

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



NUEVOS HORIZONTES EN EL TRATAMIENTO GLOBAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE DIABÉTICO

Efectos hipoglucemiantes de las resinas de intercambio. Del secuestro de los ácidos biliares a la activación del metabolismo de la glucosa

Josep Franch Nadal

EAP Raval Sud-ICS Barcelona, Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona-IDIAP, redGDPS, CAP Drassanes, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Control metabólico;
Dislipemia;
Resinas de intercambio

Resumen

La diabetes y la dislipemia se hallan íntimamente relacionadas, tanto por su frecuente aparición conjunta como porque, cuando eso ocurre, se potencia el riesgo cardiovascular de ese paciente. El objetivo del tratamiento de la diabetes y sus factores asociados es minimizar el exceso de riesgo; por ello, cuando se da un tratamiento específico para controlar alguno de los factores de riesgo (hiperglucemia, presión arterial o dislipemia) es deseable que no empeore los otros factores de riesgo. En este sentido, algunos fármacos como las resinas de intercambio han demostrado, además de reducir los lípidos, ser beneficiosos para el metabolismo de la glucosa, reduciendo los valores de HbA1c en aproximadamente un 0,7%. Los mecanismos por los que se produce este efecto aún no son plenamente conocidos, pero parece ser que intervienen en la activación de receptores nucleares como el receptor farnesoid X y el receptor TGR5.

© 2011 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes;
Metabolic control;
Dyslipidemia;
Anion exchange resins

Hypoglycemic effects of anion exchange resins. From bile acid sequestering to glucose metabolism activation

Abstract

Diabetes and dyslipidemia are intimately related due to their frequent association, which also increases cardiovascular risk. The treatment of diabetes and its associated factors aims to minimize excess risk and therefore specific treatments to control a particular risk factor (hyperglycemia, hypertension or dyslipidemia) should not aggravate other risk factors. In this context, some drugs, such as anion exchange resins, not only lower lipid levels but also improve glucose metabolism, reducing HbA1c levels by approximately

Correo electrónico: josep.franch@gmail.com

0.7% The mechanisms through which this effect is produced are not yet fully known but seem to involve activation of nuclear receptors such as the farnesoid X receptor and the TGR5 receptor.

© 2011 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Diabetes y riesgo cardiovascular

En realidad, la importancia de establecer el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) radica en la mayor probabilidad de desarrollar complicaciones crónicas que empeorarán la calidad de vida y aumentarán la morbimortalidad de estos pacientes. En el 70-80% de los casos el diabético fallece a causa de la enfermedad cardiovascular (ECV)¹. Desde hace más de 30 años es sobradamente conocido que el riesgo de ECV del DM2 es 2-5 veces mayor que en la población general².

Por otro lado, en la mayoría de las ocasiones, la DM2 se presenta en el contexto de un *síndrome metabólico* acompañando a la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad centrípeta y otras alteraciones clínicas y analíticas que también contribuyen a incrementar el riesgo CV de estos pacientes. Por tanto, ante un paciente con DM2 podemos encontrar una constelación de factores de riesgo, que de forma independiente y multiplicativa incrementan el riesgo de presentar una ECV³. Frecuentemente, el clínico se pregunta cuál de estos factores influye más en la aparición de la ECV, y lo que aún es más importante, cuál de las reducciones de los factores va a acompañarse de una mayor reducción de las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad. El conocido estudio Steno-2, que es el paradigma de la importancia del control multifactorial del diabético tipo 2 abordó este problema⁴. Aplicando la ecuación de riesgo obtenida en el UKPDS (*risk engine*)⁵ a los resultados del estudio Steno-2, con la finalidad de intentar ponderar la importancia de cada uno de los factores en la reducción del riesgo CV, se observa que la medida que más contribuye a este descenso del riesgo relativo (RR) es la reducción del colesterol (73%), mientras que el descenso de la presión arterial y de la HbA1c sólo contribuyó en un 10 y un 12% respectivamente⁶.

Características de la dislipemia en el diabético, objetivos de control y posibilidades de tratamiento farmacológico

Posiblemente, no sea éste el espacio para entrar a analizar con detalle las características diferenciales y fisiopatológicas de la dislipemia en el paciente con DM, puesto que probablemente tampoco hay un patrón estrictamente homogéneo, con diferencias significativas entre las DM tipo 1 y las tipo 2, y según el grado de control.

Pero para el clínico asistencial lo más interesante es recordar que el diabético suele presentar alteraciones lipídicas de 2 a 4 veces más que en la población no diabética⁷ con un perfil lipídico bastante típico⁸: aumento de lipoproteínas

de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos (hipertrigliceridemia moderada), con descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las apolipoproteínas (apo) A1. El colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) suele ser normal o estar levemente incrementado, pero con frecuencia hay un predominio de partículas pequeñas y densas (fenotipo B) y un aumento del número de partículas aterogénicas (VLDL, IDL, LDL), que se refleja en un aumento de las concentraciones de apo-B (hiperapo-B). Estas alteraciones se incrementan a medida que aumentan las concentraciones de triglicéridos. Todo ello contribuye a esta mayor aterogeneidad que presentan los diabéticos y los pacientes con síndrome metabólico.

Diferentes sociedades científicas establecen distintos objetivos de control de la dislipemia en el diabético. Esta discrepancia a la hora de fijar los objetivos del control es la traducción, por un lado, de las particularidades de cada persona con diabetes (y su distinto perfil lipídico), pero también de la heterogeneidad de los resultados de distintos estudios y de los beneficios obtenidos que van más allá de un determinado valor de LDL (p. ej., en el caso de los efectos pleiotrópicos de las estatinas). Por tanto, sin duda, hay la necesidad de mejorar el perfil lipídico del diabético, pero existen algunas dudas sobre los valores numéricos a alcanzar.

Probablemente, las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) son las que gozan de mayor reconocimiento. En su última revisión⁹ recomiendan separar claramente a los pacientes que ya han tenido algún episodio cardiovascular, en cuyo caso el objetivo es alcanzar y mantener un LDL < 70 mg/dl, de los que son prevención primaria (LDL < 100). También hace referencia a objetivos secundarios además del LDL, como serían los triglicéridos (< 150 mg/dl) o el HDL (> 40 mg/dl en varones o > 50 mg/dl en mujeres). Cuando no se puedan alcanzar los objetivos prefijados de LDL recomienda que al menos se intente una reducción del 30 al 40% sobre el valor basal, puesto que se ha visto que esto también tiene efectos beneficiosos en la reducción de la enfermedad CV.

Para alcanzar estos objetivos, siempre es recomendable mantener un estilo de vida saludable y, si es necesario, establecer modificaciones necesarias (reducción del consumo de grasas saturadas, grasas trans y colesterol; el aumento de ácidos grasos N-3, de fibras viscosas y estanoles/ esteroles vegetales; la pérdida de peso y el aumento de la actividad física). Desde un punto de vista farmacológico práctico, la ADA recomienda el uso de estatinas en una gran proporción de los diabéticos: cuando ya hay algún episodio CV previo, cuando existan múltiples factores de riesgo CV o cuando la LDL sea repetidamente > 100 mg/dl, situaciones muy habituales en la práctica clínica diaria. En el caso de que con dosis medias de estatinas se esté muy por encima de los

objetivos propuestos, o que no se hayan alcanzado con las dosis más altas, la mejor opción es añadir otras familias de fármacos hipolipemiantes. La clase de hipolipemiante a utilizar dependerá de su potencia y del objetivo terapéutico¹⁰. Hay que tener en cuenta que el riesgo de efectos secundarios aumenta con la dosis de estatinas y que éste es menor cuando se utilizan dosis medias en combinación con otros fármacos inhibidores de la absorción de colesterol o ácidos biliares, como ezetimibe o las resinas, que cuando se usan las dosis máximas.

Quando la intención del clínico es reducir los valores de LDL, los fármacos que probablemente son más eficaces son las estatinas, con reducciones entre el 20-60% según clase y dosis. El resto de familias obtiene reducciones similares de LDL (entre un 15-25% y tal vez algo superiores con ezetimibe). Los omega-3 no reducen significativamente las LDL.

Quando el deseo es incrementar los valores de HDL, la niacina (15-35%) y los fibratos (15-20%) son los más potentes. Algunas estatinas también consiguen algunos incrementos no despreciables de la HDL.

Y, por último, cuando el deseo es reducir los triglicéridos, nuevamente la niacina y los fibratos son los que obtienen mejores resultados (reducciones de entre el 20-60%). También son considerables las reducciones obtenidas con estatinas y omega-3.

Hipolipemiantes y metabolismo de la glucosa

Como veremos más adelante, diversos estudios han observado que al utilizar fármacos para controlar algunos de los factores de riesgo asociados a la diabetes, se producían cambios beneficiosos (en el caso de los IECA, ARA-II, bloqueadores α , fibratos o resinas) o perjudiciales (diuréticos a dosis altas, bloqueadores β , algunas estatinas) en el metabolismo de la glucosa. En el caso de las estatinas, el riesgo de la aparición de estas alteraciones es mayor cuando se emplean dosis altas. Este efecto es muy importante, puesto que si consideramos a la persona con diabetes como un paciente de riesgo múltiple, cuando se dé un tratamiento para controlar un factor de riesgo, no podemos olvidarnos del potencial efecto que puede tener sobre los demás factores de riesgo. Es decir, debemos intentar reducir los lípidos de nuestros diabéticos, pero no a costa de incrementar los valores de su glucemia o su presión arterial.

Los efectos de los fármacos hipolipemiantes sobre el metabolismo de la glucosa se podrían describir por familias terapéuticas.

Resinas de intercambio

La resincolestiramina es un medicamento con más de 50 años de experiencia en el mercado. Su mecanismo de acción fundamental es unirse a los ácidos biliares del intestino, lo cual obliga al hígado a fabricar más ácidos biliares a partir de la oxidación del colesterol con la consiguiente reducción de sus valores plasmáticos. En diversos estudios en monoterapia se han obtenido reducciones del cLDL de aproximadamente el 10-30% con discretos incrementos de HDL (3-5%) y de los triglicéridos (0-5%)¹¹.

Es un fármaco que no se absorbe y, por tanto, no tiene efectos secundarios sistémicos. Su principal inconveniente es que debe administrarse separado del resto de la medicación, pues podría interferir en su absorción. Como principal efecto secundario está el estreñimiento y algunas manifestaciones de malestar abdominal, principalmente a dosis altas (12-16 g/día). En el diabético, como coadyuvante del tratamiento con estatinas, con frecuencia es suficiente la dosis de 4 g/día (1 sobre).

Quando se pretende estudiar el posible efecto clínico de las resinas de intercambio aniónico sobre el metabolismo de la glucosa es necesario acudir a la revisión de Bays¹², donde se analizan los resultados de 6 estudios que tenían como objetivo comprobar el efecto de las resinas de intercambio sobre el metabolismo de la glucosa en diabéticos tipo 2. Los resultados se resumen en la tabla 1. Se han estudiado 3 tipos de resinas con esta finalidad, el colessevelam, la colestiramina y la colestimida, bien sea en monoterapia o asociado a algún antidiabético. Globalmente se observó un descenso de la HbA1c de aproximadamente el 0,5% (en algún estudio del 0,9%), y descenso de la glucemia basal (en un 13% aproximadamente) y la posprandial (del 30% aproximadamente). Los tamaños muestrales (principalmente en los estudios más antiguos) son escasos y la duración del seguimiento corta (entre 6 y 26 semanas), pero hay una clara tendencia a mejorar el metabolismo de la glucosa con el uso de resinas de intercambio.

Probablemente, el estudio más representativo que analiza el papel de las resinas sobre el metabolismo de la glucosa es el publicado recientemente por Vivian Fonseca¹³ con 461 diabéticos tipo 2 tratados con sulfonilureas y control insuficiente (7,5-9,5%) aleatorizados a tomar colessevelam o placebo. A las 26 semanas había una reducción de la HbA1c del 0,54% a favor del grupo tratado con colessevelam. Además, se pudieron comprobar otros efectos beneficiosos, como la reducción significativa del colesterol total (5%), LDL (17%), noHDL (6,7%) y ApoB (6,7%), con incremento de las apo A1 (3,8%). En el otro lado de la balanza se observó que persistía el efecto negativo sobre la elevación de los triglicéridos (+18%).

Probablemente basándose en el estudio de Fonseca, recientemente la Asociación Americana de Endocrinólogos¹⁴ ha publicado un algoritmo para el control de la glucemia en el tratamiento de la DM2, en el que se incluye el colessevelam como una opción terapéutica más. Las resinas en este algoritmo se posicionan como segundo fármaco para añadir a la metformina cuando ésta no es suficiente para alcanzar los objetivos de control glucémico, en una indicación similar a la de los inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbose).

En el mismo documento, se analiza el papel que el colessevelam puede tener no sólo sobre la reducción de la HbA1c, sino sobre otros aspectos interesantes en la diabetes:

- Leve acción sobre el descenso de la glucemia posprandial y la glucemia basal.
- Sin efecto sobre la esteatosis hepática y sin riesgo de uso en caso de insuficiencia renal o hepática.
- Tampoco tiene efecto sobre la insuficiencia cardíaca.
- No se ha visto ninguna relación con el incremento del riesgo de fracturas.
- No produce hipoglucemias ni aumento de peso.
- Moderados síntomas gastrointestinales.

Tabla 1 Efecto de las resinas de intercambio sobre el metabolismo de la glucosa. Revisión de ensayos clínicos

Estudio	Población	Duración	Intervención	HbA1c basal (%)	Resultados finales
Garg y Grundy, 1994 ²⁷	DM2: 20 varones y 1 mujer	Cruzado (6 semanas en cada período)	Colestiramina 16 g/ día	No disponible	GB: -13% HbA1c: -0,5% (NS)
Yamakawa, 2007 ²⁸	DM2: 70 varones y mujeres	3 meses	Colestimida 6 g o pravastatina 10	7,7	GB: -8% HbA1c: -0,9%
Zieve (estudio GLOWS), 2007 ²⁹	DM2: 65 varones y mujeres	12 semanas	Colesevelam 3,75 g/ día	7,9	GB: -14 mg/ dl Gpp: -31,5 mg/ dl HbA1c: -0,5%
Bays, 2007 ³⁰	DM2: 316 varones y mujeres	26 semanas	Colesevelam 3,75 g/ día	8,2	GB: -13,9 mg/ dl HbA1c: -0,54%
Goldberg, 2006 ³¹	DM2: 287 varones y mujeres	16 semanas	Colesevelam 3,75 g/ día	8,3	GB: -14,6 mg/ dl HbA1c: -0,5%
Fonseca, 2008 ³²	DM2: 461 varones y mujeres	26 semanas	Colesevelam 3,75 g/ día	8,2	GB: -13,5 mg/ dl HbA1c: -0,54%

DM2: diabetes mellitus tipo 2; GB: glucemia basal; Gpp: glucemia posprandial.

Otros autores han analizado el papel preventivo que podrían tener las resinas sobre la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes¹⁵.

Pero hay que ser precavido cuando el paciente con diabetes presenta elevadas hipertrigliceridemias, pues el uso de resinas la puede empeorar. Está contraindicado ante la presencia de una neuropatía vegetativa gastrointestinal.

El mecanismo fisiopatológico de este efecto beneficioso sobre el metabolismo de la glucosa ha sido repetidamente estudiado para toda la familia de las resinas de intercambio iónico^{13,16-18}. El mecanismo podría ser múltiple:

A. Por un lado, las resinas bloquearían (o retrasarían) la absorción intestinal de algunos hidratos de carbono. Esto significa que los requerimientos de insulina posprandial serían menores y con menos urgencia, por lo que la célula β estaría menos sobreexpuesta a la hiperfunción¹³.

B. La reducción de la absorción de las grasas de la dieta puede condicionar un menor peso corporal y, consecuentemente, una menor resistencia periférica a la acción de la insulina.

C. Pero el mecanismo que parece más importante viene ligado al papel de los ácidos biliares¹⁹. Los ácidos biliares son los ligandos endógenos para los receptores nucleares (como el receptor farnesoide X o FXR) y metabolotrópicos (como el receptor TGR5).

—El receptor FXR²⁰ es un factor de transcripción que heterodimeriza con RXR e interactúa con otros receptores hepáticos que funcionan, entre otras acciones, como sensores de la glucosa y en la síntesis del glucógeno. También se expresan en otros tejidos como el músculo (sensibilidad a la insulina y expresión del GLUT4) y los adipocitos (sensibilidad a la insulina, secreción de adiponectina o del TNF α).

—El receptor TGR5, con varios efectos metabólicos según el tejido en que se exprese: en el enterocito incrementa la

secreción de GLP1 y otras incretinas que posteriormente actuarán en la secreción de insulina, y frenando al glucagón en el hígado (producción de óxido nítrico) y en la mitocondria (regulando el gasto energético).

Bloqueando la absorción de los ácidos biliares (con resinas), se modula la activación de los receptores y las vías antes mencionados con el resultado de una mejoría del metabolismo de la glucosa. Por tanto, desde un punto de vista meramente clínico y normoglucemiante, probablemente las resinas de intercambio iónico actúan frenando la absorción de glucosa intestinal (como la acarbosa o la metformina) y mejoran la sensibilidad del receptor de la glucosa (como las incretinas o las glitazonas).

Estatinas

En el año 2001 se publicaron datos del estudio WOSCOPS que resultaron sorprendentes. La rama de sujetos que había sido tratada con pravastatina presentaba un menor riesgo de desarrollar DM2 que la tratada con placebo (RR del 30%)²¹. Estos datos parecían sugerir que las estatinas eran beneficiosas para el metabolismo de la glucosa, probablemente a través de reducir la insulinoresistencia.

Si embargo, los datos son absolutamente contrarios a los obtenidos por el estudio JUPITER²², donde la rosuvastatina se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM2 (RR del 26% a los 1,9 años).

En 2010, Sattar²³ publicó un interesante metaanálisis de 13 estudios y 91.149 participantes. Globalmente, el uso de estatinas aumenta un 9% el riesgo de desarrollar una DM, lo que supone un poco preocupante NNH de 225 a 4 años. En la tabla 2 se recogen los resultados obtenidos para las distintas estatinas así como sus respectivos *odds ratio* (OR). Se observa que los resultados sólo son significativos para la rosuvastatina.

Tabla 2 Metaanálisis de estudios con estatinas y riesgo de aparición de una DM2

Estatina	Pacientes	OR	IC del 95%
Total	91.140	1,09	1,02-1,17
Atorvastatina	7.773	1,14	0,89-1,46
Simvastatina	18.815	1,11	0,97-1,26
Rosuvastatina	24.714	1,18	1,04-1,33
Pravastatina	33.627	1,03	0,90-1,19
Lovastatina	6.211	0,98	0,70-1,38

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Otro metaanálisis más reciente aún²⁴ demuestra que este efecto es superior con las estatinas a dosis elevadas respecto a dosis moderadas (OR: 1,12; intervalo de confianza del 95% 1,04-1,22, con un NNH anual de 498).

La interpretación de estos datos no es fácil, es posible que el efecto se deba a las características de las muestras seleccionadas y, por tanto, deben ser valorados con cautela. En cualquier caso, el incremento del riesgo del 9% no parece excesivo y no anularía los beneficios cardiovasculares comprobados de las estatinas.

Fibratos

Hay muchos menos datos con el resto de familias farmacológicas hipolipemiantes. En concreto, en el tema de los fibratos, en 2004 salieron a la luz los resultados de una rama del estudio BIP (Bezafibrate Infarction Prevention)²⁵ con apenas 303 casos con glucemia basal alterada. Los tratados con bezafibrato presentaban un menor riesgo de progresión de las glucemias basales alteradas a DM2 (RR del 30%). Este efecto se atribuyó al papel que los fibratos pueden desarrollar sobre los receptores PPAR, con la consiguiente reducción de la resistencia periférica a la acción de la insulina.

Ezetimibe

Con ezetimibe hay un estudio en ratas, OLETF, donde la administración crónica de ezetimibe puede mejorar el control glucémico e incluso incrementar la masa celular beta-pancreática e incrementar los valores de GLP1²⁶. Pero no hay datos clínicos relevantes al respecto.

Conclusiones

Las personas con DM están expuestas a un riesgo más alto de presentar complicaciones que empeoran su calidad de vida. Este riesgo viene determinado por la coexistencia de varios factores de riesgo, como la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la dislipemia o el tabaquismo. Para conseguir minimizar el riesgo al que están sometidos estos pa-

cientes es necesario controlar todos los factores de riesgo. En ocasiones, determinadas familias farmacológicas tienen el beneficio adicional de tener efectos favorables sobre otros factores de riesgo. Es muy conocido el caso de la metformina, que además permite reducir el peso, bajar las cifras de presión arterial y mejorar el perfil lipídico. También son conocidas las ventajas de bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero son menos conocidos los efectos favorables de las resinas de intercambio iónico sobre el metabolismo de la glucosa.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. *Diabetes Care*. 1992;15:1141-52.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality in men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
4. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
5. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:671-9.
6. Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes. Implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S39-47.
7. Segel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PWF. Lipoproteins, apolipo-proteins and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham Offspring study. *Metabolism*. 1996;45:1267-72.
8. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2008;31:811-22.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:s11-61.
10. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:120-3.
11. Insull W Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J*. 2006;99:257-73.
12. Bays HE, Goldberg RB. The Forgotten Bile Acid Sequestrants: Is Now a Good Time to Remember? *Am J Ther*. 2007;14:567-80.
13. Bell DSH, O'Keefe JH. Rediscovering bile acid sequestrants. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11:1114-21.
14. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15:540-59.
15. Kobayashi M, Ikegami H, Fujisawa T, Nojima K, Kawabata Y, Noso S, et al. Prevention and treatment of obesity, insulin

- resistance, and diabetes by bile acid-binding resin. *Diabetes*. 2007;56:239-47.
16. Steals B, Handelsman Y, Fonseca V. Bile acid sequestrants for lipid and glucose control. *Curr Diab Rep*. 2010;10:70-7.
 17. Steals B. A review of bile acid sequestrants: potential mechanism(s) for glucose-lowering effects in type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate Medicine*. 2009;121 Suppl 1:25-30.
 18. Steals B, Fonseca V. Bile Acids and Metabolic Regulation. Mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:s237-45.
 19. Guzelian P, Boyer JL. Glucose reabsorption from bile: evidence for a biliohepatic circulation. *J Clin Invest*. 1974;53:526-35.
 20. Chiang JY, Kimmel R, Weinberger C, Stroup D. Farnesoid X receptor responds to bile acids and represses cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. *J Biol Chem*. 2000; 275:10918-24.
 21. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103:357-62.
 22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
 23. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen A, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
 24. Preiss D, Rao S, Welsh P, Murphy S, Ho J, DeMicco D, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. A Meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
 25. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Schwammenthal E, Adler Y, Goldenberg I, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109:2197-202.
 26. Yang SJ, Choi JM, Kim L, Kim BJ, Sohn JH, Kim WJ, et al. Chronic administration of ezetimibe increases active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control and pancreatic beta cell mass in a rat model of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407:153-7.
 27. Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med*. 1994;121:416-22.
 28. Yamakawa T, Takano T, Utsunomiya H, Kadonosono K, Okamura A. Effect of colestimide therapy for glycemic control in type 2 diabetes mellitus with hypercholesterolemia. *Endocr J*. 2007;54:53-8.
 29. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study GLOWS: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colessevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2007;29:74-83.
 30. Bays HE, Goldberg RB, Truitt K, et al. Addition of colessevelam HCl to patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on a metformin-based therapy improves glycemic control. Poster presentation AACE. 16th Annual Meeting and Clinical Congress; Seattle, WA; April 14, 2007.
 31. Goldberg RB, Truitt K. Colessevelam HCl improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus subjects managed with insulin therapy. Poster presentation. American Heart Association Annual Meeting; Chicago, IL; November 2006.
 32. Fonseca V, Rosenstock J, Wang A, Truitt K, Jones M. Colessevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy. *Diabetes Care*. 2008;31:1479-84.