



# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## Indicaciones de la combinación de pravastatina y fenofibrato según el nivel de riesgo cardiovascular. Situaciones clínicas habituales

Xavier Pintó

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. CIBERobn, FIPEC, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

### PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;  
Dislipemia mixta;  
Insuficiencia renal;  
Riesgo vascular;  
Síndrome metabólico;  
Terapia combinada con  
fibratos y estatinas

### Resumen

En la diabetes, el síndrome metabólico, algunas dislipemias familiares, la patología isquémica de origen ateromatoso y la insuficiencia renal es común la existencia de una dislipemia mixta, es decir, un exceso de colesterol y de triglicéridos, asociado o no a un déficit de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Estas situaciones clínicas se relacionan con un alto o muy alto riesgo cardiovascular y en ellas es conveniente lograr un control global de las alteraciones del metabolismo lipídico, tanto con referencia al exceso de colesterol vehiculado por las lipoproteínas aterogénicas (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y colesterol no-HDL), como al exceso de triglicéridos y al déficit de colesterol transportado por las lipoproteínas antiaterogénicas (cHDL). Para conseguir dicho control global, además de corregir las posibles causas de dislipemia secundaria, mejorar los hábitos de vida y utilizar un fármaco de la familia de las estatinas, con frecuencia es necesario asociar un fármaco de la familia de los fibratos. Esta asociación se ha mostrado eficaz y segura en el control global de la dislipemia y la prevención cardiovascular en los pacientes de alto riesgo, y en la población diabética ha demostrado un efecto favorable frente a la microangiopatía, tanto a nivel de la retina como del glomérulo renal. En los pacientes con insuficiencia renal moderada, el uso de los fibratos es controvertido y existen notables discrepancias sobre las recomendaciones emitidas por distintos organismos y consensos de expertos.

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

### KEYWORDS

Diabetes mellitus;  
Mixed dyslipidemia;  
Renal failure;  
Vascular risk  
Metabolic syndrome;  
Combined therapy with  
fibrates and statins;

### Indications for the combination of pravastatin and fenofibrate according to the cardiovascular risk level. Common clinical situations

### Abstract

In diabetes, metabolic syndrome, some types of familial dyslipidemia, ischemic pathology of atheromatous origin and renal failure, the presence of mixed dyslipidemia is common. In other words, there is an excess of cholesterol and triglycerides, associated or not with HDL-c deficiency. These clinical conditions are associated with high to very high

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat

cardiovascular risk. It is appropriate when treating these conditions to achieve an overall control of lipid metabolism abnormalities, in terms of excess cholesterol carried by atherogenic lipoproteins (LDL-c and non-HDL-c) and triglyceride excess and deficit of HDL-c. To achieve this overall control is necessary to correct the potential causes of secondary dyslipidemia, improve lifestyle habits and use a drug from the statin family, and it is often necessary to combine a drug from the fibrate family. This combination has been shown to be effective and safe in the overall control of dyslipidemia and the cardiovascular risk prevention in patients at high risk. This combination has been shown to have a favorable effect in the population with diabetes and microangiopathy, both in the retina and in the glomerulus. For patients with moderate renal failure, the use of fibrates is controversial, and there are marked disagreements between the recommendations issued by various organizations and expert consensus groups.

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

## Introducción

El tratamiento combinado con una estatina y un fibrato se considera adecuado en los pacientes de alto riesgo vascular con dislipemia mixta, es decir, con hipercolesterolemia asociada a hipertrigliceridemia, y también en los pacientes con dislipemia aterogénica, esto es, con hipertrigliceridemia y déficit de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), en los que no se logra un control global de las alteraciones lipídicas mediante la monoterapia con estatinas<sup>1</sup>. Tanto en la dislipemia mixta como en la dislipemia aterogénica, el primer objetivo del tratamiento es normalizar el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o el colesterol no-HDL (colesterol no-HDL = Colesterol total - cHDL) con una estatina. Si después de lograr este objetivo persiste un exceso de triglicéridos asociado, o no, a un déficit de cHDL y el paciente tiene un alto riesgo cardiovascular, estará indicada la asociación con un segundo fármaco<sup>2</sup>. Los fibratos son los agentes de primera elección en este segundo paso. Las situaciones más habituales en las que podemos hallarnos en estas circunstancias son la diabetes mellitus y el síndrome metabólico; algunas dislipemias primarias que cursan con un exceso de colesterol y triglicéridos, asociado o no con un déficit de cHDL; la cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares, y la insuficiencia renal, las cuales se tratan a continuación.

## Diabetes mellitus y síndrome metabólico

Las estatinas son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia del paciente con diabetes mellitus, ya que son los más eficaces para disminuir el cLDL y el colesterol no-HDL. Sin embargo, en un alto porcentaje de pacientes diabéticos que siguen un tratamiento con estatinas persiste un exceso de triglicéridos y/o un déficit de cHDL. Desde hace décadas, los fibratos se han considerado como la terapia más eficaz para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Estos fármacos tienen también un efecto favorable sobre el cHDL y sobre las alteraciones de la composición de las lipoproteínas, ya que disminuyen la proporción de partículas LDL pequeñas y densas con mayor poten-

cial aterogénico, que son predominantes en la hipertrigliceridemia y el déficit de cHDL<sup>3</sup>. Por ello, la asociación de estatinas y fibratos se considera una alternativa eficaz para lograr el control de la dislipemia del paciente diabético.

En las últimas guías europeas de prevención cardiovascular<sup>4</sup>, la diabetes mellitus tipo 1 y 2 se define como una situación de alto riesgo cardiovascular, y si existen otros factores de riesgo asociados o lesión de órganos diana, se considera de muy alto riesgo vascular. Asimismo, en dichas guías, tanto la hipertrigliceridemia como el déficit de cHDL son factores de riesgo cardiovascular independientes y en ellas se recomienda que el tratamiento de la dislipemia del paciente diabético vaya dirigido al control global de los parámetros lipídicos, incluyendo el cLDL o el colesterol no-HDL, los triglicéridos y el cHDL.

Los pacientes con síndrome metabólico también se consideran, en la mayoría de los casos, como de alto riesgo cardiovascular, debido a que en ellos coinciden habitualmente la obesidad, la resistencia a la insulina, una hiperreactividad vascular con tendencia a la hipertensión, una alteración global del metabolismo lipídico que afecta al metabolismo de los triglicéridos y de las HDL, y a las características físico-químicas y funcionales de las lipoproteínas, además de un estado proinflamatorio y protrombótico<sup>5</sup>. En un meta-análisis de los principales estudios realizados sobre la relación entre el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular, se observó que el síndrome metabólico incrementaba más de 2 veces el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 2,35; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,02-2,73)<sup>6</sup>. En este sentido, en las últimas guías europeas de prevención cardiovascular<sup>4</sup> se recomienda que los pacientes con obesidad, hipertrigliceridemia o déficit de cHDL sean considerados como de mayor riesgo al obtenido con las tablas *score*. En un documento previo de las sociedades británicas, elaborado como consenso de expertos, se recomendaba que la presencia de obesidad incrementase un 30% el riesgo cardiovascular calculado con las tablas y la glucosa basal alterada un 50%<sup>7</sup>.

El tratamiento con fenofibrato en los pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica, ya en monoterapia o asociado a estatinas, se ha relacionado con un efecto beneficioso fren-

te a la macroangiopatía y la microangiopatía diabética, siendo bien tolerado y con un escaso perfil de efectos secundarios<sup>8</sup>. Así, en la población diabética con hipertrigliceridemia o déficit de cHDL, el fenofibrato ha disminuido la incidencia de enfermedad cardiovascular, en particular de la enfermedad coronaria no mortal, y ha mostrado un efecto favorable frente a la microangiopatía, tanto con respecto a la retinopatía como a la nefropatía y a la necesidad de practicar amputaciones de miembros inferiores.

## Dislipemias familiares

En las últimas guías de prevención cardiovascular de las sociedades europeas<sup>4</sup>, las dislipemias familiares —incluyendo las que cursan con un patrón de dislipemia mixta debido a un incremento de las partículas de muy baja densidad (lipoproteínas de muy baja densidad) y LDL, como la hiperlipemia familiar combinada, y las dislipemias genéticas que se deben a un incremento de las partículas lipoproteicas de densidad intermedia de alto potencial aterogénico, como la disbetalipoproteinemia—, se consideran situaciones de alto riesgo cardiovascular. En ellas, además de lograr un control óptimo del cLDL y del colesterol no-HDL, en general con una estatina, es necesario considerar el control global de la dislipemia<sup>1,2</sup>, incluyendo la disminución de la concentración de lipoproteínas ricas en colesterol (principalmente LDL y lipoproteínas de densidad intermedia) y en triglicéridos (fundamentalmente lipoproteínas de muy baja densidad y de densidad intermedia), y el aumento de la concentración de lipoproteínas antiaterogénicas (HDL). Ello se justifica porque, además del cLDL, el exceso de lipoproteínas ricas en triglicéridos y de sus partículas remanentes interviene en el desarrollo e inflamación de las placas de ateroma, aumenta la vulnerabilidad de estas y predispone a la aparición de complicaciones isquémicas. Además, el exceso de triglicéridos y el déficit de cHDL se asocian con resistencia a la insulina y con una mayor predisposición a la trombosis, y se consideran protagonistas principales del riesgo cardiovascular residual de los pacientes tratados con estatinas<sup>9</sup>. Para lograr un control global del metabolismo lipídico en las mencionadas dislipemias familiares, con frecuencia es necesario el empleo de una terapia hipolipemiente combinada mediante la asociación de una estatina y un fibrato, o bien de una estatina y ácido nicotínico o de una estatina y ácidos omega-3, asociaciones que se comentan más adelante.

## Enfermedad cardiovascular

Los pacientes que han presentado una complicación isquémica de la arteriosclerosis, ya a nivel coronario, vascular cerebral o de las extremidades inferiores, y los que han requerido la práctica de procedimientos de revascularización, se consideran de muy alto riesgo cardiovascular<sup>4</sup>. En ellos, al igual que en las situaciones clínicas que se han comentado anteriormente, es necesario abordar el control global de las dislipemias, en primer lugar con una estatina en monoterapia, y si con ella no se alcanza dicho control, mediante la asociación con un fibrato, para normalizar no solo el cLDL y el colesterol no-HDL, sino también los trigli-

céridos y el déficit de cHDL<sup>1,2</sup>. Es destacable que un 37% de los pacientes del estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), realizado en población diabética, en el que se comparó la combinación de simvastatina con fenofibrato o bien con placebo<sup>10</sup>, y un 22% de los pacientes del estudio *Event Lowering in Diabetes* (FIELD), también realizado en población diabética, en el que se comparó el fenofibrato con placebo<sup>11</sup>, habían padecido previamente una enfermedad cardiovascular. En los pacientes de dichos estudios que presentaban una dislipemia aterogénica, el fenofibrato disminuyó la incidencia de morbilidad cardiovascular. Asimismo, en distintos ensayos clínicos, como el *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT)<sup>12</sup> y el *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP)<sup>13</sup>, se demostró el beneficio del tratamiento con fibratos en los pacientes con enfermedad coronaria y dislipemia aterogénica tratados con fibratos. En este sentido, los análisis agrupados han demostrado que en los pacientes de alto riesgo cardiovascular con dislipemia aterogénica y antecedentes isquémicos, el tratamiento con fibratos tiene un efecto preventivo frente a la enfermedad cardiovascular. Dicho efecto consiste en una disminución de la enfermedad coronaria y de la necesidad de realizar procedimientos de revascularización coronaria sin incluir la enfermedad vascular cerebral o la mortalidad cardiovascular y la global<sup>8</sup>.

## Insuficiencia renal

La insuficiencia renal crónica (IRC), definida como un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, afecta al 10-15% de los adultos y su prevalencia está aumentando en la población mundial<sup>14</sup>. En las últimas guías de prevención cardiovascular de las sociedades europeas<sup>4</sup>, la insuficiencia renal grado III, es decir, la que cursa con un filtrado glomerular entre 30 y 59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se considera como una situación de alto riesgo cardiovascular en la que el cLDL debe disminuirse por debajo de 2,6 mmol/l (100 mg/dl). La población con IRC presenta una alta prevalencia de dislipemia, que se caracteriza por un exceso de triglicéridos y un déficit de cHDL, asociado o no con un exceso de cLDL y colesterol no-HDL. A su vez, la dislipemia es un factor de riesgo de deterioro progresivo de la función renal<sup>15</sup>. De acuerdo con las indicaciones contenidas en el consenso de la *European Atherosclerosis Society* sobre el tratamiento de la hipertrigliceridemia y del déficit de cHDL<sup>1</sup>, se recomienda que en los pacientes de alto riesgo cardiovascular que una vez alcanzado el objetivo de cLDL, en general mediante la utilización de una estatina, persista un exceso de triglicéridos ( $\geq 1,7$  mmol/l-150 mg/dl) o un déficit de cHDL ( $\leq 1$  mmol/l- $\approx 40$  mg/dl), se considere la intensificación del tratamiento con estatinas o la asociación de estatinas con fibratos. La seguridad y la eficacia en prevención cardiovascular de las estatinas en los pacientes con insuficiencia renal moderada (grado III o superior) se han demostrado en los ensayos clínicos, especialmente en la población diabética con insuficiencia renal<sup>16</sup>. En las guías de dislipemia de las sociedades europeas<sup>17</sup> se recomienda que en la insuficiencia renal se utilicen estatinas de escasa eliminación renal, como la atorvastatina, la fluvastatina o la pitavastatina. Por

otro lado, la información sobre el beneficio clínico y la seguridad de los fibratos en la población con IRC es limitada. Disponemos de datos de análisis agrupados sobre la eficacia y la seguridad del uso de estos fármacos en la IRC grado III (filtrado glomerular entre 30 y 59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tanto con referencia al control de la dislipemia como a la prevención de la enfermedad cardiovascular y a la evolución de la función renal. En una revisión sistemática de 10 estudios con casi 17.000 individuos<sup>18</sup>, se observó que en los pacientes con IRC ligera o moderada (filtrado glomerular 30-≤ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), los fibratos mejoraron el perfil lipídico, es decir, disminuyeron los triglicéridos (-0,56 mmol/l; p = 0,03), aumentaron el cHDL (0,06 mmol/l; p = 0,001) y redujeron el colesterol total (-0,32 mmol/l; p = 0,05), pero no el cLDL (-0,01 mmol/l; p = 0,83). Los fibratos aumentaron la creatinina sérica (33 umol/l; p < 0,001) y disminuyeron el filtrado glomerular calculado (-2,67 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p = 0,01), pero no se detectó un incremento del riesgo de insuficiencia renal terminal (RR: 0,85; IC del 95%, 0,49-1,49; p = 0,575). El aumento de la creatinina inducido por los fibratos es reversible al interrumpir el tratamiento, según se ha observado en los estudios FIELD<sup>19</sup> y ACCORD<sup>20</sup>, en los que también se ha constatado una disminución de la proteinuria, una situación que se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular. De hecho, la disminución del filtrado glomerular calculado a partir de la concentración de creatinina relacionada con los fibratos no se acompaña de una reducción del filtrado glomerular medido de forma directa a partir del aclaramiento de inulina<sup>19</sup>. En los pacientes con insuficiencia renal de grado III incluidos en la mencionada revisión de 10 estudios<sup>18</sup>, es decir, con un filtrado glomerular de 30 a 59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, los fibratos disminuyeron el riesgo cardiovascular (RR: 0,70; IC del 95%, 0,54-0,89; p = 0,004) y la mortalidad cardiovascular (RR: 0,60; IC del 95%, 0,38-0,96; p = 0,03) y fueron bien tolerados. Sin embargo, no disponemos de evidencias de alta calidad generadas a partir de ensayos clínicos diseñados específicamente para conocer la seguridad de los fibratos y su eficacia en la prevención cardiovascular en la IRC. En las guías del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* sobre tratamiento de la hipercolesterolemia<sup>21</sup> se recomienda que en los pacientes con filtrado glomerular entre 30 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no se supere la dosis de fenofibrato de 54 mg/día, mientras que en las guías KDIGO<sup>22</sup> se desaconseja su utilización. Por último, en las guías de dislipemia de las sociedades europeas se desaconseja el uso de fenofibrato en los pacientes con filtrado glomerular < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se acepta el uso de gemfibrozilo en pacientes con filtrados glomerulares inferiores por su menor eliminación renal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el uso concomitante de gemfibrozilo y estatinas está contraindicado debido a sus interacciones. Por tanto, si bien la combinación de una estatina y un fibrato puede ser segura y eficaz en el control de la dislipemia aterogénica y la prevención de la enfermedad cardiovascular, cabe tener especial precaución en el paciente con insuficiencia renal moderada. Es necesario realizar un esfuerzo de unificación de criterios para definir de la forma más consensuada y uniforme posible la actuación clínica adecuada en cuanto al uso de los fibratos en la IRC. A raíz de lo expuesto, la utilización de los fibratos en el paciente con filtrado glomerular < 60 ml/

min/1,73 m<sup>2</sup> requiere una utilización a dosis más bajas de las habituales, con una supervisión más estrecha del paciente y una atención especial a las interacciones farmacológicas. Probablemente, la división de la amplia franja de filtrado glomerular incluida en la categoría de insuficiencia renal moderada (30-59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en una subcategoría de menor gravedad de la IRC (45-59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en la que podrían utilizarse los fibratos, y otra de mayor gravedad (30-44,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en la que deberían evitarse o utilizarse a dosis muy inferiores a las habituales, facilitaría una utilización más racional y segura de la combinación fibrato-estatina en la IRC. En los pacientes con IRC de mayor gravedad, es decir, con filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deben evitarse los fibratos, ya que no disponemos de suficiente información sobre su seguridad en esta situación clínica. Una alternativa a la combinación de estatinas y fibratos en el paciente con IRC es la asociación de estatinas con ácido nicotínico o ácidos grasos omega-3. Sin embargo, el ácido nicotínico es de difícil utilización, ya que solo se puede prescribir mediante fórmula magistral, provoca sofocaciones en la gran mayoría de los pacientes e induce aumentos moderados del ácido úrico y de la glicemia. Los ácidos grasos omega-3 tienen un escaso perfil de efectos secundarios y son seguros en el paciente con IRC, pero tienen un mínimo efecto sobre el cHDL y su uso ha sido restringido a los pacientes con hipertrigliceridemia grave debido a su elevado coste.

## Conclusiones

En síntesis, en los pacientes de alto riesgo cardiovascular con dislipemia mixta, en los que después de lograr un control adecuado del cLDL o del colesterol no-HDL con una estatina, persiste un exceso de triglicéridos o un déficit de cHDL, la asociación de fenofibrato constituye una buena alternativa terapéutica. La reciente disponibilidad de la combinación de pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg en un mismo comprimido supone una mayor facilidad de administración, un factor que favorece la adherencia del paciente al tratamiento. Su formulación se fundamenta en una amplia base de conocimientos generada a través de los ensayos clínicos. La dosis de 40 mg de pravastatina es equiparable en potencia a la dosis de simvastatina que se empleó en el estudio ACCORD, cercana de promedio a los 20 mg/día<sup>9</sup>, y la dosis de 160 mg de fenofibrato ha sido la utilizada en dicho ensayo clínico<sup>23</sup>.

Como conclusión, cabe afirmar que en los pacientes con dislipemia mixta o dislipemia aterogénica con síndrome metabólico, diabetes mellitus, dislipemias familiares y enfermedad cardiovascular, la asociación de fibratos y estatinas se ha mostrado eficaz y segura en el control de la dislipemia y la prevención de las complicaciones isquémicas de la arteriosclerosis. En la actualidad no existen unas recomendaciones uniformes y consensuadas sobre el uso de los fibratos en la insuficiencia renal.

## Conflicto de intereses

El autor forma parte de un grupo de asesores científicos de Abbott.

## Bibliografía

- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. 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.
- Pedro-Botet J, Millán J, Brea Á, Díaz Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Decalogue of clinical recommendations on atherogenic dyslipidemia. *Clin Invest Arterioscler*. 2014;26:38-40.
- Saha SA, Arora RR. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: do fibrates have a role? *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:270-6.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223:1-68.
- Grupo CONVERGE. Diagnosis and treatment of patients with cardiometabolic risk. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:588-96.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113-32.
- British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005;91(Suppl 5):v1-52.
- Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
- Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al; Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26.
- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
- 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.
- 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.
- Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-7.
- White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:660-70.
- Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int*. 2000;58:293-301.
- Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3748-54.
- Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- 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.
- 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.
- 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.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013. [Epub ahead of print.]
- The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014. [Epub ahead of print.]
- Elam M, Lovato LC, Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:55-61.