

Cambios en el estilo de vida, fitosteroles y riesgo cardiovascular

Moderador: Luis Masana Marín

Hospital Universitari Sant Joan. CIBERDEM. IISPV. Universidad Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

El control de las concentraciones plasmáticas de colesterol se asocia a un menor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. La evidencia científica demuestra que el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia se asocia a una disminución del riesgo relativo de padecer enfermedades relacionadas con la arteriosclerosis. El número de personas expuestas a un incremento del riesgo cardiovascular es muy elevado, por lo que deben potenciarse medidas preventivas basadas en la adopción de unos hábitos de estilo de vida saludables, incluyendo el cese del tabaquismo, el ejercicio físico y una alimentación adecuada. En este simposio se revisarán algunas de las evidencias científicas que apoyan la implementación de lo

que se denominan cambios terapéuticos del estilo de vida en el conjunto de acciones de la prevención cardiovascular. Entre la plétora de alimentos funcionales y suplementos alimentarios que claman efectos metabólicos beneficiosos, son muy pocos los que tienen un soporte científico a sus acciones. Los fitosteroles son moléculas derivadas fundamentalmente del reino vegetal que interfieren con el metabolismo del colesterol y en concreto con su absorción, si bien se han descrito otras funciones que vamos a revisar a lo largo de esta reunión. Finalmente se presentarán los datos de los ensayos clínicos relacionados con la administración de fitosteroles y su efecto sobre el metabolismo lipídico.

El riesgo residual macrovascular y microvascular en el paciente diabético

Moderador: Francisco Javier García-Norro Herreros

Médico de Familia. Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud Condesa. León.

Las mejoras logradas en la prevención cardiovascular en las últimas décadas se han visto gravemente afectadas por el impacto de la epidemia mundial de obesidad, síndrome metabólico y diabetes de tipo 2¹. Con esas tendencias, está previsto que la enfermedad cardiovascular adelante a las enfermedades transmisibles e infecciosas como primera causa de pérdida de años de vida laboral en todo el mundo².

A pesar de la eficacia de los tratamientos de referencia actuales, incluida la consecución de los objetivos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), los pacientes siguen expuestos a un riesgo residual alto de:

- Episodios macrovasculares^{3,4}: infarto de miocardio, ictus y arteriopatía periférica.
- Complicaciones microvasculares⁵: retinopatía, nefropatía y neuropatía.

El objetivo de la “Llamada a la acción por el grupo R3i (Residual Risk Reduction Initiative) para reducir el riesgo vascular residual en los pacientes con dislipidemia”⁶ es:

- Resaltar el importante papel de la dislipidemia aterogénica en el riesgo vascular residual.
- Recomendar las estrategias de tratamiento más apropiadas.

El riesgo residual significativo de episodios macrovasculares y complicaciones microvasculares que persiste en la mayoría de los pacientes a pesar de los tratamientos de referencia actuales, incluida la consecución de los objetivos de c-LDL y el control intensivo de la presión arterial y la glucemia.

En este simposio vamos a abordar el riesgo residual macrovascular en el paciente diabético y el riesgo microvascular en el paciente diabético desde el punto de vista del tratamiento de la dislipemia aterogénica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmet P, et al. *Nature*. 2001;414:782-7.
2. Murray ZJ, et al. *Lancet*. 1997;349:1347-52.
3. Baigent C, et al. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
4. Kearny PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CCT) Collaborators. *Lancet*. 2008;371:117-25.
5. Gaede P, et al. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
6. Fruchart JC, et al. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:319-35.

Beneficial effects of fenofibrate on diabetic retinopathy. Potential molecular mechanisms and implications in the clinical practice

Rafael Simó Canonge

Diabetes and Metabolism Research Unit. Institut de Recerca Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Fenofibrate is a PPAR- α agonist indicated for the treatment of hypertriglyceridemia and mixed dyslipidemia. Its main action is to lower plasma triglyceride levels, but it also reduces total and LDL cholesterol, raises HDL cholesterol and decreases concentration of small LDL-cholesterol particles and apolipoprotein B. Recently, Keech et al¹ have reported the results concerning laser treatment for DR from the FIELD study (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes). The main aim of this randomized controlled trial was to assess whether long-term lipid lowering therapy using fenofibrate (a PPAR- α agonist) could reduce the need for laser treatment in a large cohort (n = 9,795) of type 2 diabetic patients. The average of follow-up was 5 years and the end-point was the need for laser treatment (a tertiary endpoint of the main study). In an intention-to-treat analysis, fenofibrate (200 mg once-daily) reduced the frequency of first laser treatment for macular edema by 31% and for proliferative retinopathy by 30%. In addition, in a substudy performed on those patients in whom retinal status was graded by fundus photography, fenofibrate was able to reduce the progression of existing retinopathy. Although this study has some limiting factors^{2,3}, the substantial benefits obtained from reducing the need for laser treatment argue for consideration of using fenofibrate in the management of DR. However, our poor knowledge of the mechanisms involved in its beneficial effects in DR might limit its potential impact on clinical practice. Theoretically other PPAR-alpha apart from fenofibrate can also be beneficial for DR but, at present, this has been only demonstrated with fenofibrate.

The rationale for FIELD was that elevated lipid levels in systemic circulation constitute a risk factor for DR and, therefore, long-term lipid-lowering therapy with fenofibrate could reduce the progression of DR and the need for laser treatment in patients with type 2 diabetes. However, no relationship between serum lipids and the appearance or progression of DR was detected. This is in agreement with other prospective studies showing that serum lipids are unrelated to the progression of DR or the development of PDR^{4,5}. In addition, the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), a randomized controlled trial of 2,830 patients with type 2 diabetes, did not find atorvastatin to be effective in reducing DR progression⁶. However, this study was limited by substantial missing data (only 65% of patients had retinopathy status recorded at baseline) and lack of photographic grading for DR. Another randomized trial, the ACCORD-EYE study, which is now in progress could shed light on this issue⁷. In this study, the effects of lipid control (statin vs. fenofibrate added to a statin) on the progression of DR will be evaluated. There will be 4,065 participants recruited to the study at baseline in whom fundus photographs will be taken within four months of randomization and again four years later. Although in the FIELD study there was no relationship between the quantitative levels of serum lipids and DR, it is unknown whether the effectiveness of fenofibrate in modulating the qualitative properties of lipoproteins (ie. reducing remnants and small dense LDL particles) can contribute to its beneficial effects. In addition, it should be noted that the mechanisms regulating intraretinal lipid transport rather than serum levels might be more important in the pathogenesis of DR. In this regard we have recently shown that apolipoprotein A1 (apo-A1) is overexpressed in the retina of diabetic patients⁸. Apo-A1 is a key factor for the intraretinal transport of lipids, thus preventing lipid deposition and lipotoxicity, and it is also a potent scavenger of reactive oxygen species. Therefore, apo-A1 could play an important role in protecting the retina from oxidative stress. These findings have led us to hypothesize that the retinas from diabetic patients have a higher content of apo-A1 as a protective mechanism and, consequently, those patients with less capacity for apo-A1 production by the retina will be more prone to develop lipid deposition (hard exudates) and retinal damage induced by oxidative stress. Fenofibric acid was shown to enhance transcription of the gene of apo1-A in the liver⁹, macrophages and fibroblasts¹⁰, but whether this is also true at retinal level remains to be elucidated.

Other non-lipidic mechanisms by which fenofibrate could be effective in preventing or arresting DR might be the following:

1. PPAR- α is present in endothelial cells¹¹, and its activation by means of PPAR- α agonists has recently been shown to inhibit expression of VEGF receptor 2 (VEGFR2) and neovascularization in human umbilical endothelial cells (HUVEC)¹². Varet et al¹³ have demonstrated that fenofibrate inhibits angiogenesis *in vitro* and

in vivo, as well as bFGF-induced angiogenesis *in vivo*. In addition, in cells derived from human ovarian cancer clofibric acid (a PPAR- α agonist) downregulates VEGF expression¹⁴. Apart from its antiproliferative effects, fenofibrate inhibits the apoptosis induced by high glucose concentrations in HUVEC¹⁵. Moreover, it has been demonstrated that fenofibrate prevents the apoptosis of human retinal endothelial cells (HRECs) induced by serum deprivation through a PPAR α -independent, but AMPK-dependent pathway¹⁶. This activation of the AMPK pathway in endothelial cells could lead to an increase in eNOS phosphorylation and NO production, thus resulting in beneficial effects on endothelial function¹⁷.

2. PPAR- α is associated with anti-inflammatory and antioxidant activity¹⁸. It has been reported that PPAR- α activation induces the expression and activation of antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase and glutathione peroxidase¹⁹, and that activation of PPAR- α induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages²⁰. In addition, PPAR- α activators inhibit the expression of vascular cell adhesion molecules on the endothelium²¹. This effect might be useful in preventing leukostasis (the inappropriate adherence of leukocytes to the endothelium), which is essential in the pathogenesis of PDR.

3. PPAR- α activation also has a neuroprotective effect^{19,22}. This could be important in preventing neuroretinal degeneration, an early and crucial event that occurs in diabetic retinopathy even before vascular abnormalities can be detected²³. The neuroprotective effect of fenofibrate could be an essential mechanism accounting for its beneficial effects on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus²⁴.

4. The breakdown of the BRB due to the disruption of tight junctions and the subsequent leakage is the main factor accounting for DME²⁵. Because of the notable effect of fenofibrate in preventing DME progression it would be worthwhile to explore whether fenofibrate is able to reduce the increased permeability that exists in DR.

Future research on the potential effect of fenofibrate in all these areas will be essential for understanding its beneficial effects in DR and it will be also critical for using this drug as an adjunct in the management of DR.

REFERENCES

1. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
2. Simó R, Hernández C. Fenofibrate for diabetic retinopathy. *Lancet*. 2007;370:1667-8.
3. Cheung N, Wong TY. Fenofibrate and diabetic retinopathy. *Lancet*. 2008;371:721-2.
4. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Shamberd DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2883-92.
5. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, TY Wong, Klein R, Mitchell P. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye*. 2005;19:861-8.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary preven-

- tion 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.
7. Chew EY, Ambrosius WT, Howard LT, Greven CM, Johnson S, Danis RP, et al; ACCORD Study Group. Rationale, design, and methods of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study (ACCORD-EYE). *Am J Cardiol*. 2007;99(12A):1031-1111.
 8. Simó R, García-Ramírez M, Higuera M, Hernández C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:319-25.
 9. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanisms of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
 10. Arakawa R, Tamehiro N, Nishimaki-Mogami T, Ueda K, Yokoyama S. Fenofibrate, an active form of fenofibrate, increases apolipoprotein A-I-mediated high-density lipoprotein biogenesis by enhancing transcription of ATP-binding cassette transporter A1 gene in a liver X receptor-dependent manner. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1193-7.
 11. Inoue I, Shino K, Noji S, Awata T, Katayama S. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in primary cultures of human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;246:370-4.
 12. Meissner M, Stein M, Urbich C, Reisinger K, Suske G, Staels B, et al. PPAR α activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation. *Circ Res*. 2004;94:324-32.
 13. Varet J, Vincent L, Mirshahi P, Pille JV, Legrand E, Opolon P, et al. Fenofibrate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:810-9.
 14. Yokoyama Y, Xin B, Shigeto T, Umemoto M, Kasai-Sakamoto A, Futagami M, et al. Clofibrate acid, a peroxisome proliferator-activated receptor, inhibits growth of human ovarian cancer. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:1379-86.
 15. Zanetti M, Stocca A, Dapas B, Farra R, Uxa L, Bosutti A, et al. Inhibitory effects of fenofibrate on apoptosis and cell proliferation in human endothelial cells in high glucose. *J Mol Med*. 2008;86:185-95.
 16. Kim J, Ahn JH, Kim JH, Yu YS, Kim HS, Ha J, et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway. *Exp Eye Res*. 2007;84:886-93.
 17. Murakami H, Murakami R, Kambe F, Cao X, Takahashi R, Asai T, et al. Fenofibrate activates AMPK and increases eNOS phosphorylation in HUVEC. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;34:973-8.
 18. Chen XR, Besson VC, Palmier B, García Y, Plotkine M, Marchand-Leroux C. Neurological recovery-promoting, anti-inflammatory, and anti-oxidative effects afforded by fenofibrate, a PPAR α agonist, in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24:1119-31.
 19. Bordet R, Ouk T, Petrucci O, Gelé P, Gautier S, Laprais M, et al. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans*. 2006;34:1341-6.
 20. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*. 1998;273:25573-80.
 21. Israelian-Konarakis Z, Reaven PD. Peroxisome proliferator-activated receptor- α and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. *Cardiol Rev*. 2005;13:240-6.
 22. Deplanque D, Gelé P, Petrucci O, Six I, Furman C, Bouly M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activation as a mechanism of preventive neuroprotection induced by chronic fenofibrate treatment. *J Neurosci*. 2003;23:6264-71.
 23. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jeffersson LS, et al; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006;55:2401-11.
 24. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:1780-8.
 25. Joussen A, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:1-12.

Riesgo residual macrovascular en el paciente diabético

Ángel Díaz Rodríguez

Coordinador del Grupo de Lípidos de Semergen. National Faculty de la iniciativa para la Reducción del Riesgo Residual (R3i). Centro de Salud de Bembibre. (León).

El riesgo residual (RR) representa el problema que permanece después de la intervención terapéutica. Los factores de riesgo modificables y no modificables contribuyen al RR vascular. La dislipemia aterogénica es un factor que contribuye de forma significativa al RR macro y microvascular. Se caracteriza por elevación de triglicéridos (TG), descenso de las lipoproteínas de alta intensidad (HDL), a menudo con elevación de la apolipoproteína B (Apo B) y elevación de colesterol no HDL (C no-HDL). Es típica en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (ECV), diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.

A pesar de alcanzar los objetivos establecidos para el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), la presión arterial y la glucemia según lo indicado por las guías de práctica clínica actuales, los pacientes con dislipemia continúan presentando un RR elevado de episodios macrovasculares^{1,2} (infarto de miocardio, ictus y arteriopatía periférica). Estos episodios son más frecuentes en pacientes con placas leve o moderadamente obstructivas³.

Esta dislipemia aterogénica queda sin diagnosticar y sin tratar en la práctica clínica. La *Residual Risk Reduction Initiative* (R3i) se puso en marcha para abordar esta cuestión clínica de gran trascendencia. El objetivo de la "llamada a la acción" para reducir el riesgo vascular residual en los pacientes con dislipemia es doble⁴: resaltar el importante papel de la dislipemia aterogénica en el riesgo vascular residual y recomendar las estrategias de tratamiento más apropiadas.

La dislipemia aterogénica es una manifestación frecuente en los pacientes con dislipemia. La importancia de la dislipemia se ha puesto de manifiesto en el estudio INTERHEART, en el que la dislipemia fue la causa del 54% del riesgo atribuible poblacional de infarto de miocardio. Sin embargo, la dislipemia no se definió únicamente por el LDL, sino como el cociente ApoB/ApoA-I, que es un valor representativo del cociente de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), densidad intermedia (IDL) y LDL, que son aterogénicas respecto de las HDL ateroprotectoras.

DISLIPEMIA ATERÓGENA Y RIESGO MACROVASCULAR

La dislipemia aterógena tiene una alta prevalencia en los pacientes diabéticos tipo 2 y en el síndrome metabólico. El riesgo macrovascular es alto en los pacientes con diabetes tipo 2 sin ECV y es aún mayor en presencia de ECV.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que los TG elevados, el HDL bajo y del C no-HDL son factores

predictivos de la ECV, independientes del LDL⁵. También han puesto de manifiesto la importancia del cociente colesterol total (CT)/HDL para la determinación del riesgo de ECV.

Mientras que las concentraciones de LDL son con frecuencia normales o presentan tan sólo una elevación modesta en los pacientes con diabetes y/o síndrome metabólico, a expensas de LDL pequeñas y densas, las concentraciones de apoB suelen estar elevadas y expresan la concentración de VLDL, IDL y LDL. En la actualidad existe una amplia evidencia que indica que las apoB predicen mejor la ECV que los valores de LDL. La reciente declaración de consenso de la *American Diabetes Association* (ADA) y el *American College of Cardiology* (ACC) respecto al tratamiento con lipoproteínas resalta la necesidad de abordar las concentraciones de apoB como componente del RR, puesto que la determinación de las concentraciones de LDL representa de manera insuficiente la carga aterogénica de las partículas de VDL y LDL.

Además, se ha demostrado que la apoC-III, que es un componente de algunas de las partículas de VLDL y LDL enriquecidas en TG, es un predictor de la ECV potente e independiente. Las concentraciones elevadas de apoC-III se asocian a una sobreproducción hepática de partículas VLDL ricas en TG y a un deterioro de la eliminación de la circulación de las partículas VLDL que contienen apoC-III. Esta última es también un componente de las HDL, y sus concentraciones crecientes se asocian con un aumento del riesgo coronario y a una pérdida de las acciones antiaterogénicas de las HDL sobre las células vasculares. Los pacientes con dislipoproteinemia aterógena, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, resistencia a la insulina o diabetes tipo 2 presentan unas concentraciones plasmáticas elevadas de apoC-III. Tanto la apo A-I como la apoA-II, principales apolipoproteínas de las HDL, se asocian a ateroprotección.

La dislipemia aterogénica se asocia a un estado proinflamatorio que contribuye a producir el riesgo vascular residual, en especial en los pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

Los principales estudios de resultados con estatinas muestran un elevado riesgo residual macrovascular. La reducción intensiva del LDL con dosis máximas de estatinas no elimina el riesgo cardiovascular⁶. En los análisis *post hoc* de los ensayos 4S, TNT⁷ y PROVE-IT⁸ se pone de relieve que el tratamiento con estatinas con descensos del LDL incluso por debajo de 70 mg/dl, abordan de manera incompleta el riesgo vascular atribuible a los TG elevados y al HDL bajo.

TRATAMIENTO PARA REDUCIR EL RIESGO RESIDUAL DE COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Las modificaciones en el estilo de vida son el primer paso más importante para reducir el RR vascular en los pacien-

tes con dislipemia e incluyen dieta, ejercicio físico regular, reducción de peso, ausencia de tabaquismo y consumo moderado de alcohol. Los cambios en el estilo de vida que siempre se deben implementarse pueden ser difíciles de mantener, por lo que se hace necesario el uso de tratamiento farmacológico. Las estatinas son eficaces para reducir el LDL, el C no-HDL y las apoB. Sin embargo, sus efectos sobre la elevación de las HDL y la reducción de TG tienden a ser menos importantes y dependen de la dosis y del fenotipo lipídico.

Las directrices de tratamiento actuales recomiendan la adición de un fibrato (fenofibrato), niacina o ácidos grasos omega-3 a las estatinas para reducir los TG, aumentar las HDL y alcanzar los objetivos de C no-HDL y así disminuir el RR de complicaciones macrovasculares.

Los fibratos mejoran el metabolismo de los lípidos en los pacientes con diabetes tipo 2 (Estudio DAIS) al estimular los receptores PPAR α , producen un descenso de los TG entre un 30-50%⁹, aumentan el HDL entre 5-15%, descienden las apoC-III entre el 17-35%¹⁰ y disminuyen el LDL entre el 17-22%¹¹, descienden también las LDL pequeñas y densas. Interrumpen el ciclo antiinflamatorio disminuyendo las proteínas de fase aguda en personas con hiperlipidemias (PCR y fibrinógeno), inhiben las respuestas inflamatorias hepáticas y actúan en las diferentes etapas de la arteriosclerosis.

El mayor beneficio de fenofibrato en los pacientes con TG altos y HDL bajo ha sido demostrado en el estudio FIELD. El fenofibrato es el fibrato de elección para asociar a las estatinas e incrementa más las HDL y la apoA-I que otros fibratos, y disminuye la progresión de arteriosclerosis coronaria en pacientes con diabetes tipo 2.

En comparación con la monoterapia con estatinas, la asociación de una estatina con fenofibrato es altamente eficaz sobre los niveles de colesterol LDL, y también tendrá un efecto muy importante sobre los triglicéridos plasmáticos, el colesterol HDL y el tamaño de partícula de LDL.

El riesgo macrovascular se puede abordar mediante el tratamiento con niacina, pero los pacientes pueden experimentar un aumento de la glucemia relacionado con la dosis, por lo que los diabéticos que reciban este tratamiento deben ser vigilados estrechamente. Los ácidos grasos omega-3 disminuyen los TG y el riesgo macrovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baigent C, et al. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CCT) Collaborators, Keamey PM, et al. *Lancet*. 2008;371:117-25.
3. Falk E, et al. *Circulation*. 1995;92:657-71.
4. Fruchart JC, et al. *Diab Vas Dis Res*. 2008;5:319-35.
5. Assmann G, et al. *Eur Heart J Suppl*. 2006;8 Suppl F:F40-6.
6. Ninomiya JK, et al. *Circulation*. 2004;109:42-6.
7. Barter P, et al. TNT sub-analysis. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
8. Miller M, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-30.
9. Gross B, Staels B. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21:687-710.
10. Davidson MH. *Clin Cardiol*. 2006;29:268-73.
11. Ducobu, et al. *Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:60-7.