

RESEÑA ANALÍTICA

Manejo de la dislipidemia diabética

Julio C. Fernández Travieso

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Palabras clave: dislipidemia, diabetes, diagnóstico y tratamiento.

Recibido: 20 de febrero de 2007. Aceptado: 8 de mayo de 2007.

Palabras clave: dislipidemia, diabetes, diagnóstico y tratamiento.

Key words: dyslipidaemia, diabetes, diagnostic and treatment.

RESUMEN. La aterosclerosis y sus complicaciones constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus. Evidencias epidemiológicas muestran una fuerte relación entre las concentraciones de lipoproteínas alteradas y el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos. El objetivo del presente trabajo fue discutir la prevalencia de los trastornos lipídicos en pacientes diabéticos. Se aborda el papel de la resistencia a la insulina como factor etiológico unificante para el conjunto de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos, así como se describen las anomalías de los lípidos y lipoproteínas en pacientes diabéticos, caracterizadas por elevadas concentraciones de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad, así como por disminución de lipoproteínas de alta densidad y se proporciona una visión global de la aterogénesis en la diabetes. Se abordan las recomendaciones para la evaluación de las dislipidemias y las guías terapéuticas no farmacológicas en los diabéticos propuestas por la Asociación Americana de Diabetes y los Paneles de Expertos, así como las evidencias del impacto clínico del tratamiento hipolipemiante en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Se analiza la terapia farmacológica actual para el tratamiento de la dislipidemia en los pacientes diabéticos en quienes la dieta, el ejercicio físico, el control glucémico y el estilo de vida saludable han sido insuficientes para controlar la dislipidemia.

ABSTRACT. The atherosclerosis and its complications constitute an important cause of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. Epidemiological evidences support an strong relationship between elevated concentrations of lipoproteins and the risk of cardiovascular disease in diabetic patients. The objective of the present review was to discuss the prevalence of the insulin resistance as risk factor of cardiovascular disease in the diabetic patients. The abnormalities of lipid and lipoproteins in diabetic patients, characterized by high concentrations of triglycerides and low-density lipoproteins, but low levels of high-density lipoproteins are also described, providing a global vision of the atherogenesis in those patients. The recommendations for evaluation of dyslipidaemia and non pharmacological therapeutic guide in diabetic patients propoused for the American Diabetes Association and the Experts Panel, as well as the evidences of clinic impact of the lipid lowering treatment in the reductions the risk of cardiovascular disease in those patients are discussed. The actual pharmacological therapy for the treatment of dyslipidaemia in the diabetic patients on which the diet, physical exercise, glicemic control, and the a healthy life style had not been sufficient to control the dyslipidaemia, is also analyzed.

INTRODUCCION

La enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones constituye la causa fundamental de muerte en los pacientes diabéticos, de modo tal que entre un 75 y un 85 % de los adultos con diabetes mellitus (DM) mueren de enfermedades de etiología aterosclerótica.¹ La frecuencia de asociación a otros factores de riesgo es un patrón inherente al elevado riesgo aterosclerótico y en particular, cardiovascular; de esta población, si bien, el incremento del riesgo se encuentra grandemente influido por la condición de la propia diabetes como factor de riesgo independiente.^{1,2}

La DM es una enfermedad de amplia incidencia en la población mundial. Se prevé una prevalencia de trescientos millones de diabéticos para el año 2025.³ Agrupa a un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia producida por falta de secreción de insulina, ausencia de acción de la insulina o ambos mecanismos. Cuando la hiperglicemia es importante, se produce la aparición del síndrome hiperglicémico

caracterizado fundamentalmente por poliuria, polidipsia, pérdida de peso y tardíamente, por consecuencia de la hiperglicemia crónica, la disfunción y lesión en diversos órganos, especialmente, en ojos, riñones, nervios, corazón y vasos, complicaciones que producen una importante alteración del estado de bienestar y una disminución de la esperanza de vida.⁴

Las dos variantes clínicas fundamentales de esta enfermedad son la diabetes tipo 1 (antiguamente denominada insulino dependiente), la cual se origina fundamentalmente por la destrucción de las células β de los Islotes de Langerhans del páncreas debido a un proceso autoinmune y la diabetes tipo 2, anteriormente denominada insulino no dependiente, la cual se origina por una resistencia aumentada a la insulina y a un defecto en la secreción de esta hormona.⁴

La diabetes tipo 2 representa > 90 % de los casos de DM y frecuentemente, se asocia a otros factores de riesgo aterosclerótico. En esta forma de diabetes predomina

el sobrepeso y la obesidad, factores que contribuyen a incrementar la resistencia a la insulina. En esta variante, la hiperglicemia se desarrolla gradualmente, de modo tal que puede permanecer sin poderse diagnosticar durante varios años e incluso casos con hiperglicemia pueden mantenerse asintomáticos durante años.⁵

Otras variantes la constituyen la DM gestacional y la secundaria. La primera define a toda hiperglicemia que surge durante el embarazo, habitualmente durante el segundo trimestre, que suele desaparecer una vez finalizada la gestación y está relacionada con el efecto hiperglicemiante de las hormonas placentarias, mientras que la diabetes secundaria está asociada a otras enfermedades y síndromes: pancreática, hormonal, por fármacos o asociada a síndromes genéticos.⁶

El diagnóstico de la DM se establece a través de tres criterios: síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada) + glucosa plasmática $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) o glucosa plasmática ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) en situación de ayuno (8 h sin ingerir alimentos calóricos) ó $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) a las 2 h de la administración oral de 75 g de glucosa.⁶

Factores de riesgo aterogénicos en pacientes diabéticos

En los pacientes con DM pueden concurrir múltiples factores de riesgo, entre los que prevalecen la dislipidemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hiperglicemia, la hiperinsulinemia, la obesidad, la hipercoagulación y la historia familiar de enfermedad aterosclerótica, entre otros.⁷

La dislipidemia asociada a esta enfermedad representa un factor de riesgo y las anomalías más frecuentes del perfil lipídico de los diabéticos, particularmente en la diabetes tipo 2, la constituyen la elevación de las concentraciones de colesterol total y triglicéridos y baja concentración de HDL-C. La de las LDL-C, en cambio, puede o no encontrarse incrementada, si bien, lo que resulta distintivo es que las moléculas de las LDL de estos casos presentan modificaciones estructurales que las hacen más aterogénicas, dentro de las cuales se destacan la glicación y la peroxidación lipídica con la consecuente generación de LDL-oxidadas (LDL-o) y el predominio de LDL pequeñas y densas.⁸

Además, en la diabetes se presentan complicaciones neuropáticas y vasculares, y se describe una disminución de la actividad fibrinolítica y anticoagulante, así como un incremento en la actividad procoagulante y en la agregación plaquetaria. Elevadas concentraciones de fibrinógeno, factor reconocido de riesgo trombotico, han sido asociadas a esta enfermedad. Como consecuencia de esta situación, el riesgo coronario en los pacientes diabéticos se incrementa de dos a tres veces en el hombre y de tres a siete veces en la mujer, en comparación con los no diabéticos.^{9,10}

Lipoproteínas modificadas en la DM

Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas que se producen en la diabetes son de especial interés debido a la clara relación causal entre diabetes, dislipidemias y aterosclerosis.¹¹

Aunque la diabetes parece ser un factor independiente de riesgo cardiovascular, las anomalías en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas que acontecen en la población diabética también contribuyen al exceso de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis observada en ellos. En los últimos años, se ha propuesto que el aumento de la concentración de lipoproteínas de

baja densidad (LDL) observado en pacientes diabéticos, puede ser el responsable del incremento del riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes.¹²

Las LDL son modificadas por los procesos de glucosilación, oxidación, o ambos de forma conjunta. La glicación de proteínas y lipoproteínas consiste en la unión de la glucosa a grupos amino de la molécula proteica (sin la intervención de enzimas) dando lugar a cetoamidas. La elevación mantenida de la glucosa plasmática en la DM aumenta la posibilidad de presentar glucosilación no enzimática, con alteración estructural y funcional de las proteínas. Entre las proteínas modificadas se encuentra el colágeno y entre las lipoproteínas las LDL y también las HDL.¹³

Como consecuencia de la glicación proteica se tiende a favorecer el proceso de producción de ateromatosis, al provocar interferencia con la captación de LDL por los receptores clásicos; aumentar la captación de LDL por macrófagos; provocar predisposición de las LDL a la oxidación; disminuir el flujo de colesterol mediado por receptores de HDL; provocar agregación plaquetaria por aumento en la producción de tromboxano; aumentar la permeabilidad vascular; inhibir el óxido nítrico derivado del endotelio y de la vasodilatación, así como inducir la proliferación de células del músculo liso e inducir la producción de anticuerpos contra las LDL glucosiladas.¹⁴

Por otra parte, la oxidación de las lipoproteínas está aumentada en la DM, fundamentalmente por la hiperglicemia, aunque no puede descartarse la intervención de otros factores. La oxidación lipoproteica es un importante factor en la génesis de la aterosclerosis, ya que mientras las LDL mínimamente modificadas son captadas aún por los receptores clásicos en las células, las más modificadas los hacen por los receptores depuradores. Además, los productos de la oxidación inducen la producción de citocinas quimiotáxicas, factores de crecimiento y también pueden ocasionar destrucción celular.¹⁵

Otros factores aterogénicos en la DM

La prevalencia de hipertensión arterial muy frecuente en la población general, aumenta al doble en los diabéticos, siendo también mayor la de hipertensión sistólica. En la DM tipo 1 la hipertensión arterial está relacionada con la nefropatía, aún en su forma incipiente de microalbuminuria, en ausencia de la cual su frecuencia no parece ser superior que en la población general, mientras que en la DM tipo 2 se relaciona principalmente con el estado de resistencia a la insulina.^{16,17}

Por otra parte, ya se ha mencionado el efecto de la diabetes sobre la vasodilatación dependiente del endotelio, interviniendo en esta alteración los productos finales de la glucosilación y de la oxidación de las lipoproteínas. También se ha observado en diabéticos una disminución de la producción endotelial de prostaglandina I₂ (prosta-cicilina), lo que tiende a aumentar la adhesión plaquetaria y a incrementar la producción de endotelina que tiene efecto vasoconstrictor y estimulante de la división de células de músculo liso, así como una disminución en la producción de activador de plasminógeno.¹⁸

Una elevada concentración de glucosa aumenta la adhesión al endotelio vascular de los monocitos, células que, tras pasar a la íntima y convertirse en macrófagos, adquieren una importancia vital en la formación de la placa de ateroma.¹⁹

Además, en la DM ha sido descrito un número de modificaciones que pueden favorecer la formación de trombos o interferir en su lisis, como la elevación de los factores VII y VIII, disminución de proteína C y de la actividad biológica de la antitrombina III, aumento de la agrega-

ción plaquetaria, producción elevada de tromboxano A₂, disminución de la producción endotelial de activador de plasminógeno y elevación de la concentración plasmática de fibrinógeno, entre otras.²⁰

Independientemente del efecto del conjunto de componentes del síndrome plurimetabólico, la propia resistencia a la insulina podría tener también efecto aterogénico.²¹

Objetivos terapéuticos y niveles de intervención en la dislipidemia diabética

La aproximación al tratamiento de las dislipidemias en la diabetes ha de hacerse teniendo en cuenta que se recae en un paciente plurisintomático, que habitualmente presenta asociados otros factores de riesgo y que tiene ya un factor de riesgo independiente por el simple hecho de ser diabético.²²

Dentro de los objetivos de control tiene especial importancia el de los factores de riesgo cardiovascular, porque aproximadamente > 75 % de los diabéticos fallece como consecuencia de una enfermedad cardiovascular, en parte, debido a la propia diabetes, pero también, debido a su frecuente asociación a otros factores de riesgo tales como la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo y la obesidad. Esto es debido a que muchos de ellos comparten un mecanismo fisiopatológico común: resistencia a la insulina-hiperinsulinismo, señas de identidad del llamado síndrome metabólico.⁷

En cuanto a la hipertensión arterial, se requiere reducirla por debajo de 130/80 mmHg. En pacientes con presión sistólica de 130 a 139 mmHg o diastólica de 80 a 89 mmHg deben implantarse cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicios). Cuando la sistólica resulta ≥ 140 mmHg o la diastólica ≥ 90 mmHg debe aplicarse tratamiento farmacológico. El tratamiento inicial se puede realizar con diuréticos, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora angiotensina (IECA) o antagonistas del calcio. En pacientes con microalbuminuria, proteinuria o nefropatía son de elección los IECA, mientras que en pacientes con infarto reciente el uso de β -bloqueadores ha demostrado una reducción de la mortalidad.^{6,7,23}

También se debe indicar el tratamiento antiagregante en todos aquellos pacientes diabéticos con enfermedad macrovascular o con edades ≥ 40 años y algún otro factor de riesgo cardiovascular. Se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico (ASA) (75 a 325 mg/d) y en caso de alergia o intolerancia al ASA, pueden utilizarse 75 mg/d de clopidogrel.^{6,7,24}

Tabla 1. Objetivos de control en la diabetes mellitus.⁶

Indicadores a evaluar	Valores deseados
HbA _{1c}	< 7 %
Glicemia basal	< 130 mg/dL (7,2 mmol/L)
Glicemia posprandial	< 180 mg/dL (10 mmol/L)
Colesterol total	< 185 mg/dL (4,8 mmol/L)
LDL-C	< 100 mg/dL (2,6 mmol/L)
HDL-C	> 40 mg/dL (1,0 mmol/L)
Triglicéridos	< 150 mg/dL (1,5 mmol/L)
Presión arterial (mmHg)	130/80
Peso [IMC (kg/m ²)]	IMC < 27
Cintura (cm)	< 102 H, < 88 M
Consumo de tabaco	No

IMC Índice de masa corporal.

Además, todos los diabéticos deben ser advertidos del riesgo que supone para ellos el hábito de fumar y se les debe estimular a su abandono. En pacientes que fuman más de 15 cigarrillos/d pueden utilizarse sustitutos de nicotina (chicles o parches).^{6,7}

En cuanto a la obesidad, a todo paciente diabético con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal > 25) se le debe instaurar una dieta hipocalórica y estimular a la realización de ejercicios de manera regular. Pérdidas de peso modestas entre 5 y 10 % del peso corporal es un resultado eficaz.^{6,7}

Por otra parte, los objetivos del tratamiento de las alteraciones lipídicas en la DM han de centrarse en los aspectos siguientes:²⁵

- Reducir la morbimortalidad cardiovascular.
- Establecer correctamente el diagnóstico de dislipidemia.
- Alcanzar y mantener las concentraciones adecuadas de lípidos.
- No alterar el control glicémico.

Al igual que en la población no diabética, las concentraciones de colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos constituyen datos necesarios para orientar la actitud terapéutica. No obstante, es necesario hacer algunas precisiones en los diabéticos, ya que la determinación de las LDL-C no se realiza generalmente de forma directa, sino que se calcula a través de la fórmula de Friedewald, que tiene una relativa fiabilidad, sobre todo, en diabéticos tipo 2 debido al enriquecimiento en triglicéridos de las VLDL, por lo que se debe contar con una determinación directa de las LDL-C para iniciar el tratamiento farmacológico y por otra parte, teniendo en cuenta la elevada frecuencia con que el diabético tipo 2 presenta una baja concentración de las HDL-C y su asociación con la cardiopatía isquémica, debe ser este un indicador habitual en el estudio lipídico de este paciente.²⁶

Dada la elevada probabilidad de dislipidemia en el paciente diabético, es oportuno determinar la composición lipídica del plasma en los primeros exámenes de laboratorio. Si se excluye el diagnóstico de dislipidemia, en la DM tipo 2, se debe repetir las determinaciones una vez al año, como mínimo. Si, por el contrario, se confirma el diagnóstico, hay que llevar a cabo el diferencial con otras dislipidemias. En este sentido, entre las primarias se debe poner énfasis en el diagnóstico de disbetalipoproteínemia, que se asocia a diabetes y de la hiperlipemia familiar combinada que en muchas ocasiones, se expresa como hipertrigliceridemia exclusiva o predominante. Entre las secundarias, el hipotiroidismo es una afección relativamente frecuente en los diabéticos, por lo que debe determinarse la TSH en caso de hipercolesterolemia.²⁷

En los últimos años, se recomiendan los mismos objetivos de control y tratamiento para los pacientes diabéticos, al igual que para aquellos que han sufrido un evento vascular (prevención secundaria), sobre la base de estudios en los que se hacía evidente cómo el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular era similar al de pacientes no diabéticos que habían sufrido algún evento cardiovascular. Sin embargo, actualmente, existe la controversia sobre si los pacientes diabéticos deben considerarse de prevención primaria o secundaria.²⁸⁻³⁰ No obstante, se siguen manteniendo los mismos objetivos de control (Tabla 1), debido a que con tratamientos más agresivos se han obtenido mejores resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad en diabéticos.

Influencia del tratamiento de la diabetes mellitus sobre los lípidos plasmáticos

El manejo del paciente diabético en general y en particular, el de su dislipidemia, se enmarca en una política de elevado control de los factores de estilo de vida en el que el seguimiento de una dieta pobre en grasas y carbohidratos no complejos se hace obligatorio, así como ejercicios físicos sistemáticos y el control del peso corporal. Por otra parte, las metas de tratamiento en estos casos se llevan prácticamente a las condiciones de los pacientes en Prevención Secundaria, teniendo en cuenta el elevado riesgo que ellos presentan.^{6,31}

Un mal control metabólico de la diabetes tiende a inducir alteraciones lipídicas y lipoproteicas, que pueden desaparecer o mejorar con un tratamiento adecuado de la hiperglicemia. Por lo tanto, el manejo de la dislipidemia del diabético consiste en normalizar su concentración de glicemia, a través de la dieta y los ejercicios, como primeras medidas a adoptar, le preceden, la administración de hipoglicemiantes orales o insulina si fuera preciso.³²

La reducción del peso, el aumento de la actividad física y la disminución de la grasa de la dieta a menos del 30 % de calorías, con ingestión fundamental de grasa insaturada, son medidas de importancia capital para el control de la dislipidemia diabética. En caso de exceso de peso, su disminución mejora la sensibilidad a la insulina y el control glicémico, reduciendo la concentración de triglicéridos y a veces, las de colesterol total y LDL-C, con aumento de las HDL-C. Además, el incremento de los ejercicios físicos colabora en la pérdida de peso y en el descenso de triglicéridos y colesterol, induciendo un aumento del HDL-C.³³

Las recomendaciones para aumentar la actividad física de los diabéticos deben ser individualizadas, con valoración del estado cardiovascular y de la historia clínica personal. Los consejos dietéticos deben incluir las recomendaciones siguientes:^{6,24,31}

- Aporte calórico ajustado para el mantenimiento del peso adecuado.
- Hidratos de carbono (50 a 60 %) de la ingestión calórica total, optar por legumbres, frutas y verduras.
- Contenido de grasa inferior al 30 % de las calorías totales, ingestión de grasa saturada inferior al 10 %, ingestión de colesterol no superior a 250 mg/d.
- En caso de hipertensión, reducción del aporte dietético de sodio a menos de 2 400 mg/d.
- Limitación de la ingesta de alcohol, que aumenta la concentración de triglicéridos.
- Aporte adecuado de vitaminas, minerales y antioxidantes contenidos en los alimentos y nutraceuticos.

No es necesario establecer ninguna modificación especial en el tratamiento antidiabético de los pacientes con dislipidemia. El objetivo final es conseguir el mejor control metabólico posible de la diabetes, con cantidades adecuadas de Hb glucosilada (< 7 %), glucosa en ayunas < 7,2 mmol/L (130 mg/dL) y glucosa posprandial < 10 mmol/L (180 mg/dL), para lo cual y según el tipo de diabetes, se establecerá la pauta a seguir.^{6,31,34}

En el diabético tipo 1, dieta, ejercicio e insulina son desde el primer momento las medidas encaminadas a la corrección metabólica. Si se consigue normalizar el nivel glucémico (HbA_{1c} normal) y mantener un peso adecuado, no es infrecuente conseguir normalización de las concentraciones de lípidos plasmáticos, aunque pueden persistir alteraciones físico químicas de las partículas lipoproteicas.

En el diabético tipo 2, en el que es más frecuente la existencia de dislipidemias, se establece una jerarquía

terapéutica que comienza con la dieta adecuada y los ejercicios físicos, y posteriormente, los fármacos orales que en cada caso estén indicados para el control de la glicemia. Se insiste en la necesidad de tratar la insulino resistencia del diabético tipo 2, por lo se debe poner especial énfasis en la reducción de peso y los ejercicios físicos en definitiva, en el cambio de estilo de vida.

Actualmente, se dispone de cinco grupos de medicamentos antidiabéticos orales que poseen los mecanismos de acción siguientes:³⁵

- Estimulan la secreción de insulina: sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida, glicimepirida) y secretagogos de acción rápida (glinidas).
- Disminuyen la resistencia a la insulina: biguanidas (metformina) y glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona).
- Reducen o enlentecen la absorción de la glucosa: inhibidores de las α -glucosidasas (acarbose y miglitol).

Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina preformada en el páncreas, aumentan la secreción de insulina uniéndose a un receptor específico y la metabolización de la glucosa en músculo y en tejido adiposo, incrementando en este la lipogénesis. Son los fármacos de elección en pacientes sin sobrepeso y sus eventos adversos más frecuentes son el aumento de peso y las hipoglicemias.³⁶

Las biguanidas inhiben la neoglucogénesis hepática, mejoran la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, inhiben la producción de glucosa hepática y aumentan la sensibilidad de los tejidos a la insulina, colaborando a la reducción ponderal. Es el fármaco de elección en pacientes con sobrepeso u obesidad. No produce aumento de peso y es el único antidiabético oral que demostró una reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo. Su efecto adverso más frecuente es la diarrea, nunca produce hipoglicemia en monoterapia y sola o asociada a sulfonilureas, disminuye la concentración plasmática de colesterol total, LDL-C y triglicéridos, por lo que son considerados fármacos de primera línea en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2.³⁷

Las tiazolidinadionas (glitazonas): Existen dos en la actualidad (pioglitazona y rosiglitazona), la troglitazona fue retirada por producir toxicidad hepática grave. Aumentan la captación y el uso de glucosa en músculo y tejido graso, por lo que incrementan la sensibilidad de la insulina. Su efectividad es inferior a la de sulfonilureas y metformina, aumentan los efectos de la insulina en tejidos periféricos e hígado, mejoran el control glucémico y modifican favorablemente el perfil lipídico, con disminución de la concentración de los triglicéridos. Su principal indicación sería como combinación en pacientes obesos en los que fracasa la monoterapia con metformina o sulfonilurea. No producen hipoglicemias, sin embargo, producen retención de líquidos que puede dar lugar a anemia dilucional, descompensación, insuficiencia cardíaca o edemas. También suelen producir un aumento de peso. Las glitazonas tienen además aprobada por la FDA su uso asociado con insulina.³⁸

Los inhibidores de α -glucosidasas (acarbose y miglitol) actúan retardando la absorción de hidratos de carbono a nivel intestinal. Son útiles si existe hiperglicemia posprandial con glicemia basal no muy elevada, nunca producen hipoglicemia en monoterapia y cuando se utilizan en combinación con sulfonilureas, secretagogos o insulina pueden producir hipoglicemias, su evento adverso más frecuente es la flatulencia.³⁵

Por último, los secretagogos de acción rápida (glinidas): repaglinida y nateglinida, producen una liberación posprandial de insulina a través de un receptor diferente

al de las sulfonilureas, son ventajosos para el control de hiperglicemias posprandiales y tienen menor riesgo de hipoglicemias. La repaglinida es más potente que la nateglidina, pueden ser utilizadas en pacientes ancianos y con insuficiencia renal y sus eventos adversos más frecuentes son hipoglicemias y aumento de peso corporal.³⁵

En cuanto al uso de insulina en el diabético tipo 2 como terapia combinada, esta debe emplearse en aquellos pacientes en los cuales estén contraindicados fármacos orales, o en los que el control metabólico sea deficiente ($HbA_{1c} > 8\%$) a pesar del empleo de dosis óptimas de fármacos orales, cuando se produzca pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica, persistencia de síntomas cardinales o cetonuria, mujeres embarazadas o que estuviesen lactando y de forma transitoria en casos de descomposición hiperglucémica aguda, enfermedad febril intercurrente, tratamiento con corticoides, cirugía mayor, infarto agudo del miocardio o traumatismo grave.^{35,36}

La terapia con insulina puede comenzarse añadiendo una dosis intermedia nocturna o una lenta al tratamiento oral, que se iniciaría con $0,1$ a $0,2 \text{ UI} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Sin embargo, las dosis pueden aumentarse y ajustarse de acuerdo con los objetivos propuestos.^{35,36}

No obstante, aunque se consiga un control metabólico satisfactorio, en los pacientes diabéticos es frecuente la persistencia de dislipidemia, que en muchos casos hace necesario el empleo de medicamentos hipolipemiantes. La Asociación Americana de Diabetes (ADA), así como el Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III) recomiendan como objetivo primario para el paciente diabético con o sin enfermedad aterosclerótica, la reducción de las LDL-C $\leq 2,6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL), concentración de triglicéridos $< 1,7 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dL) y de HDL-C $> 1,2 \text{ mmol/L}$ (45 mg/dL).^{6,31,39}

Evidencias del impacto clínico de la terapia hipolipemiente en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en los diabéticos

Los grandes estudios de Prevención Coronaria Primaria y Secundaria desarrollados en la pasada década, que evaluaron los efectos a largo plazo de diferentes drogas hipolipemiantes sobre los eventos coronarios no fatales y sobre la mortalidad coronaria y total, demostraron el favorable impacto clínico de la reducción de las concentraciones de LDL-C y CT sobre la morbilidad y mortalidad coronaria e incluso, algunos demostraron el impacto sobre los eventos cerebrovasculares y la mortalidad total, no solo en pacientes no diabéticos sino también, en los diabéticos incluidos, a pesar de que en muchos de estos estudios los diabéticos hipertriglicéridémicos fueron excluidos por protocolo (Tabla 2).⁴⁰⁻⁴⁸

El 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) incorporó a 204 pacientes con diagnóstico clínico de diabetes al ingreso, sobre un total de 4 444 portadores de enfermedad coronaria con concentraciones de colesterol entre 213 y 309 mg/dL. En este subgrupo de pacientes, el tratamiento con simvastatina (20 a 40 mg/d) durante 5,4 años produjo una reducción significativa del 55 % de eventos coronarios, 36 % de la mortalidad cardiovascular y 43 % de la mortalidad total.⁴⁰

Por su parte, en el CARE (Cholesterol and Recurrent Events) se incluyeron 586 diabéticos con concentraciones de colesterol y triglicéridos de $< 240 \text{ mg/dL}$ y $< 350 \text{ mg/dL}$, respectivamente, seguidos por 5 años. El tratamiento con pravastatina 40 mg/d produjo una reducción del riesgo relativo del 25 % del evento combinado de muerte por enfermedad coronaria, infarto no fatal, cirugía de revascularización o angioplastia.⁴¹

En el LIPID (The Long-Term Intervention with Pravastatin In Ischaemic Disease) se incluyeron 782 diabéticos con concentraciones de colesterol entre 155 y 271 mg/dL y triglicéridos $< 445 \text{ mg/dL}$ en un seguimiento de 6,1 años. Hubo una reducción del 19 % del riesgo relativo de evento combinado de muerte por enfermedad coronaria o infarto no fatal.⁴²

El Heart Protection Study (HPS) incluyó 5 963 sujetos entre los 40 y 80 años diagnosticados como diabéticos y 13 573 sujetos con enfermedad arterial oclusiva, pero sin diagnóstico de diabetes, a quienes se le administró 40 mg/d de simvastatina durante cinco años. Este estudio mostró una tasa de acontecimientos vasculares menor tanto en el grupo de diabéticos como en el de no diabéticos comparado con el grupo placebo.⁴³

En el estudio ASPEN se incluyeron 2 410 diabéticos con concentraciones de LDL-C $< 160 \text{ mg/dL}$, los cuales recibieron tratamiento con atorvastatina. Del total de pacientes incluidos, el 21 % estaba en prevención secundaria. Hubo una reducción del 30 % de las LDL-C y del 14 % del evento combinado de muertes o eventos cardiovasculares.⁴⁵

También han sido desarrollados grandes estudios de intervención con fibratos como el Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) y el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial (FIELD).⁴⁶⁻⁴⁸

En el VA-HIT se incluyeron 627 diabéticos que tenían un episodio cardiovascular, concentraciones de LDL-C normales y de HDL-C bajas ($< 40 \text{ mg/dL}$), los cuales fueron tratados con gemfibrozil ($1 200 \text{ mg/d}$) durante cinco años. El tratamiento redujo los triglicéridos y aumentó las HDL-C, aparejado de una reducción del 24 % en la

Tabla 2. Resultados de los principales estudios con drogas hipolipemiantes en pacientes con diabetes.

Estudio	Reducción	Impacto clínico
		(%)
4S	36 (LDL-C)	↓ 55 (eventos); ↓ 43 (mortalidad total)
CARE	27 (LDL-C)	↓ 25 (eventos)
LIPID	26 (LDL-C)	↓ 19 (eventos)
HPS	29 (LDL-C)	↓ 26 (eventos)
ASPEN	30 (LDL-C)	↓ 26 (eventos)
VA-HIT	31 (triglicéridos)	↓ 24 (eventos)
DAIS	29 (triglicéridos)	↓ 40 (progresión de lesiones)

↓ Reducción.

incidencia de episodios cardiovasculares en los pacientes diabéticos y no diabéticos.⁴⁶

Por su parte, el DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), fue un estudio de regresión angiográfica que incluyó a 418 diabéticos tipo 2 con enfermedad coronaria tratados con fenofibrato y demostró que el tratamiento agresivo para normalizar los lípidos (en especial reducción de triglicéridos y aumento de HDL-C) reduce el riesgo de aterosclerosis, observándose en el grupo tratado con fenofibrato una reducción significativa de la progresión de lesiones de un 40 % y una reducción del 23 % de eventos clínicos fatales y no fatales.⁴⁷

No obstante estos resultados, se siguen realizando estudios y meta-análisis al no contarse con evidencias suficientes para poder clasificar a los pacientes diabéticos como pacientes de prevención secundaria, por lo que en estos, se debe indicar el tratamiento farmacológico en función de su riesgo cardiovascular.⁴⁹

Tratamiento farmacológico actual de la dislipidemia diabética

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), los fibratos, los ácidos grasos omega-3 y el policosanol constituyen alternativas farmacológicas para tratar la dislipidemia en el diabético. Las dosis de estos fármacos en los pacientes diabéticos son las usuales para la población en general y en los casos con dislipidemia mixta grave deben indicarse terapias combinadas aceptadas.^{6,8,26,31}

Las estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) constituyen un grupo de medicamentos que inhiben la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa, enzima clave para la síntesis endógena del colesterol, que secundariamente promueve la entrada de LDL-C del suero a los hepatocitos, provocando su disminución en sangre.⁵⁰ Son indicadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II y su perfil de eficacia se caracteriza por reducciones marcadas y sostenidas de la concentración de colesterol total y de las LDL-C, moderadas reducciones de triglicéridos y moderados incrementos de las HDL-C.⁵¹⁻⁵⁷

Numeros estudios de prevención han demostrado que las estatinas disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares,⁴⁰⁻⁴⁵ así como que reducen el colesterol total (10 a 15 %), las LDL-C (20 a 40 %), los triglicéridos (10 a 20 %) e incrementan las HDL-C (5 a 10 %) en enfermos con diabetes y los resultados en su conjunto avalan las recomendaciones de la ADA y el ATP III en relación con el uso de las estatinas como terapia de primera línea en enfermos con dislipidemia diabética.⁵³

El efecto del tratamiento con estatinas en la enfermedad coronaria y en mortalidad es directamente proporcional al grado de reducción en los lípidos. Un meta-análisis mostró que una reducción del 10 % en la concentración de colesterol total, reduce en un 15 % la mortalidad por enfermedad coronaria y en un 11 % la mortalidad global.⁵⁴ Existe un efecto benéfico adicional al actuar como agentes anti-inflamatorios en la placa aterosclerótica, disminuir las concentraciones de proteína C reactiva, inhibir la adhesión endotelial, la oxidación de las LDL-C y mejorar la función endotelial vascular debido a efectos pleiotrópicos que contribuyen a su efecto antiaterogénico global.⁵⁵⁻⁵⁷

En general, son medicamentos que pueden considerarse seguros y bien tolerados. No producen eventos adversos en el control glicémico. Sin embargo, deben atenderse las recomendaciones en cuanto al chequeo sistemático de la concentración de los indicadores de hepatotoxicidad (transaminasas) y de la creatinquinasa.

Se describen con frecuencia algunos efectos gastrointestinales. Se han reportado casos de rabdomiolisis con complicaciones renales provocadas por estatinas por sí solas o agravadas por combinación con fibrato, ácido nicotínico, ciclosporina y otros medicamentos que han conducido a la muerte de los pacientes.⁵⁸

El tratamiento debe comenzarse a dosis bajas e incrementarlas hasta obtener el control deseado. Su efecto es dosis dependiente, alcanza máximos de reducción en pocas semanas, manteniendo poca variación en el tiempo. En caso necesario de interrupción del tratamiento, no es recomendable hacerlo bruscamente para prevenir efecto de rebote, sino reducir paulatinamente la dosis, indicándola luego en días alternos y posteriormente, cada dos días e introduciendo otros medicamentos en los días en que no se administren estatinas hasta su suspensión total.⁵¹

Por su parte, los fibratos (bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato y gemfibrozil) son efectivos reductores de los triglicéridos, aumentan además, la concentración de las HDL-C y producen un moderado descenso de las LDL-C. Se indican principalmente en las hipertrigliceridemias aisladas, la hiperlipidemia mixta y, especialmente, la dislipidemia asociada al síndrome metabólico y la diabetes.⁵⁹

Constituyen también una familia de medicamentos derivados del ácido fibríco, cuyo mecanismo de acción abarca distintos puntos metabólicos, incluyendo la síntesis del colesterol posterior al mevalonato, efecto sobre la lipólisis y sobre la lipoproteína lipasa.^{60,61} Hoy se plantea además, una acción principal sobre los receptores activadores de la proliferación lisosomal (PPAR- α), receptor nuclear y de transcripción que regula la expresión de apolipoproteínas con efectos anti-inflamatorios adicionales.⁶²

Se les describen acciones múltiples sobre las lipoproteínas del suero, siendo capaces de disminuir las LDL-C (5 a 20 %) y VLDL-C (20 a 50 %), mientras que aumentan las HDL-C (10 a 20 %). La dosificación es diversa según la preparación farmacológica y su efecto más importante tiene lugar sobre los triglicéridos y las HDL-C.⁶³ Los resultados de estudios clínicos a largo plazo con su empleo han revelado reducciones significativas del riesgo relativo de enfermedad coronaria y progresión de lesiones angiográficas.^{46-48,64}

Entre los eventos adversos más notorios se encuentran los trastornos digestivos, incluyendo litiasis vesicular, disfunción hepática, rash, dispepsia, miopatía, sensibilidad a la warfarina, aumentos reversibles de transaminasas.^{59,63} El riesgo de miotoxicidad grave en tratamientos combinados con estatinas es mínimo, excepto en el caso del gemfibrozil. Los casos de miopatía más grave, asociada con rabdomiolisis y grados variables de fallo renal, han ocurrido en pacientes que recibían grandes dosis de estatinas + gemfibrozil, lo cual se ha observado raramente con la combinación estatina-fenofibrato.^{65,66}

Otra acción que cabe destacar de los fibratos es el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas de los anticoagulantes cumarínicos, que puede potenciar su efecto anticoagulante, lo que puede agravarse por el hecho de que los fibratos reducen el fibrinógeno plasmático.⁶⁷

Los ácidos grasos omega-3 se obtienen, entre otros, del salmón, la foca y otros animales de mares polares. La mayoría de los estudios se han efectuado con aceite de pescado, cuyos componentes fundamentales son los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) y la respuesta lipídica a ellos ha sido similar en pacientes diabéticos que en individuos no diabéticos.^{68,69}

Estudios clínicos aleatorizados y controlados demostraron que la ingesta promedio de 3 a 4 g/d de ácidos omega-3 reducen los triglicéridos (25 a 35 %) e incrementan las LDL-C (5 a 10 %), pero disminuyen su oxidación al tiempo que también aumentan las HDL-C (1 a 3 %).⁷⁰⁻⁷⁹

El mecanismo por el cual producen la reducción de los triglicéridos puede ser debido a una reducción endógena de triglicéridos (VLDL), a un catabolismo acelerado a través de la enzima lipoproteína lipasa (LPL), o a una combinación de ambos efectos. Por otra parte, la aceleración del aclaramiento de los triglicéridos por estimulación de las LPL estaría mediado por PPAR- α , como en el caso de los fibratos.⁷⁴

Para conseguir un efecto cardioprotector en prevención secundaria basta con dosis de 1 g/d de ácidos omega-3, en cambio para el tratamiento de la hipertrigliceridemia se necesitan dosis de 2 a 4 g/d, que solo pueden obtenerse a través de suplementos. La *American Heart Association* recomienda que estas dosis suprafisiológicas se tomen bajo supervisión médica por su potencial antitrombótico que podría conducir a problemas de sangrado en individuos susceptibles.^{75,76}

Un presunto evento adverso de las dosis elevadas de ácidos omega-3 que ha suscitado polémica es el aumento de las LDL-C (5 a 10 %), asociado al descenso de los triglicéridos. Sin embargo, esto no constituye una limitante ni motivo de preocupación, ya que existe una relación inversa entre la concentración sérica de triglicéridos y el tamaño de las LDL. Al reducir los triglicéridos, se generan LDL grandes y ricas en colesterol, menos aterogénicas que las LDL pequeñas y densas, por tanto, las VLDL se transforman más eficientemente en LDL de composición normal. Este fenómeno ha sido comprobado en estudios clínicos con omega-3 y también ha sido observado cuando los triglicéridos se reducen con la dieta y con el empleo de fibratos.^{77,78}

En algunos estudios clínicos con omega-3 en pacientes diabéticos, se observaron aumentos de la glicemia, un efecto adverso potencial que también fue muy discutido. Sin embargo, un meta-análisis de 26 estudios clínicos con omega-3 en pacientes diabéticos concluyó que dosis medias de 3 g/d aumentaban la glicemia, pero no tenían ningún efecto sobre la concentración de hemoglobina glicada, lo que indica que dosis elevadas de omega-3 no empeoran el control metabólico de la diabetes.⁷⁹

Su combinación con fibratos tiene efectos complementarios, por lo que esta asociación terapéutica es muy útil en el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave.^{80,81} El omega-3 posee un conjunto de efectos pleiotrópicos que contribuyen a su acción antiaterogénica favorable, tales como: efecto antiarrítmico, antiagregante plaquetario, anti-inflamatorio y mejoran la función endotelial.^{70,75} Por otro lado, se señalan como efectos indeseables malestar gastrointestinal y eructos y se recomienda tener cuidado al indicarlo a pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes o diátesis hemorrágica.

Por su parte, el policosanol es una mezcla de alcoholes alifáticos superiores extraídos de la cera de la caña de azúcar,^{82,83} capaz de promover la captación, entrada y metabolismo de las LDL-C del suero en los hepatocitos y modular la síntesis endógena de colesterol en un paso metabólico posterior al acetato, pero anterior a la síntesis de ácido mevalónico. Recientemente fue descrito que esta mezcla inhibe la actividad de la AMPKinasas.⁸⁴⁻⁸⁶

Es un medicamento de primera opción para los pacientes con hipercolesterolemia tipo II⁸⁷⁻¹⁰⁸ y en la dislipidemia asociada a la diabetes tipo 2.¹⁰⁹⁻¹¹³ Su perfil de eficacia a corto y largo término se ha caracterizado

por la reducción significativa y sostenida de las LDL-C y el colesterol total. Además, el tratamiento generalmente induce aumentos de las HDL-C y reduce significativamente los cocientes aterogénicos LDL-C/HDL-C y CT/HDL-C, considerados como importantes indicadores de riesgo coronario, mientras que sus efectos sobre los triglicéridos son modestos, los que resultan significativos en algunos estudios.

El tratamiento con policosanol revela que la dosis de 5 mg/d produce una reducción de las LDL-C entre un 13 y un 25 % aproximadamente, la de 10 mg/d entre un 20 y un 28 %, mientras que con la dosis de 20 mg/d se logran reducciones promedio de las LDL-C entre un 26 y un 30 % aproximadamente. El policosanol muestra una eficacia clínica persistente a largo plazo y no induce efectos de rebote.⁸⁷⁻¹⁰⁸

En los estudios realizados en pacientes con dislipidemia y diabetes tipo 2 el policosanol ha reducido las concentraciones séricas de LDL-C, CT y de ambos cocientes aterogénicos y en su mayoría ha aumentado las HDL-C. Al igual que en los no diabéticos, los efectos sobre los triglicéridos suelen ser modestos y en algunos casos significativos. También en esta población el policosanol es seguro y bien tolerado, debiendo subrayarse que no afecta el control glicémico, evaluado a través del análisis de sus efectos sobre las concentraciones de glucosa y la HbA_{1c}.¹⁰⁹⁻¹¹³

La comparación con diferentes estatinas, ha revelado una eficacia comparable respecto a los decrementos (%) de las LDL-C y el CT. Sin embargo, la ventaja más manifiesta del policosanol respecto a las estatinas comparadas consiste en los incrementos que induce sobre las HDL-C. Además, admite la terapia combinada con otros hipolipemiantes sin que se produzcan eventos adversos.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Tiene varios efectos pleiotrópicos que explican su acción antiaterogénica global, entre los principales, la inhibición de la agregación plaquetaria asociada a la reducción de las concentraciones séricas de tromboxano B₂ (metabolito estable del tromboxano A₂) e incremento de las concentraciones de PgF_{1 α} (un metabolito estable de la prostaciclina (Pgl₂)).^{112,117} Además previene la lipoperoxidación¹¹⁸ y produce un efecto protector del endotelio vascular, entre otros.¹⁰⁵

Posee un nivel de seguridad y tolerabilidad superior al de cualquier otro hipolipemiente, lo que ha sido probado en numerosos ensayos clínicos comparativos¹⁰⁰⁻¹⁰⁷ y confirmado en varios estudios de vigilancia farmacológica.¹¹⁹⁻¹²¹

Otro fármaco a considerar actualmente en el tratamiento de la hipercolesterolemia es el ezetimibe, el cual es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol al inhibir un tipo de receptores celulares del intestino delgado (duodeno) y bloquear la absorción del colesterol a nivel intestinal.¹²² Administrado solo, el ezetimibe reduce las LDL-C en un 18 %, mientras que en terapia combinada con estatinas reduce hasta un 25 % más que cuando se administran estatinas solamente.¹²³

Algunos fármacos hipolipemiantes, como el ácido nicotínico (niacina), son desaconsejables por los efectos negativos que tienen sobre el control metabólico de la diabetes. Es una vitamina hidrosoluble del grupo B que, en dosis farmacológicas de 1 a 5 g/d, produce un efecto vasodilatador junto con importantes efectos sobre el perfil lipídico derivados de la inhibición del transporte de ácidos grasos libres desde los tejidos periféricos al hígado, lo cual se traduce en una disminución de la producción y secreción hepática de VLDL. Su administración reduce las LDL-C y los triglicéridos y aumenta las HDL-C.¹²⁴⁻¹²⁷

Tiene una baja tolerabilidad, causando rechazo en alrededor del 60 % de los pacientes, debido al enrojecimiento facial, el prurito y los trastornos gastrointestinales,¹²⁸ así como potencia los antihipertensivos.¹²⁶ Los pacientes diabéticos que reciben ácido nicotínico deben ser cuidadosamente observados y de acuerdo con las recomendaciones de la ADA no debe ser usado en diabéticos en los que los niveles de glicemia no estén bien controlados (hemoglobina glicosilada > 7).^{8,128,129}

Por ultimo, las resinas de intercambio catiónico (colestiramina, colestipol) son productos de síntesis, no absorbibles cuyo mecanismo de acción consiste en el atrapamiento y evacuación de colesterol y sales biliares en el tracto intestinal.⁸ Son capaces de reducir las LDL-C y aumentar levemente las HDL-C, sin embargo, pueden causar hipertrigliceridemia, por lo tanto, los triglicéridos deben ser chequeados.^{124,130,131} Este tipo de fármacos no son de primera elección en el tratamiento del diabético dislipidémico, además presentan muchos efectos de intolerancia gastrointestinal (constipación, reflujo, dispepsia y otros).^{124,131}

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la prevalencia de la dislipidemia en la población diabética y su relación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular en estos pacientes, la política a seguir en estos casos es aplicar el conjunto de medidas orientadas por los paneles de expertos encaminadas a lograr un adecuado control de la glicemia, esto es, dieta acorde a sus requerimientos, actividad física y estilo de vida saludable y cuando todas estas medidas no logren los objetivos propuestos, aplicar la terapia farmacológica establecida para tratar la dislipidemia en los pacientes diabéticos, con vistas a disminuir los riesgos y mejorar su calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Khera A., McGuire D.K. Pharmacological agents in the treatment of diabetic dyslipidaemia. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **5**, 83, 2005.
2. Kirpichnikov D. and Sowers J.R. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends Endocrinol. Metab.*, **12**, 225, 2001.
3. King H., Aubert R.E. and Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, **21**, 1414, 1998.
4. Beckman J.A., Creager M.A. and Libby P. Diabetes and atherosclerosis: pathophysiology and management. *JAMA*, **287**, 2570, 2002.
5. Plutzky J., Viberti G. and Haffner S. Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: mechanistic links and therapeutic targets. *J. Diabetes Complications*, **16**, 401, 2002.
6. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care*, **28**, S1, 2005.
7. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parkin H.H. and Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl. J. Med.*, **348**, 383, 2003.
8. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, **27**, 68, 2004.
9. Haffner S.M. Diabetes, Hyperlipidemia and Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol.*, **83**, 17F, 1999.
10. Gray R.P.R. and Yudkin J.S. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes*, 2nd Edition; Edited by J.C. Pickup and G. Williams. Oxford: Blackwell Sciences Ltd., 1997.
11. Vergés B.L. Dyslipidaemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab.*, **25**, 32, 1999.
12. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J. Inherit. Metab. Dis.*, **26**, 267, 2003.
13. Havel R.J. and Kane J.P. Structure and metabolism of plasma lipoproteins. En: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. *The metabolic bases in inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1841, 1995.
14. Pinkney J.H., Stehouwer C.D. and Coppack S.W. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, **46**, S9, 1997.
15. Chisolm G.M., Irwin K.C. and Penn M.S. Lipoprotein oxidation and lipoprotein induced cell injury in diabetes. *Diabetes*, **41**, 61, 1992.
16. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertension*, **17**, 151, 1999.
17. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R. and Brancati F.L. for the atherosclerosis risk in communities study. Hypertension and antihypertensive therapy for type 2 diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, **342**, 905, 2000.
18. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.*, **340**, 115, 1999.
19. Steinberg D., Witztum J.L. Lipoproteins and atherogenesis: current concepts. *JAMA*, **264**, 3047, 1990.
20. Drouot L. Atherothrombosis in diabetes – its evolution and management. *Diabetes Obes. Metab.*, **1**, S37, 1999.
21. Haffner S.M. and Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am. J. Med.*, **103**, 152, 1997.
22. Alberti K.G. and Zimmet P.Z. Definition, diagnosis, and classifications of diabetes mellitus and its complications. Diagnosis and classification of diabetes mellitus report of a WHO consultation. *Diabet. Med.*, **15**, 539, 1998.
23. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*, **288**, 2981, 2002.
24. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S. and Menard J. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, **351**, 1755, 1998.
25. Betteridge D.J. Diabetic dyslipidaemia. *Eur. J. Clin. Invest.*, **29**, 12, 1999.
26. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Diseases (Second Edition). International Lipid Information Bureau, New York, 2000.
27. Ohkubo Y., Kishikawa H. and Araki E. Diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **28**, 103, 1995.
28. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K. and Laakso M. Type diabetes as a “coronary heart disease equivalent” an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*, **28**, 2901, 2005.
29. Evans J.M., Wang J. and Morris A.D. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*, **324**, 939, 2002.
30. Thavandiranathan P. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.*, **166**, 2307, 2006.
31. Third report of 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*, **106**, 3359, 2002.
32. Taskinen M.R. Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **109**, S180, 2001.
33. Kraus W., Houmard J., Duscha B., Knetzger K., Wharton M., McCartney, Bales C., Hnes S., Samsa G. and Slentz C. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New Engl. J. Med.*, **347**, 1483, 2002.
34. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*, **46**, 733, 2003.
35. Franch J., Godoy A. and Mata M. COMBO Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*, **20**, 77, 2004.

36. Turner R.C., Cull C.A. and Frighi V. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies. UK Prospective Diabetes Study Group. **JAMA**, **281**, 2005, 1999.
37. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes. **Lancet**, **352**, 854, 1998.
38. Cheng-Lai A. and Levine A. Rosiglitazone: An agent from the thiazolidinedione class for the treatment of type 2 diabetes. **Heart Dis.**, **2**, 326, 2000.
39. Cottrell D., Marshall B. and Falko J. Therapeutic approaches to dyslipidemia in diabetes mellitus and metabolic syndrome. **Curr. Opin. Cardiol.**, **18**, 301, 2003.
40. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J., Faergeman O. and Olsson A.G., Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Diabetes Care**, **20**, 614, 1997.
41. Golberg R.B., Mellies M.J., Sacks F.M., Moye L.A., Howard B.V., Davis B.R., Cole T.G., Pfeffer M.A. and Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial: the Care Investigators. **Circulation**, **98**, 2513, 1998.
42. The 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. **New Engl. J. Med.**, **339**, 1 349, 1998.
43. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P. and Peto R. 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**, **361**, 2005, 2003.
44. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J., Thomason M.J., Mackness M.I., Charton-Menys V. And Fuller J.H. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Disease Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. **Lancet**, **364**, 685, 2004.
45. Knopp R.H., D'Emden M., Smilde J.G., Pocock S.J. on behalf of the Aspen Study Group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, **29**, 1478, 2006.
46. Rubins H.B., Robin S.J. and Collins D. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). **Arch. Inet. Med**, **162**, 2597, 2002.
47. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), a randomized study. **Lancet**, **357**, 905, 2001.
48. The FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus: randomized controlled trial. **Lancet**, **366**, 1849, 2005.
49. Costa J., Borges M., David C. and Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients, meta-analysis of randomized controlled trials. **BMJ**, **332**, 1115, 2006.
50. Farnier M. and Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. **Am. J. Cardiol.**, **82**, 3J, 1998.
51. Adis International Limited. HMG-CoA reductase inhibitors: a first-line option. **Drugs Ther. Perspect. Rat. Drug Dis. Manag.**, **9**, 1, 1997.
52. Bullano M.F., Weitz D.A. and Yang G.W. Effect of rosuvastatin compared with others statins on lipid levels and national Cholesterol Education program goal attainment for low-density lipoprotein-cholesterol in a usual care setting. **Pharmacother.**, **26**, 469, 2006.
53. Ginsberg H. Efficacy and action mechanisms of statin in the treatment of diabetic dyslipidemia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, **15**, 13, 2005.
54. Gould A.L., Rossouw J.E. and Santanello N.C. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. **Circulation**, **97**, 946, 1998.
55. Treasure C.B., Klein J.L. and Weintraub W.S. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. **New Engl. J. Med.**, **332**, 481, 1995.
56. Corsini A., Raiteri M. and Soma M.R. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. **Am. J. Cardiol.**, **76**, 122, 1995.
57. Hussein O., Schlezinger S. and Rosenblat M. Reduced susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. **Atherosclerosis**, **128**, 11, 1997.
58. Law M. and Rudnick A.R. Statin safety: a systematic review. **Am. J. Cardiol.**, **97**, 52C, 2006.
59. Robins S.J. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: should statins or fibrates be first line of therapy? **Curr. Opin. Lipidol.**, **14**, 575, 2003.
60. Schoonjans K., Staels B. and Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression (Review). **J. Lipid. Res.**, **37**, 907, 1996.
61. Staels B., Vu-Dac N., Kosykh V.A., Saladin R., Fruchart J.C. and Dallongeville J. Fibrates down-regulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. **J. Clin. Invest.**, **95**, 705, 1995.
62. Staels B., Schoonjans K., Fruchart J.C. and Auwerx J. The effects of fibrates and thiazolidinediones on plasma triglyceride metabolism are mediated by distinct peroxisome proliferator activated receptors (PPARs). **Biochemistry**, **79**, 95, 1997.
63. Birjmohun R.S., Hutten B.A., Kastelein J.J.P. and Stroes E.S.G. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **45**, 185, 2005.
64. Steiner G. Fibrates and coronary risk reduction. **Atherosclerosis**, **182**, 199, 2005.
65. Corsini A., Bellosta S., Davidson M.H. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. **Am. J. Cardiol.**, **96** (Suppl. K), 44, 2005.
66. Jones P.H. and Davidson M.H. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. **Am. J. Cardiol.**, **95**, 120, 2005.
67. Maison P., Mennen L., Sapinho D., Balkau B., Sigalas J. and Chesnier M.C. DESIR Study Group. A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration. **Atherosclerosis**, **160**, 155, 2002.
68. Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B. and Nordoy A. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. **Am. J. Clin. Nutr.**, **66**, 649, 1997.
69. Park Y. and Harris W.S. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. **J. Lipid. Res.**, **44**, 455, 2003.
70. Harris W.S., Park Y. and Isley W.L. Cardiovascular disease and long chain omega-3 fatty acids. **Curr. Opin. Lipidol.**, **14**, 9, 2003.
71. Lee K.W. and Lip G.V. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. **QJM**, **96**, 465, 2003.
72. Hooper L., Thompson R., Harrison R., Summerbell C., Moore H. and Worthington H. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. **Cochrane Database Syst Rev**, 2004.
73. Jump D.B., Botolin D., Wang Y., Xu J., Christian B. and De-meure O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. **J. Nutr.**, **135**, 2503, 2005.

74. Ren B., Thelen A.P., Peters J.M., González F.J. and Jump D.B. Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha. **J. Biol. Chem.**, **272**, 2827, 1997.
75. Kris-Etherton P.M., Harris W.S. and Appel L.J. for the Nutrition Committee. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. **Circulation**, **106**, 2 747, 2002.
76. Schmidt E.B., Arnesen H., De Caterina R., Rasmussen L.H. and Kristensen S.D. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. **Thromb. Res.**, **115**, 163, 2005.
77. Kwiterovich P.O. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. **Am. J. Cardiol.**, **86** (Suppl.), L5, 2000.
78. Griffin B.A. The effect of n-3 fatty acids on low density lipoprotein subfractions. **Lipids**, **36** (Suppl.), S91, 2001.
79. Friedberg C.E., Janssen M.J., Heine R.J. and Grobbee D.E. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, **21**, 494, 1998.
80. Nordoy A., Hansen J.B., Brox J. and Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. **Nutr. Metab. Cardiovas. Dis.**, **11**, 7, 2001.
81. Durrington P.N., Bhatnagar D., Mackness M.I., Morgan J., Julier K. and Khan M.A. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. **Heart**, **85**, 544, 2001.
82. Laguna A., Magraner J., Hernández J., Carbajal D., Arruzabala M.L., Más R. and García M. (Laboratorios Dalmer). A mixture of higher primary aliphatic alcohols, its obtention from sugar cane wax and its pharmaceutical uses. Patent Cooperation Treaty EP 937/00007, 05/01/1993.
83. Más R. Policosanol. **Drug of the Future**, **25**, 569, 2000.
84. Menéndez R., Fernández I., Del Río A., González R.M., Fraga V., Amor A.M. Jiménez S. and Más R. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. **Biol. Res.**, **27**, 199, 1994.
85. Menéndez R., Amor A.M. Rodeiro I., González R.M. and Más R. Policosanol modulates HMGCoA reductase activity in cultured fibroblasts. **Arch. Med. Res.**, **32**, 8, 2001.
86. Singh D.K. Lil. and Porter T.D. Policosanol inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-kinase. **J. Pharmacol. Ther.**, **318**, 1020, 2006.
87. Canetti M., Morera M., Illnait J., Más R., Fernández L., Castaño G. and Fernández J.C. A two years study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hyperlipoproteinemia. **J. Clin. Pharmacol. Res.**, **XV**, 159, 1995.
88. Canetti M., Morera M.S., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of policosanol on primary hypercholesterolemia: A 3-year open follow-up. **Curr. Therap. Res.**, **58**, 868, 1997.
89. Castaño G., Más R., Fernández L., Illnait J., Hernández E., Fernández J.C., Gámez R., Gutiérrez C. and Álvarez E. A randomized, double-blind, placebo controlled study of the efficacy and tolerability of policosanol in adolescent with type II hypercholesterolemia. **Curr. Therap. Res.**, **63**, 286, 2002.
90. Castaño G., Canetti M., Morera M., Tula L., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Efficacy and tolerability of policosanol in elderly patients with type II hypercholesterolemia: A 12 months study. **Curr. Therap. Res.**, **56**, 819, 1995.
91. Mirkin A., Más R., Martinto M., Boccanera R., Robertis A., Poudes R., Fuster A., Lastreto E., Yañez M., Irico G., McCook B. and Farré A. Efficacy and tolerability of policosanol in hypercholesterolemic postmenopausal women. **Int. J. Clin. Pharmacol. Res.**, **XXI**, 31, 2001.
92. Zardoya R., Tula L., Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández J.C., Díaz E. and Fernández L. Effects of policosanol on hypercholesterolemic patients with disturbances on serum biochemical indicators of hepatic function. **Curr. Therap. Res.**, **57**, 568, 1996.
93. Castaño G., Más R., Fernández J.C., López L.E. and Fernández L. A long-term open study of the efficacy and tolerability of policosanol in patients with high global coronary risk. **Curr. Therap. Res.**, **60**, 379, 1998.
94. Más R., Castaño G., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C., Alemán C., Pontigas V. and Lescay M. Effect of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. **Clin. Pharmacol. Therap.**, **65**, 6, 1998.
95. Castaño G., Más R., Fernández J.C., Illnait J., Fernández L. and Álvarez E. Effects of policosanol in older patients with type II hypercholesterolemia and high coronary risk. **J. Gerontol. Med. Science**, **56**, M186, 2000.
96. Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C. and Gámez R. A long-term study of policosanol in the treatment of intermittent claudication. **Angiology**, **52**, 115, 2001.
97. Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C. and Álvarez E. Effects of policosanol in older hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. **Clin. Drug Invest.**, **21**, 485, 2001.
98. Ortega L., Sánchez J., Más R., Fernández L., Mendoza S., Gámez R., Fernández J.C., Illnait J. and Álvarez E. Effects of policosanol on patients with ischemic stroke: a pilot open study. **J. Med. Food**, **9**, 378, 2006.
99. Batista J., Stusser R., Penichet M. and Uguet E. Doppler-ultrasound pilot study of the effects of long-term policosanol therapy on carotid-vertebral atherosclerosis. **Curr. Therap. Res.**, **56**, 906, 1995.
100. Más R., Castaño G., Fernández L., Illnait J., Fernández J.C., Gámez R., Mendoza S. and Álvarez E. The effects of policosanol on morbidity and mortality in the elderly. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **39**, 429, 2002.
101. Soltero I., Fuenmayor I. and Colmenares J. Estudio comparativo doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol vs. bezafibrato en pacientes con hiperlipidemias tipo II. **Arch. Ven. Farm. Terap.**, **12**, 71, 1993.
102. Ortensi G., Gladstein J., Valli H. and Tesone P. A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. **Curr. Therap. Res.**, **58**, 390, 1997.
103. Benítez M., Romero C., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia. **Curr. Therap. Res.**, **58**, 859, 1997.
104. Pons P., Illnait J., Más R., Rodríguez M., Alemán C.L., Fernández J.C., Fernández L. and Martín M. A comparative study of policosanol versus probucol in patients with hypercholesterolemia. **Curr. Therap. Res.**, **58**, 26, 1997.
105. Castaño G., Más R., Arruzabala M.L., Noa M., Illnait J., Fernández J.C., Molina V. and Menéndez A. Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients. **Int. J. Clin. Pharmacol. Res.**, **XIX**, 105, 1999.
106. Alcocer L., Campos A., Más R. and Fernández L. A comparative study of policosanol vs. acipimox in patients with type II hypercholesterolemia. **Int. J. Tissue React.**, **XXI**, 57, 1999.
107. Fernández J.C., Más R., Castaño G., Menéndez R., Amor A.M., González R.M. and Álvarez E. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of policosanol versus fluvastatin in elderly hypercholesterolemic women. **Clin. Drugs Invest.**, **21**, 103, 2001.
108. Castaño G., Más R., Fernández J.C., Fernández L., Illnait J. and Mesa M. Comparative efficacy, safety and tolerability of policosanol versus statins in patients with type II hypercholesterolemia: emphasis on muscle function indicators. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **34**, 109, 2003.
109. Torres O., Agramonte A.J., Illnait J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. **Diabetes Care**, **18**, 393, 1995.
110. Crespo N., Álvarez R., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effect of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and hypercholesterolemia. **Curr. Therap. Res.**, **58**, 44, 1997.

111. Crespo N., Illnait J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. Comparative study of the efficacy and tolerability of policosanol and lovastatin in patients with hypercholesterolemia and non insulin dependent diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **19**, 117, 1999.
112. Castaño G., Fernández L., Más R., Illnait J., Mesa M. and Fernández J.C. Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation on patients with dyslipidemia and Type 2 diabetes mellitus. *Clin. Drug Invest.*, **23**, 639, 2003.
113. Más R., Castaño G., Fernández J., Gámez R., Illnait J., Fernández L., Mesa M., Alvarez E. and Mendoza S. Long-term effects of policosanol on older patients with diabetes. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **13**, S101, 2004.
114. Castaño G., Nodarse M., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Estudio comparativo de la eficacia y tolerabilidad del policosanol, la simvastatina y de su terapia combinada en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **29**, 9, 1998.
115. Castaño G., Más R., Tabares I., Víctor D., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Estudio comparativo del policosanol, gemfibrozil y la terapia combinada policosanol-gemfibrozil en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **29**, 17, 1998.
116. Marcello S., Gladstein J., Tesone P. and Más R. Effects of bezafibrate plus policosanol or placebo in patient with combined dyslipidemia: A pilot study. *Curr. Therap. Res.*, **61**, 346, 2000.
117. Arruzazabala M.L., Más R., Molina V. and Carbajal D. Effect of policosanol on platelet aggregation in type II hypercholesterolemic patients. *Int. J., Tiss., React.*, **XX**, 119, 1998.
118. Menéndez R., Más R., Amor A.M., Fernández J.C. and González R.M. Effects of policosanol on the susceptibility of low-density lipoprotein isolated from hypercholesterolemic patients at high coronary risk to *in vitro* copper-mediated lipid peroxidation: A randomized, double-blind pilot study. *Curr. Therap. Res.*, **61**, 609, 2000.
119. Fernández L., Más R., Illnait J. and Fernández J.C. Policosanol: Results of a postmarketing surveillance control on 27 879 cases. *Curr. Therap. Res.*, **59**, 717, 1998.
120. Más R., Rivas P., Izquierdo J.E., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C. and Ricardo Y. Pharmacoeconomic study of policosanol. *Curr. Therap. Res.*, **60**, 458, 1999.
121. Fernández S., Más R., Gámez R., Díaz A., Fernández J., Orta S.D., Illnait J., Castaño G., Mendoza S. and Álvarez E. A pharmacological surveillance of policosanol tolerability in the elderly. *Am. J. Ger. Pharmacother.*, **2**, 11, 2004.
122. Kosoglou T., Statkevich P. and Hohnson-Levonos A.O. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.*, **44**, 467, 2005.
123. Ballantyne C. Efficacy and safety of rosuvastatin plus ezetimibe in high risk patients: results from de EXPLORER safety study. *Atherosclerosis*, **4**, 105, 2006.
124. Witztum J.L. Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias In: Hardman J.G., Gilman A.G., Limbird L.E., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 875, 1996.
125. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch. Intern. Med.*, **164**, 697, 2004.
126. Birjmohun R.S., Hutten B.A., Kastelein J.J.P. and Stroes E.S.G. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **45**, 185, 2005.
127. Brown V.W., Howard W.J. and Flied L. Nicotinic acid and its derivatives. Drug treatment of hyperlipidemia. Editors by Brazil M. Rifkind, USA, 189, 1991.
128. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*, **89**, 1333, 1994.
129. Haffner S.M. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, **26**, 583, 2003.
130. American Hospital Formulary Service (AHFS). Drug Information. Published by authority of the American Society of Health-System Pharmacists, 2000.
131. Superko R.H., Greenland P. Manchester R.A., Andreades N.A., Schectman G., West N.H., Hunninghane D., Haskell W.L. and Probstfield J.L. Effectiveness of low-dose colestipol therapy in patients with moderate hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, **70**, 135, 1992.