

# Implicaciones farmacoeconómicas de la prevención primaria de la patología cardíaca coronaria

ÁNGEL SANZ GRANDA

Consultor de farmacoeconomía (asanzgranda@jazzfree.com).



Las primeras recomendaciones para el tratamiento de altos niveles de colesterol en sangre estaban dirigidas fundamentalmente hacia la prevención primaria de la patología cardíaca coronaria. No obstante, dicha prevención supondría un coste tal que no sería fácilmente asequible, por lo que los estudios de coste/utilidad ofrecen unos criterios muy útiles para su adecuada implementación mediante la demostración de la eficiencia —o de su falta— de cada una de las potenciales intervenciones.

Independientemente de la cifra a partir de la cual se inicie la determinación analítica, la medida inicial y que presenta los mejores parámetros farmacoeconómicos es la identificación de pacientes de riesgo. Dada la morbilidad y mortalidad de la principal complicación, la enfermedad cardíaca coro-

naria (ECC) y los inmensos costes que conlleva, la detección precoz de los individuos de riesgo será la medida más eficiente.

La primera idea básica que aporta el *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) es el control del colesterol total en todos los adultos

a partir de los 20 años de edad<sup>1</sup>, realizando en éstos una determinación analítica. Con posterioridad a su determinación, habrá que proceder a la de la fracción de c-LDL. Ahora bien, el planteamiento inicial consistirá en determinar cuando procedería llevar a cabo esta segunda determinación. De esta forma se ha

**Tabla 1. Cálculo del riesgo a 10 años en distintos tipos de pacientes<sup>4</sup>**

Edad	Sexo	Ctot	c-HDL	Fumador	PS	T-HTA	R-10 a (%)
35	V	185	85	N	120	N	< 1
50	V	200	40	S	140	N	15
60	V	225	35	S	145	S	29
65	V	240	30	S	160	S	> 30
35	M	185	85	N	120	N	< 1
50	M	200	40	S	140	N	5
60	M	225	35	S	145	S	16
65	M	240	30	S	160	S	27

Ctot: colesterol total (mg/dl)  
c-HDL: HDL-colesterol (mg/dl)  
PS: presión arterial sistólica  
T-HTA: tratamiento de hipertensión arterial  
R-10 a: riesgo cardiovascular a 10 años  
S: sí  
N: no

podido indicar que su medición, previa a la instauración de un tratamiento hipocolesterolemiante, sólo presentaría unas ratio de coste/efectividad más adecuadas cuando las tasas identificadas de colesterol total sean límites (entre 200 y 239 mg/dl) y los niveles de c-HDL se sitúen por debajo de 40 mg/dl, o cuando se presenten dos o más factores de riesgo<sup>2</sup>. El límite propuesto para el nivel de colesterol total se justifica por el parámetro coste/efectividad, debido a que al ser originada la arteriosclerosis por diversas causas, el riesgo de hipercolesterolemia depende de la concomitancia de otros factores adicionales<sup>3</sup>.

Una vez evaluada la tasa de colesterol y, en su caso, de los subcomponentes, se procede a la evaluación del riesgo de ECC, basado en los resultados del estudio Framingham (tabla 1). Esta evaluación se puede realizar desde la oficina de farmacia haciendo de esta forma el primer y muy importante filtro a partir de diversas herramientas muy fácilmente asequibles<sup>4</sup>.

Como regla general, se tendrá en cuenta que el estudio Framingham definió como bajo riesgo el provocado en cualquier edad por la combinación de ciertos parámetros en la presión arterial y colesterol, en personas no fumadoras y sin diabetes<sup>5</sup> (tabla 2).

**Estilo de vida**

El inicio para el tratamiento, que comenzará por un cambio en el estilo de vida, lo marcará el objeti-

vo que se tenga para con el paciente. En aquellos en los que se realice una prevención primaria se realizará el citado cambio cuando se detecte un nivel superior a 130 mg/dl de c-LDL. En el caso de que el paciente presente ya una ECC o tenga un riesgo equivalente, es decir, en prevención secundaria, las cifras superiores a 100 mg/dl serán suficientes para comenzar con el tratamiento.

El cambio en el estilo de vida tiene un componente principal basado en medidas dietéticas, así como en un aumento del ejercicio rutinario. Tanto en prevención primaria como secundaria se ha estimado que este tipo de medidas proporcionan unos resultados con mejores ratio de coste/efectividad que las medidas farmacológicas. Concretamente, las medidas dietéticas conducentes a la formación en comida saludable, con bajo contenido en grasas, conllevan solamente un coste estimado por cada

año de vida ganado de entre 14 y 560 libras esterlinas, dependiendo del nivel de riesgo de la población sobre la que se actúe<sup>6</sup>.

En otro estudio reciente se evaluó la ratio coste/efectividad de distintos tipos de tratamientos dirigidos a la reducción de los niveles de colesterol, analizando las consecuencias producidas en gran cantidad de subgrupos, de acuerdo con edad, sexo y presencia o ausencia de varios factores de riesgo de ECC. Con estas premisas, el coste/efectividad incremental en prevención primaria con respecto a la ausencia de cualquier tratamiento osciló en un rango desde 1.900 hasta 500.000 dólares por cada año de vida ajustado a calidad (dólares/AVAC), dependiendo del subgrupo analizado. Cuando el análisis se efectuó entre las medidas dietéticas y el tratamiento farmacológico, el coste incremental fue superior<sup>7</sup>.

Antes del siguiente estadio, que es la instauración del tratamiento farmacológico, los costes en que ya

**Tabla 2. Definición de bajo riesgo cardiovascular según el estudio Framingham<sup>5</sup>**

Concepto	Parámetros
Colesterol total:	160–199 mg/dl
c-LDL	100–129 mg/dl
c-HDL	> 45 mg/dl en varones > 55 mg/dl en mujeres
Presión arterial:	
– Sistólica	< 120 mmHg
– Diastólica	< 80 mmHg
Tabaquismo	No
Diabetes mellitus	No

**Tabla 3. Conceptos de los costes incurridos antes de iniciar el tratamiento**

Concepto	Detalle
Consulta	Anamnesis, presión arterial, índice de masa muscular, exploración.
Hemograma	Sistemático
Perfil lipídico	colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos.
Pruebas bioquímicas	Glucemia, creatinina, ácido úrico, transaminasas, GGT
Análisis de orina	Sistemático
Electrocardiograma	
Cálculo del riesgo cardiovascular	Porcentaje de riesgo a 10 años

se ha incurrido son múltiples y derivados en su mayor parte de costes de monitorización de la patología analizada, como son los de la consulta médica y las pruebas analíticas (tabla 3). Este tipo de costes no puede ser nunca obviado en ninguna evaluación, pues sobreponderaría el valor de los costes de adquisición de los fármacos utilizados, ofreciendo unos resultados sesgados.

### Tratamiento farmacológico

Hoy día, la sociedad pone un énfasis cada vez mayor en el valor de los recursos que se ponen a disposición de las intervenciones médicas, las cuales no sólo han de demostrar que son efectivas, sino que también son eficientes, esto es, que presenten unas ratio coste/efectividad adecuadas. En el caso del tratamiento farmacológico para reducir los niveles de colesterol, la decisión se centra en definir la situación en la que éste es eficaz a la vez que eficiente.

A raíz del NCEP-ATP II se estimó que sólo en Estados Unidos había 8,7 millones de personas sin patología cardiovascular que requerirían terapia farmacológica. El tratamiento de estos pacientes con el fármaco más habitual en prevención primaria, pravastatina, tendría un coste entre 60.000 y 115.000 millones de dólares. Esto quiere decir que el consumo de recursos sanitarios precisos para tratar a todos los pacientes con hipercolesterolemia podría llegar a ser prohibitivo. La evaluación farmacoeconómica del tipo coste/efectividad o coste/utilidad provee un criterio

racional para la distribución eficiente de los recursos disponibles cuando se relacionan los costes originados con los resultados obtenidos.

Los resultados varían según se trate de que el paciente haya sufrido previamente algún acontecimiento cardiovascular (prevención secundaria) o no (prevención primaria)<sup>8</sup>, siendo de prever que no todos los casos posibles de la prevención primaria ofrecerán resultados eficientes. *A priori* se indicará que cuanto mayor sea el riesgo inicial del paciente para sufrir un episodio de enfermedad cardíaca coronaria, mejores serán los parámetros farmacoeconómicos que se obtengan del análisis posterior. Por ese motivo, existen subgrupos de población, dentro de los que no han sufrido jamás ningún proceso cardiovascular, en los que no es adecuado ni eficiente la utilización de tratamiento hipocolesterolémico como medida primaria de prevención.

### Prevención primaria de la ECC

En el caso de pacientes sin antecedentes cardiovasculares, la decisión de iniciar el tratamiento farmaco-

lógico dependerá no sólo de la cifra de c-LDL, sino del perfil de riesgo del paciente. Por ese motivo, en función éste la terapia farmacológica presentará mejores o peores ratio coste/efectividad.

Ha de constatarse previamente la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes que no tienen historia de patología coronaria. Un metaanálisis<sup>14</sup> realizado a partir de los ensayos clínicos de prevención primaria<sup>15,16,17,18</sup> estimó el efecto que el tratamiento hipolipemiente tendría en este tipo de pacientes, encontrando que reducía el riesgo relativo de episodios coronarios en un 30% y la mortalidad por patología cardiovascular en un 29%, pero no se evidenció reducción significativa en la mortalidad por todas las causas. Pero cuando el tratamiento se dirigió a pacientes con altos niveles de riesgo, sí se redujo significativamente la mortalidad por todas las causas. Otro metaanálisis<sup>19</sup> previo, que había evaluado la prevención primaria exclusivamente con estatinas, había mostrado unos resultados similares, si bien las reducciones fueron ligeramente mayores que en el estudio anterior. Entonces, el resultado obtenido, medido como número de vidas salvadas, está en función de la reducción del riesgo absoluto de la mortalidad por todas las causas, por lo que la medida de este riesgo puede ayudar decisivamente al dilema de si se trata o no preventivamente cuando no hay patología cardiovascular previa.

Recientemente se ha estimado de qué nivel de riesgo coronario sería preciso partir para que sea coste/efectivo el inicio del tratamiento en prevención primaria, en función de ciertas variables<sup>9</sup>. El coste incremental por AVAC gana-

**Tabla 4. Mínimo porcentaje de riesgo coronario a partir del cual se estima coste/efectivo iniciar el tratamiento farmacológico en prevención primaria<sup>9</sup>**

Disposición a pagar (dólares/AVAC)	Porcentaje de riesgo coronario umbral según la edad		
	35 años	50 años	70 años
60.000			
Varones	2,4	4,6	10,4
Mujeres	2,0	3,5	9,1

do debido al tratamiento se evaluó en un modelo de Markov, asumiendo un descenso del riesgo cardiovascular del 31%. El riesgo coronario se incrementó paulatinamente hasta que el coste por AVAC se correspondía con tres diferentes umbrales definidos previamente: 40, 60 y 100.000 dólares/AVAC. El límite del valor del riesgo, para que el tratamiento fuera coste/efectivo, varió con la edad y el sexo. Así, por ejemplo, si la sociedad está dispuesta a pagar 60.000 dólares para ganar un AVAC, el objetivo se obtenía si el riesgo coronario a 5 años era 4,6% para varones de 50 años. En mujeres era sensiblemente menor (tabla 4). La conclusión del estudio es que en prevención primaria el valor del riesgo cardiovascular, para que el tratamiento sea coste/efectivo, varía con la edad y el sexo del paciente.

En prevención  
primaria el valor  
del riesgo cardiovascular,  
para que el tratamiento  
sea coste/efectivo,  
varía con la edad  
y el sexo  
del paciente

**Estatinas**

El tratamiento hipocolesterolemizante se comenzará con la administración de estatinas. En España se dispone de varias moléculas que tienen el mismo efecto cualitativo pero se diferencian por su potencia y, especialmente, por su coste, el cual oscila en el rango de 183-214 euros/año para las dosis más débiles hasta los 794 euros/año en los tratamientos más intensivos (tabla 5).

El coste anual de adquisición no es nunca un parámetro de ninguna medida farmacoeconómica. Por este motivo, se han realizado eva-

**Tabla 5. Coste anual de adquisición de las posologías utilizadas en los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)**

Fármaco	Dosis diaria (mg)	Coste anual (euros)
Atorvastatina	10	383,11
	20	649,18
	40	766,11
Fluvastatina	20	214,43
	40	313,64
Lovastatina	20	183,28-299,95
	40	325,50-477,63
Pravastatina	10	311,42
	20	443,47
	40	794,40
Simvastatina	10	307,38
	20	440,08
	40	788,53

**Tabla 6. Análisis de sensibilidad bivalente en función de los porcentajes de éxitos de cada opción. La opción con mejor ratio coste/efectividad cambia cuando se varía dicho porcentaje en el seno de los intervalos de confianza<sup>13</sup>**

SV20											
AT10	0,41	0,43	0,45	0,47	0,50	0,52	0,54	0,56	0,59	0,61	0,63
0,43	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
0,45	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●
0,47	○	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●
0,50	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●	●
0,52	○	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●
0,54	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	●
0,56	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●
0,58	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●
0,60	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●
0,62	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●
0,64	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○: atorvastatina 10 mg (AT10) como mejor opción  
●: simvastatina 20 mg (SV20)

**Tabla 7. Coste/efectividad incremental, medido en dólares/AVAC, de distintos grupos (máximos y mínimos) en la prevención primaria realizada con tratamiento dietético o estatinas<sup>7</sup>**

Subgrupos de pacientes	C/E incremental
<b>Prevención primaria con tratamiento dietético</b>	
c-LDL > 160 mg/dl	
Sin factores de riesgo	
Varones de 65 a 74 años	37.000
Varones de 35 a 44 años	82.000
Mujeres de 75 a 84 años	38.000
Mujeres de 35 a 44 años	236.000
Con factores de riesgo	
Varones de 75 a 84 años	1.900
Mujeres de 35 a 44 años	500.000
<b>Prevención primaria con estatinas</b>	
c-LDL > 160 mg/dl	
Sin factores de riesgo	
Varones de 75 a 84 años	100.000
Varones de 35 a 44 años	390.000
Mujeres de 65 a 74 años	94.000
Mujeres de 35 a 44 años	1.400.000
Con factores de riesgo	
Varones de 35 a 44 años	54.000
Mujeres de 35 a 44 años	930.000

**Tabla 8. Resultados en los años de vida ganados (AVG) por el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular (ECV) en función del sexo<sup>20</sup>**

	Años de vida ganados por el tratamiento			
	40 años	50 años	60 años	70 años
Varones				
– Diabetes	5,36	4,13	2,56	0,81
– ECV	3,90	3,16	2,12	0,78
Mujeres				
– Diabetes	2,83	2,36	1,59	0,54
– ECV	2,72	2,29	1,62	0,63

luaciones farmacoeconómicas de las diferentes estatinas en el seno de la prevención primaria<sup>10</sup>.

Mediante un modelo de Markov se compararon atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, pravastatina 20 mg, fluvastatina 20 mg y lovastatina 20 mg, así como la opción de no realizar ningún tratamiento farmacológico al paciente. Ello se hizo en cohortes con distintos perfiles de riesgo, en función de la edad, el sexo, el pretratamiento lipídico y la presencia de otros factores de riesgo. El coste incremental respecto del no tratamiento, medido en dólares canadienses/AVAC, de las restantes alternativas terapéuticas fue menor en el caso de atorvastatina para todos los perfiles de riesgo. El peor resultado farmacoeconómico lo obtuvo pravastatina<sup>10</sup>.

En un estudio diseñado en condiciones de práctica habitual<sup>11</sup>, se evaluó la efectividad de atorvastatina 10 mg frente a simvastatina 20 mg, analizándose posteriormente el coste/efectividad de las dos opciones terapéuticas. El cumplimiento del régimen dietético ocurrió sólo en la mitad de los pacientes de los dos grupos. No obstante, ambos redujeron los niveles de colesterol total, c-LDL y triglicéridos, permitiendo que el 54,2% de los pacientes tratados con atorvastatina y el 50,0% de los tratados con simvastatina alcanzaran el objetivo terapéutico recomendado recientemente por la Sociedad Española de Arteriosclerosis<sup>12</sup>. La ratio coste/efectividad obtenido fue de 573,40 y 609,03 euros/paciente, que alcanzó los objetivos mencionados (95.406 y 101.335 pesetas/paciente) para atorvastatina y simvastatina, res-

pectivamente. Ahora bien, realizando un análisis de sensibilidad con la variable del porcentaje de pacientes que consiguen los objetivos marcados, se ve que dichos resultados no son muy robustos, lo que era de esperar a la vista de la escasa diferencia<sup>13</sup>. En la tabla 6 se muestra el umbral para cada valor de éxito en el resultado alcanzado con una opción terapéutica en función del porcentaje de éxito obtenido con la otra opción, según un análisis de sensibilidad de dos vías realizado.

**Variables del análisis**

A la vista de lo expuesto, se deduce que la eficiencia del tratamiento en prevención primaria será mayor cuanto mayor sea el riesgo de

ECC, lo que ha sido demostrado recientemente<sup>7</sup> analizando diferentes subgrupos de pacientes, con el fin de evaluar detalladamente cuáles y en qué medida son los factores que hacen variar dicho análisis. Para ello se analizaron varones y mujeres de 35 a 84 años de edad, con niveles de c-LDL de 160 mg/dl o superiores, en función de la edad, el sexo y la presencia de factores de riesgo de ECC, como tabaquismo, hipertensión arterial y niveles de c-LDL y c-HDL, ofreciendo hasta 240 subgrupos distintos.

Cuando la prevención primaria se realizó exclusivamente con terapia dietética, el coste total anual estimado fue de 108 dólares. Cuando se evaluó el coste incremental respecto a la opción de no realizar nada, se obtuvieron unos ratios que dependieron del sexo y edad del paciente, así como de determinados factores de riesgo (tabla 7).

En el caso de la prevención primaria con estatinas (pravastatina), el coste anual estimado fue de 1.500 dólares para el primer año, descendiendo ligeramente en los sucesivos años. El coste incremental respecto de la terapia dietética fue más favorable a medida que se incrementaban los factores de riesgo, si bien algunos, como la pre-

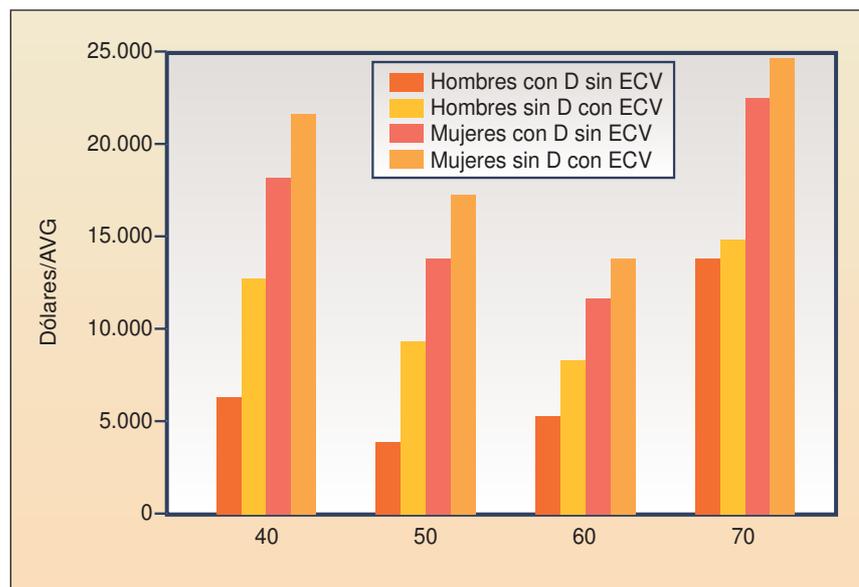


Fig. 1. Coste/efectividad (expresado en dólares) por año de vida salvado del tratamiento con simvastatina en función de la existencia o no de diabetes (D) o enfermedad cardiovascular (ECV) y del sexo<sup>20</sup>.

sión diastólica y niveles de c-HDL, tuvieron una mayor repercusión. La edad fue una variable relevante, al igual que el sexo, mostrando mejores parámetros a mayor edad y en hombres.

### Prevención primaria y diabetes mellitus

Los pacientes diabéticos tienen entre 2 y 7 veces más riesgo de presentar un episodio coronario o cerebrovascular que los no diabéticos. Igualmente, los diabéticos sin historia de patología cardiovascular muestran un riesgo de sufrir un infarto de miocardio similar al de los no diabéticos con patología vascular previa. El dilema radica entonces en conocer si el trata-

Los pacientes  
diabéticos tienen entre  
2 y 7 veces más riesgo  
de presentar  
un episodio coronario  
o cerebrovascular  
que los no diabéticos

miento hipolipemiante en diabéticos como prevención primaria de eventos cardiovasculares es eficaz y eficiente. Esta cuestión se ha analizado mediante un modelo de Markov en el que se analizaron los efectos y los costes que produciría el tratamiento con simvastatina en diabéticos sin enfermedad cardiovascular en comparación con los originados en no diabéticos con historia cardiovascular. En el primer caso, de prevención primaria, la ratio coste/efectividad en hombres osciló entre 5.063 y 14.156 dólares por año de vida ganado (dólares/AVG), siendo muy similar al de los no diabéticos con patología cardiovascular, cuyo ratio estuvo entre 8.799 y 14.996

dólares/AVG (fig. 1). En el caso de mujeres, al presentarse un menor beneficio (tabla 8), los parámetros farmacoeconómicos fueron sensiblemente menores. □

### Bibliografía

- Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Froom J, Froom P, Benjamin M, Benjamin B. Measurement and management of hyperlipidemia for the primary prevention of coronary heart disease. *J Am Board Fam Pract* 1998;11(1):12-22(21/28).
- Lago F. Guía clínica de manejo de las dislipemias (en línea) [consultado en enero de 2002]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/dislipemia.htm>.
- Risk assessment tool for estimating 10-years risk of developing hard CHD (myocardial infarction and coronary death)(en línea)[consultado en enero de 2002]. Disponible en: <http://hin.nhlbi.nih.gov/atp/iii/calculator.asp?usertype=prof>.
- Grundey S, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92(21/27).
- Brunner E, Cohen D, Toon L. Cost effectiveness of cardiovascular disease prevention strategies: a perspective on EU food based dietary guidelines. *Public Health Nutr* 2001;4(2B):711-5.
- Prosser L, Stinnett A, Goldman P, Williams L, Hunink M, Goldman L, Weinstein M. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000;132:769-79(21/15).
- Jönsson B. Economics of drug treatment: for which patients is it cost-effective to lower cholesterol? *Lancet* 2001;358:1251-56(21/37).
- Johannesson M. At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *Eur Heart J* 2001;22(11):919-25(21/36).
- Russell M, Miller H, Hartz K. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition in Canada. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8(1):9-16(21/30).
- Tárraga P, Celada A, Cerdán M, Solera J, Ocaña J, de Miguel J. Análisis coste-efectividad de atorvastatina frente a simvastatina como tratamiento hipolipemiante en pacientes hipercolesterolémicos en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;27:18-24(21/26).
- Sociedad Española de Arteriosclerosis. Sociedad Española de Medicina Interna y Liga para la lucha contra la hipertensión arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000;12:125-52.
- Sanz A. Estimaciones realizadas de 12;6(21/35).
- Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1-5(21/50).
- Downs J, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D, Beere P, Langendorfer A 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* 1988;279:1615-22.
- Levy R. Report on the Lipid Research Clinic trials. *Eur heart J* 1987;8(Suppl E):45-53.
- Frick M, Elo O, Haapa K, Heinonen O, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen J, 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 disease. *N Engl J Med* 1987;317(20):1237-45.
- Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer A, MacFarlane P, 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.
- Hebert P, Gaziano J, Chan K, Hennekens C. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomised trials. *JAMA* 1997;278:313-21.
- Grover S, Coupal L, Zowall H, Alexander C, Weiss T, Gomes D. How cost-effective is the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2001; 24:45-50(21/51).