

Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo

R. Cabezas Gelabert

Servicio de Medicina Interna. Hospital Sant Pau. Barcelona.

Introducción. Se ha sugerido un posible efecto sinérgico de la combinación de estatinas y ácido ursodesoxicólico (AUDC) en la reducción de la concentración plasmática de colesterol total y colesterol LDL.

Material y métodos. Ensayo clínico prospectivo aleatorizado que incluyó a 48 pacientes con hipercolesterolemia primaria o familiar que no respondieron al tratamiento con simvastatina o atorvastatina. A los pacientes se les asignó doblar la dosis de estatina o bien tratamiento combinado con simvastatina o atorvastatina y ácido ursodesoxicólico durante 4 meses. Se evaluaron las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos.

Resultados. La administración de simvastatina 20 mg/día + AUDC 300 mg/día, produjo una reducción significativamente mayor de los niveles plasmáticos de colesterol LDL comparado con el grupo de pacientes tratados con simvastatina, 40 mg/día ($118,8 \pm 8,6$ frente a $154,8 \pm 12,2$, respectivamente; $p = 0,0034$). Asimismo, la adición de atorvastatina 20 mg/día a AUDC 300 mg/día resultó más eficaz que atorvastatina 40 mg/día en monodosis para la reducción del colesterol LDL tras 4 meses de tratamiento ($94,6 \pm 6,1$ frente a $138,7 \pm 9,0$, respectivamente; $p = 0,0037$). No hubo efectos adversos significativos en ninguno de los grupos analizados.

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren la eficacia de la terapia combinada de estatinas a dosis bajas y AUDC en el tratamiento de hipercolesterolemia primaria o familiar que no responde inicialmente con dosis bajas de simvastatina o atorvastatina.

PALABRAS CLAVE: ácido ursodesoxicólico, estatinas, simvastatina, pravastatina, hipercolesterolemia.

Cabezas Gelabert R. Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo. *Rev Clin Esp* 2004;204(12):632-5.

Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial

Introduction. A possible synergistic effect of the combination treatment with statins and ursodeoxycholic acid (UDCA) for reduction of total cholesterol and LDL cholesterol plasma levels has been suggested.

Patients and methods. Random prospective clinical trial in 48 patients with primary or family hypercholesterolemia nonrespondent to simvastatin or atorvastatin treatment. The patients were assigned to a double statin dose group or to a group of combined treatment with simvastatin or atorvastatin and ursodeoxycholic acid for 4 months. Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides plasma levels were evaluated.

Results. The administration of simvastatin 20 mg/day + UDCA 300 mg/day yielded significantly greater reduction of LDL cholesterol plasma levels compared with the group of patients treated with simvastatin 40 mg/day ($118,8 \pm 8,6$ vs $154,8 \pm 12,2$, respectively; $p = 0,0034$). Moreover, addition of atorvastatin 20 mg/day to UDCA 300 mg/day was more effective than atorvastatin 40 mg/day in single-dose for LDL cholesterol reduction after 4 months of treatment ($94,6 \pm 6,1$ versus $138,7 \pm 9,0$, respectively; $p = 0,0037$). No significant adverse effects were observed in any of the analyzed groups.

Conclusions. Our results suggest the effectiveness of combination therapy with statins at low doses and UDCA in the treatment of patients with primary or family hypercholesterolemia initially nonrespondent to low doses of simvastatin or atorvastatin.

KEY WORDS: ursodeoxycholic acid, statins, simvastatin, pravastatin, hypercholesterolemia.

Introducción

La aterosclerosis constituye la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados¹. Diversos estudios epidemiológicos desde la publicación del estudio Framingham^{2,3} han demostrado una relación directa entre niveles plasmáticos de colesterol

Correspondencia: R. Cabezas Gelabert.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. San Antonio María Claret, 167.
08025 Barcelona.

Aceptado para su publicación el 29 de octubre de 2004.

total y riesgo de desarrollar enfermedad coronaria⁴⁻⁷. El depósito del colesterol ligado a lipoproteínas plasmáticas en la pared arterial representa la causa fundamental de la aterosclerosis, especialmente el transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁸, aunque también se ha implicado a las llamadas lipoproteínas residuales⁹. Por el contrario, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) transportan fuera de la placa aterosclerótica el colesterol previamente depositado¹⁰. En este sentido, se ha relacionado la reducción de niveles séricos de colesterol HDL con una mayor morbimortalidad de origen coronario¹¹.

El tratamiento con estatinas administradas tanto para prevención primaria como secundaria en pacientes con hipercolesterolemia puede reducir el riesgo de muerte de cualquier causa en un 30%, y la incidencia de enfermedad coronaria entre un 25%-60%^{12,13}. Además, el tratamiento con estatinas también reduce la necesidad de intervención coronaria en forma de angioplastia o cirugía de derivación coronaria, disminuye el riesgo de desarrollar ángor y reduce la incidencia y gravedad de accidente cerebral vascular¹⁴⁻¹⁶. Las estatinas constituyen en la actualidad los fármacos más empleados para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la HMG-CoA-reductasa que constituye la enzima limitante de la síntesis de colesterol¹⁷. La reducción de la concentración plasmática de colesterol LDL observada con la administración de estatinas se debe a dos mecanismos: a) aumento de la expresión de receptores de LDL¹⁸, y b) reducción de la liberación hepática de lipoproteínas a la circulación¹⁹. Las estatinas también reducen la concentración plasmática de triglicéridos, siendo la reducción directamente proporcional a sus niveles basales¹⁵. Otros efectos atribuidos a las estatinas incluyen la reducción de la viscosidad sanguínea y de los niveles séricos de fibrinógeno y proteína C reactiva, un efecto antiinflamatorio, la activación de la ON sintasa endotelial, el aumento de la tolerancia inmunológica postrasplante, así como la disminución de la captación del colesterol LDL por las células musculares lisas del endotelio²⁰. Frente a todos estos efectos beneficiosos, que en la mayoría de las estatinas son dependientes de dosis, diversos efectos adversos, entre los que destacan por su incidencia la hepatotoxicidad y la miopatía, obligan a suspender el tratamiento en algunas ocasiones²¹. En 2001 cerivastatina fue retirada del mercado tras la comunicación de varios casos de rabdomiólisis mortal relacionados con su administración²¹. Otros efectos adversos asociados al tratamiento con estatinas incluyen molestias gastrointestinales, exantema, trastornos del sueño, neuropatía y mayor incidencia de cataratas. Se ha descrito que la administración conjunta con fibratos aumenta el riesgo de miopatía y miositis. Además de las estatinas se han empleado otros fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia y otras dislipidemias, entre los que se incluyen las resinas de intercambio iónico, el ácido nicotínico, los fibratos y agentes que reducen las concentraciones de algunos lípidos como ácidos grasos omega-3, estrógenos, oxandrolona y otros esteroides²¹. En el trata-

miento de la hipercolesterolemia grave se ha utilizado la aféresis con sulfato de dextrano, que permite eliminar las lipoproteínas que contienen Apo-A²².

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) se ha utilizado ampliamente desde el inicio de la década de los ochenta para la disolución de los cálculos biliares de colesterol, desplazando al ácido quenodesoxicólico para dicho fin debido al requerimiento de dosis menores, a la ausencia de efectos adversos y a un efecto de acción más rápido^{23,24}. Posteriormente se describió que el AUDC reducía significativamente la concentración de colesterol en pacientes con cirrosis biliar primaria, relacionándose dicho efecto con la modificación del metabolismo del colesterol a nivel biliar y a la mejoría de parámetros bioquímicos de colestasis²⁵. Más tarde se demostró, tanto en modelos animales como en pacientes con litiasis biliar, que el AUDC, además de disminuir el índice de saturación de colesterol en la bilis y facilitar la disolución de los cálculos de colesterol, reducía de forma significativa la absorción intestinal de colesterol²⁶. Un estudio posterior llevado a cabo en la Clínica Mayo²⁷ en pacientes con cirrosis biliar primaria demostró que el AUDC reducía significativamente la concentración sérica de colesterol total tras dos años de tratamiento comparado con placebo, sin que se apreciaran cambios en los niveles séricos de colesterol HDL ni de triglicéridos. El efecto del AUDC sobre la concentración sérica de colesterol total en este estudio se correlacionó directamente con los cambios de las concentraciones séricas de bilirrubina e inversamente con los niveles iniciales de colesterol. En dicho estudio el efecto del AUDC fue atribuido a la reducción de la síntesis de colesterol y de su absorción intestinal, a un posible efecto inhibitorio sobre la HMG-CoA, al aumento de la conversión de colesterol en ácidos grasos y a un potencial efecto sobre los receptores de colesterol LDL. En un editorial que acompañaba a dicho artículo se apuntaba el posible papel del AUDC en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria²⁸. Algunos estudios preliminares han sugerido el posible papel del AUDC como tratamiento coadyuvante de la hipercolesterolemia primaria en pacientes tratados con dosis bajas de estatinas. Así, Cicognani et al estudiaron el efecto del AUDC en 12 pacientes con hipercolesterolemia primaria en un ensayo doble ciego controlado con placebo cruzado con un período previo de lavado sin tratamiento durante un mes, objetivando una reducción de la concentración sérica de colesterol²⁹. Nosotros confirmamos dichos resultados en un estudio que incluyó 10 pacientes con hipercolesterolemia primaria (observaciones no publicadas). Por otro lado, en un ensayo en el que se empleaba AUDC y pravastatina para la disolución de cálculos biliares de colesterol se apreció que la administración conjunta de pravastatina 20 mg/día y AUDC 600 mg/día reducía en mayor medida los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos que el tratamiento con pravastatina o AUDC en monoterapia³⁰. En dicho estudio los niveles de colesterol HDL no se modificaron significativamente por ninguno de los tratamientos administrados.

El objetivo del presente trabajo es determinar el efecto combinado de AUDC con estatinas en el trata-

miento de pacientes con hipercolesterolemia primaria o familiar que no responden inicialmente a la administración de dosis estándar de estatinas.

Métodos

Se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado comparativo que seleccionó a 48 pacientes con hipercolesterolemia primaria o familiar atendidos de forma consecutiva en consulta de Atención Primaria y que estaban siendo tratados con una estatina (atorvastatina o simvastatina, según criterio médico) con dosis 20 mg/día. Se solicitó consentimiento informado a los pacientes antes de su inclusión y el estudio fue aprobado por el comité local de ética. Fueron excluidos de este estudio los pacientes con hipertrigliceridemia familiar, disbetalipoproteinemia familiar y los pacientes con la variante hipertrigliceridémica de la hiperlipemia familiar combinada. Los pacientes que tras tres meses de tratamiento no alcanzaban los objetivos terapéuticos recomendados por las directrices recientemente publicadas sobre manejo de la hipercolesterolemia²¹ fueron asignados de forma aleatoria a recibir el doble de la dosis de la estatina con la que estaban siendo tratados o a añadir al tratamiento inicial de 300 mg/día de AUCD dividido en dos tomas diarias. De esta forma los pacientes fueron asignados a uno de los siguientes grupos de tratamiento: a) simvastatina 40 mg/día; b) simvastatina 20 mg/día + AUCD 150mg/12h; c) atorvastatina 40 mg/día, y d) atorvastatina 20 mg + AUCD 150mg/12h.

Las variables principales del estudio fueron las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos determinadas tras 2 y 4 meses de tratamiento. Se evaluó también la incidencia de efectos adversos clínicos relacionados con el tratamiento administrado, así como la aparición de alteraciones de parámetros bioquímicos séricos entre los que se incluyeron creatinina, bioquímica hepática (GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina) y creatinfosfoquinasa (CK). Para el análisis estadístico de las variables objeto de estudio se emplearon las pruebas de la t de Student, la U de Mann-Whitney y la de Wilcoxon según los casos. En todos los casos se consideró el nivel de significación por debajo del 5% ($p < 0,05$).

Resultados

En este estudio se incluyeron un total de 28 varones y 20 mujeres con una edad media de $56 \pm 7,2$ y $60 \pm 5,6$ años, respectivamente. Entre los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes incluidos destacan tabaquismo (62,5%), diabetes (25%), hipertensión arterial (66%) obesidad (68%) y antecedentes familiares de patología cardiovascular en el 48% de los casos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a niveles basales de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y cociente colesterol total/colecosterol HDL entre los pacientes que recibían simvastatina o atorvastatina en monoterapia. Los pacientes del grupo de atorvastatina 40 mg/día en monoterapia presentaron al final del período de estudio una reducción media de la concentración sérica de colesterol total de $45,36 \pm 6,2$ mg/dl ($p = 0,026$), una disminución de $32,3 \pm 3,6$ mg/dl de la de colesterol LDL ($p = 0,005$), una reducción de los triglicéridos de $20 \pm 2,8$ mg/dl ($p = 0,05$), así como una media de $1,79 \pm 0,32$ en el cociente colesterol total/colecosterol HDL ($p = 0,015$). En el grupo de pa-

cientes asignados a recibir 40 mg/día de simvastatina se observó una disminución del valor medio de colesterol total de $44,12 \pm 5,3$ mg/dl ($p = 0,025$) al final del período de estudio. No se encontraron diferencias significativas en las variables estudiadas entre los grupos de simvastatina 40 mg/día y atorvastatina 40 mg/día tras 4 meses de tratamiento.

Con respecto al tratamiento combinado nuestros datos revelan que con la administración conjunta de atorvastatina 20 mg/día y AUCD 300 mg/día se produce durante el período de estudio una disminución del colesterol total medio de $62,37 \pm 7,2$ mg/dl ($p = 0,001$), del colesterol LDL medio de $36,35 \pm 4,8$ mg/dl ($p = 0,001$), de la concentración media de triglicéridos de $23,06 \pm 2,4$ mg/dl ($p = 0,002$) y de la media del cociente colesterol total/colecosterol HDL de $2,82 \pm 0,6$ ($p = 0,001$). Además se objetivó en este grupo un aumento del valor medio del colesterol HDL de $13,21 \pm 1,2$ mg/dl ($p = 0,012$). Con la asociación de simvastatina 20 mg/día y AUCD 300 mg/día se objetivó un descenso de la concentración media de colesterol total plasmático de $32,85 \pm 3,8$ mg/dl ($p = 0,042$) respecto a los valores basales.

Al establecer la comparación entre el efecto de añadir AUCD a dosis bajas de estatinas o el de doblar la dosis de estas últimas en monoterapia, nuestros resultados muestran que la administración de simvastatina (20 mg/día + AUCD 300 mg/día) produjo una reducción significativamente mayor de los niveles plasmáticos de colesterol LDL en relación a los resultados obtenidos en el grupo de pacientes tratados con simvastatina (40 mg/día [$118,8 \pm 8,6$ frente a $154,8 \pm 12,2$, respectivamente; $p = 0,0034$]). Asimismo, la adición de atorvastatina (20 mg/día a AUCD 300 mg/día) resultó más eficaz que atorvastatina (40 mg/día) en monodosis en cuanto a la reducción del colesterol LDL tras 4 meses de tratamiento ($94,6 \pm 6,1$ frente a $138,7 \pm 9,0$, respectivamente; $p = 0,0037$). Cuando se compararon los dos grupos de terapia combinada estatina y AUCD se observó que los pacientes tratados con atorvastatina (20 mg/día + AUCD 300 mg/día) presentaron al final del estudio una reducción media de la concentración de colesterol total plasmático de $28,5 \pm 2,1$ mg/dl ($p = 0,003$) y de la de colesterol LDL de $32 \pm 4,1$ mg/dl ($p = 0,081$) comparada con la objetivada en pacientes tratados con simvastatina de 20 mg/día y AUCD 300 mg/día.

En relación con los efectos adversos cabe señalar la ausencia de signos o síntomas clínicos significativos en ninguno de los grupos estudiados. Tampoco se observaron alteraciones analíticas que indicaran hepatopatía, miopatía o alteración de la función renal.

Discusión

Los resultados de nuestro trabajo sugieren la eficacia de la terapia combinada de estatinas a dosis bajas y AUCD en el tratamiento de hipercolesterolemia primaria o familiar que no responden inicialmente al tratamiento con dosis bajas de simvastatina o atorvastatina. Además, la eficacia de esta combinación parece

ser superior al efecto conseguido doblando la dosis de estatinas.

Estudios previos habían evaluado la adición de estatinas a AUCD para la disolución de cálculos biliares de colesterol con resultados controvertidos. Los datos de estudios iniciales sobre el tratamiento combinado con AUCD y lovastatina³¹ no mostraron reducción de los niveles de colesterol. Sin embargo, en otro estudio se puso de manifiesto la eficacia de la combinación de pravastatina y AUCD en la reducción de los niveles séricos de colesterol total y colesterol LDL³⁰. Nuestros datos empleando simvastatina y atorvastatina muestran una mayor eficacia de atorvastatina sobre simvastatina, que parece sugerir que no se trata de un efecto de clase y que los resultados no son extrapolables entre las distintas estatinas existentes. Así, resulta interesante el hecho de que entre las dos estatinas empleadas en nuestro estudio en terapia combinada, atorvastatina añadida a AUCD resultó más eficaz que simvastatina en cuanto a la reducción de los niveles de colesterol y que sólo con esta última combinación la media de la concentración de colesterol LDL se situó en los niveles recomendados por el NCEP III²¹. Además, sólo en el grupo de pacientes asignado a recibir atorvastatina y AUCD se objetivó un aumento significativo de los niveles séricos de colesterol HDL. Asimismo, es de resaltar la ausencia de efectos clínicos y analíticos adversos significativos en el grupo de pacientes a los que se administró estatinas combinado con AUCD.

Es preciso señalar que las conclusiones de este estudio deben considerarse preliminares dado el limitado número de pacientes incluidos en el mismo y el relativo corto período de seguimiento. La eficacia de la combinación analizada hace especialmente interesante su empleo en el tratamiento de pacientes que además de hipercolesterolemia primaria o familiar presentan de forma concomitante litiasis biliar con cálculos de colesterol. A la vista de los resultados de nuestro estudio parece necesario el diseño de ensayos clínicos que incluyan un mayor número de pacientes y permitan confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento combinado con estatinas y AUCD para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJL, López AD. The global burden of disease. Cambridge: MA, Harvard School of Public Health, 1996.
- Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991;115:687-93.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-7.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
- Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1990;81:694-6.
- Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A31-5.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82.
- Broyles FE, Walden CE, Hunninghake DB, Hill-Williams D, Knopp RH. Effect of fluvastatin on intermediate density lipoprotein (remnants) and other lipoprotein levels in hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1995;76:129A-35.
- Arad Y, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Effects of lovastatin therapy on very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in subjects with combined hyperlipidemia: evidence for reduced assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins. *Metabolism* 1992;41:487-93.
- Yildirim A, Muderrisoglu H. Non-lipid effects of statins: emerging new indications. *Curr Vasc Pharmacol* 2004;2:309-18.
- 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;106:3143-421.
- Homma Y, Mikami Y, Tamachi H, Nakaya N, Nakamura H, Araki G, et al. Comparison of selectivity of LDL removal by double filtration and dextran sulfate cellulose column plasmapheresis. *Atherosclerosis* 1986;60:23-7.
- Fromm H. Gallstone dissolution therapy: current status and future prospects. *Gastroenterology* 1986;91:1560-7.
- Erlinger S, Go AL, Husson JM, Fevery J. Franco-Belgian cooperative study of ursodeoxycholic acid in the medical dissolution of gallstones: a double-blind, randomized, dose-response study, and comparison with chenodeoxycholic acid. *Hepatology* 1984;4:308-14.
- Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987;8537:834-6.
- Stielh A, Raedch R, Roudolph G. Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids. *Gastroenterology* 1990;98:424-8.
- Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1994;69:923-9.
- Palumbo PJ. Ursodeoxycholic acid: from dissolution of gallstones to lipid-lowering agent. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1018.
- Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate A M, Talarico R, Zamboni L, Sama C. Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Drug Invest* 1999;4:263-9.
- Okamoto S, Nakamo K, Kosahara K, Kishinaka M, Oda H, Ichimiya H, et al. Effects of pravastatin and ursodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism in patients with cholesterol gallstones. *J Gastroenterol* 1994;29:47-55.
- Logan GM, Duane WC. Lovastatin added to ursodeoxycholic acid further reduces biliary cholesterol saturation. *Gastroenterology* 1990;98:1572-6.