

## ¿Es posible observar hipertrigliceridemia grave en la diabetes tipo 2?

### *Is it possible to observe severe hypertriglyceridemia in type 2 diabetes?*

Dr. Walter Masson<sup>1</sup>, Dr. Emiliano Rossi<sup>1</sup>, Dr. Daniel Siniawski<sup>1</sup>, Dr. Juan Damonte<sup>1</sup>, Dra. Ana Halsband<sup>1</sup>, Dr. Ramiro Barolo<sup>1</sup>, Dr. Miguel Scaramal<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, C1199ABB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Resumen

**Introducción:** La hipertrigliceridemia en la diabetes suele ser leve a moderada. Es posible observar pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia grave, aunque este aspecto es menos explorado.

**Objetivos:** En primer lugar, identificar las características clínicas de los pacientes con hipertrigliceridemia grave y diabetes tipo 2; en segundo lugar, analizar el tratamiento instaurado por el médico en cada caso.

**Métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal a partir de la historia clínica electrónica. Se incluyeron todos los pacientes > 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 y una determinación en sangre de triglicéridos  $\geq$  1000 mg/dl. Se identificaron variables clínicas y de laboratorio. Se analizó la conducta de los médicos tratantes en los 6 meses posteriores al hallazgo lipídico.

**Resultados:** Se incluyeron 126 pacientes (media de edad:  $52 \pm 10.8$  años; 76.2% de hombres). La mediana de triglicéridos fue 1357 mg/dl (rango intercuartílico: 1145-1762). Las causas secundarias adicionales de hipertrigliceridemia más frecuentemente encontradas fueron la obesidad (54.8%), el tratamiento con determinados fármacos (11.1%) y la insuficiencia renal crónica (9.5%). Los pacientes con peor control glucémico (hemoglobina glucosilada) mostraron niveles más elevados de triglicéridos. Se recomendó realizar actividad física y se derivó a un nutricionista en el 38.9% y 36.5% de los casos, respectivamente. Los fibratos fueron los fármacos más indicados luego de conocer el resultado de laboratorio. Pocos pacientes recibieron una combinación de hipolipemiantes o ácidos grasos omega-3.

**Conclusión:** Nuestro trabajo mostró que la presencia de hipertrigliceridemia grave en pacientes con diabetes tipo 2 es posible. Las medidas terapéuticas instauradas por los médicos fueron insuficientes.

**PALABRAS CLAVE:** hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, tratamiento.

#### Abstract

**Introduction:** Hypertriglyceridemia in diabetes is usually mild to moderate. It is possible to observe diabetic patients with severe hypertriglyceridemia, although it is less explored.

**Objectives:** 1) to identify the clinical characteristics of patients with severe hypertriglyceridemia, and type II diabetes; 2) to analyze the treatment established by the physicians in each case.

**Methods:** A cross-sectional study was developed from the electronic medical record. All patients > 18 years with a diagnosis of type II diabetes and a blood determination of triglycerides  $\geq$  1000 mg / dl were included. Clinical and laboratory variables were identified. The behavior of the physicians in the 6 months after the lipid finding was analyzed.

**Results:** A total of 126 patients were included (mean age  $52 \pm 10.8$  years, men 76.2%). The median triglyceride was 1357 mg/dl (interquartile range 1145-1762). The additional secondary causes of hypertriglyceridemia most frequently found were obesity (54.8%), the use of drugs (11.1%) and chronic renal failure (9.5%). Patients with poor glycemic control ( $HbA_{1c}$ ) showed higher triglyceride levels. Physical activity was recommended, and a nutritionist was referred in 38.9% and 36.5% of patients, respectively. Fibrates were the most indicated drugs after knowing the laboratory result. Few patients received lipid-lowering therapy combination or omega-3 fatty acids.

**Conclusion:** Our work showed that the presence of severe hypertriglyceridemia in patients with type II diabetes is possible. The therapeutic measures established by the doctors were insufficient.

**KEYWORDS:** hypertriglyceridemia, diabetes, obesity, treatment.

## INTRODUCCIÓN

El aumento en el nivel de triglicéridos (TG) es un patrón lipídico frecuentemente observado en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). Si bien hay varias denominaciones en la literatura, una de las más aceptadas para definir hipertrigliceridemia grave es cuando el nivel de TG supera los 1000 mg/dl.

La hipertrigliceridemia grave es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria<sup>1</sup> y, además, se asocia con mayor riesgo de pancreatitis aguda.<sup>2</sup> En la población general, la prevalencia suele ser baja y varía entre el 0.1% y 0.4%.<sup>3-5</sup>

La hipertrigliceridemia observada en pacientes con DBT2 es frecuentemente leve a moderada. Sin embargo, la gravedad de la dislipidemia está fuertemente relacionada con el control metabólico, la resistencia a la insulina, la obesidad central, la presencia de esteatohepatitis y el sedentarismo. Algunos factores adicionales, como el consumo de alcohol, la insuficiencia renal crónica, ciertos fármacos o el hipotiroidismo, pueden magnificar este patrón lipídico en la población con diabetes. Asimismo, la tendencia de aumento de los TG puede estar influenciada por cierta susceptibilidad genética.

En el contexto de la hipertrigliceridemia, la lipasa pancreática actúa sobre los TG presentes en el páncreas y los convierte en ácidos grasos libres. Cuando sus niveles aumentan por encima de 10 mmol/l (885 mg/dl), la albúmina se satura y los ácidos grasos libres en el páncreas producen una reacción inflamatoria que incrementa el riesgo de pancreatitis aguda.<sup>6</sup> Algunos informes sugieren que la diabetes es un marcador de riesgo para presentar pancreatitis en el contexto de hipertrigliceridemia grave.<sup>7</sup>

La estrategia terapéutica de la hipertrigliceridemia, más aún cuando es grave, representa un verdadero desafío clínico. El tratamiento inicial en los pacientes con hipertrigliceridemia grave se basa en mejorar los hábitos alimentarios, aumentar la actividad física, controlar el peso corporal y corregir todas las causas secundarias.<sup>8</sup> En el caso de los pacientes con diabetes, es indispensable optimizar el control metabólico. Más allá de la hipertrigliceridemia, la

mayoría de los pacientes con diabetes debe recibir estatinas para disminuir el riesgo cardiovascular. Asimismo, los complementos de ácidos grasos polinsaturados omega-3, los fibratos y, en menor medida, la niacina, constituyen las medidas farmacológicas más frecuentemente utilizadas en este contexto clínico.<sup>9-11</sup> Sin embargo, como sucede en otras enfermedades crónicas, se observa un subtratamiento en este grupo de pacientes.<sup>12-14</sup>

Nuestro grupo de trabajo previamente analizó las características de una población con hipertrigliceridemia grave, en general, y una población con hipertrigliceridemia grave y obesidad, en particular.<sup>15,16</sup> En este trabajo, focalizamos el análisis en la población con DBT2.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: en primer lugar, identificar las características clínicas de los pacientes con hipertrigliceridemia grave y DBT2; en segundo lugar, analizar el tratamiento instaurado por el médico en cada caso.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal a partir de los datos reunidos en una base de datos secundaria (historia clínica electrónica) que constituye el repositorio único de datos hospitalarios. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DBT2 y una determinación en sangre de TG  $\geq$  1000 mg/dl. Se reunió información de las siguientes variables al momento de la medición del perfil lipídico: edad, sexo, antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial, índice de masa corporal, tratamiento farmacológico, creatininemia, glucemia, tirotropina (TSH) ultrasensible, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta (HDLc) y de baja densidad (LDLc) y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>). Se obtuvo información sobre los antecedentes de pancreatitis y de enfermedad cardiovascular.

Se analizó la conducta de los médicos tratantes en los 6 meses posteriores al hallazgo de hipertrigliceridemia grave, analizando el esquema terapéutico instaurado, la indicación formal de actividad física y si hubo o no derivación al servicio de nutrición.

En cuanto al análisis estadístico, se exploró la normalidad de las variables. Los datos continuos

entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* de Student si la distribución de las variables era normal o con la prueba de Mann-Whitney si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se definió estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$  y se trabajó con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (StataCorp LP, College Station, TX).

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las guías de buenas prácticas clínicas y las normativas éticas vigentes. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

## RESULTADOS

Se incluyeron 126 pacientes con hipertrigliceridemia grave (media de edad:  $52.0 \pm 10.8$  años; 76.2% de sexo masculino). El 18.3% y 60.3% de los pacientes fumaba activamente o tenía antecedente de hipertensión arterial, respectivamente. Solo el 12.7% de la población tenía antecedentes cardiovasculares (prevención secundaria). El nivel promedio de TG fue de  $1604.6 \pm 720.6$  mg/dl (mediana: 1357.5 mg/dl; rango intercuartílico: 1145-1762). Las características de la población pueden observarse en la Tabla 1.

Se encontró antecedente de pancreatitis aguda solo en el 2.4% de la población.

En el 66.7% de los pacientes se halló una causa secundaria adicional a la diabetes que justificara la hipertrigliceridemia. Dicho porcentaje fue del 27.8% si excluimos a la obesidad, situación clínica emparentada de manera muy frecuente con la diabetes. Las causas secundarias más frecuentemente encontradas fueron la obesidad (54.8%), el tratamiento con determinados fármacos (11.1%) y la insuficiencia renal crónica (9.5%).

Dentro de los fármacos relacionados con la dislipidemia, las tiazidas (50%), los beta bloqueantes (35.7%) y los corticoides (7.1%) fueron los más frecuentemente hallados. Excepto por el hipotiroidismo, que se observó con más frecuencia

Tabla 1. Características de la población.

Variables continuas, media (desviación estándar)	
Edad, años	52.0 (10.8)
Triglicéridos, mg/dl	1604.6 (720.6)
Colesterol total, mg/dl	318.7 (132.9)
HDLc, mg/dl	34.0 (14.6)
no-HDLc, mg/dl	276.9 (125.2)
Creatininemia, mg/dl	1.1 (1.1)
Glucemia, mg/dl	215.9 (100.6)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	31.6 (4.9)
HbA <sub>1c</sub> , %	9.1 (2.3)
Variables categóricas, %	
Sexo masculino	76.2
Hipertensión arterial	60.3
Tabaquismo activo	18.3
Tratamiento hipolipemiante basal	
Estatinas	29.4
Fibratos	25.4
Niacina	0.8
Ácidos grasos omega-3	3.2
Prevención secundaria	12.7
Antecedentes de pancreatitis	2.4
Tratamiento hipoglucemiante	
Metformina	78.8
Insulina	30.2
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4	25.2
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2	7.9
Agonistas del GLP-1	4.0
Sulfonilureas	9.5
Tiazolidindionas	2.4

HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; HbA<sub>1c</sub>, hemoglobina glucosilada.

en las mujeres, no hubo diferencias en la mayoría de las causas secundarias adicionales encontradas entre ambos sexos. Las causas que podrían magnificar la

hipertrigliceridemia en nuestra población pueden observarse en la Tabla 2.

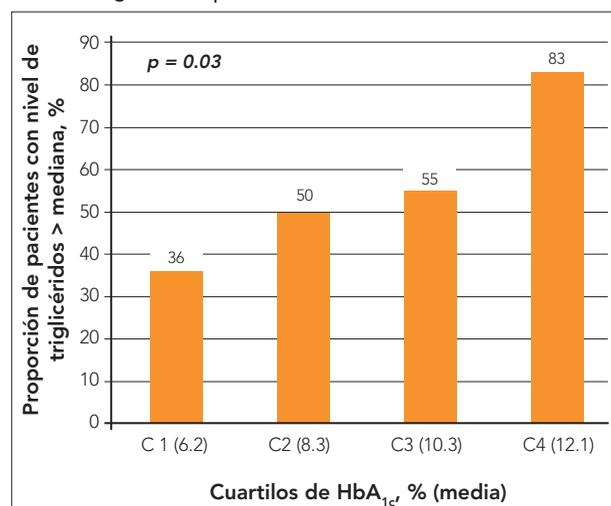
Tabla 2. Causas secundarias de hipertrigliceridemia.

Causas, %	Población total n = 126	Mujeres n = 30	Varones n = 96	p*
Insuficiencia renal crónica	9.5	16.7	7.3	0.12
Hipotiroidismo	8.7	23.3	4.2	0.001
Obesidad	54.8	53.3	55.2	0.85
Consumo de alcohol	0.8	0	1.0	0.76
Fármacos	11.1	13.3	10.4	0.66

\* Diferencia entre ambos sexos.

Los pacientes con peor control glucémico ( $HbA_{1c}$ ) mostraron niveles más elevados de TG (Figura 1).

Figura 1. Relación entre el control metabólico (cuartiles de hemoglobina glucosilada [ $HbA_{1c}$ ]) y proporción de sujetos con nivel de triglicéridos por encima de la mediana.



Al momento de la inclusión al estudio, el 25.4% de los sujetos recibía fibratos. De ellos, el fenofibrato en dosis de 200 mg/día (50%) o 300 mg/día (27.8%) fueron los esquemas más utilizados. Al momento de la determinación, 4 pacientes recibían ácidos grasos omega-3 (en dosis de 1 g/día), mientras que solo un paciente utilizaba ácido nicotínico.

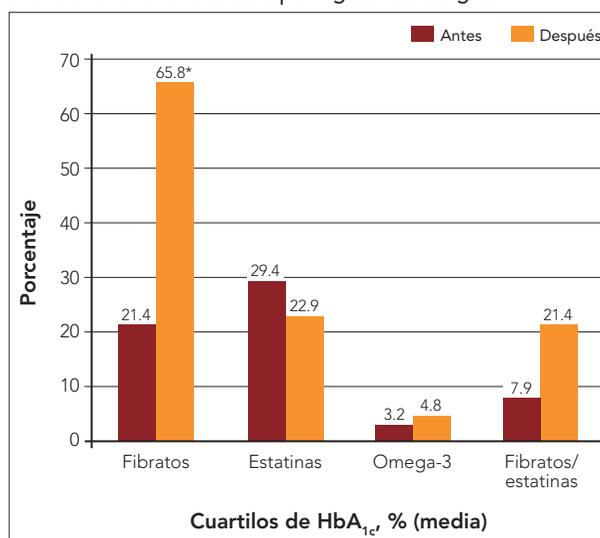
Entre los pacientes tratados con estatinas (29.4%), los esquemas terapéuticos diarios más utilizados fueron 20 mg de atorvastatina (22.7%), 10 mg de simvastatina (22.7%), 10 mg de atorvastatina

(18.2%), 10 mg de rosuvastatina (18.2%) y 5 mg de rosuvastatina (13.6%).

Luego de conocer el resultado de laboratorio se observó una recomendación formal de actividad física en el 38.9% de los pacientes, mientras que se detectó una derivación al servicio de nutrición en el 36.5% de la población.

Los cambios en la prescripción de fármacos con eficacia demostrada en la hipertrigliceridemia, efectuados por los médicos tratantes luego de conocer el valor de TG, pueden observarse en la Figura 2.

Figura 2. Utilización de fármacos antes y después de conocerse el resultado de hipertrigliceridemia grave.



\* p < 0.001

En la población en la que se indicaron fibratos luego de conocerse el resultado del análisis, los esquemas terapéuticos más prescritos fueron 200 mg/día de fenofibrato (38.8%), 300 mg/día de fenofibrato (24.1%), 900 mg/día de gemfibrozil (15.4%), 1200 mg/día de gemfibrozil (5.8%) y 400 mg de bezafibrato (5.8%). En 3 pacientes se observó la combinación no recomendada entre gemfibrozil y estatinas.

Pocos pacientes (4.7%) recibieron la indicación de ácidos grasos omega-3; en todos los casos, la dosis prescrita fue la de 1 g/día. Todos los pacientes tratados con ácidos grasos omega-3 recibían concomitantemente fibratos, y uno de ellos, además, estatinas (triple terapia).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se han descrito las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con DBT2 e hipertrigliceridemia grave, analizando las conductas terapéuticas instauradas por los médicos tratantes ante este cuadro clínico.

La dislipidemia es un factor de riesgo frecuentemente encontrado en los pacientes con diabetes, que afecta aproximadamente al 72% a 85% de los pacientes.<sup>17</sup>

La dislipidemia característica de la población diabética incluye el aumento en el nivel de TG y el descenso en la concentración de HDLc. Asimismo, se destacan cambios cualitativos en el perfil lipídico: aumento de las partículas de LDL pequeñas y densas, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) muy ricas en TG, dislipidemia posprandial y cambios en la funcionalidad de las partículas de HDL.<sup>18,19</sup> La resistencia a la insulina parece estar involucrada en los cambios fisiopatológicos de la dislipidemia característica de la diabetes.<sup>20</sup>

La hipertrigliceridemia asociada con la diabetes suele ser leve a moderada, aunque en algunos casos puede ser grave.<sup>21,22</sup> La presencia de condiciones genéticas predisponentes o de ciertos factores asociados pueden favorecer el aumento desmedido en el nivel de TG. En nuestro trabajo, la obesidad fue un factor adicional encontrado en una gran proporción de pacientes. Esta situación observada en nuestra población es frecuentemente informada por otros investigadores.<sup>23</sup> Sin embargo, otros factores de predisposición, como la insuficiencia renal, el tratamiento con ciertos fármacos, como las tiazidas o los beta bloqueantes, o el hipotiroidismo también se encontraron en nuestro trabajo. A diferencia de otras publicaciones, en nuestro análisis se observó un bajo porcentaje de pacientes en los que el consumo de alcohol se asoció con la hipertrigliceridemia.<sup>24</sup> Probablemente, el subregistro en la historia clínica de este hábito en nuestro ámbito podría explicar las diferencias.<sup>25,26</sup>

Los valores de TG en nuestra población (mediana: 1357.5 mg/dl y media: 1604.6 mg/dl) fueron más elevados que los de un registro español que, al igual que nuestro trabajo, incluyó sujetos con un nivel de TG > 1000 mg/dl (media:

965 mg/dl).<sup>24</sup> En consecuencia, nuestra población representa un grupo selecto de sujetos con DBT2 e hipertrigliceridemia grave.

La subutilización de los fármacos con eficacia demostrada en la prevención cardiovascular, como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o la aspirina, ha sido previamente informada.<sup>27,28</sup> Sin embargo, la cantidad de datos sobre el tratamiento hipolipemiante utilizado en el contexto de hipertrigliceridemias graves en pacientes con diabetes es más limitada.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia grave tiene como objetivo principal disminuir el valor de los TG a menos de 500 mg/dl, para reducir el riesgo de pancreatitis aguda. Es relevante ajustar el control glucémico y reducir la ingesta de grasas, hidratos de carbono simples y alcohol. Con respecto al control metabólico, en nuestro trabajo, los pacientes con un nivel más elevado de HbA<sub>1c</sub> mostraron mayores niveles de TG.

En cuanto al tratamiento, se aconseja la utilización de fibratos con el agregado de ácidos grasos omega-3 o sin él. En este último caso, las dosis deben ser adecuadas para lograr un impacto clínicamente relevante (> 4 g/día). Algunos pacientes pueden beneficiarse con una terapia triple (o cuádruple si reciben estatinas) con el agregado de niacina, aunque teniendo en cuenta los resultados negativos de los últimos ensayos clínicos, su uso ha disminuido considerablemente.<sup>22,23</sup>

Un problema frecuente en este contexto, dadas las posibles interacciones farmacológicas, es qué hacer con el uso de estatinas. En pacientes con diabetes, las estatinas han demostrado reducir los eventos vasculares graves en forma significativa, incluidas la mortalidad coronaria y la mortalidad total.<sup>29</sup> Sin embargo, un punto que solemos considerar los médicos, cuando pensamos en combinar fibratos con estatinas, son las interacciones farmacológicas. El número de casos de rhabdomiólisis comunicados por millón de prescripciones para el gemfibrozil fue de 8.6 en asociación con las estatinas disponibles hoy, mientras que para el fenofibrato esta tasa fue de 0.58, es decir, un riesgo 15 veces menor.<sup>30</sup> La seguridad de la combinación de fenofibrato y estatinas también se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados

efectuados en pacientes con diabetes. El estudio ACCORD, que comparó la combinación de simvastatina y fenofibrato frente a simvastatina como monoterapia, no mostró diferencias significativas en cuanto a la elevación de la creatinfosfoquinasa (> 10 veces el límite superior normal) en ambos grupos.<sup>31</sup> Asimismo, el estudio FIELD no informó casos de rabdomiólisis entre los pacientes tratados con la combinación de fenofibrato y estatinas.<sup>32</sup> La razón para que el gemfibrozil produzca mayor riesgo de miopatía que el fenofibrato radica en la diferencia en cuanto a propiedades farmacocinéticas, ya que el gemfibrozil determina un incremento significativo del área bajo la curva de la concentración plasmática de la estatina asociada, mientras que el fenofibrato no ejerce este efecto.<sup>33,34</sup>

Al igual que el fenofibrato, aunque con menos estudios clínicos y farmacocinéticos que lo avalen, las normas europeas recientes para el tratamiento del paciente diabético han considerado al bezafibrato otra opción terapéutica.<sup>35</sup>

Otro punto discutible en el tratamiento de estos pacientes es si existe o no un beneficio cardiovascular al agregar fibrato al tratamiento previo con estatinas. Si bien los ensayos grandes que evaluaron esta hipótesis no pudieron demostrar la reducción del riesgo cardiovascular, el análisis de los subgrupos con un patrón de dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia) arrojaron resultados promisorios.<sup>36,37</sup> Un gran ensayo en curso aportará información adicional sobre este dilema.<sup>38</sup> En nuestro estudio, aproximadamente dos tercios de los pacientes recibieron fibratos luego de conocer el resultado de laboratorio. Sin embargo, el uso de estatinas disminuyó levemente y la combinación de fibratos con estatinas no alcanzó el 25% de los casos. Además, en pocos pacientes se encontró una combinación no recomendada (gemfibrozil-estatinas).

Del mismo modo, se observó una muy baja utilización de ácidos grasos omega-3; además, debe considerarse que se prescribieron dosis inferiores a las recomendadas. Asimismo, menos del 40% de los sujetos recibió una indicación formal para realizar actividad física o fue derivado al servicio de nutrición.

El conocimiento de las características de este escenario clínico particular y las dificultades, las barreras o las limitaciones que los médicos tienen al momento de tratarlas podría mejorar considerablemente el tratamiento de estos pacientes.

## CONCLUSIÓN

Nuestro trabajo mostró que la presencia de hipertrigliceridemia grave en pacientes con DBT2 es posible. Además, se encontraron algunas causas secundarias en una proporción considerable de pacientes. Como sucede con otros escenarios en la prevención cardiovascular, las medidas terapéuticas instauradas por parte de los médicos fueron insuficientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 115:450-458, 2007.
2. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 104:984-991, 2009.
3. Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults. *Am J Cardiol* 107:891-897, 2011.
4. Tada H, Kawashiri MA, Nakahashi T, Yagi K, Chujo D, Ohbatake A, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 9:519-524, 2015.
5. Retterstøl K, Narverud I, Selmer R, Berge KE, Osnes IV, Ulven SM, et al. Severe hypertriglyceridemia in Norway: prevalence, clinical and genetic characteristics. *Lipids Health Dis* 16(1):115, 2017.
6. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 25:689-694, 2014.
7. Li Q, Hou C, Peng Y, Zhu X, Shi C, Zhang K, et al. Diabetes and younger age are vital and

- independent risk factors for acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia. *Biomed Res Int* 2019;2620750, Oct 2019.
8. Byrne A, Makadia S, Sutherland A, Miller M. Optimizing non-pharmacologic management of hypertriglyceridemia. *Arch Med Res* S0188-4409(17)30250-3, Dec 2017.
  9. Vrablik M, Česka R. Treatment of hypertriglyceridemia: A review of current options. *Physiol Res* 64(Suppl. 3):S331-S340, 2015.
  10. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol* 170:S16-S20, 2013.
  11. Bodort ET, Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br J Pharmacol* 153:68-75, 2008.
  12. März W, Dippel FW, Theobald K, Gorcyca K, Iorga ŞR, Ansell D. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 268:99-107, 2017.
  13. Alvarez Guisasola F, Mavros P, Nocea G, Alemao E, Alexander CM, Yin D. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab* 10(Suppl 1):8-15, Jun 2008.
  14. Gaziano TA. Accurate hypertension diagnosis is key in efficient control. *Lancet* 378:1199-1200, 2011.
  15. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, et al. Severe hypertriglyceridemia. Clinical characteristics and therapeutic management. *Clin Investig Arterioscler* 30:217-223, 2018.
  16. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, et al. Hipertrigliceridemia grave en pacientes obesos. *Rev Arg de Lípidos* 2(2):35-41, 2018.
  17. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 58:886-899, 2015.
  18. Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ, Rewers MJ, Wagenknecht LE, Karter AJ, Haffner SM. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1622-1630, 2013.
  19. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 63:1469-1479, 2014.
  20. Taskinen MR, Borén, J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 239:483-495, 2015.
  21. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Can J Diabetes* 44(1):53-60, Feb 2020.
  22. Jialal I, Amess W, Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient. *Curr Diab Rep* 10:316-320, 2010.
  23. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of gender differences in diabetes and obesity. *Adv Exp Med Biol* 1043:3-8, 2017.
  24. Pedragosa A, Merino J, Arandac JL, Galiana J, Godoy D, Panisello JM, et al. Perfil clínico de los pacientes con hipertrigliceridemia muy grave del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 25:8-15, 2013.
  25. Meiklejohn J, Connor J, Kypri K. The effect of low survey response rates on estimates of alcohol consumption in a general population survey. *PLoS One* 7(4):e35527, 2012.
  26. Maclennan B, Kypri K, Langley J, Room R. Non-response bias in a community survey of drinking, alcohol-related experiences and public opinion on alcohol policy. *Drug Alcohol Depend* 126:189-194, 2012.
  27. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study):

A prospective epidemiological survey. *Lancet* 378:1231-1243, 2011.

28. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 23:2007-2018, 2016.

29. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 371:117-125, 2008.

30. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus Gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 95:120-122, 2005.

31. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366(9500):1849-1861, Nov 2005.

32. 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 Eng J Med* 362:1563-1574, 2010.

33. Whitfield LR, Porcari AR, Alvey C, Abel R, Bullen W, Hartman D. Effect of gemfibrozil and fenofibrate on the pharmacokinetics of atorvastatin. *J Clin Pharmacol* 51:378-388, 2011.

34. González Santos P. The combinations of statins and fibrates: pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Investig Arterioscler Suppl* 1:7-11, 2014.

35. Cosentino F, Grant, PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 41:255-323, 2019.

36. Kim NH, Kim SG. Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab J* 44:213-221, 2020.

37. 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* 217:492-498, 2011.

38. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 206:80-93, Dec 2018.