδοι

Στη μελέτη περιελήφθησαν 35 ασθενείς με ΣΔ τύπου II και υπερλιπιδαιμία τύπου II ή IV κατά Fredrickson, 14 άνδρες και 21 γυναίκες, μέσης ηλικίας 58,4 (εύρος 38-69) και μέσης διάρκειας ΣΔ 11,97 έτη (εύρος 2-30). Οι 21 από τους ασθενείς ήταν παχύσαρκοι (υπερέβαιναν τα ανώτερα όρια του δείκτη μάζας σώματος). Από τους ασθενείς μας 20 ελάμβαναν υπογλυκαιμικά δισκία, 13 ελάμβαναν ινσουλίνη και 2 ακολουθούσαν μόνο διαιτητική αγωγή. Στο παρελθόν είχαν πάρει υπολιπιδαιμικά φάρμακα 13 ασθενείς. Δεν περιελήφθησαν στη μελέτη ασθενείς με έκδηλη απορρύθμιση του ΣΔ, νεφροπαθείς με κρεατινίνη > των 2 mg/dl και πάσχοντες από ενεργό πεπτικό έλκος.

Από τους 35 ασθενείς 30 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Τρεις ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω κακής συμμόρφωσης και δύο διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Όλοι οι ασθενείς παρικολλούθονταν στο εξωτερικό ιατρείο του Διαβητολογικού Κέντρου της Β' Προπ. Παθολ. Κλινικής και ακολουθούσαν διαιτητική αγωγή με λίπος που παρείχε λιγότερες από 35% των θερμίδων. Στους ασθενείς εδίδοντο εκ νέου διαιτητικές οδηγίες και δεν έπαιραν υπολιπιδαιμικά φάρμακα επί ένα μήνα. Ένα μήνα μετά γινόταν επανεκτίμηση και εφόσον η υπερλιπιδαιμία επέμενε άρχισε η χορήγηση του Aciripox σε δόση 250 mg δύο φορές ημερησίως μετά τα γεύματα. Ένα, δύο και τρεις μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου γινόταν επανεκτίμηση των αρρώστων και πιθανώς αύξηση της δόσης σε 750 mg ημερησίως. Η παρακολούθηση περιλάμβανε ζύγιση, καταγραφή του καρδιακού ρυθμού ανά λεπτό, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και καταγραφή των τυχόν ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εργαστηριακώς προσδιορίζονταν η γλυκόζη αίματος νηστείας, η HbA1c, η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL-χοληστερόλη, η ουρία, η κρεατινίνη, το ουρικό οξύ, η SGOT, η SGPT, η αλκαλική φωσφατάση και η γGT.

Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Wilcoxon με το στατιστικό πρόγραμμα Statview για υπολογιστή Macintosh.

Αποτελέσματα

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν επηρεάσθηκαν η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις ούτε οι δείκτες ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας του ουρικού οξέος συμπεριλαμβανομένου. Τα αποτελέσματα της επιδράσεως του φαρμάκου στο μεταβολισμό λιπιδίων και γλυκόζης φαίνονται στον πίνακα 1 και τα σχήματα 1, 2, 3, 4, 5.

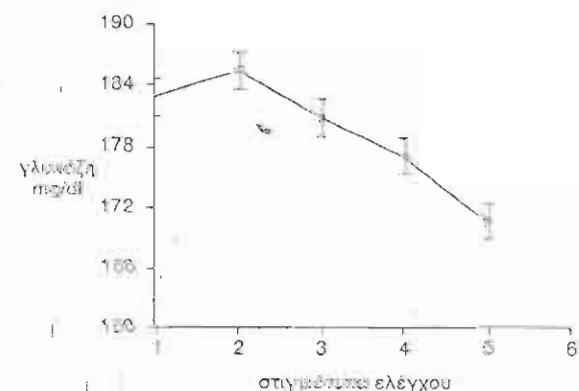
Τα τριγλυκερίδια μετά τη τρίμηνη λήψη του φαρμάκου έπεσαν κατά 35%, η ολική χοληστερόλη κατά 8,7% και η HDL χοληστερόλη ανέβηκε κατά 21,5%. Οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 0,001.

Η γλυκόζη αίματος νηστείας κατά μέσο όρο έπεσε κατά 8,8% ($p < 0,05$) ενώ η HbA1 έπεσε κατά 5,7% ($p < 0,001$).

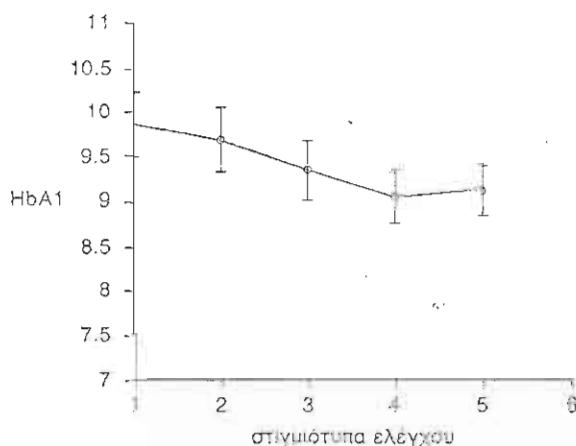
Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις αφορούν συνολικά 10 ασθενείς και φαίνονται συνολικά στον πίνακα 2.

Πίνακας 1. Τα αποτελέσματα του Aciripitax στα λιπίδια, στη γλυκόζη αίματος και στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

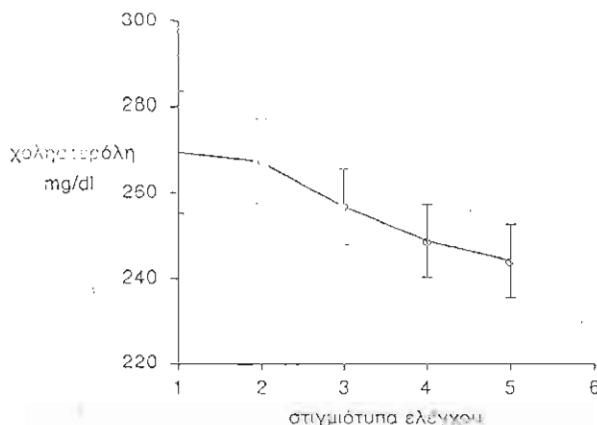
Προ της αγωγής (mg/dl)	Μετά τρεις		%	p
	μήνες	διαφορά		
Χοληστερόλη	267	244	8,7	<0,001
Τριγλυκερίδια	345	226	35,0	<0,001
HDL	35	43	21,0	<0,001
Γλυκόζη	185,4	170,6	8,8	<0,05
HbA1	9,69	9,13	5,7%	<0,001



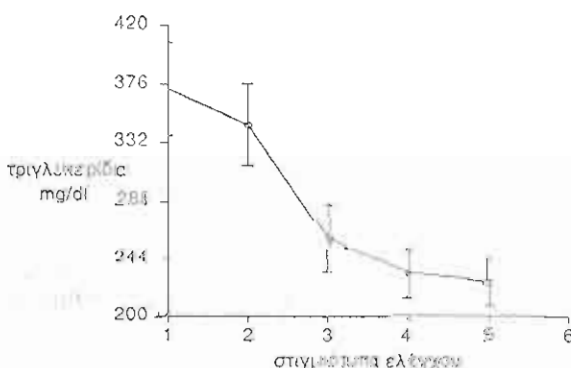
Σχ. 1. Γραφική παράσταση των μέσων τιμών γλυκόζης και το σταθερό σφάλμα τους στις ανά μήνα αμοληγίες. Η λήψη φαρμάκου συμπίπτει με το στιγμιότυπο 2. Στατιστική διαφορά των στιγμιότυπων 2 και 5 $p < 0,001$.



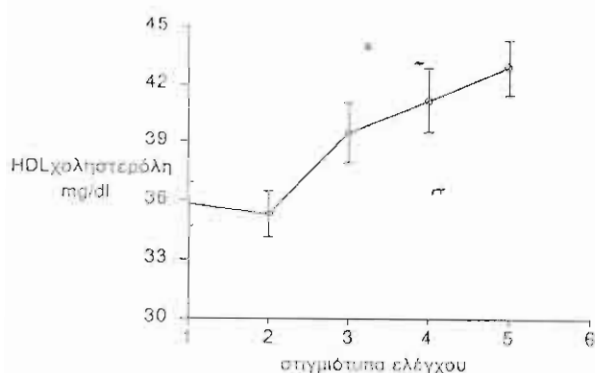
Σχ. 2. Γραφική παράσταση των μέσων τιμών HbA1 και το σταθερό σφάλμα τους στις ανά μήνα αμοληγίες. Η λήψη φαρμάκου συμπίπτει με το στιγμιότυπο 2. Στατιστική διαφορά των στιγμιότυπων 2 και 5 $p < 0,001$.



Σχ. 3. Γραφική παράσταση των μέσων τιμών χοληστερόλης και το σταθερό σφάλμα τους στις ανά μήνα αμοληγίες. Η λήψη φαρμάκου συμπίπτει με το στιγμιότυπο 2. Στατιστική διαφορά των στιγμιότυπων 2 και 5 $p < 0,001$.



Σχ. 4. Γραφική παράσταση των μέσων τιμών τριγλυκερίδιων και το σταθερό σφάλμα τους στις ανά μήνα αμοληγίες. Η λήψη φαρμάκου συμπίπτει με το στιγμιότυπο 2. Στατιστική διαφορά των στιγμιότυπων 2 και 5 $p < 0,001$.



Σχ. 5. Γραφική παράσταση των μέσων τιμών HDL χοληστερόλης και το σταθερό σφάλμα τους στις ανά μήνα αιμοληψίες. Η λήψη φαρμάκου συμπίπτει με το στιγμιότυπο 2. Στατιστική διαφορά των στιγμιότυπων 2 και 5 $p < 0,001$.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες επιδράσεις του Aciripox

Έξαψη-παροδικό ερύθημα	7 άτομα (22%)
Γαστρικός φόρτος ή πόνος	6 άτομα (19%)
Ναυτία	2 άτομα (6%)
Υπνηλία	1 άτομο (3%)
Ψίλλο	1 άτομο (3%)
Διάρροια	1 άτομο (3%)
2 ανεπιθύμητες επιδράσεις	2 άτομα
3 ανεπιθύμητες επιδράσεις	3 άτομα

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η έξαψη και το ερύθημα ιδίως του προσώπου που παρατηρήθηκαν σε 7 ασθενείς (22%). Το ερύθημα εμφανίστηκε τις πρώτες ημέρες της θεραπείας και προσδεδντικά μειώθηκε σε ένταση ούτως ώστε να είναι ανεκτό ή να μην εμφανίζεται σε αντιληπτό βαθμό στους 6 από τους 7 ασθενείς. Έξι ασθενείς (19%) παρουσίασαν γαστρικό φόρτο ή πόνο στις πρώτες μέρες της θεραπείας. Από αυτούς ένας διέκοψε τη θεραπεία τον τρίτο μήνα της αγωγής.

Συζήτηση

Η υπερλιπιδαιμία που παρουσιάζουν οι διαβητικοί ασθενείς είναι ένας από τους αθηρωγόνους παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόωμη και εκτεταμένη αθηρωμάτωση^{8,9}. Συχνή διαταραχή των λιπιδίων στους διαβητικούς είναι η αύξηση των τριγλυκεριδίων, που αν και για το γενικό πληθυσμό ο βλεπτικός τους ρόλος αμφισβητείται, ωστόσο προκειμένου για διαβητικούς η συμ-

βολή τους στην αθηρωμάτωση γίνεται δεκτή από τους περισσότερους ερευνητές^{10,11}. Επίσης οι διαβητικοί τύπου 2 συχνά εμφανίζουν ελαττωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης που είναι γενικώς παραδεκτό ότι σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ισχαιμικής καρδιοπάθειας ενώ αντίθετα τα αυξημένα επίπεδα αυτής δρουν προστατευτικά^{12,13}. Κατά συνέπεια είναι ενδιαφέρον να βρεθεί ένα φάρμακο το οποίο να ελαττώνει τα τριγλυκερίδια και να αυξάνει την HDL χοληστερόλη. Οι φιμπράτες έχουν τέτοια επίδραση αλλά η χρήση τους συνδέθηκε με αυξημένη συχνότητα χολολιθίας και εξάλλου δεν οδήγησε σε μείωση της ολικής θνητότητας. Κατά συνέπεια ένα βελτιωμένο παράγωγο του νικοτινικού οξέος κρίθηκε ενδιαφέρον γι' αυτό και το μελετήσαμε.

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι το Aciripox έχει ισχυρή υποτριγλυκεριδαμική δράση (μέση πτώση 35%) και προκαλεί σημαντική αύξηση της HDL χοληστερόλης (μέση αύξηση 21%). Η υποχοληστεριναιμική δράση του φαρμάκου ήταν σχετικά μικρότερη (μέση πτώση 8,7%).

Το ποσοστό πτώσης των τριγλυκεριδίων που παρατηρήσαμε είναι ανώλογο του αναφερόμενου στη ξένη βιβλιογραφία (25-45%)^{6,7}. Το φάρμακο έχει παρόμοια δράση και στους μη διαβητικούς^{4,15}. Παρόμοια πτώση των τριγλυκεριδίων προκαλούν και οι φιμπράτες^{1,16}.

Το ποσοστό αύξησης της HDL χοληστερόλης που παρατηρήσαμε θεωρείται αρκετά ικανοποιητικό και είναι κατά τι ψηλότερο από ότι αναφέρεται σε άλλες μελέτες. Το ποσοστό αύξησης της HDL μετά λήψη φιμπρατών είναι σαφώς μικρότερο και δεν ξεπερνάει το 15%¹⁶.

Η πτώση της ολικής χοληστερόλης (8,7%) που παρατηρήσαμε ήταν μικρότερη από ότι σε άλλες μελέτες^{6,7}. Οποιοδήποτε το Aciripox όπως και το νικοτινικό οξύ δεν θεωρείται φάρμακο πρώτης εκλογής για αρρώστους με σοβαρή και αμγή υπερχοληστερολαιμία. Εξάλλου στη μελέτη μας το φάρμακο δεν χορηγήθηκε στη μέγιστη προτεινόμενη δόση (1250 mg). Πάντως το Aciripox μπορεί να συνδυαστεί με άλλα υποχοληστεριναιμικά φάρμακα σε μικτές υπερλιπιδαιμίες.

Η επίδραση του Aciripox στο μεταβολισμό των υδατανθράκων όπως ελέγχθηκε στη μελέτη μας με τις τιμές γλυκόζης νηστείας και HbA1 φάνηκε να είναι ευνοϊκή. Ωστόσο οι διαφορές που παρατηρήσαμε - αν και στατιστικά σημαντικές - δεν είναι εύκολο να χαρακτηριστούν κλινικώς σημαντικές. Πάντως δεν παρατηρήσαμε επιδεινώση των τιμών της γλυκόζης και της HbA1 που

είναι κάτι το αναμενόμενο μετά από χορήγηση νικοτινικού οξέος. Ο μηχανισμός που πιθανολογείται για την ευνοϊκή επίδραση του Acipimox στο μεταβολισμό των υδατανθράκων είναι ο ακόλουθος. Το Acipimox και το νικοτινικό οξύ προκαλούν αναστολή της λιπόλυσης στη περιφέρεια και ελάττωση της προσφοράς λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και την ελάττωση της γλυκονογένεσης και της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Η μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων ελαττώνει την υπάρχουσα ινσουλινοαντοχή μέσω βελτίωσης της δραστηριότητας των ενζύμων της γλυκόλυσης γεγονός που αυξάνει την είσοδο της γλυκόζης στα περιφερικά κύτταρα^{17,18}. Το νικοτινικό οξύ εξαιτίας της μικρής ημιπεριόδου ζωής (30' λεπτά) εμφανίζει φαινόμενο αναδράσεως (rebound) με αποτέλεσμα τη μεγάλη αύξηση του επιπέδου των λιπαρών οξέων λίγες ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου και τελικά επιδείνωση της υπογλυκαιμίας. Το Acipimox έχει ημιπερίοδο ζωής δύο ώρες και γι' αυτό το φαινόμενο αναδράσεως δεν υπερισχύει^{19,20}. Σε οξεία χορήγηση Acipimox βρέθηκε σαφής βελτίωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων²¹. Στη χρόνια χορήγηση τα αποτελέσματα ερευνητών ξένων συγγραφέων είναι αντικρουόμενα αλλά κανείς δεν βρήκε επιδείνωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων με χορήγηση Acipimox^{6,7,21}. Πάντως δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το ότι στη μελέτη μας η βελτίωση της γλυκαιμίας μπορεί να οφείλεται και στη συχνή επανεξάτιση των ασθενών. Για οριστική εξαγωγή συμπερασμάτων στο αμφιλεγόμενο αυτό σημείο απαιτείται ειδική μελέτη με σχεδιασμό διπλού τυφλού πειράματος.

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις του φαρμάκου καιτοι όχι σοβαρές ωστόσο παρατηρήθηκαν στη μελέτη μας σε συχνότητα τέτοια που επιβάλλει την ενημέρωση των ασθενών για το ενδεχόμενο εμφάνισής τους. Ιδίως η έξαψη και το ερύθημα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 22%. Ωστόσο η ένταση των ανεπιθύμητων επιδράσεων μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και έτσι το φάρμακο ήταν συνολικά ανέκτο από το 94% των ασθενών (30 στους 32 ασθενείς).

Ανάλογα ποσοστά διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρουν και άλλοι ερευνητές (5,5-7,6%)^{6,7}.

Κανείς ασθενής μας δεν παρουσίασε αύξηση των ηπατικών ενζύμων ή του ουρικού οξέος σε αντίθεση με τα αναφερόμενα για το νικοτινικό

οξύ.

Κατά συνέπεια θεωρούμε το φάρμακο ασφαλές, αρκούτως αποτελεσματικό και ακίνδυνο που μπορεί να δοθεί στις μικτές υπερλιπιδαιμίες των διαβητικών ασθενών ιδίως όταν προεξάρχει η αύξηση των τριγλυκεριδίων.

Summary

Kourtoglou G, Bacatselos, S, Satsoglou E, Hatziconstantinou H, Didangelos T, Karamitsos D. Effectiveness of Acipimox in lipid and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients. Hellen Diabetol Chron 1992; 2: 119-124.

Acipimox, a nicotinic acid analog, was administered in 35 type II diabetic patients of mean age 58,4 years (range 38-69) and of mean duration of diabetes 11,87 years (range 2-30). The patients have started Acipimox in a dose of 500-750 mg according to a standard protocol. Two patients (6%) have stopped the drug because of side effects (erythema, gastric discomfort) and three patients were excluded because of poor compliance. Results:

	Before treatment	After three months	% difference	p
Cholesterol	267	244	8,7	<0,001
Triglycerides	345	226	35	<0,001
HDL-Cholest	35	43	21,5	<0,001

The blood glucose and the HbA1 have been slightly improved. The side effects concern 10 patients among 32 (31%) and were: Facial flushing 7 (22%), gastric discomfort 6(19%), nausea two, somnolence one, vertigo one, and diarrhoea one patient. It is concluded that Acipimox is a potent triglycerides lowering drug and also increases sufficiently the HDL cholesterol and decreases slightly the total cholesterol. The improvement in glucose metabolism during treatment needs further confirmation. The side effects were transient in most of the patients.

Βιβλιογραφία

1. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1243-1255.

2. *Hunninghake DB*. Drug treatment of dyslipoproteinemia in: Lipid disorders, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1990; 19,2: 345-360.
3. *Thompson GR*. Drug treatment of hyperlipidaemia in: A Handbook of Hyperlipidaemia, Merck and Co 1989: 177-194.
4. *Carlson LA*. A focus in nicotinic acid in: Hypertriglyceridemia of Diabetes: Management. Clinician 1990; 8,1: 27-33.
5. *Molmar GD, Berge KG, Rosevear JW, et al*. The effect of nicotinic acid in diabetes mellitus. Metabolism 1964; 13: 181-189.
6. *Laverazzi M, Milanensi G, Oggioni F, et al*. Results of a phase IV study carried out with Acipimox in Type II Diabetic Patients with concomitant hyperlipoproteinaemia. Journal of international Medical Research 1989; 17: 373-380.
7. *Muggeo M, Lavezzari M, Montoro G, Schetti G*. Long term multicenter trial with Acipimox in diabetic patients with Hyperlipoproteinaemia. Sixth international meeting of the atherosclerosis and cardiovascular diseases. Bologna Oct 27-29 1986, Abstr. p. 80.
8. *Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB*. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow up study. Diabetes 1974; 23: 105-11.
9. *Taskinen MR*. Hyperlipidemia in diabetes. In Betteridge DJ, ed Lipid and Lipoprotein disorders, Bailliere's Clin Endocrinol Metab. Philadelphia, WB Saunders 1990; 4: 743-75.
10. *West KM, Ahuja MMS, Bennet PH, et al*. The role of circulating glucose and triglycerides concentrations and their interactions with other risk factors as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. Diabetes Care 1983; 6: 361-9.
11. *Fulcher GR, Walker M, Sum Cf et al*. Triglycerides: The role in diabetes and atherosclerosis (Vienna) 1990, AFC 66.
12. *Castelli WP, Garison RJ, Wilson PWF et al*. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. JAMA 1986; 256: 2835-8.
13. *Howard RV*. Lipoprotein metabolism and diabetes mellitus. J Lipid Research 1987; 28: 613-28.
14. *Sirtori CR, Gianfranceschi G, Sirtori M, et al*. Reduced triglyceridemia and increased HDL cholesterol levels after treatment with Acipimox, a new inhibitor of lipolysis. Atherosclerosis 1981; 38: 267-71.
15. *Crepaldi G, Avogaro P, Descovich GC et al*. Plasma lipid lowering activity of Acipimox in patients with type II and type IV hyperlipoproteinaemia. Atherosclerosis 1988; 70: 115-21.
16. *Frick MH, Elo O, Haapa K, et al*. Helsinki Heart Study primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidaemia. NEJM 1987; 317: 1237-1245.
17. *Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA*. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. Lancet 1963; 1: 785-9.
18. *Reaven GM, Chang H, Hoffmann BB*. Additive hypoglycaemic effects of drugs that modify free fatty acid metabolism by different mechanisms in rats with streptozocin induced diabetes. Diabetes 1988; 37: 28-32.
19. *Walldius G, Tornvall P*. Nicotinic acid and Acipimox. Similarities and differences. Clinician 1990; 3,3: 17-20.
20. *Regal H, Lagater H, Insigler K, et al*. Effect of a single oral dose of Acipimox on glucose utilization after intravenous glucose load in obese patients. Drug Exper Clin Res 1984; 10: 621-25.
21. *Alberti KGMM*. Metabolic effects of Acipimox in NIDDM. Clinician 1990; 8,3: 13-6.