

PROTOS

HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Coordinador

Xavier Pintó Sala

OMA SEMI 03/08

CAPÍTULO VII

Protocolo de actuación y conclusiones

XAVIER PINTÓ SALA

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.*

INTRODUCCIÓN

El exceso de triglicéridos plasmáticos es un trastorno que afecta a una elevada proporción de la población adulta de nuestro medio. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años como consecuencia de la creciente epidemia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico que nos afecta¹. Las implicaciones clínicas de este exceso son, por un lado, el riesgo de pancreatitis, que puede ocurrir en las hipertrigliceridemias graves (>500-1.000 mg/dl) y, por otro lado, el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular².

Las hipertrigliceridemias son un grupo de trastornos muy heterogéneo, tanto en su etiopatogenia, como en su potencial aterogénico (véase cap. 1) y, además, existe una gran diversidad de factores agravantes que influyen de forma muy acusada en su expresión clínica³. Por ello, para orientar el tratamiento que cada caso requiere es necesario realizar una adecuada orientación diagnóstica del trastorno causante de la hipertrigliceridemia, valorar los factores agravantes y el riesgo cardiovascular global.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Tal y como se expone en los capítulos 3 y 4, la orientación de la etiología de la hipertrigliceridemia requiere valorar en primer lugar si se trata de un trastorno primario o secundario. Esta tarea ha de incluir una detallada historia familiar en cuanto a la existencia de dislipidemia y de enfermedad cardiovascular prematura en los parientes de primer grado, datos claves para establecer el diagnóstico etiológico (**tabla 1**). La enfermedad isquémica prematura en la familia orienta hacia una hiperlipidemia aterogénica, como la hiperlipidemia familiar combinada o el déficit familiar de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (hipoalfalipoproteinemia familiar)⁴. En este último trastorno el déficit de HDL con frecuencia se asocia a hipertrigliceridemia moderada⁵. El perfil lipídico de los parientes de primer grado es también fundamental para orientar el diagnóstico. Por ejemplo, una dislipidemia mixta o con fenotipos cambiantes en más de 2 parientes de primer grado es muy indicativa de hiperlipidemia familiar combinada⁶, aun más si existe historia de isquemia prematura. Además, una hipertrigliceridemia moderada con un colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y un colesterol total normal en varios parientes orienta el diagnóstico hacia una hipertrigliceridemia familiar, en particular si no existe historia de isquemia.

En la historia personal son de particular importancia los antecedentes de enfermedad isquémica prematura, que nos orientan a hiperlipidemia muy aterogénica, como la familiar combinada, la disbetalipoproteinemia, la hiperlipidemia diabética o la asociada a síndrome metabólico.

Tabla 1. Actuación diagnóstica en la hipertrigliceridemia**Anamnesis**

- Historia familiar de dislipidemia y de enfermedad cardiovascular prematura
- Historia personal de isquemia prematura o pancreatitis
- Características de la dislipidemia: grado de intensidad, edad de diagnóstico, respuesta al tratamiento
- Factores precipitantes o agravantes
- Factores de riesgo cardiovascular convencionales

Exploración física

- Presión arterial, índice de masa corporal, perímetro abdominal
- Pulsos periféricos, soplos vasculares
- Bocio
- Visceromegalias
- Xantomas eruptivos
- Arco corneal
- Lipemia retinal

Laboratorio

- Colesterol, triglicéridos, cHDL y colesterol no HDL
- Glucosa, creatinina, ALT, GGT, ácido úrico, TSH
- Sedimento y proteinuria semicuantitativa. Cociente albúmina/creatinina
- Apolipoproteína B
- Genotipo de la apolipoproteína E
- Técnicas en laboratorios especializados: ultracentrifugación preparativa, actividad lipolítica postheparina, otros polimorfismos genéticos y mutaciones

En cambio, el antecedente de pancreatitis, aunque el paciente no presente en la analítica actual unos valores de triglicéridos muy elevados, es muy indicativo de hipertrigliceridemia grave con susceptibilidad a alcanzar concentraciones de triglicéridos muy por encima de 1.000 mg/dl, la mayoría de las veces ante la concurrencia de factores agravantes. Estas hipertrigliceridemias que cursan

con pancreatitis no suelen asociarse a un alto riesgo cardiovascular, ya que se deben a un aumento de los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de los quilomicrones, que son lipoproteínas de gran tamaño y menor aterogenicidad (véase cap. 1). En cuanto a las características de la dislipidemia hay que destacar la edad en el momento del diagnóstico, los valores máximos alcanzados y la respuesta a las medidas terapéuticas. Estos datos son de vital importancia para el diagnóstico. Por ejemplo, las hiperquilomicronemias primarias cursan con aumentos graves de los triglicéridos desde el nacimiento que no responden a las medidas terapéuticas habituales, se manifiestan pancreatitis recidivantes en la infancia y, en cambio, no hay un incremento evidente del riesgo cardiovascular.

En la evaluación diagnóstica del paciente hipertrigliceridémico es necesaria una cuidadosa anamnesis de los factores precipitantes o agravantes, en particular de los hábitos de vida inadecuados, entre ellos una alimentación rica en azúcares, el consumo de alcohol y el sedentarismo, y de enfermedades como la obesidad, la diabetes, el hipotiroidismo y la insuficiencia renal. También hay que investigar la toma de determinados fármacos, por ejemplo los anticonceptivos, según se describe en el capítulo 4. Estos factores con frecuencia son la única causa de la hipertrigliceridemia y, además, son habituales en los pacientes que son remitidos a las unidades de lípidos por hipertrigliceridemia grave. De hecho, la gran mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia grave no son portadores de un síndrome de hiperquilomicronemia primaria, sino que suelen presentar hipertrigliceridemia primaria moderada, en particular de tipo familiar o esporádico, asociado a uno o más de estos factores agravantes (véase cap. 3).

En la historia personal también hay que recoger los restantes factores de riesgo cardiovascular convencionales, como el tabaquismo y la hipertensión arterial, y valorar la existencia de un síndrome metabólico asociado, todo ello con el fin de orientar el riesgo global y la intensidad del tratamiento⁷.

En el proceso diagnóstico de la hipertrigliceridemia también se debe efectuar una exploración física en la que se midan la presión arterial, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal. La exploración del sistema vascular ha de incluir los pulsos arteriales y la existencia de soplos o signos de isquemia. Las alteraciones vasculares son frecuentes en los pacientes de edad media o avanzada con dislipidemia mixta, en particular si coexiste diabetes mellitus o tabaquismo⁸. En estos pacientes de alto riesgo cardiovascular puede ser de utilidad la exploración del sistema arterial con técnicas no invasivas, como la determinación del índice tobillo-brazo o la ecografía de las arterias carótidas. La búsqueda de visceromegalias es de particular importancia en los pacientes hipertrigliceridémicos, por un lado por la elevada frecuencia de esteatosis hepática, y por otro, porque la hepatosplenomegalia forma parte del síndrome de hiperquilomicronemia. También es necesaria la inspección y palpación del cuello para descartar la existencia de bocio, y la observación de la córnea. El arco corneal puede aparecer en algunos trastornos del metabolismo de las HDL que cursan con un cHDL extremadamente bajo e hipertrigliceridemia moderada, como el déficit de LCAT. Por último, en las hipertrigliceridemias graves puede encontrarse una xantomatosis eruptiva en las superficies de extensión de las extremidades y en los glúteos, o una lipemia retinal en la exploración del fondo de ojo. En las hipertrigliceridemias no aparecen xantomas tendinosos, salvo en casos poco frecuentes de dislipidemia mixta, en

los que probablemente concurren distintas alteraciones del metabolismo de los lípidos, entre las cuales habrá que sospechar una hipercolesterolemia familiar.

En cuanto a los datos de laboratorio es necesario determinar el perfil lipídico básico formado por el colesterol total, los triglicéridos, el cLDL y el cHDL. Si los triglicéridos son superiores a 400 mg/dl, el cLDL no se puede calcular de la forma habitual, es decir, empleando la fórmula de Friedewald, y en este caso se calculará el colesterol no HDL. De hecho, la fiabilidad de esta fórmula para calcular el cLDL disminuye a medida que la cifra de triglicéridos aumenta por encima de 200 mg/dl y algunos autores opinan que no debería utilizarse cuando los triglicéridos son mayores de 300 mg/dl, según se ha expresado en el capítulo 5. El colesterol no HDL indica el colesterol que contienen el conjunto de las lipoproteínas con apolipoproteína B, es decir, el colesterol de las lipoproteínas con potencial aterogénico, y es un objetivo principal del tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia. Además es necesario realizar un estudio bioquímico general que incluya glucosa, función renal, hepática y tiroidea, ácido úrico y análisis del sedimento urinario y de la proteinuria. En general, es suficiente con un estudio semicuantitativo y, si se observaran alteraciones, debería realizarse la proteinuria de 24 h. El estudio del cociente albúmina/creatinina en orina reciente resulta de particular interés para valorar la afectación microvascular y el riesgo cardiovascular global.

Algunos autores consideran de gran utilidad el estudio de la apolipoproteína B para conocer el grado de aterogenicidad de la hipertrigliceridemia. Un exceso de apolipoproteína B indica que existe una mayor proporción de partículas LDL pequeñas y densas, partículas que por su mayor

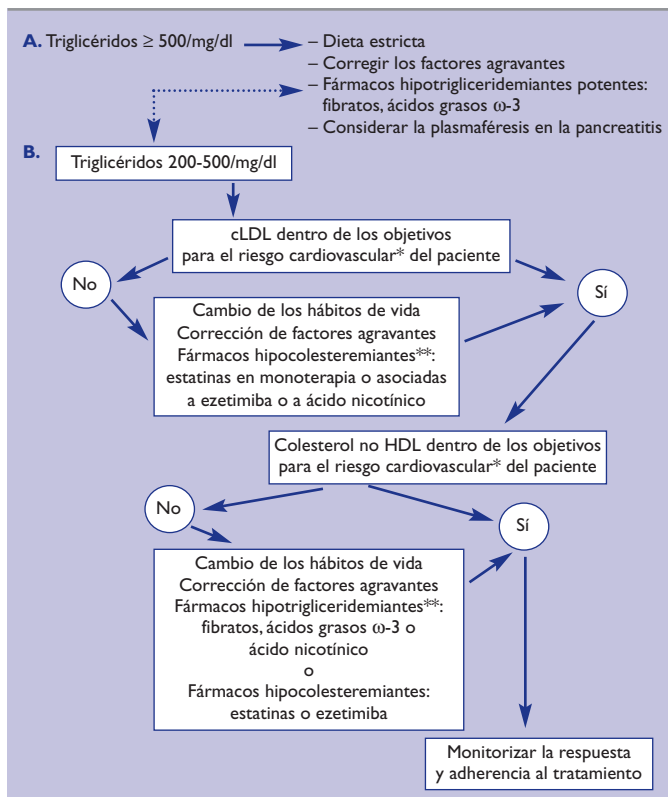
potencial aterogénico han llevado a denominar a esta situación fenotipo lipoproteico aterogénico⁹. Un exceso de apolipoproteína B también apoya el diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada⁶. La determinación del genotipo de la apolipoproteína E es de utilidad para el diagnóstico de la disbetalipoproteinemia. Otros métodos de laboratorio, como la separación y caracterización de las lipoproteínas mediante ultracentrifugación preparativa, la actividad lipolítica postheparina y el estudio de los polimorfismos de otros genes relacionados con el metabolismo de los triglicéridos no están al alcance de la gran mayoría de los laboratorios, pero pueden ser de utilidad para llegar al diagnóstico etiológico de las hiperquilomicrone-mias primarias y de determinados déficit de cHDL que cursan con hipertrigliceridemia, por lo que pueden solicitarse a través de unidades de lípidos especializadas (www.searteriosclerosis.org).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

El tratamiento de la hipertrigliceridemia se sustenta en 3 puntos principales: la corrección de los factores desencadenantes o agravantes, la modificación de los hábitos de vida, y, en un porcentaje menor de casos, la indicación de fármacos hipolipemiantes (véase cap. 5) (**fig. 1**). A continuación se describe cada uno de ellos.

1. La corrección de los factores desencadenantes o agravantes es crucial en el tratamiento de la hipertrigliceridemia de cualquier magnitud¹⁰. Sin esta actuación es muy difícil corregirla. Por ejemplo, un paciente con un consumo excesivo de alcohol e hipertrigliceridemia es

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de la hipertrigliceridemia



*En los pacientes de alto riesgo cardiovascular o con una dislipidemia de gran potencial aterogénico el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha de disminuirse por debajo de 100 mg/dl y el colesterol no unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) por debajo de 130 mg/dl. **En los pacientes de alto riesgo cardiovascular la instauración del tratamiento farmacológico y los cambios de los hábitos de vida pueden iniciarse de forma simultánea. Si el riesgo es moderado o en los casos en los que sea muy probable que la dislipidemia se controle con medidas no farmacológicas pueden aplicarse éstas en un primer paso y en un segundo paso, dependiendo de la respuesta, plantear la instauración de fármacos hipolipemiantes.

prácticamente imposible que se controle si no interrumpe dicho hábito, igual que ocurre en los pacientes que siguen un tratamiento con fármacos que aumentan la concentración de triglicéridos, como los retinoides o los estrógenos, en los que es imprescindible plantear su interrupción. Una proporción muy elevada de pacientes se controlan adecuadamente si siguen este primer paso.

2. Algunas medidas como la modificación de los hábitos de vida (en particular el aumento de la actividad física), la supresión del consumo de alcohol y la mejora del patrón alimentario, sobre todo un incremento del consumo de hortalizas y pescado y una disminución de los azúcares simples (refrescos, postres, bollería, caramelos, mermeladas, almíbares, etc.), pueden tener una gran influencia sobre la concentración de triglicéridos y, en muchas ocasiones, ser suficiente para su normalización. Además, se aconsejan las medidas dietéticas generales para el tratamiento de las dislipidemias, incluyendo la restricción de las grasas saturadas y el colesterol. En los pacientes con hipertrigliceridemia grave, en general si supera los 1.000 mg/dl, se recomienda además una restricción del consumo de grasa total a menos del 15%, para disminuir al máximo la formación de quilomicrones.
3. En cuanto a los fármacos hipolipemiantes: la indicación de un tratamiento farmacológico en el paciente hipertrigliceridémico y la selección del agente específico que se va a utilizar ha de basarse en cuatro aspectos principales: la magnitud de la hipertrigliceridemia, el perfil lipídico, es decir, si además de la hipertrigliceridemia existe un exceso de cLDL o un defecto de cHDL, el diagnóstico de la dislipidemia concreta que causa la hipertrigliceridemia y, finalmente, el riesgo cardiovascular global.

- En los pacientes con hipertrigliceridemia superior a 500 mg/dl y sobre todo en los que es mayor de 1.000 mg/dl, la disminución de los triglicéridos debe llevarse sin retraso para prevenir la pancreatitis. Por ello, además de iniciar las medidas de hábitos de vida, han de prescribirse fármacos para disminuir los triglicéridos. Los fibratos, solos o asociados a ácidos grasos (AG) ω -3 o a ácido nicotínico, son los fármacos de primera elección¹¹. En los pacientes con hepatopatía, insuficiencia renal o con contraindicaciones para el uso de fibratos, los AG ω -3 en dosis de 2-4 g al día constituyen el tratamiento de primera elección por carecer de toxicidad sistémica. Las estatinas pueden utilizarse en la hipertrigliceridemia grave; sin embargo, se consideran de segunda elección debido a que en la mayoría de los casos el descenso de los triglicéridos que producen es moderado y de menor magnitud que el conseguido con los fármacos antes mencionados¹².
- En los pacientes con hipertrigliceridemia grave en los que exista una sospecha firme o se haya iniciado ya una pancreatitis aguda, la plasmaféresis inespecífica puede provocar una rápida normalización o una disminución muy acusada de la concentración de triglicéridos. Debido a la gravedad de la pancreatitis, y aunque la experiencia clínica es aún limitada¹³, en estos pacientes ha de considerarse la plasmaféresis.
- En el paciente con hipertrigliceridemia moderada es prioritario normalizar el cLDL, ya que esta medida es la que disminuye la morbimortalidad cardiovascular de forma más evidente. Así, en el paciente con hipertrigliceridemia que presenta un cLDL por encima de los objetivos que le corresponden para su grupo de riesgo cardiovascular, un

primer paso es disminuir el cLDL para alcanzar el objetivo terapéutico de su grupo de riesgo^{14,15}. Para disminuir el cLDL, los fármacos de elección son las estatinas, solas o combinadas con ezetimiba o con ácido nicotínico. Las estatinas disminuyen el cLDL de forma muy acusada y también los triglicéridos plasmáticos en una magnitud que es directamente proporcional al grado de hipertrigliceridemia¹⁶. La ezetimiba es un fármaco bien tolerado y con escasos efectos secundarios que potencia el efecto hipocolesterolemizante de las estatinas y contribuye de forma moderada a la disminución de los triglicéridos¹⁷. El ácido nicotínico disminuye los triglicéridos y además aumenta el cHDL. Su principal inconveniente es que provoca rubefacción en la mayoría de los pacientes¹⁸. Actualmente se están desarrollando nuevas moléculas inhibitoras de las prostaglandinas que intervienen en el origen de la rubefacción y evitan o disminuyen su aparición¹⁹. Las resinas pueden inducir ligeros aumentos de los triglicéridos y por ello no están indicadas en los pacientes con hipertrigliceridemia o con dislipidemia mixta²⁰. Los fibratos disminuyen el cLDL de forma moderada y en general incrementan escasamente el efecto de las estatinas sobre el cLDL, por lo que no se consideran una primera alternativa para potenciar el efecto de las estatinas sobre el cLDL.

- En el paciente con una concentración de cLDL dentro de los objetivos o que después de normalizarlo con tratamiento farmacológico presenta una concentración de triglicéridos elevada (>200 mg/dl), el objetivo terapéutico según el Adult Treatment Panel-III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) es el colesterol no HDL¹⁴. El colesterol no HDL se obtiene de restar al valor del colesterol total el del cHDL y equivale al colesterol transportado por las lipoproteínas que

contienen apolipoproteína B (LDL, IDL y VLDL)²¹. Sus valores de referencia en miligramos por decilitro son los que resultan de sumar 30 a los que corresponden para el cLDL. Ya que el colesterol no HDL incluye tanto al colesterol de las LDL (lipoproteínas ricas en colesterol), como las IDL (lipoproteínas ricas en colesterol y en triglicéridos) y las VLDL (lipoproteínas ricas en triglicéridos), tanto los fármacos que actúan de forma predominante sobre el colesterol, como sobre los triglicéridos son adecuados para disminuirlo. Los fibratos y los AG ω -3 (véase cap. 6) están particularmente indicados porque debido a su efecto sobre las VLDL consiguen normalizar el valor del colesterol no HDL y el de los triglicéridos, y también las alteraciones lipoproteicas asociadas, entre ellas el fenotipo lipoproteico aterogénico. Como segunda alternativa puede utilizarse el ácido nicotínico, o la ezetimiba.

- En síntesis, en el paciente con hipertrigliceridemia moderada el objetivo prioritario es normalizar el cLDL. Si el cLDL está ya dentro de los límites adecuados para el paciente, un segundo objetivo es normalizar el colesterol no HDL, lo cual puede conseguirse actuando sobre las lipoproteínas ricas en triglicéridos con fibratos o AG ω -3 y en menor medida con ácido nicotínico, o bien logrando mayores descensos del cLDL, bien sea aumentando la dosis de estatinas, bien asociando ezetimiba. En muchos pacientes de alto riesgo cardiovascular con hipertrigliceridemia asociada a hipercolesterolemia, la normalización del perfil lipídico va a requerir la asociación de fármacos hipotrigliceridemiantes e hipocolesteremiantes. Si esta asociación incluye a las estatinas y a los fibratos hay que tener en cuenta el mayor riesgo de efectos secundarios

y las precauciones que se indican en el capítulo 5. También pueden asociarse estatinas y ácido nicotínico, teniendo en cuenta que también existe un relativo mayor riesgo de hepatopatía y de miopatía que con ambos fármacos en monoterapia. En los pacientes con hipertrigliceridemia asociada a obesidad, síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2, puede ser necesario administrar rimonabant, un fármaco inhibidor de los receptores cannabinoides tipo 1 con acción sobre distintos factores de riesgo cardiovascular. El rimonabant mejora la resistencia a la insulina y disminuye el porcentaje de hemoglobina glucosilada, disminuye el peso corporal y los triglicéridos y aumenta el cHDL²³. Este efecto sobre los lípidos y el metabolismo de la glucosa está mediado en parte por la disminución del peso corporal y en parte por un efecto intrínseco del fármaco.

La asociación de estatinas y AG ω -3 es una opción eficaz²² cuyo riesgo de efectos secundarios no es mayor que el de las estatinas administradas en monoterapia.

Bibliografía

1. Moreno B, Casanueva F y miembros del grupo CONVERGE. Identificación, diagnóstico y control del paciente con presencia de factores de riesgo cardiovascular y metabólico y con obesidad abdominal. Med Clin (Barc) 2007;128:429-37.
2. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 2007;115:450-8.
3. Mostaza J, Pintó X, Valdivielso P, Civeira F, Ascaso J, en nombre del Grupo de Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. 2007;19:303-7.

4. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
5. Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders and premature coronary artery disease. *Med Clin North Am* 1994;78:21-39.
6. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, Carmena R, de Bruin TW, de Graaf J, et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia — third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002;32:71-3.
7. Grupo CONVERGE. Diagnóstico y tratamiento del riesgo cardiometabólico. *Med Clin (Barc)* 2007;129:588-96.
8. Lahoz C, Mostaza J. Índice tobillo-brazo: una herramienta eficaz para estratificar el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:647-9.
9. Austin MA. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:200-7.
10. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, Peltonen M, Aunola S, Hämäläinen H, et al; on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008; [Epub ahead of print].
11. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67:121-53.
12. Pintó X, Meco JF. Tratamiento de la dislipidemia diabética con fármacos hipolipemiantes. Nuevos conceptos. *Clin Invest Arterioscler* 2004;16:160-9.
13. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996;13:96-9.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
15. Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millan J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syn-

- drome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:39-58.
16. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001;23:177-92.
 17. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003;107:3124-8.
 18. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:697-705.
 19. Cheng K, Wu TJ, Wu KK, Sturino C, Metters K, Gottesdiener K, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6682-7.
 20. Laguna JC. Farmacología clínica de las resinas de intercambio iónico. *Rev Clin Esp* 2006;206(supl 4):2-6.
 21. Grundy SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as potential risk predictor and therapy target. *Arch Intern Med* 2001;161:1379-80.
 22. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-67.
 23. Despres JP, Golay A, Sjostrom L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.