



ORIGINAL

El papel de la dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica



Juan Pedro-Botet^{a,*}, Teresa Mantilla-Morató^b, Ángel Díaz-Rodríguez^c,
Ángel Brea-Hernando^d, Pedro González-Santos^e, Antonio Hernández-Mijares^f,
Xavier Pintó^g y Jesús Millán Núñez-Cortés^h

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

^b Centro de Salud Prosperidad, Madrid, España

^c Centro de Salud de Bembibre, Bembibre, León, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

^e Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^f Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Universitat de València, Valencia, España

^g Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Universitat de Barcelona, CIBERobn-ISCIII, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 26 de noviembre de 2015; aceptado el 1 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Lípidos;
Colesterol;
Triglicéridos;
Dislipemia
aterogénica;
Guías de práctica
clínica;
Prevención
cardiovascular

Resumen

Antecedentes y objetivo: La dislipemia aterogénica está frecuentemente infradiagnosticada e infratratada. El objetivo del presente estudio ha sido revisar el posicionamiento de las guías de práctica clínica con respecto a la dislipemia aterogénica.

Material y método: A partir de la base de datos MEDLINE se recogieron las principales guías de práctica clínica de las sociedades científicas u organismos oficiales emitidas entre el 1 de enero de 2012 y el 31 marzo de 2015. De las 10 guías seleccionadas se identificaron los siguientes parámetros: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, colesterol no HDL, apolipoproteína (apo) B y dislipemia aterogénica. De cada uno de ellos se valoró si eran considerados un factor de riesgo cardiovascular, si establecían algún objetivo terapéutico y si proponían algún tratamiento farmacológico específico.

Resultados: Las guías americanas, excepto la *National Lipid Association* (NLA), no consideran el colesterol HDL y los triglicéridos en la prevención cardiovascular. La NLA resalta la relevancia de la dislipemia aterogénica. Por su parte, la guía canadiense introduce el colesterol no HDL y la apo B como objetivos alternativos y propone tratamiento con fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas en presencia de colesterol HDL bajo e hipertrigliceridemia. Las recomendaciones de la *International Atherosclerosis Society* (IAS) y del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) promueven la importancia del colesterol no HDL. Las guías

* Autor para correspondencia.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.004>

0214-9168/© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Lipids;
Cholesterol;
Triglycerides;
Atherogenic
dyslipidaemia;
Practice guidelines;
Cardiovascular
prevention

européa, brasileña y japonesa ponen en valor el colesterol HDL y los triglicéridos, aunque con la limitación de que las principales evidencias proceden de subanálisis de estudios clínicos.

Conclusiones: Las guías de práctica clínica analizadas o no consideran la importancia de la dislipemia aterogénica o la abordan de forma poco convincente.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The role of atherogenic dyslipidaemia in clinical practice guidelines

Abstract

Background and objective: Atherogenic dyslipidaemia is underdiagnosed, undertreated, and under-controlled. The aim of the present study was to assess the positioning of clinical guidelines as regards atherogenic dyslipidaemia.

Material and method: The major clinical guidelines of scientific societies or official agencies issued between January 1, 2012 and March 31, 2015 were collected from the MEDLINE database. High-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, atherogenic dyslipidaemia, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein (apo) B were gathered from the 10 selected guidelines, and it was assessed whether these parameters were considered a cardiovascular risk factor, a therapeutic target, or proposed a pharmacological strategy.

Results: American guidelines, except the National Lipid Association (NLA), do not consider HDL cholesterol and triglycerides in cardiovascular prevention. The NLA emphasises the relevance of atherogenic dyslipidaemia. The Canadian guidelines introduced non-HDL cholesterol and Apo B as alternative targets, and proposes non-statin treatment in the presence of low HDL cholesterol and hypertriglyceridaemia. The International Atherosclerosis Society (IAS) and National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines promote the importance of non-HDL cholesterol. European, Brazilian and Japanese guidelines highlight HDL cholesterol and triglycerides, but with the limitation that the main evidence comes from sub-analysis of clinical studies.

Conclusions: The clinical guidelines analysed do not consider, or unconvincingly address, the importance of atherogenic dyslipidaemia.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La dislipemia aterogénica se caracteriza por concentraciones elevadas de triglicéridos, bajas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y normales o discretamente elevadas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pero con un predominio de partículas de LDL pequeñas y densas. Este fenotipo lipoproteico es frecuente en los pacientes con cardiopatía isquémica establecida, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, siendo en gran parte responsable del elevado riesgo vascular residual de estos pacientes¹⁻³. En el registro europeo de prevención secundaria EUROASPIRE III con población representativa de 22 países, más de un tercio tenían una dislipemia aterogénica⁴. En la población española del *Dyslipidemia International Study* (DYSIS)⁵, que incluyó 3.617 pacientes tratados con estatinas, la prevalencia de colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl en los varones y < 50 mg/dl en las mujeres) fue del 23,2%, la de trigliceridemia > 150 mg/dl fue del 36,8%, y la de dislipemia aterogénica, del 13,1%. Si nos centramos exclusivamente en los pacientes diabéticos de dicho estudio⁶, los porcentajes para dichas anomalías

lipídicas ascendieron al 36,4, al 43,6 y al 21,3%, respectivamente.

A pesar del reconocimiento, como factores de riesgo independientes para la enfermedad cardiovascular, del colesterol HDL y de la hipertrigliceridemia, la dislipemia aterogénica está infradiagnosticada, infratratada y en consecuencia infracontrolada en nuestro medio^{7,8}. En este sentido, el estudio EDICONDIS-ULISEA⁹ sobre el control de la dislipemia en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis reveló que uno de cada 6 pacientes con dislipemia aterogénica alcanzó los objetivos terapéuticos en colesterol HDL y triglicéridos, y que solo el 20% aproximadamente de los pacientes en objetivos recibían tratamiento farmacológico específico para dicha dislipemia o alguno de sus componentes.

En la actualidad, las guías de práctica clínica se han convertido en un instrumento fundamental de nuestra actividad asistencial, ya que facilitan la toma de decisiones clínicas. Por dicho motivo, en el presente estudio se ha revisado el posicionamiento de las principales guías de práctica clínica con respecto a la dislipemia aterogénica como factor de riesgo cardiovascular y los objetivos terapéuticos recomendados en caso afirmativo.

Material y métodos

Las guías de práctica clínica de las sociedades científicas u organismos oficiales se obtuvieron a partir de la base de datos MEDLINE de citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Para ello se utilizaron como palabras clave los términos *lipids* o *dyslipidemia* y *cardiovascular prevention*, y se activaron los siguientes filtros: *guideline*, *practice guideline*, *consensus development conference* y fecha de publicación del 1 de enero de 2012 a 31 marzo de 2015. De los 36 artículos obtenidos, una vez revisados por 3 de los autores (J.P.B., T.M., A.D.) se excluyeron 26 por corresponder a comentarios o artículos relacionados con las guías. La [tabla 1](#) recoge las 10 guías clínicas seleccionadas¹⁰⁻¹⁹.

De cada guía se registraron los siguientes parámetros: colesterol HDL, triglicéridos, dislipemia aterogénica, colesterol no HDL, apolipoproteína (apo) B, y de cada uno de estos se valoró si los consideraban un factor de riesgo cardiovascular, si establecían algún objetivo terapéutico y si proponían algún fármaco en concreto.

Resultados y discusión

La *Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice* de 2012¹⁰ reconoce al colesterol HDL bajo y a los triglicéridos por separado como factores de riesgo cardiovascular independientes, pero opina que todavía no hay suficiente evidencia científica para considerarlos como diana terapéutica. Sin embargo, apunta que una concentración de colesterol HDL < 40 mg/dl en los varones y < 45 mg/dl en las mujeres puede ser considerada como un marcador de mayor riesgo, y sugiere que la trigliceridemia en ayunas debería ser < 150 mg/dl. Además, expone que la apoB es un marcador de riesgo similar al colesterol LDL, un mejor índice de la adecuación del tratamiento hipocolesterolemizante, y presenta menos errores de laboratorio en su determinación comparado con el colesterol LDL, sobre todo en situación de hipertrigliceridemia. Consciente de que en la actualidad la determinación de la apoB no se realiza en la mayoría de laboratorios clínicos, plantea que si se mide, debería ser < 80 mg/dl y < 100 mg/dl en los sujetos con riesgo cardiovascular alto o muy alto, respectivamente.

La guía 2013 de la *European Society of Cardiology* (ESC) y de la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)¹¹ señala, en las recomendaciones para el control de la dislipemia en la diabetes, que puede considerarse como objetivo secundario el colesterol no HDL < 100 mg/dl en pacientes diabéticos de muy alto riesgo y < 130 mg/dl en los de alto riesgo. A pesar de ello, no recomienda el uso de fármacos para incrementar la concentración del colesterol HDL.

La guía 2012 de la *Canadian Cardiovascular Society*¹² sitúa al colesterol LDL como objetivo principal, pero también introduce el colesterol no HDL y la apoB como objetivos alternativos. Apunta que el colesterol no HDL puede ser un mejor objetivo que la apoB por la facilidad de su cálculo. Cuando aborda la prevención en los pacientes con riesgo cardiovascular intermedio cita por primera vez a la dislipemia

aterogénica y específica que una concentración de colesterol LDL < 3,5 mmol/l pero con apoB $\geq$ 1,2 g/l o colesterol no HDL $\geq$ 4,3 mmol/l identifica a un grupo de pacientes con mayor riesgo que se beneficiaría de una intervención farmacológica. En este punto, refiere que el tratamiento con fármacos distintos de las estatinas en el subgrupo de pacientes con colesterol HDL bajo y triglicéridos altos podría acompañarse de un posible beneficio.

La guía de la *Sociedade Brasileira de Cardiologia*¹³ aporta una tabla con valores del perfil lipídico en adultos mayores de 20 años incluyendo colesterol HDL, triglicéridos y colesterol no HDL. No aparece el término dislipemia aterogénica en dicha guía, pero sí el de dislipemia mixta, en 3 ocasiones. Cuando se refiere al estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) destaca que el subgrupo con triglicéridos altos con colesterol HDL bajo podría beneficiarse del tratamiento con fibratos, aunque esta posibilidad debe ser confirmada en otros estudios.

La guía de la *Japan Atherosclerosis Society* (JAS)¹⁴ no tiene en cuenta la dislipemia aterogénica y efectúa una sola referencia a los triglicéridos altos con colesterol HDL bajo en el apartado de tratamiento donde recomienda el uso de fibratos o ácido nicotínico. Declara que el colesterol no HDL debe utilizarse como objetivo secundario cuando un paciente con hipertrigliceridemia ha alcanzado el objetivo en colesterol LDL. En esta misma línea, propone emplear el colesterol no HDL si se procede a la extracción sanguínea después de las comidas o si la trigliceridemia supera los 400 mg/dl.

Las recomendaciones del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹⁵ priorizan el uso del colesterol no HDL en sustitución del colesterol LDL. Cuando hacen mención de los fármacos hipolipemiantes diferentes de las estatinas como los fibratos, las resinas, el ácido nicotínico y los ácidos grasos omega-3, señala que no se deben utilizar de forma rutinaria al no disponer de evidencias de su beneficio cardiovascular.

La guía de la *International Atherosclerosis Society* (IAS)¹⁶ cita explícitamente que si el colesterol no HDL y los triglicéridos permanecen elevados una vez alcanzado el objetivo en colesterol LDL, debe tenerse en cuenta la posibilidad de añadir un fibrato, niacina o ácidos grasos omega-3 a dosis elevadas para reducir la trigliceridemia.

La guía de la *National Lipid Association* (NLA)¹⁷ tiene en cuenta los triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl y el colesterol HDL bajo como componentes del síndrome metabólico. Aporta una clasificación de los niveles en deseables, por encima de lo deseable, normales-altos, altos y muy altos de los diferentes parámetros lipídicos, incluyendo colesterol no HDL, colesterol HDL y triglicéridos. Además, proporciona unos objetivos terapéuticos para colesterol no HDL y apoB en función de la categoría de riesgo cardiovascular.

La guía del *American College of Cardiology/American Heart Association*¹⁸ (ACC/AHA) supone un cambio de paradigma al no considerar objetivos terapéuticos en colesterol LDL, y es de destacar que no hace ninguna alusión a la dislipemia aterogénica. Tan solo en el apartado final de futuras actualizaciones de la guía cita el tratamiento de la hipertrigliceridemia, el uso del colesterol no HDL en la toma de decisiones terapéuticas, y si los marcadores como la apoB, la lipoproteína(a) o el tipo de partículas LDL son útiles para guiar las decisiones terapéuticas.

Tabla 1 Listado de guías de práctica clínica seleccionadas

Guía	Año de publicación
Comunidad Económica Europea	
• <i>Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice</i> ¹⁰	2012
• <i>European Society of Cardiology (ESC) y European Association for the Study of Diabetes (EASD)</i> ¹¹	2013
• <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Reino Unido)</i> ¹⁵	2014
América del Sur	
• <i>Sociedade Brasileira de Cardiologia</i> ¹³	2013
Asia	
• <i>Japan Atherosclerosis Society (JAS)</i> ¹⁴	2013
América del Norte	
• <i>Canadian Cardiovascular Society</i> ¹²	2013
• <i>International Atherosclerosis Society (IAS)</i> ¹⁶	2014
• <i>National Lipid Association (NLA)</i> ¹⁷	2014
• <i>American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)</i> ¹⁸	2014
• <i>American Diabetes Association (ADA)</i> ¹⁹	2015

De forma concordante, la *American Diabetes Association* (ADA)¹⁹ sigue la guía de la ACC/AHA. En el apartado de recomendaciones terapéuticas y objetivos señala intensificar las modificaciones del estilo de vida y optimizar el control glucémico en pacientes con niveles elevados de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) y/o colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl para los varones, < 50 mg/dl para las mujeres) con un nivel de evidencia C. Para los pacientes con niveles de triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dl aconseja evaluar las causas secundarias y considerar el tratamiento médico para reducir el riesgo de pancreatitis con un nivel de evidencia C. Asimismo, indica que la terapia de combinación estatina/fibratos y estatinas/niacina no ha demostrado que aporte beneficio cardiovascular adicional a la terapia con estatinas en monoterapia, y en general no se recomienda, con un nivel de evidencia A.

A modo de resumen, podemos afirmar que las guías norteamericanas, excepto la NLA, no consideran el colesterol HDL ni los triglicéridos en la prevención cardiovascular. La NLA resalta la relevancia de la dislipemia aterogénica. Por su parte, la guía canadiense introduce el colesterol no HDL y la apo B como objetivos alternativos y propone tratamiento hipolipemiante con fármacos distintos a las estatinas en presencia de colesterol HDL bajo e hipertrigliceridemia. Las recomendaciones de la IAS y la NICE promueven la importancia del colesterol no HDL. Las guías europea, brasileña y japonesa ponen en valor el colesterol HDL y los triglicéridos, aunque subrayan la limitación de que las principales evidencias proceden de los subanálisis de estudios clínicos.

Por tanto, y desde una perspectiva global, las guías de práctica clínica analizadas no consideran la importancia de la dislipemia aterogénica o sus componentes, o la abordan de forma poco convincente. Varios pueden ser los motivos que lo justifican. En algunos foros se ha señalado que la fisiopatología conducente a esta alteración lipoproteica es compleja y limitada²⁰. Así mismo, la ausencia de beneficios cardiovasculares en los

estudios clínicos de intervención centrados en el incremento de la concentración plasmática de colesterol HDL y/o descenso de los triglicéridos²¹⁻²⁴ parece ser el factor de mayor peso en la abstención terapéutica. Todo ello, junto con la priorización del objetivo terapéutico en colesterol LDL en la prevención cardiovascular, ha podido contribuir al escepticismo terapéutico de la dislipemia aterogénica. En contrapartida, no sería justo dejar de mencionar que la *European Medicines Agency* (EMA)²⁵ aprobó hace ya unos 4 años la utilización del fenofibrato en pacientes con dislipemia mixta y alto riesgo cardiovascular en combinación con las estatinas cuando los triglicéridos y el colesterol HDL están inadecuadamente controlados.

Por otra parte, el colesterol no HDL gana enteros como marcador de riesgo cardiovascular, incluso en ocasiones por encima del colesterol LDL. Ello puede atribuirse a las evidencias epidemiológicas, y a que la concentración de colesterol no HDL refleja no solo el colesterol LDL, sino también los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos; es decir, expresa la totalidad de partículas aterogénicas del plasma y se corresponde con las lipoproteínas que contienen apo B.

De entre las limitaciones del presente estudio podemos enumerar la no inclusión de documentos de expertos, documentos no representativos de sociedades científicas o instituciones similares, o documentos de grupos de sociedades científicas como el Comité Español Interdisciplinar para la Prevención Cardiovascular (CEIPC)²⁶, que en su caso hace suya la guía europea de prevención cardiovascular.

A la luz de los resultados obtenidos, queda patente que la dislipemia aterogénica está infravalorada en las guías de práctica clínica, y de forma muy especial en los aspectos relativos a su tratamiento. Por dicho motivo, sería recomendable promover el desarrollo de estudios clínicos controlados que permitan despejar las dudas del beneficio terapéutico de esta alteración lipoproteica en pacientes de alto riesgo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Todos los autores cumplen los requisitos exigidos por la revista para ser coautores en el artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1512-24.
2. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 2010;106:757-63.
3. Pedro-Botet J, Millán J, Brea A, Díaz A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Decalogue of clinical recommendations on atherogenic dyslipidemia. *Clin Investig Arterioscler.* 2014;26:38-40.
4. Kotseva K, Wood D, de Backer G, de Bacquer D, Pyrola K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:121-37.
5. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286-94.
6. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dyslipemia in diabetics treated with statins. Results of the DYSIS study in Spain. *Med Clin (Barc).* 2013;141:430-6.
7. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The residual risk reduction initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102 Suppl.10:1K-34K.
8. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando A, Díaz-Rodríguez A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Use of expert consensus to improve atherogenic dyslipidemia management. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:36-44.
9. Pedro-Botet J, Flores-le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR. Atherogenic dyslipidemia: Prevalence and management in lipid clinics. *Rev Clin Esp.* 2014;214:491-8.
10. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
11. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34:3035-87.
12. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29:151-67.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Brazilian guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101 4 Suppl. 1:1-20.
14. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al., Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan — 2012 version. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20:517-23.
15. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
16. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society position paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia — full report. *J Clin Lipidol.* 2014;8:29-60.
17. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 — executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014;8:473-88.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63 25 Pt B:2889-934.
19. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl. 1:S49-57.
20. Aguiar C, Alegría E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl.* 2015;19:1-12.
21. 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.
22. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
23. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–67.
24. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: Trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279–91.
25. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Fenofibrate, Bezafibrate, Ciprofibrate, and Gemfibrozil Containing Medical Products; 2011.
26. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y de la Sociedad Española de Cardiología. Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology position statement on dyslipidemia management. Differences between the European and American guidelines. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:36–44.