

## PREGUNTA CLÍNICA N° 13

### ¿CUÁNDO HAY QUE INICIAR EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTE EN PACIENTES CON DIABETES EN PREVENCIÓN PRIMARIA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

## RESUMEN

### 1. Pregunta clínica en formato PICO.

<b>Pacientes</b>	Paciente con diabetes
<b>Intervención</b>	Diferentes niveles de riesgo
<b>Comparación</b>	
<b>Resultados</b>	Morbimortalidad cardiovascular
<b>Tipo de estudio</b>	Ensayos clínicos, estudios de cohortes prospectivos

### 2. Introducción.

En el caso de los pacientes diabéticos continúa el debate sobre si los pacientes con diabetes mellitus tienen el mismo riesgo que los pacientes con enfermedad coronaria y si se debe abordar el tratamiento considerando la diabetes como un equivalente de la enfermedad coronaria en cuanto al riesgo cardiovascular, o por el contrario, se debe utilizar una función de riesgo para estimar el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos.

En la versión anterior de la guía (1) se hacían las siguientes recomendaciones:

En pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular debe de estimarse el riesgo coronario para tomar decisiones de intervención hipolipemiente.

En la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria, se recomienda la utilización de las tablas del proyecto REGICOR de riesgo coronario.

En pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% en las tablas del proyecto REGICOR, se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.

En los diabéticos mayores de 75 años es necesario individualizar la recomendación en función de los factores de riesgo cardiovascular del paciente.

En pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular >10% en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas, se puede considerar la administración de fibratos.

En diabéticos de larga evolución >15 años valorar el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas, con independencia del riesgo coronario.

### 3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

#### 3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
<b>NICE Guía de Diabetes</b>	<p>Casi todas las personas con diabetes tipo 2 tienen un alto riesgo cardiovascular, por lo que recomiendan estatinas a todos los pacientes con DM tipo 2 salvo a los de bajo riesgo CV. Desarrollan un modelo económico, que sugiere que en su medio el uso de simvastatina 40-80 mg / día puede ser coste-efectiva en pacientes sin evento cardiovascular previo.</p> <p>La ecuación de Framingham subestima el riesgo en pacientes con diabetes. Cuando las ecuaciones de riesgo no son adecuadas propone la evaluación clínica. Tienen una tabla de riesgo realizada únicamente en población diabética (UKPDS) en la que valoran además de los FR mayores los años de DM y el valor de HbA1c, Está validada en su medio.</p> <p>Revisan RCV anualmente valorando los factores de riesgo (FR) cardiovascular, (incluyendo el síndrome metabólico, la circunferencia de la cintura, historia cardiovascular personal o familiar)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para &gt;40 años: inician directamente tto con estatina a menos que no haya presente factores de riesgo (FR) cardiovasculares (esto es, no tenga sobrepeso, sea normotenso (&lt;140/80 mmHg en la ausencia de la terapia antihipertensiva), no tenga microalbuminuria, no fume, no tenga un perfil de lípidos de alto riesgo, no tenga antecedentes de enfermedad cardiovascular, y no tenga antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular)</li> <li>• Si el riesgo cardiovascular por FR es bajo, evalúan anualmente el riesgo cardiovascular utilizando la herramienta de riesgo UKPDS y tratan con estatina si el RCV&gt; 20% en 10 años.</li> <li>• Para &lt;40 años valoran posibilidad de estatina si tiene FR cardiovascular (múltiples características del síndrome metabólico, presencia de factores de riesgo convencionales, microalbuminuria, en situación de riesgo del grupo étnico, o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura).</li> </ul> <p>Proponen aumentar dosis de estatina a 80 mg de simvastatina si no se llega a objetivos lipídicos, (colesterol total &gt; 154.7 mg/dl o LDL-colesterol &gt; 77.3 mg/dl con tratamiento) nuevo evento CV o aumento en la tasa de excreción de albúmina. De acuerdo con la buena práctica médica, dicha decisión deberá tener en cuenta la preferencia del paciente informado, incluyendo los beneficios y riesgos del tratamiento.</p>	Haffner (1998), Stevens (2001)	Ninguna herramienta de cálculo de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos ha incluido todas las variables deseables.

#### Resumen GPC Base:

La guía NICE (2), a pesar de tener herramienta validada en población diabética y en su medio, reconoce que tiene limitaciones y finalmente realizan la recomendación teniendo en cuenta criterios económicos. Dan más importancia a la valoración de FR cardiovascular y ponen como punto de corte la edad de 40 años para iniciar tratamiento con estatinas.

#### 3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 13.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

**Conclusión:**

Precisa actualización porque el acuerdo entra las GPC base es parcial y no es congruente con lo recomendado en la GPC a actualizar.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

**3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.** *(solo si es necesario)*

<b>Criterios selección estudios</b>	ECA o Cohortes prospectivas
<b>Período de búsqueda</b>	2008-2013
<b>Bibliografía de expertos</b>	No
<b>Bases de datos y estrategia de búsqueda</b>	Ver Anexo I

#### 4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad)

##### 4.1. Tabla de estudios

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Bulugahapitiya U, 2009	Metanálisis de 13 estudios observacionales y de cohortes con variables de resultado duras  <b>Objetivo:</b> comprobar si los pacientes con diabetes sin IM previo tienen el mismo riesgo de eventos coronarios como los pacientes no diabéticos con IM previo.	13 estudios, 45 108 pacientes  Seguimiento medio 13,4 años  Edad: 25–84	Pacientes con diabetes sin infarto de miocardio previo vs. pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo.	Los pacientes con diabetes sin infarto de miocardio previo tienen un 43% menor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares totales en comparación con los pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo (odds ratio 0,56, IC95%: 0.53-0.60)	Este meta-análisis no apoya la hipótesis de que la diabetes es un "equivalente de enfermedad coronaria". Las decisiones para iniciar el tratamiento con fármacos en pacientes con diabetes para la prevención primaria de enfermedad coronaria deberían, basarse en las estimaciones de RCV adecuados en lugar generalizar los ttos	Buena calidad
Cano JF, 2010	Estudio poblacional de cohortes prospectivo. Basado en la población REGICOR.  Objetivo: comparar incidencia de enfermedad coronaria y mortalidad CV en pacientes con DM2 y ECV, incluyendo	N= 4410  Edad: 30-74  N= 2260 con DM2 y sin Enf coronaria  N= 2150 con IAM previo y sin DM"	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin antecedente de enfermedad coronaria vs pacientes con infarto de miocardio previo sin antecedentes de diabetes	HR a 10 años de incidencia de enfermedad coronaria: 0.54 (IC95%: 0.45– 0.66) en hombres y 0.28 (0.21– 0.37) en mujeres  HR a 10 años de incidencia de mortalidad CV: 0,26 (0.19–0.36) en hombres y 0.16 (0.10–0.26) en mujeres.  En los 3 subgrupos, los diabéticos tuvieron menor	Los pacientes con DM sin enfermedad coronaria tienen menos riesgo de de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular que los pacientes con IAM.  No hay equivalencia en RCV entre DM y pacientes con IAM en la región mediterránea.	Buena calidad.  Las diferencias se mantienen ajustando por factores de confusión.  Y en los subgrupos preestablecidos  Coincide con estudio UKPDS en que a mayor

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 13.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	subgrupos de tto DM, duración y HbA1C			<p>mortalidad CV y enf cardiaca que los pacientes con IAM</p> <p>No hubo diferencias significativas en muerte por ictus tanto en hombres como entre mujeres entre los dos grupos. Tampoco en angina inestable en el caso de las mujeres.</p>	<p>Los pacientes con DM2 en tto con insulina, con una duración de la enfermedad de &gt;8 años y HbA1c&gt;7% tienen mayor riesgo de enf coronaria y mortalidad CV que los que reciben solo dieta o antidiabeticos orales, &lt; 8 años evolución o HbA1c&lt;7%, pero sigue siendo menor que el riesgo de los pacientes con IAM.</p>	<p>HbA1c , peor pronóstico CV.</p> <p>El estudio sugiere que las variaciones geográficas existen: Riesgo de IAM fatal o no fatal en población diabetica de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ REGICOR: 0,33 (IC95%.: 0,27-0,41)</li> <li>▪ UK: 0,42 (IC95%.: 0,33-0,54)</li> <li>▪ Finlandia: 0,69 (IC95%.: 0,54-0,88)</li> </ul> <p>Las medidas de prevencion primaria deben adaptarse a las particularidades de enfermedad CV y DM de cada región.</p>

  

	Cardiovascular mortality	Coronary heart disease incidence*
<b>Diabetes duration</b>		
AMI patients	1 (reference)	1 (reference)
First and second tertiles ( $\leq 8$ years)	0.20 (0.14-0.28)†	0.40 (0.33-0.49)†
Third tertile (>8 years)	0.29 (0.20-0.41)††	0.54 (0.43-0.68)††
<b>Glycemic control</b>		
AMI patients	1 (reference)	1 (reference)
A1C <7%	0.16 (0.10-0.25)†	0.34 (0.27-0.44)†
A1C $\geq 7\%$	0.25 (0.18- 0.35)††	0.46 (0.37-0.57)††
<b>Diabetes treatment</b>		
AMI patients	1 (reference)	1 (reference)
Diet alone	0.15 (0.09-0.26)†	0.34 (0.26-0.46)†
Only oral drugs	0.20 (0.14-0.29)†	0.42 (0.34-0.52)†
Insulin	0.36 (0.24-0.54)††	0.56 (0.43-0.72)††

Data are HR (95% CI). AMI, acute myocardial infarction. \*Unstable angina or fatal or nonfatal AMI. †P < 0.05 compared with reference category (myocardial infarction patients). ††P < 0.05 compared with immediately previous category. All models are adjusted for sex, age, recruitment year, and baseline dyslipidemia and hypertension.

#### 4.2. Resumen de la evidencia.

La población con DM tipo 2 tiene un riesgo cardiovascular incrementado con respecto a la población sin diabetes (3). Sin embargo, los pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad coronaria no pueden considerarse pacientes de prevención secundaria, ya que su riesgo no es equivalente a estos pacientes.

Esto se pudo observar en un metaanálisis (4) que incluyó 13 estudios de cohortes con más de 45.000 pacientes con un seguimiento medio de 13,4 años. Los pacientes con diabetes y sin infarto de miocardio previo tuvieron menor riesgo (43% menos) de desarrollar eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes sin diabetes y con antecedentes de infarto de miocardio (OR: 0,56; 0,53 a 0,60). Este meta-análisis no apoya la hipótesis de que la diabetes es un "equivalente de enfermedad coronaria". Los autores consideran que las decisiones para iniciar el tratamiento con fármacos en pacientes con diabetes para la prevención primaria de enfermedad coronaria deberían basarse en las estimaciones del riesgo cardiovascular, en lugar de generalizar los tratamientos a todos los pacientes con diabetes.

Resultados en el mismo sentido se obtuvieron del estudio de cohortes prospectivo de Cano y col (5) con 10 años de seguimiento llevado a cabo en población mediterránea (4.410 pacientes, entre 30 a 74 años). Los resultados de este estudio tampoco apoyan la equivalencia de riesgo de enfermedad coronaria entre los pacientes con infarto de miocardio y los pacientes diabéticos. Las razones de riesgo ajustadas (HR) de incidencia de enfermedad coronaria a los 10 años y de mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres con diabetes fueron significativamente menores que en los pacientes con infarto de miocardio: HR 0,54 (IC 95%: 0,45 a 0,66) y 0,28 (0,21-0,37) y 0,26(0,19- 0,36) y 0,16 (0,10-0,26), respectivamente. La duración de la diabetes (>8 años) el tipo de tratamiento (insulina frente a dieta o antidiabético oral) o el mal control glucémico (HbA1c>7%) son indicadores de mayor RCV en pacientes diabéticos, siendo este riesgo menor que el de los pacientes con IM previo.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus es menor que el de los pacientes con infarto de miocardio previo incluso en pacientes con diabetes evolucionada, según una estimación a 15 años realizada ad hoc por los autores del estudio en esta cohorte de pacientes diabéticos, realizada para responder a la solicitud del grupo elaborador de esta actualización que quería conocer en qué periodo evolutivo la diabetes podría igualarse en términos de riesgo de eventos cardiovasculares a los pacientes con infarto previo.

Por tanto, seguimos considerando que la utilización de una función del cálculo de riesgo sigue siendo la estrategia más recomendada en la estimación del riesgo cardiovascular de estos pacientes y nos ayuda a seleccionar a aquellos en los que el balance riesgo/beneficio del tratamiento farmacológico va a ser más favorable.

La anterior edición de esta guía recomendaba la utilización de la función de riesgo de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en diabéticos, basándonos en los resultados obtenidos en la cohorte de diabéticos del estudio VERIFICA (6), donde la predicción de eventos de la función de REGICOR en esta cohorte no difirió de lo observado a los 5 años.

Hay otras ecuaciones de riesgo que se han venido utilizando en pacientes con diabetes y que incluyen, además de los factores clásicos de riesgo cardiovascular otros más específicos de la diabetes como su duración y la hemoglobina glicada. La más conocida es *UKPDS risk engine*. Sin embargo, esta ecuación de riesgo no está validada en nuestro medio y su utilización podría sobreestimar el verdadero riesgo cardiovascular de nuestra población diabética, como ya ocurrió en un estudio de validación realizado con cohortes de Holanda y Alemania, donde esta ecuación mostró una capacidad discriminativa en cuanto a eventos cardiovasculares moderada y una calibración de la ecuación pobre (7).

En cuanto al nivel de riesgo a partir del cual iniciar el tratamiento hipolipemiante, en la anterior guía fueron los estudios en diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (8-11) los que se tuvieron en cuenta para establecer de forma arbitraria un punto de corte a partir del cual el tratamiento con estatinas produciría una mejor relación beneficio-riesgo, teniendo en cuenta que en aquellos diabéticos con un riesgo cardiovascular menor y una evolución menor en el tiempo el tratamiento con estatinas no produjo reducción de la mortalidad total ni de eventos cardiovasculares. Este punto de corte se estableció en el 10% a diez años según la función de REGICOR. No han aparecido nuevos estudios o ecuaciones de riesgo validadas en nuestro medio que hayan hecho cambiar la recomendación de la edición anterior de la guía.

Se ha puesto el punto de corte en el 10% a los 10 años basándonos en los resultados obtenidos de los ensayos clínicos en pacientes diabéticos. En estudio CARDS, atorvastatina 10 mg redujo la variable principal pero los sujetos tenían un RCV alto. El grupo placebo presentaba una incidencia de eventos coronarios agudos de 1,47 /100 personas año. Es decir, el riesgo a 10 años de esta población estaría alrededor del 15%, que se repite en la misma dirección en el subgrupo de diabéticos del estudio HPS. Sin embargo, los pacientes del estudio ASPEN tenían un riesgo más bajo. De hecho, tuvieron una baja tasa de eventos cardiovasculares (2% a los 4 años) y en estos pacientes no hubo diferencias en la variable principal entre el grupo placebo vs atorvastatina 10mg. Tampoco se observó ningún beneficio en el subgrupo de pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad cardiovascular del estudio ASCOT-

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 13.

LLA (tasa de eventos coronarios 7,2% a los 3 años).

## 5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

**Pregunta N°13: ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes en prevención primaria?**

**Población:** pacientes con diabetes  
**Intervención:** Diferentes niveles de riesgos  
**Comparación:**  
**Perspectiva:** clínica

	Crterios	Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
<b>CALIDAD</b>	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Moderada	Estudios de cohortes		Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. Estudio de cohortes de buena calidad.	Los estudios en los que se basa la recomendación se recogieron en la versión anterior de la guía.
<b>BENEFICIOS Y RIESGOS</b>	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes	No es conocido el beneficio de aplicar una ecuación de riesgo para la estratificación del riesgo en pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular en la reducción de eventos cardiovasculares, aunque evidencia indirecta apunta en el sentido de que la actuación sobre múltiples factores de riesgo disminuye la morbimortalidad cardiovascular.			Efectos secundarios tratados en otra pregunta.
<b>VARIABILIDAD DE OPINIÓN DE PACIENTES</b>	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes  Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo  Parcialmente de acuerdo		



GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 13.

<b>RECURSOS</b>	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	De acuerdo Parcialmente de acuerdo		
-----------------	---	--	---	---------------------------------------	--	--

Balance de las consecuencias:	
Aplicar ecuación de riesgo VS. no estimar el riesgo mediante ecuación de riesgo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
Recomendación:	
Aplicar ecuación de riesgo VS. no estimar el riesgo mediante ecuación de riesgo	<b>Se recomienda la opción</b>

<p><b>Redacción de la recomendación:</b></p> <p>Se recomienda estimar el riesgo coronario en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular para tomar decisiones de intervención hipolipemiente.</p> <p>Se recomienda la utilización de las tablas del proyecto REGICOR de riesgo coronario en la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria,.</p> <p>Se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas en pacientes diabéticos tipo 2 en prevención primaria, entre 40 y 75 años con un riesgo coronario &gt;10% en las tablas del proyecto REGICOR.</p>
---

<p><b>Razonamiento/Justificación de la recomendación:</b></p> <p>La utilización de las tablas del cálculo del riesgo cardiovascular/coronario han demostrado estimar de forma más precisa el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general y diabéticos en particular que la utilización de los factores de riesgo cardiovascular por separado.</p> <p>No se ha podido demostrar que en los pacientes diabéticos con un riesgo &lt;10%, la intervención con estatinas se traduzca en beneficio alguno.</p>
<p><b>Consideraciones para la implementación:</b></p> <p>Valorar individualmente y consensuar con el paciente la necesidad de tratamiento en función del riesgo cardiovascular de la población a la que pertenece.</p>
<p><b>Factibilidad:</b></p> <p>Factible.</p>
<p><b>Evaluación y prioridades de investigación:</b></p> <p>Estudios de validación de las tablas de RCV en población diabética con cohortes más numerosas y tiempo adecuado de seguimiento.</p>

### Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed o Ovid) y Embase (Ovid)	<p>diabetes mellitus coronary risk systematic review                      limit to (yr="2007 -Current" and five stars)                      .....</p> <p>cholesterol diabetes meta-analysis {Incluyendo términos relacionados} limit to ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" and yr="2007 -Current" and five stars)                      .....</p> <p>primary prevention cardiovascular risk diabetes lipid {Incluyendo términos relacionados} limit to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" limit to yr="2007 -Current" limit to five stars</p>	2007-2013

### Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Marrugat J, 2007	No
Knopp RH, 2006	Sí
Colhoun HM, 2004	Sí
Collins R, 2003	Sí
Sever PS, 2003	Sí

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 13.

### **Anexo III. Forest Plot.**

*No aplicable.*

### **Anexo IV. Costes.**

*No aplicable.*

## Anexo V. Bibliografía.

- (1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca García de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.2008.
- (2) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.
- (3) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *Bmj* 2006 Jan 14;332(7533):73-8.
- (4) Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2009;26:142-8.
- (5) Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
- (6) Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(1):40-7.
- (7) van DS, Peelen LM, Nothlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011 Feb;54(2):264-70.
- (8) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.
- (9) 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(9435):685-96.
- (10) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
- (11) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.