

Artículo original

## Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica

Jesús Millán Núñez-Cortés<sup>a,\*</sup>, Juan Pedro-Botet<sup>b</sup>, Ángel Brea-Hernando<sup>c</sup>, Ángel Díaz-Rodríguez<sup>d</sup>, Pedro González-Santos<sup>e</sup>, Antonio Hernández-Mijares<sup>f</sup>, Teresa Mantilla-Morató<sup>g</sup>, Xavier Pintó-Sala<sup>h</sup> y Rafael Simó<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Lípidos, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

<sup>d</sup> Centro de Salud de Bembibre, Bembibre, León, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>f</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Universitat de València, Valencia, España

<sup>g</sup> Centro de Salud Prosperidad, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>i</sup> Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 19 de marzo de 2013

Aceptado el 20 de junio de 2013

On-line el 7 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Dislipemia aterogénica

Consenso

Riesgo cardiovascular

Delphi

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La dislipemia aterogénica es un reconocido factor de riesgo cardiovascular; sin embargo, en la práctica clínica frecuentemente se subestima y, en consecuencia, está infratratada e infracontrolada. El objetivo es desarrollar un consenso multidisciplinario para establecer recomendaciones clínicas en torno a la dislipemia aterogénica para optimizar la prevención, la detección precoz, la valoración diagnóstica, el abordaje terapéutico y el seguimiento.

**Métodos:** Tras la revisión de las evidencias científicas, el comité científico formuló 87 recomendaciones relacionadas con la dislipemia aterogénica, agrupadas en cinco áreas: conceptos generales (10 ítems), impacto y epidemiología (4 ítems), riesgo cardiovascular (32 ítems), detección y diagnóstico (19 ítems) y tratamiento (22 ítems). Se usó el método Delphi modificado en dos rondas para contrastar las opiniones de 65 expertos cardiólogos (el 23% de los encuestados), endocrinólogos (24,6%), médicos de atención primaria (27,7%) e internistas (24,6%).

**Resultados:** Después de la primera ronda de acuerdo, se apreció consenso en 65 de las 87 cuestiones analizadas, que al final de la segunda ronda ascendió a 76 ítems. No se alcanzó un consenso suficiente en tres puntos sobre detección y diagnóstico de la dislipemia aterogénica y en tres aspectos de los objetivos terapéuticos que alcanzar en estos pacientes.

**Conclusiones:** La valoración externa por expertos en dislipemia aterogénica constata un elevado nivel de acuerdo profesional con las recomendaciones clínicas propuestas. Estas recomendaciones constituyen un instrumento útil para la mejora del manejo clínico de los pacientes con dislipemia aterogénica. Las cuestiones en que no se alcanzó acuerdo precisan un análisis minucioso que permita señalar la evidencia científica actual.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Use of Expert Consensus to Improve Atherogenic Dyslipidemia Management

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Although atherogenic dyslipidemia is a recognized cardiovascular risk factor, it is often underassessed and thus undertreated and poorly controlled in clinical practice. The objective of this study was to reach a multidisciplinary consensus for the establishment of a set of clinical recommendations on atherogenic dyslipidemia to optimize its prevention, early detection, diagnostic evaluation, therapeutic approach, and follow-up.

**Methods:** After a review of the scientific evidence, a scientific committee formulated 87 recommendations related to atherogenic dyslipidemia, which were grouped into 5 subject areas: general concepts (10 items), impact and epidemiology (4 items), cardiovascular risk (32 items), detection and diagnosis (19 items), and treatment (22 items). A 2-round modified Delphi method was conducted to compare the opinions of a panel of 65 specialists in cardiology (23%), endocrinology (24.6%), family medicine (27.7%), and internal medicine (24.6%) on these issues.

**Results:** After the first round, the panel reached consensus on 65 of the 87 items discussed, and agreed on 76 items by the end of the second round. Insufficient consensus was reached on 3 items related to the

Keywords:

Atherogenic dyslipidemia

Consensus

Cardiovascular risk

Delphi

\* Autor para correspondencia: Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, España.

Correo electrónico: [jesus.millan@salud.madrid.org](mailto:jesus.millan@salud.madrid.org) (J. Millán Núñez-Cortés).

detection and diagnosis of atherogenic dyslipidemia and 3 items related to the therapeutic goals to be achieved in these patients.

**Conclusions:** The external assessment conducted by experts on atherogenic dyslipidemia showed a high level of professional agreement with the proposed clinical recommendations. These recommendations represent a useful tool for improving the clinical management of patients with atherogenic dyslipidemia. A detailed analysis of the current scientific evidence is required for those statements that eluded consensus.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Abreviaturas

CHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad  
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, el tratamiento de la hipercolesterolemia se ha convertido en un pilar fundamental, posiblemente el más importante, en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. En este sentido, la reciente guía europea de prevención cardiovascular<sup>1</sup>, que incorpora el documento sobre el manejo del colesterol consensuado por la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society*<sup>2</sup>, basa su mensaje en la necesidad de mejorar el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Es de mencionar que reconoce que los triglicéridos y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) como factores independientes de riesgo, y concretamente la importancia de esta última fracción lipídica en la estimación del riesgo cardiovascular total; sin embargo, no se recomienda como objetivo terapéutico.

La dislipemia aterogénica cursa de forma característica con disminución de la concentración del cHDL, hipertrigliceridemia y presencia de partículas de LDL pequeñas y densas. Esta dislipemia es frecuente en los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, síndrome metabólico y diabetes mellitus (DM) tipo 2, y es en gran parte la causa del riesgo vascular residual de origen lipídico<sup>3,4</sup>. A pesar de que cabría esperar un aumento de su prevalencia, paralelo al de la DM y la obesidad, por lo general la dislipemia aterogénica está subestimada y, en consecuencia, infratratada en la práctica clínica. Por dicho motivo, el presente estudio pretende promover y desarrollar un consenso multidisciplinario mediante la integración de la mejor evidencia disponible y la experiencia de un amplio panel de profesionales de diferentes especialidades médicas. Se trata de establecer un conjunto de criterios y recomendaciones clínicas en torno a la dislipemia aterogénica destinadas a optimizar la prevención, la detección precoz, la valoración diagnóstica, el abordaje terapéutico y el seguimiento clínico en los distintos ámbitos asistenciales del sistema sanitario.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se utilizó el método Delphi modificado<sup>5</sup> para conseguir el mayor consenso posible de un amplio panel de médicos expertos en dislipemia. Se trata de una técnica estructurada de consenso profesional a distancia, variante del procedimiento original desarrollado por Dalkey et al. en *Rand Corporation Santa Monica* (California, Estados Unidos)<sup>6,7</sup>, que mantiene sus principales ventajas (interacción controlada entre los miembros del panel, oportunidad de reflexionar y reconsiderar la opinión propia sin perder el anonimato y validación estadística del consenso logrado)

frente a otras alternativas técnicas y resuelve algunos de sus principales inconvenientes (sesgos de opinión)<sup>8</sup>.

Su ejecución requirió dos rondas sucesivas de una encuesta estructurada enviada por correo electrónico. Entre ambas intervenciones los panelistas expertos recibieron información procesada de los resultados intermedios para que pudieran contrastar confidencialmente sus opiniones personales con las de los demás participantes y reconsiderar, si lo estimaban pertinente, sus criterios iniciales en las cuestiones que no habían sido objeto de consenso.

El estudio se efectuó en cuatro fases: a) constitución de un comité científico, responsable de la selección del panel de expertos y formulación de los ítems de la encuesta; b) constitución de un panel experto de profesionales de cuatro especialidades médicas (cardiología, endocrinología, medicina interna y medicina familiar y comunitaria), con especial interés y experiencia en el campo de las dislipemias, con la tarea exclusiva de cumplimentar la encuesta; c) encuesta por correo electrónico en dos rondas con procesamiento intermedio de opiniones e informe a los panelistas, y d) recopilación, análisis de resultados y discusión de conclusiones en sesión presencial del comité científico.

### Elaboración de cuestionario

Constituyeron el comité científico impulsor del proyecto los autores firmantes del presente trabajo (internistas, endocrinólogos y médicos de familia), por su amplia trayectoria y su experiencia profesional en este campo. Junto con la colaboración de un asesor metodológico externo (director médico de la empresa que dio soporte al proyecto), trabajó en la elaboración de contenidos del cuestionario Delphi. Para ello se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica priorizando la identificación de revisiones sistemáticas y otro tipo de síntesis crítica de literatura científica a través de la consulta de bases de datos bibliográficas habituales (MEDLINE, EMBASE y el Índice Médico Español)<sup>9</sup>, así como una revisión manual de las referencias bibliográficas obtenidas para localizar otros que pudieran ser de interés a partir de palabras clave como dislipemia aterogénica y riesgo cardiovascular.

Cada ítem de encuesta sometido a la valoración del panel se redactó teniendo en cuenta que fuera una aseveración, afirmativa o negativa, a modo de criterio profesional o recomendación clínica, que respondiera a dudas clínicas o aspectos de interés o controversia en el manejo clínico de pacientes con dislipemia aterogénica. La versión final del cuestionario incluyó 87 ítems (tabla), agrupados en las siguientes áreas temáticas: conceptos generales (10 ítems), impacto y epidemiología (4 ítems), riesgo cardiovascular (32 ítems), detección y diagnóstico (19 ítems) y tratamiento (22 ítems).

Se propuso un solo tipo de escala valorativa para todas las cuestiones, ordinal de tipo Likert de nueve puntos (1, pleno desacuerdo; 9, pleno acuerdo), según el formato desarrollado en *UCLA-Rand Corporation* para el método de evaluación del uso apropiado de tecnología sanitaria<sup>9</sup>. Las categorías de respuesta se describieron mediante calificadores lingüísticos en tres regiones (1-3, desacuerdo; 4-6, ni acuerdo ni desacuerdo; 7-9, acuerdo). En cada caso, el encuestado pudo discriminar con detalle su opinión particular, eligiendo entre los tres puntos contenidos en

**Tabla**

Resultados del nivel de consenso conseguido por los expertos tras las dos rondas

		Mediana	Panelistas a favor (%)	Media
<b>I. Concepto</b>				
1.	La dislipemia aterogénica es una alteración del metabolismo lipídico que se relaciona con otras áreas del metabolismo como la obesidad, el síndrome metabólico o la resistencia a la insulina	9	100	8,58
2.	La dislipemia aterogénica se caracteriza por la conjunción de cHDL bajo, triglicéridos elevados y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas	9	98,5	8,58
3.	La presencia de una proporción elevada de partículas LDL pequeñas y densas se ha denominado «fenotipo lipoproteico aterogénico»	8	84,6	7,86
4.	Cuanto mayor sea la concentración de triglicéridos, mayor es la proporción de partículas LDL pequeñas y densas	8	68,7	7,19
5.	La dislipemia aterogénica está relacionada con la adiposidad	7	70,8	7,05
<i>Los beneficios cardiovasculares dependientes del cHDL están relacionados con:</i>				
6.	El transporte inverso del colesterol desde la periferia	9	93,8	8,31
7.	El efecto vasodilatador	5 <sup>+</sup>	68,0	5,34
8.	El efecto antioxidante	7	70,8	7,12
9.	El efecto antitrombótico	6 <sup>+</sup>	42,2	5,98
10.	El efecto antiinflamatorio	7	75,0	6,91
<b>II. Impacto y epidemiología</b>				
11.	La dislipemia aterogénica es un fenotipo lipoproteico frecuente y especialmente prevalente en los pacientes con un episodio cardiovascular	8	84,6	7,32
12.	La dislipemia aterogénica es la alteración lipídica característica de la DM tipo 2 o el síndrome metabólico	9	98,5	8,35
13.	La dislipemia aterogénica se asocia con frecuencia a la obesidad	8	93,7	7,97
14.	La principal causa de riesgo vascular residual elevado es la presencia de dislipemia aterogénica	7	79,7	7,19
<b>III. RCV asociado</b>				
15.	Las evidencias clínicas demuestran que la dislipemia aterogénica es un importante factor de RCV	8	95,3	8,09
16.	El riesgo atribuible a la dislipemia aterogénica es independiente y adicional al relacionado con el cLDL	8	81,5	7,48
17.	La dislipemia aterogénica se encuentra asociada a una carga de RCV similar a la asociada con la hipercolesterolemia <i>per se</i>	7	67,4	5,96
18.	La presencia de dislipemia aterogénica aumenta el RCV incluso con cLDL «normal»	8	87,5	7,70
<i>El aumento del RCV en el paciente con dislipemia aterogénica se asocia a:</i>				
19.	Aumento de los triglicéridos	7	72,9	6,60
20.	Disminución del cHDL	8	85,5	7,77
21.	El fenotipo de partículas LDL pequeñas y densas	8	95,1	8,06
<i>Los triglicéridos:</i>				
22.	Son un factor de riesgo independiente	7 <sup>+</sup>	62,5	6,44
23.	Son un factor susceptible de tratamiento como tal	8	84,1	7,48
24.	El incremento de riesgo atribuible a una hipertrigliceridemia oscila entre un 60 y un 75%	5 <sup>+</sup>	38,3	4,81
25.	Los triglicéridos posprandiales tienen más valor predictivo de enfermedad cardiovascular que los triglicéridos en ayunas	7	81,2	7,06
26.	El papel de los triglicéridos como factor de RCV es dependiente de la concentración de cHDL	7	81,2	6,81
27.	La conjunción de cHDL bajo y triglicéridos elevados tiene acción sinérgica en relación con el RCV	8	87,5	7,72
<i>El cHDL:</i>				
28.	Es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular	8	89,2	8,05
29.	Se debe considerar en el manejo de las dislipemias	8	92,3	8,15
30.	La concentración de cHDL predice el riesgo de sufrir cardiopatía coronaria con cualquier cifra de cLDL que se considere, incluso las más bajas	8	87,7	7,74
31.	El RCV de los pacientes con cLDL normal y cHDL bajo es mayor que en aquellos con cLDL alto y cHDL alto	7	67,3	6,73
32.	Se ha demostrado que el beneficio es mayor (un 2-3% de reducción del riesgo coronario) si se aumenta un 1% el cHDL que si disminuye un 1% el cLDL (el 1% de reducción del riesgo)	7	68,9	6,74
33.	El descenso de cLDL de 1 mmol/l no consigue más allá de un 23% de reducción de los accidentes coronarios, considerados en su conjunto todos los estudios de intervención disponibles	8	85,7	7,48
34.	Las tres cuartas partes de los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y en tratamiento con estatinas fallecen por accidentes coronarios, lo que induce a considerar otros factores que sustentan dicho riesgo residual y puedan ser tratables	8	84,1	7,46
35.	En los pacientes tratados con estatinas, aun a dosis elevadas, permanece un alto riesgo residual, una parte del cual es de origen lipídico y susceptible de intervención terapéutica adicional	8	88,7	7,76
36.	El riesgo residual asociado a triglicéridos altos o cHDL bajo no se elimina con estatinas	7	84,4	7,28
<i>A pesar del tratamiento óptimo con estatinas, incluso con reducción máxima de cLDL, persiste un importante riesgo residual en pacientes:</i>				
37.	En prevención primaria	7 <sup>+</sup>	58,3	6,29

**Tabla** (Continuación)

Resultados del nivel de consenso conseguido por los expertos tras las dos rondas

		Mediana	Panelistas a favor (%)	Media
38.	En prevención secundaria	8	95,3	8,06
39.	De alto riesgo	8	90,6	7,88
40.	Tratados intensivamente	8	82,5	7,41
41.	La dislipemia aterogénica es el principal componente del riesgo residual de origen lipídico	8	87,1	7,90
<i>El RCV no dependiente de cLDL y relacionado con la dislipemia aterogénica es especialmente importante en pacientes con:</i>				
42.	DM tipo 2	8	98,5	8,32
43.	Síndrome metabólico	8	96,9	8,23
44.	Obesidad	8	80,0	7,45
45.	En un paciente diabético con triglicéridos altos, se debe calcular el colesterol no HDL para valorar su RCV	8	84,4	7,72
46.	Ante un paciente con dislipemia aterogénica, las tablas SCORE no son útiles para el cálculo del RCV en prevención primaria, ya que no consideran bien el riesgo asociado a ella	7	76,6	7,17
<b>IV. Detección y diagnóstico</b>				
47.	La cintura hipertriglicéridémica nos ayuda a identificar a los sujetos con dislipemia aterogénica	7	79,4	7,27
<i>Para diagnosticar la dislipemia aterogénica sería suficiente con medir:</i>				
48.	Solo el cHDL	3	67,2	3,23
49.	Solo los triglicéridos	3	73,8	2,93
50.	El cHDL y los triglicéridos	8	93,8	7,83
<i>Para evaluar la dislipemia aterogénica, es una prueba diagnóstica suficiente la determinación de:</i>				
51.	La apoB	3 <sup>+</sup>	57,1	4,39
52.	El colesterol no unido a HDL	7 <sup>+</sup>	55,6	5,53
53.	Tanto la apoB como el colesterol no unido a HDL son pruebas diagnósticas suficientes para evaluar la dislipemia aterogénica porque son equivalentes	7 <sup>+</sup>	53,2	5,85
<i>Las LDL pequeñas y densas son un componente de la dislipemia aterogénica que queda reflejado por el valor de:</i>				
54.	La apoB	7	76,2	7,10
55.	El colesterol no unido a HDL	7	71,7	6,33
<i>Objetivos y control</i>				
<i>En presencia dislipemia aterogénica, el objetivo primario de control es:</i>				
56.	El cLDL	7	67,7	6,97
57.	El colesterol no unido a HDL	7	77,6	6,59
58.	El control general del perfil lipídico	8	80,6	7,68
59.	En los pacientes de alto riesgo vascular con dislipemia aterogénica y cLDL en cifras objetivo, es más eficaz corregir la dislipemia aterogénica que intentar reducir todavía más el cLDL	7	73,4	6,88
60.	Los objetivos terapéuticos que conseguir en prevención primaria y secundaria para el cHDL y los triglicéridos son similares	7 <sup>+</sup>	67,3	5,76
61.	En pacientes con alto riesgo, los objetivos terapéuticos secundarios son: • Triglicéridos < 150 mg/dl • cHDL > 40 mg/dl (varones) o > 50 mg/dl (mujeres)	8	96,8	8,21
<i>El algoritmo de objetivos que lograr en la dislipemia aterogénica es:</i>				
62.	Reducir los triglicéridos y luego intentar incrementar el cHDL	7 <sup>+</sup>	54,2	5,85
63.	Aumentar el cHDL y luego intentar reducir los triglicéridos	5 <sup>+</sup>	41,3	4,93
64.	La periodicidad con que debemos realizar el control y seguimiento de los pacientes con dislipemia aterogénica tratados para reducir sus componentes debe ser similar a cuando intentamos controlar el cLDL	8	78,1	7,14
65.	Se debe derivar a la unidad de lípidos de referencia a todo paciente con dislipemia aterogénica de difícil control	7	72,9	6,81
<b>V. Tratamiento</b>				
66.	El control general del perfil lipídico en el paciente con dislipemia aterogénica requiere con bastante frecuencia tratamiento combinado hipolipemiante	8	93,8	7,92
67.	Hay amplia evidencia científica sobre el beneficio de tratar la dislipemia aterogénica en la prevención de las enfermedades cardiovasculares	7	73,4	6,97
68.	El incremento del cHDL con fármacos o con modificación de los hábitos de vida se ha asociado a una disminución del RCV	8	76,6	7,09
69.	En un paciente con cLDL algo elevado, déficit de cHDL y triglicéridos altos, el tratamiento de primera elección es una estatina	8	80,0	7,28
70.	En un paciente con cLDL algo elevado, déficit de cHDL y triglicéridos altos en quien no se logra el control general del perfil lipídico con una estatina, la combinación estatina + fibrato es una buena opción terapéutica	8	87,3	7,60
71.	Se debe ajustar las dosis de fenofibrato para los pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada (estadios 2 y 3) y hay que evitarlo en las formas más graves de esta enfermedad	8	81,5	7,38

**Tabla** (Continuación)

Resultados del nivel de consenso conseguido por los expertos tras las dos rondas

		Mediana	Panelistas a favor (%)	Media
72.	Por su menor potencial de interacciones y la amplia evidencia derivada del uso clínico habitual y de los ensayos clínicos, el fenofibrato es el fibrato de elección para combinarlo con estatinas	9	98,4	8,44
73.	El tratamiento con fibratos para los pacientes con DM tipo 2 disminuye las complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares	7	67,7	6,84
74.	El efecto preventivo de los fibratos contra los accidentes coronarios se ve influido por las concentraciones basales de cHDL y triglicéridos	8	87,1	7,55
75.	El gemfibrozilo es el fibrato con mayor potencial de interacciones y su combinación con estatinas se considera contraindicada	8	87,3	7,89
76.	Los resultados del estudio ACCORD han demostrado que tratar la dislipemia aterogénica de los pacientes diabéticos tiene beneficio en prevención cardiovascular	8	76,6	7,22
77.	El tratamiento con fenofibrato determina una reducción del RCV en los pacientes con dislipemia aterogénica	7	83,1	7,23
78.	Los fármacos más eficaces para disminuir los triglicéridos son los fibratos y después el ácido nicotínico, los ácidos grasos omega-3 y las estatinas	8	85,9	7,64
79.	Las modificaciones de estilo de vida, como dieta y actividad física, son una medida fundamental en el tratamiento de los pacientes con dislipemia aterogénica	9	98,7	8,50
<i>En el tratamiento del déficit de cHDL, los fármacos más eficaces son:</i>				
80.	Los fibratos	7	75,4	6,91
81.	Las estatinas	3	79,6	3,22
82.	El ácido nicotínico	8	93,8	7,92
83.	Los ácidos grasos omega-3 carecen de efecto significativo en el cHDL y su eficacia hipolipemiente se limita a los triglicéridos	7	71,4	6,87
84.	El ácido nicotínico aumenta el cHDL y disminuye los triglicéridos, pero sus frecuentes efectos secundarios limitan su uso clínico	8	89,2	7,62
85.	Los fibratos actúan sobre el cHDL y los triglicéridos, en general se toleran bien y sus efectos secundarios son poco frecuentes	8	96,9	8,00
86.	En los pacientes con dislipemia aterogénica y alto RCV cuya hipertrigliceridemia o déficit de cHDL no se controla con estatina + fibrato, puede ser necesaria la triple terapia añadiendo ácido nicotínico	7	80,0	7,12
87.	Cuando los triglicéridos superan los 500 mg/dl, hay que disminuirlos de manera prioritaria por el riesgo de pancreatitis	8	87,5	7,92

apoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; RCV: riesgo cardiovascular.

«Panelistas a favor» es el porcentaje de panelistas que puntúan dentro de la región de tres puntos que contiene la mediana (1-3, 4-6, 7-9).

\* Según los criterios de interpretación descritos en la metodología, todos los ítems resultan consensuados, excepto los señalados: 7, 9, 22, 24, 37, 51, 52, 53, 60, 62 y 63.

cada región. Las cuestiones no contestadas porque el panelista no se consideraba cualificado en la materia se analizaron como casos perdidos a efectos estadísticos.

El método permite y fomenta el intercambio confidencial de comentarios y opiniones aclaratorias de las actitudes personales, por lo que la encuesta ofrecía la posibilidad de añadir observaciones libres a cada ítem y un apartado final de nuevas propuestas a valorar por el comité.

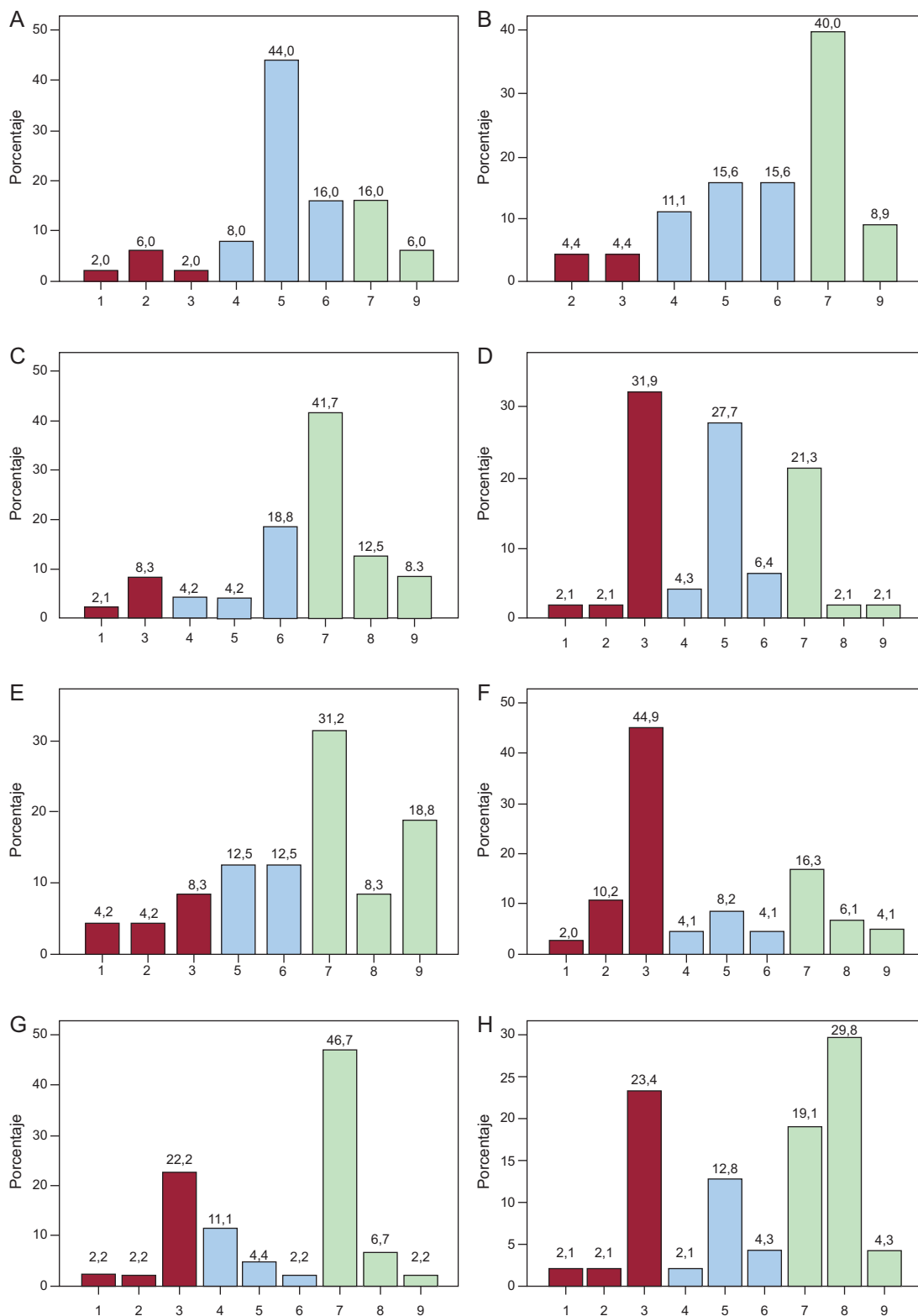
**Selección del panel experto**

Los expertos del panel fueron seleccionados por el comité científico con el criterio de ser representantes de su colectivo clínico con toma de decisiones habituales sobre la patología de estudio, reconocimiento profesional por su experiencia y criterio científico (liderazgo en la materia) y especial interés en el ámbito de la dislipemias. Para su identificación, se empleó una estrategia en «bola de nieve» a partir de los contactos personales de los miembros del comité, quienes a su vez propusieron nuevos candidatos referentes en su entorno profesional<sup>10</sup>. Tras este proceso, se invitó por carta a 81 profesionales, de los que aceptaron participar 65 expertos procedentes de todas las comunidades autónomas. Todos ellos eran médicos clínicos en ejercicio: el 24,6% eran endocrinólogos; el 23,0%, cardiólogos; el 27,7%, médicos de atención primaria, y el 24,6%, internistas. El trabajo de campo del proyecto se desarrolló durante 6 semanas entre febrero y marzo de 2012, empleando el correo electrónico como vía de distribución y recogida de formularios.

**Análisis e interpretación de resultados**

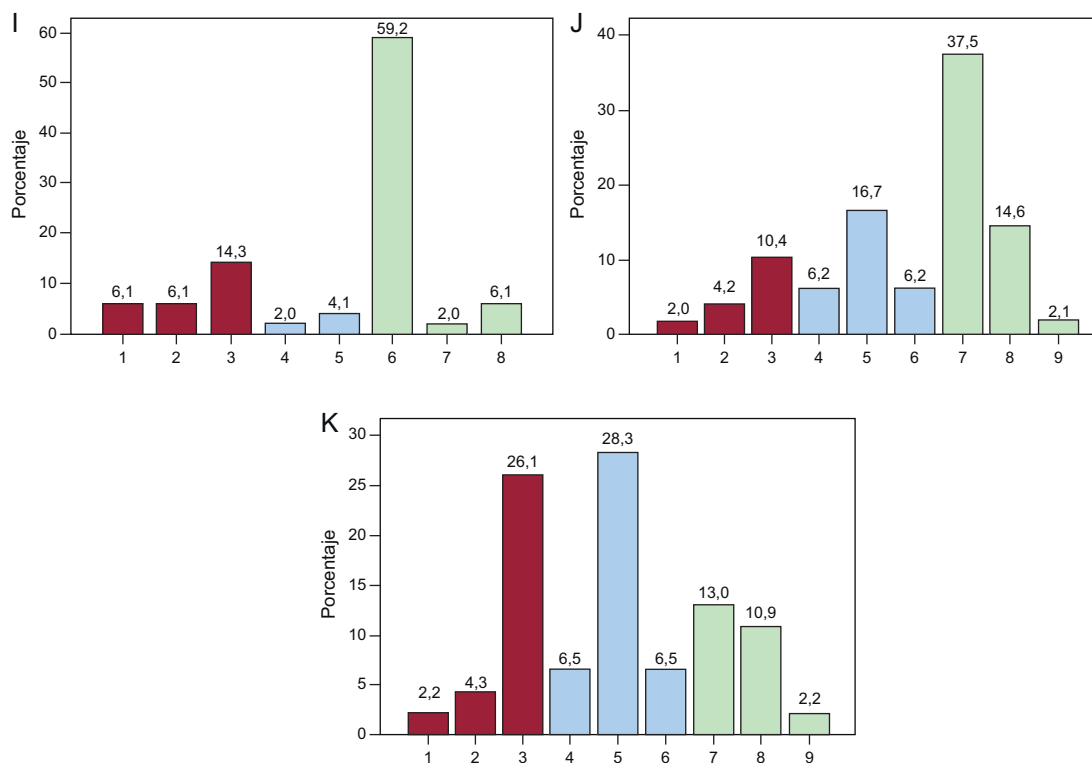
Para analizar la opinión grupal respecto a cada cuestión planteada, se empleó la posición de la mediana de puntuaciones del grupo y el nivel de concordancia de dichas puntuaciones<sup>11</sup>. Se aceptó que había concordancia cuando menos de un tercio de los expertos puntuaban fuera de la región de tres puntos (1-3, 4-6, 7-9) en la que se situó la propia mediana; había discordancia cuando las puntuaciones de un tercio o más de los panelistas estaban en la región 1-3, y de otro tercio o más en la región 7-9; en los casos restantes, en que no se obtuvo concordancia ni discordancia, se consideró nivel de consenso indeterminado. En caso de concordancia, el valor de la puntuación mediana determinó el tipo de consenso grupal alcanzado: acuerdo mayoritario con el ítem si la mediana era mayor o igual a 7; desacuerdo mayoritario con el ítem si la mediana era menor o igual a 3; ítems dudosos para una mayoría representativa del grupo si la mediana se localizó en la región 4-6.

Todos los ítems en los que el grupo no alcanzó un consenso manifiesto a favor o en contra de la cuestión planteada —es decir, los ítems en que se apreció discordancia, consenso indeterminado o dudosos— se propusieron a la reconsideración del panel en la segunda ronda Delphi. También se sometieron a reevaluación los ítems en que se apreció una amplia dispersión de opiniones entre los encuestados (intervalo intercuartílico mayor o igual a 4 puntos). Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución detallada de las respuestas del grupo en la primera encuesta mediante gráficos de barras, facilitándose los comentarios y aclaraciones aportadas por cada participante. Tras la segunda



**Figura.** Distribución de opiniones de los expertos sobre los ítems en que no se alcanzó consenso. A: efecto vasodilatador del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. B: efecto antitrombótico del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. C: los triglicéridos son un factor de riesgo independiente. D: el incremento de riesgo atribuible a una hipertrigliceridemia oscila entre el 60 y el 75%. E: persistencia del riesgo residual a pesar del tratamiento óptimo con estatinas en pacientes en prevención primaria. F: para evaluar la dislipemia aterogénica, la determinación de la apolipoproteína B es una prueba diagnóstica suficiente. G: para evaluar la dislipemia aterogénica, la determinación de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad es una prueba diagnóstica suficiente. H: para evaluar la dislipemia aterogénica, las determinaciones de apolipoproteína B y colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad son pruebas diagnósticas suficientes. I: los objetivos terapéuticos que conseguir en prevención primaria y secundaria para el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos son similares. J: el algoritmo de objetivos que lograr en la dislipemia aterogénica es reducir los triglicéridos y luego intentar incrementar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. K: el algoritmo de objetivos que lograr en la dislipemia aterogénica es incrementar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y luego intentar reducir los triglicéridos.





**Figura.** (Continuación) Distribución de opiniones de los expertos sobre los ítems en que no se alcanzó consenso. A: efecto vasodilatador del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. B: efecto antitrombótico del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. C: los triglicéridos son un factor de riesgo independiente. D: el incremento de riesgo atribuible a una hipertrigliceridemia oscila entre el 60 y el 75%. E: persistencia del riesgo residual a pesar del tratamiento óptimo con estatinas en pacientes en prevención primaria. F: para evaluar la dislipemia aterogénica, la determinación de la apolipoproteína B es una prueba diagnóstica suficiente. G: para evaluar la dislipemia aterogénica, la determinación de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad es una prueba diagnóstica suficiente. H: para evaluar la dislipemia aterogénica, las determinaciones de apolipoproteína B y colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad son pruebas diagnósticas suficientes. I: los objetivos terapéuticos que conseguir en prevención primaria y secundaria para el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos son similares. J: el algoritmo de objetivos que lograr en la dislipemia aterogénica es reducir los triglicéridos y luego intentar incrementar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. K: el algoritmo de objetivos que lograr en la dislipemia aterogénica es incrementar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y luego intentar reducir los triglicéridos.

ronda, se aplicaron criterios idénticos para discriminar los ítems definitivamente consensuados de aquellos en que no resultó posible unificar el criterio del panel.

A efectos de comparación entre ítems, se calculó también la puntuación media de los panelistas en cada cuestión. Cuanto más extremo resultó el promedio de puntuaciones de un ítem (más próximo a 1 o a 9), más manifiesto se consideró el consenso logrado, ya fuera en el desacuerdo o en el acuerdo respectivamente, sobre la propuesta expresada por cada ítem.

## RESULTADOS

Los 65 expertos consultados completaron las dos rondas de evaluación y no propusieron nuevos ítems. En la primera ronda se consensuaron 65 de las 87 cuestiones analizadas según los criterios de evaluación establecidos; 63 de ellos en términos de acuerdo grupal con las cuestiones planteadas y 2 en el desacuerdo grupal. De los 22 ítems restantes propuestos a la reconsideración de los expertos, en la segunda ronda se logró consensuar 11 (10 de acuerdo grupal y solo 1 de desacuerdo general con el ítem planteado). En conjunto, el panel logró un consenso suficiente en el 87,4% de los contenidos propuestos, y tras las dos rondas se mantuvo un nivel de consenso indeterminado en 11 ítems. En la [tabla](#) se detallan los resultados generales del estudio y se indica para cada ítem los estadísticos de centralización al uso (puntuaciones mediana y media) y el porcentaje de panelistas que puntúan dentro de la región de tres puntos que contiene la mediana (1-3, 4-6, 7-9). En la [figura](#) se

detalla la distribución de puntuaciones otorgadas por los panelistas a las cuestiones en las que no se obtuvo consenso.

## DISCUSIÓN

En términos generales, la opinión de los distintos especialistas participantes sobre los criterios y las recomendaciones para el manejo clínico de la dislipemia aterogénica ha sido muy uniforme, pues se alcanzó un grado muy importante de consenso en la mayoría de las propuestas planteadas, concretamente en 76 de las 87 cuestiones.

Es muy notable el nivel de acuerdo sobre la caracterización de la dislipemia aterogénica, aunque hubo divergencias en los marcadores lipídicos que permiten su reconocimiento más específico. Así, el 100% de los expertos reconocieron la dislipemia aterogénica como una alteración directamente relacionada con trastornos metabólicos como la DM tipo 2, el síndrome metabólico, la obesidad y/o la insulinorresistencia, y fenotípicamente bien identificable por un aumento de triglicéridos, descenso de cHDL y presencia de partículas de LDL pequeñas y densas.

En concordancia con la mejor evidencia científica<sup>12</sup>, el acuerdo en las principales propuestas que asociaron la dislipemia aterogénica a un elevado riesgo cardiovascular fue llamativo, y dos tercios de los encuestados opinaron que su impacto es similar al de la hipercolesterolemia *per se*. Cerca del 80% de los expertos la consideraron como un importante componente del riesgo residual, y el 85% de los consultados reconocieron que el descenso del cLDL

logra reducir apenas un 23% los episodios coronarios. Además, este protagonismo en el riesgo residual es unánimemente reconocido en situaciones como la DM y el síndrome metabólico.

A pesar de las evidencias que relacionan tanto los triglicéridos como el cHDL con elevado riesgo<sup>12-17</sup>, se mantiene cierto escepticismo y dudas sobre el papel que desempeña cada uno de sus componentes lipídicos por sí solo y, en consecuencia, cuáles son los objetivos que plantear. Es de resaltar que dos tercios de los panelistas señalan que la situación de cHDL bajo con cLDL normal implica más riesgo que la de cLDL elevado con cHDL normal o elevado, lo que coincide con las evidencias científicas disponibles<sup>18,19</sup>. Como consecuencia de ello, el 67% de los expertos lo marcaron como objetivo terapéutico independiente del cLDL, si bien fue un acuerdo exclusivo para los pacientes de alto riesgo en que el control debe abarcar todo el perfil lipídico, incluida la dislipemia aterogénica. El objetivo terapéutico en estos pacientes de alto riesgo no admitió dudas: triglicéridos por debajo de 150 mg/dl y colesterol por encima de 40/50 mg/dl (varones/mujeres), lo que se alinea con las recomendaciones internacionales<sup>1,2</sup>.

Finalmente, con oscilaciones muy discretas, el apartado relacionado con el tratamiento es el que mayor acuerdo alcanzó, de tal forma que todos y cada uno de los aspectos que se propusieron fueron consensuados de manera mayoritaria. En este sentido, más del 90% de los expertos fallaron que, al margen de que el objetivo terapéutico primario siga siendo el cLDL, en presencia de dislipemia aterogénica el tratamiento combinado con fármacos puede ser una opción para reducir el riesgo residual<sup>4,20</sup>, y que la mejor opción terapéutica es la combinación de estatina con fenofibrato (el 98% de los expertos), por el efecto hipotriglicéridemiante de los fibratos y la contraindicación de emplear gemfibrozilo junto con estatinas. Además, un reciente metanálisis sobre los efectos del fenofibrato así lo atestigua<sup>21</sup>. Este acuerdo sobre la necesidad de tratamiento combinado para poblaciones seleccionadas con dislipemia aterogénica está tan extendido entre los expertos como la consistente recomendación que señala la modificación del estilo de vida como estrategia fundamental en estos pacientes<sup>12</sup>.

Sin embargo, dos hechos merecen consideración. En primer lugar, un minoritario pero significativo 25-30% de los encuestados alberga dudas sobre el beneficio clínico en prevención cardiovascular para el diabético cuando se combinan estatina y fenofibrato, lo que obliga a realizar un esfuerzo suplementario para señalar explícitamente que son los pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica los que se podrían beneficiar de dicho tratamiento<sup>22,23</sup>. En segundo lugar, y con respecto al tratamiento del síndrome de cHDL bajo, el 75% de los consultados señalan que los fibratos son el fármaco de elección, pero el 93% apunta al ácido nicotínico, aunque el 90% reconoce que su empleo se encuentra muy limitado por sus efectos secundarios.

Por otra parte, las cuestiones en que se constató desacuerdo entre los expertos se nuclearon alrededor de los siguientes temas: la existencia de beneficios cardiovasculares del cHDL de orden distinto de su efecto en el transporte inverso de colesterol, el reconocimiento analítico de la dislipemia aterogénica a través de marcadores distintos de la concentración de triglicéridos y cHDL, el papel de la sola hipertrigliceridemia como factor de riesgo y su impacto en el riesgo cardiovascular, la necesidad de abordar el riesgo residual no dependiente de cLDL en los pacientes que se encuentran en prevención primaria o los objetivos terapéuticos que considerar y su abordaje. Es de resaltar que algunas de las cuestiones que no alcanzaron acuerdo (como el efecto vasodilatador o antitrombótico de las HDL) están bien demostradas como expresividad de los efectos antiaterogénicos de la molécula de HDL<sup>12,24</sup>. Por lo que respecta a los marcadores diagnósticos de dislipemia aterogénica, más de la mitad de los encuestados consideró que la determinación de la apolipoproteína B y/o el

colesterol no unido a HDL eran marcadores adecuados, pero la mediana y la media solo mostraron un acuerdo dudoso por la gran variedad de opiniones en las respuestas.

Como factor de riesgo aislado, el descenso de cHDL fue más reconocido que la hipertrigliceridemia aislada. A pesar de que la evidencia científica señala la asociación entre lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo cardiovascular, con una carga asociativa variable según los estudios epidemiológicos<sup>13-15</sup>, solo el 62,5% de los expertos consultados aceptaron la hipertrigliceridemia aislada como un factor de riesgo independiente, y un porcentaje menor consideró que la hipertrigliceridemia se acompaña de un notable incremento del riesgo cardiovascular.

Las estatinas solas no son capaces de eliminar el riesgo cardiovascular atribuible a la dislipemia aterogénica<sup>4</sup>, por lo que la estrategia terapéutica en esta situación debe incluir la disminución de los triglicéridos y el incremento del cHDL, además de controlar el cLDL, en prevención tanto primaria como secundaria. Sin embargo, en el presente análisis, aunque esta opinión parece ser clara en prevención secundaria, solo cerca del 60% de los expertos opinaron así cuando se trata de un paciente en prevención primaria, lo que deja este tema en un terreno aún insuficientemente consolidado, habida cuenta de que, en la misma línea, solo el 70% consideró que los objetivos para triglicéridos o HDL deberían ser los mismos en cualquier circunstancia.

Por lo tanto, nuestros resultados avalan un gran consenso en la mayoría de los aspectos de la dislipemia aterogénica sobre los que se han formulado cuestiones: epidemiología, riesgo vascular asociado, detección y diagnóstico, y manejo terapéutico; no obstante, quedan algunos aspectos (minoritarios) sobre los que no existe un acuerdo mayoritario entre los expertos: ciertos rasgos fisiopatológicos de la dislipemia aterogénica y las eventuales diferencias en su orientación terapéutica dependiendo de que nos encontremos ante pacientes en prevención primaria o secundaria.

## CONCLUSIONES

Consecuentemente, y a modo de principales conclusiones derivadas, cabe señalar que, en opinión de los expertos, es preciso realizar un esfuerzo adicional para el diagnóstico de dislipemia aterogénica por su riesgo asociado, ante todo y fundamentalmente en poblaciones de alto riesgo como pacientes en prevención secundaria, DM tipo 2 y síndrome metabólico, entre otras, en las que es un trastorno muy prevalente. Por lo tanto, en su caso se puede requerir un esfuerzo terapéutico adicional para controlarla, con una terapia combinada farmacológica si es necesario.

Pensamos que las aparentes discordancias entre las guías disponibles y la opinión que han expresado los expertos sobre la importancia del tratamiento están influidas por el hecho de que las guías están muy orientadas al factor de riesgo del cLDL («LDL-céntricas»), mientras que los participantes, que también aprecian las guías, tienen especial sensibilidad hacia otras formas de dislipemia.

En definitiva, el alto grado de consenso del panel de expertos sobre los diferentes aspectos de la dislipemia aterogénica permite considerar que la mayoría de los criterios, las evidencias y las recomendaciones clínicas formuladas están refrendados por una opinión profesional compartida por la generalidad de los expertos españoles. De este modo se vislumbra una garantía en la aplicación práctica de los conocimientos y una menor variabilidad en el manejo clínico de los pacientes con dislipemia aterogénica.

Sin embargo, los puntos en que los expertos han mostrado claro desacuerdo o incluso una situación ambivalente obligan a la formulación de planteamientos futuros. En concreto, esta situación invita a reflexionar sobre la pertinencia de una búsqueda exhaustiva



de las evidencias científicas sobre los aspectos en que no se ha detectado acuerdo entre la mayoría de los expertos. Por otra parte, sería recomendable inducir el desarrollo de estudios en nuestro medio que permitan despejar dudas y generalizar la opinión profesional sobre algunos aspectos del diagnóstico o el tratamiento, como la eficacia del tratamiento combinado estatina más fenofibrato en pacientes de alto riesgo con dislipemia aterogénica.

## AGRADECIMIENTOS

A los panelistas encuestados, por su participación como expertos en la encuesta Delphi (anexo). A Luzán 5 (Madrid), empresa encargada de implementar el proyecto, por la asistencia al

comité científico en las tareas de diseño del proyecto, análisis estadístico y obtención de resultados finales.

## FINANCIACIÓN

Abbott España ha dado soporte al comité científico para desarrollar las tareas de campo de la encuesta Delphi de este estudio, sin participar en el diseño y el análisis de datos ni en la redacción del presente artículo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## ANEXO. LISTADO ALFABÉTICO DE PANELISTAS PARTICIPANTES POR ESPECIALIDAD MÉDICA

Atención primaria	Artemio Álvarez Cosmea, César Asenjo Vázquez, Juan P. Benítez Ortiz, Mariano Blasco Valle, Carlos Brotons Cuixart, Serafín de Abajo Olea, Isabel Egocheaga Cabello, Rosaura Figueras Camós, Josep Franch Nadal, Francisco J. García-Norro Herreros, Luis García Ortiz, Olga García Vallejo, Javier García Soidán, Isidro López Rodríguez, Antonio Maiques Galán, Vicente Pascual Fuster, Adalberto Serrano Cumplido, Manuel Taboada Taboada, José Vicente Lozano
Cardiología	Vicente Bertomeu González, Jesús M. de la Hera Galarza, Alfonso del Río Ligorit, Jesús Egado de los Ríos, Antonio Esteban Luque, Antonio García Quintana, José S. Hevia Navas, Víctor López García-Aranda, Juan P. López Ramírez, Irene Marín Marín, Javier Mora Robles, Gerardo Moreno Terribas, Ignacio Plaza Pérez, César Romero Menor, Pedro J. Serrano Aísa, José L. Zamorano Gómez
Endocrinología	Jordi Anglada Barceló, Juan F. Ascaso Gimilio, Antonio Becerra Fernández, Diego Bellido Guerrero, Ignasi Conget Donlo, Fernando Escobar Jiménez, Luis F. Pallardo Sánchez, Concepción García Calzado, Luis Irigoyen Cucalon, Juan A. Paniagua González, Carlos Pesquera González, José T. Real Collado, Francisco J. Tébar Massó, José I. Vidal Pardo, Lluís Vila Ballester
Medicina interna	Fátima Almagro Múgica, Aurelio Baixauli Rubio, Jesús Egado de los Ríos, Jacinto Fernández Pardo, Juan C. Ferrando Vela, Jesús Galiana Gómez, Diego Godoy Rocati, Carlos Guijarro Herráiz, José L. Hernández Hernández, Carlos Lahoz Rallo, José López Miranda, Alipio Mangas Rojas, Lluís Masana Marín, Francisco Pérez Jiménez, Pedro Sáenz Aranzubia, Manuel Suárez Tembra, Alberto Zamora Cervantes

## BIBLIOGRAFÍA

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. 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). *Atherosclerosis*. 2012;223:1-68.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217:3-46.
- 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.
- Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala X. Riesgo vascular residual: recomendaciones de la Iniciativa Española para la Reducción del Riesgo Residual. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:165-71.
- Dalkey NC. The Delphi method: an experimental study of group opinion. Santa Monica: Rand Corporation; 1969.
- Dalkey NC, Brown B, Cochran S. The Delphi method, III: use of self ratings to improve group estimates. Santa Monica: Rand Corporation; 1969.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts *Arch Intern Med*. 2003;163:2716-24.
- Peiró S, Portella E; El grupo nominal en el entorno sanitario. *Quaderns de Salut Pública i Administració de Serveis de Salut 1*. Valencia: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut; 2003.
- Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess*. 2003;7:1-51.
- Goodman LA. Snowball sampling. *Ann Math Stat*. 1961;32:148-70.
- Holey EA, Feeley JL, Dixon J, Whittaker VJ. An exploration of the use of simple statistics to measure consensus and stability in Delphi studies. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:52.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
- Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:2-14.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-9.
- Freiber JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300:2142-52.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies *Circulation*. 1989;79:8-15.
- The Emerging Risk Factor Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al; Treating to New targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
- Cholesterol Treatment Trialists' CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Brown BG, Stukowsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug subclasses, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:631-6.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32:493-8.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
- Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Taber F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res*. 2009;Suppl 50:S195-200.