

Combinação de fármacos na abordagem das dislipidemias: associação entre estatinas e niacina

Combination of drugs: statins and niacin

Jairo Lins Borges

Seção clínica de Cardiogeriatría - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.

A combinação de estatinas com niacina se apresenta como uma atraente associação, na presença de dislipidemia mista com níveis de HDL baixo, quando monoterapia é insuficiente para o alcance das metas lipídicas. Benefícios clínicos foram observados com a combinação de estatinas com niacina nos estudos FATS, HATS e ARBITER 2, mostrando atenuação no desenvolvimento da aterosclerose e/ou redução de eventos coronários, acompanhados de alterações lipídicas favoráveis. Em geral, esta combinação é bem tolerada. Recomenda-se monitoração adequada das enzimas hepáticas e muscular e, ainda, titulação cuidadosa de cada uma das drogas combinadas.

PALAVRAS-CHAVE

Estatinas, niacina, dislipidemia

Combination of statins with niacin appears to be an attractive association, in the presence of mixed dyslipidemia with low HDL-c levels, when monotherapy is insufficient to achieve target lipid levels.

Clinical benefits were observed by the combination of statins with niacin in the FATS, HATS and ARBITER 2 trials, showing attenuation of atherosclerosis development and/or reduction in coronary events following favorable lipid changes. In general, this combination can be well-tolerated. Recommendations for appropriate monitoring of liver and muscle enzymes are important to reduce the rate of side effects. In addition, careful titration of each drug is recommended.

Key words

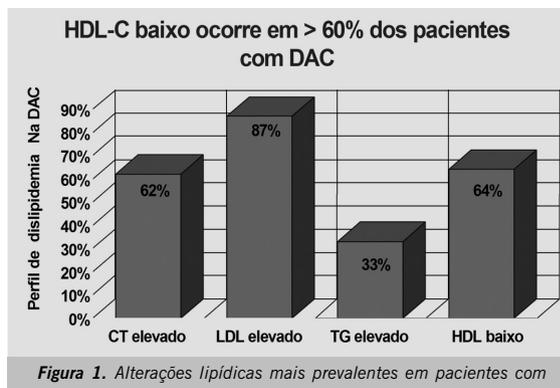
Statins, niacin, dyslipidemia

INTRODUÇÃO

Dois aspectos contrastantes têm dominado a discussão atual sobre a indicação de estatinas no tratamento das dislipidemias, visando à redução do risco cardiovascular (CV). Primeiro a questão da eficácia, de vez que a utilização de doses progressivamente mais elevadas desse tipo de fármaco não parece aumentar significativamente sua capacidade de reduzir a LDL colesterol (LDL-C). Para cada duplicação de dose de estatina, reduz-se em apenas 6% em média os níveis séricos de LDL-C. Segundo, o item segurança vem sendo cada vez mais valorizado, desde a retirada da cerivastatina da prática clínica em agosto de 2001. A utilização de doses baixas de estatinas confere a esses medicamentos o *status* de apresentar risco de provocar lesão hepática e/ou muscular equivalente ao do placebo. Entretanto doses mais altas, de efeitos adversos, aumentam esse risco.

A divulgação de alguns grandes estudos clínicos posteriormente à sua última edição levou o comitê responsável pelo NCEP III¹ norte-americano à publicação de orientações adicionais² às diretrizes de 2001, visando ao tratamento mais adequado das dislipidemias, permanecendo as estatinas como agentes de primeira escolha para alcance das metas de LDL-C, tanto na prevenção secundária como primária.

Por outro lado, novos conhecimentos sobre a importância de partículas como HDL, triglicérides, grandes VLDL, LDL pequena e densa, bem como da relação Apo B/Apo A₁³ e o reconhecimento do significado clínico da dislipidemia mista, que representa hoje pelo menos 40% dos casos de dislipidemias e acomete principalmente pacientes diabéticos, pré-diabéticos, obesos, com sobrepeso, com síndrome metabólica (SM) ou hipertensão arterial, têm levado à necessidade de atuação mais abrangente na abordagem das dislipidemias. A exemplo do que já acontece no tratamento do diabetes tipo 2 e da hipertensão arterial, a combinação de agentes hipolipemiantes com mecanismos de ação diferentes e complementares parece atraente.



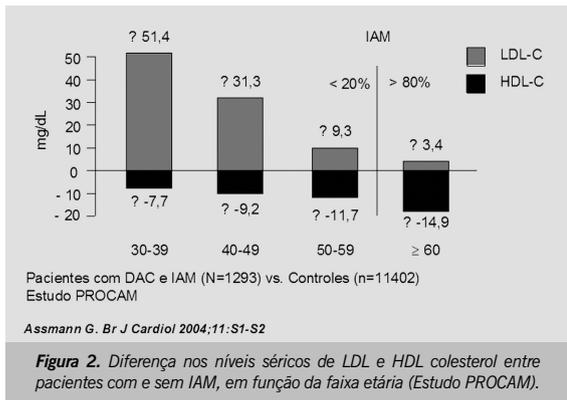


Figura 2. Diferença nos níveis séricos de LDL e HDL colesterol entre pacientes com e sem IAM, em função da faixa etária (Estudo PROCAM).

As estatinas reduziram o risco CV em 30%, em média, nos grandes estudos clínicos randomizados, de modo que cerca de 70% dos pacientes permaneceram sob risco, quando apenas o LDL-C foi preferencialmente tratado, pela utilização desses fármacos.

O sucesso do tratamento visando à elevação da HDL-C, no entanto, parece depender da adoção de medidas farmacológicas e do controle de fatores outros com índice de massa corpórea (IMC), triglicérides, tabagismo, sedentarismo e alterações metabólicas.

A HDL-C é formada no fígado e no intestino. Sua degradação, no entanto, ocorre no fígado, após captação pelo receptor SRB1 e pela ação da enzima lipase hepática que leva à formação de pequenas partículas de HDL₂, que podem ser eliminadas da circulação com facilidade. Novos estudos têm sugerido que a inibição do catabolismo da HDL parece ser mais importante que o estímulo à formação dessa lipoproteína, para efeito de proteção antiaterosclerótica da HDL. A HDL-C desempenha papel fundamental no transporte reverso do colesterol, única via conhecida para retirar colesterol da parede do vaso e conduzi-lo ao fígado onde poderá ser eliminado da circulação por via biliar.

No estudo 4S, de prevenção secundária em pacientes de alto risco, a utilização de estatina conferiu menor proteção aos que apresentavam níveis de HDL-c ≤ 38 mg/dl, em comparação com os que tinham HDL-C ≥ 52 mg/dl. Observe-se (Figura 3) que pacientes com níveis mais baixos de HDL-C, que foram randomizados para

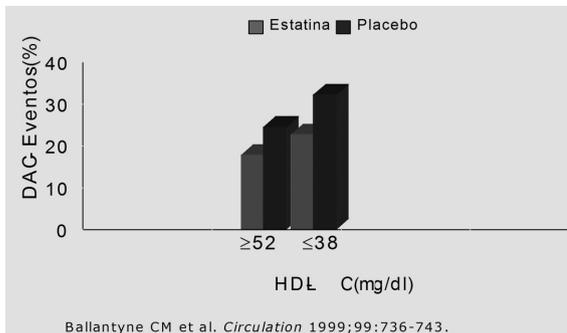


Figura 3. Redução do risco de eventos coronários pelo uso de estatina no estudo 4S; comparação entre pacientes com HDL mais alto e mais rebaixado.

estatina, apresentaram risco coronário muito próximo do observado entre os que apresentavam HDL-C mais elevado e utilizaram placebo.

O NCEP III¹ define níveis de HDL-C < 40 mg/dl como fator de risco independente para DAC. A Associação Americana de Diabetes (ADA)⁷ considera recomendáveis níveis de HDL-C acima de 45 mg/dl em diabéticos e as diretrizes sobre prevenção de doenças CV em mulheres, da American Heart Association (AHA), sugerem que níveis de HDL-C acima de 50 mg/dl parecem conferir maior proteção CV a pacientes do sexo feminino⁸.

Considera-se que o IMC deveria ser ≤ 22,6 Kg/m² no homem e ≤ 21,1 Kg/m² na mulher para minimizar o risco de DAC. Índices mais elevados estão associados a anormalidades lipídicas, incluindo redução da HDL-C e elevação dos triglicérides séricos.

A perda de peso melhora o perfil lipídico, embora modificações da HDL-C relacionadas à dieta pareçam ser mais transitórias e variáveis. Quando se começa a perder peso com dieta, ocorre queda da HDL-C. Após estabilização, no entanto, pode ocorrer elevação de até 1 mg/dl para cada 3,5 kg perdidos.

Atividade física aeróbica regular é talvez a medida não-farmacológica mais importante para elevar a HDL-C. Parece haver relação dose-resposta entre atividade física e níveis séricos de HDL-C. A duração do exercício parece ser mais importante que sua intensidade para promover elevação da HDL-C. Condicionamento aeróbico é menos eficaz, no entanto, para elevar a HDL-C de pacientes com níveis basais abaixo de 40 mg/dl⁹.

Abandono do tabagismo constitui também importante medida para inibir a queda dos níveis séricos de HDL-C.

O consumo diário moderado de álcool pode elevar a HDL-C em 5% a 10%. Todavia, não nos parece sensato estimularmos tal prática, em face dos múltiplos malefícios relacionados ao eventual uso indiscriminado pela população. Por outro lado, o álcool aumenta os níveis séricos de triglicérides, o que pode contribuir para minimizar seus efeitos benéficos sobre os níveis séricos de HDL-C.

O tratamento farmacológico visando à elevação da HDL-C no sangue tem na niacina (ácido nicotínico ou vitamina B₃) seu maior aliado. Enquanto as estatinas elevam a HDL-C em apenas 5% a 10% e os fibratos em 5% a 15%, a niacina cujo mecanismo de ação é a inibição do catabolismo hepático da Apo A1 da HDL-C e o aumento do transporte reverso de colesterol, eleva a HDL em 30%, mesmo quando níveis sanguíneos rebaixados de HDL apresentam-se como a única forma de manifestação de dislipidemia¹⁰.

Recentemente, foi identificado um receptor celular de niacina que, a exemplo do que ocorre com a insulina, permite que a niacina iniba a liberação de ácidos graxos livres (AGL) pelas células do tecido adiposo, diminuindo a formação de VLDL-colesterol. A formação excessiva de VLDL-C pelo fígado faz com que grandes quantidades de

triglicérides que entram na circulação sejam em parte encaminhadas e acumuladas na HDL-C, por ação da CETP. Essa partícula de HDL-C, agora rica em triglicérides, é facilmente “quebrada” no fígado pela ação da lipase hepática, gerando pequenas partículas não cardioprotetoras de HDL₃ que são rapidamente retiradas da circulação, o que leva à diminuição dos níveis séricos de HDL-C¹¹. Sabe-se hoje também, que o excesso de AGL no sangue circulante contribui para aumentar a resistência hepática à insulina e para promover déficit funcional, e até apoptose das células beta pancreáticas produtoras de insulina¹².

Mesmo doses mais baixas de niacina, da ordem de 1g/dia, são capazes de elevar a HDL-C. Em estudo clínico recente, demonstrou-se que a elevação da HDL-C pela niacina foi progressiva, mesmo após estabilização da dose em 2 g/dia. No estudo coordenado por Kashyap, a HDL-C que em quatro meses havia se elevado em 30%, ao final de 52 semanas alcançou 41% (Figura 4)¹³.

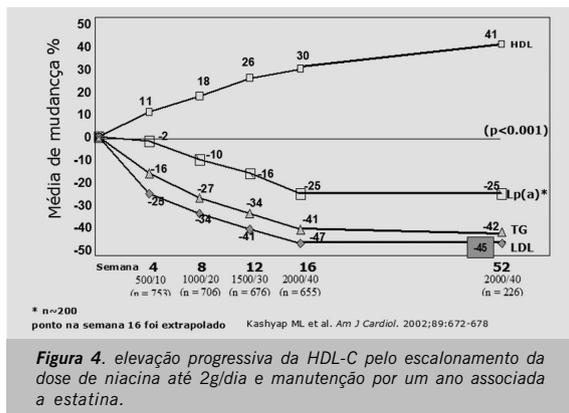


Figura 4. elevação progressiva da HDL-C pelo escalonamento da dose de niacina até 2g/dia e manutenção por um ano associada a estatina.

Estrógenos podem aumentar a HDL-C em 10% a 20%. Não devem, no entanto, ser indicados na prática clínica. A necessidade de utilização concomitante de progestágenos reduz esses índices para algo em torno de apenas 5%.

IMPORTÂNCIA DA DISLIPIDEMIA MISTA, DO DIABETES E DA SÍNDROME METABÓLICA

A tríade lipídica, caracterizada por elevação dos triglicérides, redução do HDL-C e presença das LDL como dislipidemia aterogênica. Esse perfil de dislipidemia é encontrado em 40% a 50% dos casos de dislipidemia atualmente e tais percentuais tendem a se elevar cada vez mais, graças ao progressivo aumento do envelhecimento, do sedentarismo, do ganho de peso corporal, manifesto principalmente como obesidade abdominal, e do desenvolvimento de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica pela população.

O diabetes tipo 2 e a SM caracterizam-se por aumento da resistência à insulina e pela dislipidemia aterogênica. A prevalência da SM na população varia de 25% a mais de 50%, em função da faixa etária e da coexistência de

condições como doenças CV e HAS. Entre diabéticos tipo 2 alcança índices de 85% a 90%. A concomitância entre SM e elevação da glicemia eleva substancialmente o risco CV.

O estudo INTERHEART³, cujos achados podem ser considerados representativos da população mundial, demonstrou que a relação Apo B/Apo A₁ se mostrou marcador de risco mais importante para DAC que fatores de risco tradicionais como diabetes, hipertensão arterial e tabagismo. Sabe-se que, a presença de grandes VLDL dão origem às LDL pequenas e densas e às pequenas HDL₃, todas relacionadas à tríade aterogênica, ao diabetes e à SM, associam-se a uma relação ApoB/ApoA₁ mais desfavorável.

Portanto, uma abordagem terapêutica mais abrangente, visando alcançar o variado espectro das anormalidades características da dislipidemia mista passa preferencialmente pela combinação de agentes hipolipemiantes.

Em estudo de comparação direta, a niacina foi avaliada em relação à atorvastatina¹⁴. A combinação de fármacos foi superior a cada agente hipolipemiante isoladamente em diminuir os níveis séricos e aumentar o diâmetro das LDL pequenas e densas e em reduzir os triglicérides séricos. A combinação foi também mais efetiva em elevar os níveis de HDL-C, por ação da niacina. A Lp(a), partícula pró-trombótica e indutora de instabilização de placa aterosclerótica é considerada hoje como fator emergente de risco e somente foi reduzida significativamente pela utilização da niacina, único agente hipolipemiante atual capaz de reduzir seus níveis séricos. Os autores concluíram que a combinação atorvastatina/niacina foi efetiva em tratar de forma mais abrangente o perfil lipídico típico do diabetes e da SM.

No estudo ADVOCATE (n=315)¹⁵, a combinação de lovastatina com niacina foi comparada à utilização isolada de atorvastatina ou sinvastatina, ambas na dose de 20 mg/dia. Tanto a combinação estatina/niacina como as estatinas isoladamente foram igualmente eficazes em reduzir os níveis de LDL-C. Somente a adição de niacina à estatina, no entanto, permitiu o aumento mais significativo da HDL₂ cardioprotetora (figura 5).

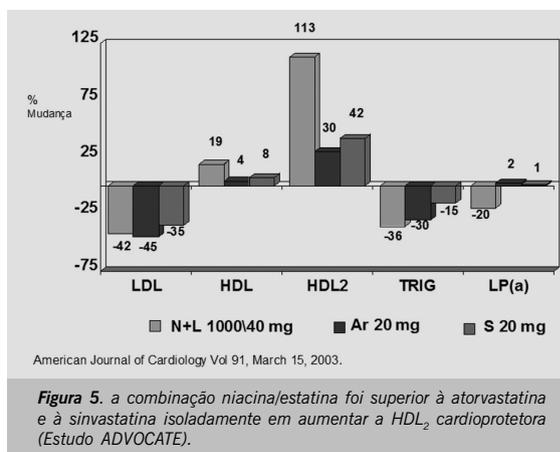


Figura 5. a combinação niacina/estatina foi superior à atorvastatina e à sinvastatina isoladamente em aumentar a HDL₂ cardioprotetora (Estudo ADVOCATE).

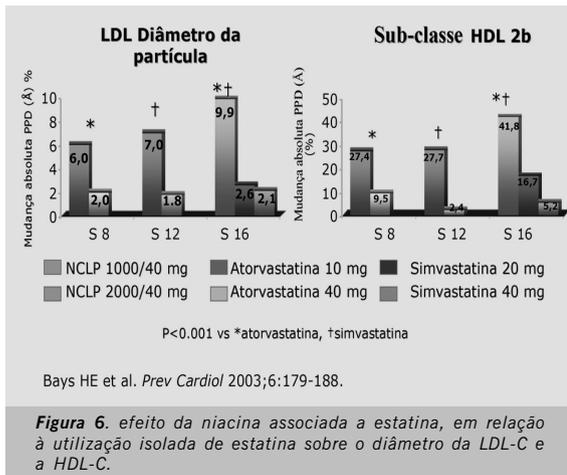


Figura 6. efeito da niacina associada a estatina, em relação à utilização isolada de estatina sobre o diâmetro da LDL-C e a HDL-C.

Em estudo desenvolvido por Bays¹⁶, a niacina, associada à lovastatina aumentou mais eficazmente o diâmetro das LDL pequenas e densas e a fração HDL₂-C do colesterol, que a atorvastatina e a simvastatina isoladamente, em doses que variaram de 10 a 40 mg/dia (Figura 6).

No estudo Coronary Drug Project (CDP)¹⁷, um dos primeiros estudos clínicos de evidência em cardiologia, a niacina reduziu o risco de re-infarto do miocárdio em 28%. Análise recente da sub-população de pacientes do estudo CDP (Figura 7) com síndrome metabólica e, portanto, dislipidemia mista, demonstrou que a niacina reduziu o risco desse grave desfecho em cerca de 70%¹⁸.

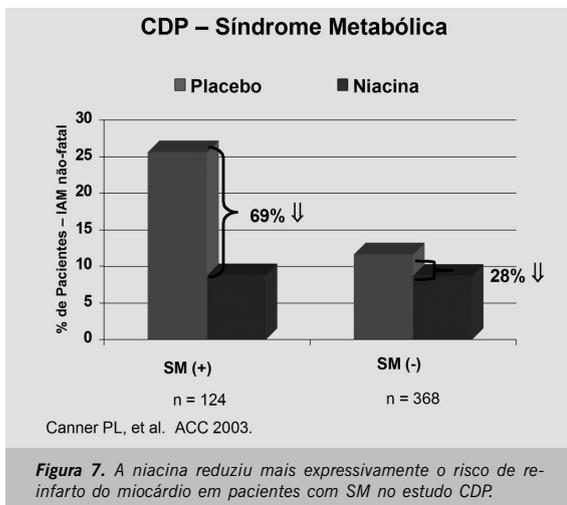


Figura 7. A niacina reduziu mais expressivamente o risco de re-infarto do miocárdio em pacientes com SM no estudo CDP.

O conhecimento atual sobre a importância da dislipidemia aterogênica e suas implicações no diabetes e na SM, infelizmente é posterior à era dos grandes estudos clínicos com estatinas, realizados nos anos 90. O NCEP III, no entanto, passou a considerar a manutenção do colesterol não-HDL em < 30 mg/dl acima do LDL-alvo para cada população específica, como objetivo terapêutico a ser alcançado, em pacientes que persistirem com triglicérides acima de 200mg/dl¹. O controle do colesterol não-HDL depende da redução da LDL-C, dos triglicérides e do aumento da HDL-C.

COMBINAÇÃO DE NIACINA COM ESTATINA

A combinação de niacina de liberação intermediária com estatina em doses mais baixas (primeira ou segunda modulação da dose de estatina) é bastante eficaz em elevar a HDL-C, reduzir a LDL-C, os triglicérides e as LDL pequenas e densas, bem como em reequilibrar a relação Apo B/Apo A₁. Pode também ser considerada bem mais segura que a associação de estatina com fibrato^{19,20}.

Em dois importantes estudos clínicos recentes, a niacina foi associada a estatina, demonstrando grande benefício CV. No estudo FATS, a utilização de estatina, niacina e resina levou à expressiva redução do risco de desfechos CV maiores (80% a 90% para morte ou eventos

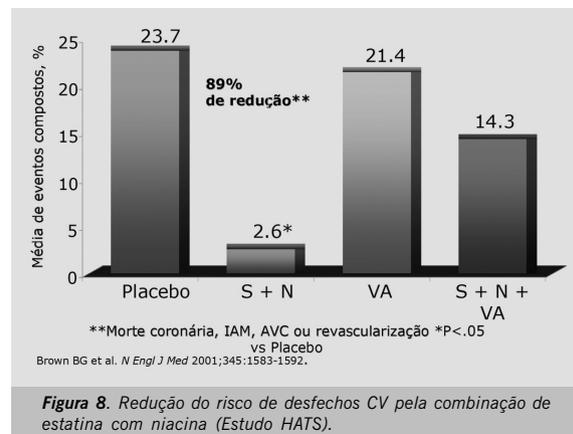


Figura 8. Redução do risco de desfechos CV pela combinação de estatina com niacina (Estudo HATS).

CV não fatais)²¹. No estudo HATS²², recentemente publicado, a associação de niacina com simvastatina levou aos mesmos níveis de regressão de placa observados pela utilização isolada de atorvastatina em dose muito elevada (80 mg/dia) no estudo REVERSAL. Após 3 anos de seguimento, a associação niacina/simvastatina reduziu em 90% o risco de ocorrência de morte, IAM, AVC ou de necessidade de revascularização miocárdica (Figura 8). Corroborando dados da literatura, a utilização de vitaminas antioxidantes (CVA) não trouxe qualquer benefício aos pacientes deste estudo.

O mais recente ensaio clínico sobre a combinação de estatina com niacina foi o ARBITER 2²³. Nesse estudo (n=167), pacientes com doença coronária conhecida e HDL-C < 45 mg/dl foram randomizados para utilizar simvastatina (20 mg/dia), ou niacina na dose de 1000 mg/dia associada a simvastatina (20 mg/dia). Após 1 ano de seguimento, os níveis de LDL-C foram de cerca de 85 mg/dl em ambos os subgrupos do estudo. O HDL-C elevou-se mais no grupo que tomou niacina (47% vs 40%; p=0,003). Observou-se tendência para melhor controle do colesterol não-HDL, dos triglicérides e da PCR ultrasensível entre os pacientes que tomaram niacina. O objetivo principal do estudo foi avaliar o comportamento da espessura íntima/média da artéria carótida. A progressão da relação íntima/média carotídea mostrou

tendência a ser menor no grupo niacina/estatina (0,014 mm vs 0,044 mm; $p=0,08$). Entre os pacientes não diabéticos com SM que utilizaram niacina chegou-se a observar regressão de lesão e melhora da relação íntima/média, em detrimento do grupo que tomou sinvastatina isoladamente, que apresentou os mesmos índices de progressão anteriormente citados ($p=0,026$). Foi verificada ainda, tendência para redução do risco de desfechos CV, no grupo combinação de fármacos.

Iniciado recentemente, o Estudo ELIMIT está avaliando os efeitos da combinação simultânea entre estatina, niacina e ezetimibe em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica.

CUIDADOS NA COMBINAÇÃO DE AGENTES HIPOLIPEMIANTES

A combinação de fármacos apresenta diversas vantagens sobre a utilização isolada de agentes hipolipemiantes, pelo fato de permitir cobertura terapêutica mais abrangente das alterações lipídicas observadas, utilização de doses menores de cada fármaco e, possivelmente, redução de custos. Requer, no entanto, alguns cuidados básicos.

As estatinas apresentam risco equivalente ao do placebo de induzir efeitos adversos significativos (musculares, renais e hepáticos), quando utilizadas em doses baixas. Em doses mais elevadas, no entanto, esse risco aumenta em até 10 vezes.

No estudo PROVE IT, observou-se elevação de TGP acima de 3 vezes o limite superior da normalidade em 3% dos pacientes que utilizaram 80 mg de atorvastatina e de 0,9% entre os que foram randomizados para 40 mg de pravastatina.

No estudo HPS, a utilização de 40 mg de sinvastatina como dose padrão independente dos níveis séricos de LDL-C aumentou em 2,5 vezes o risco de elevação significativa de CPK.

No estudo MIRACL, a utilização de 80 mg de atorvastatina também se acompanhou de elevação de enzimas.

No estudo A a Z, a utilização de 40 a 80 mg de sinvastatina, em comparação com placebo e 20 mg/dia aumentou em 10 vezes (0,4% vs 0,04%) o risco de elevação significativa de CPK. Em todos os casos de rabdomiólise observados neste estudo, os pacientes utilizaram a dose de 80 mg.

Por outro lado, a maior parte das estatinas utilizadas atualmente é metabolizada no fígado via citocromo P450, por meio das isoenzimas CYP3A4 ou CYP2C9. A maioria dos medicamentos usados em cardiologia e clínica médica também é metabolizada por essa via e quando são utilizadas simultaneamente podem interferir nos níveis séricos das estatinas. A tabela 1 apresenta as principais medicações capazes de interagir com as estatinas aumentando seus níveis séricos.

Determinadas condições clínicas também aumentam o risco de efeitos adversos sérios provocados por estatinas.

Fibratos (especialmente genfibrozil)	Ciclosporina
Niacina (raramente)	Fluconazol
Warfarina	Itraconazol
Digoxina	Cetoconazol
Verapamil	Eritromicina
Diltiazem	Claritromicina
Amiodarona	Azitromicina
Inibidores da protease do HIV	Sertralina
Benzodiazepínicos	Fluoxetina
Antihistamínicos	Venlafaxina

Tabela 1: principais agentes farmacológicos capazes de interagir com as estatinas e aumentar o risco de complicações graves.^{19,20}

São elas:

- Idade avançada
- Menor compleição física
- Sexo feminino
- Insuficiência renal
- Insuficiência hepática
- Período perioperatório
- Hipotireoidismo
- Doença multisistêmica (especialmente diabetes)
- Abuso de álcool

A combinação de agentes hipolipemiantes, portanto, requer atenção às enzimas hepáticas e à CPK, bem como às condições clínicas e à medicação utilizada pelo paciente, além de a manifestações outras como dores musculares e alterações urinárias. O risco de complicações é maior na prática médica diária que nas condições controladas dos grandes estudos clínicos. Eventualmente, pode também ocorrer mialgia mediada pelas estatinas, sem elevação de CPK²⁴.

CONCLUSÕES

Algumas importantes assertivas parecem emergir da grande quantidade de informações atualmente disponíveis e nos permitem estabelecer a melhor relação entre eficácia, visando alcançar as metas estabelecidas pelas grandes diretrizes nacionais e internacionais sobre dislipidemia, sem comprometer o importante item segurança, que parece não haver sido devidamente valorizado até o momento em que graves e desastrosas complicações ocorreram recentemente pela utilização inadequada de estatinas. Como mensagem final, podemos concluir:

- Os alvos terapêuticos para redução do risco de graves desfechos CV parecem tornar-se cada vez mais rígidos à medida que novos estudos clínicos são publicados.
- Nenhum agente farmacológico hipolipemiante atualmente disponível é capaz de atender plenamente o trinômio eficácia/segurança/abrangência completa do espectro terapêutico das dislipidemias, de modo que a combinação de fármacos tende a tornar-se a estratégia mais racional em muitas situações da prática clínica.
- A combinação entre estatina e niacina parece ser a mais adequada para o controle da dislipidemia mista e quando houver indicação para elevação dos níveis



séricos de HDL colesterol. A niacina isoladamente é o agente de primeira escolha para elevar a HDL-C e as estatinas para reduzir a LDL-C.

- Atenção redobrada às enzimas hepáticas e musculares, a alterações renais, bem como às condições

clínicas e à plêiade de medicamentos que podem ser utilizados pelo paciente, é fundamental para evitarmos que medicamentos tão importantes para salvar vidas, como os hipolipemiantes orais, possam vir a comprometê-las.

REFERÊNCIAS

1. NCEP. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
2. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program adult Treatment Panel III Guidelines. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
3. Yussuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
5. Hanna Bloomfield Rubins , Sander J. Rubins , Dorothea Collins, et al. Distribution of Lipids in 8,500 Men With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1196-1202.
6. Assmann G. Symposium Introduction. *Br J Cardiol* 2004; 11 (suppl 2): S1-S2.
7. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (1): S68-S72.
8. Mosca I, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109: 672-93.
9. Zmuda JM, Yurgalevitch SM, Flynn MM, et al. Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 1998; 137: 215-221.
10. Zema MJ. Gemfibrozil, nicotinic acid and combination therapy in patients with isolated hypoalphalipoproteinemia: a randomized, open-label, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:640-46.
11. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, et al. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem* 2003; 36: 421-29.
12. Winzell MS, Sversson H, Enerback S, et al. Pancreatic α -cell lipotoxicity induced by overexpression of hormone sensitive lipase. *Diabetes* 2003; 52: 2057-65.
13. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al. Long-Term Safety and Efficacy of a Once-Daily Niacin/Lovastatin Formulation for Patients With Dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 672-78.
14. Joanne T. Van, Jianqiu Pan, Talat Wasty et al. Comparison of Extended-Release Niacin and Atorvastatin Monotherapies and Combination Treatment of the Atherogenic Lipid Profile in Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1306-08.
15. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al. Comparison of Once-Daily Niacin Extended Release/Lovastatin With Standard Doses of Atorvastatin and Simvastatin (The Advicor Versus Other Cholesterol Modulating Agents Trial Evaluation (ADVOCATE) Am J Cardiol 2003; 91: 667-72.
16. Bays HE, et al. *Prev Cardiol* 2003; 6: 179-88.
17. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease. *JAMA* 1975; 231: 360-81.
18. Canner PL. Niacin Decreases Myocardial infarction and Total Mortality in Patients With Metabolic Syndrome: Results From the Coronary Drug Project. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6). Suppl A: Abstract 845-2.
19. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024-28.
20. Vaughan CJ, Gotto AM, et al. Update on Statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886-92.
21. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323:1289-98.
22. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583-92.
23. Taylor AJ, Sullenberg LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2. *Circulation* 2004; 110: 3512-17.
24. Philips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581-85.