

Importancia de la prevención cardiovascular en la diabetes mellitus: un reto pendiente

Juan Pedro-Botet

Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

Está bien establecido que los mecanismos que conducen a la diabetes mellitus tipo 2 son alteraciones progresivas y aditivas, lo que indica que no se trata de una enfermedad leve¹ (fig. 1). La enfermedad arteriosclerótica es la causa primordial de morbimortalidad en la diabetes mellitus, y hasta un 80% de los diabéticos fallecerá por esta razón. En un porcentaje similar (75%), las complicaciones cardiovasculares suponen el motivo más común de hospitalización en la diabetes. La enfermedad coronaria es mucho más frecuente en la población diabética que en la general y hasta el 55% de los pacientes diabéticos se verá afectado por este trastorno. La extensión de la enfermedad arteriosclerótica es mayor y más difusa en la diabetes. El diabético coronario presenta, en más del 80% de los casos, enfermedad multivaso. Es conocida la frecuente presencia de isquemia e incluso de necrosis asintomática o con baja expresividad clínica en la diabetes mellitus, lo que se ha atribuido a la denervación autonómica característica de esta enfermedad. La neuropatía vegetativa propia de este estado, además de afectar al umbral de percepción del dolor (mayor en la diabetes), produce cambios en el tono vascular y la reserva coronaria contra la hipotensión y el aumento de las demandas, todo lo cual favorece la isquemia y sus complicaciones clínicas². La mayor propensión a la disfunción endotelial en la diabetes mellitus, incluso en pacientes sin lesiones macroscópicas en las arterias coronarias de grueso calibre, se relaciona con la afección microvascular, de difícil diagnóstico con las técnicas de imagen convencionales. Los pacientes dia-

béticos con infarto de miocardio en general tienen peor pronóstico, expresado en un mayor número de complicaciones, como la insuficiencia cardíaca congestiva o la angina postinfarto, y mayor mortalidad. Se ha argumentado que en la diabetes se producen menos arterias colaterales, lo que dificulta la perfusión tisular. Asimismo, el análisis de las placas de ateroma existentes en las arterias coronarias de los pacientes diabéticos ha demostrado más enriquecimiento en colesterol, infiltración por macrófagos y, por consiguiente, trombosis que en los pacientes no diabéticos. Estas diferencias señalan la mayor vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas en la diabetes mellitus³.

El estudio de Framingham evidenció que la diabetes doblaba en el varón y triplicaba en la mujer la tasa de enfermedad cardiovascular ajustada por la edad⁴. La diabetes es un factor de riesgo independiente cuando se ajusta por otras variables como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la hipertrofia ventricular izquierda. Otras observaciones han confirmado el incremento del riesgo relativo de infarto de miocardio en la diabetes mellitus, y no debemos olvidar que los pacientes diabéticos tienen una mayor prevalencia de otros factores concomitantes, entre los que cabe citar la dislipemia, la hipertensión, la disfunción endotelial y las alteraciones pro-trombóticas (tabla 1). Además, junto con el consumo de cigarrillos (riesgo relativo [RR] = 2,04), la diabetes (RR = 2,03) está entre los factores de mayor riesgo relativo de arteriopatía periférica.

Por ello, se debe realizar a todos los pacientes diabéticos una anamnesis dirigida a conocer la presencia de diversos factores de riesgo cardiovascular y datos que indiquen una enfermedad vascular oligosintomática (tabla 2). En la exploración física se debe prestar especial atención a la presencia de soplos vasculares en distintos territorios, la evaluación de los pulsos distales y la medi-

Correspondencia: Prof. J. Pedro-Botet.
Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar.
Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 86620@imas.imim.es

Recibido el 17-10-2005 y aceptado el 17-10-2005.

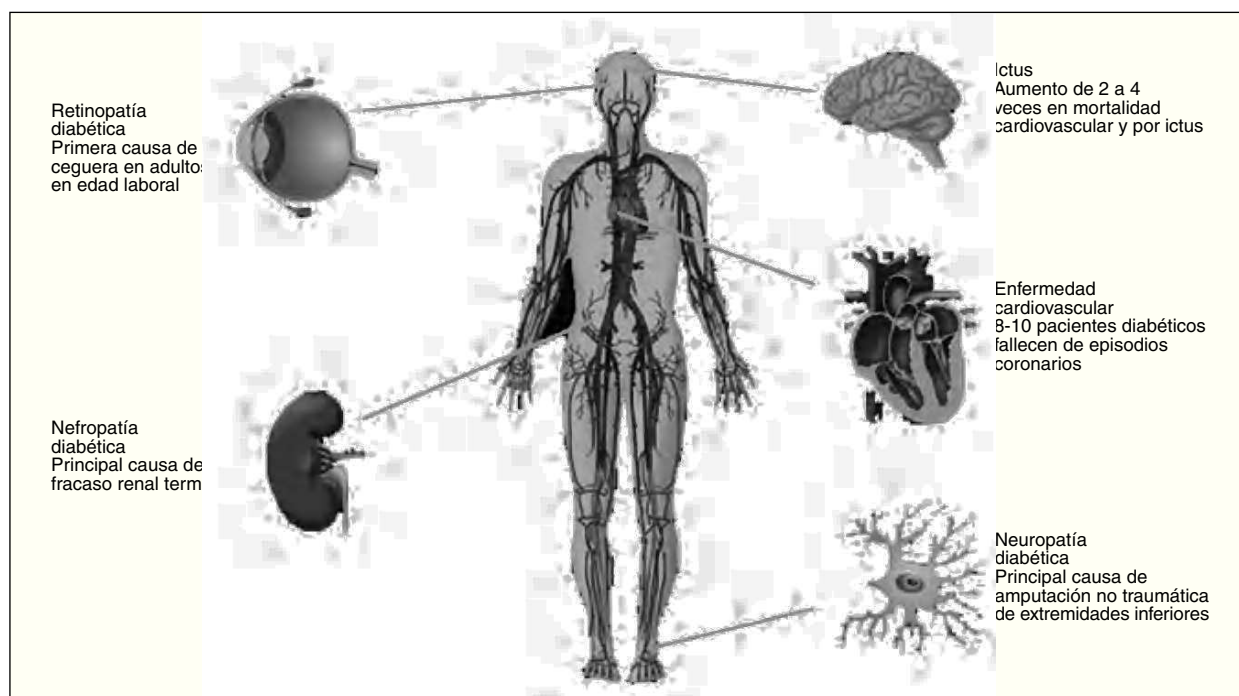


Figura 1. Impacto clínico de la diabetes tipo 2.

Tabla 1. Marcadores de riesgo en pacientes diabéticos

Modificables	No modificables
cLDL elevado	Edad
cHDL elevado	Sexo varón
Presión arterial elevada	Historia familiar de enfermedad coronaria
Triglicéridos elevados	Historia personal de enfermedad coronaria
Factores trombogénicos	
PAI-1	
Fibrinógeno	
PCR	
Dieta	
Tabaquismo	
Consumo excesivo de alcohol	
Sedentarismo	
Obesidad	

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1; PCR: proteína C reactiva.

ción de la presión arterial en ambos brazos, en decúbito y en bipedestación. Además de los datos previos, se debe solicitar una analítica completa que incluya parámetros relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono, un perfil lipídico completo y la determinación de albuminuria. Por último, es necesaria la realización de un electrocardiograma y la determinación del índice tobillo/brazo, pruebas encaminadas a evaluar la pre-

Tabla 2. Determinaciones para estimar el riesgo vascular en el paciente diabético

Búsqueda de otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, historia familiar de enfermedad vascular prematura)
Historia dirigida a descartar enfermedad vascular subclínica
Búsqueda de soplos carotídeos o abdominales y pulsos distales
Toma de la presión arterial
Estudio lipídico completo que incluya el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
Microalbuminuria
Electrocardiograma
Determinación del índice tobillo/brazo

sencia de enfermedad arterial asintomática⁵. Si se obtiene algún resultado patológico en alguna de estas pruebas, son necesarias pruebas complementarias adicionales dirigidas a buscar la arteriosclerosis en los territorios cerebrovascular y coronario.

Aterogénesis y diabetes

Los potenciales mecanismos aterogénicos en la diabetes incluyen⁶:

- Las alteraciones en el perfil lipoproteínico.
- La glucosilación y glucación avanzada de proteínas en plasma y la pared arterial.
- La "glucoxidación" y oxidación.

- El estado procoagulante.
- La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.
- Los factores de crecimiento y las citocinas que incrementan la proliferación de células musculares lisas y la formación de células espumosas.

Alteraciones lipídicas en la diabetes

Aunque la dislipemia es el componente crucial del alto riesgo cardiovascular en la diabetes, corregir las alteraciones del metabolismo lipídico será difícil si el control glucémico es deficiente. Por lo tanto, los esfuerzos dirigidos a reducir las concentraciones de glucosa elevadas van a favorecer el entecimiento de la aterogénesis en los pacientes con diabetes tipo 2.

Las alteraciones más típicas de la dislipemia diabética son el aumento de los triglicéridos y los ácidos grasos libres y la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), mientras que el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) no difiere del encontrado en los pacientes no diabéticos, aunque las partículas LDL, al ser más pequeñas y densas, son más aterogénicas a igual concentración^{7,8}. No obstante, no es infrecuente que los pacientes diabéticos también presenten concentraciones elevadas de cLDL, en algunos estudios hasta un 54% supera los 250 mg/dl⁹.

¿Los pacientes diabéticos tienen un riesgo cardiovascular equivalente al de los pacientes con enfermedad vascular conocida?

Un estudio realizado en el norte de Europa por Haffner et al¹⁰ comparó la mortalidad a 7 años por infarto de miocardio fatal y no fatal entre sujetos con diabetes sin cardiopatía isquémica, sujetos sin diabetes y sin cardiopatía isquémica y pacientes con infarto de miocardio previo diabéticos y no diabéticos. Los diabéticos con infarto fueron los que presentaron un peor pronóstico, pero lo más llamativo fue la similitud entre las curvas de supervivencia de los pacientes diabéticos sin cardiopatía isquémica y los no diabéticos con cardiopatía isquémica. En ambos casos la tasa de episodios se aproximó al 20% en 7 años, lo que equivale al 29% en 10 años. Otros estudios en pacientes diabéticos que ya han sufrido un infarto¹¹ o una angina inestable o infarto sin onda Q¹² apuntan en el mismo sentido. Estos y otros datos similares han indicado la conveniencia de tratar a los sujetos con diabetes de forma similar a las pautas agresivas comúnmente preconizadas en prevención secundaria¹³⁻¹⁶.

No obstante, datos procedentes de otros estudios^{17,18} no coinciden en esta valoración del riesgo coronario de los diabéticos en prevención

primaria. Es posible que la existencia de diferencias en las características clínico-demográficas de las poblaciones diabéticas de los estudios, como el tiempo de evolución de la diabetes, puedan explicar al menos en parte estos hallazgos. Así, por ejemplo, un gran estudio en población diabética¹⁷ encontró un riesgo cardiovascular mucho menor (el 11% en 10 años), probablemente porque el perfil de los factores de riesgo era mucho más favorable: concretamente, el cLDL medio en el estudio de Haffner era de 190 mg/dl, frente a los 128 mg/dl del UKDPS.

En base a lo expuesto queda claro que la diabetes mellitus conlleva un riesgo cardiovascular superior a otros factores de riesgo. Además, el riesgo cardiovascular depende en gran medida de la agregación a otros factores de riesgo, y el síndrome metabólico es el paradigma de esta situación. Por ello, debe considerarse que la mayoría de los diabéticos tiene un riesgo cardiovascular superior al 20% a los 10 años, y que exclusivamente en los pacientes diabéticos sin otros factores de riesgo asociados se propone realizar una estimación individualizada del riesgo global.

Ensayos de prevención cardiovascular con estatinas en la diabetes

Hasta el año 2004 no se había publicado ningún ensayo clínico que valorase específicamente los cambios en la morbimortalidad coronaria mediante el tratamiento farmacológico de la dislipemia en diabéticos. Sólo disponíamos de los análisis de subgrupos de los ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular con estatinas, que en líneas generales mostraban una reducción similar de episodios cardiovasculares en los pacientes diabéticos y en la población general (tabla 3). En el AFCAPS/TextCAPS¹⁹, el tratamiento con lovastatina 20 mg/día redujo el riesgo de un primer episodio coronario mayor (infarto fatal o no fatal, angina inestable, o muerte súbita de origen cardíaco) un 37% y en los pacientes diabéticos, un 43%; sin embargo, el escaso número de episodios acaecidos en este grupo no permitió la comparación estadística. En el HPS²⁰, la reducción del riesgo cardiovascular (episodios coronarios o vasculares inclusive) con simvastatina 40 mg/día fue en total del 24%, y específicamente para la población diabética, del 20%. En los estudios de prevención secundaria como CARE²¹, 4S²², LIPID²³ y el reanálisis del 4S²⁴, las reducciones fueron del 23, el 32, el 24 y el 32%, respectivamente. Las correspondientes reducciones del riesgo en los pacientes diabéticos fueron del 25, el 55, el 19 y el

Tabla 3. Ensayos de prevención con estatinas en diabéticos: análisis de subgrupos

Estudio	Fármaco	n	Reducción del riesgo cardiovascular, %		p
			General	Diabéticos	
Prevencción primaria					
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatina	155	37	43	NS
HPS	Simvastatina	2.913	24	20	< 0,0001
ASCOTT-LLA	Atorvastatina	2.532	36	16	NS
Prevencción secundaria					
CARE	Pravastatina	586	23	25	0,05
4S	Simvastatina	202	32	55	0,002
LIPID	Pravastatina	782	24	19	NS
4S reanálisis	Simvastatina	483	32	42	0,001
HPS	Simvastatina	3.050	24	18,4	< 0,0001
Prevencción primaria y secundaria					
ALLHAT	Pravastatina	3.648	9	11	NS

42%. En el ALLHAT²⁵, aunque el objetivo principal fue la mortalidad global, se incluyó un objetivo secundario compuesto por el infarto no fatal o la enfermedad coronaria fatal. En la población general y en los pacientes diabéticos, el porcentaje de episodios coronarios fue inferior, sin significación estadística, en el grupo pravastatina que en el de tratamiento convencional.

El primer estudio destinado específicamente a evaluar el efecto del tratamiento con estatinas en prevención primaria de episodios cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 2 es el CARDS (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)²⁶. Los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular incluidos tenían un factor de riesgo concomitante (hipertensión, tabaquismo, nefropatía o retinopatía diabética). De los resultados obtenidos, cabe destacar un 37% de reducción de los episodios cardiovasculares mayores, un 48% de reducción de los ictus y un 27% de reducción de la mortalidad general. Además, el efecto obtenido fue consistente e independiente de los lípidos basales, la edad o el sexo. Por lo tanto y desde un punto de vista de aplicabilidad en la práctica clínica, los pacientes diabéticos tipo 2 en prevención primaria con concentraciones de cLDL < 160 mg/dl y presencia de al menos un factor de riesgo adicional se benefician del tratamiento con atorvastatina 10 mg/día, debido a la significativa reducción del riesgo de episodios cardiovasculares, incluido el ictus. A pesar de los resultados de dicho estudio, hay que señalar que la reducción exclusiva del cLDL no corrige el elevado riesgo cardiovascular de la diabetes mellitus²⁷.

Estatinas y riesgo de diabetes

Los datos del West of Scotland Coronary Prevention Study²⁸ ofrecieron la oportunidad de estudiar

de forma prospectiva los efectos del tratamiento con pravastatina en el riesgo de desarrollar diabetes en los participantes que fueron seguidos entre 3,5 y 6,1 años²⁹. Para ello se excluyó a todos los pacientes con diabetes conocida en el momento de incluirlos en el estudio o que tuvieran cifras elevadas de glucemia en ayunas en la muestra inicial. Se clasificó a 139 de los 5.974 sujetos incluidos como que habían hecho la transición de una glucemia normal en el examen de control a diabetes manifiesta durante el seguimiento. En el análisis de regresión, las variables que mostraron una significativa capacidad de predicción para la diabetes fueron el índice de masa corporal (IMC) inicial, los triglicéridos y la glucemia basal en ayunas. Por el contrario, el tratamiento con pravastatina tuvo relación con una reducción del 30% en el riesgo (razón de riesgo = 0,70; intervalo de confianza del 95%, 0,5-0,98; p = 0,036). Se debe tomar con cautela estos hallazgos, procedentes de un análisis post hoc, aunque se debe considerarlos una hipótesis que habrá que confirmar en otros estudios prospectivos, como el caso del estudio CARDS

Fibratos y enfermedad coronaria en el síndrome metabólico y diabetes

Es bien conocido que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se acompañan de un incremento del riesgo cardiovascular. El Quebec Cardiovascular Study ha proporcionado datos epidemiológicos indicativos de que la hipertrigliceridemia y el aumento del perímetro de la cintura abdominal, dos parámetros que forman parte de los criterios diagnósticos del denominado síndrome metabólico, en un mismo individuo son marcadores de un alto riesgo cardiovascular³⁰.

Los pacientes del WHO Clofibrate Trial se clasificaron en terciles según el IMC. Es de destacar

que los del tercil superior ($IMC > 29 \text{ Kg/m}^2$) son los que presentaron un mayor beneficio³¹. De forma similar, en el Helsinki Heart Study (HHS)³², el mayor beneficio del tratamiento con gemfibrozilo en reducción del riesgo coronario se observó en aquellos con un $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$. Por otra parte, en el estudio VA-HIT se constató una potente correlación entre el IMC y el perímetro de cintura abdominal ($r = 0,995$) y entre la insulinemia basal en ayunas y el perímetro de cintura ($r = 0,968$)^{33,34}. Por tanto, por lo expuesto, podemos extrapolar que el efecto beneficioso de los fibratos es mayor en los sujetos que tienen una elevada probabilidad de desarrollar un síndrome metabólico.

En el HHS, se demostró que el tratamiento con gemfibrozilo obtuvo mayores beneficios cardiovasculares en los pacientes del tercil superior de triglicéridos, del tercil inferior de $cHDL$ y con un mayor IMC ³². Conclusiones similares se obtuvieron en el Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study³⁵; es decir, los beneficios más importantes del tratamiento con fibratos se consiguen en los pacientes con síndrome metabólico. No debemos olvidar que los pacientes con síndrome metabólico están especialmente predispuestos a enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. En este sentido, el HHS fue el primer estudio en señalar los efectos beneficiosos del tratamiento con gemfibrozilo en la subpoblación diabética³⁶. En un subanálisis del estudio SENCAP se demostró una menor incidencia de episodios cardiovasculares en los pacientes diabéticos tratados con bezafibrato³⁷. Iguales resultados se obtuvieron en la población diabética del VA-HIT tratados con gemfibrozilo³⁸. Incluso cuando se incluyó a los pacientes diagnosticados de novo de diabetes en el estudio, el gemfibrozilo redujo la mortalidad coronaria³³.

El único estudio llevado a cabo en diabéticos ha sido el DAIS³⁹, que incluyó a 418 varones y mujeres con diabetes tipo 2 tratados con fenofibrato 200 mg/día o placebo durante 3 años. Ese ensayo clínico de valoración angiográfica objetivó una menor progresión de la aterosclerosis coronaria en el grupo fenofibrato que en el grupo control. Aunque el estudio no estaba diseñado para examinar diferencias en episodios coronarios, podemos citar que hubo una reducción del 23% de episodios cardiovasculares en la rama con fenofibrato. Estos hallazgos han constituido la base de un nuevo estudio clínico a doble ciego y aleatorizado, el FIELD, cuyo objetivo principal es examinar los efectos a largo plazo del tratamiento con fenofibrato en la morbimortalidad cardiovascular de una importante población de sujetos diabéticos⁴⁰. Cabe subrayar que

la cohorte del estudio FIELD está constituida por sujetos diabéticos de bajo, moderado y alto riesgo cardiovascular, por lo que se podrá generalizar sus resultados a toda la población diabética atendida en la práctica clínica diaria.

Análisis farmacoeconómico del tratamiento hipolipemiante en la diabetes

Los estudios epidemiológicos han mostrado que, salvo excepciones, el riesgo de infarto de miocardio en pacientes diabéticos sin enfermedad cardíaca coronaria es comparable al riesgo de infarto en pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria. Grover et al⁴¹ emplearon el modelo de Markov para comparar los costes a largo plazo y el beneficio del tratamiento de la dislipemia en pacientes diabéticos sin enfermedad cardíaca coronaria contra el tratamiento de sujetos no diabéticos con cardiopatía isquémica en Estados Unidos y 6 países de la Unión Europea. Se proyectó con tablas de vida la reducción del riesgo de episodios coronarios después del tratamiento. De acuerdo con los resultados del 4S⁴², se asumió una reducción del 35% en la concentración de $cLDL$ y un incremento del 8% en la de $cHDL$. Tanto en Estados Unidos como en los países europeos, el tratamiento hipolipemiante fue efectivo por coste, pues el tratamiento en los diabéticos sin enfermedad coronaria tuvo un coste comparable al calculado para los pacientes no diabéticos con cardiopatía isquémica. Estos resultados señalan que, en varones y mujeres diabéticos en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, el tratamiento hipolipemiante probablemente sea tan efectivo y coste-efectivo como el tratamiento de pacientes no diabéticos en prevención secundaria.

El efecto de las intervenciones para prevenir enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2

En un metaanálisis que incluye 7 ensayos clínicos de tratamiento hipolipemiante, 6 de ellos con fármacos anti-HTA y 5 de reducción de la glucemia plasmática⁴³, se concluye que el descenso de los lípidos y de la presión arterial en los pacientes con diabetes tipo 2 se asocia con un sustancial beneficio cardiovascular. En este sentido, el estricto control glucémico es esencial para la prevención de la enfermedad microvascular y la mejora en lograr los objetivos terapéuticos en cuanto a lípidos y presión arterial, que son esenciales para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Asimismo, el estudio STENO-2⁴⁴ demuestra que la estrategia de intervención multifactorial en los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria reduce el riesgo de enfermedad macrovascu-

lar y microvascular en aproximadamente un 50%. Se debe atribuir estos efectos beneficiosos a que la principal diferencia entre la estrategia de intervención multifactorial y el tratamiento convencional residía en una mejor consecución de los objetivos en cLDL y presión arterial sistólica.

No hay duda alguna de que la mejor vía para reducir el riesgo cardiovascular asociado a la diabetes es prevenirla. Sin embargo, en los pacientes que ya son diabéticos o la tendrán, este estudio demuestra la eficacia de una estrategia de intervención multifactorial dirigida a reducir el riesgo cardiovascular.

Recomendaciones finales

La corrección de la dislipemia diabética, consistente en disminuir la concentración de cLDL, los triglicéridos e incrementar el cHDL, comporta una disminución de la enfermedad macrovascular y de la mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 2, especialmente en aquellos que ya han tenido episodios cardiovasculares previos, tal y como ha quedado plasmado en las nuevas recomendaciones del Panel III del National Cholesterol Education Program¹⁵ y de la American Diabetes Association¹⁶. Sin embargo, a pesar de las evidencias clínicas existentes, la prevención cardiovascular en los pacientes diabéticos es subóptima, ya que la mayoría de estos pacientes no están tratados o están infratratados^{45,46}. Sirva esta revisión sobre el impacto de la prevención cardiovascular en la diabetes mellitus para conseguir una mejoría sustancial de la salud cardiovascular en esta población⁴⁷⁻⁴⁸.

Bibliografía

- Berant CF, editor. Medical management of type 2 diabetes. Alexandria: American Diabetes Association; 2004.
- Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954-61.
- Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2000;102:2180-4.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-58.
- Cairals M, Castillo J, González Juanatey JR, Mostaza JM, Pomar JL. Enfermedad arterial asintomática. *Rev Clin Esp*. 2003;203 Supl 3:1-57.
- Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:647-56.
- Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care*. 1990;13:153-69.
- Paolisso G, Howard BV. Role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998;15:360-6.
- Carmena R. Dislipemia diabética. *Clin Invest Arterioscl*. 1999;6:323-9.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. 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.
- Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2001;24:1422-7.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102:1014-9.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2004;173:381-91.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:S4-36.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study. *BMJ*. 1998;316:823-8.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939-42.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, 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.
- 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;361:2005-16.
- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation*. 1998;98:2513-9.
- Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. 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.
- The 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.
- Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1999;159:2661-7.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately

- hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
26. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, 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;364:685-96.
 27. Kendall DM. The dyslipidemia of diabetes mellitus: giving triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol a higher priority? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:27-48.
 28. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, 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;333:1301-17.
 29. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103:357-62.
 30. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102:179-84.
 31. Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J*. 1978;40:1069-118.
 32. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation*. 1995;92:1779-85.
 33. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162:2597-604.
 34. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, 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.
 35. 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.
 36. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*. 1992;15:820-5.
 37. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaides AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*. 1998;21:641-8.
 38. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Andersen JW, Elam MB, 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.
 39. DAIS Investigators. 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.
 40. The FIELD study investigators. The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2004;3:9.
 41. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Alexander CM, Weiss TW, Gomes DR. How cost-effective is the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease? How cost-effective is the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2001;24:45-50.
 42. 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.
 43. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2001;11:633-42.
 44. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
 45. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291:335-42.
 46. Leiter LA, Betteridge DJ. The AUDIT Study: a worldwide survey of physician attitudes about diabetic dyslipidemia. En: Proceedings of the 64th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes 2004: abstract 1170-P. Disponible en: www.diabetes.org
 47. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, 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.
 48. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Andersen JW, Elam MB, 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.