

Manejo de la dislipidemia en el paciente diabético tipo 2

Sandra Milena Acevedo Rueda*
Robier Alexander Aguillón Prada**

RESUMEN

Los niveles de colesterol de baja densidad parecen ser la anormalidad con mayor repercusión en pacientes diabéticos tipo 2 por ser más aterogénico, incluso sin aumentos significativos. En muchos pacientes sólo el control glucémico y los cambios en el estilo de vida pueden lograr controlar los niveles de colesterol, pero no siempre hasta niveles deseables. La terapia agresiva para disminuir el colesterol de baja densidad en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria disminuye los eventos coronarios agudos por lo que la reducción del colesterol de baja densidad, con aumento del colesterol de alta densidad, son el objetivo primario. Se ha propuesto como meta secundaria el control de factores asociados al síndrome metabólico (con el colesterol no HDL como meta), y como tercer objetivo la normalización de las lipoproteínas de alta densidad o de la relación colesterol/lipoproteínas de alta densidad. Las estatinas son los agentes de elección en el manejo de las dislipidemias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin hipertrigliceridemia significativa; disminuyen los niveles de colesterol de baja densidad y pueden administrarse como monoterapia o terapia combinada de acuerdo a los requerimientos del paciente. Los fibratos han probado su efectividad cuando habiéndose alcanzado las metas en los niveles de lipoproteínas de baja densidad, las otras no se han obtenido e incluso en pacientes con niveles de lipoproteínas de alta densidad aislado. El abordaje de la dislipidemia, se basa en el inicio temprano, agresivo y persistente del manejo farmacológico, para lograr reducir consecuencias en estos pacientes considerados equivalentes coronarios. [Acevedo SM, Aguillón RA. Manejo de la dislipidemia en el paciente diabético tipo 2. MedUNAB 2004; 7:35-40]

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, agentes antilipémicos, dislipidemia, aterosclerosis coronaria

Introducción

El propósito del presente artículo es dar a conocer la evidencia epidemiológica de la dislipidemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), así como todas las opciones de tratamiento hipolipemiante en este tipo de pacientes. Más del 90% de los diabéticos hacen parte del grupo de DM-2, y la anormalidad de los lípidos más común en ellos es la denominada tríada lipídica, que se caracteriza por niveles elevados de triacilglicérols (TAG), colesterol de alta densidad (HDL-C) bajo y niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C) pequeño y denso. El control de los niveles de LDL-C se constituye en el principal objetivo del tratamiento de las dislipidemias en las guías estadounidenses¹ y europeas, por existir para ello la más fuerte y amplia evidencia.²

La aterosclerosis y sus complicaciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM-2. El incrementado riesgo de complicaciones a nivel cardiovascular en estos pacientes tiene diversas causas que incluyen dislipidemia, hipertensión y consumo de tabaco. La hiperglucemia e hiperinsulinemia también contribuyen en cierto grado. Evidencia epidemiológica muestra que hay una fuerte relación entre niveles de lipoproteínas alterados y riesgo de enfermedad arterial coronaria en pacientes diabéticos.³

Los pacientes con DM-2 tienen de dos a cuatro veces más riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) en relación con no diabéticos;⁴ así, del 75 al 80% de los adultos diabéticos mueren por causa de dicha patología, y de otras no menos importantes como lo son la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, o la combinación de las anteriores. El riesgo de enfermedad coronaria y de eventos coronarios agudos es similar a los pacientes no dia-

* Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga - UNAB, Colombia.

** Estudiante, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander - UIS, Bucaramanga; médico interno, Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Sandra Milena Acevedo, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Bucaramanga - UNAB, Calle 157 No. 19-55, Cañaveral Parque. Bucaramanga. E-mail: sacevedo3@unab.edu.co
Artículo recibido: 15 de febrero de 2004; aceptado 12 de abril de 2004.

béticos con antecedente de un evento coronario, de allí que sean considerados como equivalentes coronarios.⁵

Por lo anterior, a la hora de abordar a este tipo de pacientes es importante tener en cuenta la presencia de dislipidemia como un factor de riesgo mayor modificable, con el fin de lograr un manejo más integral. A continuación se describirán algunos datos epidemiológicos y posteriormente se referirá al manejo de la dislipidemia en pacientes con DM-2.

Consideraciones generales

En la DM-2 existen grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también de una deficiencia en su producción. Las anomalías de los lípidos pueden ser resultado del desbalance metabólico y la resistencia a la insulina; además, las densas partículas de LDL-C que se encuentran en estos pacientes son más aterogénicas debido a que experimentan glucosilación y oxidación con mayor facilidad.

Los pacientes con DM-2 pueden presentar múltiples anomalías de los lípidos incluyendo hiperquilomicronemia, elevación de los niveles de colesterol de muy baja densidad (VLDL-C), LDL-C y triacilglicérols, asociados a bajos niveles de HDL-C.⁶

Como se anotó anteriormente, el LDL-C en ellos por sí solo tiene características que incrementan el riesgo de aterogenicidad, aun sin un aumento significativo de los niveles absolutos del mismo. La combinación de elevación en los niveles de LDL-C e hipertrigliceridemia representa una anomalía de los lípidos conocida como patrón B, la cual suele ser fatal.⁶

El mal control de la hiperglucemia lleva a dislipidemia moderada. Sin embargo, en muchos pacientes, cuando se logra el control glucémico ideal, los niveles elevados de lípidos pueden persistir y se hace necesario instaurar una terapia farmacológica para disminuirlos.⁶⁻⁸

Evidencia epidemiológica

Cerca del 20% de pacientes con DM-2 tienen hipertrigliceridemia y en el mismo porcentaje se presenta disminución de los niveles de HDL-C.⁴ Estas anomalías, así como los elevados niveles de VLDL-C relacionados con hipertrigliceridemia, son fuertes indicadores de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Adicionalmente, la combinación de niveles elevados de colesterol total, hipertensión arterial e hiperglucemia no controlada, está implicada en el desarrollo temprano de complicaciones.⁷

Los niveles elevados de TAG y bajas concentraciones de HDL-C pueden ser factores de riesgo muy importantes

para el desarrollo de EAC en pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos.⁸

En el estudio VA-HIT (Veterain Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) realizado en individuos con una edad mínima de 73 años -diseñado con el objetivo de determinar si la elevación de los niveles de HDL-C y la disminución de los TAG proveía beneficios para los pacientes con anomalías lipídicas primarias, específicamente personas con bajos niveles de HDL-C (promedio 32 mg/dl) y niveles moderadamente elevados de TAG (promedio 160 mg/dl), en presencia de niveles bajos o normales de LDL-C (promedio 111 mg/dl) que incluyó 2531 hombres con EAC que fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o gemfibrozil (1200 mg/día)-, evidenció que después de un año en los pacientes que recibieron gemfibrozil hubo un aumento del 6% en los niveles de HDL-C, una disminución en los niveles de TAG de un 31% y ningún cambio en los niveles de LDL-C comparados con el grupo placebo. Además, en el grupo de gemfibrozil se encontró una reducción del 24% del riesgo de eventos cardiovasculares, como muerte por EAC, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular.⁹

Los resultados de un número importante de estudios clínicos en prevención primaria y secundaria sugieren que el grado de reducción de eventos cardiovasculares es directamente proporcional a la disminución de los lípidos. Los datos de estos estudios han mostrado que una reducción en los niveles de colesterol total de un 20 a 25% con estatinas, reduce los eventos cardiovasculares entre 25 al 35%.¹⁰⁻¹⁴

Hoy por hoy, el HPS (Heart Protection Study), que incluyó 5.963 sujetos entre los 40 y los 80 años diagnosticados como diabéticos y 13.573 sujetos con enfermedad arterial oclusiva pero sin diagnóstico de diabetes a quienes se les administraba 40 mg al día de simvastatina y placebo respectivamente durante 5 años, muestra una tasa de acontecimientos vasculares menor tanto en el grupo de diabéticos como en el de no diabéticos comparada con placebo.¹⁵

Un estudio de 1.373 pacientes no diabéticos y 1.059 pacientes diabéticos tipo 2⁵, mostró que la incidencia a 7 años de IAM entre los diabéticos que no tenían EAC fue similar a aquellos no diabéticos que tuvieron IAM tanto en hombres como mujeres. Estos hallazgos, incluyendo los del estudio BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)¹⁶, muestran la racionalidad de la intervención agresiva y rigurosa en la reducción de los lípidos en pacientes diabéticos, su evidencia es fuerte y está basada en estudios clínicos a gran escala como el estudio del corazón de Helsinki, el estudio de eventos recurrentes y colesterol¹² (CARE por sus siglas en inglés), el estudio escandinavo con simvastatina (4S)¹⁰ y la investigación a largo plazo de intervención con pravastatina en enfermedad isquémica (LIPID por sus siglas en inglés).¹⁴

En el estudio CARE, que incluyó más de 4.000 pacientes con IAM¹², el tratamiento con pravastatina redujo

significativamente la incidencia de enfermedad arterial coronaria (enfermedad coronaria fatal, IAM no fatal, necesidad de angioplastia o stent) en 23% en pacientes no diabéticos y en un 25% de los 586 pacientes diabéticos evaluados. Un subgrupo analizado de los estudios 4S y del CARE, sugiere fuertemente que la reducción de los lípidos con estatinas provee un mejor pronóstico para pacientes diabéticos, mejor aún que el efecto presentado en pacientes no diabéticos cuando ambos presentan EAC.^{10, 12}

Los pacientes diabéticos en manejo intensivo con insulina presentan una reducción significativa en los niveles de TAG comparados con los tratados con terapia insulínica estándar; sin embargo las reducciones significativas en los niveles de LDL-C y aumento de HDL-C se lograron en la terapia estándar y no en el grupo tratado con terapia intensiva de insulina.¹⁷

Manejo de la dislipidemia en DM-2

Las recomendaciones para el tratamiento de los niveles elevados de LDL-C en pacientes diabéticos están basadas en las guías del Programa Nacional de Educación en Colesterol¹ y de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).^{18, 19} El tratamiento farmacológico no debe ser iniciado antes que se hayan logrado las intervenciones en estilo de vida, con la excepción de los pacientes con enfermedad arterial coronaria o niveles muy altos de LDL-C (>190 mg/dl) que lo deben recibir de manera simultánea a la instauración de los cambios en el estilo de vida.⁴

Cabe recalcar que los niveles de HDL son un poderoso predictor de enfermedad arterial coronaria en pacientes diabéticos; de allí radica la importancia de mantener cifras elevadas de HDL-C en estos individuos mediante la implementación de intervenciones comportamentales como pérdida de peso, suspensión del consumo de tabaco e incremento de la actividad física ya que la terapia farmacológica para dicho fin se ve restringida debido a la poca disponibilidad de agentes seguros y eficaces para su manejo. El ácido nicotínico que ha demostrado ser más efectivo, está relativamente contraindicado en pacientes diabéticos, sólo los fibratos podrían mejorar los niveles de HDL sin afectar el control de la glucemia en pacientes con LDL entre 100 y 129 mg/dl.^{6, 19}

El esquema terapéutico general recomendado consiste de tres fases:

1. Dieta, ejercicio y modificaciones del estilo de vida (Ej. dejar de fumar).
2. Adecuado control de la glucemia.
3. Tratamiento farmacológico hipolipemiente si es necesario.^{18, 19}

Cambios terapéuticos (estilo de vida). La reducción del peso y el ejercicio pueden disminuir los niveles de TAG, incrementar el HDL-C y reducir levemente los niveles de

LDL-C. Las medidas dietarias basadas en las recomendaciones de la ADA, consisten en reducir la proporción de grasas saturadas en la dieta, con incremento concomitante de las grasas monoinsaturadas, de carbohidratos o ambos, para compensar las necesidades calóricas.^{10, 19} En sujetos que realizan ejercicio hay un beneficio en la concentración de HDL-C; adicionalmente, el ejercicio físico proporciona una mejoría en la concentración de TAG.²⁰

La ADA así como el Adult Treatment Panel III (ATP III) recomiendan como objetivo primario para el paciente diabético con o sin EAC, la reducción de LDL-C a menos de 100 mg/dl, obtener niveles de TAG <150 mg/dl y valores de HDL-C >40 mg/dl.^{19, 21}

Terapia farmacológica. Los datos sugieren que el riesgo de eventos coronarios futuros es similar en pacientes con diabetes en relación con pacientes no diabéticos que han tenido eventos coronarios, justificándose el tratamiento buscando la reducción del LDL-C a menos de 100 mg/dl.¹ Para lograr este objetivo en el paciente con DM-2, es con frecuencia necesario exceder la reducción del 22% obtenida con la mayor parte de estatinas. Clásicamente el grado de reducción necesario para lograr los niveles óptimos en este grupo es de 40% o más, que se obtienen con mas frecuencia con el uso de rosuvastatina.²² Atorvastatina o altas dosis de simvastatina y eventualmente, la combinación de una estatina con ezetimiba muestran buenos resultados.^{1, 23}

Estatinas. Los megaestudios 4S, CARE, LIPID, HPS y el estudio de prevención de la aterosclerosis coronaria de la fuerza aérea de Texas (AFCAPS/TexCAPS) confirman la utilidad de las estatinas en un amplio rango de niveles de LDL-C y riesgos absolutos variables.^{10-14, 24}

Las estatinas son consideradas la primera línea en el manejo para reducir LDL-C en pacientes diabéticos con hiperlipidemia, cuando los niveles están por fuera de la meta propuesta (tabla 1). Estos agentes típicamente reducen el colesterol total entre 10-15%, el LDL-C entre 20-40% y los TAG entre 10-20%, incrementan el HDL-C entre 5-10%²⁵ y son efectivas en la reducción de la morbimortalidad por EAC en estudios de prevención a largo plazo.^{10-14, 24}

El efecto del tratamiento con estatinas en la enfermedad arterial coronaria y en mortalidad es directamente proporcional al grado de reducción en los lípidos. Un meta-análisis mostró que una reducción del 10% en los niveles de colesterol total, reduce en un 15% la mortalidad por EAC y en 11% la mortalidad global (p<0.001).²⁶

La atorvastatina y la simvastatina son también efectivas en reducir los niveles de LDL-C; con atorvastatina han sido informadas en pacientes con hipercolesterolemia primaria reducciones mayores de 61%.^{27, 28} Igualmente se ha informado que la atorvastatina produce mayores reducciones de LDL-C con dosis equivalentes a las de otras

Tabla 1. Prioridades en el tratamiento de hiperlipidemia en diabetes tipo 2.¹⁹

I. Disminución de LDL-C
Intervenciones en el estilo de vida Preferir inhibidores de la enzima Hidroximetilglutaril Coenzima A (Estatinas) Otros: Secuestrantes de ácidos biliares (resinas), inhibidores de la absorción de colesterol, fenofibrato o niacina
II. Elevación de los niveles de HDL-C
Intervenciones en el estilo de vida Derivados del ácido fibríco (fibratos) o ácido nicotínico
III. Disminución de los niveles de TAG
Intervenciones en el estilo de vida Control de la glucemia Derivados del ácido fibríco (gemfibrozil, fenofibrato) Niacina Estatinas a altas dosis (en aquellos que adicionalmente tienen niveles elevados de LDL-C)
IV. Hiperlipidemia Combinada
Primera opción: Mejorar niveles de glucemia con dosis altas de estatinas Segunda opción: Mejorar el control de la glucemia con estatina plus y derivados del ácido fibríco Tercera opción: Mejorar el control de la glucemia con estatina plus y ácido nicotínico

estatinas.^{29,30} Se encontró que 10 mg de atorvastatina son similares en potencia a 20 mg de simvastatina.²⁹

Las estatinas (atorvastatina y dosis altas de simvastatina) son moderadamente efectivas en la reducción de los niveles de TAG; adicionalmente, los fibratos y el ácido nicotínico son altamente eficaces en reducir los niveles elevados de VLDL-C.³¹

La Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de simvastatina para elevar los niveles de HDL-C y el de pravastatina para accidente cerebrovascular y para la reducción de los eventos coronarios, apoyados en los resultados del estudio CARE.^{11,32,33}

El estudio STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) muestra que la nueva estatina rosuvastatina a dosis de 10 a 80 mg concede una reducción de los niveles de LDL-C un 8,2% más que atorvastatina, 26% más que pravastatina y 12 a 18% más que simvastatina ($p < 0,001$).²² De hecho, comparado con dosis de 10 mg de atorvastatina, se encontró que existe un mayor cumplimiento de las metas propuestas por el ATP III con el uso de rosuvastatina por 10 mg (76% vs 53%) y de las metas propuestas por las guías Europeas (82% vs 51%) ($p < 0,001$).³⁴

La rosuvastatina produce marcada disminución en los niveles de TAG y LDL-C cuando es usada sola o en combinación con fenofibrato en pacientes con DM-2 con colesterol elevado y TAG elevados y puede constituirse entonces como una opción terapéutica válida en la población diabética.³⁵

Las estatinas son generalmente bien toleradas, no tienen efectos adversos en el control glucémico y son útiles tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada con múltiples factores de riesgo. El principal efecto adverso es el incremento transitorio asintomático de las transaminasas hepáticas en cerca del 1% de los pacientes así como ocasionalmente miopatía. Existe un efecto benéfico adicional de las estatinas y es su habilidad de actuar como agentes antiinflamatorios en la placa aterosclerótica.³⁶ Las estatinas han demostrado disminuir los niveles de proteína C reactiva (PCR) con 14 días de tratamiento, inhibir la adhesión endotelial, la oxidación del LDL-C y mejorar la función endotelial vascular debido a un efecto pleiotropo adicional.³⁷

Fibratos. En pacientes con niveles de LDL-C cercanos a la meta es más costo efectivo contemplar otras posibilidades farmacológicas como el uso de un fibrato, entre otras.³⁸

Los fibratos como el gemfibrozil y el fenofibrato generalmente producen una importante disminución de los niveles de TAG e incremento en los niveles de HDL-C en relación con las estatinas.^{25,39} El fenofibrato es levemente mejor que el gemfibrozil en disminuir los niveles de TAG y LDL-C y aumentar significativamente los de HDL-C, sin afectar el control de la glucemia. De hecho, el estudio VA-HIT³⁸ mostró que en pacientes con una modesta elevación de los niveles de LDL-C existían mayores efectos cardiovasculares benéficos con el uso de fibratos que con el uso de estatinas. Los fibratos también disminuyen la producción hepática de VLDL-C y son los agentes de elección para pacientes cuya anomalía lipídica primaria es la hipertrigliceridemia (Ver tabla 1).⁶ Los resultados del estudio de intervención de aterosclerosis en pacientes con DM-2³³ mostraron, que 200 mg de fenofibrato administrados durante tres años producen una reducción del 40% en las lesiones focales ateroscleróticas. El principal riesgo del uso de los fibratos, particularmente en combinación con estatinas es la miositis que ocurre aproximadamente en el 5% de los pacientes.¹

Adicionalmente, -aunque los datos no son aún consistentes- parece ser que los fibratos tienen igualmente un efecto antiinflamatorio aunque no de la misma magnitud del de las estatinas. Un pequeño estudio realizado en pacientes diabéticos mostró que el uso de un fibrato durante 8 semanas, resultó en disminución de los niveles de PCR en un 37% y de fibrinógeno en un 6,5%, ambas cifras estadísticamente significativas.³⁷

Ácido nicotínico. El ácido nicotínico (niacina) reduce los niveles LDL-C y de TAG y aumenta los niveles de

HDL-C;²⁵ sin embargo tiene poca tolerancia (efectos gastrointestinales, enrojecimiento y prurito) y potencia los antihipertensivos¹, además puede causar hiperglucemia. Los pacientes diabéticos que reciben ácido nicotínico deben ser cuidadosamente monitorizados, y de acuerdo con las recomendaciones de la ADA no debe ser usado en pacientes diabéticos en los que los niveles de glucemia no estén bien controlados (hemoglobina glucosilada >7%).^{1,6}

Agentes secuestrantes de ácidos biliares. Los secuestrantes de ácidos biliares (resinas) disminuyen los niveles de LDL-C e incrementan levemente los de HDL-C, sin embargo pueden causar hipertrigliceridemia, por lo tanto los niveles de TAG deben ser monitorizados.²⁵ Este tipo de fármacos no son de primera elección en el tratamiento del diabético dislipidémico, además presentan muchos efectos de intolerancia gastrointestinal (constipación, reflujo, dispepsia). Una nueva resina que ha sido aprobada por la FDA, el colesevelam, ha mostrado mejor tolerancia.^{1, 25}

Acetidionas. Ezetimiba, un nuevo fármaco inhibidor selectivo de la absorción de colesterol; solo o en combinación con estatinas puede ayudar a disminuir los niveles de LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria.^{21, 34}

Conclusión

La reducción de los niveles de LDL-C y el aumento de los de HDL-C son considerados actualmente de gran importancia en el manejo de este grupo de pacientes. Las estatinas son los fármacos que demuestran mayor reducción en los niveles de LDL-C por lo que se consideran de primera elección en el cumplimiento de ésta que constituye la meta primaria en el manejo de la dislipidemia en estos pacientes. Aquellos individuos con niveles de LDL-C casi en la meta pero niveles de colesterol no HDL muy elevado, pueden beneficiarse mejor aún con el uso de un fibrato como lo indicado en el estudio VAHIT. El adecuado control de la glucemia, dieta, actividad física y estilo de vida saludable, en conjunto con la terapia hipolipemiante, son el pilar del manejo del paciente dislipidémico con DM-2.

Summary

Dyslipidemia management in type 2 diabetic patient. High levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol seem to be the abnormality with a greater repercussion among type 2 diabetic patients, due to the fact that they are more atherogenic, by themselves, even with minor increases. In many patients only with the control of their glucemia and changing their life style, can they frequently manage to control the cholesterol levels to some extent but never reaching normal values. Many studies show that aggressive therapy to diminish the low density lipoprotein cholesterol in patients with high risk of coronary disease diminishes, significantly, the acute coronary events. This is one of the reasons why the reduction of LDL and the increase of the high density lipoprotein (HDL) cholesterol, is the main goal for handling of Dyslipidemia in these patients. The control of

connected factors of the Metabolic Syndrome most be the second goal (with non-HDL cholesterol as objective); and as a third objective, has to be, the normalization of high density lipoproteins (HDL), as well as the relation cholesterol/high density lipoproteins. The statins are the election agents in the handling of Dyslipidemia in patients with significant type 2 diabetes mellitus without hipertriglyceridemia. They lower the cholesterol levels and the low density lipoprotein. They also can be given as single therapy. The fibrates have proven their effectiveness when LDL levels have been reached but no the others. The main goal to treat Dyslipidemia is based upon an early, aggressive and persistent pharmacologic intervention in order to reduce the bad prognosis in these patients, mainly in terms of potential coronary events.

Key words: Diabetes Mellitus type 2, antilipemic agents, Dyslipidemia, coronary atherosclerosis.

Referencias

1. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89:1333-445.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19: 1434-503.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434-44.
4. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3: 463-524.
5. 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.
6. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 583-6.
7. Rev Asoc Latinoam Diab 2000; supl.1, ed. Extraordinaria. Guías ALAD 2000 (Asociación Latinoamericana de Diabetes) para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia.
8. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1997;11: 137-41.
9. 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. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341: 410-8.
10. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344: 1383-9.
11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333: 1301-7.
12. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335: 1001-9.

13. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279: 1615-22.
14. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339: 1349-57.
15. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361: 2005-16.
16. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO, et al. Myocardial infarction and cardiac mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Circulation* 1997;96: 2162-70.
17. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. *Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. Diabetes Care* 1995;18: 1113-23.
18. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21: 179-82.
19. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 68-71.
20. Kraus W, Houmard J, Duscha B, Knetzger K, Wharton M, McCartney, Bales C, Henes S, Samsa G, Otvos J, Kulkarni K, and Slentz C. Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1483-92.
21. Cottrell D, Marshall B, Falko J. Therapeutic approaches to dyslipidemia in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2003, 18:301-8.
22. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 15:152-60.
23. Stroup JS, Kane MP, Busch RS. The Antilipidemic Effects of Ezetimibe in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2958-9.
24. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97: 1453-60.
25. Witztum JL. Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:875-97.
26. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97: 946-52.
27. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20: 614-20.
28. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15: 678-82.
29. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81: 582-7.
30. Hunninghake D, Bakker-Arkema RG, Wigand JP, et al. Treating to meet NCEP-recommended LDL cholesterol concentrations with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, or simvastatin in patients with risk factors for coronary heart disease. *J Fam Pract* 1998;47: 349-56.
31. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996;275: 128-33.
32. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, et al. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1133-9.
33. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75: 455-9.
34. Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am J Cardiol* 2003; 6;91(5A):11C-17C.
35. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 64:137-51.
36. Pedersen TR, Tobert JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal. *Drug Saf* 1996;14: 11-24.
37. Kuvin J, Karas R. The effects of LDL reduction and HDL augmentation on physiologic and inflammatory markers. *Curr Opin Cardiol* 2003, 18:295-300.
38. Robins S, Collins D, Wittes J, Papademetriou V, Deedwania P, Schaefer E. Relation of Gemfibrozil Treatment and Lipid Levels With Major Coronary Events:VA-HIT: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-91.
39. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357: 905-10.