

BENEFICIAL EFFECTS OF ADDING EZETIMIBE TO MAXIMUM-DOSE STATINS ON SERUM LIPID CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Introduction: Clinical trials have shown that the addition of ezetimibe, a selective inhibitor of cholesterol absorption, to statins reduces low-density lipoprotein-cholesterol (cLDL) by an additional 20% over statin monotherapy. However, the question of whether the same is true in clinical practice remains to be determined.

Objective: To assess the effect of the addition of ezetimibe on cLDL and its action on other serum lipids (SL) in clinical practice in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in whom maximum-dose of statins failed to achieve the recommended goals.

Patients and methods: Sixty-six patients with T2DM (27 men and 39 women) with dyslipidemia treated with maximum-dose atorvastatin, fluvastatin, pravastatin or simvastatin and with cLDL > 100 mg/dl, were included in this study. Disease duration was 13.4 ± 9.8 years and age was 64.8 ± 10.3 years. In all patients, we measured total cholesterol (TC), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) levels and calculated cLDL before and 9 months after adding an evening dose of 10 mg of ezetimibe to a maximum-dose statin. The percentage of patients who reached the SL targets according to the American Diabetes Association recommendations before and 9 months after adding ezetimibe treatment was compared.

Results: After 9 months of adding ezetimibe, 58% of patients achieved the cLDL target of < 100 mg/dl ($P = .000$). There was also a significant decrease in mean TC ($P = .000$), cLDL ($P = .000$) and TG ($P = .01$) and an increase in HDL-C ($P = .025$).

Conclusions: In clinical practice, the addition of ezetimibe achieved the cLDL target in almost 60% of the patients with T2DM and dyslipidemia in the population studied, in whom maximum-dose statin monotherapy failed to achieve the recommended goals. In addition to this effect, the increase in HDL-C and the decrease in TC and TG observed reveal the importance of the addition of ezetimibe to statins in the treatment of T2DM patients with dyslipidemia.

Key words: Ezetimibe. Serum lipids. Type 2 diabetes mellitus.

Efectos beneficiosos de la adición de ezetimiba a dosis máximas de estatinas en el control de los lípidos séricos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

FRANCISCO J. DEL CAÑIZO GÓMEZ^a,
MARÍA N. MOREIRA ANDRÉS^b, CARMEN BOHIGAS ROLDÁN^c
Y MERCEDES HERRANZ PUEBLA^c

^aUnidad de Endocrinología. Hospital Virgen de la Torre. Área 1. Atención Especializada. Madrid. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Área 11. Atención Especializada. Madrid. España.

^cUnidad de Bioquímica. Laboratorio Central de Análisis Clínicos. CEP Vicente Soldevilla. Hospital Virgen de la Torre. Área 1. Atención Especializada. Madrid. España.

Introducción: La coadministración de ezetimiba, un inhibidor de la absorción de colesterol, y estatinas ha demostrado en ensayos clínicos reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) un 20% con respecto a estatinas en monoterapia. Pero, ¿ocurre lo mismo en la práctica clínica?

Objetivo: Valorar en la clínica diaria, los efectos de la adición de ezetimiba en el cLDL y en el grado de control de los lípidos séricos (LS), en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los que dosis máximas de estatinas no consigan los objetivos de buen control.

Pacientes y métodos: A 66 pacientes con DM2 de $13,4 \pm 9,8$ años de evolución (27 hombres y 39 mujeres) de $64,8 \pm 10,3$ años de edad, con dislipidemia tratada con dosis máximas de atorvastatina, fluvastatina, pravastatina o simvastatina, y un cLDL > 100 mg/dl, se les administró, conjuntamente con la dosis máxima de estatina, una dosis diaria de 10 mg de ezetimiba en la cena. A todos se les determinó el colesterol total (CT), el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos (TG), y se calculó el cLDL antes y a los 9 meses de añadir ezetimiba a la estatina. Además, se comparó el porcentaje de pacientes que cumplían los objetivos de buen control para los LS según la American Diabetes Association (ADA), antes y a los 9 meses de añadir ezetimiba.

Resultados: A los 9 meses de añadir ezetimiba, el 58 % de los pacientes alcanzaron un cLDL < 100 mg/dl ($p = 0,000$). Asimismo, se observó una disminución significativa del CT ($p = 0,000$), cLDL ($p = 0,000$) y TG ($p = 0,01$), y un incremento del cHDL ($p = 0,025$).

Conclusiones: En la práctica clínica habitual, la adición de ezetimiba consiguió los objetivos de buen control para el cLDL en casi el 60% de los pacientes con DM2 y dislipidemia de la población estudiada, que no lo habían conseguido con dosis máximas de estatinas en monoterapia. Este efecto, unido al incremento del cHDL y a la disminución del CT y de los TG observado, ponen de manifiesto la importancia de ezetimiba coadministrada con estatinas en el tratamiento de pacientes con DM2 y dislipidemia.

Palabras clave: Ezetimiba. Lípidos séricos. Diabetes mellitus tipo 2.

Correspondencia: Dr. F.J. del Cañizo Gómez.
Travesía Mare Nostrum, 23. 28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: ficanizo@arrakis.es

Manuscrito recibido el 16-05-2006 y aceptado para su publicación el 25-8-2006.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos^{1,2} han demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un riesgo entre 2 y 4 veces superior de fallecer por enfermedad coronaria que los no diabéticos. Haffner et al³ han mostrado que el riesgo de defunción de los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa es comparable al de los pacientes no diabéticos que ya han padecido un evento cardiovascular. Aunque otros autores han publicado datos que difieren en cuanto al calibre de esta comparación de riesgo⁴, existe la opinión consensuada de que los pacientes con DM2 presentan un elevado riesgo coronario y, por tanto, requieren un manejo intensivo de sus factores de riesgo cardiovascular⁵⁻⁷, donde la importancia del colesterol es indudable. Por su parte, los resultados del estudio UKPDS apuntaron al colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) como el principal factor predictivo de padecer un infarto de miocardio en los sujetos diabéticos⁸. Además, las evidencias aportadas por los grandes ensayos clínicos con estatinas en pacientes diabéticos han sido definitivas para demostrar el incuestionable beneficio clínico conseguido con el tratamiento hipolipidemiante en estos pacientes, tanto en prevención primaria⁹ como secundaria¹⁰. Toda esta carga de evidencias científicas se ha plasmado en recientes guías y recomendaciones terapéuticas como las recientes actualizaciones del NCEP ATP-III¹¹, de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹² y la adaptación Española de las guías Europeas para el control de la Enfermedad Cardiovascular¹³ que mantienen el mismo objetivo terapéutico de cLDL < 100 mg/dl para los pacientes con DM2. Sin embargo, el grado de control lipídico de los pacientes diabéticos en España es mejorable, a la luz de los resultados de estudios realizados en pacientes con DM2 recientemente publicados^{14,15}, en los que se muestra que solamente del 10 al 15% de los pacientes diabéticos alcanzan el objetivo terapéutico de cLDL < 100 mg/dl. Además, publicaciones recientes apuntan al hecho de que las reducciones de cLDL observadas con estatinas en la práctica clínica real son significativamente menores que las esperables de acuerdo con los datos recogidos en sus fichas técnicas¹⁶. Por otra parte, el estudio Reality¹⁷ ha mostrado que sólo el 20% de los pacientes diabéticos y/o coronarios tratados con fármacos hipolipidemiantes, y seguidos durante al menos 3 años, alcanzaban el objetivo de cLDL < 100 mg/dl, y un estudio transversal realizado en un distrito urbano de Madrid en 501 pacientes con DM2 ha encontrado que, a pesar de que el 91% de los pacientes con cardiopatía isquémica previa estaban en tratamiento con estatinas, solamente el 53% alcanzaba los objetivos de cLDL < 100 mg/dl¹⁸.

Ezetimiba, un inhibidor nuevo, potente y selectivo de la absorción del colesterol, que actúa en el borde en cepillo de la membrana celular externa del epitelio intestinal, ha demostrado en un estudio aleatorizado,

controlado con placebo, que coadministrada al tratamiento en curso con estatinas reduce el cLDL en un 21% adicional, además de aumentar un 2% el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y disminuir los triglicéridos (TG) un 11%¹⁹. Pero los resultados obtenidos en ensayos clínicos, ¿se observan también en la práctica clínica habitual? El objetivo de este estudio ha sido valorar en la clínica diaria los efectos de la adición de ezetimiba en el cLDL y en el grado de control de los lípidos séricos (LS), en pacientes con DM2 en los que dosis máximas de estatinas no consiguen los objetivos de buen control.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se ha diseñado un estudio observacional y abierto, realizado en condiciones de la práctica clínica habitual, para evaluar los efectos beneficiosos de la adición de ezetimiba en el cLDL y en el grado de control de los LS, en pacientes con DM2 tratados y seguidos en nuestra consulta externa de endocrinología, en los que dosis máximas de estatinas no consiguen los objetivos de buen control.

Pacientes

Este estudio se ha realizado en el Centro de Especialidades Público Montes de Barbanza, centro de referencia especializado de nivel secundario, que provee servicios al distrito urbano número 31 de Madrid (población 79.034). En este estudio se incluyó a 66 pacientes con DM2, que acudieron consecutivamente a nuestra consulta para una revisión rutinaria y presentaban los siguientes criterios: padecer una dislipidemia tipo IIa, tipo IIb o tipo IV, estar tratados con dosis máximas de estatinas y mostrar un cLDL > 100 mg/dl, fuera de los objetivos de buen control recomendados por la ADA. A todos se les administró, conjuntamente con la dosis máxima de estatina que tomaban en la cena, una dosis diaria de 10 mg de ezetimiba, y se les determinó el colesterol total (CT), el cHDL y los TG; se calculó el cLDL y se comparó el porcentaje de pacientes que cumplían los objetivos de buen control para los LS, según la ADA, antes y a los 9 meses de añadir ezetimiba a la estatina que tomaban. Además, se les midió la hemoglobina glucosilada (Hb_{A1C}) y se calculó el índice de masa corporal (IMC) antes y después de añadir ezetimiba para comprobar que una mejoría del control metabólico o una pérdida de peso influyeran en los resultados. Todos los pacientes incluidos en el estudio llevaban más de un año asistiendo a nuestra consulta, realizaban una dieta estándar para diabéticos que no se modificó a lo largo del estudio, con un aporte calórico diferente dependiendo de su IMC, y no recibían ningún tipo de medicación que pudiera alterar el perfil lipídico, como corticoides, dosis altas de diuréticos u hormonas tiroideas. El estudio se siguió de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las guías de buena práctica clínica, y fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital.

Medidas de laboratorio

Todas las muestras fueron analizadas en el mismo laboratorio (Laboratorio Central del Área 1 de Atención Especializada, CEP Vicente Soldevilla), utilizando los mismos valo-

res de referencia para los parámetros estudiados. El CT, el cHDL y los TG se determinaron mediante métodos enzimáticos, y el cLDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald. La Hb_{A1C} se midió por medio de cromatografía líquida de alta resolución (valores normales de 3,5 a 6,5%).

Medidas antropométricas

Todas las medidas de peso y talla fueron realizadas por la misma persona. El IMC se calculó dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (kg/m²).

Clasificación de las dislipidemias

Las dislipidemias se definieron según la clasificación fenotípica de Friedrickson²⁰ como tipo IIa: elevación del CT con TG normales; tipo IIb: elevación de TG y CT, y tipo IV: elevación de TG con CT normal; los puntos de corte fueron las recomendaciones de la ADA sobre objetivos de control de los lípidos para adultos con DM2¹².

Objetivos de buen control para los lípidos séricos

De acuerdo a las recomendaciones de la ADA¹², para adultos con DM2 se consideraron CT < 180 mg/dl, cLDL < 100 mg/dl, cHDL > 40 mg/dl y TG < 150 mg/dl como objetivos de buen control.

Análisis estadístico

Para comparar las variables cuantitativas emparejadas se utilizó la prueba de la t de Student, excepto para las concentraciones de los TG que al no seguir una distribución normal se compararon con la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para comparar las variables categóricas relacionadas se utilizó la prueba de McNemar. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS para Windows (versión 13.0, Chicago, SPSS Inc.). Se consideró estadísticamente significativo un nivel de p < 0,05.

RESULTADOS

El análisis por separado de varones y mujeres no ha mostrado diferencias significativas entre sexos, por lo que los resultados se han analizado tomando la población de varones y mujeres conjuntamente.

Características de la población estudiada

En la tabla 1 se presentan las características basales de la población estudiada, los tipos de dislipidemia

que presentaban y los tipos y las dosis de estatinas que recibían. La muestra del estudio estaba constituida por 66 pacientes con DM2 de 13,4 ± 9,8 años de evolución. La media ± DE de edad fue de 64,8 ± 10,3 años; 27 eran varones (41%) y 39 mujeres (59%). El 53% de los pacientes estaba tratados sólo con insulina o insulina más antidiabéticos orales, y el 47% restante, con antidiabéticos orales solamente; no se modificó el tipo de fármacos durante el estudio.

Control metabólico

Se produjo un incremento significativo del IMC (31,8 ± 6,5 kg/m² frente a 32,3 ± 7,0 kg/m²; p = 0,01) y de los valores de Hb_{A1C} (7,4 ± 1,3% frente a 8,1 ± 1,2%; p = 0,000) al final del estudio.

Control de los lípidos séricos

En la tabla 2 se muestra el control de los LS, expresado como media ± DE, antes y 9 meses después de añadir ezetimiba a las dosis máximas de estatinas que tomaban. Se observa que tras la adición de ezetimiba a

TABLA 1. Características basales de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estudiados, tipos de dislipidemia que presentaban, y tipo y dosis de estatinas que recibían

N	66
Edad (años ± DE)	64,8 ± 10,3
Varón/Mujer (%)	27/39 (41/59)
Tiempo de evolución de la diabetes (años ± DE)	13,4 ± 9,8
Insulina o insulina + ADOS/ADOS (%)	35/31 (53/47)
Tipo de dislipidemia que presentaban (%)	
Dislipemia tipo IIa	26 (39)
Dislipemia tipo IIb	39 (59)
Dislipemia tipo IV	1 (2)
Tipo de estatina que recibían (%)	
Fluvastatina	43 (65)
Atorvastatina	20 (30)
Pravastatina	2 (3)
Simvastatina	1 (2)
Dosis máxima de estatina que recibían (mg)	
Fluvastatina	80
Atorvastatina	80
Pravastatina	40
Simvastatina	40

ADOS: antidiabéticos orales.

TABLA 2. Lípidos séricos (media ± DE) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estudiados, antes y 9 meses después de añadir ezetimiba a las dosis máximas de estatinas que tomaban

Lípidos séricos	Antes de ezetimiba (n = 66)	Después de ezetimiba (n = 66)	p	Cambio (%)
Colesterol total (mg/dl)	254,9 ± 78,0	198,1 ± 85,8	0,000	-22,28
cHDL (mg/dl)	48,9 ± 11,2	50,8 ± 11,7	0,025	+ 3,89
cLDL (mg/dl)	147,7 ± 39,2	105,5 ± 45,2	0,000	-28,57
Triglicéridos (mg/dl)	275,9 ± 314,8	221,6 ± 298,8	0,01*	-19,68

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

*Test de Wilcoxon.

TABLA 3. Control de los lípidos séricos antes y 9 meses después de añadir ezetimiba a las dosis máximas de estatinas que tomaban

Objetivos de buen control (ADA ¹²)	Antes de ezetimiba (n = 66)	Después de ezetimiba (n = 66)	P
Colesterol total < 180 mg/dl	1 (1,5 %)	32 (48 %)	0,000
cHDL > 40 mg/dl	54 (82 %)	52 (80 %)	0,79
cLDL < 100 mg/dl	0 (0 %)	38 (58 %)	0,000
Triglicéridos < 150 mg/dl	23 (35 %)	32 (48 %)	0,022

ADA: American Diabetes Association; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

las estatinas se produce un descenso significativo de los valores de CT ($p = 0,000$), cLDL ($p = 0,000$) y TG ($p = 0,01$), y un incremento de los valores de cHDL ($p = 0,025$), en comparación con el tratamiento de estatinas en monoterapia. La reducción en porcentaje obtenido tras la adición de ezetimiba fue del 22,28 % para el CT, el 28,57% para el cLDL y el 19,68% para los TG, con un incremento del 3,89% para el cHDL.

Grado de control de los lípidos séricos

En la tabla 3 aparece el grado de control de los LS expresado como porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de buen control, según las recomendaciones de la ADA. El porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de buen control del CT, cLDL y TG, según la ADA, se incrementó significativamente 9 meses después de añadir ezetimiba a la dosis máximas de estatinas que tomaban ($p = 0,000$, $p = 0,000$ y $p = 0,022$, respectivamente); no se observaron diferencias significativas para el cHDL ($p = 0,79$).

DISCUSIÓN

Tanto las guías norteamericanas como las europeas y españolas¹¹⁻¹³ recomiendan una reducción del cLDL < 100 mg/dl en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, donde se incluyen los pacientes diabéticos. Diversos estudios^{17,18} han demostrado que la mitad de los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria previa y en tratamiento con estatinas no alcanzan los objetivos del cLDL < 100 mg/dl. Por lo tanto, se necesitan terapias hipolipemiantes más efectivas para ayudar a estos sujetos a alcanzar sus objetivos terapéuticos. El mecanismo de acción de ezetimiba, un inhibidor de la absorción del colesterol, es complementario del mecanismo de las estatinas, que inhiben la síntesis de colesterol en el hígado. De este modo, la coadministración de ezetimiba y estatinas proporciona una inhibición dual de las dos fuentes de producción de colesterol.

A pesar de ser un estudio observacional y abierto, realizado en condiciones de práctica clínica habitual, y de tener sus limitaciones, como no tener un grupo control, sus resultados demuestran que en pacientes

con DM2 y dislipidemia la adición de ezetimiba a las dosis máximas de estatinas que tomaban produjo una mejoría significativa del perfil lipídico y consiguió que un mayor número de pacientes alcanzaran los objetivos de buen control para el cLDL. Los resultados observados no están influidos por otros factores como la mejoría en el control glucémico o la intervención en el estilo de vida, ya que tanto los valores de Hb_{A1C} como el IMC al final del estudio no disminuyeron significativamente, sino que se incrementaron. Nuestros resultados en la práctica clínica diaria coinciden con un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado por Simons et al²¹ en pacientes hipercolesterolémicos con DM2 o síndrome metabólico.

En el presente estudio, con la adición de ezetimiba a las dosis máximas de estatinas se consiguió una reducción adicional del 28,57% para el cLDL en comparación con el tratamiento de estatinas en monoterapia. Una reducción similar del cLDL se ha observado en otros estudios aleatorizados, controlados con placebo, en los que se estudiaba el efecto en el cLDL de la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas en curso en comparación con el efecto de las estatinas más placebo, no solamente en pacientes con DM2²¹ (-26,1%), sino también en sujetos con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria previa²² (-24,3%) y con hipercolesterolemia primaria¹⁹ (-21,4%).

Esta reducción del cLDL con ezetimiba coadministrada con estatinas permitió que el 58% de nuestros pacientes que no había logrado los objetivos del cLDL < 100, según los criterios de la ADA, a pesar de estar en tratamiento con dosis máximas de estatinas, alcanzara esos objetivos. Estos resultados conseguidos en la práctica médica habitual coinciden también con estudios aleatorizados, controlados con placebo, en los que se observaron incrementos significativos del porcentaje de pacientes en tratamiento con ezetimiba más estatinas que alcanzaban los objetivos del cLDL < 100 mg/dl, según el NCEP-ATPIII, en comparación con los que tomaban estatinas más placebo: 66,1% en pacientes diabéticos con dislipemia²¹, 63% en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria previa²², y 41% en pacientes hipercolesterolémicos de riesgo alto²³.

En este trabajo hemos observado también una mejoría favorable en el resto de los parámetros lipídicos, con disminución significativa del CT y TG e incremento del cHDL. Varios estudios, con diferentes diseños y utilizando distintas estatinas, han demostrado que la coadministración de ezetimiba con lovastatina²⁴, simvastatina²⁵, atorvastatina²⁶, pravastatina²⁷ o fluvastatina¹⁹, en pacientes con hipercolesterolemia de diferentes etiologías, disminuye otros componentes lipídicos aterogénicos como el CT y los TG e incrementan los valores plasmáticos de cHDL, en comparación con la estatina correspondiente en monoterapia. Sin embargo, en algunos estudios no se ha observado el incremento del cHDL, y no existen diferencias significativas entre los pacientes tratados con estatina

más ezetimiba y los sujetos en tratamiento con estatina en monoterapia²⁸⁻³⁰. La falta de efecto en el cHDL se atribuye en algún trabajo al pequeño tamaño de la muestra de pacientes²⁹, y en otros a que eran pacientes diabéticos que debido al tratamiento con glitazonas presentaban unos valores basales de cHDL más elevado³⁰. En nuestro estudio no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzó los objetivos del cHDL > 40 mg/dl al añadir la ezetimiba, probablemente debido a que ya el porcentaje de pacientes tratados con estatinas en monoterapia que alcanzaban este objetivo era muy elevado (82%).

En el presente estudio, realizado en condiciones de práctica clínica habitual, la coadministración de ezetimiba con estatinas produjo cambios similares en el cLDL y el resto de los parámetros lipídicos comparados con los observados en los estudios aleatorizados, controlados con placebo. La adición de ezetimiba consiguió los objetivos de buen control para el cLDL en casi el 60% de los pacientes con DM2 y dislipidemia de la población estudiada, que no lo había conseguido con dosis máximas de estatinas en monoterapia. Este efecto, unido al incremento del cHDL y a la disminución del CT y los TG observados, pone de manifiesto la importancia de ezetimiba coadministrada con estatinas en el tratamiento de pacientes con DM2 y dislipidemia, y supone una nueva estrategia de tratamiento mediante la inhibición dual de la absorción y de la síntesis del colesterol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-58.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
4. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes mellitus and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939-42.
5. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol*. 2005;96:53E-59E.
6. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 (Suppl. 1):S68-S71.
7. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:S1-S10.
8. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, 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.
9. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 patients with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
10. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1999;159:2661-7.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl. 1:S4-36.
13. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conte P, et al. Adaptación española de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:435-8.
14. Grupo Elipse. Efectividad en el control de factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 de la provincia de Ciudad Real. *Rev Clin Esp*. 2005;205:218-22.
15. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodríguez JC, Fernández I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known type 2 diabetes: a sentinel practice network study in Basque Country, Spain. *Diabetología*. 2003;46:899-909.
16. Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, Minor S, Sprecher DL. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med*. 2002;113:625-9.
17. García-Ruiz FJ, Marín-Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pinto X, Nocea G, Ahumada C, et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain: the REALITY Study; *Pharmacoeconomics*. 2004;22 Suppl. 3:1-14.
18. Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65:25-33.
19. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia *Am J Cardiol*, 2002;90:1084-91.
20. Friedrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoprotein. An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med*. 1967;276:32-44.
21. Simons L, Tonkon M, Masana L, Maccubbin D, Shah A, Lee M, et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1437-45.
22. Farnier M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on cLDL goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102:327-32.
23. Feldman T, Koren M, Insull Jr W, McKenney J, Schrott H, Lewin A, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol*. 2004;93:1481-96.
24. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of

- ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2003;91:418-24.
25. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut P, et al on behalf of the Ezetimibe Study Group. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:2125i-34i.
 26. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2004;93:1487-94.
 27. Bennett S, Sager P, Lipka L, Melani L, Suresh R, Veltri E, for the Ezetimibe Study Group. Consistency in efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men. *J Women's Health.* 2004;13:1101-7.
 28. Masana L, Mata P, Gagné C, Sirah BS, Cho M, Johnson-Levonas AO, et al for the Ezetimibe Study Group. Long-term safety and tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Therapeutics.* 2005;27:174-84.
 29. Brohet C, Banai S, Alings AMW, Massaad R, Davies MJ, Allen C. cLDL goal attainment with the addition of ezetimibe to on-going simvastatin treatment in coronary heart disease patients with hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin.* 2005; 4:575-8.
 30. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini I, Perevozskaya I, Plotkin D, Mitchel Y, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:88-97.