



DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato[☆]



Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica

PALABRAS CLAVE

Asociación
estatina-fenofibrato;
Dislipidemia
aterogénica;
Terapia combinada
hipolipemiente

KEYWORDS

Statine-fenofibrate
association;
Atherogenic
dyslipidemia;
Lipid lowering
combination therapy

Resumen Los niveles elevados de cLDL se asocian a un riesgo cardiovascular elevado, y para su tratamiento se emplean, de forma ordinaria, las estatinas. Sin embargo, incluso en los enfermos con cLDL controlado persiste un riesgo residual comúnmente asociado a la persistencia de alteraciones lipídicas (niveles elevados de triglicéridos con o sin descenso de HDL asociado). Por tanto, se considera necesario valorar triglicéridos y HDL para valorar adecuadamente el riesgo cardiovascular.

Los datos clínicos apoyan la seguridad y la eficacia de una combinación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes, tales como el fenofibrato. Los pacientes con hipertrigliceridemia y HDL bajo son los que más se pueden beneficiar de esta combinación. En estos pacientes con dislipidemia aterogénica la consecución del objetivo terapéutico en la fracción de colesterol-no-HDL se transforma en una prioridad, dado que el colesterol-no-HDL se considera una medida más precisa que el cLDL para valorar el riesgo cardiovascular.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Consensus for pharmacologic treatment of atherogenic dyslipidemia with statin-fenofibrate combined therapy

Abstract LDLc levels are associated with increase of cardiovascular risk, and statins are currently used for their control. Nevertheless, a despite of LDLc levels at goal, a residual risk is persistent, commonly associated with persistent lipids modifications (high triglycerides and low HDLc). So, it is necessary to evaluate triglycerides and HDL to assessment cardiovascular risk.

[☆] Los autores de este documento de consenso figuran en el [Anexo](#).
Correo electrónico: Jesus.millan@salud.madrid.org

Clinical data are consistent with efficacy and safety of combination therapy with statin and other lipid lowering drugs, for instance fenofibrate. Patients with hipertriglyceridemia and low HDLc are the group with most potential improve. In that patients with atherogenic dyslipidemia, the target for therapeutic objectives related with non-HDL-cholesterol is a priority, because non-HDL-cholesterol is considered as a more accuracy measure to assessment cardiovascular risk.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Introducción

La dislipidemia no-LDL-dependiente (hipertrigliceridemia con o sin HDL bajo asociado) es un problema que se encuentra infratratado en nuestro medio, pero su control es ineludible a la hora de reducir el riesgo cardiovascular¹. Además, la dislipidemia aterogénica constituye una parte importante del riesgo residual de origen lipídico en los pacientes tratados con estatinas².

Un grupo de expertos en dislipidemias y riesgo cardiovascular ha participado en un proceso de debate y discusión sobre las evidencias que soportan el riesgo cardiovascular asociado a la dislipidemia aterogénica, así como aquellas que apoyan el empleo de un tratamiento combinado estatina-fenofibrato para un correcto manejo farmacológico. Las conclusiones de este grupo se han publicado recientemente, y constituyen una revisión sobre el problema y un consenso sobre los principales puntos que se han debatido³.

Riesgo cardiovascular asociado

Dislipidemia aterogénica

La dislipidemia aterogénica se caracteriza por un incremento de los niveles de triglicéridos totales y de triglicéridos unidos a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), descenso de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), y niveles de lipoproteínas de alta densidad (LDL) normales o solo moderadamente elevados (fig. 1). Las partículas de LDL son más pequeñas y densas de lo que son habitualmente, con un elevado potencial aterogénico. Las partículas de HDL son, asimismo, pequeñas y densas^{4,5}.

La dislipidemia aterogénica es muy frecuente como dislipidemia residual en pacientes tratados con estatinas^{6,7}, y se encuentra notablemente infratratada⁸.

Alteraciones lipídicas y riesgo macrovascular

Son numerosísimas las evidencias que demuestran la asociación entre niveles elevados de colesterol LDL (cLDL) con el incremento de riesgo cardiovascular, y esto incluye evidencias epidemiológicas, de asociación genética y sobre los beneficios observables con el tratamiento de dicha dislipidemia^{9,10}.

Sin embargo, comprender la asociación entre el incremento de riesgo cardiovascular con el HDL bajo o la hipertrigliceridemia tiene una mayor complejidad, a pesar de que no existen dudas sobre dicha asociación tanto en la enfermedad coronaria como en la cerebrovascular^{11,12}.

La molécula de HDL es muy heterogénea en términos de propiedades fisicoquímicas tales como tamaño, densidad, composición o apolipoproteínas constituyentes. De hecho, sus funciones van más allá del simple transporte reverso de colesterol y alcanza a efectos antioxidantes, antiinflamatorios, vasodilatadores, inmunomoduladores o citoprotectores^{13,14}. No obstante, es clara la asociación de HDL bajo (sobre todo si es inferior a 35 mg/dl) con un aumento del riesgo vascular en pacientes tratados con estatinas según se constata en importantes metaanálisis, tanto en la población general¹⁵ como en los diabéticos¹⁶.

Asimismo, en los pacientes tratados con estatinas la existencia de una hipertrigliceridemia se acompaña de una mayor tasa de accidentes cardiovasculares y muerte por este origen^{17,18}, así como de una mayor tasa de recurrencias¹⁹. Aún más, cuando la terapia con estatinas es intensiva hasta permitir alcanzar los 70 mg/dl de LDL, el efecto beneficioso es menor (reducción de riesgo del 16%) si la cifra de triglicéridos es superior a 150 mg/dl, que si es inferior (reducción de riesgo del 26%)¹⁸. Además, la hipertrigliceridemia no determinada en ayunas puede servir como marcador de riesgo²⁰.

Como cabe pensar, se ha comprobado que el mayor riesgo de enfermedad coronaria se produce por el efecto sinérgico de los niveles elevados de triglicéridos con descenso

Parámetro lipídico	Dislipemia aterogénica	Umbral de riesgo
cLDL	Normal/moderado aumento de LDL	No se conoce límite por debajo del que no exista riesgo
	Aumento de partículas de LDL pequeñas y densas	Dependiente de la cifra de lipoproteínas remanentes
cHDL	Descenso de los niveles de cHDL	Hombre: < 40 mg/dL Mujer: < 50 mg/dL
	Aumento de las partículas de HDL pequeñas y densas	
Triglicéridos	Aumento de triglicéridos totales	≥ 150 mg/dL
	Aumento de triglicéridos en VLDL	

Figura 1 Perfil lipídico en la dislipidemia aterogénica.

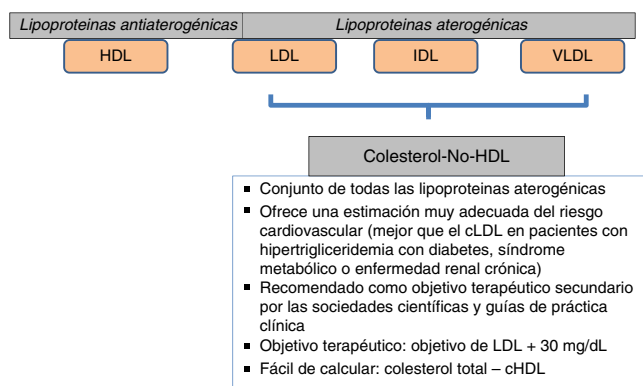


Figura 2 Colesterol-no-HDL. Significado y valoración.

de HDL²¹. Además, de los datos de seguimiento del estudio Framingham se desprende que el mayor riesgo se encuentra cuando coexisten alteraciones en las 3 fracciones lipídicas: población con LDL superior a 130 mg/dl, HDL inferior a 40 mg/dl y triglicéridos por encima de 150 mg/dl²².

Un aspecto importante a considerar va más allá que la simple cuantificación aislada de triglicéridos o de HDL como factores de riesgo. En este sentido, el conjunto de lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos se ha demostrado como un robusto factor de riesgo cardiovascular; por otra parte, el cálculo de todo el colesterol-no-HDL permite emplear un adecuado objetivo terapéutico. Con respecto al primer grupo, el incremento de riesgo que se le atribuye alcanza a un 37% por cada incremento de 90 mg/dl de lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos^{23,24}. En el otro sentido, el colesterol-no-HDL ha sido señalado por la Sociedad Europea de Arteriosclerosis como un objetivo secundario en el tratamiento de las dislipidemias²⁵, calculado como el objetivo de LDL más 30 mg/dl. En consecuencia, se marca un objetivo de colesterol-no-HDL de 130 mg/dl en todos los pacientes diabéticos en general, y de 100 mg/dl en los diabéticos con enfermedad vascular previa, insuficiencia renal, lesión de órganos diana o factores de riesgo adicionales. Habida cuenta que el colesterol-no-HDL señala el conjunto de lipoproteínas aterogénicas, es un marcador particularmente interesante para estimar el riesgo cardiovascular con mayor exactitud en grupos de pacientes con diabetes mellitus, síndrome metabólico o insuficiencia renal crónica (fig. 2). Un muy interesante metaanálisis de trabajos publicados entre 1994 y 2008²⁶ demuestra que los enfermos que alcanzan objetivos de LDL pero no de colesterol-no-HDL tienen un incremento de riesgo del 32% en comparación con aquellos que alcanzan ambos objetivos (fig. 3).

Alteraciones lipídicas y riesgo microvascular

Las complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos, especialmente las derivadas de la nefropatía, retinopatía o neuropatía, son responsables de más del 50% de la discapacidad asociada a la diabetes mellitus tipo 2²⁷, y también se encuentran relacionadas con la existencia de dislipidemia aterogénica^{28,29}. En consecuencia, esta dislipidemia se ha identificado como un componente del riesgo residual microvascular de origen lipídico³⁰.

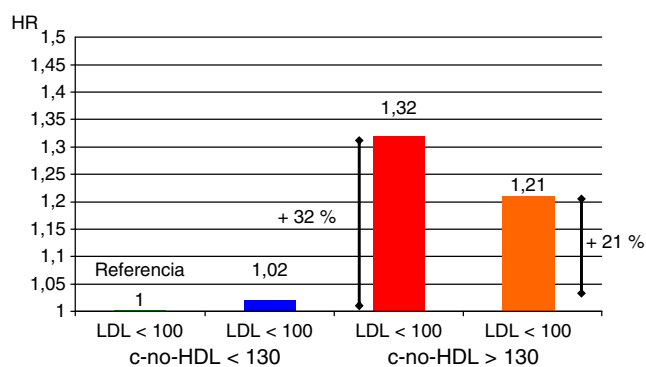


Figura 3 Objetivo terapéutico: colesterol-no-HDL. Aumento de riesgo cardiovascular según consecución de objetivos.

Fuente: adaptado de Boekholdt et al.²⁶.

Así, el descenso de HDL es un factor pronóstico para el desarrollo de nefropatía (en particular albuminuria de nuevo comienzo)³¹, y el aumento en el índice triglicéridos/HDL se encuentra relacionado con el riesgo de retinopatía o nefropatía diabética³². En el estudio REALIST-micro, llevado a cabo en 13 países, los niveles elevados de triglicéridos y el descenso de HDL se asocian significativamente y de forma independiente a las complicaciones microvasculares, particularmente las renales³³. La asociación epidemiológica con la neuropatía es menos consistente³⁴. Estos hallazgos son consistentes con el beneficio observado con un abordaje multifactorial (presión arterial, glucemia y dislipidemia) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en los que se puede comprobar un beneficio no solo macrovascular con disminución del riesgo en un 53%, sino también microvascular, con descensos del riesgo del 61% para nefropatía, del 58% para retinopatía y del 63% para neuropatía³⁵.

Tratamiento

Terapia de primera línea para la dislipidemia

Los datos de los más importantes metaanálisis sobre el beneficio observado en los estudios de intervención con estatinas señalan que al cabo de los 5 años no solo se produce una reducción del 21% de accidentes vasculares mayores, sino que también se reduce la mortalidad coronaria, la de origen cardiovascular en general e, incluso, la mortalidad por todas las causas¹⁵. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, un metaanálisis de 14 estudios demuestra que por cada mmol/l (aproximadamente 40 mg/dl) de reducción de LDL se reduce la mortalidad coronaria en un 22%, la mortalidad de origen vascular en un 13% y la mortalidad total en un 9%¹⁶.

Más recientemente se ha constatado que el descenso adicional de LDL mediante terapia combinada con fármacos hipocolesterolemiantes (ezetimiba asociada a estatina) cuando se emplea después de un síndrome coronario agudo se acompaña de un descenso adicional del 24% en la concentración de LDL, y de una mejoría significativa en el objetivo clínico compuesto por infarto de miocardio, angina inestable, revascularización, ictus o muerte de origen cardiovascular³⁵.

Sin embargo, aun en condiciones estándar, o incluso óptimas, de tratamiento hipocolesterolemiantes, persiste

un riesgo inaceptablemente elevado de padecer accidentes cardiovasculares, y la dislipidemia aterogénica se ha reconocido como un elemento determinante entre los que contribuyen a este riesgo residual². En este sentido, una estrategia que se ha demostrado útil ha sido la terapia combinada hipolipemiante, asociando una estatina frente a la hipercolesterolemia, con un fibrato frente a la dislipidemia aterogénica³⁶.

En suma, la terapia combinada se nos presenta como un instrumento útil para conseguir un mayor efecto hipocolesterolemiante, o para conseguir un abordaje global de la dislipidemia LDL y no-LDL dependiente. Son estrategias más agresivas, pero con resultados esperanzadores para reducir el riesgo cardiovascular^{36,37}, del mismo modo que lo estamos comprobando con la terapia combinada de fármacos hipotensores con diferentes mecanismos de acción, lo que logra mejorar el tratamiento y control de otro factor de riesgo fundamental como es la hipertensión arterial. Adicionalmente hemos de considerar el posible beneficio sobre la adherencia terapéutica que se pueda obtener cuando se emplea una combinación a dosis fija en un solo comprimido, teniendo en cuenta que mejorar la adherencia se acompaña de una reducción adicional de riesgo de mortalidad cardiovascular³⁸.

Fenofibrato en la reducción del riesgo cardiovascular

El fenofibrato induce distintas modificaciones del metabolismo lipídico, principalmente por cambios en la expresividad de diferentes genes. Son las fundamentales: reducción de los triglicéridos, aumento de HDL y reducción de las partículas LDL pequeñas y densas³⁹.

En consecuencia, el fenofibrato asociado a una estatina, cuando se emplea en pacientes con hiperlipidemia combinada, como el caso del estudio SAFARI⁴⁰, es capaz de ofrecer un beneficio global en el perfil lipídico, que ya es posible constatar a las 4 semanas de tratamiento: reducciones significativas de colesterol total, de LDL, triglicéridos y apoB, con aumento de HDL y de apoA1, a lo que se une el descenso del colesterol-no-HDL y de la proporción de partículas de LDL pequeñas y densas.

En los pacientes con diabetes mellitus, las evidencias disponibles proceden del estudio FIELD⁴¹. Los pacientes diabéticos fueron tratados con fenofibrato siempre y cuando tuvieran cifras de triglicéridos superiores a 150 mg/dl, y aunque no se obtuvo una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (reducción del 11%), se demostró una reducción relativa de infarto de miocardio no fatal del 24%. Otro hallazgo trascendente fue que el tratamiento con fenofibrato (ajustado al eventual empleo de estatina) resultó clínicamente eficaz para reducir conjuntamente la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio y la necesidad de revascularización en un 14% cuando el HDL era inferior a 40 mg/dl, un 13% cuando los triglicéridos eran superiores a 200 mg/dl y un 27% cuando estaban presentes ambas anomalías lipídicas.

El estudio ACCORD supuso otro hito en el empleo del fenofibrato en los pacientes diabéticos. Fueron tratados con una combinación de fenofibrato y simvastatina o con la estatina sola en monoterapia⁴². En conjunto, la reducción

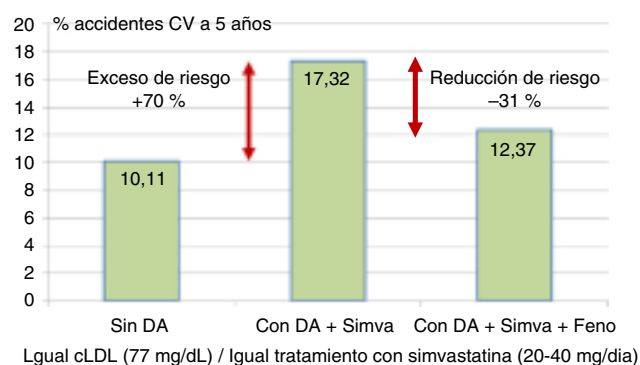


Figura 4 Beneficio de la terapia combinada para reducir el riesgo residual. Dislipidemia aterogénica (DA) = HDL < 35 mg/dl; TG > 202 mg/dl.

Fuente: modificado de Ginsberg et al.⁴² y Sacks et al.⁴³.

adicional de riesgo relativo de accidentes cardiovasculares (coronarios o cerebrovasculares) o de muerte de origen vascular debida a la asociación terapéutica resultó del 8%. Sin embargo, en los pacientes con triglicéridos por encima de 200 mg/dl y HDL inferior a 35 mg/dl, la reducción de riesgo de mortalidad cardiovascular, infarto o ictus alcanzó el 31%, necesitando tratar solo 20 individuos para evitar un episodio. De esta forma, el exceso de riesgo del 71% que en el estudio ACCORD se puede atribuir a la presencia de la dislipidemia aterogénica, se puede reducir casi a la mitad empleando fenofibrato asociado a la estatina (fig. 4).

Por tanto, no disponemos de datos de que el fenofibrato reduzca el riesgo cardiovascular empleado indiscriminadamente en la población en general, pero su empleo está indicado en los pacientes con dislipidemia aterogénica o con alguno de sus elementos, porque resulta eficaz para reducir los accidentes cardiovasculares. Esto ha sido ratificado en un metaanálisis de los principales estudios con fibratos, en el que se demuestra la reducción del riesgo de accidentes coronarios del 35% en los pacientes con dislipidemia aterogénica⁴³. Y esta evidencia se ha incorporado a las guías de práctica clínica más adecuadas a nuestro medio, tanto de origen europeo⁴⁴ como nacional⁴⁵, y a las recomendaciones de la agencia europea del medicamento (EMA)⁴⁶.

Seguridad de la terapia combinada fenofibrato-estatina

El fenofibrato no tiene influencia en el metabolismo y la farmacocinética de las estatinas, mientras que otros fibratos, como el gemfibrocilo, sí la tienen, por lo que en este caso se puede producir aumento de la concentración plasmática de estatina y un riesgo adicional de miotoxicidad⁴⁷. Por el contrario, la asociación de fenofibrato y estatina se ha mostrado segura en todos los ensayos que incluyen un gran número de pacientes y/o un gran periodo de tiempo de tratamiento.

Además, los efectos de la asociación fenofibrato-estatina sobre la elevación enzimática de enzimas musculares y/o hepáticas, o sobre el aumento transitorio de la creatinina, no difieren de lo observado en régimen de monoterapia, y así es comprobable la reversibilidad de los efectos^{48,49}.

Por el contrario, se han detectado 2 posibles efectos beneficiosos de la asociación fenofibrato-estatina, al margen

Aspecto	Consenso
Riesgo cardiovascular	La elevación de LDL y de triglicéridos son situaciones asociadas a un incremento de riesgo para accidentes cardiovasculares, que puede ser exacerbada si existen niveles bajos de HDL
	Tanto triglicéridos como HDL deben ser cuantificados para evaluar el riesgo residual de origen lipídico en pacientes tratados con estatinas
	El colesterol-no-HDL puede ser un mejor marcador de riesgo que el cLDL
	Las lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos requieren atención especial como factores de riesgo, más que los triglicéridos aislados (simples marcadores)
	En la práctica el colesterol-no-HDL y los triglicéridos sin ayunas pueden ayudar a valorar el riesgo
Tratamiento	El colesterol-no-HDL debe ser el objetivo terapéutico para el control del riesgo cardiovascular en los pacientes con dislipemia aterogénica
	Merecen especial atención para el tratamiento los pacientes con alto/muy alto riesgo y los pacientes con síndrome metabólico (p.ej. Aumento de c-no-HDL y de triglicéridos y descenso de cHDL)
	Es preciso incrementar el interés para el control de la dislipemia aterogénica en los pacientes en prevención secundaria
	La estrategia frente al riesgo cardiovascular requiere un abordaje individualizado y multifactorial
	Los pacientes con hipertrigliceridemia y HDL bajo se pueden beneficiar de un tratamiento combinado de fenofibrato y estatina

Figura 5 Sumario de los principales puntos de consenso sobre dislipidemia aterogénica.

de los resultados clínicos sobre las complicaciones cardiovasculares. El primero de ellos se relaciona con una menor pérdida anual de la tasa de filtrado glomerular, particularmente en los casos de mayor hipertrigliceridemia, hallazgo del estudio FIELD⁴⁸, y con una mayor reducción en la progresión de la albuminuria, lo que ha sido un hallazgo común en FIELD y ACCORD^{48,50}. El segundo hecho beneficioso es un potencial efecto favorable sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, muy especialmente en los enfermos con síndrome metabólico⁵¹; y dado que es conocido el efecto diabético de las estatinas⁵², este efecto mitigador de la capacidad hiperglucemiante de la estatina debería de ser considerado como un beneficio adicional.

Puntos de consenso

A la vista de los datos disponibles y de las evidencias más importantes señaladas, los puntos de consenso del panel europeo de expertos acerca de la dislipidemia aterogénica se refieren, fundamentalmente, a su relación estrecha con el riesgo cardiovascular y al tratamiento del proceso cuando está presente.

No obstante, cabe señalar algunas consideraciones generales previas:

- La importancia de un esfuerzo adicional de investigación para conocer en profundidad algunos aspectos fisiopatológicos todavía pendientes.
- La conveniencia de simplificar la definición de dislipidemia aterogénica al objeto de hacerla más prácticamente reconocible.

Con respecto al riesgo cardiovascular asociado a la dislipidemia aterogénica, los puntos clave del consenso son:

- Al margen del papel del cLDL como factor de riesgo, es inequívoco el papel que juega la hipertrigliceridemia, que además resulta exacerbado en presencia de niveles elevados de LDL o bajos de HDL. Es uno de los elementos clave del riesgo residual de origen lipídico.
- En consecuencia, para evaluar el riesgo cardiovascular de este origen es imprescindible la determinación de triglicéridos y de HDL, por cuanto aunque muy frecuentemente la asociación hipertrigliceridemia + HDL bajo caminan juntas, se puede presentar cada anomalía en solitario.
- Los marcadores más prácticos para valorar el riesgo atribuible a la dislipidemia aterogénica son el cálculo del colesterol-no-HDL (que se comporta de forma similar o incluso mejor que el cLDL) y los triglicéridos no en ayunas (como un marcador de lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos).
- En consonancia con lo anterior, el colesterol-no-HDL es el objetivo terapéutico más acertado para el control del riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia aterogénica. Se le reconoce como un objetivo secundario que ofrece una buena correlación con apoB (un marcador idóneo pero con falta de disponibilidad generalizada para un empleo rutinario), y que se calcula fácilmente, sin coste adicional, y con gran estabilidad para calcular el riesgo.

Finalmente, con respecto al tratamiento, el panel europeo de expertos señala los siguientes puntos de consenso:

- Los estudios observacionales y a largo plazo demuestran la seguridad y la eficacia clínica de la combinación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes al objeto de realizar un control más intensivo del factor de riesgo lipídico.
- En este sentido, los pacientes con hipertrigliceridemia y HDL bajo se benefician de la terapia combinada de estatina con fenofibrato.

- Las guías de práctica clínica y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) señala al fenofibrato para el tratamiento de hiperlipidemia mixta junto a una estatina cuando los triglicéridos y el cHDL no se encuentran adecuadamente controlados.
- Las evidencias sobre el beneficio clínico y la seguridad de la asociación estatina + fenofibrato son robustas, y no está justificado emplear un régimen distinto al habitual (una dosis diaria) salvo en problemas de tolerancia.

En la [figura 5](#) se recoge un resumen de los aspectos más destacados.

Anexo. Autores

Panel europeo:

Carlos Aguiar, Eduardo Alegría, Ricardo C. Bonnadonna, Alberico L. Catapano, Francesco Consentido, Moses Elisaf, Michel Farnier, Jean Frierres, Pasquale Perronne Filardi, Nicolae Hancu, Meral Kayikcioglu, Alberto Mello e Silva, Jesús Millán, Zeljko Reiner, Lale Tokgozoglu, Paul Valensi, Margas Viigimaa, Michal Vrablik, Alberto Zambón, José Luis Zamorano, Roberto Ferrari

Adaptación española:

Jesús Millán, Mariano Blasco, Ángel Brea, Ángel Díaz, Pedro Gonzáles Santos, Antonio Hernández Mijares, Teresa Mantilla, Juan Pedro-Botet, Xavier Pintó

Bibliografía

1. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al., For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglycerides-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–61.
2. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26.
3. Aguiar C, Alegría E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015;19:1–12.
4. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82:495–506.
5. Capell WH, Zambon A, Austin MA, Brunzell JD, Hokanson JE. Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1040–6.
6. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Jünger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: Results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011;28:1343–51.
7. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, Gonzalez-Timon B, et al. Dislipidemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del Dyslipidemia International Study en España. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:430–6.
8. Pedro-Botet J, Flores-le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR. Atherogenic dyslipidemia: Prevalence and management in lipid clinics. *Rev Clin Esp*. 2014;14:491–8.
9. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
10. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, 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). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
11. Reiner Z. Are elevated serum triglycerides really a risk factor for coronary artery disease? *Cardiology*. 2015;131:225–7.
12. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300:2142–52.
13. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chapman MJ, Cuchel M, et al. High-density lipoproteins: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2013;7:484–525.
14. Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014;103:341–9.
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
16. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–25.
17. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104:459–63.
18. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724–30.
19. Schwartz GG, Abt M, Bao W, DeMicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2267–75.
20. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:626–35.
21. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*. 2010;106:757–63.
22. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, d'Agostino RB Sr, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2014;168:878–83.
23. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:427–36.
24. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826–33.
25. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
26. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular

- events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302–9.
27. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197–223.
 28. Fioretto P, Dodsosn PM, Ziegler D, Rosenson RS. Residual microvascular risk in diabetes: Unmet needs and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:19–25.
 29. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: A clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:799–807.
 30. Hermans MP, Fruchart JC, Davignon J, al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual microvascular risk in type 2 diabetes in 2014: Is it time for re-think? A perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R3i). *J Diabetes Metab*. 2014;5:413.
 31. Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: Results of the ADVANCE study. *Diabetes Care*. 2012;35:2201–6.
 32. Zoppini G, Negri C, Stoico V, Casati S, Pichiri I, Bonora E. Triglyceride-high-density lipoprotein cholesterol is associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2012;61:22–9.
 33. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: A global case-control study in 13 countries. *Circulation*. 2014;129:999–1008.
 34. Callaghan BC, Feldman E, Liu J, Kerber K, Pop-Busui R, Moffet H, et al. Triglycerides and amputation risk in patients with diabetes: Ten-year follow-up in the DISTANCE study. *Diabetes Care*. 2011;34:635–40.
 35. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301–10.
 36. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:19–28.
 37. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, et al. Combination therapy in dyslipidemia: Where are we now? *Atherosclerosis*. 2014;237:319–35.
 38. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD004371.
 39. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: A review of its use in dyslipidaemia. *Drugs*. 2011;71:1917–46.
 40. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:462–8.
 41. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
 42. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
 43. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692–4.
 44. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: The good the bad and the uncertain: A comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35:960–8.
 45. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco Valle M, Pérez Escanilla F. Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipemia aterogénica en atención primaria. SEA, SEMFYC, SEMERGEN, SEMG; 2014.
 46. EMA. Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, and gemfibrozil containing medical products. European Medicines Agency; 2011.
 47. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2002;30:1280–7.
 48. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280–90.
 49. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care*. 2012;35:1008–14.
 50. Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, et al. Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia*. 2012;55:1641–50.
 51. Wysocki J, Belowski D, Kalina M, Kochanski L, Okopien B, Kalina Z. Effects of micronized fenofibrate on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42:212–7.
 52. Rius Tarruella J, Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Pintó Sala X. La diabetogenicidad de las estatinas: ¿son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clin Invest Arterioscl*. 2015;27:148–58.