

Comparación del efecto hipolipemiante de la emulsión de aceite de Sacha Inchi/galactomananos con la Simvastatina en diabéticos tipo 2 con dislipoproteinemia*

Fausto Garmendia^{1,4}, Gerardo Ronceros^{1,2,4}, Rosa Pando^{1,2}, Pedro Muro³

Resumen

Objetivos: Comparar el efecto hipolipemiante de la emulsión de aceite de Sacha Inchi/galactomananos (ESI) con la Simvastatina (SVT) en diabéticos tipo 2 (DM2) con dislipoproteinemia. **Metodología:** Estudio experimental, doble ciego, aleatorio, con grupo control. Después de la firma del consentimiento informado, ingresaron al estudio 41 pacientes diabéticos con dislipoproteinemia, de ambos géneros, de 40 a 70 años de edad. El grupo 1 recibió SVT 20 mg + emulsión placebo (n=20), el grupo 2 recibió 10 ml de ESI (emulsión de aceite de sachá inchi, variedad *Plukenetia huayllabambana* con 2g de ácidos grasos omega-3 y 0.03 g de galactomananos proveniente de goma de Tara, *Caesalpinia spinosa*) + 1 comprimido placebo (n=21) durante 4 meses. En ayunas se midió en sangre el colesterol total (CT), colesterol HDL (cHDL), triglicéridos (Tg), glucosa (G), hemoglobina glicosilada (HbA1c), creatinina, transaminasas, TSH por métodos enzimáticos convencionales, insulina (I) por inmunoluminiscencia, al inicio y cada mes durante 4 meses; las fracciones VLDL, LDL, NoHDL y el coeficiente HOMA fueron calculados. Los cálculos estadísticos mediante paquete estadístico SPSS.23. **Resultados:** Hubo disminución significativa de CT, Tg, VLDL LDL y colesterol No-HDL e incremento de HDL en ambos grupos. La glucosa se incrementó en 32,7% con la SVT y disminuyó en 13% con ESI p<0,015, no hubo cambios significativos en la HbA1c. La reducción de Tg y VLDL e incremento de HDL fue similar en ambos grupo. La reducción de CT, LDL y cNoHDL fue significativamente mayor con la SVT que con la ESI. **Conclusiones:** La emulsión aceite de Sacha Inchi/galactomananos disminuyó los Tg y VLDL e incrementó el HDL en igual proporción que la SVT, por lo que constituye una buena alternativa para el tratamiento de la dislipoproteinemia de la DM2.

Palabras clave: DM2, dislipoproteinemia, Sacha Inchi/Galactomananos.

Abstract

Objectives: To compare the hypolipemic effect of Sacha Inchi/galactomannan's emulsion (SIE) with Simvastatin (SVT) in diabetics type 2 (DM2) with dislipoproteinemia. **Methodology:** A double-blind, randomized, comparative-controlled study was performed. A total of 41 DM2 patients with dislipoproteinemia, both genders, 40 to 70 years old were included. At random, group 1 received SVT 20 mg + placebo emulsion (n=20) and group 2 received 10 ml SIE (sacha inchi, *Plukenetia huayllabambana* variety, containing 2g omega-3 fatty acids + 0.03 g of galactomannans from de Tara gum, *Caesalpinia spinosa*) + placebo pill (n=21) during 4 months. At fasting total cholesterol (TC), HDL cholesterol (cHDL), triglycerides (Tg), glucose (G), glycosilated hemoglobin (HbA1c), creatinine, trasaminases and TSH were measured by conventional methods, insulin by immunoluminescence at the beginning and every month during 4 months; VLDL, LDL, Non-HDL cholesterol and HOMA coefficient were calculated. **Results:** At the end of 4 months a significant decrease of TC, Tg, VLDL, LDL and Non-HDL and an increase of cHDL were observed in both groups. Glucose raised 32,7% with SVT and decreased 13% with SIE, p 0,015. The Tg and VLDL decrease and HDL increase was similar in both groups. A higher significant lowering effect of TC, LDL and Non-HDL was observed with SVT than with SIE. **Conclusions:** Sacha Inchi's/galactomannans emulsion decreased Tg and VLDL and increased HDL similarly than SVT, being a good alternative for the treatment of dislipoproteinemia in DM2.

Keywords: DM2, dislipoproteinemia, Sacha Inchi/Galactomannans.

¹Instituto de Investigaciones Clínicas "Fausto Garmendia Lorena", Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ²Hospital Nacional Dos de Mayo. ³Centro de Salud Castillo Grande - Red de Salud Leoncio Prado, Provincia de Leoncio Prado (Tingo María) Huánuco. ⁴Academia Nacional de Medicina, Lima, Perú.

*Presentado en forma preliminar y resumida en el Second World Congress on Lipidology, Viena, Austria, 7-9 diciembre 2014.

Financiación: Fondo de Desarrollo Universitario, UNMSM, 2011. Laboratorios Hersil SA proporcionó tanto el aceite de Sacha Inchi como la Simvastatina utilizados en este trabajo.

Introducción

Se ha demostrado que la ingestión de las semillas de diferentes plantas como las nueces, maní, almendras, pecanas y productos similares, como parte del régimen alimenticio, tiene efecto beneficioso sobre el perfil lipídico sanguíneo⁽¹⁻³⁾, que se atribuye a su alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados. El Sacha Inchi es un arbusto nativo de la selva peruana, de cuyas semillas, similares a las almendras, se extrae un aceite rico en ácidos poliinsaturados omega-3 y omega-6^(4,5), que se ha demostrado modifican favorablemente el perfil lipídico⁽⁶⁾ y tienen un efecto favorable en el tratamiento de las dislipoproteinemias^(7,8). Del mismo modo se ha demostrado que las plantas ricas en galactomananos como la Alholva y la Tara tienen efecto hipolipemiente⁽⁹⁻¹¹⁾ que se ha utilizado en este trabajo como excipiente. La combinación del aceite de Sacha Inchi con la goma de la Tara se considera un suplemento nutricional.

La DM2 ocasiona dislipoproteinemia debido a la resistencia a la insulina que, a su vez produce incremento de los Tg, disminución del cHDL, incremento de las fracciones pequeñas y densas del cLDL, oxidación de LDL, disminución de la capacidad protectora de HDL, incremento de los AGNE, transporte reverso anormal de colesterol, hipertensión arterial (HTA), alteraciones que producen disfunción endotelial, incremento de la aterosclerosis y eventos cardiovasculares⁽¹²⁻¹⁷⁾.

De allí que resulte necesario investigar nuevos agentes terapéuticos para tratar no solo la hiperglicemia de la DM2 sino también la dislipoproteinemia y la hipertensión arterial, que incrementan el riesgo cardiovascular.

Material y métodos

Luego de obtener el consentimiento informado, se ingresó al estudio a 41 pacientes diabéticos tipo 2, que reunían los siguientes requisitos:

Criterios de inclusión: 40 a 70 años de edad, de ambos géneros, con un tiempo de enfermedad ≤ 10 años, controlados con dieta y/o hipoglicemiantes orales en forma regular, con niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\leq 10\%$, concentraciones de colesterol total de ≥ 200 mg/dl y/o colesterol LDL ≥ 130 mg/dl y/o colesterol HDL menor de 40 mg/dl y/o colesterol No-HDL ≥ 160 mg/dl y/o triglicéridos (Tg) ≥ 150 mg/dl, que no estuvieran en tratamiento hipolipemiente por lo menos desde 2 meses antes y, que hubieran completado por lo menos 2 meses de tratamiento.

Criterios de exclusión: DM2 en tratamiento con insulina, HbA1c $> 10\%$, con manifestaciones crónicas de la diabetes mellitus, en tratamiento con hipolipemiantes, insuficiencia renal, enfermedad hepática, hipotiroidismo no tratado.

Se los evaluó en forma clínica y bioquímica antes del inicio del tratamiento y luego cada mes hasta el cuarto. Después de un ayuno nocturno, se determinaron en sangre CT, c-HDL,

Tg, G, HbA1c por métodos enzimáticos convencionales, I por inmunoluminiscencia, se calculó el colesterol VLDL y LDL de acuerdo a la fórmula de Friedewald⁽¹⁸⁾, el colesterol No-HDL por sustracción del valor del C-HDL al CT y la sensibilidad a la insulina mediante el cociente HOMA⁽¹⁹⁾. Se midió las concentraciones de transaminasas, creatinina y TSH por métodos convencionales.

Mediante una lista aleatoria, el grupo 1 recibió simvastatina 20 mg + 10 ml de una emulsión de aceite placebo y el grupo 2 recibió 10 ml de ESI (emulsión de aceite de sachá, inchi, variedad *Plukenetia huayllabambana* con 2g de ácidos grasos omega-3 y 0.03 g de galactomananos proveniente de goma de Tara, (*Caesalpinia spinosa*) + 1 comprimido placebo durante 4 meses, donado por Laboratorios Hersil SA. Se registró la aparición de cualquier evento adverso relacionado o no a la administración de los medicamentos. Se controló el grado de adherencia al tratamiento mediante el recuento mensual de la medicación administrada. A todos los pacientes en cada evaluación clínica, se les proporcionó consejería nutricional, recomendación de actividad física regular y prescripción de la dosis de hipoglicemiantes para mantener el mejor nivel metabólico posible.

Se empleó el paquete estadístico SPSS.23 para la comparación de promedios como para la comparación de muestras pareadas, en las que cada paciente fue su propio control. Se consideró que las diferencias de los promedios fue significativa cuando el valor de p fue $< 0,05$ y el intervalo de confianza de 95%.

Resultados

Se incorporó a 41 pacientes, de ambos géneros, 65.8% mujeres, de $56,0 \pm 1,74$ años de edad, que cumplieron el tratamiento en forma regular. Como se puede apreciar en la tabla 1 ambos grupos fueron similares, excepto la glicemia basal y el índice HOMA que fueron más altos en el grupo 2; pese a ello el perfil lipídico y la HbA1c no fueron diferentes, lo que denota que estaban en un control metabólico comparable. En 2 pacientes del grupo 1 y 4 del grupo 2, las concentraciones de Tg excedieron 400 mg/dl, que no permitió utilizar la fórmula de Friedewald. En el grupo 1 se notó un incremento de la presión arterial sistólica de 124.8 a 133.8 mmHg y diastólica de 76.0 a 83.3 mmHg, que no fue estadísticamente significativo. No se observó cambios significativos del peso, IMC y CA durante todo el tiempo de tratamiento en ambos grupos.

En la tabla 2, en el cálculo de muestras pareadas, se aprecia que la Simvastatina produjo una caída significativa del CT, LDL y colesterol NoHDL; el colesterol HDL se elevó de 34.4 mg/dl a 44.5 mg/dl en los 4 meses de tratamiento; si bien es cierto hubo reducciones de las concentraciones de Tg y VLDL, estas no fueron consistentes a lo largo del tiempo de tratamiento. Se observó una elevación progresiva de la glucosa y del índice HOMA sin llegar a valores significativos. No se encontraron cambios en las concentraciones de la HbA1c ni de la insulina.

	Simvastatina	Sacha Inchi	p
Número	20	21	
Genero F/M	14/6	13/8	
Edad, años	57.7 ± 1.70*	54.5 ± 1.78	0.20
Peso, kg	71.1 ± 3.13	74.1 ± 2.48	0.46
Talla, m	1.54 ± 0.02	1.57 ± 0.01	0.40
IMC,	29.6 ± 0.71	30.2 ± 1.0	0.63
CA, cms	98.3 ± 1.84	101 ± 2.04	0.39
PAs, mmHg	124.8 ± 4.57	122.1 ± 2.35	0.60
PAd, mmHg	76.0 ± 2.10	78.2 ± 1.51	0.39
CT, mg/dl	236.6 ± 12.0	237.2 ± 10.9	0.97
HDL mg/dl	35.4 ± 1.75	36.1 ± 0.96	0.73
Tg, mg/dl	262.7 ± 33.7	314.3 ± 26.8	0.23
VLDL, mg/dl	44.0 ± 3.52	52.9 ± 2.77	0.057
LDL, mg/dl	154.2 ± 10.2	140.0 ± 10.4	0.34
No-HDL, mg/dl	201.1 ± 11.3	201.1 ± 10.8	0.99
G, mg/dl	122.5 ± 7.14	178.5 ± 16.8	0.005
HbA1c, %	7.37 ± 0.31	8.58 ± 0.50	0.055
I, uUI/ml	13.6 ± 1.24	15.3 ± 1.77	0.43
HOMA	4.40 ± 0.37	8.37 ± 1.38	0,011

*Promedio ± 1 EEM

En la tabla 3, en la comparación por muestras pareadas del grupo 2 destaca la caída persistente de CT, Tg, VLDL, G y particularmente del colesterol NoHDL sin una disminución del mismo orden del colesterol LDL; el colesterol HDL se incrementó a partir del 2º mes de tratamiento de 36.1 a 42.4 mg/dl; la Hb1c y el índice HOMA disminuyeron en el primer mes y luego se mantuvieron sin cambios, no hubo modificaciones en los promedios de la insulina.

En la figura 1 destaca el incremento porcentual de la glicemia ocasionado por la SVT y disminución por la ESI. La SVT tuvo un efecto porcentual mayor que el ESI sobre el CT, LDL y NoHDL. No se encontró diferencias significativas en las variaciones porcentuales de HbA1c, HDL, Tg ni VLDL. No se advirtieron efectos adversos que obligaran a suspender el tratamiento en ninguno de los 2 grupos. No se registró cambios en las concentraciones de creatinina ni de las transaminasas en ambos grupos.

Discusión

Desde el estudio UKPDS^(20,21), se considera que en el adecuado tratamiento de la DM2 no reside solo en normalizar la glicemia sino también controlar la dislipoproteinemia y la hipertensión arterial para evitar el desarrollo de manifestaciones crónicas, mal denominadas complicaciones de la literatura anglosajona; con este propósito se debe indicar un régimen alimenticio apropiado acorde con las necesidades nutricionales de cada paciente, actividad física regular y si esto no fuera suficiente el uso de hipoglicemiantes, medidas que se llevaron a cabo regularmente en los pacientes comprendido en este estudio.

	n	CT mg/dl	HDL mg/dl	Tg mg/dl	VLDL mg/dl	LDL mg/dl	No-HDL mg/dl	G mg/dl	HbA1c %	I mUI/ml	HOMA
Basal	20	234.1* ± 12.4	34.4 ± 1.51	267.7 ± 35.1	44.6 ± 3.68	150.1 ± 11,1	197.1 ± 12,1	122.5 ± 7.40	7.37 ± 0.32	14.9 ± 1.35	4.40 ± 0.37
1. mes	20	179.1 ± 9.40	38.9 ± 1.59	203.5 ± 21.8	36.0 ± 2.97	102.6 ± 8.35	140.1 ± 8.44	115.9 ± 7.31	6.93 ± 0.59	14.2 ± 0.97	4.06 ± 0.35
P		0.000	0.018	0.006	0.016	0.000	0.000	0.35	0.27	0.70	0.54
2. mes	20	186.4 ± 11.7	41.0 ± 2.29	211.3 ± 19.5	39.7 ± 3.63	109.9 ± 10.4	145.4 ± 10.7	143.8 ± 17.0	7.45 ± 0.39	15.0 ± 1.21	5.11 ± 0.55
P		0.000	0.021	0.073	0.288	0.001	0.000	0.20	0.85	0.96	0.25
3. mes	19	174.4 ± 7.92	43.4 ± 1.79	169.5 ± 11.3	33.0 ± 2.2	98.8 ± 7.32	132.0 ± 6.86	151.0 ± 18.0	7.50 ± 0.42	13.0 ± 0.79	4.78 ± 0.58
p		0.000	0.000	0.015	0.022	0.000	0.000	0.057	0.70	0.17	0.49
4. mes	16	175.5 ± 9.90	44.5 ± 1.79	180.4 ± 22.0	34.6 ± 4.75	98.3 ± 8.72	131.8 ± 8.89	161.3 ± 24.2	7.33 ± 0.43	14.6 ± 1.74	6.80 ± 2.18
P		0.000	0.000	0.052	0.17	0.008	0.000	0.056	0.99	0.91	.230

*Promedio ± 1 error estándar de la media (EEM).

Tabla 3
Resultados del análisis de muestras pareadas del grupo 2 (ESI)

		CT mg/dl	HDL mg/dl	Tg mg/dl	VLDL mg/dl	LDL mg/dl	No-HDL mg/dl	G mg/dl	HbA1c %	I uUI/ml	HOMA
Basal	21	237.2* ± 10.9	36.1 ± 0.96	314.4 ± 26.8	52.9 ± 2.76	140.0 ± 10.4	202,2 ± 11,3	178.5 ± 16.8	8.62 ± 0.53	17.5 ± 1.65	8.37 ± 1.38
1. mes	21	220.9 ± 9.60	36.2 ± 1.28	270.5 ± 26.7	42.8 ± 2.65	131.4 ± 8.47	184.7 ± 9.74	140.6 ± 10.7	7.65 ± 0.43	16.7 ± 1.44	6.13 ± 0.86
P		0.003	0.92	0.004	0.001	0.20	0.001	0.014	0.034	0.54	0.051
2. mes	21	212.6 ± 7.73	38.6 ± 1.55	235.8 ± 21.9	42.0 ± 2.17	131.0 ± 7.43	173.9 ± 8.02	143.8 ± 12.9	7.38 ± 0.30	14.9 ± 1.62	5.76 ± 1.05
p		0.002	0.069	0.001	0.000	0.15	0.001	0.021	0.036	0.17	0.10
3. mes	20	209.1 ± 7.50	39.6 ± 1.39	231.2 ± 24.6	39.8 ± 2.49	127.5 ± 6.44	170.0 ± 7.94	134.8 ± 11.1	7.94± 0.41	16.6 ± 2.06	6.08 ± 1.25
mes		0.008	0.043	0.000	0.000	0.19	0.003	0.013	0.23	0.77	0.16
4. mes	19	209.6 ± 8.52	42.4± 1.78	206.2 ± 19.4	36.2 ± 2.15	123.1 ± 7.03	167.0 ± 9.80	141.1 ± 13.9	7.72 ± 0.38	15.4 ± 1.78	6.27 ± 1.6
P		0.007	0.006	0.000	0.000	0.12	0.001	0.047	0.099	0.37	0.55

*Promedio ± 1 EEM mg/dl

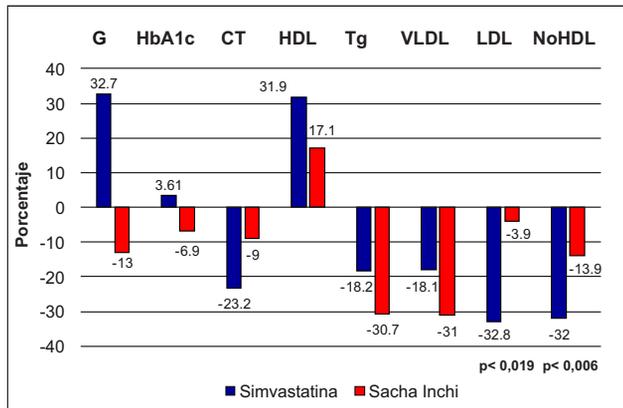


Figura 1. Comparación de la variación porcentual del efecto del aceite de Sacha Inchi y la Simvastatina sobre la G, HbA1c y el perfil lipídico después de 4 meses de tratamiento.

El propósito de este trabajo fue estudiar el efecto de la ESI sobre la dislipoproteinemia de pacientes con DM2 y compararlo con el efecto conocido de la SVT. Los resultados demuestran que la ESI tuvo un efecto significativo para disminuir las concentraciones de CT, VLDL, cNo-HDL y de Tg y así mismo de elevar las concentraciones de cHDL. Se conoce que la fracción LDL es la fracción cuantitativamente mayor del CT, por lo que llama la atención de que se haya producido una significativa caída del colesterol NoHDL sin una reducción paralela de la fracción LDL en el grupo ESI, que hace

considerar en la posibilidad que la combinación Sacha Inchi/galactomananos tiene un efecto sobre las fracciones aterógenas que no son cuantificadas por los procedimientos clínicos habituales como el colesterol IDL, lipoproteína (a), fracciones pequeñas y densas de colesterol LDL contenidas en el colesterol NoHDL. En la comparación con la Simvastatina, el aceite de Sacha Inchi mostró ser mas efectivo en la reducción de las cifras de Tg y VLDL, pero menos efectivo en la reducción del CT, LDL y NoHDL; es importante destacar que el aceite de Sacha Inchi determinó el incremento de HDL en un 17% del cHDL como hemos observado en un trabajo anterior⁽⁸⁾.

El grupo que recibió Sacha Inchi mostró una reducción significativa de las concentraciones de glucosa que no estuvo relacionada a un incremento de insulina y que más bien podría estar vinculada a una disminución de la resistencia a la insulina, por el contrario con la Simvastatina se observó incremento progresivo de la glicemia, fenómeno que ha sido observado por otros investigadores⁽²²⁻²⁴⁾.

Se concluye que la emulsión de aceite de Sacha Inchi (*Plukenetia huayllabambana*) con el excipiente de Tara (*Caesalpinia spinosa*), provenientes de plantas nativas del Perú, tiene un efecto similar a la Simvastatina para disminuir los TG y VLDL e incrementar el HDL en el tratamiento de la dislipoproteinemia de la diabetes mellitus tipo 2, sin producir efectos colaterales, por lo que constituye una alternativa segura para el tratamiento de las dislipoproteinemias tanto en monoterapia como en combinación con otros hipolipemiantes.

Referencias bibliográficas

1. **Sabaté J, Oda K, Ros E.** Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010;170(9):821-7. doi:10.101/archinternmed.2010.79.
2. **Baré M et al.** Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2777-2783. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.12.2777>.
3. **Ros EE, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros E et al.** Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; June 14. DOI:10.1056/NEJMoa.1800389.
4. **Norma Técnica Peruana 151.400: 2009.** http://plukenet.iahuyllabambana.blogspot.com/2013_01_01_archive.html.
5. **Muñoz AM, Alvarado-Ortiz Ureta C, Castañeda B, Lizaraso F, Barnett E, Cárdenas L et al.** Estudio nutricional de plukenetia huayllabambana sp. *Nov. Rev Soc Quím Perú* 2013;79 (1):47-56.
6. **Bays HE; Tighe AP; Sadovsky R; Davidson MH.** Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: Physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(3):391-409. DOI: 10.1586/14779072.6.3.391
7. **Huamán J, Chávez K, Castañeda E, Carranza S, Chávez T, Beltrán Y, et al.** Efecto de la Plukenetia volubilis Linneo (sacha inchi) en la trigliceridemia posprandial. *An. Fac. med.* 2008;69(4): 263-266.
8. **Garmendia F, Pando R, Ronceros G.** Efecto del aceite de sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L.) sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipoproteinemia. *Rev peru. med. exp. salud pública*, 2011;28(4):628-632.
9. **Ramulu P, Giridharan NV, Udayasekhararao P.** Hipolipemic effect of soluble dietary fiber (galactomannan) isolated from fenugreek seeds in WNIN (GR-Ob) obese rats. *J Medicinal Plants Research* 2011;5(19):4804-4813.
10. **Roberts KT.** The potential of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) as a functional food and nutraceutical and its effects on glycemia and lipidemia. *J Med Food* 2011;14(12):1485-1489. DOI: 10.1089/jmf.2011.0002.
11. **Wua Y, Dingb W, Hea Q.** Molecular characteristics of tara galactomannans: Effect of degradation with hydrogen peroxide. *Inter J Food Properties* 2017;20(12):3014-3022 <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1270300>
12. **Reaven GM.** Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* Jul 1995;75(3):473-86. DOI: 10.1152/physrev.1995.75.3.473
13. **Garmendia F, Pando R, Torres W, Valqui W, Jamieson C, Blufstein N.** Lipemia postprandial en diabetes mellitus tipo 2. *Anales Fac Med, Lima*, 2002: 63 suppl. p. 34.
14. **Diamant M, Tushuizen ME.** The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and CVD. *Curr Diab Rep.* Aug 2006;6(4):279-86.
15. **Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA.** Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13(6): 610-630.
16. **Cavallero E, Brites F, Delfly B, Nicolajew N, Decossin Ch, De Geitere C, et al.** Abnormal reverse cholesterol transport in controlled type II diabetic patients. *Atheros thromb vasc biol* 1995; 15: 2130-2135. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000043
17. **Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW.** Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Atheros thromb vasc biol* 1999; 19: 2226-2233
18. **Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972;18:499-502.
19. **Matthewus D, Hosker J, Rudenski A, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-419.
20. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet.* 1998;352:837-853. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
21. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet.* 1998;352:854-865. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
22. **Rautio N, Jokelainen J, Oksa H et al.** Do statins interfere with lifestyle intervention in the prevention of diabetes in primary healthcare? One-year follow-up of the FIN-D2D project. *BMJ Open* 2012;2:e001472 doi:10.1136/bmjopen-2012-001472
23. **Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al.** Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-9. DOI: 10.2337/dc09-0738
24. **Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al.** Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6).