

# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## Fenofibrato: resultados clínicos en macroangiopatía

Juan Pedro-Botet\* y Juana A. Flores-Le Roux

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

### PALABRAS CLAVE

Diabetes;  
Dislipemia aterogénica;  
Enfermedad  
cardiovascular;  
Fenofibrato

### Resumen

Los primeros estudios de intervención con fibratos en la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria se remontan a 1971. Los metaanálisis y revisiones sistemáticas aparecidos en los últimos 5 años confirman que los fibratos reducen el riesgo cardiovascular, especialmente en presencia de dislipemia aterogénica. Este patrón de dislipemia que cursa con hipertrigliceridemia, valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y predominio de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, se observa con gran frecuencia en la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Se presentan los resultados en macroangiopatía de los 3 principales estudios con fenofibrato en pacientes con diabetes tipo 2: uno, de progresión/regresión de aterosclerosis coronaria (DAIS), y dos, con objetivos clínicos (FIELD y ACCORD). Del análisis de dichos estudios se desprenden implicaciones relativas al abordaje terapéutico más adecuado del paciente diabético y queda patente que el grupo de población que se puede beneficiar de un tratamiento con fenofibrato no es otro que el que presenta una dislipemia aterogénica, y no toda la población diabética en general. Por tanto es imprescindible remarcar la importancia de establecer y alcanzar los objetivos terapéuticos no sólo en cLDL, sino también en cHDL y triglicéridos.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Diabetes;  
Atherogenic  
dyslipidemia;  
Cardiovascular disease;  
Fenofibrate

### Fenofibrate and atherogenic dyslipidemia

### Abstract

The first intervention studies of fibrates for the prevention of coronary heart disease were performed in 1971. The meta-analyses and systematic reviews published in the last 5 years confirm that fibrates reduce cardiovascular risk, especially in the presence of atherogenic dyslipidemia. This pattern of dyslipidemia, which causes hypertriglyceridemia, low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and a predominance of small, dense low-density lipoprotein (LDL) particles, is often observed in type 2 diabetes and metabolic syndrome. The present article discusses the macroangiopathic results of the three main studies of fenofibrate in patients with type 2 diabetes: one study of progression/regression of coronary atherosclerosis (DAIS) and two with clinical aims

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

(FIELD and ACCORD). Analysis of these studies provides information on a more appropriate approach to diabetic patients and clearly shows that those who could benefit from fenofibrate therapy are patients with atherogenic dyslipidemia rather than the entire diabetic population. Therefore, it is essential to highlight the importance of establishing and reaching therapeutic targets not only in LDL-cholesterol but also in HDL-cholesterol and triglycerides.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.  
All rights reserved.

## Introducción

Los fibratos tienen una larga historia en la enfermedad cardiovascular. Su uso clínico se remonta a finales de 1960, y los primeros estudios de intervención con fibratos en la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria se llevaron a cabo en 1971<sup>1,2</sup>. Este grupo de fármacos derivados del ácido cloro-fenoxi-isobutírico incluye el clofibrato, el bezafibrato, el ciprofibrato, el gemfibrocilo y el fenofibrato, siendo los 2 últimos los más utilizados en la actualidad.

Los metaanálisis y las revisiones sistemáticas aparecidos en los últimos 5 años son concordantes entre sí y confirman que los fibratos reducen el riesgo cardiovascular, especialmente en presencia de dislipemia aterogénica o sus componentes<sup>3-9</sup>. Este patrón de dislipemia que cursa con hipertrigliceridemia, valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y predominio de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas se observa con gran frecuencia en la diabetes tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico (SM)<sup>10</sup>.

Basándose en los efectos beneficiosos del gemfibrocilo en los pacientes con diabetes del Helsinki Heart Study (HHS)<sup>11</sup> y del Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study (VA-HIT)<sup>12</sup>, se diseñó una serie de estudios clínicos para valorar el papel potencial del fenofibrato para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en la DM2, pero no específicamente en los pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica. A continuación se van a analizar los resultados en macroangiopatía de los 3 principales estudios con fenofibrato en pacientes con DM2: el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) y el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD).

## Diabetes Atherosclerosis Intervention Study

Los resultados de los subanálisis de los pacientes diabéticos incluidos en los ensayos clínicos de intervención previos apuntaban los posibles beneficios de la corrección de las alteraciones lipídicas en la evolución del proceso aterosclerótico de la DM2. El estudio DAIS fue diseñado y llevado a cabo en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) para determinar si la normalización de la dislipemia diabética se acompañaba de un enlentecimiento en la progresión angiográfica de la aterosclerosis coronaria<sup>13</sup>. Cuatrocientos dieciocho varones y mujeres diabéticos con

un aceptable control metabólico fueron asignados al azar a fenofibrato o placebo durante 3 años. El perfil lipídico basal reveló una concentración de colesterol unido a LDL (cLDL) de 132 mg/dl, cHDL de 40 mg/dl y triglicéridos (TG) de 221 mg/dl. El fenofibrato disminuyó el cLDL un 6% y los TG un 28%, aumentó el cHDL un 7%, y consiguió reducir la progresión angiográfica de la aterosclerosis coronaria. En este sentido, la progresión del ateroma coronario focal fue un 40% menor en el grupo de fenofibrato en comparación con el placebo, sin efecto significativo en la placa de ateroma difusa. Aunque este estudio no fue diseñado para analizar los acontecimientos clínicos hubo una reducción de episodios cardiovasculares del 23%, que no llegó a alcanzar la significación estadística. Todos estos efectos pueden explicarse no sólo por los cambios en el cHDL, cLDL y TG, sino también por un incremento significativo en el tamaño de las partículas LDL<sup>14</sup>. Además, el fenofibrato redujo la incidencia de microalbuminuria en un 54%<sup>15</sup>, y el aumento de la concentración plasmática de homocisteína no alteró el efecto beneficioso del fármaco<sup>16</sup>.

En conclusión, y como aplicabilidad clínica del estudio DAIS, podemos destacar que en varones y mujeres con DM2, la corrección del perfil lipídico con fenofibrato reduce de forma significativa la progresión de la aterosclerosis coronaria.

## Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

Del estudio FIELD, que evaluó el impacto de la intervención farmacológica precoz con fenofibrato en la prevención cardiovascular en la DM2, cabe destacar que con 9.795 pacientes fue el mayor estudio de intervención con fármacos hipolipemiantes y objetivos de morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos; con 7.664 pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, FIELD ha sido el mayor estudio de prevención primaria en la DM2<sup>17</sup>. Las concentraciones basales medias de cLDL fueron de 119 mg/dl, cHDL de 43 mg/dl y TG de 153 mg/dl. Desafortunadamente, sólo el 21% de los pacientes incluidos en el estudio presentaba una dislipemia aterogénica definida por TG > 200 mg/dl y cHDL < 40 mg/dl en varones y a 50 mg/dl en las mujeres<sup>18</sup>. A los 4 meses y al final del estudio, el fenofibrato redujo los TG un 29 y un 22%, el cLDL un 12 y un 6%, y aumentó el cHDL un 5 y un 1%, respectivamente. El tratamiento con fenofibrato se acompañó de una disminución del objetivo primario de muerte por enfermedad cardíaca coronaria o infarto de

miocardio no fatal en un 11% ( $p = 0,16$ ). Hubo, sin embargo, un descenso significativo (11%,  $p = 0,035$ ) en el número total de episodios cardiovasculares (objetivo secundario compuesto de muerte, infarto, ictus, y revascularización coronaria o carotídea), hecho atribuible principalmente a las reducciones significativas en el número de infartos de miocardio no fatal (24%,  $p = 0,01$ ) y de procedimientos de revascularización coronaria (21%,  $p = 0,003$ ). Asimismo, en el brazo de tratamiento con fenofibrato se objetivó una disminución significativa, del 20%, de todos los episodios coronarios ( $p = 0,006$ ) y del 38% en el riesgo de amputaciones no traumáticas ( $p = 0,011$ )<sup>19</sup>. Por lo que hace referencia a las complicaciones microvasculares, el tratamiento con fenofibrato se asoció a reducciones significativas en la necesidad de terapia con láser para la retina y la disminución de la progresión de la albuminuria<sup>17</sup>.

Es obligado intentar dar las explicaciones pertinentes para poder interpretar y poner en contexto los resultados del estudio FIELD. En primer lugar, la mayor tasa de uso de estatinas en el grupo placebo (el 36% entre los pacientes tratados con placebo antes del cierre de estudio frente al 19% en el grupo de fenofibrato) pudo sin duda alguna haber influido en los resultados. En este sentido, entre los pacientes que no recibieron fenofibrato, el objetivo final compuesto de enfermedad cardiovascular se redujo significativamente un 19%. En segundo lugar, el insuficiente efecto de fenofibrato en la disminución de episodios cardiovasculares, y muy concretamente en los pacientes en prevención secundaria, también podría atribuirse al aumento de los valores de homocisteína. Se ha descrito que el gemfibrocilo incrementa menos que el fenofibrato la concentración plasmática de homocisteína<sup>20,21</sup> y esta diferencia podría explicar el mejor beneficio clínico de gemfibrocilo en VA-HIT<sup>22,23</sup> y HHS<sup>11</sup>. Otra hipótesis para argumentar los resultados del estudio FIELD radica en el modesto impacto del fenofibrato en el perfil lipídico, pero, en especial, en la disminución de su efecto a lo largo del tiempo en la concentración del cHDL, hecho que también podría atribuirse a que la hiperhomocisteinemia puede reducir la expresión de la apolipoproteína A-I<sup>24</sup>.

Por otra parte, la falta de consecución del objetivo principal en el FIELD puede estar relacionada con la población seleccionada. Los fibratos reducen la enfermedad cardiovascular de manera efectiva en los pacientes con resistencia a la insulina/sobrepeso y TG elevados y cHDL bajo<sup>25</sup>. En el estudio FIELD, la trigliceridemia basal fue menor y el cHDL mayor que en el HHS o el VA-HIT, con un cociente TG/cHDL (4,05) menor que en el VA-HIT (5,37). Análisis complementarios realizados con posterioridad<sup>18</sup> han aportado datos importantes sobre la utilidad clínica del fenofibrato en la dislipemia aterogénica. Así, en el subgrupo de 2.014 pacientes con cHDL bajo y TG > 200 mg/dl, el tratamiento con fenofibrato se acompañó de una reducción significativa de episodios cardiovasculares (el 13,5% en el grupo fenofibrato frente al 17,8% en el grupo placebo; *hazard ratio*: 0,74;  $p = 0,007$ ). Este efecto altamente significativo corresponde a una reducción del riesgo absoluto del 4,3%, con un número necesario a tratar de 23 para evitar 1 o más episodios cardiovasculares. En definitiva, el efecto beneficioso del fenofibrato sobre la macroangiopatía parece ser mayor en los diabéticos tipo 2 con dislipemia aterogénica.

## Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

El estudio ACCORD, patrocinado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), se llevó a cabo en Estados Unidos y Canadá con el objetivo de determinar el beneficio adicional en término de reducción de complicaciones macrovasculares y microvasculares cuando se tratan de forma intensiva 3 factores de riesgo: la hiperglucemia, la presión arterial y la dislipemia. Así, se incluyeron 10.251 pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular, basándose en la existencia de cardiopatía isquémica previa y/o la presencia de 2 o más factores de riesgo adicionales (cLDL elevado, hipertensión arterial, obesidad o tabaquismo), con un seguimiento medio de 4,7 años<sup>26</sup>. El brazo de tratamiento hipolipemiante de dicho estudio ha analizado si la combinación de fenofibrato con simvastatina, es decir, el objetivo de tratar TG elevados y el cHDL bajo, además del cLDL, era más eficaz en términos de reducción de episodios cardiovasculares que la monoterapia con estatinas en una cohorte de 5.518 pacientes de alto riesgo con DM2 controlada para el objetivo primario en cLDL<sup>27</sup>. El principal hallazgo fue que la generalización del tratamiento combinado de fenofibrato y simvastatina a toda la población con DM2 no mostró beneficios significativos en ninguno de los objetivos cardiovasculares, primarios o secundarios. Después de esta contundente conclusión es obligado realizar una serie de puntualizaciones, fruto de la lectura del estudio clínico en toda su extensión.

En primer lugar, se eligió como fibrato el fenofibrato porque los análisis de subgrupos de estudios clínicos previos habían mostrado ventajas adicionales en pacientes con DM2, o en aquellos con obesidad abdominal<sup>18</sup>. Además es importante tener en cuenta que el gemfibrocilo inhibe la glucoronidación de las estatinas, con el consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas y una mayor probabilidad de aparición de efectos adversos, muy especialmente de rabdomiólisis<sup>28</sup>. En cambio, el fenofibrato no presenta ninguna interacción significativa con las estatinas y no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad ni de miotoxicidad, por lo que será el fibrato de elección en la práctica clínica, cuando esté indicado instaurar la terapia combinada con estatinas. En segundo lugar, la población tratada fue más amplia de lo recomendado por las directrices del momento<sup>29,30</sup>. Así, más del 80% de los pacientes incluidos no tenía los TG lo bastante altos, ni el cHDL lo suficientemente bajo como para garantizar el tratamiento de conformidad con la práctica clínica. En tercer lugar, los beneficios del tratamiento combinado fenofibrato-simvastatina se observaron sólo en el grupo de pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica, y no en la población total del estudio. Es de destacar que mientras los pacientes con dislipemia aterogénica sólo representaron el 17% de la población del estudio ACCORD, en la práctica clínica el tamaño del problema es considerablemente mayor. El estudio mostró una reducción considerable de la morbimortalidad cardiovascular con el tratamiento combinado en pacientes con dislipemia aterogénica, al disminuir el número de episodios vasculares del 17,3% en el grupo de monoterapia con simvastatina al 12,4% con el tratamiento combinado en el plazo de 4,7 años. Esto representa que se puede reducir el

riesgo cardiovascular un 31% adicional en pacientes afectados de DM2 con dislipemia aterogénica caracterizada por hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. Según estos resultados, sólo se precisaría tratar con terapia combinada a 20 de estos pacientes durante 5 años para evitar un episodio cardiovascular. De hecho, el riesgo asociado a la dislipemia aterogénica fue comparable al existente en las personas con enfermedad cardiovascular previa (el 17,3 frente al 18,1%). En cuarto lugar, el fenofibrato también redujo la micro y la macroalbuminuria, reconocido marcador de nefropatía en la diabetes, hecho que concuerda con los resultados de estudios anteriores<sup>15,17</sup>. En quinto lugar, el estudio ACCORD también confirmó que la adición de fenofibrato al tratamiento con simvastatina no producía un aumento del riesgo de miopatía, trombosis venosa o pancreatitis. De hecho, se produjeron menos muertes cardiovasculares o debidas a cualquier causa en los pacientes tratados con fenofibrato que en los pacientes tratados sólo con simvastatina.

En definitiva, la rama hipolipemiente del estudio ACCORD confirma tanto la hipótesis del Residual Risk Reduction Initiative (R3i)<sup>31</sup>, de que el riesgo cardiovascular residual en los pacientes tratados con estatinas está en gran parte asociado a la dislipemia aterogénica, como el valor de añadir fenofibrato a una estatina para reducir el elevado riesgo cardiovascular residual.

## Conclusiones

El análisis de los 3 estudios clínicos con fenofibrato y complicaciones macrovasculares tiene implicaciones relativas al abordaje terapéutico más adecuado del paciente diabético. Por lo que respecta al tratamiento de la dislipemia, queda patente que el grupo de población que se puede beneficiar de un tratamiento con fenofibrato no es otro que aquel que presenta una dislipemia aterogénica, y no la población diabética en general de forma indiscriminada. Por tanto, es imprescindible remarcar la importancia de establecer y alcanzar los objetivos terapéuticos en las 3 fracciones lipídicas fundamentales: cLDL, cHDL y TG.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Research Committee of Scottish Society of Physicians. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. Report by a research committee of the Scottish Society of Physicians. *BMJ*. 1971;4:775-84.
- A group of physicians of the Newcastle upon Tyne Region. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *BMJ*. 1971;4:767-75.
- Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease: a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J*. 2007;154:943-53.
- Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med*. 2009;122:962.e1-8.
- Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
- Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates: a pooled meta-analysis. *Am J Ther*. 2010;17:e182-8.
- Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*. 2010;141:157-66.
- Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267-72.
- Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-8.
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, 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.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, 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 Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study. *Lancet*. 2001;357:905-10.
- Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*. 2003;107:1733-7.
- Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G; DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis*. 2005;45:485-93.
- Genest J, Frohlich J, Steiner G. Effect of fenofibrate-mediated increase in plasma homocysteine on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93:848-53.
- The 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.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 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.

19. 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.
20. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Fenofibrate-induced hyperhomocysteinaemia. Clinical implications and management. *Drug Safety*. 2003;26:81-91.
21. Syvanne M, Whittall RA, Turpeinen U, Nieminen MS, Frick MH, Kesäniemi YA, et al. Serum homocysteine concentrations, gemfibrozil treatment, and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2004;172:267-72.
22. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. for the VA-HIT Study Group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events - VAHIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1585-91.
23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, 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.
24. Mikael LG, Genest J Jr, Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ Res*. 2006;98:564-71.
25. Barter PJ, Rye KA. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:39-46.
26. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*. 2007;99:21i-33i.
27. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
28. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, Roadcap BA, Tang C, Qiu Y, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:1042-51.
29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and 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.
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
31. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. *Am J Cardiol*. 2008;102 Suppl 10:1K-34K.