

A Lovastatina no Tratamento da Hipercolesterolemia em Portadores de Diabetes não Dependente de Insulina

Maria Teresa Zanella, Frida Plavinik, Magali Zampieri, Ricardo B. Peres, Artur B. Ribeiro
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar os efeitos da lovastatina como agente capaz de corrigir as anormalidades do perfil lipídico do plasma em pacientes diabéticos não dependentes de insulina (NIDDM) e portadores de hipercolesterolemia.

Métodos - Foram estudados 20 pacientes NIDDM nos quais se diagnosticou hipercolesterolemia, definida como a ocorrência de níveis de LDL- colesterol superiores a 160mg/dl, em pacientes do sexo feminino, e acima de 130mg/dl em pacientes do sexo masculino, ou em mulheres portadoras de qualquer outro fator de risco para doença coronariana. Dos 20 pacientes incluídos, 18 eram hipertensos que foram admitidos no estudo após terem substituído a terapêutica com b-bloqueadores ou diuréticos por inibidores da enzima conversora ou bloqueadores dos canais de cálcio. O tratamento consistiu na administração de lovastatina por um período de 24 semanas. A dose diária inicial de 20mg era elevada para 40mg, após 6 semanas de uso da droga, caso os níveis de LDL-colesterol se mantivessem acima de 130mg/dL.

Resultados - A lovastatina na dose diária de 20mg (9 pacientes) ou 40mg (11 pacientes), reduziu os níveis séricos de LDL-colesterol e do colesterol total em 30% e 21% respectivamente, enquanto os níveis de HDL-colesterol e triglicérides permaneceram inalterados. A medicação foi bem tolerada e nenhum paciente apresentou alterações nos níveis séricos das transaminases ou bilirrubinas. Em 9 dos pacientes estudados houve elevação dos níveis séricos da fosfatase alcalina, sendo que a média do grupo todo se elevou de 109 ± 59 para 188 ± 60 mm/ml ($p < 0,05$), sendo esta a única alteração laboratorial observada, não associada a qualquer manifestação clínica.

Conclusão - Em NIDDM a lovastatina se mostrou eficiente para promover reduções nos níveis séricos do colesterol total e do LDL-colesterol. Embora se desconheça o real significado da elevação nos níveis séricos da fosfatase alcalina, recomendamos, nessa condição, a suspensão da terapia com essa droga.

Palavras-chave: hipercolesterolemia, NIDDM, lovastatina

Lovastatin for the Treatment of Hypercholesterolemia in Non-insulin Dependent Diabetic Patients

Purpose- To evaluate the effects of lovastatin as an hypocholesterolemic agent in non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients with high cholesterol plasma levels.

Methods - Twenty NIDDM patients were included in this study. Hypercholesterolemia was defined as LDL-cholesterol plasma levels above 160mg/dl in female patients and above 130mg/dl in male patients or in women presenting any other risk factor for cardiovascular disease. From the 20 patients included, 18 had also high levels of arterial blood pressure. They were evaluated for admission in the study after they have substituted the antihypertensive medication for at least 6 weeks, from b-blockers or diuretics to angiotensin converting enzyme inhibitors or calcium channel blockers. Lovastatin was administered in a initial daily dose of 20mg to all patients for 6 weeks. After this period this dose was increased to 40mg in 11 patients with LDL-cholesterol levels above 130mg/dl. All patients were treated for a total period of 24 weeks.

Results - Lovastatin therapy for 24 weeks reduced LDL-cholesterol and total cholesterol plasma levels in 30% and 21%, respectively, while no changes in HDL-cholesterol or triglycerides plasma levels were observed. The medication was well tolerated and no changes in bilirrubins or transaminases plasma levels were detected. In 9 patients the serum levels of alkaline phosphatase showed an elevation and the mean level of all group increased from 109 ± 59 to 188 ± 60 mm/ml ($p < 0.05$). This was an isolated abnormality without any other clinical manifestation.

Conclusion - Lovastatin in NIDDM showed to be an efficient agent to reduce high levels of LDL-cholesterol and total cholesterol. However, the importance of the abnormality observed in serum alkaline phosphatase levels deserves further investigation. In this condition we recommend discontinuation of lovastatin therapy.

Key-words: hypercholesterolemia, NIDDM, lovastatin

Escola Paulista de Medicina, São Paulo

Correspondência: Maria Teresa Zanella - Escola Paulista de Medicina

-Endocrinologia

Rua Botucatu, 720 - CEP 04023 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 19/1/93

Aceito em 15/5/93

Arq Bras cardiol, volume 61, n° 1, 27-31,1993

Pacientes portadores de diabete não dependente de insulina (NIDDM) são considerados de maior risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica, quando comparados a indivíduos não diabéticos¹. As anormalidades que se observam no metabolismo lipídico, nos pacientes diabéticos, são provavelmente as responsáveis pelo desenvolvimento mais acelerado de um processo de aterosclerose nesses pacientes. A importância da hipercolesterolemia como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença isquêmica coronariana é bem reconhecida². Uma vez que as partículas de proteína de baixa densidade (LDL) carregam a maior parte do colesterol que circula na corrente sanguínea, os níveis do LDL-colesterol (LDL-Col) são, na maior parte, responsáveis pela associação entre níveis séricos de colesterol e ocorrência de doença isquêmica coronariana.

O tratamento da hipercolesterolemia em pacientes não diabéticos reduz de forma significativa a incidência de doença cardíaca coronariana³, existindo evidências de que quanto maiores as reduções nos níveis séricos de colesterol total (COL T) e de LDL-Col, maiores as reduções no risco de ocorrência de doença isquêmica coronariana⁴. Estes fatos ressaltam a importância da instituição de um tratamento efetivo para a redução dos níveis de colesterol em pacientes com hipercolesterolemia. Em nossa experiência, a adoção isolada de medidas dietéticas tem se mostrado pouco efetivas para a obtenção de reduções importantes nos níveis séricos dos lipídios, em grande parte pela má aderência dos pacientes. Por outro lado, a lovastatina tem se mostrado um agente redutor das taxas de colesterol bastante eficazes⁵⁻⁸, agindo através da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HGM CoA) redutase responsável pela síntese endógena de colesterol. Tem sido relatado que em pacientes portadores de NIDDM e hipercolesterolemia, a administração de lovastatina teria um efeito semelhante aquele observado em não diabéticos⁹⁻¹¹.

No presente estudo relatamos nossa experiência com a lovastatina, que confirma a efetividade da droga como agente capaz de minimizar as anormalidades no perfil lipídico de pacientes diabéticos não dependentes de insulina portadores de hipercolesterolemia.

Métodos

Foram relacionados 20 pacientes portadores de NIDDM regularmente acompanhados nos Ambulatórios de Diabetes da Escola Paulista de Medicina. Todos eram também portadores de hipercolesterolemia, definida como a ocorrência de níveis de LDL-Col iguais ou superiores a 160mg/dl, para pacientes do sexo feminino e que não apresentassem nenhum outro fator de risco para cardiopatia aterosclerótica. No caso dos pacientes do sexo masculino ou daqueles que apresentassem fatores de risco adicionais, tais como hipertensão arterial, história fami-

liar de doença coronariana prematura, hábito de fumar, níveis de HDL-Col iguais ou inferiores a 35mg/dl, obesidade (índice de massa corporal ≥ 30) ou ainda evidência de doença vascular aterosclerótica, foram considerados como hipercolesterolêmicos os pacientes que apresentassem níveis de LDL-Col ≥ 130 mg dl.

Dos 20 pacientes incluídos, 5 eram do sexo masculino, 15 do sexo feminino, sendo que 18, além de diabéticos, eram também portadores de hipertensão arterial. A idade dos pacientes variou de 47 a 70 sendo a média \pm desvio padrão da média ($X \pm DP$) de 61 ± 6 anos. Foram apenas selecionados os pacientes que, mantidos sob regime dietético, associado ou não ao uso de hipoglicemiantes orais, mantinham-se estáveis com relação ao controle do diabete, apresentando níveis glicêmicos inferiores a 300mg/dl e níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1) inferiores a 10%. Não foram incluídos pacientes que apresentassem níveis plasmáticos de triglicérides superiores a 500mg/dl. Foram também excluídas pacientes grávidas e pacientes que tivessem sofrido infarto do miocárdio há menos de três meses ou portadores de angina instável, insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência renal, síndrome nefrótica, hipotireoidismo, coleciostopia crônica, alcoolismo, cirrose e doença hepática ativa, na qual se verificassem níveis séricos de transaminases 20% acima do limite superior da normalidade. Os pacientes que se encontravam em uso de diuréticos ou β -bloqueadores para tratamento de hipertensão, tiveram essa medicação substituída por outros agentes anti-hipertensivos por, pelo menos, 6 semanas, tendo sido reavaliados no sentido de se constatar a pré-existência de dislipemia antes de serem admitidos no estudo. Assim, dos 18 pacientes hipertensos, 9 se mantiveram em tratamento durante o estudo com bloqueadores dos canais de cálcio, 6 utilizaram um inibidor da enzima conversora da angiotensina e 3 se beneficiaram da associação destes 2 tipos de anti-hipertensivos. Os pacientes que, por ocasião da seleção, se encontravam em uso de outras drogas hipolipemiantes, tiveram este tipo de medicação também suspensa por, pelo menos, 6 semanas antes de participarem do estudo. Durante esse período todos os pacientes foram orientados para consumir uma dieta que reduzisse os níveis séricos de lipídios, instituindo a recomendada pela American Heart Association, com as modificações adaptadas aos hábitos e necessidades de nossos pacientes. Após esse período somente iniciaram o tratamento com lovastatina os pacientes que, de acordo com os critérios estabelecidos e descritos anteriormente, continuaram apresentando hipercolesterolemia. A mesma orientação dietética foi mantida durante todo o período de tratamento medicamentoso.

O tratamento com a lovastatina foi iniciado, administrando-se a dose diária de 20mg, em uma única

ingesta. Se após 6 semanas do uso da droga, os níveis de LDL-Col se mantivessem 3 130mg/dl, os pacientes passavam a ingerir a dose de 40mg, dividida em 2 tomadas, que era mantida por mais 18 semanas, completando 6 meses de tratamento. Pelo mesmo período a dose diária de 20mg de lovastatina permaneceu a mesma para os pacientes que por ocasião desta avaliação apresentavam níveis de LDL-Col <130mg/dl.

A avaliação clínica dos pacientes consistia do exame físico completo para detecção de eventuais complicações do diabetes ou outras possíveis intercorrências. Atenção especial foi dada às medidas de peso e pressão arterial, parâmetros indispensáveis na avaliação do controle dos pacientes hipertensos e diabéticos. Essas medidas foram realizadas a cada 6 semanas durante todo o período de estudo. As doses da medicação anti-hipertensiva eram manipuladas na tentativa de manter os níveis da pressão arterial diastólica \leq 90mmHg. A avaliação laboratorial consistia da realização de hemogramas e das medidas dos níveis séricos de transaminases glutâmico oxaloacética (TGO) e pirúvica (TGP), bilirrubinas totais e fosfatase alcalina para avaliação de possíveis efeitos hepatotóxicos da droga. Para avaliação dos efeitos da lovastatina sobre os níveis lipêmicos foram feitas, após 12h de jejum, medidas dos níveis séricos do LDL-Col, HDL-colesterol (HDL-Col) Col T e triglicérides. Para avaliação do grau de controle do diabetes foram feitas medidas de glicemia de jejum e dos valores de HbA1. Essas análises laboratoriais eram feitas antes do início do tratamento medicamentoso, quando os pacientes já se encontravam submetidos a dieta hipolipemiante por, pelo menos, 6 semanas, e após 5 a 23 semanas do início da administração da lovastatina.

Os níveis séricos de colesterol e triglicérides foram determinados por métodos enzimáticos. As medidas das frações do colesterol ligado a LDL e HDL foram feitas após separação destas lipoproteínas com polietilenoglicol, procedendo-se às determinações conforme o "Lipid Research Clinics Program"¹². Os valores do VLDL-colesterol (VLDL-Col) foram determinados através da fórmula: $VLDL-Col = Col\ T - HDL-Col - LDL-Col$, assim como foram também calculadas as relações HDLCol/ LDL-Col, Col T/HDL-Col. Os níveis plasmáticos de glicose foram determinados pelo método enzimático da glicose oxidase. A análise quantitativa da HbA1 foi feita pelo método da cromatografia de afinidade.

A análise estatística dos resultados foi feita através da análise de variância para mesmos indivíduos (ANOVA). O teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado quando analisamos as variações ocorridas com os valores da relações LDL-col/HDL-col e Col T/HDL-col.

Resultados

A administração de lovastatina na dose diária de 20mg, associada a dieta restrita em alimentos ricos em

colesterol, durante um período de 5 semanas, reduziu os níveis de LDL-Col a valores inferiores a 130mg/dl em 9 dos 20 pacientes estudados. Nesses pacientes, a média dos valores iniciais do LDL-Col caiu de 149 ± 17 mg/dl para 86 ± 21 mg/dl. A manutenção da dose diária de 20mg de lovastatina, por mais 18 semanas, resultou na elevação da média dos valores do LDL-Col para 110 ± 33 mg/dl mas esta alteração, em relação ao valor obtido após 5 semanas, não se mostrou estatisticamente significativa. Nestes pacientes ocorreu, portanto, uma queda percentual média em relação aos níveis basais de 27%.

Os outros 11 pacientes apresentavam a média dos valores iniciais do LDL-Col de 188 ± 29 mg/dl, mais elevada do que aquela observada no grupo anterior ($p < 0,05$). Após administração de 20mg de lovastatina por 5 semanas, essa média se reduziu para 161 ± 21 mg/dl, ($p < 0,05$) e o aumento da dose diária para 40mg, administrada por um período de 18 semanas, produziu uma redução adicional para 118 ± 49 mg/dl, correspondendo a uma variação em relação aos níveis basais de 34%.

A tabela I registra os valores do Col T, HDL-Col, LDL-Col, VLDL-Col e triglicérides de todos os pacientes analisados em conjunto, onde se observa que a queda nos níveis séricos de LDL-Col acompanhou-se de uma redução estatisticamente significativa nos níveis séricos do Col T, enquanto os níveis de HDL-Col, VLDL-Col e triglicérides permaneceram inalterados. Como demonstrado na figura 1, os níveis séricos do Col T e do LDL-Col reduziram-se em média 21% e 30%, respectivamente, durante o tratamento, quando todo o grupo foi analisado em conjunto. Ainda que não significativa a alteração do ponto de vista estatístico, os níveis séricos do HDL-Col se elevaram em média 12%, enquanto a média dos valores da relação Col T/HDL-Col mostrou uma redução significativa de 5,8 para 4,3, ($p < 0,05$), correspondendo em média a uma queda de 17%. Da mesma forma, a média dos valores da relação LDL-Col/HDL-Col sofreu redução significativa, de 4,1 para 2,6 ($p < 0,05$),

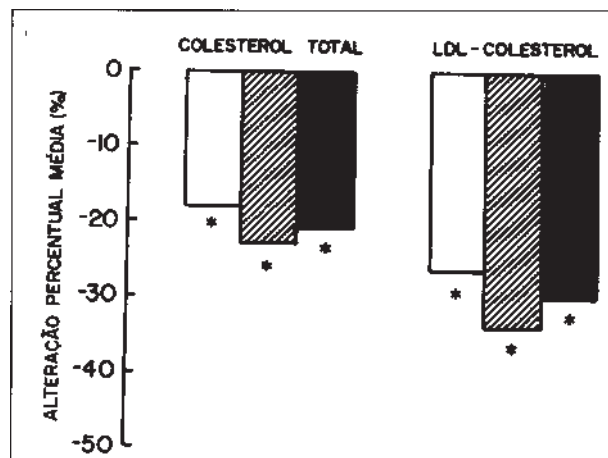


Fig. 1 - Alteração percentual observada em relação aos níveis basais nos níveis de colesterol total (Col-T) e ligado a lipoproteína de baixa densidade (LDL-Col), em pacientes diabéticos hiperlipêmicos tratados com lovastatina, na dose diária de 20mg (n=9) e de 40mg (n=11), e em todos considerados em conjunto. * $p < 0,05$ vs basal.

correspondendo a uma variação que alcançou em média 23%. Como pode ser observado na tabela II, o tratamento com lovastatina não alterou o controle glicêmico dos pacientes. A média dos níveis da glicemia de jejum mostrou uma discreta elevação durante o período de tratamento que, no entanto, não foi estatisticamente significativa. Também não foram verificadas alterações significativas nos valores da hemoglobina glicosilada, assim como no peso corporal dos pacientes.

O tratamento dos pacientes hipertensos com inibidor da enzima conversora e/ou bloqueadores dos canais de cálcio, resultou em controle satisfatório da pressão arterial durante todo o período de estudo (tab. II). A lovastatina foi de um modo geral bem tolerada pelos pacientes. Durante o tratamento, as avaliações laboratoriais não mostraram alterações no hemograma ou nos níveis séricos das transaminases, assim como também nos níveis séricos da bilirrubina total. Entretanto, verificamos em 9 pacientes elevação dos níveis séricos da fosfatase alcalina, o que resultou em aumento estatisticamente significativo da média do grupo como um todo (tab. III)

Tabela I - Média e desvio-padrão da média dos níveis séricos de colesterol Total (Col-T), do colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (HDL-Col), à lipoproteína de baixa densidade (LDL-Col), à lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-Col) e níveis de triglicérides (TG) em pacientes diabéticos com hipercolesterolemia tratados com lovastatina.

	Col-T mg/dl	HDL-Col mg/dl	LDL-Col mg/dl	VLDL-Col mg/dl	TG mg/dl
Controle	245,8 ±30,5	45,8 ±122	170,7 ±31,2	28,3 ±13,3	141,4 ±66,4
5 semanas	197,7 ±38,9	45,4 ± 11,7	127,7 ±43,0	27,9 ±14,2	137,8 ±74,1
23 semanas	192,9* ±40,4	48,8 ±12,2	113,6* ±39,6	31,2 ±15,3	154,1 ±68,2

* p < 0,05 vs controle

Tabela II - Medidas de peso, pressão arterial, níveis da glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada (HbA1) em pacientes diabéticos hipercolesterolemicos tratados com lovastatina.

	Peso kg	Pressão Arterial mmHg	Glicemia de jejum mg/dl	HbA1 %
Controle	69,6 ±13,7	156/96 ±13/±9	138 ±46	5,8 ±2,3
5 semanas	69,4 ±13,9	159/95 ±17/±10	146 ±51	6,5 ±1,9
23 semanas	70,5 ±12,0	151/91 ±9/±9	166 ±66	6,3 ±2,4

Tabela III - Níveis das transaminases glutâmico-oxaloacética (TGO) e glutâmico-pirúvica (TGP), bilirrubinas totais (BT) e fosfatase alcalina (FA) em pacientes diabéticos com hipercolesterolemia tratados com lovastatina.

	TGO U/L	TGP U/L	BT mg/dl	FA mm/ml
Controle	9,0 ±2,0	11,0 ±2,0	0,5 ±0,1	109 ±59
5 semanas	9,0 ±2,0	11,0 ±3,0	0,6 ±0,2	170 ±68
23 semanas	9,5 ±2,0	12,0 ±5,0	0,6 ±0,3	188* ±60

*p < 0,05 vs controle

Discussão

A administração de lovastatina a pacientes diabéticos que se mantinham hiperlipêmicos, após terem sido submetidos à dieta restrita em alimentos com conteúdo de colesterol elevado, resultou em reduções substanciais nos níveis séricos do Col T e do LDL-Col. Nossos achados não diferem daqueles obtidos em estudos recentes, que também demonstram igual efetividade da lovastatina em pacientes diabéticos e não diabéticos⁹⁻¹¹.

A lovastatina, entre os inibidores da HMG-CoA redutase, enzima limitante na síntese do colesterol, é a droga que mais tem sido estudada. Aumentos no catabolismo de LDL-Col e VLDL-Col também resultam do uso da lovastatina, que provoca aumento na atividade dos receptores de LDL no fígado¹³. Após a introdução da lovastatina no mercado de medicamentos, os resultados do tratamento que visa a redução da hipercolesterolemia experimentaram melhora substancial^{7,8}. Em pacientes não diabéticos, já é bem aceito o fato de que o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular está associado à ocorrência de níveis elevados de colesterol e existem evidências de que a redução da hipercolesterolemia reduz também este risco^{2,3}. A ocorrência de NIDDM é uma outra condição considerada como importante fator de risco para o desenvolvimento de doença coronariana isquêmica¹. Os mecanismos pelos quais o NIDDM atua como fator predisponente para a ocorrência de complicações cardiovasculares, provavelmente incluem hiperglicemia prolongada, resistência à ação da insulina, a consequente hiperinsulinemia e ainda a dislipoproteinemia, condições essas que aceleram o processo de aterosclerose. Em pacientes portadores de NIDDM, a resistência à insulina, que frequentemente se associa à obesidade, resulta em hiperinsulinemia que, no entanto, se mostra insuficiente para a manutenção dos níveis glicêmicos dentro dos limites da normalidade. Essas alterações metabólicas levam à hiperglicemia e frequentemente resultam em dislipemia e hipertensão¹⁴. Além disso, a maior prevalência de hipertensão nesses pacientes leva frequen-

temente ao uso de diuréticos e bloqueadores, b-adrenérgicos que podem exacerbar a hiperlipemia pré-existente. Uma vez que os fatores de risco para o desenvolvimento de doença coronariana se somam a ocorrência de alterações, ainda que moderadas, nos níveis das lipoproteínas plasmáticas pode ser de considerável importância para aumentar este risco.

A importância das alterações lipídicas em pacientes diabéticos pode ser avaliada quando se observam populações diabéticas que não apresentam tais anormalidades. Tem sido observada uma baixa prevalência de doença coronariana isquêmica em populações diabéticas, como a dos índios Pima do Arizona, chineses e japoneses, que apresentam níveis baixos de colesterol e particularmente de LDL-Col^{15,16}. Assim é bem provável que uma redução de 21% nos níveis do Col T e de 30% nos níveis do LDL-Col, que obtivemos com o uso da lovastatina em nossos pacientes, possa também resultar em redução do risco de doença coronariana.

Em nossos pacientes diabéticos, considerados como um grupo, o tratamento com a lovastatina não alterou as concentrações do HDL-Col, como também foi relatado em outros estudos em diabéticos. Desta forma, pudemos notar reduções estatisticamente significantes nos valores das relações Col T/HDL-Col e LDL-Col/HDL-Col que dependeram, basicamente, dos decréscimos observados nos níveis do Col T e do LDL-Col, embora alguns pacientes tivessem apresentado elevações moderadas nos níveis do HDL-Col durante a terapia com lovastatina.

Assim, como foi observado em outros estudos, não notamos alteração do controle glicêmico durante o tratamento^{9,10}. Dessa forma, para o uso em pacientes diabéticos, a lovastatina mostrou-se mais vantajosa que o ácido nicotínico, que reduz também os níveis de LDL-Col, eleva os níveis de HDL-Col mas aumenta a resistência à insulina, podendo nestas condições elevar os níveis glicêmicos¹⁸. O fato de não termos observado alteração no controle glicêmico durante o estudo e o fato de terem sido apenas incluídos pacientes que se mantinham hiperlipêmicos após a dieta restrita em colesterol, sugerem que a melhora obtida no perfil lipídico decorreu, em grande parte, dos efeitos hipolipemiantes da terapia com a lovastatina. A droga foi bem tolerada pelos pacientes sendo que ficou difícil atribuir ao seu uso alguns sintomas referidos pelos pacientes durante a terapia. Durante o uso da lovastatina, não notamos alterações nos valores da pressão arterial nos pacientes hipertensos tratados com bloqueadores dos canais de cálcio ou com inibidores da enzima conversora da angiotensina I. Da mesma forma, o peso dos pacientes não sofreu alteração. O hemograma se manteve inalterado assim como os níveis das transaminases e bilirrubinas. Notamos, entretanto, elevação dos níveis da fosfatase alcalina que ultrapassou os limites da normalidade em 7 pacientes. Em estudos prévios já foi

demonstrado que, ocasionalmente, pacientes não diabéticos tratados com lovastatina, podem apresentar anormalidades nas concentrações das enzimas hepáticas mas estas tendem a desaparecer quando a terapia é suspensa⁵. Embora seja necessário avaliar em pacientes diabéticos a importância dessa alteração isolada nos níveis da fosfatase alcalina, recomendamos a monitorização dos níveis dessa enzima durante o tratamento e a suspensão do uso da droga nos casos em que os níveis ultrapassarem consideravelmente os limites superiores da normalidade. Levando em conta estas considerações, nossos resultados indicam a lovastatina como droga efetiva no tratamento da hipercolesterolemia de pacientes diabéticos não dependentes de insulina.

Referências

1. Ruderman NB, Handenschild C - Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis*, 1984; 26: 373-412.
2. NIH Consensus Conference - Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA*, 1985; 253: 2080-6.
3. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I - Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*, 1984; 251: 351-64.
4. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial Results II - The relationship of reduction incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*, 1984; 251: 365-74.
5. The Lovastatin Study Group III - Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in non familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *JAMA*, 1986; 256: 2829-34.
6. Hoeg JM, Maher MB, Zech LA et al - Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 933-9.
7. Illingworth DR, Sexton GJ - Hypercholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest*, 1984; 74: 1972-8.
8. Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, Lees RS, Stein EA, Tobert JA - Lovastatin (mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med*, 1987; 107: 609-15.
9. Johnson BF, LaBelle P, Wilson J, Allan J, ZZupkis RV, Ronca PD - Effects of lovastatin in diabetic patients treated with chlorpropamide. *Clin Pharmacol Ther*, 1990; 48: 467-72.
10. Garg A, Grundy SM - Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1988; 318: 81-86.
11. Yoshino G, Kazumi T, Kasama T - Effect of CS-514, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on lipoprotein and apolipoprotein in plasma of hypercholesterolemic diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*, 1986; 2: 179-81.
12. Manual of Laboratory Operations - Lipid Research Clinics Program Vol I. Washington DC Department of Health, Education and Welfare, 1974.
13. The National Institute of Health Consensus Development Panel - Treatment of hypertriglyceridemia: NIH Consensus Development Conference Summary. *Arteriosclerosis*, 1984; 4: 296-301.
14. Reaven GM - Role of insulin resistance in human disease. *Banting Lecture -Diabetes*, 1988; 37:1595-607.
15. Weidmann P, Gerber A, Mordasini R - Effects of antihypertensive therapy on serum lipoproteins. *Hypertension*, 1983; 5(suppl III): III-120-III-131.
16. Ingelfinger JA, Bennett PH, Liebow IM, Miller M - Coronary heart disease in Pima Indians: electrocardiographic findings and postmortem evidence of myocardial infarction in a population with high prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes*, 1976; 25: 561-5.
17. Diabetes Drafting Group - Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers: the World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*, 1985; 28(suppl): 615-40.
18. Brunzell JD, Chart A - Lipoprotein pathophysiology and treatment. In Rifkin H, Porte D Jr (eds) - *Diabetes Mellitus*, New York, Elsevier, 1990: 756.