



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Dislipidemia aterogénica y riesgo residual. Estado de la cuestión en 2014[☆]



Jesús Millán Núñez-Cortés^{*}, Juan Pedro-Botet Montoya, Xavier Pintó Sala y
Residual Risk Reduction Initiative (R3i) y Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica

Recibido el 23 de septiembre de 2014; aceptado el 30 de septiembre de 2014
Disponible en Internet el 31 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Riesgo residual;
R3i;
Dislipidemia
aterogénica

KEYWORDS

Residual risk;
R3i;
Atherogenic
dyslipidaemia

Resumen La pandemia de síndrome metabólico, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 es uno de los mayores retos para los próximos años, así como para reducir la carga de enfermedades cardiovasculares. La iniciativa R3i (iniciativa para la Reducción del Riesgo Residual) ha señalado previamente que la dislipidemia aterogénica es un importante y modificable componente del riesgo residual de origen lipídico. La dislipidemia aterogénica se define como un desbalance entre las lipoproteínas aterogénicas ricas en triglicéridos, que contienen apoB, y las antiaterogénicas, que contienen apoA1. Para mejorar el manejo clínico de la dislipidemia aterogénica, y con independencia de las modificaciones del estilo de vida, la intervención farmacológica con fibratos es la mejor opción de cara a combinar con una estatina y provocar una reducción del colesterol no-HDL.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Atherogenic dyslipidemia and residual risk. State of the art in 2014

Abstract Pandemics of metabolic syndrome, obesity, and type 2 diabetes is a major challenge for the next years and supported the great burden of cardiovascular diseases. The R3i (Residual Risk Reduction initiative) has previously highlighted atherogenic dyslipidaemia as an important and modifiable contributor to the lipid related residual cardiovascular risk. Atherogenic dyslipidaemia is defined as an imbalance between proatherogenic triglyceride-rich apoB-containing lipoproteins and antiatherogenic A1 containing lipoproteins. To improve clinical

[☆] Angel Brea Hernando, Angel Díaz Rodríguez, Pedro González Santos, Antonio Hernández Mijares, Teresa Mantilla Morató, Rafael Simó Calonge.

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan.nunezcortes@madrid.org (J. Millán Núñez-Cortés).

management of atherogenic dyslipidaemia a despite of lifestyle intervention includes pharmacological approach, and fibrates is the main option for combination with a statin to further reduce non-HDL cholesterol.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

De acuerdo con la medicina basada en la evidencia, las estrategias recomendadas para la prevención cardiovascular incluyen como herramienta principal el tratamiento con estatinas a dosis óptimas. Sin embargo, es notorio que la población tratada con estatinas, incluso a dosis altas, mantiene un riesgo cardiovascular residual inaceptablemente elevado que, al menos en parte, es debido a la persistencia de alteraciones lipídicas refractarias a dicho tratamiento farmacológico¹. En los últimos 15 años este escenario clínico se ha agravado por la pandemia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus².

La organización R3i (*Residual Risk Reduction initiative*) ha subrayado esta circunstancia¹ y, en particular, ha señalado que la dislipidemia aterogénica es el elemento clave que contribuye al riesgo vascular residual. Esta dislipidemia está caracterizada por un desbalance entre las lipoproteínas proaterogénicas que contienen apoB, representadas fundamentalmente por las LDL, la lipoproteína(a) y las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y las lipoproteínas antiaterogénicas que contienen apoA1, específicamente las HDL. De esta manera, la dislipidemia aterogénica se convierte en un objetivo diagnóstico y terapéutico, secundario a la reducción de la concentración de colesterol LDL, y cuya «normalización» se acompaña de un potencial beneficio adicional sobre este riesgo residual³⁻⁵.

Valoración del riesgo residual por dislipidemia aterogénica

Numerosas evidencias han focalizado el interés en la importancia relativa de los triglicéridos y de las HDL como parte importante del riesgo residual. Sin duda alguna, los datos epidemiológicos que asocian el colesterol HDL bajo con riesgo cardiovascular elevado son firmes, e incluso ofrecen razones suficientes para considerar su inclusión en las tablas y/o ecuaciones de cálculo del riesgo vascular^{3,6,7}.

No obstante, cada vez más urge considerar la relevancia no solo de la concentración plasmática de HDL, sino su auténtica capacidad ateroprotectora. En el fondo late el interés por las diferentes y numerosas actividades biológicas de las partículas HDL, que tienen un efecto potencialmente antiaterogénico^{8,9}. De esta forma, la cuantificación exclusiva de las HDL puede no reflejar de forma fehaciente la capacidad antiaterogénica de estas lipoproteínas, y eso podría explicar por qué no siempre la medida de HDL es un buen marcador de riesgo. En la actualidad se ha dado paso

al concepto de funcionalidad de las HDL, fruto de la existencia de diferentes subpoblaciones de HDL en su origen, tamaño, composición, estructura y funciones biológicas. En definitiva, esto ha permitido reevaluar el papel de las HDL y de su manejo. Así, incrementar su funcionalidad podría plantear una perspectiva terapéutica de mayor calado que incrementar solo su cantidad¹⁰⁻¹³.

También se ha reconsiderado el papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos a la luz de los últimos conocimientos. Numerosas evidencias científicas avalan la asociación entre triglicéridos, pero en particular la hipertrigliceridemia posprandial y la enfermedad cardiovascular, así como el papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como un elemento constituyente del riesgo vascular residual, particularmente en el contexto de la enfermedad cardiometabólica¹⁴⁻²¹. Precisamente las lipoproteínas ricas en triglicéridos pueden ser consideradas como el auténtico factor asociado al riesgo, más que los triglicéridos en sí mismos, ya que estos solo representarían un indicador o marcador de riesgo justamente por su asociación a las lipoproteínas ricas en triglicéridos y a sus remanentes^{5,17,18}. De esta forma, la heterogeneidad de la familia de lipoproteínas ricas en triglicéridos, en concreto por lo que se refiere a su composición y tamaño, puede ser la principal determinante de su aterogenicidad, y junto al incremento de las concentraciones elevadas de lipoproteínas remanentes puede contribuir directamente a la formación y progresión de la placa de ateroma²²⁻²⁴, incluso suprimiendo el efecto antiinflamatorio ateroprotector de las HDL^{25,26}.

En definitiva, dada la relación metabólica existente entre HDL y lipoproteínas ricas en triglicéridos, y su efecto sinérgico en el riesgo cardiovascular cuando están presentes ambos componentes de la dislipidemia aterogénica, aun si el colesterol LDL se encuentra en objetivos terapéuticos^{27,28}, el problema se plantea en detectarla con los marcadores clínicos oportunos y abordarla desde el punto de vista terapéutico a fin de reducir el riesgo residual lipídico.

La magnitud de la dislipidemia aterogénica se puede evaluar mediante la cuantificación de los triglicéridos y la concentración de colesterol HDL, aun considerando que la funcionalidad de las HDL y la totalidad de las lipoproteínas ricas en triglicéridos reflejan más fielmente las anomalías metabólicas propias de dicha dislipidemia. Además, puede existir una falta de acuerdo acerca de las cifras que se correlacionan con una mayor intensidad o severidad de la dislipidemia aterogénica, sobre todo si tenemos en cuenta que la trigliceridemia posprandial es un mejor indicador de riesgo¹⁵.

Estas consideraciones permiten mostrar que la auténtica carga aterosclerótica de lipoproteínas ricas en triglicéridos puede ser adecuadamente valorada mediante el colesterol no-HDL³ o, alternativamente, la cuantificación de la apoB sérica. Esta es una determinación prioritaria señalada en las guías de práctica clínica, especialmente para establecer los objetivos terapéuticos en individuos con alto riesgo cardiometabólico (resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad visceral). Un marcador alternativo puede ser el denominado colesterol remanente (colesterol total menos la suma de colesterol HDL y colesterol LDL)²⁴.

Si consideramos la intensidad y gravedad de la dislipidemia aterogénica como una variable continua asociada al riesgo vascular, al igual que el colesterol LDL, y no como una variable categórica, umbral de HDL bajo o de hipertrigliceridemia, algunos cocientes o índices de los conocidos como aterogénicos podrían ser empleados como marcadores clínicos²⁹. Así, un marcador empleado en pacientes con mal control metabólico lipídico ha sido el índice log triglicéridos/colesterol HDL (log TG/cHDL), o el logaritmo del índice triglicéridos/colesterol HDL [log (TG/cHDL)]³⁰⁻³².

Enfoque terapéutico del riesgo residual por dislipidemia aterogénica

La intervención sobre el estilo de vida es la piedra angular del tratamiento frente a la dislipidemia aterogénica³ y tiene un impacto metabólico significativo, con incrementos medios de 5 mg/dl en la concentración de colesterol HDL y reducción media de 30 mg/dl en la trigliceridemia³³. Sin embargo, es justo reconocer que la adherencia a las normas sobre estilo de vida suele ser problemática a largo plazo. Aun en individuos o pacientes altamente motivados, la intervención intensiva suele ser insuficiente. En consecuencia, la mayoría de los pacientes que requieren intervención terapéutica van a precisar, finalmente, tratamiento farmacológico.

Desde el punto de vista farmacológico, los fibratos son el tratamiento usualmente disponible para reducir el riesgo residual asociado a la dislipidemia aterogénica, incluidas las evidencias con estatinas, que aunque reducen significativamente el riesgo LDL-dependiente, no evitan el riesgo dependiente de la hipertrigliceridemia o del colesterol HDL bajo. De hecho, en los pacientes tratados con estatina y fibrato en combinación, aquellos con dislipidemia aterogénica (triglicéridos > 204 mg/dl y colesterol HDL < 34 mg/dl) muestran una reducción relativa adicional de su riesgo en un 30%^{34,35}. Este hallazgo es debido precisamente al efecto del fenofibrato en pacientes con hipertrigliceridemia, en los que, de forma selectiva, reduce significativamente la trigliceridemia posprandial gracias a una reducción de lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos, de origen intestinal³⁶.

Dos consideraciones son pertinentes al incluir los fibratos como la clase principal de fármacos frente a la dislipidemia aterogénica. La primera se relaciona con el perfil de seguridad. El riesgo de efectos secundarios sobre el músculo derivados de la asociación de estatina y fibrato se presenta específicamente con el gemfibrocilo, por lo que el fenofibrato es el fármaco de elección en la combinación^{34,37}. Otro

efecto secundario frecuente pueden ser los datos de disfunción hepática o renal, pero específicamente en lo que respecta al aumento reversible de la creatinina plasmática con fenofibrato³⁸⁻⁴¹. En este sentido, un estudio en pacientes diabéticos ha demostrado que el fenofibrato es capaz de reducir la albuminuria y desacelerar la pérdida estimada de filtrado glomerular en 5 años, a pesar de presentar al inicio y de forma reversible un incremento de la creatinina plasmática⁴⁰. Asimismo, un reciente metaanálisis ha revelado que los fibratos podrían utilizarse más ampliamente para prevenir la enfermedad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal crónica leve a moderada⁴².

El otro aspecto relacionado con el fenofibrato son sus efectos sobre las complicaciones microangiopáticas en los diabéticos. En este sentido, existen suficientes evidencias científicas sobre una significativa reducción de las complicaciones microvasculares, incluyendo retinopatía diabética, nefropatía y amputación no traumática en miembros inferiores⁴³⁻⁴⁷.

Al margen del fenofibrato, se han empleado sin éxito otros fármacos en el tratamiento combinado con estatinas al objeto de abordar la dislipidemia LDL dependiente y la dislipidemia aterogénica, de forma simultánea. Sin embargo, ni la niacina/laropirant ha demostrado ser un tratamiento realista en Europa, por no haber acreditado resultados clínicos beneficiosos en estos pacientes^{48,49}, ni tampoco los ácidos grasos omega-3 han demostrado resultados consistentes^{50,51}.

En estas circunstancias, es preciso considerar las posibilidades que pueden ofrecer los tratamientos emergentes. El primer grupo de fármacos son los nuevos agonistas de los receptores PPAR. La isoforma alfa de los PPAR desempeña un papel fundamental en el metabolismo lipídico, mientras que las isoformas gamma y delta intervienen en la regulación del metabolismo energético del tejido adiposo y muscular, y son dianas terapéuticas para el tratamiento de la insulinoresistencia. Consecuentemente, los agonistas duales pueden ser una magnífica oportunidad de intervenir sobre el riesgo cardiometabólico por su efecto favorable sobre la homeostasis de la glucosa y sobre la dislipidemia aterogénica⁵²⁻⁵⁴ y, en algún caso, con mayor potencia y menores efectos secundarios⁵⁵.

Los inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) son otro grupo a tener en consideración, aunque alguno de ellos ha mostrado efectos adversos inasumibles con su empleo clínico. Su posible efecto antiaterogénico se fundamenta en el incremento de HDL y/o el descenso del colesterol presente en las LDL y en las lipoproteínas remanentes⁵⁶⁻⁵⁹.

Finalmente, existe un gran interés por el futuro de los inhibidores de PCSK9, que ocupa un lugar estratégico en promover la degradación de los receptores hepáticos de LDL. De esta forma, la inhibición de dicha proteína previene la degradación del receptor para LDL y señala el camino para una reducción potente de las concentraciones plasmáticas de LDL⁶⁰. Los 2 fármacos de este grupo han mostrado no solo dicho efecto altamente significativo en la concentración de colesterol LDL, sino también un descenso de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y un modesto incremento de HDL^{61,62}.

En resumen, el reconocimiento y el tratamiento de la dislipidemia aterogénica es un objetivo central para intentar reducir el riesgo cardiovascular residual de origen lipídico.

Establecer y potenciar las medidas para identificar esta situación, y señalar las mejores intervenciones terapéuticas, requiere un esfuerzo adicional a nivel individual, al mismo tiempo que evidencia la necesidad de situar en las guías de práctica clínica las estrategias oportunas para alcanzar estos objetivos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5:319–35.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095–128.
- Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees 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.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care.* 2008;31:811–22.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Triglyceride-rich lipoproteins 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.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993–2000.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A Mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012;380:572–80.
- Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and antiatherogenic properties of HDL. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl:S195–200.
- Rosenon RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation.* 2012;125:1905–19.
- Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalauova I, Schaefer EJ, McNamara JR, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation.* 2006;113:1556–63.
- Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: A new therapeutic target at the crossroads of dyslipidaemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev.* 2006;58:342–74.
- Alwaili K, Bailey D, Awan Z, Bailey SD, Ruel I, Hafiane A, et al. The HDL proteome in acute coronary syndromes shifts to an inflammatory profile. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821:405–15.
- Besler C, Lüscher TF, Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of high-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol Med.* 2012;4:251–68.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, 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.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Non-fasting triglycerides risk of myocardial infarction ischemic heart disease death in men women. *JAMA.* 2007;298:299–308.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al., Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010;375:1634–9.
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al., on behalf of the American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2292–333.
- Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis. Role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation.* 2002;106:2137–42.
- Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis.* 2013;12:159.
- Stauffer ME, Weisenfluh L, Morrison A. Association between triglycerides and cardiovascular events in primary populations: A meta-regression analysis and synthesis of evidence. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:671–80.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA.* 2007;298:309–16.
- Palmer AM, Murphy N, Graham A. Triglyceride-rich lipoproteins inhibit cholesterol efflux to apolipoprotein (apo) A1 from human macrophage foam cells. *Atherosclerosis.* 2004;173:27–38.
- Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: A characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation.* 2004;109:1918–25.
- 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.
- Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, Koide S, Nakamura S, Sakamoto T, et al. Prognostic value of remnant-like

- lipoprotein particle levels in patients with coronary artery disease and type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2219–24.
26. Nakamura T, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Obata JE, Kitta Y, et al. Remnant lipoproteinemia is a risk factor for endothelial vasomotor dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2005;181:321–7.
27. 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.
28. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Non-LDL-related dyslipidaemia and coronary risk: A case-control study. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7:204–12.
29. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:757–65.
30. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [log(TG)/HDL-C] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids Health Dis*. 2012;11:132.
31. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Log(TG)/HDL-C is related to both residual cardiometabolic risk and β -cell function loss in type 2 diabetes males. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:88.
32. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. Atherogenic index of plasma (log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol*. 2010;4:89–98.
33. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–54.
34. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, et al., Study Group ACCORD. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
35. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692–4.
36. Reyes-Soffer G, Ngai CI, Lovato L, Karmally W, Ramakrishnan R, Holleran S, et al. Effect of combination therapy with fenofibrate and simvastatin on postprandial lipemia in the ACCORD Lipid Trial. *Diabetes Care*. 2013;36:422–8.
37. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):3C–18C.
38. 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.
39. 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.
40. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators 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.
41. Ting RD, Keech AC, Drury PL, Donoghoe MW, Hedley J, Jenkins AJ, et al., FIELD Study Investigators. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: The FIELD Study. *Diabetes Care*. 2012;35:218–25.
42. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2061–71.
43. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al., FIELD Study Investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687–97.
44. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al., Study Group ACCORD. Eye Study Group ACCORD. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–44.
45. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. FIELD study investigators: 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.
46. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, d'Emden MC, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1780–8.
47. 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.
48. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al., Investigators AIM-HIGH. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–67.
49. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: Trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279–91.
50. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090–8.
51. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363:2015–26.
52. Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, Rabbia M, Chognot C, Herz M. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor- α /gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYN-CHRONY): A phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet*. 2009;374:126–35.
53. Younk LM, Uhl L, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of aleglitazar for the treatment of type 2 diabetes with high cardiovascular risk. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:753–63.
54. Cariou B, Zair Y, Staels B, Bruckert E. Effects of the new dual PPAR α /delta agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2011;34:2008–14.
55. Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARM α): The next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α -agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:82.
56. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al., Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. The DEFINE Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2010;363:2406–15.

57. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, Krueger KA, Wang MD, Shao M, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA*. 2011;306:2099–109.
58. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M<ETAL>. ILLUMINATE Investigators Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109–22.
59. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al., dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *New Engl J Med*. 2012;367:2089–99.
60. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res*. 2012;53:2515–24.
61. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2344–53.
62. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. LAPLACE-TIMI 57 Investigators Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): A randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380:2007–17.