

DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

DIABETIC DYSLIPIDEMIAS

DRA. ADA CUEVAS M., MSc (1), DR. RODRIGO ALONSO K, PhD (1)

(1) Departamento de Nutrición. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: acuevas@clinicalascondes.cl

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos y uno de los principales factores de riesgo son las dislipidemias. Estos pacientes presentan un patrón de alteraciones lipídicas caracterizadas por elevación moderada del colesterol LDL, con aumento de las partículas de LDL densas y pequeñas, incremento de triglicéridos y reducción del colesterol HDL (dislipidemia aterogénica).

Las diversas guías de manejo de dislipidemias coinciden en que la reducción del colesterol LDL, es el principal objetivo terapéutico en estos pacientes. Así entonces, las intervenciones terapéuticas deben considerar, además de las modificaciones del estilo de vida, el uso de estatinas como droga de primera elección. Diversos estudios han evidenciado la gran efectividad de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Sin embargo, en muchos casos es necesario el uso de otros fármacos asociados, principalmente ezetimibe y algunos fibratos con el fin de optimizar los niveles de lípidos plasmáticos y reducir el riesgo cardiovascular residual.

Palabras clave: Diabetes, dislipidemia, colesterol, estatinas, tratamiento.

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the main cause of morbi-mortality in diabetic patients and the dyslipidemias are one of the main risk factors. Diabetic patients exhibit different lipid abnormalities including increase of LDL cholesterol, with predominance of small dense LDL particles, increase of triglycerides and low HDL-cholesterol plasma levels.

Different lipid guidelines have established that LDL cholesterol is the primary therapeutic target for diabetic patients. Therefore, in addition to lifestyle modifications, statins are the first line drug in these patients, and several studies have shown the effectiveness of statins in reduction of cardiovascular events in these patients. Nevertheless, in several cases, it is necessary to associate additional drugs, including ezetimibe and/or fibrates in order to optimize the lipid levels and reduce the cardiovascular residual risk.

Key words: Diabetes, dyslipidemia, cholesterol, statins, treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) especialmente coronaria es la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes mellitus (DM). Hasta el 80% de los diabéticos fallecerá por esta razón (75% de enfermedad coronaria y 25% de enfermedad cerebrovascular o complicaciones vasculares periféricas), y en un porcentaje similar las complicaciones cardiovasculares suponen el motivo más común de hospitalización en estos pacientes. De forma global, según el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), el 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 presenta complicaciones cardiovasculares en el momento del diagnóstico (1). Los pacientes diabéticos tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de padecer Ictus (enfermedad cerebrovascular) y de morir de enfermedad coronaria que los sujetos no diabéticos (2, 3). Por otra parte, existe cierta evidencia de que el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos sin antecedentes

de cardiopatía isquémica es similar a la de los sujetos no diabéticos con antecedentes previos de infarto (4). La hiperglicemia no explica todo el riesgo CV en los diabéticos ya que un control glicémico intensivo no se asocia a una reducción importante en los episodios cardiovasculares o en la mortalidad (5).

ALTERACIONES LIPÍDICAS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El patrón lipídico característico de la diabetes tipo 2 consiste en un aumento de la concentración de triglicéridos, disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y aumento en el número de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (6) (Tabla 1). Las concentraciones de colesterol total y del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) no suelen estar aumentados. Los niveles de triglicéridos suelen tener una buena correlación con el control glicémico;

TABLA 1. ALTERACIONES LIPOPROTEICAS Y ENZIMÁTICAS EN LA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

Colesterol total	Normal o discretamente aumentado.
Triglicéridos	Aumentados.
Lipoproteínas de baja densidad	c-LDL normal o discretamente aumentado. Aumento de partículas pequeñas y densas.
Lipoproteínas de alta densidad	c-HDL bajo. Disminución del número de partículas. Aumento del contenido en triglicéridos.
Lipoproteínas ricas en triglicéridos	Aumento del número de partículas. Aumento del contenido en colesterol y triglicéridos. Aumento de lipemia postprandial.
Apolipoproteína B	Aumento de síntesis hepática. Aumento de concentración plasmática (>120mg/dL)
Apolipoproteína A1	Disminución de síntesis hepática. Aumento en eliminación renal. Disminución concentración plasmáticas.
Enzimas	Aumento actividad CETP. Aumento actividad Lipoprotein-lipasa endotelial

es decir, suelen disminuir con un adecuado control de la diabetes mellitus. Por otra parte, el predominio de partículas LDL pequeñas y densas (patrón B), se asocia con los niveles de triglicéridos, especialmente cuando estos están sobre los 150mg/dl (7). Estas alteraciones lipídicas también conocidas como dislipidemia aterogénica, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes en aquellos sujetos con factores de riesgo como la obesidad central y la resistencia a la insulina. En la dislipidemia diabética también se observa frecuentemente aumento en la concentración de la apolipoproteína B (ApoB) por sobre 120mg/dl, en el colesterol transportado por las partículas remanentes y por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y aumento en la actividad enzimática de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y de la lipoprotein-lipasa (6).

PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La hipertrigliceridemia es la dislipidemia más prevalente en la diabetes mellitus. En un estudio realizado en una población de 2.500 pacientes con diabetes tipo 2, cerca del 50% de los pacientes tuvo concentraciones de triglicéridos superiores a 150mg/dl y uno de cada cuatro los tenía por sobre 200mg/dl (7). Por otra parte, en el estudio Framingham la prevalencia de hipercolesterolemia (>Percentil [P] 90) en varones (9%) y mujeres (15%) con diabetes tipo 2 fue similar a la de la población no diabética y la prevalencia de hipertrigliceridemia por sobre el P₉₀ fue del 18%, más del doble de la hallada en la población sin diabetes (2).

La prevalencia de colesterol HDL bajo (<P₁₀) fue superior al 20% tanto en varones como en mujeres diabéticas, aproximadamente el doble que en los no diabéticos. Frecuencias similares se han descrito en el estudio UKPDS, con la única diferencia que el colesterol total y LDL fue más alto en las mujeres diabéticas comparadas con las no diabéticas (8).

PATOGENIA DE LA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

Los pacientes con diabetes tipo 2 suelen tener obesidad de predominio central concentrando el exceso de grasa a nivel abdominal y visceral. El aumento de la grasa abdominal se asocia con insulinoresistencia, hiperinsulinemia y dislipidemia aterogénica.

El mecanismo de la resistencia a la insulina inducida por la grasa visceral está mediado en parte por la liberación por parte del tejido adiposo de adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleukina 6 (IL-6) (6). Producto de la resistencia a la insulina, se produce

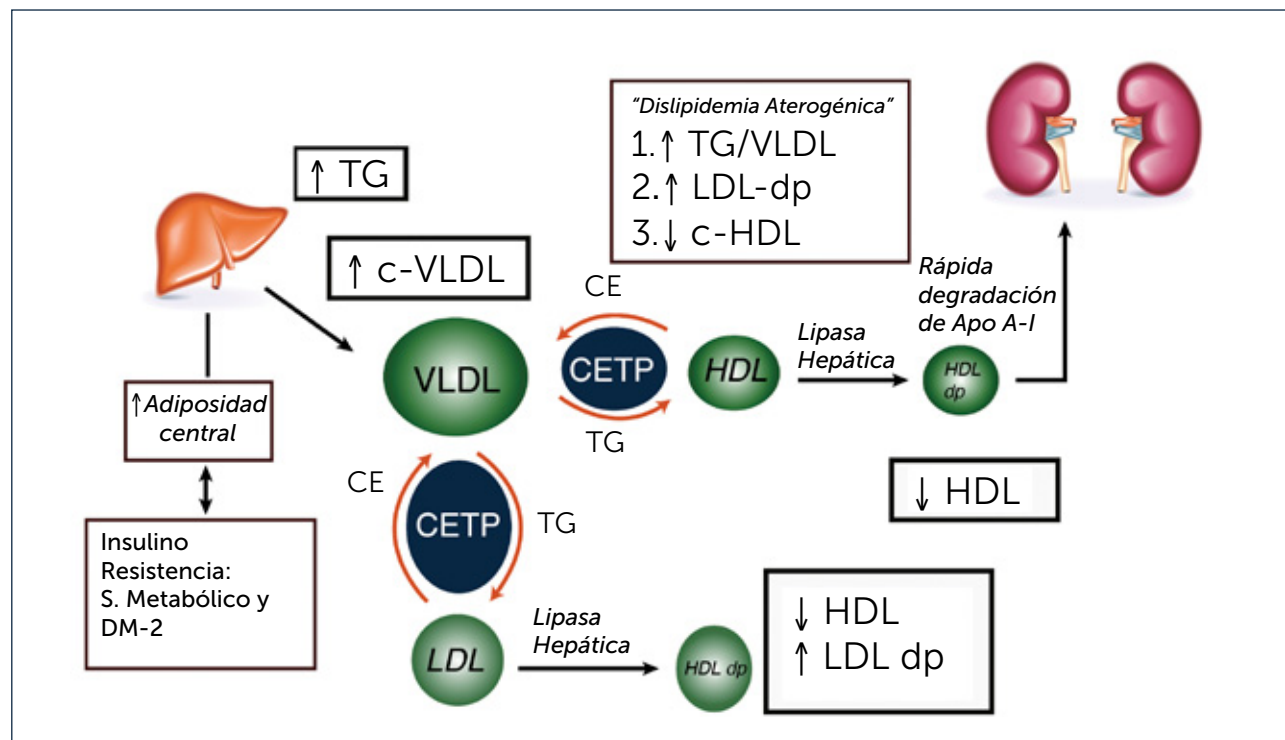
un aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los adipocitos los que inducen la síntesis hepática de triglicéridos y estimulan la producción de Apo B. De este modo, la resistencia a la insulina promueve una sobreproducción de partículas VLDL ricas en triglicéridos, hecho que explica la hipertrigliceridemia en la diabetes mellitus. Este aumento de VLDL ricas en triglicéridos aumenta la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP en sus siglas en inglés) (9, 10). La CETP es una glicoproteína producida por el hígado y que se encuentra en el plasma unida a las HDL. Esta proteína promueve el intercambio de ésteres de colesterol de las HDL a las lipoproteínas ricas en Apo B (VLDL y LDL) y de triglicéridos desde las VLDL a las HDL y LDL (11). De esta forma, en la diabetes, especialmente en presencia de hipertrigliceridemia, se produce un enriquecimiento en el contenido de triglicéridos de las partículas HDL, lo que va a afectar su catabolismo. Estas partículas de HDL ricas en triglicéridos son sustrato para la lipoprotein lipasa endotelial y para la lipasa hepática que hidrolizan sus triglicéridos, resultando en una partícula de HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol. Además, la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en las HDL induce la disociación

de la apolipoproteína AI (ApoAI) principal proteína de las HDL, favoreciendo su filtrado y catabolismo renal. Estos dos efectos explican las concentraciones bajas de c-HDL en los sujetos con diabetes e hipertrigliceridemia (Figura 1).

Otros mecanismos propuestos para explicar los niveles bajos de HDL en la diabetes son una disminución en la síntesis hepática de Apo AI por la resistencia a la insulina (12), inhibición de la expresión hepática de Apo AI en presencia de citocinas proinflamatorias, especialmente TNF- α que suele estar aumentada en los pacientes con diabetes tipo 2 (13), y por último un efecto directo a través de un mecanismo no conocido de la adiponectina sobre HDL que es independiente de la concentración plasmática de triglicéridos (14).

La sobreproducción hepática de VLDL y el enriquecimiento en triglicéridos de las mismas explica tanto el aumento en la concentración de Apo B como el de partículas LDL pequeñas y densas. El incremento de Apo B se debe al aumento de su síntesis hepática, y su elevación en plasma indica un aumento en el número total de partículas que la contienen (VLDL, IDL y LDL). Por otro lado, el enriquecimiento en triglicéridos

FIGURA 1. PATOGENIA DE LA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA



CETP = Colesterol ester transfer protein
CE= Colesterol-éster
TG=triglicéridos; VLDL= lipoproteínas de muy baja densidad
LDL= lipoproteínas de baja densidad; HDL lipoproteínas de alta densidad
dp= densas y pequeñas

se asocia con una mayor actividad de la lipoprotein-lipasa endotelial y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en triglicéridos, lo que induce al aumento en los remanentes de VLDL y de partículas LDL ricas en triglicéridos, que son sustrato de las lipasas, lo que favorece la presencia de partículas LDL pequeñas y densas (9, 10).

DISLIPIDEMIA DIABÉTICA Y ATEROESCLEROSIS

En el estudio UKPDS, tanto c-LDL como c-HDL fueron las variables que mostraron una mayor asociación independiente con la enfermedad cardíaca coronaria en la diabetes tipo 2 (15). En este punto hay que resaltar que el riesgo cardiovascular es muy dependiente de la concentración de LDL y HDL, pero rara vez la concentración de c-LDL está muy elevada en la diabetes.

Las partículas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas debido a que tienden a la hiperagregación, a diferentes modificaciones como la glicosilación o la oxidación que las hacen más susceptibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos subendoteliales, y por otra parte, tienen un catabolismo disminuido por su menor afinidad al receptor hepático de las LDL, lo que permite un mayor tiempo de residencia vascular y paso al espacio subendotelial (16). Algo semejante ocurre con las partículas HDL, que no solamente se encuentran disminuidas en número, sino que son partículas más pequeñas y densas, pobres en Apo A1 y con menor capacidad de captación periférica de colesterol y, por lo tanto, funcionalmente menos eficaces.

METAS DE LÍPIDOS EN PACIENTES DIABÉTICOS

Aún cuando los pacientes diabéticos frecuentemente presentan elevación de los niveles séricos de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL, el objetivo primario es la reducción del c-LDL.

Las guías del *American Heart Association* y *American College of Cardiology* (AHA/ACC) recomiendan que todo diabético tipo 1 o 2 entre la edad de 40 a 75 años y con niveles de c-LDL superiores a 70mg/dL debe recibir una estatina de moderada intensidad o alta intensidad, dependiendo del riesgo (17). De igual forma, las recientes guías de la *American Diabetes Association* (ADA) están en línea con estas guías no estableciendo metas de c-LDL y recomiendan el uso de estatinas en todo diabético mayor de 40 años o menor de 40 años con enfermedad CV o presencia de factores de riesgo (18).

Por otra parte, la *International Atherosclerosis Society* (IAS) (19) la Sociedad Europea de Cardiología (20) recomiendan metas

de col-LDL bajo 100mg/dl en diabéticos sin enfermedad cardiovascular. En diabéticos de alto riesgo cardiovascular (portadores de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo asociados), se debería lograr una meta de col-LDL de menos de 70mg/dL. El Consenso del Ministerio de Salud de nuestro país recomienda considerar a los pacientes diabéticos como de alto riesgo cardiovascular y establece como meta terapéutica lograr niveles plasmáticos de col-LDL de menos de 70mg/dL o al menos una reducción del 50% del nivel basal de col-LDL (21).

Por otra parte y considerando que los diabéticos con gran frecuencia presentan elevación de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL, se recomienda como objetivo terapéutico secundario el colesterol no-HDL (colesterol total menos c-HDL), que se ha visto tiene un muy buen poder predictivo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. De acuerdo a las guías de IAS y de la ADA, las metas de c-no HDL debería ser de menos de 100mg/dl y 130mg/dl para diabéticos con y sin factores de riesgo o enfermedad cardiovascular respectivamente (19, 20). En forma similar, la *National Lipid Association* (NLA) (22) recomienda una meta en c-LDL de menos de 70mg/dl y de c-no HDL de menos de 100mg/dl en diabéticos tipo 1 o 2 con ECV, dos o más factores de riesgo CV (edad >45 años para hombres, >55 años para mujeres; historia familiar de enfermedad coronaria prematura; tabaquismo; presión arterial >140/90mmHg; o c-HDL bajo <40mg/dl hombres, <50 mg/dl mujeres), o evidencia de daño terminal de órgano (retinopatía, relación albumina/creatinina en orina >30mg/g, o nefropatía crónica). En diabéticos sin alguna de estas condiciones la meta de c-LDL recomendada es de menos de 100mg/dl y de c-no HDL inferior a 130mg/dl.

En consecuencia, existen varias guías para el manejo de las dislipidemias en diabéticos, pero todas ellas establecen el uso de estatinas en la mayoría de los pacientes.

TRATAMIENTO

1. Cambios de estilo de vida

En pacientes diabéticos los cambios de estilo de vida son fundamentales en el control metabólico. En pacientes con sobrepeso u obesidad, una reducción moderada del peso corporal (5-10% del peso) se asocia a mejoría de la sensibilidad a la insulina, mejor control glicémico, reducción de los triglicéridos y aumento del c-HDL séricos (23, 24).

En cuanto a la composición de la dieta, para lograr reducir los niveles de c-LDL se recomienda una alimentación baja en grasas hidrogenadas y saturadas con aumento del consumo

de grasas insaturadas, principalmente monoinsaturadas y de omega 3 (19). También es importante el consumo diario de fibra y eventualmente de esteroides vegetales que reducen la absorción intestinal de colesterol. Dado que frecuentemente se observa aumento de triglicéridos y reducción de c-HDL, se debe restringir los carbohidratos refinados y el alcohol (19, 24).

Un patrón de alimentación que ha demostrado ser efectiva en la reducción de enfermedad CV es la dieta mediterránea. En el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), una intervención con este tipo de alimentación se asoció a una leve reducción de los niveles de triglicéridos y de c-LDL y aumento del c-HDL, con una reducción significativa de la incidencia de enfermedad cardiovascular. Aproximadamente el 50% de los individuos era diabético y el efecto beneficioso en estos pacientes fue comparable a los no diabéticos (25).

2. Farmacoterapia

Estatinas

Las estatinas constituyen el tratamiento de elección en el manejo de las dislipidemias, y esta recomendación también incluye a los pacientes diabéticos.

La ADA recomienda el uso de estatinas, independiente de los niveles de lípidos séricos en diabéticos con ECV o diabéticos mayores de 40 años con algún factor de riesgo. También se recomienda el uso de estatinas en diabéticos menores de 40 años con múltiples factores de riesgo CV o un nivel de c-LDL superior a 100mg/d (18). En forma similar las guías AHA/ACC recomiendan el uso de estatinas en cualquier diabético (tipo 1 y 2) entre 40 y 75 años con niveles de C-LDL superior a 70mg/dL (17).

Diferentes estudios de intervención en pacientes diabéticos con y sin enfermedad CV han demostrado su efectividad en reducción de eventos. Un meta-análisis que incluyó 14 estudios randomizados de intervención con estatinas en pacientes diabéticos, mostró la efectividad de las estatinas en reducción de eventos cardiovasculares (26).

No obstante, el uso de estatinas se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar diabetes (27, 28). El mecanismo de esta asociación aún no está claramente establecido, pero se han planteado algunas posibles hipótesis, incluyendo la activación de proteínas que inducen resistencia a la insulina (29) o cambios en el metabolismo del colesterol en la célula beta del páncreas (30).

A pesar de esto, los beneficios del uso de estatinas en pacientes diabéticos son muy superiores en comparación a

un bajo riesgo de aparición de diabetes o empeoramiento del control metabólico.

Las estatinas son en general seguras. Los efectos adversos más frecuentes son el estreñimiento, la dispepsia, las náuseas, la cefalea y el dolor gastrointestinal, que suelen ser transitorios y leves. En <1% de los casos se produce un aumento de más de 3 veces el valor normal de las transaminasas que es dependiente de la dosis y prácticamente similar para todas las estatinas. El efecto adverso más importante está relacionado con la afección muscular, que puede manifestarse como mialgia, miositis, miopatía y muy raramente como rabdomiolisis. Lo más frecuente es la mialgia sin elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK).

Inhibidores de la absorción del colesterol: Ezetimibe

El uso de Ezetimibe reduce los niveles de c-LDL en aproximadamente un 13-15% (31) y asociado al uso de estatinas se pueden lograr reducciones de los niveles de c-LDL en un 50-70% (32). El asociar ezetimibe a una dosis fija de estatina, es más efectiva en reducir niveles de c-LDL y c-no-HDL en comparación a duplicar la dosis de la misma estatina (33). Por otra parte el estudio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) demostró la efectividad de la terapia combinada de simvastatina con ezetimibe en la reducción de eventos CV en pacientes de alto riesgo, y este beneficio fue mayor en los diabéticos en comparación a los no diabéticos (34). Esto podría explicarse por el adicional efecto reductor de los triglicéridos del ezetimibe, o también algunos estudios han evidenciando una mayor expresión del transportador intestinal de colesterol NPC1L1 (*Niemann Pick C like 1*) en individuos diabéticos (35), lo cual podría sugerir un mayor beneficio hipolipemiante del ezetimibe en estos pacientes. Ezetimibe es bien tolerada y no se han comunicado efectos secundarios graves; los efectos secundarios más frecuentes son elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas, dolor muscular y síntomas gastrointestinales.

Fibratos

Los fibratos son los fármacos más efectivos para reducir los niveles de triglicéridos plasmáticos, y además incrementan los niveles de c-HDL (36). Es por esto que el uso de terapia combinada de estatinas con fibratos es una razonable opción terapéutica para el manejo de la dislipidemia en pacientes diabéticos. No obstante, el estudio ACCORD no demostró un beneficio en reducción de eventos CV al combinar fibratos con estatinas, en comparación a la monoterapia con estatinas (37). A pesar de esto, al analizar sólo el subgrupo de pacientes con triglicéridos en el tercil más alto y c-HDL en el tercil más bajo, si se observó un beneficio significativo en reducción de eventos cardiovasculares (37), por lo cual es posible

considerar la terapia combinada de fibratos con estatinas en algunos diabéticos, siempre teniendo precaución con el desarrollo de miopatía. En este sentido, solo se pueden usar el fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato y en ningún caso el gemfibrozilo en terapia combianda con estatinas (38).

En general, los fibratos se toleran bien y tienen pocos efectos secundarios, como molestias digestivas (5%), erupciones cutáneas (2%), cefalea, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas musculares como mialgias.

Niacina

Este fármaco aumenta los niveles de c-HDL y además reduce los niveles de c-LDL, triglicéridos y Lp(a) (39). Es por esto que se podría pensar como una buena alternativa terapéutica en diabéticos. Sin embargo, la niacina reduce la sensibilidad a la insulina y puede empeorar el control metabólico de pacientes diabéticos (40) y además en dos grandes estudios de intervención, la combinación de estatina con niacina no demostró un efecto beneficioso adicional en comparación a la monoterapia con estatinas (41, 42).

Las reacciones cutáneas (rubor o *flushing*), son el efecto secundario más frecuente de la niacina y es una de las principales causas de discontinuación del fármaco. Otros efectos secundarios de la niacina son la hiperuricemia, la hepatotoxicidad y un menor control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus.

Omega 3

Los ácidos grasos Omega 3 reducen los trigliceridos, pero tienen poco efecto sobre los niveles de c-LDL y c-HDL, además no se ha demostrado un efecto beneficioso en reducción de eventos CV en pacientes diabéticos (43, 44).

La administración de Omega 3 es en general segura; sin embargo, en aquellas personas que toman aspirina o algún otro antiagregante hay que vigilar una posible mayor propensión al sangrado por el efecto antitrombótico de este tipo de ácidos grasos.

CONCLUSIÓN

La ECV especialmente coronaria es la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes mellitus. Este mayor riesgo se explica en parte por el mal control metabólico de la diabetes y por la presencia de una dislipidemia caracterizada por niveles de triglicéridos aumentados, presencia de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas que son muy aterogénicas, y concentraciones bajas de c-HDL. El manejo del paciente con diabetes mellitus debe ser multifactorial. Las estatinas son el tratamiento de elección en estos pacientes ya que han demostrado beneficio en reducir el riesgo cardiovascular en esta población, además de ser seguras. Algunos pacientes se beneficiarán del tratamiento combinado con ezetimiba y en el caso de hipertrigliceridemia, con algunos fibratos (a excepción del gemfibrozilo).

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34:877-890.
2. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110:1100-1107.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk factor Intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;24:2545-2559.
6. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:150-159.
7. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl* 2002;3:47-51.
8. U.K. Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997;20:1683-7.
9. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-458.
10. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-1236.
11. Shah P. Inhibition of CETP as a novel therapeutic strategy

- for reducing the risk of atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2007;28:5-12.
12. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes* 2004;53:513-520.
13. Beers A, Haas MJ, Wong NC, Mooradian AD. Inhibition of apolipoprotein AI gene expression by tumor necrosis factor alpha: roles for MEK/ERK and JNK signaling. *Biochemistry* 2006;45:2408-2413.
14. Vergès B, Petit JM, Duvillard L, et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1364-1369.
15. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
16. Krauss RM, Siri PW. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 2004;88:897-909.
17. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (Suppl 2):S1-S45.
18. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl): S49-S57.
19. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), ESC Committee for Practice Guidelines 2008-2010 and 2010-2012 Committees. *Atherosclerosis* 2011 Jul;217 (Suppl 1):S1-44.
20. Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 561-565.
21. <http://www.redcronicas.cl/temas-de-salud/salud-cardiovascular-2/enfermedades-cardiovasculares/>
22. Jacobson T, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. *J Clin Lipidol* 2014. 8: 473-488.
23. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.
24. Wing RR, Lang W, Wadden TA et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1481-1486.
25. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet: *N Eng J Med* 2013; 368:1279-1290.
26. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
27. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
28. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:460-466.
29. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:98-107.
30. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126:1205-1213.
31. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265: 568-580.
32. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007;99:673-680.
33. Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, et al. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy. *J Cardiol* 2012; 60: 12-17.
34. Christopher P. Cannon, M.D., Michael A, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
35. Filippatos TD, Elisaf MS. Statin-Ezetimibe Combination Therapy In Diabetic Individuals. *Angiology*. 2015 pii: 0003319715598887. (Epub ahead of print).
36. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:145-156.
37. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010 362:1563-1574.
38. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3-18.
39. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of Niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; 162:1568-1576.
40. Poynten AM, Gan SK, Kriketos AD, et al. Nicotinic acid- induced

insulin resistance is related to increased circulating fatty acids and fat oxidation but not muscle lipid content. Metabolism 2003; 52: 699-704.

41. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-2267
42. Haynes R, Jiang L, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34: 1279-1291.
43. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 309-318.
44. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368: 1800-1808.