

DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

DIABETIC DYSLIPIDEMIA

RESUMO

O Diabetes *mellitus* é uma doença com elevada prevalência global, associada à mortalidade cardiovascular e complicações microvasculares, que conferem o caráter crônico a essa patologia. No diabetes tipo II, o processo aterosclerótico tem início antes mesmo do diagnóstico, daí a importância do reconhecimento dos fatores de risco implicados na fisiopatologia da doença vascular nessa população. A dislipidemia no diabético é caracterizada por lipoproteínas ricas em triglicérides, LDL pequenas, densas e muito aterogênicas e HDL-c baixo. As estatinas são os medicamentos de escolha para tratar a dislipidemia e reduzir de forma significativa o risco cardiovascular nesses pacientes. Apesar do controle glicêmico intensivo não reduzir eventos cardiovasculares nos estudos randomizados, alguns hipoglicemiantes apresentam efeito favorável sobre o perfil lipídico, com redução de futuros eventos.

Descritores: Diabetes *mellitus*; Dislipidemias; Hipoglicemiantes.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease with high global prevalence, associated with cardiovascular mortality and microvascular complications, which give this disease its chronic nature. In type II diabetes, the atherosclerotic process begins even before diagnosis, hence the importance of recognizing the risk factors involved in pathophysiology of vascular disease in this population. Dyslipidemia in the diabetic patient is characterized by triglyceride-rich lipoproteins; small-dense and very atherogenic LDLs and low HDL-c. Statins are the drugs of choice for treating dyslipidemia and significantly reducing the cardiovascular risk in these patients. Although intensive glycemic control did not reduce cardiovascular events in randomized trials, some hypoglycemic drugs have demonstrated a favorable effect on the lipid profile, and may reduce future events.

Descriptors: Diabetes Mellitus; Dyslipidemias; Hypoglycemic agents.

Ana Paula Chacra¹

1. Unidade Clínica de Dislipidemias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP, SP, Brasil.

Correspondência:
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
Pinheiros, São Paulo - SP, 05403-900
anapmchacra@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* é uma doença crônica, com acometimento micro (nefropatia e retinopatia) e macrovascular, associado à aterosclerose prematura com manifestações clínicas de doença arterial coronária (DAC) e doença arterial periférica.¹ Mesmo em indivíduos sem diabetes, alterações incipientes na glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) se correlacionam a maior risco de doença vascular.²

EPIDEMIOLOGIA DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES NO DIABÉTICO

No diabetes tipo 1, a mortalidade cardiovascular é proporcional ao desenvolvimento de nefropatia, deterioração do perfil lipídico e elevação da pressão arterial.³ Nesses pacientes, a proteinúria eleva o risco de eventos cardiovasculares em 37 vezes quando comparada ao risco de 4,3 em pacientes sem proteinúria, independente do tempo de duração da doença.⁴

No diabetes tipo 2, o risco cardiovascular acontece bem

antes do diagnóstico. Obesidade abdominal, resistência à insulina, alterações tênues da glicemia de jejum, hipertensão arterial e dislipidemia são componentes da chamada síndrome metabólica.⁵ É nessa fase que se inicia a doença coronária, antes da instalação do diabetes propriamente dito.⁵ Daí a prevalência elevada de diabetes diagnosticada tardiamente, quando o paciente já é um portador de DAC. Um em cada seis pacientes com diabetes tipo 2 de início recente, inclusive no *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) já apresentavam evidências de infarto prévio silencioso.⁶ No entanto, nem o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), ou o UKPDS (com exceção do subgrupo com 342 pacientes em uso de metformina) mostraram redução do risco de DAC com controle glicêmico intensivo.⁷ Estudos como o *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) e o *Veterans Affairs Diabetes* (VADT) também não demonstraram benefícios do controle glicêmico intensivo sobre os desfechos cardiovasculares.^{8,9} Essa aparente falta de efeito foi confirmada pelo estudo com insulina *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*.¹⁰ Contudo, o segmento observacional

do DCCT (30 anos) e UKPDS (10 anos), evidenciaram redução de eventos cardiovasculares com terapias intensivas de controle glicêmico.¹¹ Entretanto, o estudo randomizado *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) apresentou aumento de mortalidade cardiovascular com terapia hipoglicemiante intensiva nos pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, ou com fatores de risco cardiovasculares adicionais.¹²

O melhor controle glicêmico tem efeitos favoráveis sobre as lipoproteínas em diabéticos, com redução do colesterol e triglicérides pela diminuição da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), e pelo aumento da remoção da LDL.¹³ É possível que os benefícios cardiovasculares do controle glicêmico intensivo recaiam sobre o metabolismo das lipoproteínas, e não diretamente nas alterações da glicemia.¹⁴

A dislipidemia é muito prevalente no paciente diabético.¹⁵ Existe associação entre doença aterosclerótica e níveis séricos de colesterol e triglicérides no diabetes tipo 1 e 2.⁸ O risco de DAC é amplificado na presença, principalmente de hipertrigliceridemia, comparado com a população geral.⁹ A redução do colesterol tem diminuído significativamente o risco de DAC em pacientes com e sem diabetes e parece que quanto maior a redução, maior o benefício, sem um limite preciso.^{16,17}

DISLIPIDEMIA NO PACIENTE DIABÉTICO

A dislipidemia no diabetes tipo 2 é caracterizada por níveis elevados de triglicérides, HDL-c baixo e LDL pequena e densa. No diabetes tipo 1, valores de HDL-c podem ser normais ou aumentados, a menos que o controle glicêmico esteja inadequado ou curse com nefropatia. Paralelamente, os pacientes com diabetes possuem alterações qualitativas e cinéticas de todas as lipoproteínas.¹⁸⁻²⁰

FISIOPATOLOGIA DA DISLIPIDEMIA NO DM TIPO 2: RESISTÊNCIA À INSULINA E OBESIDADE-PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO

A resistência insulínica é fator primordial para o desenvolvimento da dislipidemia do diabetes tipo 2.²¹ Os mecanismos moleculares não estão muito bem definidos, mas a nível celular a sinalização insulínica está comprometida. Nos indivíduos com predisposição para obesidade abdominal, o ganho de peso excessivo resulta em aumento do tecido adiposo visceral, já que a célula adiposa é eficaz em armazenar o excesso de calorías.²² O tecido adiposo é rico em "stem cells" que podem ser convertidas em novas células gordurosas, capazes de armazenar mais energia na forma de triglicérides.²³ Com a progressão da obesidade, o tecido adiposo se expande mas não de forma ilimitada, pois mesmo sendo muito vascularizado, o excesso de células adiposas pode causar hipóxia tecidual, que é o gatilho para o aumento da expressão de genes inflamatórios, como o gene HIF-1.²⁴ Esses genes aumentam a expressão das quinases JNK e IKK, potentes ativadoras das vias inflamatórias do tecido adiposo. O resultado dessas alterações é um tecido adiposo inflamado, onde a partir daí começam as alterações metabólicas observadas nesses pacientes.²⁵

No tecido adiposo visceral, a insulina é o hormônio antilipolítico, pois diminui a atividade da enzima lipase hormônio-

sensível (HSL), necessária para liberação de ácidos graxos aí estocados. A obesidade leva à inflamação do tecido adiposo, resultando em resistência insulínica e perda da ação lipogênica insulínica nas células adiposas, permitindo que o montante de ácidos graxos livres (AGL) deixem a célula adiposa e caiam na circulação sanguínea.²⁶ Estes serão captados por outros tecidos como fígado e tecido muscular esquelético, que não conseguem armazenar grandes quantidades de gordura de forma segura, causando resistência insulínica nesses órgãos. Com aumento da inflamação nas células adiposas, observa-se migração de macrófagos tipo 1 para dentro do tecido adiposo, com liberação de citocinas tais como TNF α , aumentando assim os estados de resistência insulínica e lipólise. No indivíduo magro, apenas 10% da massa do tecido adiposo é composta por macrófagos tipo M2, que são essencialmente anti-inflamatórios.²⁷ No obeso, mais de 50% da massa adiposa é composta por macrófagos tipo M1, com atividade predominantemente inflamatória.²⁸ Teoricamente, novas células adiposas poderiam ser geradas a partir das "stem cells", mantendo a expansão do tecido adiposo. Esse processo requer ativação do fator de transcrição nuclear PPAR- γ , mas sua atividade está inibida pela inflamação, já que citocinas inflamatórias como TNF α inibem a atividade desse fator de transcrição nuclear. De forma oposta, o PPAR γ é ativado por produtos anti-inflamatórios como ácidos graxos ômega 3 e polifenóis.²⁹ Como então acomodar o excesso de calorías continuamente ingerido, na ausência de expansão do tecido adiposo? Sem habilidade de formar novas células adiposas, o tecido adiposo acomoda o excesso de calorías pela expansão das células gordurosas pré-existentes, com consequente morte celular e mais inflamação dos adipócitos. Neutrófilos e macrófagos são direcionados para os sítios de necrose celular, removendo os restos celulares, evitando a formação de fibrose local.³⁰

A resistência à insulina inibe a HSL nas células adiposas, promovendo efluxo de ácidos graxos livres para a circulação. Ao mesmo tempo, a hiperinsulinemia circulante, consequente à resistência insulínica, ativa a enzima lipase lipoproteica (LP) na superfície das células adiposas, a qual irá hidrolisar os triglicérides das lipoproteínas ricas em triglicérides, com a função de liberar mais ácidos graxos livres,³¹ que serão captados pelas células adiposas e ali estocados. O influxo de ácidos graxos livres aumenta mais a resistência insulínica nas células gordurosas. Cria-se, portanto um círculo vicioso em que o influxo e efluxo aumentado de ácidos graxos para as células adiposas são resultado da resistência insulínica e hiperinsulinemia. Quando as células adiposas não conseguem se expandir rapidamente, para armazenar o fluxo excedente de ácidos graxos livres, o excesso se deposita em outros tecidos, como fígado e tecido muscular; aí se inicia o processo de lipotoxicidade e progressivo incremento na resistência insulínica.³²

FÍGADO: PAPEL CENTRAL NA DISLIPIDEMIA DO DIABETES TIPO 2

O tecido adiposo visceral é fator determinante das alterações lipídicas do paciente diabético tipo 2. A gordura aí localizada é metabolicamente mais ativa e muito sensível a ações do sistema nervoso simpático. Catecolaminas circulantes associadas à inflamação e resistência insulínica,

promovem intenso fluxo de ácidos graxos livres (AGL) para circulação, a partir dos adipócitos viscerais. Os AGLs são captados pelo fígado e servem de substrato para síntese de lipoproteínas ricas em triglicérides. O excesso de AGL para o fígado é um dos fatores que desencadeiam o processo de resistência insulínica hepática.^{33,34} (Figura 1) O fígado com depósitos de colesterol e triglicérides ganha um aspecto mais gorduroso. Essas alterações decorrem da perda do efeito inibitório habitual da insulina sobre a produção hepática de apo B. Mais apo B é sintetizada e na presença de excesso de triglicérides no fígado, mais VLDLs ricas em triglicérides são sintetizadas e secretadas na circulação.³⁵⁻³⁷ A hipertrigliceridemia é ainda mais evidente pela redução da atividade da lipase lipoproteica, que pode ser regulada negativamente em estados de resistência ou deficiência insulínica,³⁸ resultando em menor lipólise intravascular, com elevação dos triglicérides em jejum e pós-prandiais.³⁸ A atividade da lipase lipoproteica determina taxa de remoção das partículas de VLDL da circulação.³⁹

A presença de lipoproteínas ricas em triglicérides e HDL-c baixo são marcadores das alterações lipídicas no diabetes tipo 2. Há forte correlação entre triglicérides e DAC no diabetes tipo 1 e 2 e a hipertrigliceridemia é considerada fator de risco independente para DAC, na presença de diabetes.²¹ Além do risco de DAC, os triglicérides elevados são marcadores do início do desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, particularmente quando associados a outras características da síndrome metabólica. Os triglicérides se correlacionam positivamente com colesterol, obesidade, intolerância à glicose, tabagismo e hiperuricemia e negativamente com HDL-c. Quando todos esses fatores estão incluídos em análises multivariadas, o risco atribuível aos triglicérides parece menos importante, mas o risco da hipertrigliceridemia ainda é subs-

tancial, com níveis de jejum entre 230-400 mg/dL associados ao dobro de risco de DAC e níveis entre 400-800 mg/dL, com elevação de até nove vezes.^{40,41}

As lipoproteínas ricas em triglicérides (quilomícrons e VLDL) não participam diretamente do processo aterogênico, mas os remanescentes de VLDL, remanescentes de quilomícrons e as LDL pequenas e densas, além do HDL-c baixo são envolvidos diretamente na aterosclerose progressiva do diabetes.¹ A atividade da enzima transportadora de ésteres de colesterol (CETP) está aumentada no diabetes, que explica, em parte, as alterações lipídicas e com potencial aterogênico presentes no diabetes tipo 1 e 2. A maior atividade da CETP irá determinar a transferência de ésteres de colesterol, a partir de outras lipoproteínas, principalmente da HDL, para as lipoproteínas ricas em triglicérides. Ao mesmo tempo ocorre o inverso: as lipoproteínas ricas em triglicérides transferem triglicérides para as HDLs e LDLs, depletadas de ésteres de colesterol.^{42,43} As HDLs e LDLs enriquecidas de triglicérides e com pouco éster de colesterol sofrem ação da lipase lipoproteica e lipase hepática, que as transformam em partículas pequenas e densas, mais aterogênicas.

As partículas de LDL pequenas e densas apesar de carregarem menos ésteres de colesterol, são muito numerosas, resultando no perfil lipídico com valores de LDL-c normais ou pouco elevados e apo B bem elevados, o que pode ocultar potencial aterogênico.⁴⁴⁻⁴⁶ No diabetes, as LDLs sofrem modificações estruturais que permitem as apo B atuarem como ligantes dos receptores *scavenger* dos monócitos e macrófagos na parede arterial, desencadeando a formação de células espumosas.⁴⁷ A proporção de apo B glicada é elevada, mesmo nos diabéticos bem controlados.²⁸

A LDL glicada pode ser mais suscetível à oxidação ou simplesmente representar uma modificação aterogênica.^{48,49}

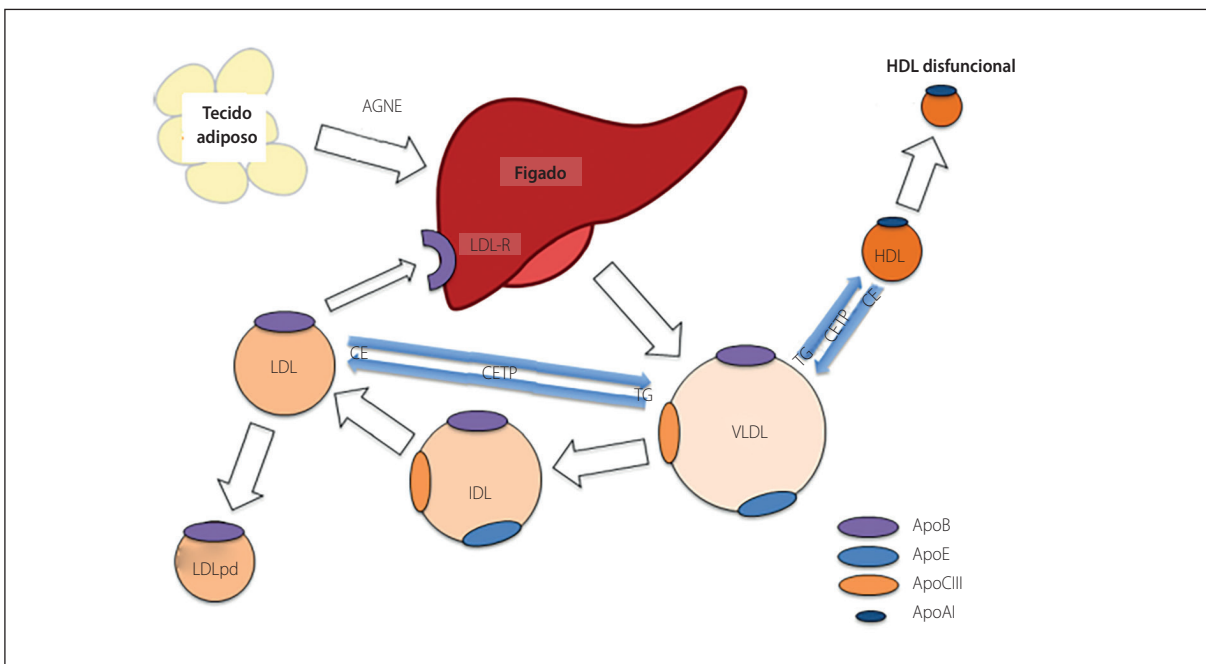


Figura 1. Alterações qualitativas nas lipoproteínas no diabetes. ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B, ApoCIII: apolipoproteína CIII, ApoE: apolipoproteína E, CE: éster de colesterol, CETP: proteína de transferência de éster de colesterol, HDL: lipoproteína de alta densidade, IDL: lipoproteína de densidade intermediária, LDL: lipoproteína de baixa densidade, LDL-R: receptor de lipoproteína de baixa densidade, AGNE: ácidos graxos não esterificados, LDLpd: LDL pequena e densa, TG: triglicérides, VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade.

A glicação da LDL também diminui a remoção dessas partículas pelos receptores de LDL localizados no fígado,⁵⁰ favorecendo sua captação pelos receptores de baixa afinidade (*scavenger*) na parede arterial.

Em pacientes com diabetes tipo 1 com bom controle glicêmico, a insulina regula positivamente a lipase lipoproteica, o que eleva as concentrações de HDL-c.⁵¹⁻⁵³ Apesar dos níveis de HDL-c mais elevados, os mesmos nem sempre protegem da DAC.^{54,55} A HDL pode estar disfuncional em relação às funções antioxidante e anti-inflamatória nos pacientes diabéticos.^{56,57} O papel protetor da HDL sobre as células beta pancreáticas contra a apoptose é uma área emergente de investigação.⁵⁸ A glicação foi recentemente demonstrada como causa de redução da esfingosina-1-fosfato da HDL, interferindo com a capacidade de ativação de marcadores de proteção intracelular, durante o estresse oxidativo.⁵⁹

O aumento do catabolismo de partículas de HDL pequenas e densas pelo rim, diminuem ainda mais seus níveis plasmáticos, sendo que a glicação da HDL é outro fator que favorece esse catabolismo.^{6,60,61} Valores reduzidos de HDL-c associados à HDL disfuncional, comprometem o transporte reverso do colesterol.³⁴ A presença de HDL-c baixo nos pacientes diabéticos, identifica uma população de alto risco para eventos cardiovasculares, fator que atualmente favorece a decisão de reduzir ainda mais os níveis de LDL-c.²⁰

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO PERFIL LIPÍDICO NO DIABETES

O colesterol relativamente normal “esconde” um perfil lipídico aterogênico, com aumento das lipoproteínas de densidade intermediária, das LDL pequenas e densas, e HDLs pequenas, densas e disfuncionais.⁴⁸⁻⁵⁰

Cada partícula de LDL, independentemente da sua densidade ou teor de colesterol, contém uma molécula de apo B. Valores normais de LDL-c associados à apo B elevada, refletem numerosas partículas de LDL, pequenas e densas na circulação.²⁰ Portanto, níveis plasmáticos de apo B são marcadores de risco cardiovascular, mais do que as concentrações séricas de LDL-c.⁶² Embora a terapia intensiva no DCCT não tenha modificado de forma significativa os níveis de LDL-c e HDL-c, esta foi associada à diminuição dos níveis de apo B e lp (a), introduzindo a importância da avaliação de marcadores laboratoriais de risco não-tradicionais, nos pacientes diabéticos.⁶³

Outra forma de avaliação das lipoproteínas ricas em triglicérides é o colesterol não-HDL, que dispensa a necessidade de se dosar a apo B. Sua mensuração é simples, de baixo custo, podendo ser utilizado para seguimento e avaliação da terapêutica hipolipemiante nesses pacientes. O colesterol não-HDL é considerado o melhor preditor de risco cardiovascular nessa população.⁶⁴

TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA NO DIABETES

Dieta e controle de peso

A obesidade aumenta a resistência insulínica, eleva triglicérides e LDL-c, e reduz HDL-c.¹ Modificações de estilo de vida são a primeira linha terapêutica para dislipidemia do diabetes e incluem perda de peso, dieta e exercícios

aeróbicos.³⁴ A restrição calórica continua a ser a chave para uma perda de peso sustentada, e mesmo perdas modestas de peso se associam com melhor controle lipídico e glicêmico.^{65,66} A American Diabetes Association (ADA) recomenda dieta pobre em gorduras trans, saturadas e colesterol.⁶⁷ Em pacientes não obesos com aumento acentuado dos triglicérides, substituições de gordura saturada podem ser feitas por carboidratos não refinados e com alguns óleos como o oleico, linoleico ou ômega-3.⁶⁸

Apesar da importância das intervenções dietéticas em pacientes com diabetes, estas não se acompanham em redução de mortalidade, mesmo com acompanhamento prolongado.⁶⁹

O orlistat, um inibidor das lipases gastrointestinais, promove redução da absorção de gordura, levando o indivíduo à discreta redução do peso, além de promover efeitos benéficos sobre o LDL-c que superam os efeitos decorrentes da perda de peso isolada.^{70,71}

O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida é mais eficaz do que o tratamento médico.⁷² A perda de peso após a cirurgia bariátrica está associada a efeitos benéficos sobre a glicemia no diabetes, proporcionando um melhor controle sem ou com pouca medicação anti-hiperglicemiante.⁷³

EFEITOS DOS HIPOGLICEMIANTES SOBRE AS LIPOPROTEÍNAS

A dislipidemia no diabetes pode ser, em parte, corrigida pelo tratamento com insulina e controle glicêmico.⁷⁴ A terapia com insulina aumenta HDL-c e reduz triglicérides, especialmente em pacientes com controle glicêmico inadequado.⁷⁵ A metformina diminui os triglicérides, pois melhora a resistência à insulina, apesar de ser considerada apenas como agente hipoglicemiante no controle do diabetes.⁷⁶ Outras medicações usadas no tratamento do diabetes podem apresentar efeitos positivos ou negativos sobre as lipoproteínas (Tabela 1). Um exemplo é o pequeno aumento do LDL-c observado com a utilização dos inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), o que sugere que a redução significativa de eventos cardiovasculares, recentemente observada com a empagliflozina, não esteja relacionada a efeitos relacionados ao perfil lipídico.⁷⁷

HIPOLIPEMIANTES

As estatinas são medicamentos de primeira escolha no tratamento da dislipidemia do paciente diabético. Inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-redutase, enzima limitante na biossíntese do colesterol, e reduzem o risco cardiovascular.^{24,96} Estudos demonstraram que as estatinas diminuem o risco de doença coronária e acidente vascular cerebral em indivíduos com e sem doença cardiovascular pré-existente.^{24,97} Aparentemente, a redução de risco relativo observada com estatinas é semelhante em pacientes com e sem diabetes, entretanto o número necessário para tratar e prevenir um evento (NNT) é menor na população com diabetes, em comparação àqueles sem diabetes.⁹⁸

As estatinas são recomendadas na prevenção secundária dos pacientes diabéticos, mas ainda há controversa se todo paciente com diabetes deve receber estatina. No *Heart Protection Study*, os 2912 pacientes com diabetes e sem doença cardiovascular pré-existente, randomizados

para receber sinvastatina, obtiveram redução significativa de desfechos cardiovasculares comparados ao placebo.⁹⁹ No estudo *Collaborative Atorvastatin Diabetes* (CARDS), em que a média do LDL-c pré-tratamento era 116 mg/dL (97 mg/dL em 25% dos pacientes), o tratamento com atorvastatina foi tão favorável que o estudo foi interrompido precocemente.²⁴ Em ambos estudos não se observou limiar abaixo do qual a terapia com estatina deixou de ser benéfica. Em meta-análise que incluiu 18.686 indivíduos com diabetes a partir de 14 ensaios clínicos randomizados (1466 com DM tipo 1 e 17220 com DM tipo 2) foi demonstrado que para cada redução de 39mg/dL do LDL-c, cardiovascular e de 21% de eventos cardiovasculares maiores, independente da presença de doença cardiovascular prévia. Mesmo com maior benefício observado no diabetes tipo 2, o mesmo foi também observado no diabetes tipo 1.¹⁰⁰

A redução de risco pelas estatinas é dependente da dose, sendo observadas maiores reduções de risco com doses mais elevadas. Em pacientes com diabetes, diferentemente dos indivíduos sem diabetes, as estatinas não interrompem a progressão da espessura carotídea ou o volume médio do ateroma avaliado pelo ultrassom intravascular nas doses usuais, sugerindo que doses mais elevadas possam ser necessárias para prevenir a progressão do ateroma.¹⁰¹ Um em cada sete pacientes com diabetes tratado com estatina ainda irá sofrer um evento cardiovascular em cinco anos.²⁶

Os ensaios clínicos apresentam evidências inequívocas para o uso de estatinas na prevenção primária e secundária no diabetes, entretanto, as populações estudadas podem não ser representativas dos pacientes mais jovens ou aqueles com doença renal avançada. Estes subgrupos requerem estudos, sendo importante o julgamento clínico na prescrição.

O tratamento com estatinas está associado a um risco pequeno de incidência de diabetes tipo 2. Em meta-análise, concluiu-se que após quatro anos de tratamento, seria necessário tratar 225 pacientes com estatinas para ocorrência de um caso de diabetes tipo 2.¹⁰² Esse risco é baixo tanto em termos absolutos, quanto na comparação aos benefícios cardiovasculares obtidos pela redução do

LDL-c. No mesmo período, 5,4 eventos vasculares são evitados nesses 255 doentes.¹⁰²

A ezetimiba bloqueia a absorção de colesterol da dieta e a reabsorção do colesterol que vai para intestino delgado pela bile, responsável pela maior parte da redução do LDL-c. A ezetimiba é concentrada nas células da borda em escova do intestino e inibe a absorção do colesterol ao se ligar à proteína Niemann-Pick C1-Like 1.¹⁰³ É uma opção para a redução do LDL-c no diabetes associada às estatinas. O estudo IMPROVE-IT demonstrou que a associação de ezetimibe 10 mg e sinvastatina 40 mg *versus* sinvastatina 40mg reduziu a incidência de desfechos clínicos, em pacientes com síndrome coronária aguda com LDL-c reduzido. Esse estudo contemplou 30% de pacientes diabéticos e corroborou a hipótese de que a redução adicional dos níveis de LDL-c pode ser benéfica em pacientes com elevado risco cardiovascular. O colesevelam, um sequestrador de ácidos, mostrou redução na HbA1c, no colesterol total, LDL-c e colesterol não-HDL.¹⁰⁴ A colestiramina pode ser mais eficaz em baixar o LDL-c, entretanto, ambos os agentes podem aumentar os triglicérides além de serem maltolerados.¹⁰⁵

Os fibratos atuam como agonistas dos receptores PPAR- α , promovendo redução dos triglicérides e aumento modesto do HDL-c.¹⁰⁶ No estudo *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), 9795 indivíduos com diabetes do tipo 2 foram randomizadas para receber fenofibrato micronizado ou placebo.¹⁰⁷ Ao final do estudo, apesar do uso de estatinas ter sido fator de confusão considerável, o objetivo primário (DAC fatal e IAM não fatal) foi reduzido em 11% no grupo que recebeu fenofibrato, em comparação com placebo. Os níveis de triglicérides pré-tratamento não influenciaram a diminuição relativa dos eventos cardiovasculares. Os resultados do estudo FIELD não estabeleceram o papel dos fibratos na redução de risco cardiovascular nos diabéticos. O estudo ACCORD não demonstrou benefício adicional da associação de fibratos e estatinas na redução de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos, apesar da média de LDL-c estar abaixo de 81 mg/dL.¹⁰⁸ Até o momento, nenhuma redução de desfechos cardiovasculares foi demonstrada em ensaios clínicos controlados,¹⁰⁹

Tabela 1- Efeitos dos agentes hipoglicemiantes sobre as lipoproteínas.

Medicação	Colesterol total	LDL-C	HDL-C	Triglicérides	Referências
Metformina	↓↔	↓	↔↑	↓↔	78
Gliclazida	↓	↔	↔	↓	79, 80
Glimepirida	↔	↔	↔↑	↔	79, 81
Pioglitazona	↑	↔	↑	↓	82,83
Sitagliptina	↔	↔	↔↑	↔	84, 85
Saxagliptina	↔	↔	↔	↔	80, 86
Vildagliptina	↔	↔	↔↑	↔	87
Linagliptina	↔	↔	↔	↔	88
Dapaglifozina	↔↑	↔↑	↔↑	↓↔	89,90
Canaglifozina	↑	↑	↑	↑	85, 91
Empaglifozina	↔↑	↔↑	↔↑	↔	77, 92
Exenatide	↓↔	↔↑	↔↑	↑	83, 93
Liraglutide	↔	↔	↔	↓	94, 95

↑ aumento, ↔ não altera, ↓ diminui

com a associação de fibratos e estatinas. No entanto, em meta-análise observou-se redução de risco adicional com uso de fibratos associados ou não a estatinas, em pacientes com triglicérides acima de 204 mg/dL e HDL-c abaixo de 34 mg/dL.¹⁰⁸ Dessa forma é possível haver um papel para os fibratos como terapia adjuvante às estatinas em pacientes com diabetes e triglicérides persistentemente elevados.¹¹⁰

A hipertrigliceridemia no diabetes em geral é leve a moderada e as estatinas permanecem como as drogas de primeira escolha, mesmo em pacientes com dislipidemia mista. Entretanto, em pacientes com maior susceptibilidade genética, pode ocorrer hipertrigliceridemia grave, com o consequente risco de pancreatite.¹¹¹ Quando os triglicérides estão acima de 500 mg/dL no jejum, deve-se ser considerado o uso de fibrato como terapêutica de primeira escolha para redução dos triglicérides e o risco de pancreatite.

Os ácidos graxos ômega-3 purificados reduzem os triglicérides, mas têm pouco efeito sobre HDL-c e LDL-c.¹¹² Preparações com contêm 90% de ácidos graxos ômega 3 (na maior parte eicosapentaenoico- EPA ou docosaexanoico - DHA) e em combinação com estatina podem diminuir os triglicérides em mais de 30%, provavelmente por inibição da síntese hepática de triglicérides.¹¹³ Estudo recente com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes tipo 2 não demonstrou efeito sobre o risco de DAC.^{114,115}

Novos hipolipemiantes como os inibidores da proproteína convertase subtilisina / Kexin 9 (PCSK9) se mostraram potentes redutores do LDL-c. Estudos recentes demonstraram efeitos semelhantes em pacientes com e sem diabetes tipo 2,^{116,117} além do efeito adicional sobre a hipertrigliceridemia pós-prandial, sugerido pela evidencia da regulação da PCSK9 sobre a produção e secreção de lipoproteínas intestinais.¹¹⁸

DIRETRIZES

O diabetes na estratificação de risco é considerado um equivalente de risco cardiovascular. O risco no diabetes tipo

1 está relacionado ao controle glicêmico e à presença de nefropatia e hipertensão.¹¹⁹ O paciente com diabetes tipo 2 já é considerado de alto risco para eventos cardiovasculares.^{3,120}

A maioria das diretrizes recomenda controle rigoroso da dislipidemia especialmente em pacientes de alto risco,^{121,122} com LDL-c abaixo de 70 mg/dL para pacientes com DAC estabelecida.^{123,124} As diretrizes da ADA recomendam a avaliação do perfil lipídico no momento do diagnóstico, aos 40 anos de idade e periodicamente.¹²⁵ As recomendações incluem além de mudança no estilo de vida e otimização do controle glicêmico, estatina de alta potência em doses elevadas (atorvastatina 40-80 mg ou rosuvastatina 20-40 mg) em pacientes diabéticos de todas as idades com DAC diagnosticada e nos pacientes com idades entre 40-75 anos, com fatores de risco adicionais ou alto risco cardiovascular. A terapia com estatina de moderada intensidade (atorvastatina 10-20 mg ou sinvastatina 20-40 mg) é recomendada para os pacientes de prevenção primária, sem DAC estabelecida, sem fatores de risco adicionais, com idade 40-75 anos. Nos pacientes diabéticos de prevenção primária com idades abaixo de 40 ou acima de 75 anos, o tratamento deve ser personalizado, o que inclui avaliação do risco cardiovascular e os riscos e benefícios da terapêutica.¹²⁵ A ADA está em concordância com o mais recente *guideline* da *American Heart Association / American College of Cardiology*.¹²⁶ A Sociedade Europeia de Cardiologia sugere que ezetimiba seja adicionado após a intensificação da terapia com estatinas em pacientes com diabetes.¹²⁷

As diretrizes da SBC consideram os pacientes diabéticos de risco elevado para eventos cardiovasculares com metas de LDL-colesterol < 70mg/dL.¹²⁸

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
2. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-41.
3. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC, Cohen H. Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure, and lipoproteins in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 June 27;294(6588):1648-51.
4. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 June 27;294(6588):1651-4.
5. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 1990 June 6;263(21):2893-8.
6. Davis TM, Coleman RL, Holman RR. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation*. 2013 March 5;127(9):980-7.
7. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol*. 1995 May 1;75(14):894-903.
8. West KM, Ahuja MM, Bennett PH, Czyzyk A, De Acosta OM, Fuller JH, et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care*. 1983;6(4):361-9.
9. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, Lee ET, Rhoades D, Devereux RB, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(3):830-5.
10. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 July 26;367(4):319-28.
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospecti-*

- ve Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 September 12;352(9131):837-53.
12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
 13. Pietri AO, Dunn FL, Grundy SM, Raskin P. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion on very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1983 January;32(1):75-81.
 14. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765-72.
 15. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
 16. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 October 8;366(9493):1267-78.
 17. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
 18. Dean JD, Durrington PN. Treatment of dyslipoproteinaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996 April;13(4):297-312.
 19. Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, Gans RO, Hillege HL, Stolk RP et al. Role of HDL cholesterol and estimates of HDL particle composition in future development of type 2 diabetes in the general population: the PREVENT study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):E1352-9.
 20. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989 April 6;320(14):915-24
 21. DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., Koivisto, V., 1983. New concepts in the pathogenesis and treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 74, 52–81.
 22. Bays, H.E., 2011. Adiposopathy. Is "sick fat" a cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, 2461–2473.
 23. Bays H, Ballantyne C. Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease? *Future Lipidol.* 2006;1:389–420.
 24. Goossens GH, Bizzarri A, Venticlef N, Essers Y, Cleutjens JP, Konings E, et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. *Circulation*. 2011;124:67–76.
 25. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-30.
 26. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest*. 2006 Jan;116(1):33-5.
 27. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(3):S53-5.
 28. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
 29. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
 30. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(3):451-63.
 31. Yeaman SJ. Biochem J. Hormone-sensitive lipase--new roles for an old enzyme. *Biochem J*. 2004;379(Pt 1):11-22.
 32. Nielsen TS, Jessen N, Jørgensen JO, Møller N, Lund S. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):R199-222.
 33. Nikkila EA, Kekki M. Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. *Metabolism*. 1973;22(1):1-22.
 34. Warraich HJ, Wong ND, Rana JS. Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(5):32.
 35. McEneny J, O'Kane MJ, Moles KW, McMaster C, McMaster D, Mercer C, et al. Very low density lipoprotein subfractions in Type II diabetes mellitus: alterations in composition and susceptibility to oxidation. *Diabetologia*. 2000;43(4):485-93.
 36. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H, et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(4):454-62.
 37. Cummings MH, Watts GF, Umpleby AM, Hennessy TR, Kelly JM, Jackson NC, et al. Acute hyperinsulinemia decreases the hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. *Diabetes*. 1995;44(9):1059-65.
 38. Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res*. 2009;48(5):275-97.
 39. Chen YD, Swami S, Skowronski R, Coulston A, Reaven GM. Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):172-7.
 40. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1179-84.
 41. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1980;302(25):1383-9.
 42. Bagdade JD, Ritter MC, Subbaiah PV. Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1991;21(2):161-7.
 43. Bhatnagar D, Durrington PN, Kumar S, Mackness MI, Boulton AJ. Plasma lipoprotein composition and cholesteryl ester transfer from high density lipoproteins to very low density and low density lipoproteins in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1996;13(2):139-44.
 44. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1496-504.
 45. Sibley SD, Hokanson JE, Steffes MW, Purnell JQ, Marcovina SM, Cleary PA, et al. Increased small dense LDL and intermediate-density lipoprotein with albuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1165-70.
 46. Schonfeld G, Birge C, Miller JP, Kessler G, Santiago J. Apolipoprotein B levels and altered lipoprotein composition in diabetes. *Diabetes*. 1974;23(10):827-34.
 47. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991;88(6):1785-92.
 48. Younis N, Sharma R, Soran H, Charlton-Menys V, Elseweidy M, Durrington PN. Glycation as an atherogenic modification of LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(4):378-84.
 49. Jenkins AJ, Best JD, Klein RL, Lyons TJ. Lipoproteins, glyco-oxidation and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(5):349-68.
 50. Witztum JL, Mahoney EM, Branks MJ, Fisher M, Elam R, Steinberg D. Nonenzymatic glucosylation of low-density lipoprotein

- alters its biologic activity. *Diabetes*. 1982;31(4 Pt 1):283-91.
51. Taskinen MR. Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3(2):551-70.
 52. Durrington PN. Serum high density lipoprotein cholesterol subfractions in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 1982;120(1):21-8.
 53. Durrington PN. Serum high density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus: an analysis of factors which influence its concentration. *Clin Chim Acta*. 1980;104(1):11-23.
 54. Smith JD. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):151-5.
 55. Schofield JD, France M, Ammori B, Liu Y, Soran H. High-density lipoprotein cholesterol raising: does it matter? *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(4):464-74.
 56. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
 57. Morgantini C, Natali A, Boldrini B, Imaizumi S, Navab M, Fogelman AM, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(10):2617-23.
 58. von Eckardstein A, Widmann C. High-density lipoprotein, beta cells, and diabetes. *Cardiovasc Res*. 2014;103(3):384-94.
 59. Brinck JW, Thomas A, Lauer E, Jornayvaz FR, Brulhart-Meynet MC, Prost JC, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With Reduced High-Density Lipoprotein Sphingosine-1-Phosphate Content and Impaired High-Density Lipoprotein Cardiac Cell Protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):817-24.
 60. Short CD, Durrington PN, Mallick NP, Hunt LP, Tetlow L, Ishola M. Serum and urinary high density lipoproteins in glomerular disease with proteinuria. *Kidney Int*. 1986;29(6):1224-8.
 61. Witztum JL, Fisher M, Pietro T, Steinbrecher UP, Elam RL. Nonenzymatic glycosylation of high-density lipoprotein accelerates its catabolism in guinea pigs. *Diabetes*. 1982;31(11):1029-32.
 62. Soran H, France MW, Kwok S, Dissanayake S, Charlton-Menys V, Younis NN, et al. Apolipoprotein B100 is a better treatment target than calculated LDL and non-HDL cholesterol in statin-treated patients. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 6):566-71.
 63. Zhang Y, Jenkins AJ, Basu A, Stoner JA, Lopes-Virella MF, Klein RL, et al. Associations between intensive diabetes therapy and NMR-determined lipoprotein subclass profiles in type 1 diabetes. *J Lipid Res*. 2016;57(2):310-7.
 64. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000.
 65. Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, Taylor KS, Leone AF, Brelje K, et al. Weight loss, glycemic control, and cardiovascular disease risk factors in response to differential diet composition in a weight loss program in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1573-80.
 66. Grundy SM. Dietary therapy of hyperlipidaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1987;1(3):667-98.
 67. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-S80.
 68. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S68-S71.
 69. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.
 70. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
 71. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(3):235-42.
 72. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-93.
 73. Sjostrom L. Surgical intervention as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine*. 2000;13(2):213-30.
 74. Maahs DM, Ogden LG, Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Daniels SR, Hamman RF, et al. Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabetes: modification by dyslipidaemia medication. *Diabetologia*. 2010;53(12):2518-25.
 75. Mihailescu DV, Vora A, Mazzone T. Lipid effects of endocrine medications. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(1):88-94.
 76. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(9):550-4.
 77. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
 78. Wulffele MG, Kooy A, de ZD, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004;256(1):1-14.
 79. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, Erickson PP. The effects of oral anti-hyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6(2):133-56.
 80. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Raggianti B, et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonyleureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2012;29(9):736-46.
 81. Araki T, Emoto M, Konishi T, Ikuno Y, Lee E, Teramura M, et al. Glimpiride increases high-density lipoprotein cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2009;58(2):143-8.
 82. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
 83. Azimova K, San JZ, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *Ochsner J*. 2014;14(4):616-32.
 84. Siahmansour TJ, Schofield JD, Azmi S, Liu Y, Durrington PN, Soran H. Unintended positive and negative effects of drugs on lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(4):325-37.
 85. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(12):2582-92.
 86. Boland CL, Degeeter M, Nuzum DS, Tzefos M. Evaluating second-line treatment options for type 2 diabetes: focus on secondary effects of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2013;47(4):490-505.
 87. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(9):2049-57.
 88. Zinman B, Ahren B, Neubacher D, Patel S, Woerle HJ, Johansen OE. Efficacy and Cardiovascular Safety of Linagliptin as an Add-On to Insulin in Type 2 Diabetes: A Pooled Comprehensive Post Hoc Analysis. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):50-7.
 89. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapa-

- gliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-33.
90. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, Parikh S, List J. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med*. 2013;125(3):181-9.
 91. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):467-77.
 92. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):208-19.
 93. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):217-22.
 94. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1608-10.
 95. Hermansen K, Baekdal TA, During M, Pietraszek A, Mortensen LS, Jørgensen H, et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1040-8.
 96. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
 97. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363(9411):757-67.
 98. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2975-83.
 99. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. 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.
 100. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64.
 101. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2736-42.
 102. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
 103. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(23):8132-7.
 104. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(5):384-92.
 105. Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med*. 1994;121(6):416-22.
 106. Wierzbicki AS. Fibrates: no ACCORD on their use in the treatment of dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(4):352-8.
 107. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
 108. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.
 109. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):185-97.
 110. Schofield JD, Liu Y, France MW, Sandle L, Soran H. A review of paradoxical HDL-C responses to fenofibrate, illustrated by a case report. *J Clin Lipidol*. 2014;8(4):455-9.
 111. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655-66.
 112. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105(16):1897-903.
 113. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(4):387-93.
 114. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 July 26;367(4):309-18.
 115. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):12-24.
 116. Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A. New lipid-lowering drugs: an update. *Int J Clin Pract*. 2012;66(3):270-80.
 117. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjos CS, Elliott M, Somaratne R, et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):403-10.
 118. Tavori H, Giunzioni I, Fazio S. PCSK9 inhibition to reduce cardiovascular disease risk: recent findings from the biology of PCSK9. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(2):126-32.
 119. Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group*. *Diabetes*. 1999;48(2):383-90.
 120. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
 121. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014 April;100 Suppl 2:ii1-ii67.
 122. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association

-
- for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96.
123. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:133.
124. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia.* 2010;53(10):2079-85.
125. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S1-S89
126. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
127. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. 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(14):1769-818.
128. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Arq Bras Cardiol. 2013;101(4Supl.1):1-22.