

¿POR QUÉ EN LOS PACIENTES DM2 las guías recomiendan niveles de LDL cuanto más **bajos mejor**?

MANUEL ANTONIO RUIZ QUINTERO

Médico EAP. Centro de Salud de Agost (Alicante).

Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS).

Resumen

El proceso arteriosclerótico en pacientes con diabetes se caracteriza por ser más precoz, más generalizado y más grave que en la población no diabética. Al menos un 50 % de los DM2 presentan un fenotipo específico de dislipemia, la denominada dislipemia aterogénica, caracterizada por triglicéridos aumentados, c-HDL bajo y aumento de partículas LDL pequeñas y densas que revisten mayor potencial aterogénico, pues suponen un incremento proporcional y absoluto de la ApoB. Todas las personas con diabetes deben, según su nivel de riesgo, obtener unos objetivos de c-LDL, pues este parámetro sigue siendo el objetivo fundamental del tratamiento lipídico, si bien en el DM2 cobra importancia como objetivo secundario el control del c-no-HDL, ya que este define mejor el riesgo residual, al integrar las partículas de lipoproteínas ricas en ApoB.

Palabras clave: colesterol LDL, colesterol no HDL, apolipoproteínas B, dislipemia aterogénica, diabetes mellitus, tratamiento.

Introducción

La diabetes mellitus por sí sola es un factor independiente de riesgo cardiovascular, además, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia en nuestro país con una altísima frecuencia de hipertensión (74 %), dislipemia (60 %), obesidad abdominal (45 %), y un 14 % de tabaquismo activo¹. A nivel mundial se asocia con el hígado graso no alcohólico en un 55,48 %² todo ello junto a la resistencia a la insulina, la inflamación de bajo grado, el aumento del estrés oxidativo, un estado procoagulante, una disfunción endotelial, un aumento de la rigidez de la pared arterial y perturbaciones cardiorrenales, conlleva un riesgo cardiovascular muy elevado, más aumentado, si cabe, si coexiste con síndrome metabólico.

El proceso arteriosclerótico en pacientes con diabetes se caracteriza por ser más precoz, más generalizado y más grave que en la población no diabética, con igualdad de afectación en ambos sexos, perdiendo la mujer con diabetes la protección para la enfermedad cardiovascular durante su etapa fértil.

Por todo ello, en pacientes con diabetes, los niveles de colesterol deben mantenerse más bajos que en los no diabéticos porque la suma de estos factores de riesgo puede aumentar muchísimo el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

La DM2 se caracteriza por la resistencia a la insulina y el incremento secundario de ácidos grasos libres circulantes, con mayor producción hepática de triglicéridos (TG), conduciendo al incremento de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), al descenso de la degradación de apolipoproteína B (ApoB) y al incremento de la lipogénesis.

Este proceso metabólico conduce a un fenotipo específico de dislipemia, la denominada **dislipemia aterogénica**³, caracterizada por la elevación de TG, tanto en ayunas como posprandiales, descenso del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), con el consiguiente descenso de apoA1 y cambio cualitativo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con aumento de partículas LDL pequeñas

y densas que revisten mayor potencial aterogénico, pues suponen un incremento proporcional y absoluto de la ApoB, esta última considerada como un mejor marcador aterogénico que el colesterol LDL (c-LDL); porque refleja la totalidad de partículas aterogénicas, suma de c-LDL, lipoproteínas de densidad intermedia (c-IDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL)⁴; este valor lamentablemente no se determina de forma rutinaria en los controles analíticos, por ello es de interés, en clínica, la determinación del colesterol no-HDL (colesterol total menos c-HDL).

Es bien conocido que, a pesar del empleo de los tratamientos actuales, y aun consiguiendo los objetivos terapéuticos del c-LDL, de la glucemia y de la presión arterial, persiste un alto riesgo residual de enfermedad macro y microvascular asociado a la diabetes. Numerosas evidencias sugieren que un elemento que contribuye decisivamente al riesgo residual vascular de origen lipídico es la citada dislipemia aterogénica; presente en un 41-50 % de los pacientes con diabetes; en números absolutos, unos 3 millones de personas en España la padecen.

Se calcula que un 30 % de los pacientes diagnosticados y en tratamiento por esta patología no se encuentran controlados de forma óptima.⁵ Las concentraciones elevadas de TG y el descenso del c-HDL se acompañan de un elevado riesgo cardiovascular, aun en pacientes con valores bajos de c-LDL.⁶⁻⁷

A lo largo de los últimos 30 años, se ha venido observando el claro beneficio de la reducción de los niveles de c-LDL, al asociarse con un descenso de la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria.

De acuerdo con los resultados del metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*, por cada 38,7 mg/dl (1mmol/l) de reducción del c-LDL, mediante la terapia con estatinas, se consigue una reducción de la mortalidad por todas las causas alrededor de un 9 %; un 13 % en la mortalidad cardiovascular; así como un 22 % de enfermedad cardiovascular⁸, beneficio más manifiesto en aquellos pacientes que tienen inicialmente un mayor riesgo cardiovascular.

Desde la publicación del Adult Treatment Panel III (ATP III) del *National Cholesterol Education Program* y las guías europeas publicadas respectivamente en 2011⁹ y en 2012 de riesgo cardiovascular por la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European*

Atherosclerosis Society (EAS)¹⁰ el descenso del c-LDL pasa a ser el eje del tratamiento, el objetivo primario, con puntos objetivos a conseguir dependiendo del nivel de riesgo de los pacientes.

Con la publicación de posteriores guías tanto a un lado¹¹ como otro del Atlántico¹² los niveles objetivos de control han sufrido, acorde a cambios en las categorías de riesgo, recomendaciones a la baja. En las guías americanas se estableció que en pacientes de 40 a 75 años con diabetes mellitus y c-LDL \geq 70 mg/dl (\geq 1,8 mmol/l), se comience el tratamiento con estatinas de intensidad moderada (disminuyen c-LDL del 30 al 50 %) sin calcular el riesgo de ASCVD a diez años. En pacientes con diabetes mellitus de mayor riesgo, especialmente aquellos con múltiples factores de riesgo o aquellos de 50 a 75 años, es razonable utilizar estatinas de alta intensidad para reducir el nivel de LDL en \geq 50 %¹², asociar ezetimiba consigue un descenso adicional del c-LDL de un 15-30 %. Los resultados del IMPROVE-IT, con ezetimiba asociada a estatina frente a estatina sola¹³ y los posteriores estudios con los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9)¹⁴⁻¹⁵ refuerzan el planteamiento de los triadistas (CTT) que indica que cuanto menos c-LDL mejor, independientemente del mecanismo de consecución para la reducción del mismo.

Las guías europeas de abordaje de la dislipemia¹¹ recomiendan objetivos sobre el c-LDL, c-no-HDL y/o ApoB. Se concretan estos objetivos en la Tabla 1.

Siendo el c-LDL el único parámetro biológico que no presenta un nivel inferior por debajo del cual no se obtienen beneficios¹⁶, el axioma «c-LDL, cuanto más bajo mejor» tiene todo su sentido en los pacientes de alto o muy alto riesgo vascular, como es la población con diabetes¹⁷. Por otra parte, los estudios de regresión/progresión de la enfermedad ateromatosa refuerzan el concepto de que el c-LDL cuanto más bajo mejor, existiendo el consenso de que con niveles de 70 mg/dl se frena la progresión y que, por debajo de los mismos, se inicia la regresión. Los estudios de imagen, utilizando la mayoría de ellos la ultrasonografía intravascular, confirman la relación lineal existente entre la disminución del c-LDL y la reducción de la carga de aterosclerosis coronaria. De hecho, la evidencia actual muestra que el beneficio cardiovascular depende de la magnitud absoluta de la reducción del c-LDL, siempre

Tabla 1. Objetivos terapéuticos según nivel de riesgo en la persona con diabetes.

Nivel riesgo	Persona con	Objetivo terapéutico
Muy alto	DM con afectación de órgano diana (retinopatía, microalbuminuria, neuropatía) o con tres FRCV mayores o > 20 años de evolución	c-LDL < 55 mg/dl y reducción de al menos un 50 % del c-LDL basal <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol no-HDL < 85 mg/dl • ApoB < 65 mg/dl Si recurrentes eventos con c-LDL < 55 mg/dl, intensificar el tratamiento hasta c-LDL < 40 mg/dl
Alto	DM con otro FRCV mayor o duración ≥ 10 años y sin lesión de órgano diana	<ul style="list-style-type: none"> • c-LDL < 70 mg/dl y reducción de al menos un 50 % del c-LDL basal • Colesterol no-HDL < 100 mg/dl • ApoB < 80 mg/dl
Moderado	DM1 < 35 años o DM2 < 50 años de < 10 años de evolución y sin otros FRCV	<ul style="list-style-type: none"> • c-LDL < 100 mg/dl • Colesterol no-HDL < 130 mg/dl • ApoB < 100 mg/dl
Bajo	Ningún diabético está incluido en esta categoría de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • c-LDL < 116 mg/dl • Colesterol no-HDL < 146 mg/dl

El término «c-LDL basal» se refiere a la concentración de una persona que no toma medicación hipolipemiente alguna o al correspondiente valor basal extrapolado en caso de tomar medicación.

que la terapia hipolipemiente utilizada comporte un incremento directo o indirecto de la actividad del receptor LDL¹⁸⁻¹⁹.

La seguridad de las concentraciones plasmáticas bajas o muy bajas de c-LDL viene avalada por las evidencias de diferentes situaciones clínicas, en primer lugar, la concentración media del c-LDL de la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos en España es de 35 mg/dl. Además, nuestros ancestros pertenecientes a sociedades primitivas, fundamentalmente cazadoras y recolectoras, mantenían unas concentraciones de c-LDL inferiores a los 50 mg/dl.

En pacientes tratados que han alcanzado el objetivo de c-LDL (70 mg/dl), los que presentan hipertriglicéridemia o c-HDL bajo tienen un riesgo un 40 % superior al de quienes muestran niveles en objetivo de TG y de c-HDL²⁰. Por lo tanto, la hipertriglicéridemia y el descenso del c-HDL son factores determinantes del riesgo residual vascular de origen lipídico, sobre todo en pacientes con LDL controlado o próximo a su control, con o sin tratamiento previo con estatinas.

En los pacientes con diabetes, una parte importante del riesgo residual de origen lipídico radica en las lipoproteínas remanentes. El fenotipo de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) parece ser un elemento distintivo asociado a dicho

riesgo residual, de tal forma que las más pequeñas (al igual que acontece con las partículas de LDL) se acompañan de un mayor riesgo (70 % con respecto a partículas de mayor tamaño). La importancia de las partículas de lipoproteínas ricas en ApoB se configura cada vez más como el auténtico marcador de riesgo, más allá de las concentraciones plasmáticas de colesterol o TG, aisladamente²¹.

La reducción más intensa de c-LDL se asoció con una mayor reducción del riesgo de mortalidad total y mortalidad cardiovascular en los ensayos de pacientes con niveles basales más altos de c-LDL, que una disminución menos intensa de c-LDL, ahora bien, en las poblaciones diabéticas es de interés una mayor reducción de estos niveles de c-LDL por la presencia del ya comentado mayor riesgo residual asociado a la presencia de mayores niveles de ApoB²².

La reducción del colesterol no-HDL (colesterol total menos c-HDL), que engloba tanto el c-LDL como las lipoproteínas ricas en TG, es un objetivo secundario del tratamiento. Pero también tenemos evidencias de la repercusión de su descenso; así, en el metaanálisis de Masson W, veintinueve ensayos clínicos de fármacos hipolipemiantes, con un mínimo de seis meses de seguimiento, donde fueron incluidos 233.027 pacientes, con el objetivo de definir el impacto de la terapia hipolipemiente en la reducción

de la mortalidad total y cardiovascular por diferentes niveles basales de c-no-HDL, los resultados sobre la mortalidad cardiovascular fueron: no-cHDL \geq 190 mg/dl: OR 0,63 (95 % IC: 0,53-0,76); c-no-HDL 160-189 mg/dl: OR 0,82 (95 % IC: 0,75-0,89); c-no-HDL 130-159 mg/dl: OR 0,71 (95 % IC: 0,52-0,98); c-no-HDL $<$ 130 mg/dl: OR 0,95 (95 % IC: 0,87-1,05). Al evaluar la mortalidad por cualquier causa, los resultados fueron: c-no-HDL \geq 190 mg/dl: OR 0,70 (95 % IC: 0,61-0,82); c-no-HDL 160-189 mg/dl: OR 0,91 (95 % IC: 0,83-0,98); c-no-HDL 130-159 mg/dl: OR 0,88 (95 % IC: 0,77-1,00); c-no-HDL $<$ 130 mg/dl: OR 0,98 (95 % IC: 0,91-1,06). El análisis de metarregresión mostró una asociación significativa entre el valor basal de c-no-HDL y la mortalidad. Todo paciente con un nivel basal $>$ 130 de colesterol no HDL se beneficia de la terapia hipolipemiante²³.

El beneficio del tratamiento con estatinas en el paciente con diabetes en prevención primaria ha sido puesto de manifiesto en los estudios CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), HPS (Heart Protection Study) y ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering Arm), que apoyan el uso de estatinas en este tipo de pacientes²⁴.

El metaanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT), que incluyó 27 estudios y más de 170.000 pacientes, confirmó que la reducción de la ECV depende del nivel de c-LDL conseguido.⁸ Este metaanálisis (CTT) indica que los pacientes con DM2 se benefician del tratamiento dislipémico, produciéndose una disminución del riesgo relativo de manera similar a los no diabéticos, pero el DM2 tiene un riesgo absoluto más elevado, por lo tanto el beneficio absoluto será mayor.

Los estudios de prevención primaria incluían pocas mujeres, por lo que se presentaban dudas sobre la eficacia de las estatinas en este grupo poblacional. Los metaanálisis de CTT⁸ y de Brugts²⁵ no encontraron diferencias en cuanto a los efectos del tratamiento entre varones y mujeres. Por ello, debe considerarse el uso de estatinas para la prevención primaria en mujeres con riesgo cardiovascular alto del mismo modo que en varones.

En los datos sobre el seguimiento a 20 años del WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention

Study)²⁶ estudio de tratamiento de dislipemia en pacientes con diabetes en prevención primaria, parece existir también un efecto herencia (*legacy*) en el tratamiento de la dislipemia en el diabético, con disminución de las muertes de causa cardiovascular y disminución de la mortalidad por todas las causas mantenida en el tiempo, lo cual nos lleva a añadir al «cuanto más bajo mejor» el «cuanto antes mejor», y mantener este tratamiento en el tiempo, ya que, como han demostrado los estudios de Ference et al.²⁷, las placas ateroscleróticas crecen a lo largo del tiempo de forma proporcional a la concentración de lipoproteínas que contienen ApoB. Personas con mayores niveles de LDL experimentan una tasa más rápida de crecimiento de la placa y, por el contrario, personas con niveles más bajos de LDL retienen menos partículas y, por lo tanto, tienen una tasa más lenta de crecimiento de la placa. Como resultado, las personas con menor circulación de concentraciones de LDL y ApoB lipoproteínas exceden el umbral acumulativo más tarde (umbral a partir del cual comienza la arteriosclerosis) y, por lo tanto, tienden a experimentar eventos cardiovasculares en mayores edades de promedio que las personas con mayores niveles de LDL. Esto es especialmente importante en la población de personas con diabetes, donde la inflamación puede ser un importante contribuyente al riesgo cardiovascular residual, especialmente en aquellos con nefropatía; aunque también está muy directamente relacionada con la obesidad o la elevación del c-no-HDL²⁸.

Una última reflexión: los resultados del estudio DYSIS-España²⁹ muestran que la mayoría de los pacientes con diabetes en tratamiento con estatinas no alcanzan los objetivos lipídicos recomendados y/o presentan una elevada frecuencia de valores alterados de c-HDL y triglicéridos. En el estudio CONCARDIA³⁰ el objetivo de LDL $<$ 100 mg/dl se cumplió en un 34,8 %. Estos estudios muestran la existencia de importantes diferencias entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica, así como la necesidad de un tratamiento más intensivo e integral de la dislipemia en los pacientes en alto riesgo, especialmente en personas con diabetes, para reducir de forma eficaz el riesgo cardiovascular en ellos.

Bibliografía

1. Cebrián-Cuenca AM, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, Orozco-Beltrán D, Consuegra-Sánchez C. Half of patients with type 2 diabetes mellitus are at very high cardiovascular risk according to the ESC/EASD: data from a large Mediterranean population. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2021. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa073>.
2. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279902.
3. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639538.
4. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-373. doi: 10.1001/jama.2018.20045.
5. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
6. Gonna H, Ray KK. The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21 Suppl 1:6-16. doi: 10.1111/dom.13691. PMID: 31002453.
7. Barter PJ, Gotto AM, La Rosa JC, et al.; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
8. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-590.
9. National Cholesterol Education Program Expert Panel. 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.
10. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
12. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139:e1144-61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000626.
13. Jarcho JA, Keaney JF. Proof That Lower Is Better — LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2448-2450. doi: 10.1056/nejme1507041.
14. Szarek M, White H, Schwartz G, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events. The ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;75:387-96.
15. Du H, Li X, Su N, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis *Heart* 2019;105:1149-1159.
16. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:485-494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
17. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12: 292-299. doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.018.
18. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
19. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
20. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al.; PROVE-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-30.
21. Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, Shah SH, Kraus WE, Craig D, Padmanabhan L, Glynn RJ, Ridker PM, Chasman DI, Mora S. Atherogenic Lipoprotein Determinants of Cardiovascular Disease and Residual Risk Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 21;6(7):e005549. doi: 10.1161/JAHA.117.005549. PMID: 28733430; PMCID: PMC5586287.
22. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jul 13;20(1):334. doi: 10.1186/s12872-020-01567-1. PMID: 32660417; PMCID: PMC7359015.

23. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Molinero G, Huerín M, Nogueira JP. Impact of Lipid-Lowering Therapy on Mortality According to the Baseline Non-HDL Cholesterol Level: A Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Aug;26(4):263-272. doi: 10.1007/s40292-019-00330-8. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31313082.
24. Ruiz Quintero MA. ¿Deben tratarse todos los pacientes con diabetes en prevención primaria? Guías americanas frente a guías europeas. *Diabetes Práctica.* 2015;06 (Supl Extr 1):1-32.
25. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*2009;338:b2376.
26. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin TherapyCLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation.* 2016;133(11):1073-1080. doi: 10.1161/circulationaha.115.019014.
27. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 4;72(10):1141-1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046. PMID: 30165986.
28. Prattichizzo F, Giuliani A, Sabbatinelli J, Maticchione G, Ramini D, Bonfigli AR, et al. Prevalence of residual inflammatory risk and associated clinical variables in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1696-1700.
29. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc).* 2013;141:430-6.
30. Aguirre Rodríguez JC, et al. Grado de control cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo con objetivos individualizados: Estudio CONCORDIA *Med Gen Fam.* 2018;7.