



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Riesgo residual vascular de origen lipídico. Estrategias para el tratamiento del riesgo residual por dislipidemia aterogénica

Residual vascular risk caused by lipids. Strategies for the treatment of residual risk due to atherogenic dyslipidemia

Jesús Millán Núñez-Cortés^{a,*}, Juan Pedro-Botet Montoya^b y Xavier Pintó Sala^c,
Sociedad Española de Arteriosclerosis y Organización Nacional de R3i (Residual Risk Reduction initiative)[◇]

^a Sociedad Española de Arteriosclerosis, Miembro del International Steering Committee (ISC) R3i

^b Sociedad Española de Arteriosclerosis, Presidente del National Steering Committee (NSC) R3i

^c Sociedad Española de Arteriosclerosis, Coordinador Nacional de Formación del National Steering Committee (NSC) R3i

Recibido el 26 de julio de 2011; aceptado el 28 de julio de 2011

Disponible en Internet el 13 de septiembre de 2011

Fundamentos

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en el mundo¹. Representan el 30% del total de las muertes, y se estima que en el año 2005 fallecieron por este motivo unos 17,5 millones de personas, mientras que en el año 2015 lo pueden hacer unos 20 millones¹. En 2006 las enfermedades cardiovasculares supusieron un coste para los sistemas de salud en Europa de 110 mil millones de euros, lo que constituye un 10% del total de gasto sanitario de la Unión Europea².

Las estatinas, desde su introducción en la década de los ochenta del siglo pasado, han sido particularmente útiles para reducir el riesgo cardiovascular asociado a la hiperco-

lesterolemia, y su empleo ha ganado terreno merced a su efecto beneficioso en la detención de la aterogénesis. Por todo ello, las estatinas se han transformado en la piedra angular de las guías para el tratamiento y la reducción del riesgo cardiovascular³⁻⁸.

Sin embargo, a pesar de la consecución de cifras de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) dentro de unos objetivos marcados, o próximas a ellos, el tratamiento con estatinas se ha mostrado insuficiente para evitar un alto porcentaje de episodios cardiovasculares en los pacientes con un elevado riesgo cardiovascular, como es el caso de los pacientes con cardiopatía isquémica previa, o con equivalentes de riesgo^{9,10}. Un metaanálisis reciente de los ensayos clínicos con estatinas muestra que la reducción de 1 mmol/l (39 mg/dl) en el cLDL logra reducir el riesgo de episodios coronarios graves en un 23%, pero se mantiene un elevado riesgo residual, que puede ser atribuido, al menos en parte, a otros factores lipídicos distintos al cLDL⁹.

Algunos de los grandes estudios epidemiológicos actuales enfatizan la importancia del elevado riesgo cardiovascular que acompaña a este riesgo residual. En el Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) el riesgo cardiovascular para padecer un infarto agudo de miocardio se multiplica por cinco en pacientes que, teniendo controlado el cLDL, presentan un aumento de triglicéridos y/o descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan.nunezcortes@madrid.org

(J. Millán Núñez-Cortés).

[◇] R3i es una organización académica internacional, con organizaciones nacionales, que incluye especialistas de más de 40 países y cuyo objetivo es profundizar en el conocimiento para reducir el riesgo vascular residual dependiente del perfil lipídico. Han participado como expertos y con el mismo grado de autoría los miembros de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y/o integrantes del National Steering Committee (NSC) o Faculty Members (FM) de R3i en España cuyos nombres se indican en el Anexo 1.

En el Residual Risk Lipids and Standard Therapies (REALIST), el primer estudio epidemiológico realizado a escala mundial para ilustrar el papel del riesgo residual en la cardiopatía isquémica de pacientes con un cLDL controlado, se ha observado que los triglicéridos y el cHDL están íntimamente ligados a este riesgo residual en pacientes con síndrome coronario agudo, y contribuyen a dicho riesgo aun en presencia de cLDL de 130 mg/dl e incluso de 70 mg/dl. Además, los triglicéridos y el cHDL actúan de manera sinérgica, de tal forma que las concentraciones más elevadas de triglicéridos y las más bajas de cHDL multiplican por diez el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria.

Por consiguiente, la identificación de los factores lipídicos asociados al riesgo residual puede ser particularmente importante, no solo para su tratamiento sino también de cara a su detección en los enfermos con diferentes alteraciones en el perfil lipídico asociadas a un elevado riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus tipo 2¹¹.

Riesgo residual en la diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus afecta a más de 250 millones de personas en el mundo, y se calcula que en el año 2025 pueden ser 380 millones¹². Cada año desarrollan diabetes 7 millones de individuos, principalmente diabetes tipo 2 (90% de los casos)¹³. La diabetes es la cuarta causa de muerte a escala mundial, responsable de 3,8 millones de muertes en 2007¹³. Estas muertes equivalen a más de 25 millones de años de vida perdidos cada año¹⁴.

La diabetes mellitus incrementa significativamente el riesgo de desarrollar una arteriosclerosis acelerada y de morir por enfermedades cardiovasculares. Aproximadamente la mitad de los fallecidos con diabetes mellitus lo hacen por causas cardiovasculares¹⁵.

Los distintos factores de riesgo cardiovascular tienen en la población diabética un enorme impacto sobre la elevada morbimortalidad cardiovascular, causada por complicaciones tanto macro como microvasculares. Es bien conocido que, a pesar del empleo de los tratamientos actuales, y aun consiguiendo los objetivos terapéuticos del cLDL, de la glucemia y de la presión arterial, persiste un alto riesgo residual de enfermedad macro y microvascular asociado a la diabetes.

Dislipidemia aterogénica como elemento clave del riesgo residual

Numerosas evidencias sugieren que un elemento que contribuye decisivamente al riesgo residual vascular de origen lipídico es la dislipidemia aterogénica. Esta dislipidemia se caracteriza por una elevación de triglicéridos y un descenso del cHDL, habitualmente asociados a un fenotipo de partículas LDL del tipo B que es especialmente aterogénico porque consiste en un predominio de las partículas LDL más pequeñas y densas, que son las de mayor potencial aterogénico¹⁶⁻¹⁹. Esta dislipidemia se suele acompañar de un incremento del colesterol no-HDL (lipoproteínas con apolipoproteína apoB), y en consecuencia de un aumento de apoB.

Las concentraciones elevadas de triglicéridos y el descenso del cHDL se acompañan de un elevado riesgo cardiovascular, aun en pacientes con valores bajos de

cLDL²⁰⁻²³. En pacientes tratados que han alcanzado el objetivo de cLDL (70 mg/dl), los que presentan hipertrigliceridemia o cHDL bajo tienen un riesgo superior en un 40% al de quienes muestran niveles recomendados de triglicéridos y de cHDL^{20,21}. Por lo tanto, la hipertrigliceridemia —especialmente con cifras superiores a 200 mg/dl— y el síndrome de HDL bajo —particularmente con cifras inferiores a 35 mg/dl— son factores determinantes del riesgo residual vascular de origen lipídico, sobre todo en pacientes con LDL controlado o próximo a su control, con o sin tratamiento previo con estatinas¹⁷.

Dislipidemia aterogénica y complicaciones macrovasculares

Un problema no resuelto hasta este momento es que los pacientes con diabetes tipo 2, aun en el caso de un tratamiento optimizado de acuerdo con los estándares actuales, tienen un riesgo elevado de presentar un primer episodio o episodios cardiovasculares recurrentes^{24,25}. De hecho, en los pacientes tratados con estatinas persiste un riesgo de episodios coronarios que puede ser estimado aproximadamente en un 77% del inicial^{9,10}.

Los estudios epidemiológicos han sido concluyentes al comprobar que una concentración baja de cHDL (inferior a 40 mg/dl en el hombre y a 50 mg/dl en la mujer) es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica^{26,27}. Un análisis de 4 estudios poblacionales prospectivos permitió calcular que por cada descenso de 1 mg/dl (0,03 mmol/l) en cHDL plasmático, el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria se incrementa en un 2-3%, independientemente de otros factores de riesgo, incluido cLDL²⁸.

También existen notables evidencias de que un aumento de triglicéridos es un factor de riesgo independiente¹⁸. El estudio PROCAM, que analiza los factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria y cerebrovascular, ha confirmado reiteradamente el impacto de la cifra de triglicéridos en la enfermedad cardíaca coronaria, incluso cuando se ajusta para la concentración de cHDL²⁹.

Los estudios TNT y TIMI-22 han identificado un riesgo residual para episodios macrovasculares asociado a los triglicéridos y al cHDL, a pesar de un correcto control del cLDL^{20,21}. El estudio TNT resalta que en los pacientes con cLDL bajo (incluso menor a 70 mg/dl) y en tratamiento con dosis altas de estatinas, la cifra de cHDL se manifiesta como un determinante del riesgo cardiovascular²⁰. Adicionalmente, en el estudio PROVE IT-TIMI 22, una cifra de triglicéridos superior a 200 mg/dl se asociaba a un elevado riesgo de episodios coronarios recurrentes en los enfermos con síndromes coronarios agudos y un cLDL menor de 70 mg/dl²¹. Por consiguiente, el tratamiento con estatinas, aunque particularmente útil, no garantiza la erradicación del riesgo residual de origen lipídico.

De este modo, un enfoque terapéutico adecuado sobre los distintos componentes de la dislipidemia aterogénica, en particular del déficit de cHDL y del exceso de triglicéridos, puede tener un efecto positivo sobre el riesgo residual vascular de origen lipídico que persiste después de normalizar las concentraciones de cLDL con estatinas.

Recientemente, el estudio ARBITER-6-HALTS, aun con la salvedad que encierra considerar un objetivo subrogado y el corto tiempo de seguimiento, ha demostrado una regresión del grosor íntima-media carotídeo tras el empleo de niacina combinada con estatina en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, cLDL menor de 100 mg/dl y cHDL inferior a 50-55 mg/dl³⁰. Esta combinación terapéutica fue superior, para reducir el grosor íntima-media y para reducir episodios cardiovasculares, que la combinación de ezetimiba y estatina, a pesar de que con esta última se obtenía una mayor reducción del cLDL.

En la rama lipídica del estudio ACCORD se comparó el efecto de la simvastatina sola o asociada a fenofibrato en pacientes diabéticos tipo 2 con dislipidemia aterogénica, y se comprobó que se puede alcanzar una reducción del 31% de los episodios coronarios en pacientes con cLDL controlado con estatinas, cuando se utiliza la terapia combinada con fenofibrato, cuando la dislipidemia aterogénica está presente. Para prevenir una complicación cardiovascular es necesario tratar durante 5 años tan solo a 20 pacientes con la combinación³¹. En el subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 y dislipidemia aterogénica (triglicéridos ≥ 204 mg/dl y cHDL ≤ 34 mg/dl) el riesgo de desarrollar un episodio cardiovascular (17,3%) fue comparable al de los pacientes con enfermedad cardiovascular previa (18,1%), por lo que tuvieron un elevado riesgo residual asociado (70% más de episodios cardiovasculares que el resto de los pacientes).

El estudio AIM-HIGH pretendía comprobar si la combinación de niacina de liberación prolongada asociada a simvastatina era superior a la simvastatina sola en pacientes con dislipidemia aterogénica en la prevención de accidentes coronarios. Sin embargo, recientemente dicho estudio ha sido interrumpido antes de su conclusión, por falta de beneficio en el brazo de tratamiento combinado, y actualmente está pendiente la publicación de los resultados. Finalmente, en el estudio HPS2-THRIVE se investiga si la adición de niacina con laropirant puede reducir el riesgo residual macrovascular de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, principalmente isquémicos con o sin diabetes mellitus, que se encuentran en tratamiento intensivo para reducir las cifras de cLDL.

En definitiva, para abordar la reducción del riesgo residual parece necesario contemplar la optimización de los resultados sobre la triada lipídica (cLDL, cHDL y triglicéridos) con estatinas y eventualmente con una combinación con fibratos o ácido nicotínico.

Dislipidemia aterogénica y complicaciones microvasculares

La diabetes es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal y amputación en extremidades inferiores. Ello es debido al desarrollo de complicaciones microvasculares³². Los pacientes diabéticos se encuentran con un elevado riesgo de desarrollar estas complicaciones microvasculares características: retinopatía, nefropatía y neuropatía³³.

La dislipidemia aterogénica también se ha relacionado con la microangiopatía de los pacientes con diabetes tipo 2³⁴⁻³⁶. En estos pacientes, la elevación de triglicéridos es un factor de riesgo asociado a la albuminuria, mientras que las concentraciones elevadas de cHDL pueden tener un papel

protector frente a ella en la diabetes tipo 1^{37,38}. La hipertrigliceridemia se ha considerado como un factor predictivo del desarrollo y de la progresión de la microangiopatía diabética, así como de la necesidad de trasplante renal³⁹⁻⁴¹. La severidad de la retinopatía diabética también se ha asociado con la cifra de triglicéridos y negativamente con la de cHDL^{42,43}. Asimismo, la hipertrigliceridemia se acompaña de un mayor riesgo de neuropatía, de tal forma que la elevación de triglicéridos y el descenso de cHDL se asocian a neuropatía autonómica en la diabetes tipo 1⁴⁴.

Las estatinas han mostrado un efecto beneficioso en la nefropatía, pero no en otras complicaciones microvasculares, incluso cuando se utilizan a la dosis que reduce las complicaciones macrovasculares⁴⁵⁻⁴⁹.

El control intensivo de la glucemia y de la presión arterial en los diabéticos puede ser determinante porque previene el desarrollo o enlentece la progresión de las complicaciones microvasculares⁵⁰⁻⁵⁴.

En el estudio ADVANCE, la reducción energética de la presión arterial no redujo significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares (reducción del 9%)⁵⁵. En el mismo estudio, el control glucémico intensivo redujo un 14% las complicaciones microvasculares, fundamentalmente a causa de una reducción del 21% en la nefropatía⁵⁶. Por otra parte, no hubo ningún efecto sobre la retinopatía⁵⁶.

A largo plazo, la intervención sobre múltiples factores de riesgo en el diabético, incluido el cLDL, no evita que más del 26% de los pacientes a los 4 años (o más del 50% a los 8 años) desarrollen complicaciones microvasculares, como se ha publicado con datos del estudio STENO-2^{57,58}.

Por lo tanto, se puede señalar que, a pesar de los tratamientos intensivos actuales de los factores de riesgo, más del 50% de los pacientes diabéticos presentarán complicaciones microvasculares o la progresión de estas a largo plazo⁵⁸.

Estrategias para la prevención y el tratamiento del riesgo vascular residual de origen lipídico

El tratamiento con estatinas es un elemento nuclear para reducir el riesgo cardiovascular en un 25-35%, a pesar de que persista un riesgo residual significativo incluso cuando se alcanzan los objetivos de cLDL⁵⁹. Además, el empleo de estatinas permite asociar los beneficios vasculoprotectores de los denominados efectos pleiotrópicos.

Las reducciones adicionales del cLDL no logran eliminar este riesgo residual macrovascular^{60,61}, y ello es debido, en gran parte, a que la dislipidemia aterogénica, caracterizada por triglicéridos elevados y/o cHDL bajo, es un elemento que contribuye de forma significativa al riesgo residual de origen lipídico.

Por otra parte, como ya se ha indicado, también existe un riesgo residual para las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) a pesar de las medidas terapéuticas utilizadas en los pacientes con diabetes tipo 2, aunque estas incluyan la intervención intensiva sobre distintos factores de riesgo (estatinas, antihipertensivos, hipoglucemiantes)⁶². Al igual que para el riesgo residual macrovascular, los componentes de la dislipidemia aterogénica también se han relacionado con el riesgo residual microvascular.

El riesgo residual lipídico bajo tratamiento con estatinas es parcialmente modificable adoptando estrategias en las que se tengan en consideración otros objetivos lipídicos como los triglicéridos y el cHDL, y también —y muy particularmente en los pacientes con hipertrigliceridemia— el colesterol no-HDL. Estas estrategias incluyen modificaciones en el estilo de vida, el control del resto de los factores de riesgo, y el empleo de otros fármacos que modifican el perfil lipídico.

Modificaciones del estilo de vida

La incorporación, como estilo de vida, de una dieta saludable, el ejercicio físico regular y la cesación del hábito tabáquico son las primeras medidas para reducir el riesgo residual lipídico, aun en pacientes tratados con estatinas.

Dieta

La dieta mediterránea se acompaña de mayor longevidad⁶³, menor mortalidad cardiovascular⁶⁴ y menor incidencia de diabetes⁶⁵. En los ensayos clínicos, esta dieta ha demostrado que disminuye la presión arterial y mejora la dislipidemia⁶⁶. Una dieta rica en grasa monoinsaturada incrementa el cHDL⁶⁷. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 han conseguido reducir los episodios cardiovasculares en algunos ensayos clínicos⁶⁸⁻⁷³. Los ácidos grasos monoinsaturados, como el aceite de oliva, mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen el índice cLDL/cHDL⁷⁴, además de tener otros efectos beneficiosos⁷⁵. Una dieta cardiosaludable tiene efectos sobre factores como la hipertensión o la dislipidemia, incluso en los obesos que no pierden peso⁷⁶.

Ejercicio físico

El ejercicio físico es también capital en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, de la diabetes tipo 2 y del síndrome metabólico. Los estudios epidemiológicos han sugerido que la actividad física puede reducir el riesgo cardiovascular y la diabetes tipo 2 por encima del 50%^{77,78}. La actividad física regular mejora la sensibilidad a la insulina, el control glucémico y el perfil lipoproteico (incluyendo cHDL, índice colesterol total/cHDL y los triglicéridos)⁷⁹⁻⁸¹. La mejoría en el perfil lipídico se ha observado en todos los grupos de edad⁸²⁻⁸⁴. Sobre la modalidad de ejercicio, se ha sugerido que el de intensidad moderada, como puede ser pasear a ritmo rápido al menos 30 min al día, puede tener efecto preventivo sobre la diabetes tipo 2⁸⁵ o mejorar el síndrome metabólico⁸⁶.

En consecuencia, los cambios en el estilo de vida que han demostrado ser efectivos en reducir el riesgo cardiovascular residual incluyen:

1. Seguir una alimentación con un adecuado aporte graso, valorando especialmente los aspectos cualitativos de la grasa dietética, sobre todo reducir la grasa saturada y sustituirla por grasa monoinsaturada o poliinsaturada.
2. En personas con sobrepeso/obesidad, modestas pérdidas de peso, si son mantenidas, producen un gran beneficio metabólico.

3. Moderar el consumo de alcohol.
4. Mantener una actividad física regular.
5. Abandonar el hábito tabáquico.

La adherencia a un estilo de vida saludable puede significar una mejoría en el riesgo de enfermedad cardiovascular y contribuir a la reducción del riesgo residual en los enfermos tratados con estatinas. En el Health Professionals Follow-up Study se pudo prevenir el 68% de los episodios coronarios en los varones tratados con estatinas cuando seguían una dieta saludable, moderado consumo de alcohol, ejercicio físico regular, abstención de tabaco y mantenimiento de un índice de masa corporal (IMC) inferior a 25⁸⁷. Sin embargo, solo del 2 al 4% de los individuos del estudio fueron capaces de mantener este estilo de vida. Por tanto, una alta proporción de pacientes no puede alcanzar ni mantener los cambios adecuados en su estilo de vida, idóneos para prevenir episodios cardiovasculares, por lo que frecuentemente se requiere un tratamiento farmacológico, sin menoscabo de las recomendaciones adecuadas sobre el estilo de vida.

Tratamiento farmacológico

Las principales guías con recomendaciones terapéuticas identifican el cLDL como el objetivo primario para una correcta prevención cardiovascular y, por tanto, señalan a las estatinas como el fármaco de elección, eventualmente asociado a otros hipocolesterolemiantes, a fin de alcanzar el objetivo terapéutico apropiado. Sin embargo, las guías también incluyen como objetivos secundarios el cHDL y los triglicéridos, de forma que recomiendan la adición de un fibrato, niacina o ácidos grasos omega-3 a la estatina sobre la base de las evidencias científicas de algunos trabajos con resultados clínicos favorables⁸⁸⁻⁹⁰.

Fibratos

El principal efecto de los fibratos es una reducción de los triglicéridos en torno al 20-50% y un incremento del cHDL en torno al 10-35%, de acuerdo con las cifras basales de las fracciones lipídicas, el tipo de dislipidemia y el fármaco empleado³.

Los fibratos, en monoterapia, se acompañan de un aumento de riesgo de miopatía, comparados con las estatinas⁹¹, aunque el riesgo absoluto es bajo. Los datos de la Food and Drug Administration señalan que la rabdomiólisis es 15 veces más frecuente con la combinación de gemfibrocilo y estatina que con la de fenofibrato y estatina⁹². Esta diferencia se debe al metabolismo competitivo entre gemfibrocilo y estatinas por las principales enzimas hepáticas metabolizadoras de los fármacos. Los grandes estudios de intervención que asocian estatinas y fenofibrato han mostrado la seguridad de dicha asociación^{31,90}.

Impacto en las complicaciones macrovasculares

En el Helsinki Heart Study (HHS)⁹³ y en el Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)⁹⁴ se pudo comprobar una reducción significativa en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. En el Bezafibrate Infarction Prevention Study

(BIP)⁹⁵ y en el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study (FIELD)⁹⁰ no se produjeron reducciones significativas en los objetivos primarios de mortalidad, pero en el estudio FIELD el tratamiento con fenofibrato disminuyó los episodios cardiovasculares totales, un objetivo secundario.

Los diferentes subanálisis han demostrado de forma consistente que la reducción del riesgo cardiovascular es mayor y significativamente diferente en los pacientes con dislipidemia aterogénica (triglicéridos altos y/o cHDL bajo), síndrome metabólico o diabetes tipo 2^{90,96-99}. La combinación de estatina con fenofibrato ha demostrado una eficacia considerable, con la reducción del 31% de accidentes cardiovasculares en el estudio ACCORD³¹ en pacientes con triglicéridos elevados y cHDL bajo.

Impacto en las complicaciones microvasculares

El estudio FIELD ha demostrado un efecto beneficioso del fenofibrato en el riesgo microvascular, con una reducción en la progresión de la microalbuminuria, en el desarrollo y progresión de la retinopatía¹⁰⁰ y en el riesgo de amputación en extremidades inferiores¹⁰¹.

El estudio ACCORD ha evidenciado una disminución de la micro y la macroalbuminuria, marcadores de afectación renal en la diabetes tipo 2³¹. Y muy especialmente han tenido trascendencia los resultados del estudio ACCORD-EYE, que muestran una mejoría de la retinopatía diabética¹⁰², con reducción de la progresión de la enfermedad en aproximadamente un tercio a los 4 años.

Niacina

La niacina incrementa la concentración del cHDL entre un 15 y un 25%. También reduce el cLDL en un 10-15% y los triglicéridos en un 15-25%¹⁰³. De esta forma, la niacina, junto a una estatina, comporta una mejoría adicional en cLDL, cHDL y triglicéridos^{88,104}.

En la aceptación y la adherencia al tratamiento con niacina influyen sus efectos secundarios, especialmente la rubefacción¹⁰⁵, que se limita en la presentación asociada a laropirant. La niacina puede aumentar la glucemia plasmática al reducir la sensibilidad a la insulina¹⁰⁶ o puede provocar una diabetes incidental en los individuos con un síndrome metabólico previo¹⁰⁷. Otros efectos más infrecuentes son la hepatotoxicidad y la gota.

Impacto en las complicaciones macrovasculares

En el Coronary Drug Project (CDP), la niacina redujo a los 5 años un 14% de las muertes de origen coronario o los infartos de miocardio no fatales, en pacientes con infarto previo¹⁰⁸. En un seguimiento más amplio se demostró que la niacina disminuía significativamente la mortalidad total en un 11%, a causa principalmente de la reducción del 12% en la mortalidad coronaria¹⁰⁹.

En sendos estudios angiográficos se ha constatado que la niacina asociada a colestipol (estudio FATS)¹¹⁰ o a estatina (estudio HATS)¹⁰⁵ enlentecía la progresión de la arteriosclerosis, aunque el comparativo era placebo y no una estatina en monoterapia. En el estudio ARBITER-6

HALTS se confirma que la terapia combinada con niacina y estatina para la dislipidemia aterogénica es más eficaz para mejorar el engrosamiento de la capa íntima-media carotídea que la intensificación exclusiva del tratamiento hipocolesterolemiante³⁰.

Impacto en las complicaciones microvasculares

Actualmente no se dispone de datos sobre el efecto de la niacina en las complicaciones microvasculares.

Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3, a dosis farmacológicas (3-4 g/día), logran una reducción significativa de la concentración sérica de triglicéridos y de las lipoproteínas remanentes, directamente relacionadas con la dislipidemia aterogénica^{111,112}. Estos beneficios sobre el perfil lipídico también se han observado cuando los ácidos grasos omega-3 se combinan con una estatina¹¹³.

Impacto en las complicaciones macrovasculares

En el estudio de prevención secundaria GISSI-Prevenzione, los ácidos grasos omega-3 produjeron, en individuos con antecedentes de infarto de miocardio, una reducción en el riesgo de muerte de origen cardiovascular y muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, e ictus no fatal¹¹⁴. Más recientemente, el estudio GISSI-HF ha demostrado que el suplemento de 1 g/día de omega-3 provoca un beneficio en cuanto a mortalidad y a hospitalizaciones por causas cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia cardíaca¹¹⁵.

El Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) ha determinado que la combinación de 1,8 g/día de ácidos omega-3 y dosis bajas de estatina reduce los episodios coronarios graves, sin alterar la incidencia de muerte súbita, más que la estatina sola¹¹¹.

Impacto en las complicaciones microvasculares

No se dispone de datos sobre el efecto de los ácidos grasos omega-3 en las complicaciones microvasculares.

Recomendaciones internacionales

Las Guías Europeas más recientes, así como las recomendaciones NICE, indican el empleo de fibratos cuando el riesgo cardiovascular es elevado, como en la diabetes tipo 2, si los triglicéridos se encuentran entre 200 y 400 mg/dl¹¹⁶. Estas guías están avaladas por los estudios clínicos que muestran una mejoría significativa de los triglicéridos y del cHDL con los fibratos en comparación con las estatinas^{88,89,117}, así como un beneficio clínico de los fibratos en los casos de cHDL bajo y/o triglicéridos elevados⁹⁶⁻⁹⁹. A continuación se sintetizan las principales recomendaciones de las Sociedades Científicas y Organismos internacionales sobre el tratamiento del exceso de triglicéridos y del déficit de cHDL en los pacientes diabéticos.

- APIII (2004)¹¹⁸
Recomendación:
En los pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos, aunque la evidencia del tratamiento con fibratos no es tan sólida como con las estatinas, los fibratos pueden tener un papel adyuvante en los pacientes con triglicéridos elevados/cHDL bajo, especialmente en combinación con las estatinas.
- IDF (2005)¹¹⁹
Recomendación:
Considera la aspirina, las estatinas y los fibratos como un «mínimo terapéutico». Dado que con una estatina es posible controlar de forma óptima el cLDL, se debe añadir fenofibrato cuando la cifra de triglicéridos sea superior a 200 mg/dl. Cuando de esta forma no se alcancen los objetivos terapéuticos o exista intolerancia farmacológica, se deben considerar otros fármacos hipolipemiantes como la ezetimiba, el ácido nicotínico y los ácidos grasos omega-3.
- ESC/EASD (2007)⁸
Recomendación:
En los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia (>2 mmol/l; >178 mg/dl) después de alcanzar objetivos de cLDL con estatinas, se debe intentar optimizar el tratamiento para reducir el colesterol no-HDL. A tal efecto, se debe considerar el aumento de dosis de estatina o la terapia combinada con ezetimiba, ácido nicotínico o fibratos.
- NICE (2008)¹¹⁶
Recomendación:
En los pacientes diabéticos, prescribir un fibrato (fenofibrato como fármaco de primera línea) si los triglicéridos son superiores a 400 mg/dl. Si el riesgo cardiovascular es elevado —situación habitual en ellos—, considerar añadir el fibrato a la estatina si los triglicéridos se encuentran entre 200 y 400 mg/dl.
- ADA (2008)⁷
Recomendación:
La terapia combinada con una estatina y un fibrato, o con una estatina y niacina, puede ser eficaz para el tratamiento de las tres fracciones lipídicas, aunque puede acompañarse de un riesgo aumentado de elevación de transaminasas, miositis o rabdomiólisis. Este riesgo es mayor con altas dosis de estatinas y con insuficiencia renal, y cuando la estatina se combina con fenofibrato el riesgo es inferior que con gemfibrozilo.

Recomendaciones nacionales

Con el fin de reducir el riesgo residual de origen lipídico que se acompaña de complicaciones macrovasculares y microvasculares, se recomienda:

- I) En los pacientes con dislipidemia aterogénica, asociada o no a síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2:
 1. Las modificaciones favorables sobre el estilo de vida, como primer escalón.
 2. Considerar el tratamiento de todas las fracciones lipídicas: cLDL como objetivo primario, y cHDL y triglicéridos como objetivos secundarios obligados.
 3. Cuando no se logre un control global del perfil lipídico, y con objeto de obtener un beneficio global y

una mayor consecución de todos y cada uno de los objetivos terapéuticos, se puede requerir con frecuencia un tratamiento combinado de estatina con fibrato, niacina o ácidos grasos omega-3.

4. Dado el elevado riesgo cardiovascular asociado a la dislipidemia aterogénica, es necesario iniciar una intervención precoz dirigida a una pronta consecución de los objetivos terapéuticos.
- II) En los pacientes con dislipidemia aterogénica asociada a diabetes mellitus tipo 2:
1. Conseguir el tratamiento de los factores de riesgo no lipídicos, buscando la normalización en el control glucémico (HbA1c) y la presión arterial.
 2. Optimizar el abordaje del riesgo residual lipídico para mejorar la prevención de las complicaciones macrovasculares mediante las medidas antes señaladas
 3. Abordar la prevención de las complicaciones microvasculares mediante la intervención multifactorial sobre los distintos factores de riesgo, y empleando un tratamiento combinado y enérgico frente a la dislipidemia aterogénica dirigido a lograr los objetivos de cLDL, cHDL y de los triglicéridos.

Anexo 1.

Han participado como expertos y con el mismo grado de autoría los siguientes miembros de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y/o integrantes del National Steering Committee (NSC) o Faculty Members (FM) de R3i en España:

Fátima Almagro. Medicina Interna. FM. San Sebastián
 Artemio Alvarez Cosmea. Atención Primaria. FM. Oviedo
 Juan F. Ascaso Gimilio. Endocrinología. FM. Valencia
 Pedro Betancor León. Medicina Interna. FM. Las Palmas
 Angel Brea Hernando. Medicina Interna. FM. Logroño
 Fernando Civeira Murillo. Medicina Interna. FM. Zaragoza
 Angel Diaz Rodriguez. Atención Primaria. FM. León
 Fernando Fabiani Romero. Bioquímica. FM. Sevilla
 Francisco Fernández Avilés. Cardiología. FM. Madrid
 Jacinto Fernandez Pardo. Medicina Interna. FM. Murcia
 Josep Franch Nadal. Atención Primaria. FM. Barcelona
 Francisco J. Fuentes. Medicina Interna. FM. Córdoba
 Concepción García Calzado. Endocrinología. FM. Cádiz
 Juan Antonio Garrido. Medicina Interna. FM. A Coruña
 Juan Antonio Gomez Gerique. Bioquímica. FM. Santander
 José Ramón Gonzalez Juanatey. Cardiología. FM. Santiago de Compostela
 Pedro Gonzalez Santos. Medicina Interna. NSC. Málaga
 Pedro Gordo Fraile. Medicina Interna. FM. A Coruña
 Josep Guindo Soldevilla. Cardiología. NSC. Barcelona
 Antonio Hernandez Mijares. Endocrinología. NSC. Valencia
 Alipio Mangas Rojas. Medicina Interna. FM. Cádiz
 Teresa Mantilla Morató. Atención Primaria. FM. Madrid
 Esperanza Martorell. Medicina Interna. FM. Mallorca
 Luis Masana Marín. Medicina Interna. FM. Reus
 Luis Felipe Pallardo Sánchez. Endocrinología. NSC. Madrid
 Antonio Pérez. Endocrinología. FM. Barcelona
 José Puzo Foncillas. Bioquímica. FM. Huesca
 Juan Rubiés Prat. Medicina Interna. FM. Barcelona
 Carmen Sanclemente. Medicina Interna. FM. Barcelona
 Rafael Simó Canonge. Endocrinología. NSC. Barcelona

José Tomás Real. Endocrinología. FM. Valencia
 Pilar Tornos Más. Cardiología. FM. Barcelona
 Pedro Valdivielso Felices. Medicina Interna. FM. Málaga
 Julio Zarco. Atención Primaria. FM. Madrid
 Manuel Zúñiga Perez-Lemaur. Medicina Interna. FM. Santander

Bibliografía

- World Health Organization. Cardiovascular diseases Fact sheet N°317. WHO 2009. [consultado 13/11/2009]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
- British Heart Foundation. Health care costs of CVD and CHD in Europe. [consultado 9/2/2010]. Disponible en: <http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=4541>.
- National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
- Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation*. 2006;113:236-72.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris G, et al. American Diabetes Association. Primary prevention on cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114-26.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31:S12-54.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al., on behalf of the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on Diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: Executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: a prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Kearney PM, Blackwell PM, Collins R, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
- Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular morbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J*. 2008;156:112-9.
- Diabetes Atlas. Prevalence and projections. International Diabetes Federation. Brussels 2009. [consultado 15/10/2009]. Disponible en: <http://www.eatlas.idf.org/index2983.html>.
- International Diabetes Federation. Facts & Figures. Diabetes prevalence. Brussels: International Diabetes Federation; 2008 [consultado 21/4/2008]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>.
- Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. [consultado 18/3/2009]. Disponible en: <http://da3.diabetesatlas.org/index894.html>.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14-21.
- Assmann G, Schultze H, Cullen P, et al. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: New data from the prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:925-32.
- Assmann G, Schultze H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome. Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Int J Obes*. 2008;32:S11-6.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-8.
- Jenkins AJ, Rowley KG, Lyons TJ, et al. Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3395-418.
- Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC, et al., Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al., PROVE-TIMI 22 Investigators. 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.
- Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol*. 2000;86:943-9.
- Boden WE. High density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: Assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol*. 2000;86:19L-22L.
- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102 Suppl:1K-34K.
- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:319-35.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707-14.
- Assmann G, Cullen P, Schultze H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the PROCAM Study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
- Assmann G, Schultze H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*. 1992;70:733-7.
- Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113-22.
- The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK), NIH. Diabetes Z-Z. List of topics and Titles: National Diabetes Statistics, 2007. National Institute

- of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK), NIH. Bethesda 2008. [consultado 14/1/2009]. Disponible en: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/>.
33. Diabetes Atlas. Complications. International Diabetes federation. Brussels 2009. [consultado 14/1/2009]. Disponible en: <http://www.eatlas.idf.org/index711b.html>.
34. Cheung N, Wang JJ, Klein R, et al. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2007;30:1742–6.
35. Cheung N, Rogers S, Couper DJ. Is diabetic retinopathy and independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. 2007;38:398–401.
36. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care*. 2007;30:292–9.
37. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55:1832–9.
38. Molitch ME, Rupp D, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:78–82.
39. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341–50.
40. Kemper P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;19:900–9.
41. Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, et al. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). ETDRS 26. *Kidney Int*. 2004;66:1173–9.
42. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:233–52.
43. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:910–8.
44. Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekheraz A, et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complication in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2004;30:43–51.
45. Sandhu SS, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2006–16.
46. Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation*. 2005;112:171–8.
47. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al., Treating to New Targets Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1131–9.
48. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al., on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): Multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96.
49. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals. A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
50. The UKPDS group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet*. 1998;352:837–53.
51. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of glycemic threshold for the development of long-term complications: The perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45:1289–98.
52. UKPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS report No. 38. *Br Med J*. 1998;317:703–13.
53. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of glycaemia and blood pressure control in normotensive type 2 diabetes patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61:1086–97.
54. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complication in type 2 diabetes: A prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006;49:1761–9.
55. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al., ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829–40.
56. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
57. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353:617–22.
58. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383–93.
59. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, et al. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardio*. 2007;100:1499–501.
60. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
61. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
62. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*. 2001;357:905–10.
63. Trichopoulos A, Costacou T, Barnia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599–608.
64. Trichopoulos A, Barnia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med*. 2005;165:929–35.
65. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:63–8.
66. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA*. 2004;292:1440–6.
67. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al., for the OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: Results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455–64.
68. Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. The effects of low-fat, high-carbohydrate diets on plasma lipoproteins, weight loss, and heart disease risk reduction. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:421–7.
69. Brousseau ME, Schaefer EJ. Diet and coronary heart disease: Clinical trials. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:487–93.

70. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease: An evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1379–87.
71. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454–9.
72. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447–55.
73. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al., for the GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105:1897–903.
74. Garg A. High-monounsaturated fat diet for diabetic patients: Is it time to change the current dietary recommendations? *Diabetes Care*. 1994;17:242–6.
75. Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, et al., for the EURO-LIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:333–41.
76. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids*. 2008;43:65–77.
77. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. 2005;99:1193–204.
78. Joen CY, Lokken RP, Hu FB, et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30:744–52.
79. DeFronzo RA, Sherwin RS, Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes*. 1987;36:1379–85.
80. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database System Rev*. 2006;3:CD002968.
81. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training or both on glycaemic control in type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:357–69.
82. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: A meta-analysis. *Prev Cardiol*. 2005;8:206–14.
83. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2007;191:447–53.
84. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2004;38:651–61.
85. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, et al., for the Finnish Diabetes Prevention Study. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: The Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*. 2005;54:158–65.
86. Johnson JL, Slenz CA, Houmard JA, et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise). *Am J Cardiol*. 2007;100:1759–66.
87. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: Benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation*. 2006;114:160–7.
88. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis*. 2007;192:432–7.
89. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4g/day to simvastatin 40mg/d in hypertriglyceridemic patients: An 8-week, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Clin Ther*. 2007;29:1354–67.
90. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study). Randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
91. Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: A population-based follow-up study. *Epidemiology*. 2001;12:565–9.
92. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120–2.
93. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237–45.
94. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study. *N Engl J Med*. 1999;341:410–8.
95. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000;102:21–7.
96. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation*. 1995;92:1779–85.
97. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease: Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162:2597–604.
98. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med*. 2005;165:1154–60.
99. Scott R, O'Brian R, Fulcher G, et al., Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetes Care*. 2009;32:493–8.
100. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687–97.
101. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al., FIELD Study Investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD Study): A prespecified analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1780–8.
102. ACCORD Study Group ACCORD EYE Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–44.
103. Goldberg A, Alagona Jr P, Capuzzi DM, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2000;85:1100–5.
104. Pasternak RC, Brown LE, Stone PH, et al. Effect of combination therapy with lipid-reducing drugs in patients with coronary heart disease and "normal" cholesterol levels. A randomized, placebo-controlled trial. *Harvard Atherosclerosis*

- Reversibility Project (HARP) Study Group. *Ann Intern Med*. 1996;125:529–40.
105. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583–92.
106. 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;162:1568–92.
107. Ginsberg HN. Niacin in the metabolic syndrome: More risk than benefit? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2:300–1.
108. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360–81.
109. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, et al. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol*. 2005;95:254–7.
110. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323:1289–98.
111. Harris WS, Connor WE, Alam N, et al. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res*. 1988;29:1451–60.
112. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, et al. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: A quantitative systematic review. *Diabetes Care*. 2000;23:1407–15.
113. Nambi V, Ballantyne CM. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006;98:34i–8i.
114. Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, et al. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lipids*. 2001;36 Suppl:S119–26.
115. GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223–30.
116. Guidelines for type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2008.
117. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:462–8.
118. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education program Adult Treatment panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–39.
119. IDF Clinical Guidelines Task Force Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, 2005.