



Lipid Club Letter

OKTOBER 2005

Verantwoordelijke uitgever:
Prof. F. HELLER (C.H. Jolimont)
Redactie: Prof. J. DUCOBU (CHU Tivoli)

Driemaandelijks - Oktober 2005 Vol. 17, N° 3

I N H O U D

Dyslipidemie en diabetes	J. Ducobu (CHU Tivoli)	2
Verhoogt een infectie met heliobacter pylori het cardiovasculair risico van diabetespatiënten?	I. De Leeuw C. De Block	10

Stichtende leden van de BELGIAN LIPID CLUB

Pr E. BALASSE	(U.L.B. Bruxelles)
Pr V. BLATON	(St.-Jan, Brugge)
Pr J.C. DAUBRESSE	(Hôpital Civil, Charleroi)
Pr I. DE LEEUW	(U.A. Antwerpen)
Pr J. DUCOBU	(C.H.U. Tivoli, La Louvière)
Dr C. HERBAUT	(U.L.B. Bruxelles)
Pr P. LEFEBVRE	(Univ. de Liège)
Pr E. MULS	(K.U. Leuven)
Pr M. ROSSENEU	(R.U. Gent)
Pr R. ROTTIERS	(R.U. Gent)
Pr A. SCHEEN	(Univ. de Liège)
Pr L. VANHAELST	(V.U. Brussel)
Pr L. VAN GAAL	(U.A. Antwerpen)
Pr B. VELKENIERS	(V.U. Brussel)

Leden van het Bureau van de BELGIAN LIPID CLUB

President:	Prof. F.R. HELLER (C.H. Jolimont-Lobbes, Haine St Paul)
Past-President:	Prof. L. VAN GAAL (U.A., Antwerpen)
Vice-President:	Prof. G. DE BACKER (UZ, Gent)
Secretarissen:	Prof. B. BOLAND (UCL, Woluwé) Prof. E. MULS (KUL, Leuven)
Schatbewaarders:	Prof. Y. CARPENTIER (ULB Bruxelles) Prof. B. VELKENIERS (VUB, Brussel)

Editoriaal

Zoals we reeds hebben aangekondigd, wordt de laatste hand gelegd aan een nieuwe herziening van de terugbetalingscriteria voor vertverlagende geneesmiddelen. De terugbetaling zal gekoppeld worden aan de berekening van het cardiovasculaire risico op basis van de SCORE-tabel, aangepast aan de Belgische bevolking. In eerste instantie lijkt dit een redelijk eenvoudig vraagstuk, ware het niet dat de ministeriële instanties diabetespatiënten niet willen erkennen als patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Diabetes wordt door SCORE niet beschouwd als een risicofactor en dreigt dus in het vergeetboek te raken. We hopen dat er een aanvaardbare oplossing wordt gevonden voor de honderdduizenden Belgische diabetespatiënten.

Diabetes is blijkbaar nog steeds een actueel onderwerp, aangezien de Belgian Lipid Club hier twee artikels aan wijdt, die voornamelijk betrekking hebben op het cardiovasculaire risico: is de helicobacter pylori een cardiovasculaire risicofactor bij diabetespatiënten? De dyslipidemie van diabetespatiënten is welbekend, maar wat is de pathogenie ervan en wat is de beste behandeling?

Onze website was toe aan verandering. Hij wordt bijgewerkt en zal gedurende een korte periode niet beschikbaar zijn.

Prof. F.R. HELLER,
Voorzitter BLC

Dit nummer kwam tot stand met de medewerking van: Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Fournier Pharma, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Novartis, Sanofi-Synthelabo, Sankyo en Schering Plough.

DYSLIPIDEMIE EN DIABETES

Artikel al gepubliceerd in de *Revue Médicale de Liège* 2005; 60: 5-6: 578-585
Met goedkeuring van de hoofdredacteur, Professor A. SCHEEN (Universiteit van Luik)

Professor J. DUCOBU, CHU Tivoli

SAMENVATTING

Hart- en vaatziekten vormen de frequentste complicatie bij diabetespatiënten. Het lipidenprofiel bij patiënten met een slecht gecontroleerde type-2- of type-1-diabetes wordt gekenmerkt door hypertriglyceridemie, een lage HDL-concentratie en kleine dense LDL-partikels, die atherogener zijn.

De behandelingsstrategie stoelt op de Europese richtlijnen, die het totaalrisico van de patiënt inschatten met de SCORE-methode en die strengere streefwaarden voor de serumlipiden opleggen bij diabetespatiënten. Na aanpassing van de levenswijze, correctie van de risicofactoren en een correcte controle van de glycemie worden statines en fibraten aanbevolen. Statines zijn doeltreffend in vele situaties, maar fibraten blijken doeltreffender te zijn bij diabetespatiënten en patiënten met een metabool syndroom.

Trefwoorden

Dyslipidemie - Diabetes
Fibraten - Statines

ABSTRACT

The cardiovascular diseases are the main complications in diabetes. The lipid pattern includes high triglycerides, low HDL and small dense LDL. The treatment strategy is based upon the European Guidelines which insist on global risk evaluation and recommend more severe lipid targets for diabetics than for non diabetics. After changes of lifestyle and control of risk factors, statins or fibrates are the drugs of choice, even if fibrates have specific impact in diabetes or in metabolic syndrome.

Key words

Dyslipidemia - Diabetes
Fibrates - Statins

1° INLEIDING

Hart- en vaatziekten vormen de frequentste complicatie bij diabetespatiënten⁽¹⁾. De voor de leeftijd gecorrigeerde cardiovasculaire mortaliteit is 2-maal hoger bij mannen en 4-maal hoger bij vrouwen met diabetes. De cardiovasculaire complicaties treden vroeger op en blijken een slechtere prognose te hebben, zelfs in die mate dat dia-

betespatiënten zonder cardiovasculaire antecedenten een even hoog risico op cardiovasculaire sterfte lopen als patiënten met antecedenten van myocardinfarct.

Diabetes dient dan ook te worden beschouwd als een situatie van **secundaire preventie**.

Die vaststelling uit zich in de praktijk in het concept van de totaalaanpak van het cardiovasculaire risico waarbij diabetespatiënten meteen worden ondergebracht in de "hoogrisicogroep" en doortastender worden behandeld.

2° DYSLIPIDEMIE

- a) Het lipidenprofiel van patiënten met **type-1-diabetes** wordt grotendeels bepaald door de glycemiecontrole. De DCCT-studie (Diabetes Control and Complications Trial) heeft aangetoond dat patiënten met type-1-diabetes bij wie de glycemie goed onder controle is, hetzelfde lipidenprofiel hebben als normale personen, met uitzondering van jonge vrouwen, die vaak een hogere cholesterol en een lagere HDL vertonen⁽²⁾. Een onvoldoende glycemiecontrole daarentegen gaat gepaard met hypertriglyceridemie en bij sommige patiënten met een hoge LDL en lage HDL.
- b) De dyslipidemie bij **type-2-diabetes** bestaat uit een combinatie van atherogene componenten: hoge triglyceriden (TG), kleine dense LDL-partikels en lage HDL. Het samengaan van die 3 factoren verergert de ophoping van vetten in de arteriële wand. Die dyslipidemie moet dan ook energiek worden behandeld^(3,4).
- c) **Stoornissen van het VLDL-metabolisme**.

De verhoogde outflow van vrije vetzuren uit het viscerale vetweefsel en stoornissen van de door insuline gemedieerde opname van vrije vetzuren door de spieren leiden tot een verhoogde productie van VLDL door de lever met vooral overproductie van VLDL₁-partikels (figuur 1). De mechanismen die de assemblage van VLDL in de lever regelen, zijn complex en nog niet goed in kaart gebracht. We weten niet hoe de lever kan reguleren hoeveel triglyceriden worden opgenomen in de VLDL-partikels voor de vorming van dikke VLDL₁-partikels of kleinere VLDL₂-partikels.

Driemechanismenzoudenhetatherogenerarakter van de LDL kunnen uitleggen:

1° Bij diabetespatiënten vindt men vaak kleine dense LDL-partikels. Aangezien chylomicronen een preferentieel substraat voor het LPL zijn, zullen de VLDL-partikels langer blijven circuleren. Dat bevordert de uitwisseling van cholesterol-esters (CE), LDL en HDL, tegen triglyceriden afkomstig van de TG-rijke lipoproteïnen (TRL), via het transporteiwit CETP (cholesterol ester transfer protein) ⁽⁴⁾.

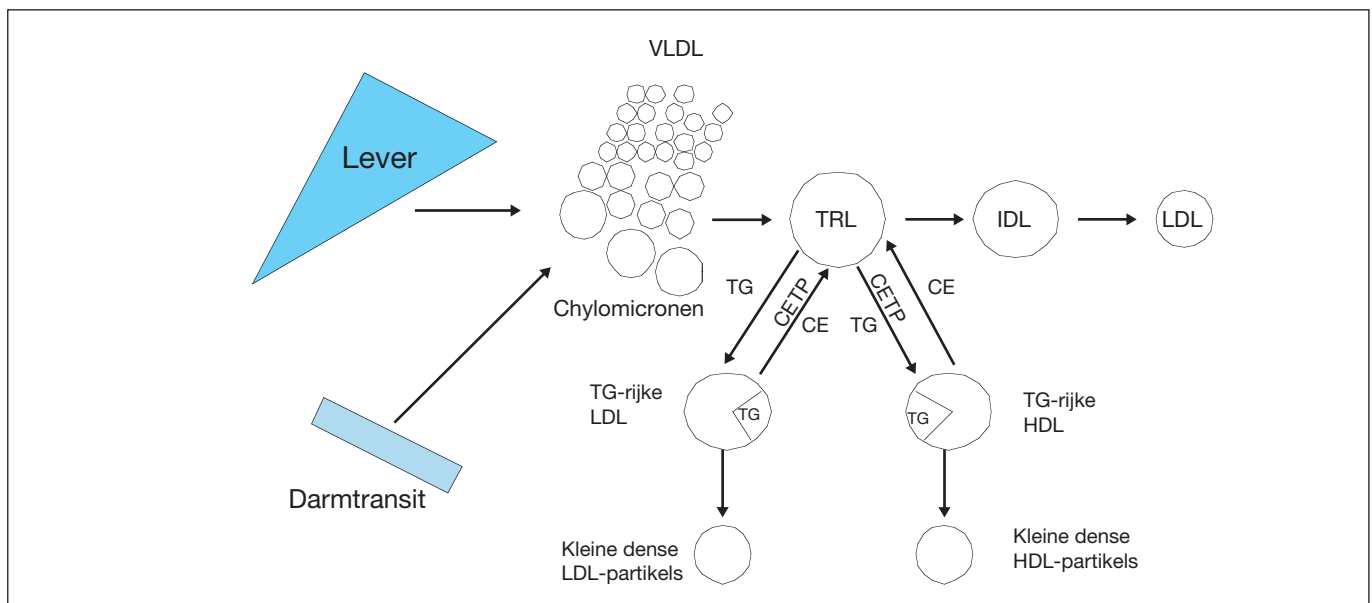
De LDL- en HDL-partikels zullen dan ook proportioneel meer triglyceriden bevatten. Daardoor zijn ze een goed substraat voor het hepatisch lipase, wat uitmond in de vorming van kleinere, densere, meer atherogene LDL-partikels (figuur 2).

e) stoornissen van het HDL-metabolisme.

HDL wordt op drie plaatsen geproduceerd: de lever, de darmen en de bloedsomloop tijdens lipolyse van VLDL en chylomicronen. De HDL-synthese in de lever en de darmen begint met de productie van apo A₁, het structurele eiwit van HDL. Apo A₁ wordt opgeladen met cholesterol via interactie met de ABCA₁-receptor op de macrofagen en wordt dan omgezet in pre-β-HDL. Die partikels worden dan door LCAT omgezet in rijpe HDL-partikels. HDL voert cholesterol terug naar de lever via 2 wegen: directe opname in de lever via de SRB₁-receptor en uitwisseling van cholesterol en TG met TG-rijke lipoproteïnen (VLDL – IDL – LDL) dankzij het transporteiwit CETP. HDL beschermt de arteriële wand door de oxidatie van LDL te verminderen en de endotheeldisfunctie te verbeteren. Bij diabetespatiënten daalt het HDL-gehalte om verschillende redenen die deels te maken hebben met de insulineresistentie:

Figuur 2

Uitwisseling tussen de triglyceriderijke lipoproteïnen (TRL = chylomicronen en VLDL) en de cholesterolrijke lipoproteïnen (LDL en HDL) door het CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) en het HP (Hepatisch lipase) wat uitmond in de vorming van kleine dense LDL-partikels.



2° Een andere afwijking die interfereert met de klaring van de LDL, is niet-enzymatische glycosylering van apoproteïne B (het belangrijkste proteïne van de LDL en de VLDL) door de verhoogde glycemie. Door glycosylering van de LDL-partikels kan apoproteïne B niet meer door de LDL-receptoren worden herkend, maar zal de LDL-cholesterol eerder worden opgenomen door macrofagen via specifieke receptoren (scavenger receptors).

3° Bij diabetes vermindert de klaring van de LDL-partikels waardoor die meer worden geoxideerd. Hyperglykemie kan oxidatieve stress veroorzaken via activatie van de polyolpathway, waardoor de glutathionafhankelijke antioxiderende activiteit afneemt.

verminderde synthese van apo A₁, afwijkingen van de functie van de ABCA₁-receptor en verminderde lipolyse met toename van de TG-rijke lipoproteïnen. Al die effecten verlagen de HDL-concentratie en verminderen dus het omgekeerde transport van cholesterol naar de lever en verhogen ook de endotheeldisfunctie doordat er minder beschermende HDL-partikels zijn.

f) Afwijkingen van lipoproteïne (a).

Vele studies hebben de afwijkingen van Lp(a) onderzocht bij diabetespatiënten ⁽⁵⁾. De resultaten zijn omstrepen. Het Lp(a)-gehalte kan verhoogd zijn bij patiënten met type-1-diabetes. Het Lp(a)-gehalte is meestal niet verhoogd bij type-2-diabetes. Sommige gegevens wijzen op een correlatie tussen microalbuminurie en het Lp(a)-gehalte zowel bij type-1-diabetes als bij type-2-diabetes.

3° METABOOL SYNDROOM

Tabel 1

Samenvatting van de afwijkingen van de serumlipiden bij type-2-diabetes

□ TG
□ VLDL ₁ > VLDL ₂
⇒ HDL
□ Kleine dichte LDL-partikels
□ OXLDL
□ Lp(a) (+/-)

(SYNDROOM X)

Sinds enkele jaren wordt de nadruk gelegd op de frequente combinatie tussen insulineresistentie en een reeks metabole afwijkingen die bij type-2-diabetes worden gezien: dyslipidemie, postprandiale lipemie, afwijkingen van de fibrinolyse (□ PAI-1), arteriële hypertensie en vooral intra-abdominale viscerale obesitas (tabel 2). Al die potentieel atherogene metabole afwijkingen vormen het metabool syndroom of syndroom X dat voor het eerst werd beschreven door Reaven⁽⁶⁾. Waarschijnlijk is dat de frequentste metabole afwijking bij de westerse bevolking.

4° GLUCOSETOXICITEIT

Naast de afwijkingen van het vetmetabolisme die bij diabetes worden gezien, zijn er nog andere mechanismen die bijdragen tot de hoge frequentie van vasculaire complicaties bij diabetes:

- a) Hyperglycemie veroorzaakt een toename van fosfokinase C met als gevolg een verminderde synthese van

Tabel 2

KLINISCHE IDENTIFICATIE VAN HET METABOOL SYNDROOM (nieuwe definitie IDF, 2005)	
Abdominale obesitas Mannen Vrouwen	Buikomtrek > 94 cm > 80 cm
<i>De diagnose wordt gesteld als de buikomtrek hoger is dan de bovenvermelde limieten + 2 van de volgende criteria:</i>	
Triglyceriden	> 150 mg/dl
HDL Mannen Vrouwen	< 40 mg/dl < 50mg/dl
Bloeddruk	> 130/85 mmHg
Glykemie	> 100 mg/dl

stikstofmonoxide (NO), een toename van de groeifactoren (VEGF en TGF β), een toename van de tromboogene factor PAI-1 en een toename van NFκB met daardoor stimulatie van de ontstekingsmediatoren en de oxidatieve stress⁽⁴⁾.

- b) Een ander belangrijk mechanisme is de verhoogde glycosylatie van eiwitten. Verscheidene chemische herschikkingen leiden tot de vorming van advanced glycosylated endproducts (AGE's). Irreversibele accumulatie van AGE's veroorzaakt allerlei vasculaire complicaties en versnelt het verouderen van de weefsels.
- c) Hyperglykemie veroorzaakt ook een overproductie van superoxides in de mitochondriën door auto-oxidatieve glycosylering.

Die mechanismen spelen mee bij het ontstaan van microangiopathische complicaties (retinopathie, polyneuropathie en nefropathie). Stoornissen van de microcirculatie zouden een verklaring kunnen vormen voor bepaalde bijzonderheden van het coronairlijden bij diabetespatiënten. De anatomische aantasting van de kransslagaders is anders dan bij patiënten zonder diabetes: distalere letsels en vaker totale occlusie van de kransslagaders, en ook is de frequentie van een "stil" infarct vrij hoog, vooral bij vrouwen.

5° CARDIOVASculaire PREVENTIE BIJ DIABETESPATIËNTEN EN EUROPESE RICHTLIJNEN

De cardiovasculaire preventie bij diabetespatiënten stoelt op het bestrijden van de andere risicofactoren, een verbetering van de glycemiecontrole en een correctie van de dyslipidemie.

De Europese richtlijnen en de richtlijnen van de Belgian Lipid Club (7,8) stellen een evaluatietabel voor waarmee het risiconiveau kan worden geraamd aan de hand van 5 parameters. De tabel is vooral nuttig in de primaire preventie. In de secundaire preventie is het immers niet noodzakelijk het cardiovasculaire risico te berekenen omdat de patiënt in ieder geval een hoog risico loopt. Het nieuwe systeem om het risico te ramen is gebaseerd op het SCORE-systeem, waarvan er een aangepaste tabel bestaat voor België. Om te ramen welk risico iemand loopt om over een periode van 10 jaar een fataal cardiovasculair accident te ontwikkelen, neemt men de tabel die overeenstemt met het geslacht, het rookgedrag en de leeftijd, en dan zoekt men de cel die het dichtst bij de systolische bloeddruk (in mmHg) en de totale cholesterol (in mg/dl) ligt.

Erbestaangeen apart tabellen voor diabetespatiënten.

De studies waarop SCORE gebaseerd is, omvatten immers niet duidelijk de diagnose van diabetes. Maar aangezien de relaties tussen de risicofactoren en hart- en vaatziekten nagenoeg parallel lopen bij diabetespatiënten en patiënten zonder diabetes, weliswaar op een hoger

niveau, kunnen de SCORE-tabellen toch bij diabetespatiënten worden gebruikt, wetende **dat het risico 2-maal hoger zal zijn bij mannen en 4-maal hoger bij vrouwen met diabetes** dan het risico dat in de tabellen staat.

Het totale cardiovasculaire risico kan hoger zijn dan wat de tabel aangeeft bij patiënten met glucose-intolerantie en een laag HDL-gehalte of hypertriglyceridemie en vooral bij patiënten met een metabool syndroom of syndroom X.

Tabel 3 onderstreept dat de streefwaarden voor de serumlipiden bij type-2-diabetespatiënten en bij type-1-diabetespatiënten met microalbuminurie strikter zijn (cholesterol < 175 mg/dl en LDL < 100 mg/dl).

Kortom, de beslissing om een diabetespatiënt al dan niet te behandelen, moet niet worden gebaseerd op het arbitraire niveau van een enkele risicofactor, maar op het totaalrisico.

6° NIET-FARMACOLOGISCHE MAATREGELEN

Voor het dieet wordt aangeraden de hoeveelheid kool-

Tabel 3
Streefwaarden voor de serumlipiden^(7,8)

<p>▲ Algemeen:</p> <ul style="list-style-type: none">Cholesterol < 190 mg/dl (5 mmol/l)LDL < 115 mg/dl (3 mmol/l) <p>▲ Diabetespatiënten (type-2-diabetes en type-1-diabetes met microalbuminurie) en patiënten met een cardiovasculaire aandoening:</p> <ul style="list-style-type: none">Totale cholesterol < 175 mg/dl (4,5 mmol/l)LDL < 100 mg/dl (2,5 mmol/l) <p>HDL en triglyceriden: geen specifieke streefwaarden, maar de volgende waarden worden aanbevolen:</p> <ul style="list-style-type: none">HDL > 40 mg/dl bij mannen (1 mmol/l) en > 46 mg/dl bij vrouwen (1,2 mmol/l)Triglyceriden < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

hydraten te verhogen tot 55% van de totale hoeveelheid calorieën en de hoeveelheid vet in de voeding te verlagen tot minder dan 30%, de hoeveelheid verzadigde vetzuren tot minder dan 10% en de hoeveelheid cholesterol tot minder dan 300 mg/d. Dat koolhydraatrijke vetarme dieet zou echter de stijging van de triglyceriden en de daling van de HDL-cholesterol die zo vaak worden gezien bij type-2-diabetes nog kunnen verergeren. Daarom is het waarschijnlijk beter te streven naar 50% koolhydraten en 35% vetten. De samenstelling van de vetzuren is minstens even belangrijk als de totale hoeveelheid: de verzadigde vetzuren (vet vlees, boter, kaas) moeten zeker worden verminderd tot minder dan 10%, maar de hoeveelheid polyonverzadigde vetzuren mag ook niet hoger zijn dan 10%. Die laatste kunnen immers de HDL-cholesterol verlagen en oxidatie van de LDL bevorderen.

Mono-onverzadigde vetzuren (oleïnezuur van olijfolie en arachideolie) daarentegen moeten minstens 12 tot 15% van de totale hoeveelheid calorieën uitmaken. Voor de koolhydraten gaat de voorkeur naar koolhydraten met een lage glycemische index. De voeding moet veel oplosbare vezels bevatten (pectine, guar, gom), maar het heeft waarschijnlijk geen zin om extra vezels toe te voegen.

De eerste stap bij de behandeling van dyslipidemie is een **optimale glycemiecontrole**.

– Bij **type-1-diabetes**: In acute situaties die gepaard gaan met een sterke hypertriglyceridemie, kan een intensieve insulinetherapie de afwijkingen snel normaliseren en zo het risico van acute pancreatitis verkleinen. Bij minder ernstige afwijkingen resulteert een aanpassing van de insulinetherapie vaak in een daling van de triglyceriden en de cholesterol

– Bij **type-2-diabetes**: Als een dieet niet volstaat voor een adequate glycemiecontrole, dan zijn orale antidiabetica noodzakelijk (sulfonylureumderivaat en/of biguanide). Metformine verbetert de gevoeligheid voor insuline en heeft een gunstige invloed op de serumlipiden bij zwaarlijvige type-2-diabetespatiënten. Bovendien heeft het starten met insuline tal van gunstige effecten op het vetmetabolisme bij die patiënten, hoewel het anderzijds gewichtstoename in de hand kan werken.

Als de lipiden ondanks die maatregelen na 3 tot 6 maanden verhoogd blijven, **is een behandeling met een lipidenverlagend middel noodzakelijk**^(8,9).

7° LIPIDENVERLAGENDE BEHANDELING

1. EBM

In vele studies die het effect van statines en fibraten hebben onderzocht, werden ook diabetespatiënten opgenomen (tabel 4)⁽¹⁰⁾.

a) Statines:

In de **CARE-studie**⁽¹¹⁾ en de **LIPID-studie** verlaagde pravastatine de coronaire mortaliteit sterk (respectievelijk – 22% en – 27%) bij patiënten zonder diabetes, maar bij diabetespatiënten daalde de mortaliteit slechts met 3% (tabel 5).

In de **4S-studie**⁽¹²⁾ en de **HPS-studie**⁽¹³⁾ was er geen significant verschil in daling van de coronaire mortaliteit tussen patiënten met of zonder diabetes (– 42% versus – 35% en – 16% versus – 19%).

De CARDS-studie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) werd onlangs gepubliceerd⁽¹⁴⁾. Die studie werd uitgevoerd bij type-2-diabetespatiënten zonder cardiovasculaire antecedenten. Atorvastatine 10 mg/d verlaagde de incidentie van cardiovasculaire accidenten (infarct, revascularisatie-ingrepen, cerebrovasculair accident) met 37% (p=0,001). Die belangrijke resultaten werden behaald ongeacht de initiële LDL-spiegel.

b) Fibraten:

Tabel 4

Inventaris van de studies met statines en fibraten en aantal diabetespatiënten⁽¹⁰⁾

Studie	Datum	Geneesmiddelen	Deelnemers	Diabetes	
				(n)	(%)
Statines					
4S	1994	Simvastatine	4444	483	10.9
WOSCOPS	1995	Pravastatine	6595	76	1.2
CARE	1996	Pravastatine	4159	586	14.1
LIPID	1998	Pravastatine	9014	782	8.7
AFCAPS	1998	Lovastatine	6505	239	3.7
HPS	2002	Simvastatine	20536	5963	29.0
PROSPER	2002	Pravastatine	5804	623	10.7
ALLHAT	2002	Pravastatine	10357	3635	35.1
ASCOT	2003	Atorvastatine	10305	2532	24.6
CARDS	2004	Atorvastatine	2388	2388	100.0
Fibraten					
Helsinki	1987	Gemfibrozil	4081	135	3.3
VA-HIT	1999	Gemfibrozil	2531	769	30.4
BIP	2000	Bezafibrate	3090	309	10.0

Tabel 5

Verlaging van de coronaire mortaliteit met vetverlagende middelen bij patiënten met en zonder diabetes⁽¹⁰⁾

Studie	Bestaan van diabetes	Verskil behandeling/ placebo (%)
CARE	Neen	-22
	Ja	-3
LIPID	Neen	-27
	Ja	-3
4S	Neen	-43
	Ja	-29
HPS	Neen	-16
	Ja	-19
CARDS	Ja	-37
VA-HIT	Neen	-1
	Ja	-32

In de **VA-HIT-studie**⁽¹⁵⁾, die voor 30% bestond uit diabetespatiënten, verlaagde gemfibrozil significant de incidentie van het samengestelde eindpunt van myocardinfarct, coronaire mortaliteit of myocardinfarct of CVA bij diabetespatiënten (-39%, p=0,01) (15). Maar bij patiënten zonder diabetes verlaagde gemfibrozil de cardiovasculaire mortaliteit niet (-1%) (tabel 5).

In de **VA-HIT-studie** was de incidentie van cardiovasculaire evenementen veel hoger bij de patiënten met insulineresistentie (te oordelen aan de buikomtrek of gemeten met de HOMA-methode) dan bij de patiënten zonder insulineresistentie. Gemfibrozil verlaagde de incidentie significant, ook als er geen sprake was van duidelijke diabetes⁽¹⁶⁾. In de **Helsinki-studie**⁽¹⁷⁾, een primaire-preventiestudie, hing de daling van het risico in de gemfibrozil-groep af van de BMI. Het risico daalde veel meer bij obese patiënten met een BMI van meer dan 30 kg/m² dan bij magere patiënten (BMI lager dan 25). Dat werd ook bevestigd door de **BIP-studie** met bezafibraat⁽¹⁸⁾.

De FIELD-studie (Fenofibrate in Event Lowering in Diabetes) onderzoekt het effect van fenofibraat bij 9795 patiënten met type-2-diabetes met een gemiddelde HDL van 41 mg/dl. De resultaten zullen worden gepresenteerd op het congres van de American Heart Association in november 2005.

Fibraten blijken selectief doeltreffend te zijn bij patiënten met obesitas, insulineresistentie of een metabool syndroom.

c) Vergelijking van statines en fibraten

Fibraten verlagen de LDL-concentratie minder dan statines, maar ze verlagen de triglyceriden meer en verhogen de HDL-concentratie meer. Bovendien verminderen fibraten de kleine dense LDL-partikels. Fibraten verhogen de HDL-concentratie door de synthese van apo A₁ en apo A₂ in de lever te verhogen. Bovendien versnellen ze de lipolyse van triglyceriderijke lipoproteïnen door het lipoproteïne-lipase (LPL), wat leidt tot de vorming van HDL. De moleculaire effecten zijn het gevolg van activatie van de PPAR α . Dat resulteert in een verhoogde transcriptie van de genen die te maken heeft met het HDL-metabolisme, en een toename van het omgekeerde cholesteroltransport via een toename van de SRB-1- en de ABC-1-receptoren.

De gunstige effecten van fibraten zijn misschien gedeeltelijk toe te schrijven aan de pleiotrope effecten van die PPAR- α -antagonisten. Het is duidelijk dat fibraten net zoals statines anti-inflammatoire effecten hebben op atheroomplaten. Ze verlagen ook het hs-CRP en andere inflammatoire parameters⁽¹⁹⁾.

Er zijn veel minder studies met fibraten dan met statines en studies met fibraten bevatten minder diabetespatiënten dan studies met statines. Maar de **VA-HIT-studie**, de **Helsinki-studie** en de **BIP-studie** wijzen op een significante daling van de coronaire mortaliteit bij diabetespatiënten en bij patiënten met een metabool syndroom en op een daling van de cardiovasculaire evenementen bij patiënten met insulineresistentie, zelfs als ze geen diabetes hebben^(10,20).

Wat de grote studies met statines betreft, hebben enkel de **HPS-studie** en de **CARDS-studie** aangetoond dat statines de coronaire aandoeningen verminderen bij diabetespatiënten ongeacht de LDL-spiegel.

Helaas zijn er geen studies die fibraten en statines

rechtstreeks met elkaar vergelijken. Maar als de resultaten van de **HPS-studie** (simvastatine) worden geconfronteerd met die van de **VA-HIT-studie** (gemfibrozil), kan het volgende worden vastgesteld: in de **VA-HIT-studie** was de absolute daling van het risico van myocardinfarct of de coronaire mortaliteit onder gemfibrozil meer dan tweemaal hoger dan de daling die met simvastatine in de **HPS-studie** werd verkregen. Het aantal patiënten dat diende te worden behandeld om een coronaire aandoening te voorkomen (NNT), was dan ook veel lager in de **VA-HIT-studie** (29 versus 50 en 17 versus 67). Het blijft echter delicaat gegevens van verschillende studies met elkaar te vergelijken (tabel 6)⁽²⁰⁾. Tot nog toe is er geen enkele studie die aantoont dat een behandeling met statines een specifiek gunstig effect heeft bij patiënten met een metabool syndroom in tegenstelling tot fibraten.

2. In de praktijk:

Bij diabetespatiënten en patiënten met dyslipidemie vullen lipidenverlagende geneesmiddelen de diëtmaatregelen aan, maar vervangen ze niet^(8,9,21).

- **Fibraten** zijn bijzonder aangewezen voor de initiële behandeling van patiënten met een lage HDL en/of een metabool syndroom.
- **Statines** geven een substantiële daling van de cholesterol- en de LDL-concentratie en ze hebben ook gunstige hoewel eerder bescheiden effecten op de triglyceriden en de HDL-cholesterol. Ze behouden hun gunstige effecten ongeacht de initiële LDL-concentratie, misschien dankzij hun uitgesproken pleiotrope effecten.
- **Een combinatie van fibraten en statines** moet worden overwogen als de LDL hoog blijft. Men moet echter bedacht zijn op het risico van rhabdomyolyse.
- **Nicotinezuur** verhoogt de HDL-cholesterol en verlaagt de triglyceriden, de LDL en Lp(a)⁽²²⁾. Nicotinezuur kan echter de insulineresistentie verergeren en de glycemiecontrole verzwakken. Onlangs werd een nieuwe galenische vorm met gereguleerde afgifte van nicotinezuur op de markt gebracht (Niaspan). Die vorm blijkt veiliger te zijn bij diabe-

Tabel 6

Vergelijking van het effect van de HPS-studie en de VA-HIT-studie op het absolute risico en het aantal patiënten dat dient te worden behandeld⁽²⁰⁾

Studie	Daling van het absolute risico (ARR)	Aantal patiënten dat moet worden behandeld (NTT)
HPS (simvastatine)		
Niet-fataal myocardinfarct	2.0	50
Cardiovasculaire sterfte	1.5	67
VA-HIT (gemfibrozil)		
Niet-fataal myocardinfarct	3.4	29
Cardiovasculaire sterfte	5.8	17

tespatiënten en veroorzaakt minder bijwerkingen (flushing en hepatotoxiciteit). De combinatie van nicotinezuur en een statine resulteert in een duidelijke stijging van de HDL-concentratie en verschuift de distributie van kleine dense atherogene LDL-partikels naar grotere minder atherogene partikels⁽²³⁾.

– **Galzuursequestrerende middelen** (harsen) worden niet meer gegeven gezien hun bijwerkingen. Ze werden vervangen door ezetimibe, dat de LDL-cholesterol verlaagt, maar de triglyceriden niet verhoogt. De combinatie van ezetimibe en statines heeft een bijzonder sterk effect op de LDL. Veelbelovend lijkt ook de combinatie van ezetimibe en fibraten. Het langetermijneffect van ezetimibe op de cardiovasculaire evenementen werd echter nog niet onderzocht.

3. Toekomst:

De ontdekking van nieuwe receptoren (ABC-A1 en SRB1) heeft onze kennis van de complexe moleculaire biologie van het HDL-metabolisme sterk verbeterd en heeft ook de mogelijkheid gecreëerd om nieuwe therapeutische doelwitten te ontwikkelen om de expressie van ABC te verhogen. Dat zou via een toename van het omgekeerde cholesteroltransport de atherogenese kunnen tegengaan. Ook een verhoogde expressie van SRB1 zou theoretisch een gunstig effect kunnen hebben⁽⁸⁾.

Nucleaire transcriptiefactoren zoals de PPAR en de LXR spelen ook een essentiële rol bij het regelen van het lipidenmetabolisme in de lever. Die factoren vormen nieuwe therapeutische doelwitten die een rol zouden kunnen spelen in de initiële stappen van de assemblage van de VLDL-partikels, een cruciale stap in de pathogenese van de dyslipidemie bij diabetespatiënten.

8° CONCLUSIE:

Diabetes veroorzaakt een sterke toename van het cardiovasculaire risico en gaat bovendien gepaard met significante stoornissen van het vetmetabolisme. Die zijn meer uitgesproken bij type-2-diabetes dan bij type-1-diabetes. De clinicus moet zich bewust zijn van die problemen en erop reageren met een adequate behandeling. Die bestaat uit een gezonde voeding, een betere glycemiecontrole en zo nodig een medicamenteuze behandeling. Om het atherogene proces bij diabetespatiënten onder controle te krijgen, moeten we absoluut een beter inzicht krijgen in de pathofysiologie van het lipoproteïenmetabolisme. En ook al zijn de eerste observaties van Joslin al meer dan 60 jaar geleden, toch moet er nog steeds een lange weg worden afgelegd om de stoornissen van het lipidenmetabolisme bij diabetes op te lossen⁽²⁴⁾.

REFERENTIES

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 229-34.
2. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*, 1992, **15**, 886-94
3. Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 1995, **6**, 153-160.
4. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemie. *Diabétologia*, 2003, **46**, 733-49.
5. Haffner SM. Lipoprotein(a) and diabetes. An update. *Diabetes Care*, 1993, **16**, 835-40.
6. Reaven GM : Non-insulin-dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism, and atherosclerosis. *Metabolism*, 1987, **36**, 1-8.
7. Debacker G. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardio Prev Rehab*, 2003, **10**, S1-S78.
8. Belgian Lipid Club. Recommendations pour le diagnostic et le traitement des dyslipidémies (Guide de Poche) – 4^{ème} édition.
9. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27** Suppl 1, S58-S68.
10. Ducobu J. HDL, Syndrome Polymetabolique et fibrates. *J. Cardiol*, 2004, **16**, 170-178.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA ET AL; The effect of pravastatine on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1001-9.
12. 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, **344**, 1383-9.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 2005-16.
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364-685.
15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 410-8.
16. Robins SJ, Rubins HB, Fass FH et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL-cholesterol : the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1513-7.
17. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study : primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1237-45.
18. The Bip Study Group : Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease : the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation*, 2000, **102**, 21-7.
19. Fruchart JC, Duriez P, Saels B. Peroxisome proliferators-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1999, **10**, 245-57.
20. Robins SJ. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome : should statins or fibrates be first line lipid therapy ? *Curr Opinion in Lipidology*, 2003, **14**, 575-83.
21. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus : background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 650-8.
22. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME et al. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 1568-76.
23. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA et al. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol*, 2004, **93**, 307-12.
24. Joslin EP. Artriosclerosis and diabetes. *Ann Clin Med*, 1927, **5**, 1061-79.

VERHOOGT EEN INFEKTIE MET HELICOBACTER PYLORI HET CARDIOVASCULAIR RISIKO VAN DIABETESPATIENTEN ?

Prof Emer Dr Ivo DE LEEUW, Dr Christophe DE BLOCK, UA (Antwerpen)

Sinds *Helicobacter pylori* (HP) als causale faktor van chronische gastritis en peptisch ulcus werd aangewezen, hebben vele onderzoeken aangetoond dat een besmetting met dit micro-organisme ook een rol kan spelen in de pathogenese van verschillende andere aandoeningen. In de algemene populatie werd een versnelling van het atherogeen proces vastgesteld in de hand gewerkt door de chronische inflammatie en meer infarcten zouden aldus ontstaan ⁽¹⁾.

Het verhoogd cardiovasculair risico bij diabetespatiënten is wel gekend. Gezien hier tevens een verminderde immunogene weerstand bestaat, zeker bij metabool slecht geregelde patiënten, is de gevoeligheid aan chronische infecties significant verhoogd. Zo kan aangetoond worden dat meer HP infecties voorkomen bij diabetespatiënten en gezien deze het atherogeen risico verhogen, opent zich een interessant nieuw perspectief in de cardiovasculaire preventie gezien vandaag een breed therapeutisch arsenaal beschikbaar is om de chronische HP infectie uit te roeien.

Is de prevalentie van HP infectie groter in de diabetespopulatie ?

Op enkele kleine uitzonderingen na, lijken de meeste auteurs met diverse diagnostische methodes een hogere prevalentie vast te stellen in niet-geselecteerde diabetespopulaties (type 1 + type 2) in vergelijking met een niet-diabetische controlegroep ⁽²⁻⁴⁾.

Voor epidemiologisch onderzoek lijkt het bepalen van specifieke anti-HP-IgG met ELISA de meest gevoelige en ethisch meest aanvaardbare methode. De meeste studies bestuderen dan ook de pathologische gevolgen in seropositieve diabetespatiënten.

Wat is het impact van HP-seropositiviteit bij diabetes ?

In een niet geselecteerde diabetespopulatie stelt de Luis ⁽⁵⁾ een hogere prevalentie vast van **coronair vaatlijden** bij HP + patiënten die 41.7% van de cohorte uitmaakten :

18.8% versus 5.4% bij HP- (OR : 4.07, 95%

CI 1.21-13.6, p=0.035).

Ook werden meer cerebro-vasculaire incidenten waargenomen :

16.9% versus 4.1% bij HP- (OR : 4.80, 95%

CI 1.24-18.51, p<0.05)

Peripheer vaatlijden, nephropathie, neuropathie en retinopathie waren gelijk verdeeld in beide groepen.

De metabole controle was redelijk en niet verschillend in beide groepen : 7.1% versus 7.2%.

Er bestond echter een hogere prevalentie van typische risicofactoren voor cardiovasculair lijden (CVD) bij de HP+ patiënten :

Hogere bezinkingssnelheid p < 0.001

Hogere triglyceriden p < 0.001

Lagere HDL-cholesterol p < 0.001

Hoger fibrinogeen p < 0.05

Leeftijd, diabetesduur, BMI, bloeddruk en rookgewoonten waren niet verschillend.

Hoekaneen chronische HP infectie hierin een rol spelen ?

Naast de gekende versnelde conversie van fibrinogeen naar fibrine worden verschillende werkingsmechanismen gesuggereerd :

1. Zoals bij chronische tandinfecties ⁽⁶⁾ worden cytokines geproduceerd die de endogene vetsynthese in de lever stimuleren (interleukine-6) en de lipasen inhiberen (TNF- α) ⁽⁷⁾.
2. Gram negatieve bacillen produceren lipopolysacchariden die endotheelcellen kunnen beschadigen ⁽⁸⁾.
3. Bacteriële mucopolysacchariden stimuleren de aanmaak van superoxide door de monocytten die de oxidatie van LDL bespoedigen en het lipidenpartikel meer atherogeen maken ⁽⁹⁾.

Al deze hypothesen zijn echter weinig specifiek voor HP en bevestigen alleen de belangrijke rol van chronische inflammatie in de atherogenese a fortiori bij diabetespatiënten met een verminderde weerstand tegen infecties.

Speelt het type diabetes een rol ?

De prevalentie van HP infectie bij **type 2** verschilt enorm van studie (van geen verschil met de controle-populatie tot bijna 100%) en hangt af van de samenstelling van de cohortes, vooral wat betreft de graad van metabole controle en de kwaliteit van de detectiemethodes.

Toch bestaat er een consensus over het feit dat een vertraagde maaglediging door autonome dysfunctie een hogere prevalentie van HP+ als gevolg heeft ⁽¹⁰⁾ en ook significant meer peptische ulcera en chronische gastritis voorkomen bij geïnfecteerde diabetespatiënten ⁽¹¹⁾ Quadri ⁽⁴⁾ stelde vast dat vrouwelijke patiënten meer gevoelig blijken voor HP-infectie en dat deze hogere prevalentie correleert met hogere HbA_{1c}, hogere BMI, hogere bloeddruk en meer macroangiopathie en neuropathie.

Mogelijk speelt dit een rol bij de lagere bescherming tegen atherosclerose bij vrouwen met type 2 diabetes. HP+ zou echter minder voorkomen indien microangiopathie aanwezig is, wat uitgelegd wordt door een minder goede doorbloeding van de maagmucosa en slechtere overlevingskansen voor de bacterie.

Bij **type 1** lijkt geen geslachtsverschil te bestaan en ligt de prevalentie lager, alhoewel patiënten jonger dan 24 jaar meer gevoelig lijken⁽³⁾.

Men heeft ook beweerd dat een geassocieerde auto-immune gastritis, die maagatrofie en hypochloorhydrie veroorzaakt, een minder goede groeibodem zou vormen voor HP maar dit wordt tegengesproken in een studie van De Block⁽¹²⁾, die zelfs een hoger percentage HP+ vast stelt bij patiënten met verhoogde titers van anti-parietaalcel auto-antistoffen (PCA). Bij HP + kinderen met type 1 is het metabool evenwicht minder goed en de insulinebehoefte groter⁽¹³⁾ Eradicatie van HP verlaagt de HbA_{1c} en doet de insulinebehoefte dalen⁽¹⁴⁾ wat het belang van deze chronische infectie in de globale controle van diabetes in het licht stelt. Er dient echter opgemerkt dat de medicamenteuze eradicatie van HP bij diabetespatiënten minder vlot verloopt dan bij niet-diabeten en dat een zwaardere behandeling met 4 verschillende geneesmiddelen meestal nodig is. Ook zijn recidieven veel frequenter⁽¹⁵⁾.

Weinig studies laten toe besluiten te trekken wat betreft het impact van een HP infectie op de chronische diabetescomplicaties bij type I gezien de bestudeerde cohortes van HP+ en HP-patiënten niet verschillend mogen zijn wat graad van metabole controle, leeftijd en duur van diabetes betreft.

In het UZ Antwerpen zijn we er in gelukt een dergelijke **studiepopulatie** samen te stellen en een idee te krijgen van de mogelijke invloed van HP op de prevalentie van typische verwikkelingen en de risicofactoren voor cardio-vasculair lijden bij type 1.

Patiënten : n=202 (117 mannen, 85 vrouwen)
 Leeftijd : 41 j (sd :12.5)
 Duur diabetes : 18.3 j (sd : 10.3)

Patiënten werden onderverdeeld in twee groepen op basis van een bepaling van specifieke HP IgG antilichamen (ELISA, Roche Diagnostics) :

- Groep A : seropositief : n=65
- Groep B : seronegatief : n=137
- De verhouding man/vrouw, de gemiddelde leeftijd en duur van de diabetes waren niet verschillend in beide groepen.

Resultaten :

De metabole controle is identiek in beide groepen. Groep A heeft een hogere doch niet-significant verschillende BMI.

RESULTATEN 1

	GROEP A	GROEP B	Test t
--	---------	---------	--------

HbA1c (%)	7.8 (SD: 1.0)	7.9 (SD: 1.1)	P = 0.5546 NS
BMI (kg/m ²)	25.25 (SD: 3.3)	24.45 (SD: 3.0)	P = 0.0879 "trend"

Gemiddelde systolische en diastolische bloeddrukken (gemeten met Dynamap) waren niet verschillend in beide groepen. Lipiden werden gemeten met klassieke routine-methodes.

RESULTATEN 2

mg/dl	GROEP A	GROEP B	Test t
Totaal cholesterol	202 (33)	196 (38)	P = 0.2695 NS
LDL cholesterol	117 (33)	114 (35)	P = 0.5463 NS
HDL cholesterol	67 (13)	66 (18)	P = 0.6520 NS
Triglyceriden	90 (50)	87 (40)	P = 0.6417 NS

De prevalentie van chronische verwikkelingen werd nagegaan op basis van technische onderzoeken :

- retinopathie : oogfundus
- nephropathie : creatinine-bepaling en 24 u microalbuminurie
- neuropathie : klinisch neurologisch onderzoek, EMG en sympathische testen (bij + patiënten).
- angiopathie : klinisch onderzoek, doppler OLM, ECG.

PREVALENTIE CHRONISCHE VERWIKKELINGEN

	GROEP A	GROEP B	Fischer Exact-toets
Retinopathie	56%	51%	P = 0.55
Nephropathie	18%	16%	P = 0.84
Neuropathie	58%	41%	P = 0.04
Angiopathie	14%	17%	P = 0.68

Bij mannen waren de systolische (p = 0.03), diastolische (p = 0.004) bloeddruk en het triglyceridengehalte (p=0.037) hoger terwijl het HDL-cholesterolgehalte lager was (p<0.0001) dan bij vrouwen.

Bij patiënten met coronair vaatlijden vinden wij bij logistische regressie de klassieke risicofactoren terug : oudere leeftijd, hogere BMI en hogere bloeddruk maar geen invloed van seropositiviteit voor HP.

De verhoogde prevalentie van neuropathie is waarschijnlijk **niet** te wijten aan de HP infectie maar ligt mogelijk zelf

aan de basis van een hogere gevoeligheid aan besmetting van de maag door de aanwezigheid van autonome neuropathie die bij meer van de helft kon aangetoond worden. Enkel prospectieve studies kunnen hierin uitsluitel geven.

BESLUITEN

1. Bij oudere type 2 patienten (ook vrouwen) speelt een chronische HP infectie, zoals andere inflammatieverschijnselen, een versnellende rol in de pathogenese van vaatverwikkelingen, neuropathie (?) en moeilijker metabole regeling.
2. Bij type 1 patienten is het cardiovasculair effect niet evident maar zeker bij patienten met neuropathie en autoimmune gastropathie is het opsporen van HP infectie nuttig, ook om de etiologische rol bij een slechte metabole controle te bepalen.
3. Zo meer gesofisticeerde onderzoeken (maagbiopsie, UBT, ...) een belangrijke infectie bevestigen is een eradicatiebehandeling aangewezen maar er dient dan wel een efficiënte combinatie (liefst met 4 produkten) te gebeuren en nadien gecontroleerd op recidieven. Follow-up van de patient blijft echter essentieel gezien een recente publikatie aantoont dat bij ulcus-patienten die een eradicatiebehandeling hadden ondergaan hyperlipidaemie en gewichtstoename frekwent voorkomen⁽¹²⁾.

REFERENTIES

1. Mendall M, Gogging P, Levy J, Molineaux N, Strachan D, Camm A: Relation of helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br heart J* 71:437-439, 1994.
2. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB: High seroprevalence of helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci* 41:458-461, 1996.
3. de Luis DA, de la Calle H, Roy G, Martin de Argila C, Valdezate S, Canton R, Boixeda D: Helicobacter pylori infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 39:143-146, 1998.
4. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E, Masoero G, Lombardo L, Della Monica P, Rovera L, Pera A, Cavallo Perin P: Helicobacter pylori infection in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 10:263-266, 2000.
5. de Luis D, Lahera M, Canton R, Boixeda D, San Roman A, Aller R, de la Calle H: Association of helicobacter pylori infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 21: 1129-1132, 1998.
6. Kweider M, Lowe GDO, Murray GD, Kinane DF, Mec Gwn DA: Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infection? *Scott Med J* 38:73-74, 1993.
7. Crabtree JE, Shallcross TM, Healtley RV, Wyatt JI: Mucosal tumor necrosis factor and interleukin-6 in patients with Helicobacter pylori associated gastritis. *Gut* 32:1473-1477, 1991.
8. Harlan JM, Harker LA, Striker GE, Weaver LJ: Effects of lipopolysaccharide on human endothelial cells in culture. *Thromb Res* 29:15-26, 1983.
9. Cathart MK, Mc Nally K, Morel DW, Chisholm GM: The role of superoxide anion in human monocyte-mediated oxidation and conversion of LDL to a cytotoxin. *J Immunol* 142: 1963-1969, 1988.
10. Persico M, Suozzo R, De Seta M, Montella F, Torella R, Gentile S: Non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori in type 2 diabetic patients: association with autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 31: 87-92, 1996.
11. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R: The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Practice* 42: 41-48, 1998.
12. De Block C, De Leeuw I, Bogers J, Pelckmans P, Levens M, Van Marck E, Van Hoof V, Maday E, Van Acker K, Van Gaal L: Helicobacter pylori, parietal cell antibodies and autoimmune gastropathy in type 1 diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 281-289, 2002.
13. Bague RE, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargas A: Helicobacter pylori infection and insulin requirements among children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 103: c83, 1999.
14. Ojetti V, Pitocco G, Ghirlanda G, Gasbarrini A: Ruolo dell'infezione da Helicobacter pylori nel diabete mellito insulino-dipendente. *Minerva Med* 92: 137-144, 2001.
15. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, Armuzzi A, Gentiloni Silveri N, Pola P, Ghirlanda G, Gasbarrini G: Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patients affected by insulin dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 3: 260-263, 2000.
16. Kamada T, Hata J, Kusunoki H, Ito M, Tanaka S, Kawamura Y, Chayama K, Haruma K: Eradication of Helicobacter pylori increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. *Dig and Liver disease* 37: 39-43, 2005.