

**ACTUALIZACIÓN EN DISLIPEMIAS
PARA ATENCIÓN PRIMARIA**

El paciente con dislipemia mixta y síndrome metabólico

Juan Pedro-Botet Montoya

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular.
Hospital del Mar. Barcelona.

Catedrático de Medicina de la Universidad
Autónoma de Barcelona (UAB).



Material uso exclusivo personal sanitario

Producción, diseño y edición:

Medical Media, scp
www.farmacosalud.com
www.campusfarmacosalud.com

C/ Salut 20. 08960, Sant Just Desvern (Barcelona)
info@farmacosalud.es

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares y autores, salvo la excepción prevista por la ley.

1. Introducción

Cuando las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos superan ambas los 200 mg/dL hablamos de hiperlipemia mixta. En general, esta dislipemia suele ser secundaria a otras patologías o factores exógenos; algunas de sus causas, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad, el consumo de alcohol y la enfermedad renal crónica, son muy prevalentes en nuestro entorno. En la **Tabla 1** se exponen las características diferenciales de las hiperlipemias mixtas primarias¹.

El síndrome metabólico (SM) se define como la agregación de un conjunto de factores de riesgo en un individuo, lo que puede conducir al desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y DM2, siendo la resistencia a la insulina el factor patogénico (**Figura 1**).

Entre las alteraciones metabólicas asociadas al SM cabe destacar:

1. La dislipemia, principalmente la hipertrigliceridemia, la disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la presencia de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), junto con un aumento de las partículas remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos y ácidos grasos libres.
2. La hiperglucemia o diabetes.
3. La hipertensión arterial (HTA).

Estas alteraciones, junto con la obesidad abdominal, son los parámetros establecidos para el diagnóstico del SM².

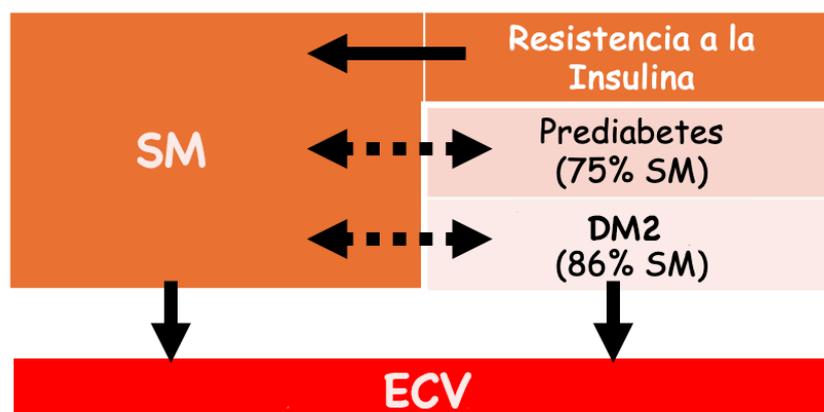
TABLA 1. Principales diferencias entre las hiperlipemias mixtas primarias

	Antecedentes familiares	Fenotipo lipídico	Xantomas	Mutación genética	CI	EAP	Hepatopatía
Disbetalipoproteinemia			Palmares	ApoE (E2/E2)	Si	Si	No
Hiperlipemia familiar combinada			No	Poligénica compleja	Si	No	Si (esteatosis)
Hiperlipemia mixta esporádica			No	No	Si	No	Si (esteatosis)
Déficit de lipasa ácida lisosomal			No	LIPA			Si (esteatosis)
Déficit de lipasa hepática			No	LH		Si/No	Si (esteatosis)

Apo, apolipoproteína; CI, cardiopatía isquémica; CT, colesterol total; EAP, enfermedad arterial periférica; LH, lipasa hepática; LIPA, lipasa ácida lisosomal; TG, triglicéridos.

Modificado de la referencia 1.

FIGURA 1. Interrelación del SM con el metabolismo alterado de la glucosa y la ECV



SM: Síndrome metabólico; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; ECV: Enfermedad cardiovascular.

Elaboración propia a partir de la referencia 7.

2. Impacto clínico del SM

Los criterios diagnósticos señalados por diferentes sociedades científicas y grupos de expertos se muestran en la **Tabla 2**³⁻⁶. El SM es clínicamente relevante por su elevada prevalencia, sus posibles complicaciones y su potencial reversibilidad y tratabilidad. Las complicaciones son progresivas y acumulativas, y se asocian con el grado de obesidad (**Figura 2**) y la duración de la enfermedad⁷.

El SM identifica a sujetos con un alto riesgo de DM2 y ECV, así como de otras numerosas complicaciones. Así, el SM tiene el doble de riesgo de episodios cardiovasculares y 1,5 veces más riesgo de muerte por cualquier causa⁸.

En referencia a la diabetes, un subestudio del Framingham Offspring Study⁹ señaló que el riesgo relativo de DM2 aumenta con el número de componentes del SM. Estudios posteriores apuntaron a un riesgo relativo de entre 5 y 10 veces para el desarrollo de DM2¹⁰.

Finalmente, la asociación de la obesidad y el cáncer es cada vez más significativa; en este último aspecto, se ha reportado una mayor incidencia de neoplasias de mama, útero, colon, esófago, páncreas, riñón y próstata en pacientes obesos¹¹.

3. La dislipemia del SM

El SM favorece el desarrollo de la aterosclerosis, y su dislipemia característica tiene una contribución decisiva. Comprende dos alteraciones lipídicas que forman parte de sus criterios diagnósticos: trigliceridemia en ayunas >150 mg/dL y una concentración de colesterol HDL <40 mg/dL en el varón y <50 mg/dL en la mujer. Desde el punto de vista fisiopatológico, se basa en el aumento de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), al estar el hígado sobreexpuesto a un exceso de ácidos grasos libres del tejido adiposo, una reducción de la capacidad lipolítica del plasma y un aumento de la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol, lo que implica una reducción del contenido en colesterol de las HDL¹².

TABLA 2. Criterios propuestos por diferentes sociedades científicas internacionales para el diagnóstico del SM

	NCEP-ATPIII ³ , 2001	AHA/NHLBI ⁴ , 2005	IDF ⁵ , 2005	JIS ⁶ , 2009
Criterios requeridos	≥ 3 de los siguientes:	≥ 3 de los siguientes:	Obesidad central definida por el perímetro de cintura según etnia y ≥ 2 de los siguientes:	≥ 3 de los siguientes:
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
cHDL	< 40 mg/dL (♂) < 50 mg/dL (♀)	< 40 mg/dL (♂) < 50 mg/dL (♀)	< 40 mg/dL (♂) < 50 mg/dL (♀)	< 40 mg/dL (♂) < 50 mg/dL (♀)
TG	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Perímetro de cintura	≥ 102 cm (♂) ≥ 88 cm (♀)	≥ 102 cm (♂) ≥ 88 cm (♀)	≥ 94 cm (♂) ≥ 80 cm (♀) (población europea)	≥ 94 cm (♂) ≥ 80 cm (♀) (población mediterránea)
HTA	≥ 130/85 mm Hg o en tratamiento	≥ 130/85 mm Hg o en tratamiento	≥ 130/85 mm Hg o en tratamiento	≥ 130/85 mm Hg o en tratamiento

AHA/NHLBI, American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute; IDF, International Diabetes Federation; JIS, Joint Interim Statement; NCEP-ATP, National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel; HTA: Hipertensión arterial; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

Modificado de la referencia 7.

FIGURA 2. Papel de la obesidad en el SM



Elaboración propia a partir de la referencia 7.

El cHDL bajo es un reconocido factor de riesgo independiente¹³. La acción protectora de las partículas HDL se ha asociado a su capacidad para eliminar el colesterol de los tejidos periféricos y a su efecto antioxidante que previene la oxidación de las partículas LDL en el espacio subendotelial¹⁴.

Por otra parte, los estudios de aleatorización mendeliana indican que las lipoproteínas ricas en triglicéridos desempeñan un papel clave en la aterogénesis¹⁵. Los triglicéridos no se acumulan como el colesterol en la placa ateromatosa y, por lo tanto, son indirectamente aterogénicos, ya sea mediante la disminución del cHDL o por la acumulación de lipoproteínas con capacidad aterogénica directa. En este sentido, es el enriquecimiento en colesterol de las partículas ricas en triglicéridos el principal mecanismo que las convierte en aterogénicas.

Dado que todas las partículas que contienen apoB son aterógenas, se ha propuesto cuantificar esta apoproteína como expresión de las partículas VLDL, IDL y LDL. En su ausencia, la cuantificación de la concentración de c-no-HDL proporciona al clínico una herramienta útil para medir todo el colesterol aterogénico¹⁶.

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es una proteína que regula la expresión de los receptores LDL y, en consecuencia, los niveles circulantes de cLDL¹⁷. Las concentraciones de PCSK9

en los pacientes con SM y dislipemia aterogénica son elevadas en comparación con las de pacientes sin SM^{18,19}. En conjunto, estos datos sugieren que la dislipemia asociada al SM contribuye a un mayor riesgo cardiovascular.

Siguiendo esta línea argumental, entre todas las alteraciones lipoproteicas de la dislipemia aterogénica, el exceso de lipoproteínas que contienen apoB es el más destacable debido a su potencial aterogénico. La suma del colesterol contenido en estas lipoproteínas corresponde al c-no-HDL y se calcula simplemente restando el cHDL del colesterol total. Los niveles de referencia de c-no-HDL son los que se obtienen añadiendo 0,8 mmol/L (30 mg/dL) a los valores de referencia de cLDL. En este sentido, en los pacientes con SM el c-no-HDL es un mejor predictor de riesgo cardiovascular que el cLDL. Esto se debe a que la fórmula de Friedewald pierde precisión en la estimación del cLDL cuando hay hipertrigliceridemia.

El c-no-HDL posee una potente correlación con la concentración sérica de apoB²⁰. En algunos estudios, la apoB, equivalente al número total de partículas aterogénicas, se correlacionó más fuertemente con el riesgo cardiovascular y fue un mejor predictor del efecto protector cardiovascular de las estatinas y de alcanzar los objetivos terapéuticos que el cLDL o el c-no-HDL, con alguna salvedad²¹. Los métodos de laboratorio para medir la apoB están estandarizados; sin embargo, no están disponibles en todos los

laboratorios clínicos; e implican un coste adicional. Por tanto, el c-no-HDL es el parámetro lipídico que se utiliza con mayor frecuencia en la práctica clínica.

4. Objetivos lipídicos en el SM

En los pacientes con SM, el principal objetivo terapéutico es reducir el c-no-HDL, aunque si no hay exceso de triglicéridos (<200 mg/dL), también se puede considerar el cLDL.

Los fármacos de primera elección para lograr este objetivo son las estatinas. Reducen el riesgo cardiovascular en un 23% por mmol/L (~40 mg/dL) de disminución del cLDL, independientemente de las concentraciones basales u otras características del paciente²². Por lo tanto, la reducción en el riesgo relativo obtenida con las estatinas es similar en pacientes con y sin SM o DM2. Sin embargo, si tenemos en cuenta que el riesgo cardiovascular absoluto de los pacientes con DM2 o SM es mayor, el beneficio absoluto del tratamiento, es decir, el número de episodios cardiovasculares evitados también será mayor y, por tanto, la tasa de pacientes a tratar y el coste económico que se debe asignar será inferior.

La evidencia procedente de metanálisis y otros estudios clínicos que utilizan dosis altas de estatinas muestra que una reducción en el cLDL, incluso en individuos con cLDL normal o bajo, reduce la mortalidad, tanto en prevención primaria como secundaria, y que los pacientes con SM se benefician más del uso de estatinas que aquellos sin él, tal vez porque su riesgo cardiovascular es mayor^{23,24}.

Los objetivos de c-no-HDL y cLDL y apoB para pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto según la guía de la *European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) 2019*²⁵ se muestran en la **Tabla 3**. Existe una amplia evidencia de ensayos clínicos en pacientes con SM para justificar estos objetivos^{26,27}. Las estatinas reducen el c-no-HDL en mayor medida que la apoB, y se necesita un tratamiento más agresivo para alcanzar los objetivos de apoB que para alcanzar los objetivos de c-no-HDL²⁸⁻³⁰.

5. Aspectos terapéuticos del SM

5.1. Medidas generales

Un estilo de vida poco saludable contribuye sin duda alguna al desarrollo del SM. Por lo tanto, las medidas dietéticas y las mejoras en el estilo de vida son esenciales para todos los pacientes con SM³¹ (**Figura 3**).

Las recomendaciones destinadas a la modificación de determinados hábitos deben incluir la evaluación de la predisposición del paciente al cambio, la discusión de las posibles barreras para el éxito, la garantía del compromiso para lograr objetivos alcanzables, y demostrar la capacidad de autocontrol para facilitar la retroalimentación. Además, la eficacia de un programa de estas características debe evaluarse con un enfoque personalizado y un seguimiento regular para monitorizar la evolución.

La pérdida de peso, el aumento de la actividad física, la nutrición optimizada y el control del estrés mejoran todos los componentes del SM y reducen el riesgo de DM2 y ECV. Es aconsejable abordar la mo-

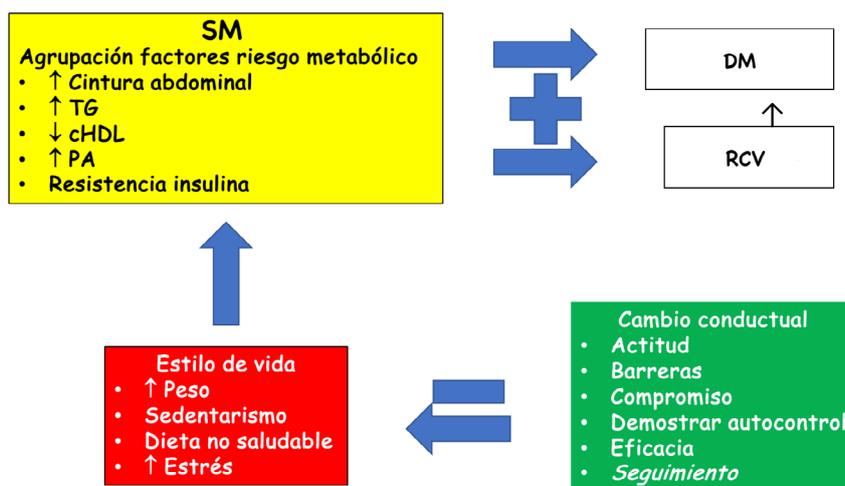
TABLA 3. Objetivos primarios de tratamiento de la dislipemia aterogénica en los pacientes con SM según la guía europea 2019 del control de la dislipemia

	cLDL	c-no-HDL	ApoB
Moderado RCV	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL	< 100 mg/dL
Alto RCV	< 70 mg/dL + ↓cLDL ≥ 50%	< 100 mg/dL	< 80 mg/dL
Muy alto RCV	< 55 mg/dL + ↓cLDL ≥ 50%	< 85 mg/dL	< 65 mg/dL

Apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; RCV, riesgo cardiovascular.

Modificado de la referencia 25.

FIGURA 3. SM: La enfermedad del estilo de vida



DM: Diabetes mellitus; LDL: lipoproteínas de alta densidad; PA: Presión arterial.; RCV: Riesgo cardiovascular; TG: Triglicéridos.

Elaboración propia a partir de referencia 7.

tivación antes de implementar el programa, ya que la persona desmotivada puede no beneficiarse y los recursos son limitados.

5.2. Medidas farmacológicas

5.2.1. Estrategia hipolipemiante

El tratamiento farmacológico para alcanzar los objetivos de c-no-HDL en pacientes con SM se basa en escoger una estrategia hipolipemiante de intensidad moderada a alta tal y como muestra la **Tabla 4**^{32,33}.

Un aspecto a considerar al seleccionar una estatina es el riesgo de intolerancia o efectos secundarios, que es algo mayor en pacientes con SM³⁴. Dado que estos pacientes suelen estar tratados con múltiples fármacos, se deben utilizar las estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas, como pravastatina y pitavastatina. Otro aspecto a considerar es el potencial de las estatinas para alterar el metabolismo de la glucosa, un efecto que, aunque pequeño, es más significativo en pacientes con SM, ya que esta población tiene un mayor riesgo de desarrollar DM2. De entre las estatinas, solo la pravastatina y la pitavastatina no deterioran los parámetros glucémicos en pacientes con o sin DM2³⁵.

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, alirocunab o evolocumab, se pueden utilizar en pacientes con SM que no alcanzan los objetivos de c-no-HDL

con fármacos hipolipemiantes orales^{36,37}. Sin embargo, el uso de estos nuevos fármacos está restringido por el momento a pacientes en prevención secundaria y aquellos con hipercolesterolemia familiar cuyo cLDL cae fuera de los objetivos a pesar del tratamiento con estatinas en las dosis máximas toleradas³⁸.

5.2.2. Uso de fibratos

Los fibratos se han utilizado en la prevención primaria y secundaria de la ECV en situaciones caracterizadas por un aumento de triglicéridos con o sin cHDL bajo, escenario clínico muy frecuente en pacientes con DM2 y SM. Una revisión Cochrane en prevención primaria mostró que el beneficio nace de la reducción en un objetivo combinado de mortalidad cardiovascular, infarto no mortal e ictus no mortal (−16%), o una combinación de mortalidad coronaria e infarto no fatal (−21%), sin cambios significativos en la mortalidad no cardiovascular o por cualquier causa³⁹.

En otra revisión Cochrane en prevención secundaria⁴⁰, el beneficio surge de la reducción en un objetivo combinado de mortalidad CV, infarto (mortal y no mortal) y accidente cerebrovascular (mortal y no mortal) (−12%), así como una reducción significativa en el infarto de miocardio (mortal y no mortal) (−14%). El beneficio de la terapia con fibratos se encuentra cuando hay dislipemia aterogénica; en este grupo específico, el riesgo relativo de ECV se reduce hasta en un 35%.

TABLA 4. Clasificación del tratamiento hipolipemiante oral según la intensidad de la reducción del cLDL

Baja intensidad (↓ cLDL < 30%)	Moderada intensidad (↓ cLDL 30- 49%)	Alta intensidad (↓ cLDL 50-60%)	Muy alta intensidad (↓ cLDL > 60%)
Simvastatina 10 mg	Atorvastatina 10-20 mg	Atorvastatina 40-80 mg	Atorvastatina 40-80 mg+ Ezetimiba
Pravastatina 10-20 mg	Rosuvastatina 5-10 mg	Rosuvastatina 20-40 mg	Rosuvastatina 20-40 mg+ Ezetimiba
Lovastatina 10-20 mg	Simvastatina 20-40 mg	Simvastatina 20-40 mg + Ezetimiba	
Fluvastatina 40 mg	Pravastatina 40 mg	Lovastatina 40 mg + Ezetimiba	
Pitavastatina 1 mg	Lovastatina 40 mg	Fluvastatina XL 80 mg + Ezetimiba	
Ezetimiba 10 mg	Fluvastatina XL 80 mg	Pitavastatina 2-4 mg + Ezetimiba	
	Pitavastatina 2-4 mg	Atorvastatina 10-20 mg + Ezetimiba	
	Simvastatina 10 mg + Ezetimiba	Rosuvastatina 5-10 mg + Ezetimiba	
	Pravastatina 10-20 mg + Ezetimiba	Pravastatina 40mg + Ezetimiba	
	Lovastatina 10-20 mg + Ezetimiba		
	Fluvastatina 40 mg + Ezetimiba		
	Pitavastatina 1 mg + Ezetimiba		

cLDL, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; XL, liberación retardada.

Modificado de la referencia 32.

5.2.3. Tratamiento farmacológico en SM

El tratamiento farmacológico de la dislipemia en pacientes con SM debe realizarse teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Descartar siempre las causas secundarias de dislipemia, ya sea hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.
2. Tratar en paralelo los factores de riesgo existentes. La dislipemia aterogénica puede verse especialmente influenciada por el grado de control metabólico hidrocarbonado.
3. Abordar la dislipemia dependiente y no dependiente de LDL, tanto en los objetivos terapéuticos como en el seguimiento clínico.
4. Optimizar las medidas dirigidas a modificar el estilo de vida, incluso cuando sea necesario el tratamiento farmacológico.
5. Para alcanzar el objetivo de cLDL, es preciso ajustar el tratamiento según su concentración basal; es decir, seleccionar la intensidad de la estrategia farmacológica hipolipemiante oral requerida para alcanzar el objetivo de cLDL.

A pesar del tratamiento convencional centrado en la consecución de los objetivos de cLDL, la dislipemia no dependiente de LDL suele persistir con frecuencia. En este contexto, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) recomienda que, una vez controlado el cLDL, la presencia de una dislipemia aterogénica da lugar a la evaluación del tratamiento con un fibrato⁴¹.

Si se precisa efectuar un tratamiento combinado de estatina y fibrato es obligatorio considerar las posibles interacciones. En este caso, el fenofibrato es el fibrato de elección para prevenir los efectos adversos de la asociación estatina + gemfibrozilo⁴².

En la actualidad está disponible la combinación a dosis fija de pravastatina 40 mg + fenofibrato 160 mg. De acuerdo con los estudios de eficacia clínica⁴³, además de facilitar el cumplimiento, reduce el cLDL un 30-49% y los triglicéridos un 30%. La triple terapia con ezetimiba 10 mg comportaría un descenso en colesterol LDL del 50-60%, manteniendo el mismo perfil de seguridad^{44,45}.

5.2.4. Objetivos de tratamiento

El SM se asocia a un incremento del RCV sobre el que se obtiene al aplicar las tablas de riesgo convencionales. En un análisis de 8 estudios en los que se in-

cluyeron 36.164 pacientes con HTA, la existencia de SM se asoció a un incremento del riesgo de episodios cardiovasculares de un 55% (razón de riesgo (RR) 1.55; IC 95% 1.28-1.87), de la mortalidad cardiovascular de un 44% (RR 1.44; IC95% 1.13-1.82) y de ictus de un 46% (RR 1.46; IC95% 1.22-1.75)⁴⁶.

En los pacientes con SM, no isquémicos ni diabéticos, hay que tener en cuenta esta circunstancia a la hora de establecer los objetivos terapéuticos del colesterol aterogénico y seleccionar la estatina de la potencia adecuada que será de intensidad al menos moderada (como se muestra en la **Tabla 4**), con capacidad de disminuir el cLDL un 30-50%, en los pacientes de riesgo moderado y de alta intensidad en los pacientes de riesgo alto.

Las estatinas disminuyen el colesterol total, el cLDL, el c-no-HDL y en menor medida disminuyen los triglicéridos, pero en un alto porcentaje de pacientes con SM tratados con estatinas persiste un exceso de triglicéridos⁴⁷, el cual se asocia a un riesgo residual de ECV. En estos pacientes al asociar un fibrato, los triglicéridos disminuyen por encima de un 20%, dependiendo de la magnitud de la hipertrigliceridemia, el c-no-HDL alrededor de un 10% y el cHDL se incrementa entre un 5 y un 15%. También disminuyen la proporción de partículas LDL pequeñas y densas, el fibrinógeno y la proteína C-reactiva⁴⁸.

La eficacia y seguridad de la combinación fija de pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg se ha evaluado en cuatro ensayos doble ciego y un estudio abierto en los que fueron incluidos 1.637 pacientes con hiperlipemia mixta no controlada con estatinas en monoterapia. Dicha combinación se asoció a un mejor control de los lípidos que la monoterapia con pravastatina 40 mg o con simvastatina 20 mg, con descensos adicionales de los TG superiores al 20% y del c-no-HDL de alrededor del 10%. La simvastatina 20 mg/día y la pravastatina 40 mg/día mostraron una eficacia hipocolesteremiante similar. La combinación pravastatina-fenofibrato fue bien tolerada, con una incidencia de eventos adversos clínicos y de laboratorio similar a la de pravastatina en monoterapia⁴⁹.

En un estudio en vida real en el que se incluyeron pacientes con SM, 2.156 participantes que recibieron tratamiento combinado (estatinas más fenofibrato) se ponderaron según la puntuación de propensión con 8.549 pacientes tratados con estatinas en monoterapia. La incidencia de episodios de ECV por 1.000 personas/año fue de 17,7 (IC95% 14,4 – 21,8) en los que seguían tratamiento combinado y de 22,0 (IC95% 20,1 – 24,1) en los que seguían la monoterapia. Así, el RCV fue significativamente menor en los pacientes que recibían la combinación estatina-fenofibrato (razón de riesgo 0,74 (IC95% 0,58 – 0,93; P=0.01)⁵⁰.

CONCLUSIONES

- El SM es un reconocido factor de riesgo para la ECV y la DM2.
- La dislipemia aterogénica, característica del SM, es el principal contribuyente al elevado RCV de esta población específica.
- El SM es la enfermedad del estilo de vida. La intervención dietética, actividad física y control ponderal puede revertir los factores de riesgo metabólicos.
- Con frecuencia se requieren terapias farmacológicas para controlar los factores de riesgo más evidentes, como la dislipemia y la HTA.
- El tratamiento farmacológico de la dislipemia del SM debe ser global, incluyendo objetivos terapéuticos en cLDL y c-no-HDL.
- La combinación a dosis fija pravastatina/fenofibrato 40/160 mg sólo o con ezetimiba son una opción válida para corregir la dislipemia del SM.

1. Real JT, Martínez-Hervás S, Ascaso JF. Dislipidemias mixtas. En: *Lipidología Clínica*. Pedro-Botet J y Millán J (eds). Permayner, Barcelona 2017;101–132.
2. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández-Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marín L, Millán Núñez-Cortés J, et al. Diagnosis of metabolic syndrome. Adaptation of diagnostic criteria in our setting. Recommendations of the HDL forum. *Rev Clin Esp*. 2006;206:576–582.
3. 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;106:3143–3421.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–2752.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469–480.
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–1645.
7. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Barrios V, de la Sierra A, Escalada J, Millán J, et al. COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:683–697.
8. 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;56:1113–1132.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112:3066–3072.
10. Shin JA, Lee JH, Lim SY, Ha HS, Kwon HS, Park YM, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J Diabetes Investig*. 2013;4:334–343.
11. Flint TR, Fearon DT, Janowitz T. Connecting the metabolic and immune responses to cancer. *Trends Mol Med*. 2017;23:451–464.
12. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–899.
13. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000.
14. Holmes MV, Ala-Korpela M, Smith GD. Mendelian randomization in cardiometabolic disease: challenges in evaluating causality. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14:577–590.
15. Bilgic S, Remaley AT, Sniderman AD. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol*. 2023;34:259–266.
16. 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;32:1345–1361.
17. Pedro-Botet J, Badimon L. PCSK9: structure and function. PCSK9 and low-density lipoprotein receptor. Mutations and their effects. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(Suppl 2):3–8.
18. Guardiola M, Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, González M, Ribalta J, et al. Circulating PCSK9 levels are positively correlated with NMR-assessed atherogenic dyslipidaemia in patients with high cardiovascular risk. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128: 877–882.
19. Ibarretxe D, Girona J, Plana N, Cabré A, Ferré R, Amigó N, et al. Circulating PCSK9 in patients with type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:71–78.
20. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:364–373.
21. Soffer DE, Marston NA, Maki KC, Jacobson TA, Bittner VA, Peña JM, et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: an Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2024;18:e647–e663.
22. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–1278.
23. Rubenfire M, Brook RD, Rosenson RS. Treating mixed hyperlipidemia and the atherogenic lipid phenotype for prevention of cardiovascular events. *Am J Med*. 2010;123:892–898.
24. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia. A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician*. 2013;59: 1169–1180.
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.
26. Scott R, Donoghoe M, Watts GF, O'Brien R, Pardy C, Taskinen MR, et al; FIELD Study Investigators. Impact of metabolic syndrome and its components on cardiovascular disease event rates in 4900 patients with type 2 diabetes assigned to placebo in the FIELD randomised trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:102.
27. Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 2004;27:1735–1740.
28. Matsushima T, Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, et al. The effect of low-dose pravastatin in metabolic syndrome for primary prevention of cardiovascular disease in Japan: a post hoc analysis of the MEGA study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012;17:153–158.
29. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennepe JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet*. 2003;361:777–780.
30. Stein EA, Sniderman A, Laskarzewski P. Assessment of reaching goal in patients with combined hyperlipidemia: low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, or apolipoprotein B. *Am J Cardiol*. 2005;96:36K–43K.
31. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Nutr*. 2016; 146(Suppl):920S–927S.
32. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the “high-intensity cholesterol-lowering therapy” strategy replace the “high-intensity statin therapy”? *Atherosclerosis*. 2015;240:161–162.
33. Rosen JB, Ballantyne CM, Hsueh WA, et al. Influence of metabolic syndrome factors and insulin resistance on the efficacy of ezetimibe/simvastatin and atorvastatin in patients with metabolic syndrome and atherosclerotic coronary heart disease risk. *Lipids Health Dis*. 2015;14:103.
34. Brinton EA, Maki KC, Jacobson TA, Sponseller CA, Cohen JD. Metabolic syndrome is associated with muscle symptoms among statin users. *J Clin Lipidol*. 2016;10:1022–1029.
35. Rius Tarruella J, Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Pintó Sala X. Statins diabetogenicity: are all the same? state of art. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27: 148–158.
36. Henry RR, Müller-Wieland D, Taub PR, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Letierce A, et al. Effect of alirocumab on lipids and lipoproteins in individuals with metabolic syndrome without diabetes: pooled data from 10 phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1632–1641.
37. Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, Badariene J, Pineda AL, Honarpour N, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:139–147.
38. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Gujarró C, et al; Sociedad Española de Arteriosclerosis. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis on indications of inhibitors of PCSK9. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:164–165.
39. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD009753.
40. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10: CD009580.
41. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32:120–125.
42. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(Suppl.C):C2–C12.
43. Hernández Mijares A. Combination of pravastatin and fenofibrate (Pravafenix®). Safety studies. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(Suppl.1):25–30.
44. Farnier M, Retterstøl K, Steinmetz A, Császár A. Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidaemia and cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9:205–125.
45. Grandi AM, Nicolini E, Rizzi L, Caputo S, Annoni F, Cremona AM, et al. Dyslipidemia in HIV-positive patients: a randomized, controlled, prospective study on ezetimibe+fenofibrate versus pravastatin monotherapy. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19004.
46. Liu J, Chen Y, Cai K, Gong Y. Association of metabolic syndrome with cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2021;44(11):2333–2340.
47. Millán J, Alegria E, Gujarró C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, González-Juanatey JR. Dyslipidemia in diabetics treated with statins. Results of the DYSIS study in Spain. *Med Clin (Barc)* 2013;141:430–6.
48. 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.
49. Díaz Rodríguez A. Combinación fija pravastatina/fenofibrato: ¿qué puede aportar? *Clin Invest Arterioscler*. 2014;26(Supl 1):12–16.
50. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: Propensity matched cohort study. *BMJ*. 2019;366:l5125.



1003986 Revisado Jul 2025



Material uso exclusivo personal sanitario