

# Diabetes mellitus tipo 2. ¿Cómo tratar la dislipemia diabética?

A. Pérez y L. Sojo

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

---

La dislipemia diabética se caracteriza por unas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) normales, hipertrigliceridemia, valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajos e hiperapolipoproteína B y partículas LDL pequeñas y densas. Es una de las principales causas de que el riesgo cardiovascular en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 sea equiparable al de los sujetos no diabéticos que ya han presentado un evento coronario. Los objetivos terapéuticos son los propuestos para la prevención secundaria e incluyen cLDL < 2,59 mmol/l y colesterol no HDL < 3,4 mmol/l. Las medidas terapéuticas deben instaurarse de forma escalonada, iniciándose con los cambios en el estilo de vida incluida la reducción del peso, y la optimización del control glucémico con agentes orales o insulina. Cuando estas medidas terapéuticas no permiten alcanzar los objetivos propuestos deberá indicarse un fármaco hipolipemiante. Los fármacos de primera elección son las estatinas y los fibratos, dependiendo de las alteraciones lipídicas. Como fármacos de segunda línea se incluyen las resinas y la ezetimiba, en terapia combinada con las estatinas. En los pacientes con hiperlipemia mixta, con frecuencia es necesario utilizar la combinación estatina-fibrato y, en el futuro, la combinación ezetimiba-fibrato puede ser una alternativa en algunos pacientes.

*Palabras clave:*

Diabetes tipo 2. Dislipemia. Control glucémico. Dieta. Agentes orales. Hipolipemiantes.

## TYPE 2 DIABETES MELLITUS. HOW SHOULD DIABETIC DYSLIPIDEMIA BE TREATED?

Diabetic dyslipidemia is characterized by normal concentrations of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, hypertriglyceridemia, low levels of high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, hyperapolipoprotein B, and small, dense LDL particles and is one of the main reasons why cardiovascular risk in individuals with type 2 diabetes mellitus is similar to that of nondiabetic individuals who have already suffered a coronary event. The therapeutic objectives are those proposed for secondary prevention and include LDL-cholesterol < 2.59 mmol/l and non-HDL-cholesterol < 3.4 mmol/l. Therapeutic measures should be introduced gradually, beginning with changes in lifestyle, including weight loss and optimization of glycemic control with oral agents and insulin. When these therapeutic measures do not achieve the proposed objectives, a lipid-lowering drug is indicated. The first line drugs are the statins and fibrates, depending on the lipid alterations. Second line drugs include resins and ezetimibe in combination with statins. In patients with mixed hyperlipidemia the combination of statin-fibrate and, in the future, the combination of fibrate-ezetimibe could be an alternative in some patients.

*Key words:*

Diabetes type 2. Dyslipidemia. Glycemic control. Diet. Oral agents. Lipid lowering drugs.

---

Correspondencia: Dr. A. Pérez.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: aperez@hsp.santpau.es

## Introducción

La dislipemia diabética es una entidad con unas características definidas y es uno de los principales factores que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Por tanto, el manejo adecuado de los pacientes con dislipemia diabética incluye la evalua-

ción de los diferentes componentes que la caracterizan y su tratamiento intensivo<sup>1-4</sup>.

Entre las alteraciones lipídicas que presentan los pacientes con diabetes tipo 2 se incluyen algunas observadas con frecuencia en la población general, como el aumento de las concentraciones de colesterol total (CT) y del unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y alteraciones características de la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, como la hipertrigliceridemia moderada y la disminución de la concentración del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). La prevalencia de la hipercolesterolemia es similar a la de la población general, mientras que la de la hipertrigliceridemia moderada y el cHDL disminuido es de 2 a 4 veces superior en la población diabética que en la no diabética<sup>5,6</sup>. Aunque la concentración de cLDL suele ser normal o está levemente incrementada, con frecuencia hay un predominio de partículas LDL pequeñas y densas (fenotipo B de las LDL) y también un aumento del número de partículas aterogénicas (de densidad muy baja [VLDL], intermedia [IDL] y baja [LDL]), que se refleja en un incremento en las concentraciones de apolipoproteína B (apo B) (hiperapo B) y del colesterol no-HDL<sup>7-9</sup>. Por tanto, la dislipemia diabética se define por la presencia de concentraciones de cLDL «normales», la tríada aterogénica (hipertrigliceridemia moderada, cHDL disminuido y predominio de LDL pequeñas y densas) e hiperapo B.

En la actualidad se dispone de evidencias, tanto epidemiológicas como de ensayos clínicos, sobre el papel de las alteraciones lipídicas en el desarrollo de la arteriosclerosis en los pacientes con diabetes. Aunque la prevalencia de hipercolesterolemia en la población con diabetes es similar a la que se encuentra en la población no diabética<sup>5</sup>, la concentración de cLDL es el más potente predictor de enfermedad coronaria en los pacientes con diabetes, incluso en concentraciones < 3,36 mmol/l (130 mg/dl)<sup>10</sup>, seguido del cHDL<sup>11</sup>. El papel de los triglicéridos como factor de riesgo coronario es controvertido; sin embargo, un metaanálisis de 17 estudios prospectivos estima que, incluso tras corregir por la concentración de cHDL, por cada mmol/l (88,7 mg/dl) de aumento de la concentración de triglicéridos hay un incremento del riesgo cardiovascular del 14% en varones y del 37% en mujeres<sup>12</sup>. Por otra parte, los estudios de intervención en los que hay un descenso de la concentración de los triglicéridos muestran una disminución del riesgo de eventos coronarios<sup>13,14</sup>. También se dispone de datos que sugieren que el predominio de las partículas de LDL pequeñas y densas aumenta el riesgo de

enfermedad coronaria, pero este predominio suele acompañarse de otras alteraciones asociadas con riesgo cardiovascular, por lo que es preciso aclarar si constituye un factor de riesgo independiente<sup>15</sup>. Finalmente, los fenotipos de dislipemia con aumento de la apo B se acompañan de un riesgo cardiovascular equivalente al de los fenotipos con hipercolesterolemia<sup>16</sup> y las concentraciones de apo B son el mejor predictor de progresión de arteriosclerosis coronaria en pacientes que reciben tratamiento hipolipemiante<sup>17</sup>.

Por otra parte, los grandes ensayos clínicos con estatinas y fibratos en los que se incluye a pacientes con diabetes (tabla 1) muestran que la eficacia de la corrección de las alteraciones lipídicas en los pacientes con diabetes tipo 2 es igual o superior a la obtenida en la población general. La reducción del cLDL mediante el tratamiento con estatinas reduce la incidencia de infarto y la mortalidad en mayor medida en los pacientes con diabetes que en los sujetos sin diabetes, cuyo riesgo absoluto es mayor. En el estudio 4S fue preciso tratar con estatinas a 12 pacientes sin diabetes frente a sólo 7 con diabetes para prevenir un evento cardiovascular mayor<sup>18</sup>, y en los estudios de Helsinki y 4S, los sujetos con la dislipemia característica de los pacientes con diabetes tipo 2 o con síndrome metabólico (hipertrigliceridemia y razón cLDL/cHDL alta o cHDL disminuido) fueron los que alcanzaron mayores beneficios<sup>14,19</sup>. Finalmente, en el estudio HPS, los beneficios obtenidos en la población con diabetes son comparables con la de los sujetos no diabéticos con enfermedad cardiovascular<sup>20</sup> y, en el primer ensayo clínico con estatinas diseñado exclusivamente en población con diabetes tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular previa (estudio CARDS), el tratamiento con 10 mg de atorvastatina frente a placebo permitió reducir el riesgo de eventos coronarios un 37%, y el de ictus un 48%<sup>21</sup>. Todos estos datos apoyan que el incremento absoluto del riesgo y el valor predictivo de las alteraciones lipídicas, así como los beneficios de su corrección son superiores en los pacientes con diabetes, posiblemente como consecuencia del mayor riesgo global de esta población.

### Dislipemia diabética. Objetivos terapéuticos

Sobre la base de la información disponible, el objetivo terapéutico principal, tanto en pacientes con como sin diabetes, es la concentración de cLDL<sup>22,23</sup>. Además de disponer de medidas terapéuticas eficaces para la reducción del cLDL, su utilidad está avalada por todo tipo de evidencias, incluidos los múltiples estudios de intervención (tabla 1). Actualmente se acepta como objetivo el

**Tabla 1. Resultados de los principales estudios aleatorizados y controlados con estatinas y fibratos en los que se incluye a sujetos con diabetes mellitus**

	Fármaco	N.º pacientes con diabetes	↓ Riesgo cardiovascular (%) (significación frente a grupo total)	
			Grupo total	Diabetes
Prevención primaria				
Helsinki Heart Study <sup>96</sup>	Gemfibrozilo	135	57	68
AFCAPS/TexCAPS <sup>97</sup>	Lovastatina	155	37	43 (NS)
HPS <sup>27</sup>	Simvastatina	2.913	24	26
ASCOT-LLA <sup>98</sup>	Atorvastatina	2.532	36	16 (NS)
CARDS <sup>21</sup>	Atorvastatina	2.838	–	37% (48% ictus)
Prevención secundaria				
VA-HIT <sup>13</sup>	Gemfibrocilo	627	24	24
DAIS <sup>32</sup>	Fenofibrato	418	–	23 (NS)
CARE <sup>99</sup>	Pravastatina	586	23	25
4S <sup>19</sup>	Simvastatina	202	32	55
LIPID <sup>100</sup>	Pravastatina	782	24	19 (NS)
4S reanálisis <sup>18</sup>	Simvastatina	483	32	42
HPS <sup>27</sup>	Simvastatina	3.050	24	27
GREACE <sup>72</sup>	Atorvastatina	313	51	58
Prevención primaria/secundaria				
ALLHAT <sup>101</sup>	Pravastatina	3.648	9	11 (NS)

NS: no significativo.

cLDL < 2,59 mmol/l (100 mg/dl), ya que el riesgo coronario en los sujetos con diabetes es equiparable al de los pacientes en prevención secundaria<sup>22,24-26</sup>. No obstante, los resultados del estudio HPS<sup>27</sup>, los del Prospective Pravastatin Pooling Project en sujetos con diabetes<sup>28</sup> y, más recientemente, los de los estudios CARDS<sup>21</sup> y PROVE-IT<sup>29</sup> muestran que el beneficio está relacionado con la reducción absoluta del cLDL, independientemente de las concentraciones iniciales, y que no parece haber un nivel de cLDL a partir del cual su reducción ya no conlleva beneficios. Sobre la base de estos datos se ha propuesto, como un objetivo a considerar, la reducción del cLDL hasta niveles < 1,80 mmol/l (< 70 mg/dl) en los pacientes con muy alto riesgo<sup>30</sup>, entre los que se incluyen los sujetos con diabetes que tienen alguna manifestación clínica de enfermedad cardiovascular<sup>24,31</sup>.

Los objetivos terapéuticos para el cHDL y los triglicéridos, aun siendo alteraciones frecuentes y a pesar de que su tratamiento mejora el pronóstico de los pacientes<sup>13,32</sup>, son más arbitrarios<sup>26</sup>, están menos establecidos y con frecuencia son ignorados. A ello contribuyen la variabilidad biológica de los triglicéridos, la dificultad para diferenciar los efectos directos del tratamiento sobre ellos de los efectos sobre otros parámetros lipídicos y, finalmente, la baja eficacia de las medidas disponibles para modificar las concentraciones de cHDL y al-

canzar los objetivos terapéuticos. Se consideran deseables valores de cHDL de 1,02 y 1,3 mmol/l (> 40 y 50 mg/dl) para varones y mujeres, respectivamente<sup>26</sup>. Si se tiene en cuenta que las concentraciones de triglicéridos > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) ya se acompañan de alteraciones lipoproteínicas aterogénicas, como el predominio de partículas LDL pequeñas y densas<sup>7,33</sup>, que las concentraciones alcanzadas en los ensayos clínicos con estatinas y fibratos están en torno a 1,47 y 0,90 mmol/l (130 y 80 mg/dl), respectivamente<sup>13,19</sup>, y que la eficacia del tratamiento es superior en los pacientes con hipertrigliceridemia<sup>19,34</sup>, parece razonable mantener las concentraciones de triglicéridos por debajo de 1,7 mmol/l (150 mg/dl), especialmente en los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado<sup>22,23,35</sup>.

Asumiendo el alto riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes tipo 2, las características de la dislipemia diabética y las dificultades para establecer objetivos terapéuticos para triglicéridos y cHDL, y los crecientes datos sobre la utilidad del colesterol no-HDL (CT-cHDL) y de la apo B, estos parámetros deben ser incorporados como objetivos terapéuticos en el manejo de los pacientes diabéticos con concentraciones de triglicéridos superiores a las deseables, después de reducir el cLDL hasta los objetivos propuestos (fig. 1). Para el colesterol no-HDL, el objetivo recomendado es el del cLDL (según la categoría de riesgo) > 0,78 mmol/l (30

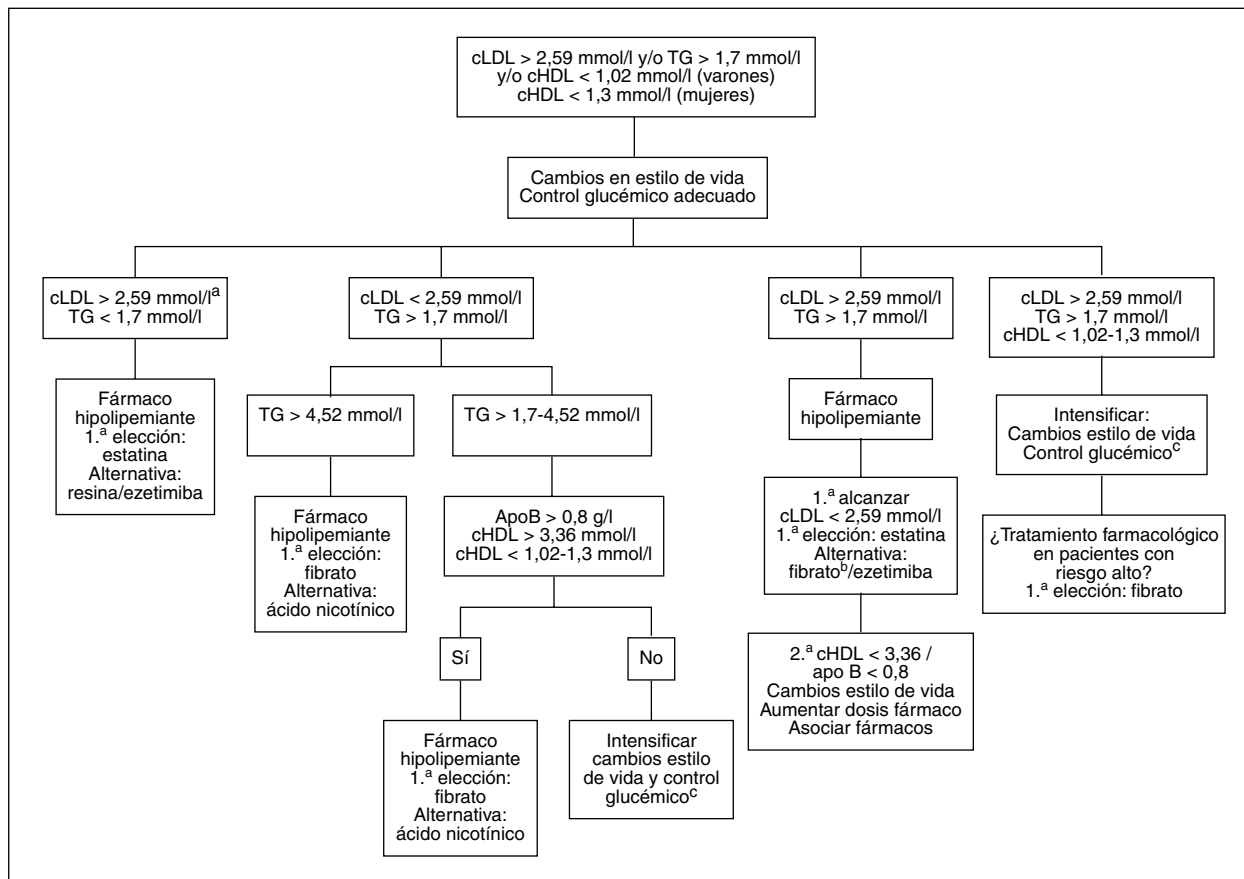


Figura 1. Selección del tratamiento en la dislipemia diabética según las alteraciones lipoproteínicas presentes.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

<sup>a</sup>cLDL < 2,59, considerar el inicio de tratamiento farmacológico de forma individualizada en sujetos con riesgo muy elevado. <sup>b</sup>Considerar sobre todo si cLDL < 3,36 mmol/l y TG > 4,52 mmol/l. <sup>c</sup>Considerar glitazonas.

mg/dl), es decir, 3,36 mmol/l (130 mg/dl) para la mayoría de los pacientes con diabetes<sup>22,35</sup>. Según datos de la población de Framingham, el equivalente de 2,59 mmol/l (100 mg/dl) del cLDL sería aproximadamente 0,8 g/l de la apo B<sup>36</sup>, pero hay que tener en cuenta que este punto de corte puede variar entre distintas poblaciones<sup>37-39</sup>, a pesar de la estandarización del método.

### Tratamiento de la dislipemia diabética

Los pacientes con diabetes tipo 2 precisan una reducción intensa del riesgo cardiovascular. Dado que el incremento de este riesgo es multifactorial, la estrategia más eficaz es la que incluye como objetivo a todos los factores proaterogénicos y no a un único factor de riesgo<sup>40</sup>. Por tanto, el tratamiento de la dislipemia diabética debe abordarse en este contexto.

Teniendo en cuenta las características de la dislipemia diabética, su relación con otras alteraciones presentes en el paciente con diabetes tipo 2 y el efecto de las diferentes medidas terapéuticas en las alteraciones asociadas, el esquema de tratamiento más adecuado es la aplicación escalonada de los distintos tratamientos, empezando por los de mayor espectro de acción sobre varios factores de riesgo y continuando con los de efecto más específico sobre las alteraciones lipídicas. El primer escalón incluye las medidas higiénico-dietéticas, seguidas de la optimización del control glucémico con otras medidas adicionales a las higiénico-dietéticas y, finalmente, la utilización de fármacos hipolipemiantes. La puesta en práctica de las diferentes medidas terapéuticas debe ser aditiva, ya que todas son efectivas y complementarias. Conviene remarcar que los fármacos deben acompañarse de cam-

bios en el estilo de vida, ya que permiten reducir el número de pacientes que requieren tratamiento farmacológico, conseguir más objetivos con dosis más bajas del mismo y obtener efectos no alcanzables con los fármacos.

#### *Cambios en el estilo de vida*

Los cambios en el estilo de vida (CEV) deben incluir el abandono del tabaco, un consumo calórico adecuado para alcanzar y mantener un peso ideal o aceptable, con una ingesta de grasas saturadas no superior al 7-10% de la ingesta calórica total, y el aumento de la actividad física<sup>22,23</sup>.

Además de otros efectos beneficiosos en el desarrollo de la arteriosclerosis, el abandono del tabaco produce modificaciones favorables en los lípidos plasmáticos, especialmente en el cHDL, por lo que debe ser considerada como una medida esencial e inicial.

Es difícil diferenciar el efecto de las modificaciones en la composición de la dieta del efecto de la reducción ponderal. Sin embargo, la disminución de los triglicéridos parece depender más de la pérdida de peso, y la disminución del cLDL parece depender más de la reducción de las grasas saturadas en la dieta<sup>41</sup>. Aunque la información sobre la eficacia en la reducción de eventos es escasa, la eficacia de la reducción de peso sobre los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos es clara y está en relación con el grado de pérdida ponderal, independientemente de las medidas utilizadas para ello<sup>42</sup>. Por otro lado, la reducción de peso puede acompañarse también de un aumento en el tamaño de las partículas de LDL y una reducción en el número de partículas aterogénicas<sup>43,44</sup>, componentes ambos de la dislipemia diabética.

Actualmente se dispone de 2 fármacos para el tratamiento de la obesidad: orlistat y sibutramina. El orlistat, como consecuencia de su unión a la región activa de las lipasas gastrointestinales, reduce la absorción de grasa en un 30%. Además del efecto favorable sobre el perfil lipídico asociado a la reducción ponderal, el orlistat podría tener un efecto beneficioso independiente de la pérdida de peso. Se han descrito reducciones en la concentración plasmática de triglicéridos de hasta un 35% en pacientes con hiperlipemia con fenotipo V que no respondían al tratamiento combinado con estatinas y fibratos<sup>45,46</sup>. Asimismo, también se han descrito efectos favorables en la concentración posprandial de triglicéridos y de ácidos grasos libres en pacientes con diabetes tipo 2<sup>47</sup>, sin pérdida de peso asociada. La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina que

produce un estímulo prolongado en el centro de la saciedad; sus efectos sobre el perfil lipídico parecen estar relacionados con la pérdida de peso inducida.

Los efectos del ejercicio físico sobre los distintos componentes de la dislipemia diabética dependen en gran medida de las características basales de los pacientes<sup>38,48</sup>. La reducción en los triglicéridos es mayor en los sujetos hipertrigliceridémicos y el incremento en el cHDL y la reducción en la apo B son más acusados en sujetos con síndrome metabólico<sup>38</sup>. Sin embargo, es necesario mantener una actividad física constante y de intensidad moderada para que los cambios cuantitativos en el perfil lipídico sean objetivables. Se observa un aumento de cHDL de 0,05-0,21 mmol/l (2-8 mg/dl) y un descenso de triglicéridos de 0,06-0,43 mmol/l (5-38 mg/dl) con programas de entrenamiento que consisten en caminar enérgicamente de 24 a 32 km/semana, respectivamente (lo que corresponde a un gasto calórico de 1.200-2.200 kcal/semana)<sup>49</sup>.

#### *Control glucémico*

La mejora del control glucémico, con independencia de las medidas terapéuticas utilizadas, puede reducir las concentraciones de triglicéridos y cLDL y aumentar las de cHDL y el tamaño de las partículas de LDL<sup>33,50-53</sup>, por lo que también es un instrumento terapéutico fundamental en el tratamiento de la dislipemia diabética. El objetivo de control glucémico deberá ser el mejor posible en un período razonable. Además, algunos agentes hipoglucemiantes, como la metformina y, sobre todo, las tiazolidindionas, tienen efectos directos sobre los componentes de la dislipemia<sup>51</sup>. Aunque los resultados son discrepantes, el efecto de la metformina en el perfil lipídico, con independencia del control glucémico, es escaso o inexistente<sup>54,55</sup>. En un reciente metaanálisis de 41 ensayos clínicos aleatorizados y controlados se concluyó que la metformina, independientemente de la mejora en el control glucémico, no ejerce ningún efecto beneficioso sobre el cHDL y los triglicéridos, pero parece disminuir el cLDL<sup>55</sup>. En cuanto a las tiazolidindionas, en la actualidad se dispone de abundante información sobre sus efectos en los diferentes componentes de la dislipemia diabética. Los 2 agentes comercializados (pioglitazona y rosiglitazona) aumentan el cHDL y el tamaño de las LDL. Sin embargo, el efecto sobre el resto de los componentes parece diferir entre ambos agentes. Un reciente metaanálisis de 23 estudios aleatorizados<sup>56</sup> muestra que, a igualdad de efecto sobre el control glucémico, la pioglitazona es más eficaz que la rosiglitazona en la re-

ducción de los triglicéridos ( $-0,45$  a  $0,01$  mmol/l) ( $-40$  frente a  $-1,1$  mg/dl) y en el aumento del cHDL ( $0,12$ - $0,07$  mmol/l) ( $+4,6$  frente a  $2,7$  mg/dl). Asimismo, la pioglitazona parece tener un efecto neutro sobre el cLDL, mientras que la rosiglitazona lo aumenta. Estos datos han sido confirmados recientemente en el primer estudio aleatorizado que compara la pioglitazona y la rosiglitazona en monoterapia en sujetos con dislipemia diabética<sup>57</sup>. En este estudio, la pioglitazona, además de superar a la rosiglitazona en los efectos favorables sobre los triglicéridos, el cHDL, el colesterol no-HDL y la apo B, también fue más eficaz en la reducción de la concentración y en el incremento del tamaño de las partículas LDL.

#### *Tratamiento con fármacos hipolipemiantes*

Cuando las medidas anteriores no permiten alcanzar los objetivos propuestos, deberá iniciarse un fármaco hipolipemiante (fig. 1 y tabla 2). Los inhibidores de la HMGCo-A reductasa (estatinas) y los derivados del ácido fibrótico (fibratos) son los fármacos de primera elección, y las resinas, el ácido nicotínico y la ezetimiba se consideran en la actualidad de segunda línea, limitados por sus efectos secundarios y/o eficacia y por la escasez de estudios clínicos en sujetos con diabetes. Tanto los fibratos como las estatinas mejoran el perfil lipídico (tabla 2) y ambos reducen el riesgo de desarrollar manifestaciones cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa (tabla 1).

Los fibratos reducen la producción hepática de las partículas VLDL y aumentan su aclaramiento, lo que produce una disminución de los triglicéridos en un 20-50% y un aumento del cHDL en un 5-20%, sobre todo en los pacientes con hipertriglicéridemia. El efecto sobre el cLDL es más variable y la reducción es más elevada cuando las concentraciones de cLDL son más altas y las de triglicéridos más bajas. Este efecto es más consistente con bezafibrato y fenofibrato que con gemfibrozilo. Finalmente, los fibratos aumentan el tamaño de las LDL y no tienen efectos adversos sobre la glucemia.

Las estatinas aumentan el aclaramiento de las partículas LDL, lo que resulta en una reducción del cLDL de un 20-50% y de los triglicéridos de un 10-20%; adicionalmente, pueden aumentar el cHDL en un 5-15%. Estos efectos son similares para todas las estatinas a dosis equipotentes, tanto en los pacientes con diabetes como sin diabetes. La atorvastatina, seguida de la simvastatina, son las estatinas más potentes de las actualmente disponibles para la reducción del cLDL, y en el momento de la prescripción este aspecto debe tenerse en cuenta para la selección de la estatina y la dosis apropiadas para alcanzar las concentraciones de cLDL propuestas como objetivo (fig. 2)<sup>58</sup>. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es que al duplicar la dosis de una estatina se logra generalmente un aumento de la reducción del cLDL de sólo un 5-10%.

Las resinas de intercambio iónico son sustancias quelantes de los ácidos biliares resistentes a las enzimas digestivas que producen un aumento de la eliminación de ácidos biliares y de colesterol por heces, disminuyendo su biodisponibilidad; en consecuencia, el hígado debe aumentar la síntesis provocando así un mayor consumo de colesterol, para lo que se incrementa la actividad de la HMG CoA reductasa y aumenta la síntesis de receptores LDL<sup>59</sup>. Esto resulta en un descenso del CT de un 18%, del cLDL de un 28% y en un incremento de los triglicéridos del 7%, por lo que no deberá usarse en pacientes con triglicéridos  $> 4,52$  mmol/l (400 mg/dl)<sup>60</sup>. El uso de las resinas está limitado por sus frecuentes efectos adversos secundarios, especialmente sabor desagradable, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento y pirosis.

El ácido nicotínico es un fármaco perteneciente al complejo vitamínico del grupo B con un potente efecto hipolipemiante, ya que posee una acción antilipolítica sobre el tejido adiposo y reduce 5-10 veces la circulación de ácidos grasos libres y, con ello, la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL. Además, activa la lipoproteín lipasa (LPL) y aumenta las concentraciones de cHDL. Produce así un descenso de hasta el 45% de los triglicéridos, un incremento del cHDL del 34% y una disminución del cLDL del 15%<sup>60</sup>. El principal inconveniente es la to-

**Tabla 2. Efectos de diferentes fármacos sobre los principales componentes de la dislipemia diabética**

	Metformina	Glitazonas	Fibratos	Estatinas	Fibratos y estatinas	Ezetimiba	Ezetimiba y fibrato
Triglicéridos	+/-	+	++	+	++	+/-	++
cHDL	-	+	+	+	+	+/-	+
Tamaño de las partículas LDL	+/-	+	+	-	+	-	+

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

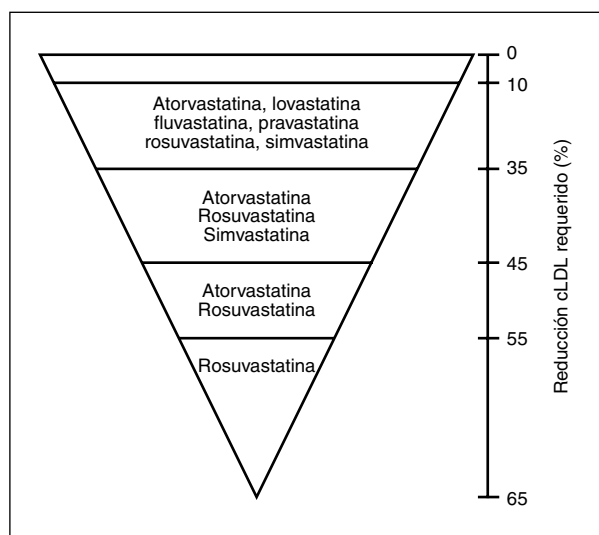


Figura 2. Selección del tratamiento en la hipercolesterolemia en la dislipemia diabética según la magnitud de la reducción requerida. <sup>c</sup>LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

lerancia, por sus efectos indeseables y el deterioro que produce del control glucémico<sup>61</sup>.

La ezetimiba inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol de la dieta y de los ácidos biliares, produciendo una reducción del colesterol total, del cLDL, de la apolipoproteína B y, en menor medida, de triglicéridos, y un aumento del cHDL en los pacientes con hipercolesterolemia<sup>62</sup>. Mientras que las estatinas actúan fundamentalmente disminuyendo la producción de colesterol hepático, la ezetimiba lo hace en el borde en cepillo del intestino delgado, donde inhibe la absorción de colesterol en torno al 50%, lo que disminuye la cantidad de éste que llega al hígado y, por tanto, las reservas hepáticas de colesterol<sup>63</sup>. Este efecto es entonces complementario con el que ejercen las estatinas. En monoterapia, la utilización de 10 mg/día de ezetimiba reduce las concentraciones de cLDL en torno al 18%, las de colesterol total en un 13%, las de triglicéridos en un 9%, y aumenta significativamente las de cHDL en un 1%<sup>62</sup>. También se ha observado un efecto favorable sobre la concentración de lipoproteína (a)<sup>64</sup>. La adición de ezetimiba a una estatina consigue una reducción adicional a la originada por la estatina del 21% del cLDL, y también una disminución significativa de la apolipoproteína B y los triglicéridos, y un aumento del cHDL, con reducciones de hasta el 61% del cLDL, el 40% de los triglicéridos y un aumento del cHDL de hasta el 11%. La ezetimiba tiene una vida media

de 24 h, por lo que puede administrarse una sola vez al día y en cualquier momento, tanto con las comidas o separada de éstas. No interfiere en la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ésteres de progesterona y etinil estradiol o de las vitaminas liposolubles A y D<sup>65</sup>. En pacientes con insuficiencia renal crónica no se producen modificaciones en la farmacocinética de 10 mg de ezetimiba<sup>66</sup>; no presenta interacciones con el citocromo P450 ni interacciones con otros fármacos<sup>65</sup>, y el perfil de seguridad, por tanto, es bueno y no incrementa la incidencia de miopatía o rabdomiólisis cuando se coadministra con estatinas<sup>65,67</sup>. Finalmente, su perfil de tolerabilidad es similar al del placebo.

### Tratamiento combinado

Aunque hay acuerdo acerca de la necesidad de reducir de forma intensiva el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes, la realidad es que, en la práctica, la consecución de los objetivos terapéuticos propuestos para los diferentes factores de riesgo cardiovascular está muy lejos de lo deseable<sup>68,69</sup>, y la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos de cHDL, presión arterial y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) es especialmente baja. En el caso de la dislipemia, las causas del control inadecuado están relacionadas, entre otras, con la baja utilización o dosis subóptimas de los diferentes fármacos hipolipemiantes y la escasa utilización de éstos de manera combinada.

Se conoce ampliamente que no es posible corregir las diferentes alteraciones lipídicas presentes en los pacientes con diabetes tipo 2 con un solo fármaco hipolipemiante, por lo que con frecuencia es necesario utilizar más de uno. Hay diferentes combinaciones de fármacos que ofrecen potenciales efectos adicionales y complementarios sobre los componentes de la dislipemia diabética<sup>70</sup> (tabla 2); sin embargo, los datos disponibles acerca de la eficacia de las combinaciones para la corrección de las alteraciones lipoproteínicas son escasos y no hay referencias sobre la reducción de eventos cardiovasculares. A pesar de estas claras limitaciones, y en espera de datos definitivos acerca de la eficacia sobre los eventos cardiovasculares, la combinación de fármacos eficaces sobre los componentes de la dislipemia debería utilizarse en mayor medida con el propósito de conseguir los objetivos propuestos con anterioridad.

### Estatinas y fibratos

La combinación de una estatina y un fibrato es la que se utiliza con mayor frecuencia, especial-

mente en los pacientes con dislipemia combinada<sup>60,71</sup>. En pacientes con diabetes e hipertrigliceridemia  $\geq 2,8$  mmol/l (aproximadamente, 260 mg/dl), la combinación de gemfibrozilo y lovastatina aumenta ligeramente la reducción de los triglicéridos y previene el incremento del cLDL que tiene lugar con la administración de gemfibrozilo en la monoterapia<sup>60</sup>. En un estudio más reciente, la combinación de atorvastatina y fenofibrato fue más efectiva para la mejoría del perfil lipídico y la consecución de los objetivos terapéuticos que cada uno de los fármacos por separado en dosis iguales, en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperlipemia combinada o mixta<sup>72</sup>. En el mismo sentido, en un estudio realizado por nuestro grupo en sujetos diabéticos con normotrigliceridemia o hipertrigliceridemia moderada<sup>71</sup>, la combinación de dosis bajas de gemfibrozilo y atorvastatina fue superior al tratamiento con gemfibrozilo y similar al de atorvastatina en dosis superiores para la obtención de los objetivos terapéuticos y, además, permitió aumentar el tamaño de las partículas LDL. Por tanto, el tratamiento combinado mejoró todos los componentes de la dislipemia diabética al combinar los efectos de ambos fármacos. Finalmente, la combinación fluvastatina-fenofibrato también es más eficaz en los diversos componentes del perfil lipídico que la fluvastatina en monoterapia<sup>73</sup>. La eficacia de la estrategia terapéutica estatina y fibrato sobre la morbimortalidad cardiovascular tendrá respuesta con los resultados del estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD).

Aunque la tolerancia es buena, en la terapia combinada estatina-fibrato hay un mayor riesgo de miopatía, especialmente en casos de insuficiencia renal y/o utilización concomitante de otros tratamientos con una potencial interacción<sup>74</sup>; este riesgo debe ser comunicado a los pacientes y controlado. El riesgo de rabdomiólisis parece diferir entre los distintos preparados y es superior con gemfibrozilo, sobre todo en combinación con cerivastatina, respecto al fenofibrato<sup>75-77</sup>. Estas diferencias podrían estar relacionadas con los aspectos farmacocinéticos de ambos fármacos, ya que el gemfibrozilo incrementa las concentraciones plasmáticas de las estatinas, mientras que el fenofibrato no las suele alterar<sup>78-80</sup>. Aunque estos datos clínicos reflejan sólo los casos declarados y no la incidencia real, las importantes diferencias observadas, junto con los datos farmacocinéticos, sugieren que la coadministración de fenofibrato-estatina es más segura que la de gemfibrozilo-estatina.

#### *Estatinas y ácido nicotínico*

Los datos sobre la combinación de estatinas y ácido nicotínico son aún más escasos, pero la combinación de dosis bajas de ácido nicotínico con una estatina también parece útil en los pacientes con dislipemia mixta y, además, no deteriora el control glucémico<sup>81</sup>.

#### *Estatinas y ezetimiba*

Como se ha comentado, la combinación de ezetimiba con estatinas ejerce un efecto hipolipemiente dual a través de diferentes mecanismos complementarios entre sí, obteniéndose mayor tolerancia al tratamiento con unas reacciones adversas similares a las presentadas con el uso de estatinas en monoterapia. En un estudio realizado por el Ezetimibe Study Group<sup>82</sup>, en el que se evaluó el efecto de la coadministración de ezetimiba y atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria, se observó un descenso del cLDL del 54,4% con la coadministración de ambos fármacos, que fue superior al descenso del 42,4% obtenido tras el tratamiento con atorvastatina en dosis de 1-80 mg y del 18,4% con ezetimiba sola. Por otro lado, la coadministración de 10 mg de ezetimiba con 10 mg de atorvastatina permite una reducción comparable a la lograda con 80 mg de atorvastatina en monoterapia sobre el cLDL (50 frente a 51%), el índice de CT/cHDL (43 frente a 41%) y los triglicéridos (31 frente a 31%), y un mayor incremento del cHDL (9 frente a 3%). En el grupo tratado con terapia combinada, el 85% de los sujetos lograron los objetivos de cLDL, según los criterios del ATP III, mientras que en el grupo con monoterapia, sólo el 73% alcanzó dichos objetivos. Cuando la combinación de ezetimiba se realiza con simvastatina, los resultados son similares<sup>83</sup>. Así, en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con 10 mg de ezetimiba y 10 mg de simvastatina se obtuvo un descenso adicional del cLDL del 13,8% y de los triglicéridos del 7,5%, y un aumento del cHDL del 2,4%, en comparación con los que sólo recibieron simvastatina. Al igual que en el caso de la atorvastatina, la disminución del cLDL observada (44%) fue similar a la obtenida con 80 mg de simvastatina. En una valoración reciente de los datos de 2.382 pacientes con hipercolesterolemia incluidos en 4 ensayos clínicos<sup>84</sup>, la coadministración de ezetimiba con una estatina en cualquier dosis fue más eficaz que la estatina (atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina) en monoterapia en dosis altas, mientras que el perfil de seguridad fue similar. Finalmente, en sujetos con diabetes mellitus o síndrome metabólico, la adición de ezetimiba (frente



a placebo) al tratamiento previo con estatinas permite mejorar el perfil lipídico (reducción de cLDL del -23 al 27%, de colesterol no-HDL del -21 al 25%, de apo B del -17 al 21% y triglicéridos del -15 al 16%, y un aumento de cHDL del 1,5-3%) y conseguir los objetivos terapéuticos en una mayor proporción de pacientes (72-84 frente a 18-27%), con un perfil de seguridad similar<sup>85</sup>. Por tanto, los pacientes que más se podrían beneficiar de la coadministración de ezetimiba y estatinas serían los que no consiguen los objetivos de cLDL con estatinas en dosis altas o que no toleren las estatinas en las dosis necesarias para alcanzar los objetivos.

#### *Fibratos y ezetimiba*

Esta combinación resulta muy prometedora, especialmente en los pacientes con dislipemia diabética y otras dislipemias que cursan con hiperlipemia mixta y que suelen acumular partículas remanentes de quilomicrones. La ezetimiba puede reducir la concentración de quilomicrones mediante el bloqueo de la absorción de colesterol y, frecuentemente, los pacientes con diabetes tipo 2 presentan valores de cLDL que permiten alcanzar los objetivos terapéuticos con la reducción de sólo un 20%. Por otra parte, el tratamiento de la dislipemia en estos pacientes también requiere la reducción de los triglicéridos y el aumento del tamaño de las partículas LDL, lo que se consigue con los fibratos. En la actualidad, los datos disponibles sobre los efectos de la combinación de ezetimiba y fibratos son muy escasos y han sido evaluados a corto plazo<sup>86,87</sup> por lo que, aunque no se han observado interacciones farmacológicas con relevancia clínica y el perfil de eficacia y seguridad es bueno, antes de recomendar esta combinación habrá que esperar los datos de eficacia y seguridad de los ensayos actualmente en curso.

#### **Selección del tratamiento farmacológico hipolipemiante (fig. 1)**

Hay 2 situaciones en las cuales la elección del fármaco resulta bastante clara. La eficacia de las estatinas en la reducción del cLDL y la evidencia de su beneficio clínico (tabla 1) hacen que sean de primera elección en los pacientes con cLDL elevado, y que las resinas y la ezetimiba sean utilizadas como alternativa o complemento. La ezetimiba y las resinas pueden utilizarse como alternativa en los pacientes con hipercolesterolemia moderada, en los que la reducción de un 15-20% del cLDL permita alcanzar los objetivos terapéuticos, y en los que presenten alguna contraindicación para la toma de estatinas. Sin embargo, la mayor relevan-

cia de la ezetimiba en el tratamiento de los pacientes diabéticos con hipercolesterolemia radica en su eficacia combinada con estatinas. Como ya se ha indicado, la combinación de 10 mg de ezetimiba con una dosis baja (10 mg) de simvastatina o atorvastatina consigue reducciones del cLDL equiparables a las obtenidas con 40-80 mg de la estatina en monoterapia. Por tanto, teniendo en cuenta las curvas dosis-respuesta de las estatinas y sus efectos secundarios, puede ser terapéuticamente más eficaz y seguro añadir ezetimiba a dosis bajas de estatina que administrar la estatina en dosis máximas. En segundo lugar, en los pacientes con concentraciones normales o bajas de cLDL, hipertrigliceridemia y cHDL disminuido, los fármacos de elección son los derivados del ácido fibríco, tanto por su perfil de acción como por la evidencia clínica de su eficacia. Sin embargo, una elevada proporción de pacientes diabéticos presenta concentraciones de cLDL y triglicéridos superiores a las deseables y un cHDL disminuido. En estos sujetos, las estatinas corrigen el cLDL y reducen el número de partículas LDL a expensas, sobre todo, de las más pequeñas y densas<sup>88</sup>, pero con frecuencia no corrigen la disminución de cHDL y la hipertrigliceridemia, aunque su efecto beneficioso sobre ésta, común a todas las estatinas, depende de su dosis y potencia, así como de las concentraciones iniciales de los triglicéridos<sup>89</sup>. Los fibratos pueden corregir la hipertrigliceridemia e incrementar el cHDL y, aunque favorecen un aumento en el tamaño de las LDL y pueden disminuir un 15% el cLDL<sup>71,90</sup>, en presencia de hipertrigliceridemia no modifican o incluso pueden incrementar las concentraciones de cLDL al aumentar la conversión de partículas VLDL en LDL<sup>91,92</sup>. En estos casos de moderada-marcada elevación de los triglicéridos y del cLDL, con frecuencia es necesario el tratamiento combinado con estatinas y fibratos para corregir las alteraciones. Esta asociación combina los beneficios de ambos fármacos y suele ser bien tolerada<sup>60,71,72,93</sup>, aunque puede aumentar la frecuencia de miopatía, especialmente si hay insuficiencia renal u otras situaciones de riesgo. El fármaco de primera elección en la mayoría de pacientes es una estatina, y la selección del preparado y la dosis debe basarse en aquellas más adecuadas para alcanzar las concentraciones de cLDL propuestas como objetivo. Los fibratos son la primera opción cuando la hipertrigliceridemia es más importante y las concentraciones de cLDL son < 3,36 mmol/l (130 mg/dl) y, con los datos actualmente disponibles, el fenofibrato y posiblemente el bezafibrato parecen opciones más seguras que el gemfibrozilo para su combinación

con estatinas. De manera secundaria, si no se consiguen los objetivos terapéuticos con el primer fármaco de elección se añade el otro fármaco. Como ya se ha indicado, la combinación de ezetimiba y fibratos es muy prometedora para los pacientes con las alteraciones más características de la dislipemia diabética debido al mecanismo de acción y los efectos de ambos fármacos, y por su seguridad. Sin embargo, se necesitan más datos sobre la eficacia y seguridad en estudios con mayor número de pacientes y a más largo plazo. Finalmente, en los pacientes con cHDL disminuido aislado está claro que se deben indicar las medidas higiénico-dietéticas, pero hay controversia acerca de la utilización de medidas farmacológicas<sup>94</sup>. Aunque no hay consenso, teniendo en cuenta los beneficios obtenidos con el aumento de las concentraciones de cHDL disminuido en el estudio VA-HIT<sup>13,95</sup>, en nuestra opinión debería considerarse el tratamiento farmacológico en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, lo que incluye a la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 y, sobre todo, a los que presentan una enfermedad cardiovascular previa. Las glitazonas, si están indicadas para el tratamiento de la hiperglucemia, y los fibratos serían los fármacos de primera elección.

## Bibliografía

- Wagner A, Pérez A. Dislipemia diabética: evaluación y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:260-4.
- Pérez A, Ordóñez J. Dislipemia diabética y atorvastatina. *Clin Invest Arterioscl*. 2003;15 Supl 2:57-68.
- Pérez A, Rigla M. Tratamiento farmacológico de la dislipemia diabética. *Endocrinol Nutr*. 2003;50 Supl 3:52-8.
- Ruiz V, Pérez A. Dislipemia diabética: evaluación y perspectivas terapéuticas. *Avances Diabetol*. 2004;20:61-72.
- Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PWF. Lipoproteins, apolipoproteins and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham Offspring Study. *Metabolism*. 1996;45:1267-72.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl A:A2-11.
- Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J, Secombe D, Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:579-82.
- Wagner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellví A, Ordóñez J. Apolipoprotein B identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:812-7.
- Wagner A, Pérez A, Zapico E, Ordóñez-Llanos J. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in the dyslipidemic classification of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:2048-51.
- 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;20:830-5.
- Turner RC, Millns H, Neill HAW, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-8.
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;78:B7-13.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, for the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
- Manninen V, Elo O, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *J Am Med Assoc*. 1988;260:641-51.
- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation*. 1997;95:69-75.
- Lamarche B, Després PJ, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien JP. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Québec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol*. 1995;75:1189-95.
- Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex-CAPS). *Circulation*. 2000;101:477-84.
- Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med*. 1999;159:2661-7.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgerirsson G. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1997;20:614-20.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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). *J Am Med Assoc*. 2001;285:2486-96.
- American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26 Supl 1:S83-6.
- Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä 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;339:229-4.
- Cubero JM, Pérez A. ¿Es la diabetes un equivalente coronario para el riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl*. 2003;15 Supl 3:3-16.
- American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:S68-71.
- Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Sacks FM, Tomkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*. 2002;105:1424-8.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins af-

- ter acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
30. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
31. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HG, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation.* 2000;102:1014-9.
32. Steiner G, and Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: a randomized study. *Lancet.* 2001;357:905-7.
33. Caixàs A, Ordóñez-Llanos J, De Leiva A, Payés A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes.* 1997;46:1207-13.
34. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation.* 1992;85:37-45.
35. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1999;16:716-30.
36. Contois JH, McNamara JR, Lami-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem.* 1996;42:515-23.
37. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-91: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem.* 1997;43:2364-7.
38. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides. Evidence from men of the health, risk factors, exercise training and genetics family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1226-32.
39. Jungner I, Marcovina SM, Walldius G, Holme I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B and A-I values in 147, 576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chem* 1998;44:1641-9.
40. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:33-93.
41. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Effect of energy restriction, weight loss and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:889-95.
42. Dattilo AM, Etherton PMK. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:320-8.
43. Markovic TP, Campbell LV, Balasubramanian S, Jenkins AB, Mnutdiet AC, Simons LA, et al. Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:695-700.
44. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Wood PDS. Changes in lipoprotein subfractions during diet-induced and exercise-induced weight loss in moderately overweight men. *Circulation.* 1990;81:1293-304.
45. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA. Usefulness of orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 2002;89:229-31.
46. Themistoklis T, Gerasimos EK, Eric B. Administration of orlistat in a patient with familial hyperchylomicronemia. *Atherosclerosis.* 2002;165:185-6.
47. Tan KC, Tso AW, Tam SC, Pang RW, Lam KS. Acute effect of orlistat on post-prandial lipaemia and free fat acids in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002;19:944-8.
48. Rigla M, Sánchez-Quesada JL, Ordóñez J, Prat T, Caixàs A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein (a) and LDL modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2000;49:640-7.
49. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med.* 2001;31:1033-62.
50. Caixàs A, Pérez A, Ordóñez-Llanos J, Bonet R, Rigla M, Castellví A, et al. Lack of change of lipoprotein (a) levels by the optimization of glycemic control with insulin therapy in NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1997;20:1459-61.
51. Caixàs Pedragós A. Tratamiento de la dislipemia diabética: optimización del control glucémico. *Endocrinología.* 2003;50 Supl 3:49-55.
52. Wagner AM, Jorba O, Rigla M, Bonet R, De Leiva A, Ordóñez-Llanos J, et al. Effect of improving glycemic control on low-density lipoprotein particle size in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2003;52:1576-8.
53. Wagner AM, Ordóñez-Llanos J, Caixàs A, Bonet R, De Leiva A, Pérez A. Quantitative effect of glycaemic improvement on the components of diabetic dyslipidaemia: a longitudinal study. [en prensa] *Diab Res Clin Pract.*
54. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with no-insulin-dependent diabetes mellitus. The multicenter metformin study group. *N Engl J Med.* 1995;333:541-9.
55. Wulffele MG, Kooy A, De Zeeuw D, 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;256:1-14.
56. Chiquette E, Ramírez G, DeFronzo R. A Meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med.* 2004;164:2097-104.
57. Goldberger RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions, New Orleans; 2004.
58. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326:1427.
59. Hashim SA, Van Itallie TB. Cholestyramine resin therapy for hypercholesterolemia: clinical and metabolic studies. *J Am Med Assoc* 1965;192:289-93.
60. Garg A, Grundy SM. Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hypertriglyceridemia in NIDDM. *Diabetes.* 1989;38:364-72.
61. Fulcher GR, Catalano C, Walker M, Farrer M, Thow J, Whately-Smith CR, et al. A double blind study of the effect of acipimox on serum lipids, blood glucose control and insulin action in non obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1992;9: 908-14.
62. Le Jacq Communications, Inc. New Therapy Update. CHF. 2003; 9:109-10.
63. Turley SD, Dietschy JM. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level. *Prev Cardiol.* 2003;6:29-33.
64. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. for the Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2003;24:729-41.
65. Van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Davis HR. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol.* 2001;134:409-17.
66. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P. Pharmacokinetics of ezetimibe in subjects with normal renal function or severe chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:27.
67. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
68. Brown LC, Johnson JA, Majumdar SR, Tsuyuki RT, McAlister FA. Evidence of suboptimal management of cardiovascular risk

- in patients with type 2 diabetes mellitus and symptomatic atherosclerosis. *CMAJ*. 2004;171:1189-92.
69. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 2004;116 Suppl 5A: S11-22.
  70. Davidson MH, Toth PP. Combination therapy in the management of complex dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2004;15: 423-31.
  71. Wagner AM, Jorba O, Bonet R, Ordóñez-Llanos J, Pérez A. Efficacy of atorvastatin and gemfibrozil alone and in low dose combination in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3212-7.
  72. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basavannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal *versus* «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18:220-8.
  73. Derosa G, Cicero AE, Bertone G, Piccinni MN, Ciccarelli L, Roggeri DE. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2004;26:1599-607.
  74. Bolego C, Baetta R, Bellosti S, Corsini A, Paoletti R. Safety considerations for statins. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:637-44.
  75. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *J Am Med Assoc*. 2004; 292:2585-90.
  76. Alsheikh-Ali AA, Kuviri JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol*. 2004;94:935-8.
  77. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-2.
  78. Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT, Wang JS, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68:122-9.
  79. Schneek DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:455-63.
  80. Bergman AJ, Murphy G, Burke J, Zhao JJ, Valesky R, Liu L, et al. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:1054-62.
  81. Gardner SF, Marx MA, White LM, Granberry MC, Skelton DR, Fonseca VA. Combination of low-dose niacin and pravastatin improves the lipid profile in diabetic patients without compromising glycemic control. *Ann Pharmacother*. 1997;31:677-81.
  82. Ballantyne CM, Houri JH, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2003;107:2409-15.
  83. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40: 2125-34.
  84. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2,382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract*. 2004;58:746-55.
  85. Simons L, Tonkon M, Masana L, Maccubbin D, Shah A, Lee M, et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2004;20: 1437-45.
  86. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, Pember L, Boutros T, Maxwell SE, et al. Assessment of a multiple-dose drug interaction between ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor and gemfibrozil. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42: 512-8.
  87. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, Pember LJ, Reyderman L, Cutler DL, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1197-207.
  88. Winkler K, Abletshauser C, Friedrich I, Hoffmann MM, Wieland H, Marz W. Fluvastatin slow-release lowers platelet-activating factor acetyl hydrolase activity: a placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1153-9.
  89. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 1998;81:B66-9.
  90. Lahdenperä S, Tilly Kiesi M, Vuorinen-Markkola H, Kuusi T, Taskinen MR. Effects of gemfibrozil on low-density lipoprotein particle size, density distribution and composition in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1993;16:584-92.
  91. Jeck T, Riesen WF, Keller U. Comparison of bezafibrate and simvastatin in the treatment of dyslipidaemia in patients with NIDDM. *Diabet Med*. 1997;14:564-70.
  92. Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M, Helve E, Kaarsalo E, Kilkki E, et al. Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:477-81.
  93. Gavish D, Leibovitz E, Shapira I, Rubinstein A. Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidaemia: efficacy and safety. *J Intern Med*. 2000;247:563-9.
  94. Kashyap ML, Tavintharan S, Kamanna VS. Optimal therapy of low levels of high density lipoprotein-cholesterol. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3:53-65.
  95. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162:2597-604.
  96. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
  97. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *J Am Med Assoc*. 1998;279:1615-22.
  98. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
  99. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
  100. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
  101. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *J Am Med Assoc*. 2002;288:2998-3007.