



## Dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica de lípidos. ¿Una asignatura pendiente?

Ángel Brea<sup>a</sup> y Ángel Díaz<sup>b,\*</sup>, en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (1) y del grupo de expertos consultados asistentes al *workshop* (2)

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España

<sup>b</sup> Centro de Salud de Bembibre, Universidad de León, Bembibre, León, España

### PALABRAS CLAVE

Dislipemia;  
Hipercolesterolemia;  
Tratamiento de la dislipemia;  
Dislipemia aterogénica;  
Triglicéridos;  
Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL);  
Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL);  
Prevención cardiovascular

### Resumen

Las guías de práctica clínica (GPC) se posicionan en relación con la dislipemia aterogénica (DA) de forma desigual. El objetivo de este estudio fue revisar las GPC específicas de DA y el posicionamiento de las GPC de dislipemias comparando sus recomendaciones con las específicas de DA. Se realizó una búsqueda de GPC en MEDLINE, Biblioteca Virtual en Salud y National Guidelines Clearinghouse. Se utilizaron como palabras clave: *dislipemia, hipercolesterolemia, tratamiento de la dislipemia, dislipemia aterogénica, triglicéridos, cHDL, cLDL y prevención cardiovascular*. Se limitó la búsqueda a 10 años para GPC de DA. Para GPC de dislipemia, se activaron los filtros: guía de práctica clínica, consensos y fecha de publicación del 1 de enero de 2015 al 2 de febrero de 2017. Se seleccionaron 5 GPC de DA y 10 GPC sobre tratamiento de las dislipemias. Se registraron y analizaron los siguientes parámetros: definición, riesgo residual, colesterol no-HDL, diagnóstico y tratamiento, comparándolos con las recomendaciones sobre la DA. Se observó una caracterización global de la DA en las guías específicas. Todas las GPC de dislipemias recogen el colesterol no-HDL como objetivo secundario de control lipídico. Las recomendaciones más concordantes con las especificadas de DA son las de la European Society of Cardiology y la European Atherosclerosis Society, la National Lipid Association, la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology, y la guía de la Canadian Cardiovascular Society. Aunque ha mejorado, las GPC de dislipemia todavía abordan de forma insuficiente la DA.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med015917@yahoo.es (A. Díaz).

(1) Juan F. Ascaso, Mariano Blasco, Antonio Hernández-Mijares, Teresa Mantilla, Jesús Millán, Juan Pedro-Botet y Xavier Pintó.

(2) Miguel Ángel Babiano Fernández, Agustín Blanco Echevarría, Enrique Florentino Calvo Martín, Jesús Eduardo Carrasco Carrasco, Juan José Criado Álvarez, Luis García Sánchez Molina, Antonio Hernández López, Francisco Emilio Juan Alcaraz, Arturo Lisboa Catalán, Miguel Ángel María Tablada, Inmaculada Marín Cabrera, Antonio Martínez Pastor, Francisca Melero Medina, Esther Minguela Puras, Juan Carlos Obaya Rebollar, Enrique José Ortín Ortín, Juan Parejo Matos, Francisco Javier Rodeles del Pozo, Antonio Ruiz García, Carlos Santos Altozano, María Joaquina Teruel Ato, Esther Uceda Gómez, Alfonso Valle Muñoz e Ignacio Verdú Jordá.

**KEYWORDS**

Dyslipidaemia;  
Hypercholesterolaemia;  
Dyslipidaemia  
treatment;  
Atherogenic  
dyslipidaemia;  
Triglycerides;  
High-density lipoprotein  
cholesterol (HDLc);  
Low-density lipoprotein  
cholesterol (LDLc);  
Cardiovascular  
prevention

**Atherogenic dyslipidaemia in clinical practice guidelines on lipids. A pending issue?****Abstract**

Clinical practice guidelines (CPG) adopt distinct approaches to atherogenic dyslipidaemia (AD). The aim of this study was to review CPG specifically on AD and those on dyslipidaemia and to compare their recommendations. A search for CPG was conducted in MEDLINE, *Biblioteca Virtual en Salud* and National Guidelines Clearinghouse, using the following key terms: *dyslipidaemia, hypercholesterolaemia, dyslipidaemia treatment, atherogenic dyslipidaemia, triglycerides, HDLc, LDLc and cardiovascular prevention*. For CPG on AD, the search was restricted to the last 10 years. For CPG on dyslipidaemia, the following filters were used: clinical practice guideline, consensus, and publication date between January 1, 2015 and February 2, 2017. We selected 5 CPG on AD and 10 CPG on the treatment of dyslipidaemia. The following parameters were registered and analysed: definition, residual risk, non-HDL-cholesterol, diagnosis and treatment. These parameters were compared with recommendations on AD. A global classification of AD was observed in AD-specific guidelines. Non-HDL-cholesterol was a secondary target of lipid control in all CPG on dyslipidaemia. The recommendations most in agreement with those of CPG on AD were those of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society, the National Lipid Association, the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology, and the guideline of the Canadian Cardiovascular Society. Although CPG on dyslipidaemia have improved, their approach to AD continues to be deficient.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La dislipemia aterogénica (DA)<sup>1</sup>, definida como elevación de triglicéridos (TG), descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y presencia de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, con cifras de colesterol unido a las LDL (cLDL) discretamente elevadas, confiere un alto riesgo cardiovascular (RCV) en los pacientes que la padecen, incluso en los que tienen el cLDL controlado, y es responsable del riesgo residual de origen lipídico que persiste después del control integral de otros factores de RCV (FRCV), incluido el colesterol<sup>2</sup>.

Las situaciones clínicas más frecuentemente asociadas a la DA son la diabetes mellitus (DM) tipo 2, el síndrome metabólico y la obesidad. Por su frecuencia, estas 3 situaciones son, en gran medida, responsables del riesgo cardiometabólico de la población general<sup>3</sup>. Otras situaciones que expresan muy frecuentemente DA son los pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica e hiperlipidemia familiar combinada.

Para su detección es necesario realizar una búsqueda oportunista de casos en los pacientes que expresen su fenotipo, realizando un perfil lipídico completo: colesterol total (CT), cLDL, TG y cHDL, y calcular el colesterol no-HDL (c-no-HDL), así como el índice TG/cHDL, ya que cuando es mayor de 2 indica la presencia de partículas LDL pequeñas y densas.

La prevalencia de la DA en la población general española es del 5,7%<sup>4</sup>. Esta prevalencia se eleva al 13,1% en los pacientes tratados con estatinas<sup>5</sup>, al 21,4% en pacientes con moderado/alto riesgo con cLDL controlado, al 21,8% en pacientes con cardiopatía isquémica previa, al 25,2% en pacientes con enfermedad arterial periférica previa, al 34,1% en pacientes con enfermedad vascular cerebral previa y al 34,1% en pacientes con DM previa<sup>6</sup>. En los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, el 31% presenta valores no controlados de los 3 parámetros de lípidos<sup>7</sup>.

Los estudios de base epidemiológica y genética han puesto en evidencia que la hipertrigliceridemia está directamente relacionada con un incremento en el RCV, al igual que los valores bajos de cHDL, y que cuando ambos factores están presentes, lo que ocurre en un 50% de los casos, actúan de forma sinérgica multiplicando dicho riesgo<sup>8</sup>. Recientemente se ha constatado por primera vez que la DA, especialmente cuando los TG son superiores a 200 mg/dl, se encuentra asociada a la arteriosclerosis subclínica y a la progresión de las lesiones vasculares, aun en pacientes con cLDL controlado<sup>9</sup>. Tener una disminución de 1 mg/dl en la concentración plasmática de cHDL eleva un 2-3% el riesgo de eventos cardiovasculares, mientras que su aumento en 1 mg/dl disminuye el riesgo de enfermedad coronaria en un 6%<sup>10</sup>. En un metaanálisis posterior<sup>11</sup>, se ha señalado que el incremento de 1 mmol/l de los TG aumenta el riesgo relativo de mortalidad coronaria en un 13%. El riesgo atribuible a estos 2 factores se multiplica por 10 cuando el cLDL se encuentra controlado<sup>2</sup>. Las evidencias científicas sobre la asociación entre valores elevados de cLDL y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) son fuertes e indiscutibles. Sin embargo, aun con un adecuado control del cLDL queda un considerable porcentaje de sujetos que mantienen un elevado riesgo vascular atribuible a otras alteraciones lipídicas, como la hipertrigliceridemia y el descenso de cHDL. El mayor RCV se encuentra cuando coexisten alteraciones en las 3 fracciones lipídicas: cLDL > 130 mg/dl, cHDL < 40 mg/dl y TG > 150 mg/dl<sup>12</sup>.

A pesar de la importancia de la DA por su alta frecuencia y su trascendencia en la patogenia de la ECV, su grado de tratamiento y de control es muy bajo, como objetivó un estudio donde solo 1 de cada 6 pacientes con DA alcanzó los objetivos terapéuticos en cHDL y TG, y en el que solo el 20% de los pacientes en objetivos recibía tratamiento farmacológico específico para dicha dislipemia o alguno de sus componentes<sup>13</sup>.

Las guías de práctica clínica (GPC) son documentos que incluyen recomendaciones para los profesionales de la salud dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en revisiones sistemáticas de la evidencia científica y en la evaluación del riesgo daño/beneficio de las distintas opciones de atención a la salud. Las GPC se han convertido en un instrumento muy usado y aceptado por los médicos en su práctica clínica habitual, al permitirles actualizar sus conocimientos, disponer de una síntesis de la mejor evidencia, mejorar la capacidad de resolución de problemas, ayudar en la toma de decisiones apropiadas, disminuir la variabilidad en la práctica clínica, individualizar los planes terapéuticos y compartir la toma de decisiones con el paciente.

A pesar del conocimiento que los médicos españoles tienen de la DA, su implementación en la práctica habitual no es la deseable. Un alto porcentaje de pacientes permanece sin diagnosticar y sin tratar<sup>14</sup>. La percepción del médico tiende a infravalorar la dislipemia, a menos que las alteraciones lipídicas sean muy llamativas, tanto en atención primaria como en especializada. Eso impide intensificar o combinar los fármacos en el tratamiento hipolipemiante a pesar de la existencia de guías clínicas accesibles<sup>15</sup>. Sin embargo, aun cuando las recomendaciones basadas en la evidencia reconocen e incorporan estrategias de tratamiento para la DA, todavía existe una falta de concienciación en los facultativos, planteando la necesidad urgente de adoptar medidas para hacer frente a este reto pendiente. El objetivo del presente estudio es revisar la evidencia de las GPC específicas de DA, en relación con la definición, componentes, diagnóstico, objetivos y tratamiento, así como revisar el posicionamiento de las GPC para el manejo de las dislipemias y compararlas con las recomendadas por las guías de DA.

## Material y métodos

Para alcanzar los objetivos propuestos, se realizó una búsqueda de GPC de DA específicas y de las GPC nacionales e internacionales de dislipemias publicadas en español o inglés, en las bases de datos bibliográficas de MEDLINE a través del portal de PubMed, la Biblioteca Virtual en Salud y la National Guidelines Clearinghouse. Se utilizaron palabras clave, términos MeSH y descriptores en ciencias de la salud (DeCS): *dyslipidemia*, *hypercholesterolemia*, *management of dyslipidemia*, *atherogenic dyslipidemia*, *triglyceride*, *HDL-cholesterol*, *LDL-cholesterol* y *cardiovascular prevention*. Se limitó la búsqueda de guías de DA específicas a 10 años. Para la búsqueda de las guías de dislipemia actualizadas desde el año 2015, fecha en la que se realizó el último análisis de estas características por el grupo de DA de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)<sup>16</sup>, se activaron los siguientes filtros: *guideline*, *practice guideline*, *consensus development conference* y fecha de publicación del 1 de enero de 2015 al 2 de febrero de 2017. De los 72 artículos obtenidos, una vez revisados por 2 de los autores (ABH y ADR), se excluyeron 60 artículos por ser revisiones sistemáticas, artículos relacionados con las guías, editoriales a guías, etc., seleccionando finalmente 5 GPC de DA (tabla 1) y 10 sobre el tratamiento de las dislipemias (tabla 2).

De las guías específicas de DA, se realizó una síntesis que incluyó su definición, componentes, riesgo atribuible, obje-

**Tabla 1** Guías específicas sobre dislipemia aterogénica

Guía de dislipemia aterogénica	Año publicación
Guía de la EAS para el Manejo de la Hipertrigliceridemia y Valores Bajos de cHDL <sup>17</sup>	2011
Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria <sup>1</sup>	2013
Consenso Europeo de Dislipemia Aterogénica <sup>18</sup>	2015
Panel Europeo de Expertos. Versión Española del Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA <sup>19</sup>	2016
Documento de Consenso sobre el Manejo de la Dislipemia Aterogénica de la SEA <sup>20</sup>	2017

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; EAS: European Atherosclerosis Society; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

**Tabla 2** Guías generales sobre dislipemias

Guía general sobre dislipemias	Año publicación
NLA I y II <sup>21,22</sup>	2015
NLA <sup>23</sup>	2016
NICE, sobre diabetes tipo 2 <sup>24</sup>	2016
Guía Europa de Prevención Cardiovascular de la ESC y 10 sociedades europeas colaboradoras <sup>25</sup>	2016
Adaptación del CEIPC de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular <sup>26</sup>	2016
Guía Europea de Dislipemia ESC/EAS <sup>27</sup>	2016
ACC sobre terapia hipolipemiante no estatínica <sup>28</sup>	2016
Canadian Cardiovascular Society <sup>29</sup>	2016
ADA <sup>30</sup>	2017
AACE/ACE <sup>31</sup>	2017

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ACC: American College of Cardiology; ACE: American College of Endocrinology; ADA: American Diabetes Association; CEIPC: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular; EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: European Society of Cardiology; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NLA: National Lipid Association.

tivos de control y tratamiento. De cada guía general de manejo de las dislipemias se registraron los siguientes parámetros: cHDL, TG, DA, riesgo residual, c-no-HDL y apolipoproteína B (apoB). De cada uno de estos se valoró si se consideraba un FRCV, si establecía algún objetivo terapéutico y si proponía algún fármaco en concreto, y se comparó con lo recomendado en las guías específicas sobre DA.

## Resultados y discusión

### Guías específicas sobre dislipemia aterogénica

Estas guías, recogidas en la tabla 1, aglutinan toda la evidencia científica disponible sobre la DA. Partiendo del concepto y de los componentes, revisan el papel de la DA como responsable del riesgo residual de origen lipídico, establecen objetivos terapéuticos y un tratamiento lógico para reducir el exceso de riesgo que permanece después de conseguir los objetivos de control de cLDL. Deben ser entendidas como un paso más, a la vez que decisivo, para evitar los eventos que se siguen produciendo en los pacientes con cLDL controlado y, por lo tanto, formarían parte de un continuum en el abordaje del control global de todos los parámetros del perfil lipídico en los pacientes de alto y muy alto RCV que manifiesten DA. En este sentido, se deberían considerar como el patrón oro a seguir para el manejo y abordaje de la DA.

La guía europea para el manejo de la hipertrigliceridemia y bajos valores de cHDL de la European Atherosclerosis Society (EAS) 2011<sup>17</sup>, realizó una serie de indicaciones para facilitar la reducción del riesgo residual atribuible a la DA que persiste, a pesar de tener controlado el cLDL, en pacientes con anomalías cardiometabólicas. Recomienda como primer paso intensificar las intervenciones de estilo de vida junto con asegurar una buena cumplimentación y adherencia al tratamiento farmacológico. Adicionalmente aconseja descartar y tratar las causas secundarias de la dislipemia.

Si con estas medidas no se corrige, se puede considerar asociar niacina o un fibrato (fenofibrato) a la terapia con estatinas o, alternativamente, seguir intensificando la terapia con estatinas para conseguir un mayor beneficio, basado en incrementar el descenso del cLDL. La decisión del tratamiento combinado se debe fundamentar en la efectividad de las intervenciones y en la seguridad, vigilando estrechamente las funciones hepática y renal, así como la aparición de síntomas musculares, mialgias o miopatías.

La GPC para la detección, el diagnóstico y tratamiento de la DA en atención primaria 2013<sup>1</sup> define las características de la DA, los procesos clínicos asociados, el RCV que conlleva, los objetivos terapéuticos, el diagnóstico y el tratamiento en la misma línea que la anterior, sentando las bases para el abordaje y manejo de la DA en atención primaria en España.

Con posterioridad, se publicó una revisión de la evidencia en la reducción del riesgo macrovascular en pacientes con DA: un informe de una reunión de consenso de expertos sobre el papel de la terapia de combinación de fenofibrato-estatina, que aborda el riesgo residual originado por la DA, su RCV y la evidencia disponible hasta entonces sobre la terapia combinada con estatinas y fenofibrato en el RCV. La DA debe ser el objetivo secundario del tratamiento de la dislipemia una vez controlado el cLDL, según las recomendaciones de las guías europeas de la European Society of Cardiology (ESC)/EAS, ya que es un componente fundamental del riesgo residual lipídico. El c-no-HDL debe ser el objetivo primario de control de la DA, seguido de la normalización de los TG y del cHDL. Asimismo se debe considerar el objetivo secundario del tratamiento de las dislipemias tras el cLDL, ya que es el mejor marcador de DA y del riesgo vascu-

lar residual. La terapia combinada con estatinas y fenofibrato es segura, bien tolerada y reduce la aterogenicidad y los episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica y alto RCV, DM o síndrome metabólico<sup>32</sup>.

Finalmente, el Documento de Consenso sobre el manejo de la Dislipemia Aterogénica de la SEA en 2017 realiza unos planteamientos concordantes con todo lo anterior. Establece como puntos de consenso:

- La hipertrigliceridemia es un factor independiente de RCV, que resulta exacerbado en presencia de cLDL elevado o de cHDL disminuido.
- Para evaluar el RCV global es imprescindible la determinación de los TG y del cHDL, elementos clave del riesgo vascular residual de origen lipídico.
- Para valorar el riesgo atribuible a la DA, el c-no-HDL posee un valor superior al del cLDL al incorporar el colesterol vehiculizado por las lipoproteínas remanentes ricas en TG.
- El c-no-HDL es el objetivo terapéutico más adecuado para el control del RCV en pacientes con DA. Además, tiene una buena correlación con la apoB, se calcula fácilmente sin coste adicional y presenta una gran estabilidad para estimar el riesgo.
- Las GPC y la EMA (European Medicines Agency) señalan el fenofibrato como el fármaco que se debe asociar a una estatina para el tratamiento de la hiperlipemia mixta cuando los TG y el cHDL no se encuentran adecuadamente controlados.

La caracterización de la DA, según todas las recomendaciones de estas guías, se muestra en la tabla 3 y sirve de patrón para compararlo con las recomendaciones del resto de guías de dislipemia.

### Guías generales sobre dislipemias

Las principales guías de lípidos, de prevención cardiovascular o de diabetes que ofrecen recomendaciones para el manejo de las dislipemias se recogen en la tabla 2.

*Guía de la National Lipid Association (NLA)*<sup>21-23</sup>. Consta de 2 partes. La primera se basa en el manejo de la dislipemia haciendo referencia a las determinaciones lipídicas, las dianas terapéuticas y los fármacos a emplear. La segunda trata sobre las modificaciones del estilo de vida, las condiciones de alto riesgo y del riesgo residual.

En la primera parte, considera como dianas terapéuticas el cLDL, el c-no-HDL y opcionalmente la apoB, según la categoría de riesgo basada en la ecuación de Framingham y otros modificadores, proporcionando unos valores objetivo en función del RCV. Se decanta por el c-no-HDL como el primer objetivo terapéutico ya que incluye las lipoproteínas ricas en TG.

En el manejo de los pacientes con hipertrigliceridemia, para aquellos con TG > 500 mg/dl considera que el objetivo principal del tratamiento es reducir la concentración por debajo de dicho valor para aminorar el riesgo de pancreatitis. Si la hipertrigliceridemia oscila entre 200-499 mg/dl, establece como objetivo principal la disminución de los valores del colesterol aterogénico (c-no-HDL y cLDL) para atenuar el riesgo de un posible episodio cardiovascular.

**Tabla 3** Caracterización global de la dislipemia aterogénica

Características	Parámetros
Definición	TG > 150 mg/dl cHDL < 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres cLDL > 100 mg/dl c-no-HDL > 130 mg/dl LDL pequeñas y densas: TG/cHDL > 2
Enfermedades asociadas	Prediabetes y DM2 Obesidad abdominal Síndrome metabólico Resistencia a la insulina Pacientes con enfermedad cardiovascular Insuficiencia renal crónica Hiperlipemia familiar combinada
Riesgo cardiovascular	Responsable del riesgo residual de origen lipídico Riesgo atribuible alto
Diagnóstico	Perfil lipídico completo: CT, cLDL, TG, cHDL Cálculo de c-no-HDL Cociente TG/cHDL
Objetivos	Primario c-no-HDL < 130 mg/dl en alto RCV < 100 mg/dl en muy alto RCV Secundarios (después de conseguir el objetivo primario) TG < 150 mg/dl cHDL > 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres TG/cHDL < 2
Tratamiento	Modificaciones del estilo de vida Estatinas + fenofibrato

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no-HDL; CT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

Tras las recomendaciones dietéticas de disminución de la grasa y de los hidratos de carbono refinados de la dieta, si la concentración de TG es  $\geq 1.000$  mg/dl aconseja el empleo de fibratos, ácidos grasos omega-3 a dosis de 2-4 g o niacina. Entre 200 y 499 mg/dl recomienda las estatinas como fármaco de primera elección. Reconoce que los metaanálisis de los subgrupos de los estudios que asocian un fibrato a las estatinas proporcionan una evidencia sugestiva de la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares, en particular en pacientes que presentan la combinación de TG elevados y bajos valores de cHDL<sup>33-35</sup>.

En la segunda parte, al hablar de riesgo residual y refiriéndose al c-no-HDL, a la apoB y a la concentración de par-

tículas de LDL pequeñas y densas, afirma que puede haber discordancia entre el valor del cLDL y uno o más de estos parámetros, especialmente en pacientes con DM, síndrome metabólico o hipertrigliceridemia. Si existe discordancia, es decir, si el c-no-HDL, la apoB o la concentración de partículas LDL pequeñas y densas son más altos de lo que se esperaría según el nivel de cLDL, se puede considerar la adición de un segundo hipolipemiante para alcanzar los objetivos de c-no-HDL y de apoB. Enfatiza que no se han recomendado metas específicas para la concentración de partículas LDL pequeñas y densas.

Respecto a la DA, la define como elevaciones del colesterol unido a proteínas de muy baja densidad (cVLDL) y de los TG —explicando que el cVLDL se correlaciona estrechamente con el valor de TG— junto al cHDL bajo. Manifiesta que esta situación es frecuente en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico, los cuales a menudo tienen valores elevados de c-no-HDL. Sugiere que estas personas pueden beneficiarse de la medición de la concentración de la apoB de las partículas de LDL pequeñas y densas, ya que puede existir discordancia en sus valores. Entre las opciones de tratamiento incluye la reducción adicional del colesterol aterogénico mediante las terapias combinadas, como se describió anteriormente, con estatinas junto a fibratos y ácidos grasos omega-3, que reducen los TG y el cVLDL. Tales fármacos solo los indica si los TG > 500 mg/dl. Sobre los fibratos, señala que existe evidencia de que el gemfibrocilo reduce los episodios cardiovasculares en monoterapia en pacientes varones de prevención primaria con c-no-HDL elevado. También suscribe que, aunque el estudio ACCORD<sup>36</sup> (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) no demostró que el fenofibrato asociado a las estatinas frente a estatinas solas lograra disminuir la tasa de episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos, acepta que sí produce una reducción del 29% en los subgrupos predefinidos con TG  $\geq 204$  mg/dl y cHDL < 34 mg/dl. Esta guía indica que el gemfibrocilo no debe utilizarse con las estatinas debido a una interacción fármaco-fármaco con la mayoría de las estatinas que aumenta el riesgo de miositis, prefiriendo el empleo de fenofibrato o de ácido fenofibrato, ya que no producen este evento adverso cuando se combinan con ellas. El fenofibrato también ha demostrado reducir la progresión de la retinopatía diabética y la nefropatía, independientemente de los resultados cardiovasculares. Asimismo, aconseja que los fibratos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia renal crónica (ERC) en estadio 3B o más avanzado. Concluye que el fenofibrato o el ácido fenofibrato podrían combinarse con las estatinas en los pacientes con DM con un c-no-HDL fuera de objetivo, o que también presenten retinopatía o microalbuminuria, siempre que no estén en un estadio de ERC superior a 3B. Las recomendaciones de la NLA<sup>23</sup> están orientadas en la misma dirección.

La guía 2016 del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) para diabetes tipo 2<sup>24</sup> prioriza el empleo del c-no-HDL en sustitución del cLDL. Recomienda el empleo de las estatinas como fármaco de elección, abogando por no usar de forma rutinaria otras sustancias como fibratos, resinas, ácidos omega-3 o ácido nicotínico, al no disponer de evidencias de su beneficio cardiovascular.

La European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice de 2016<sup>25</sup> reconoce los TG elevados y el cHDL bajo como FRCV independientes, que cuando es-

tán presentes incrementan el RCV calculado por las tablas SCORE. No los recomienda como dianas terapéuticas por carecer de pruebas científicas suficientes, si bien establece unos valores deseables de cHDL < 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres. Para los TG, indica como valores óptimos una concentración plasmática en ayunas por debajo de 150 mg/dl. Preconiza el cLDL como objetivo principal del tratamiento, y como objetivo secundario un c-no-HDL < 100 o < 130 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo o alto RCV, respectivamente. Señala la utilidad del empleo de la apoB en sustitución del c-no-HDL en algunas situaciones. Define las estatinas como el tratamiento de elección, pero resalta que los fibratos, sobre todo el fenofibrato, pueden ser útiles no solo para reducir los valores de TG altos y aumentar el cHDL bajo, sino también para conseguir un descenso adicional del cLDL cuando se combina con una estatina, si bien subraya la escasa evidencia sobre esta recomendación en cuanto a la reducción de la ECV. Sin embargo, singulariza que se puede añadir fenofibrato al tratamiento con una estatina en casos seleccionados, como cuando los TG persisten elevados o el cHDL es muy bajo. No se debe añadir gemfibrocilo al tratamiento con estatinas, debido al gran potencial de interacciones y efectos adversos.

La adaptación de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular del CEIPC (Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular)<sup>26</sup> recoge las mismas recomendaciones de la guía europea para su aplicación en la población española.

*ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias de 2016*<sup>27</sup>. Recomiendan el cLDL como principal objetivo de control terapéutico y el c-no-HDL como objetivo secundario del tratamiento, siendo la apoB un objetivo alternativo a este en determinadas situaciones clínicas. Señalan que el c-no-HDL puede ser un mejor objetivo que el propio cLDL, al representar a todas las lipopartículas aterogénicas (VLDL, IDL [lipoproteínas de densidad intermedia], LDL y LDL pequeñas y densas) y a su vez, por su facilidad de cálculo, un marcador más asequible que las apoB.

Admiten que los valores bajos de cHDL son un FRCV independiente, y lo definen como un modificador del RCV, de manera que cuando está descendido dicho riesgo es superior al que indican las tablas, y aconsejan el empleo de las moduladas por los valores de cHDL. Aunque no establecen el cHDL como un objetivo de prevención cardiovascular, propugnan como concentraciones plasmáticas deseables los valores inferiores a 45 mg/dl en las mujeres y menores de 40 mg/dl en los varones. No mencionan ninguna estrategia de control del cHDL de forma independiente, si bien sugieren el uso de estatinas o fibratos para elevarlo. Los TG son FRCV independientes y su incremento se asocia muy frecuentemente a descensos del cHDL y aumentos de las LDL pequeñas y densas. Estas guías subrayan que los valores de TG en ayunas proporcionan información sobre las lipoproteínas remanentes asociadas a un alto RCV. Establecen como valores deseables de TG en ayunas cifras inferiores a 150 mg/dl, definiendo la hipertrigliceridemia leve-moderada como aquella con valores entre 150 y 880 mg/dl, e hipertrigliceridemia grave si se superan los 880 mg/dl. Aunque el riesgo de ECV está aumentado cuando la concentración de TG en ayunas es mayor de 150 mg/dl, el uso de fármacos para reducir la concentración de TG solo debe considerarse

para pacientes con alto riesgo si esta supera los 200 mg/dl y no puede reducirse con medidas en el estilo de vida. Las intervenciones farmacológicas disponibles son estatinas, fibratos, inhibidores de la PCSK9 y ácidos grasos omega-3. Manifiestan que las estatinas son los fármacos de primera elección para reducir la posibilidad de episodios cardiovasculares en los pacientes con riesgo alto e hipertrigliceridemia, pudiéndose complementar con la adición de fenofibrato. Definen, en pacientes con DM y síndrome metabólico, la dislipemia diabética, o DA, como un conjunto de anomalías lipídicas y lipoproteínicas, que abarca el aumento en ayunas y posprandial de los TG, de la apoB y de las LDL pequeñas y densas, junto con valores bajos de cHDL y de apoA1. Esta dislipemia afecta a más del 50% de los diabéticos —y puede preceder en años al desarrollo de esta enfermedad— y su riesgo no se elimina controlando el cLDL. En esta guía resaltan que la DA es uno de los principales factores de riesgo de ECV no solo en sujetos con DM, obesidad abdominal o síndrome metabólico, sino también en los que presentan una ERC o una hiperlipemia familiar combinada. Consideran el c-no-HDL y la apoB como buenos marcadores indirectos de los TG y de las partículas residuales, fijándolos como un objetivo secundario del tratamiento. Admiten como deseables, en personas con riesgo alto, concentraciones de c-no-HDL y de apoB menores de 130 y 100 mg/dl, respectivamente, y en pacientes con riesgo muy alto inferiores a 100 y a 80 mg/dl. Una vez conseguido el objetivo de cLDL se pueden asociar fibratos o ácidos grasos omega-3 para el control de la DA.

*ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk de 2016*<sup>28</sup>. Realizan un análisis exhaustivo de la terapia hipolipemiente para reducir el cLDL, no haciendo referencia a la DA ni a su tratamiento.

*Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult*<sup>29</sup>. Recomiendan hacer el cribado con CT, cLDL, cHDL y TG sin precisar si se debe hacer en ayunas, excepto si hay antecedentes de que el paciente tenga valores de TG > 400 mg/dl, donde sí se debería obtener el valor de estos en ayunas. Además sugieren calcular el c-no-HDL y opcionalmente determinar la apoB. Introducen como objetivo principal el cLDL, y como objetivos alternativos el c-no-HDL y la apoB, recomendando su progresiva utilización hasta que sea de uso preferencial en el futuro. En el apartado terapéutico y en lo referido a fibratos recuerdan que los estudios FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)<sup>37</sup> y ACCORD<sup>36</sup> no mostraron que el fenofibrato combinado con estatinas aportara ningún beneficio cardiovascular en pacientes con DM, con o sin enfermedad coronaria concomitante, si bien reconocen que los resultados de un metaanálisis señalan un beneficio nominal en el subgrupo de pacientes con valores basales altos de TG y valores bajos de cHDL. Debido al perfil de seguridad del fenofibrato, manifiestan que los médicos podrían considerar este fármaco para tratar a los pacientes de alto riesgo que tengan valores altos de TG y bajos de cHDL, con la advertencia de que el potencial beneficio sobre la ECV se basa en un análisis de subgrupos congregados y, por tanto, está lejos de ser defini-

tivo. En su cuadro resumen, recomiendan que los fibratos no se combinen con estatinas para la prevención de episodios cardiovasculares en pacientes que han alcanzado los objetivos de cLDL. No nombran la DA, y ni ella ni los TG o el cHDL entran dentro del algoritmo de estratificación del riesgo y consideraciones terapéuticas.

Guía de la American Diabetes Association, *Standards of Medical Care in Diabetes-2017*<sup>30</sup>. Recomienda obtener en todo diabético un perfil lipídico completo: CT, cLDL, cHDL y TG en el momento del diagnóstico de la DM, y cada 5 años, así como justo antes de iniciar el tratamiento con estatinas y posteriormente, según cada individuo. No fija metas lipídicas, sino solo la intensidad del tratamiento con el fin de reducir el cLDL. No hace ninguna referencia a la DA. Aconseja que la hipertrigliceridemia sea tratada con dieta, cambios en el estilo de vida y abstinencia de alcohol. Si los TG superan los 1.000 mg/dl recomienda fibratos para evitar la pancreatitis.

Reconoce que un cHDL bajo se asocia frecuentemente a hipertrigliceridemia y que es la primera causa de dislipemia en los diabéticos; sin embargo, al ser su evidencia débil, desconfía de las combinaciones. En concreto, de los fibratos destaca los posibles efectos secundarios en cuanto a elevación de las transaminasas, miositis y rabdomiólisis, especialmente en pacientes con ERC, refiriendo que es menos frecuente con fenofibrato que con gemfibrocilo. Explicita que el fenofibrato fracasó en el intento de reducir los episodios cardiovasculares en el estudio FIELD<sup>37</sup>. Sin embargo, reconoce que en el estudio ACCORD<sup>36</sup>, con pacientes diabéticos, aunque la combinación empleada de fenofibrato-simvastatina tampoco consiguió reducir la tasa de episodios cardiovasculares fatales, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no fatal, en comparación con la simvastatina sola, los análisis de subgrupos preespecificados sugirieron un posible beneficio para los varones con un valor de TG  $\geq$  204 mg/dl y de cHDL  $<$  34 mg/dl. No recomienda la

terapia combinada con una estatina y niacina debido a su falta de eficacia en evitar episodios cardiovasculares, junto con un posible aumento del riesgo de ictus isquémico y de otros efectos secundarios.

*Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 diabetes management algorithm (AAACE/ACE) 2017*<sup>31</sup>. Reconoce que después del cLDL, el cHDL  $<$  40 mg/dl es un factor de riesgo para el desarrollo de ECV aterosclerótica. Señala que la mayoría de los diabéticos tiene resistencia a la insulina y, por tanto, factores de riesgo asociados a la ECV, entre los que incluyen TG elevados, cHDL bajo, aumento de apoB y partículas LDL pequeñas y densas, todos ellos componentes de la DA. Establece que los pacientes con DM pueden tener un RCV alto, muy alto o extremo, y sobre la base de eso fija como objetivos de cLDL valores inferiores a 100, 70 y 55 mg/dl, respectivamente. Para el c-no-HDL establece como concentraciones a lograr las menores de 130, 100 y 80 mg/dl, y para la apoB de 90, 80 y 70 mg/dl, respectivamente. Considera a las personas en prevención secundaria como pacientes de muy alto riesgo, y les aplica los objetivos antes mencionados para este grupo. Propone que la determinación del número de partículas de LDL pequeñas y densas es un objetivo de utilidad y sugiere que debería establecerse por debajo de 1.200 en pacientes diabéticos de alto riesgo y de 1.000 en pacientes de muy alto riesgo, sin fijar valores para los pacientes con RCV extremo. Para el tratamiento de la dislipemia recomienda como primera línea la modificación del estilo de vida y el uso de estatinas, pero reconoce que existe un riesgo residual, y que es necesario controlar además el c-no-HDL, la apoB y las partículas LDL pequeñas y densas. Propone utilizar los siguientes fármacos asociados a las estatinas cuando no se logren los objetivos propuestos: a) ezetimiba para intensificar el descenso de cLDL, c-no-HDL, apoB y TG; b) inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) para reducir aún

**Tabla 4** Diferencias y similitudes sobre la dislipemia aterogénica en las guías analizadas

Guías	Definición	Riesgo residual	c-no-HDL	Situaciones asociadas	Diagnóstico	Tratamiento
NLA <sup>21,22</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NICE <sup>24</sup>			✓			
ESC PCV <sup>25</sup>	DM		✓	✓		✓
CEIPC <sup>26</sup>	✓		✓	✓		✓
ESC/EAS <sup>27</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CCS <sup>28</sup>		✓	✓	✓	DM	✓
ACC <sup>29</sup>			✓			
ADA <sup>30</sup>			✓			✓
AAACE/ACE <sup>31</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✓

c-no-HDL: colesterol no-HDL; DM: dislipemia mixta; NICE: Guía del National Institute for Health and Care Excellence sobre diabetes tipo 2<sup>24</sup>; ESC PVC: Guía Europea de Prevención Cardiovascular de la European Society of Cardiology y 10 sociedades europeas colaboradoras<sup>25</sup>; CEIPC: adaptación del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular<sup>26</sup>; ESC/EAS: Guía Europea de Dislipemia de la European Society of Cardiology y la European Atherosclerosis Society<sup>27</sup>; CCS: Guía de la Canadian Cardiovascular Society<sup>28</sup>; ACC: Guía del American College of Cardiology sobre Terapia Hipolipemiante no Estatinica<sup>29</sup>; ADA: Guía de la American Diabetes Association<sup>30</sup>; AAACE/ACE: Guía de la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology<sup>31</sup>; NLA: Guía de la National Lipid Association<sup>21,22</sup>.

más el cLDL si fuese necesario; c) colesvelam como alternativa a la ezetimiba para la disminución de cLDL, c-no-HDL, apoB y LDL pequeñas y densas, mejorando complementariamente la glucemia, aunque puede empeorar los valores de TG; d) fibratos, porque disminuyen los TG y el cVLDL remanentes, mejoran el c-no-HDL y elevan los valores del cHDL, reconociendo sus efectos favorables en poblaciones con TG > 200 mg/dl y cHDL < 40 mg/dl; e) niacina, ya que baja el cLDL, los TG y aumenta el cHDL, con el inconveniente de elevar la glucemia. Reconoce que los ensayos últimos con niacina no mejoran el RCV y que su efecto es a través de bajar el cLDL, y f) ácidos grasos omega-3 en forma de ingesta de pescado o aceite. Concede que hay algunos estudios con beneficio cardiovascular del ácido eicosapentaenoico (EPA) a dosis de 1,8 g/día en personas con intolerancia a la glucosa o DM2 y en aquellos con concentraciones de TG > 150 mg/dl y de cHDL < 40 mg/dl. Sin embargo, advierte que otros estudios que emplean 1 g/día de la combinación EPA y ácido docosahexaenoico no proporcionan beneficio cardiovascular si la triglicéridemia supera los 200 mg/dl. Para reducir el riesgo de pancreatitis cuando los TG sobrepasen los 500 mg/dl, además de seguir una dieta muy baja en grasas e hidratos de carbono simples, indica que se utilicen fibratos, ácidos grasos omega-3 o niacina.

## Conclusiones

Las diferencias y similitudes en el tratamiento de la DA y sus componentes de las diferentes guías se muestran en la tabla 4.

En el momento actual, la mayoría de las GPC provenientes del mundo anglosajón no toman en consideración la DA, a excepción de la asociación nacional estadounidense de lipidólogos. Por el contrario, la mayoría de las GPC europeas no británicas reconocen la DA, definen sus componentes y la responsabilizan del riesgo residual de origen lipídico una vez controlado el cLDL en las situaciones más frecuentes asociadas a esta entidad, como son la DM, la obesidad y el síndrome metabólico. Además, proporcionan recomendaciones sobre su diagnóstico y abordaje terapéutico.

Con todo, creemos que es necesaria una mayor concienciación sobre la DA y darle un protagonismo universal en todas las GPC sobre dislipemias, debido al alto riesgo que confiere cuando está presente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco M, Pérez Escanilla F, coordinadores. Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria. SEA, SEMERGEN, semFYC, SEGM; 2013.
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. 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.
4. Cabrera M, Sánchez-Chaparro MA, Valdivielso P, Quevedo-Aguado L, Catalina-Romero C, Fernández-Labandera C, et al; ICARIA (Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment) Study Group. Prevalence of atherogenic dyslipidemia: association with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. "ICARIA" study. *Atherosclerosis.* 2014;235:562-9.
5. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286-94.
6. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J; Residual Risk reduction initiative y Grupo de Trabajo sobre dislipemia aterogénica. Dislipemia aterogénica y Riesgo Residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Invest Arterioscler.* 2014;26:287-92.
7. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc).* 2013;141:430-6.
8. Millán Núñez-Cortés J, Mantilla T, Toro R, Mellan Pérez J, Mangas A; Scientific Committee of Hypertriglyceridemia Registry of Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA). Cardiometabolic Risk Related to the Association of Hypertriglyceridemia-Low HDLc. *Current Pharm Design.* 2016;22:365-71.
9. Valensi P, Avignon A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:104.
10. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:786-98.
11. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis.* 2013;12:159.
12. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J.* 2014;168:878-83.
13. Pedro-Botet J, Flores-le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, De la Cruz JJ, Banegas JR. Dislipemia aterogénica: prevalencia y control en las unidades de lípidos. *Rev Clin Esp.* 2014;214:491-8.
14. Millán Núñez-Cortés J. Inercia en el manejo de la dislipemia. *Clin Invest Arterioscler Hot topics.* 2013;6:15-21.
15. Missault L, Witters N, Imschoot J. High cardiovascular risk and poor adherence to guidelines in 11,609 patients of middle age and older in primary care centres. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:593-8.
16. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Díaz-Rodríguez A, Brea-Hernando A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. El papel de la dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica. *Clin Invest Arterioscler.* 2016;28:65-70.
17. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345-61.
18. 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.

19. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. *Clin Invest Arterioscler*. 2016; 28:87-93.
20. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler*. 2017;2:89-91.
21. 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—full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9:129-69.
22. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2—full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6 Suppl):S1-122.
23. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1 Suppl):S1-43.
24. McGuire H, Longson D, Adler A, Farmer A, Lewin I; Guideline Development Group. Management of type 2 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2016;353:i1575.
25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
26. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Clin Invest Arterioscler*. 2017;29:69-85.
27. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253:281-344.
28. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92-125.
29. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263-82.
30. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl 1:S4-5.
31. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23:207-38.
32. Brea A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, González-Santos P, et al. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo. *Clin Invest Arterioscler*. 2016;28:295-301.
33. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.
34. Lee M, Saber JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 217:492-8.
35. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267-72.
36. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362: 1563-74.
37. 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*. 2005;366:1849-61.