



REVISIÓN

Riesgo cardiovascular residual de origen lipídico. Componentes y aspectos fisiopatológicos

Antonio Hernández-Mijares^{a,*}, Juan F. Ascaso^b, Mariano Blasco^c, Ángel Brea^d,
Ángel Díaz^e, Teresa Mantilla^f, Juan Pedro-Botet^g, Xavier Pintó^h, Jesús Millánⁱ
y Grupo de trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis

^a Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana FISABIO, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Dr. Peset Valencia; Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario; Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

^c Área Sanitaria de Delicias, Atención Primaria, Zaragoza, España

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

^e Centro de Salud de Bembibre, Bembibre (León), España

^f Centro de Salud de Prosperidad, Atención Primaria, Madrid, España

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

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

ⁱ Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 12 de abril de 2018; aceptado el 19 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia
aterogénica;
Riesgo residual;
Colesterol no HDL;
Apolipoproteína B;
Estatinas;
Fenofibrato

Resumen Es indudable la relación del cLDL y el riesgo cardiovascular, así como de los beneficios del tratamiento con estatinas. Una vez conseguido el objetivo de cLDL, son notables las evidencias que demuestran la persistencia de un elevado riesgo cardiovascular, concepto denominado riesgo residual.

El riesgo residual de origen lipídico se fundamenta en la dislipidemia aterogénica, caracterizada por un aumento de triglicéridos y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, un descenso del cHDL y alteraciones cualitativas de las partículas LDL. Las medidas más utilizadas para identificar esta dislipidemia se basan en la determinación de colesterol total, triglicéridos, HDL, colesterol no HDL y colesterol remanente, además de las apolipoproteínas B100 y la lipoproteína(a) en determinados casos.

El tratamiento de la dislipidemia aterogénica se basa en la pérdida de peso y ejercicio físico. En cuanto al tratamiento farmacológico, no tenemos evidencia del beneficio cardiovascular con

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: hernandez_antmij@gva.es (A. Hernández-Mijares), jesus.millan@salud.madrid.org (J. Millán).

los fármacos dirigidos al descenso de triglicéridos y cHDL; el fenofibrato parece tener eficacia en situaciones de dislipidemia aterogénica.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Atherogenic
dyslipidemia;
Residual risk;
Non-HDL cholesterol;
Apolipoprotein B;
Statins;
Fenofibrate

Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects

Abstract There is no doubt about the relationship between LDL-c and cardiovascular risk, as well as about the benefits of statin treatment. Once the objective of LDL-c has been achieved, the evidences that demonstrate the persistence of a high cardiovascular risk, a concept called residual risk, are notable.

The residual risk of lipid origin is based on atherogenic dyslipidemia, characterized by an increase in triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins, a decrease in HDL-c and qualitative alterations in LDL particles. The most commonly used measures to identify this dyslipidemia are based on the determination of total cholesterol, triglycerides, HDL, non-HDL cholesterol and remaining cholesterol, as well as apolipoprotein B100 and lipoprotein (a) in certain cases.

The treatment of atherogenic dyslipidemia is based on weight loss and physical exercise. Regarding pharmacological treatment, we have no evidence of cardiovascular benefit with drugs aimed at lowering triglycerides and HDL-c, fenofibrate seems to be effective in situations of atherogenic dyslipidemia.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Actualmente se considera prioritario para la reducción del riesgo cardiovascular (RCV) el descenso del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Este criterio está basado en una amplia evidencia epidemiológica y en estudios prospectivos de intervención tanto en prevención primaria como secundaria que demuestran que una reducción del cLDL entre el 25 y el 40% se asocia a un descenso del RCV del 9 al 38%, en función del nivel inicial de ese riesgo¹⁻¹¹. Varios metaanálisis basados en estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado una relación lineal continua entre las concentraciones de cLDL y el riesgo de enfermedad vascular arteriosclerótica. En *The Emerging Risk Factors Collaboration*, con los datos de 302.430 personas, sin enfermedad cardiovascular (ECV) en el momento de la inclusión, procedentes de 68 estudios prospectivos, se comprobó que la concentración plasmática de cLDL se asoció de forma lineal al aumento de riesgo de infarto de miocardio o muerte de causa cardiovascular¹². De forma similar, en el *Prospective Studies Collaboration*, en un metaanálisis de 892.337 personas sin ECV en la incorporación al estudio, procedentes de 61 estudios prospectivos de cohortes, se confirmó una fuerte asociación lineal entre la colesterolemia y el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica¹³.

El colesterol LDL como parte fundamental del riesgo cardiovascular

El tratamiento con estatinas ha demostrado una clara eficacia en la prevención tanto primaria como secundaria de la ECV, al ser los fármacos de elección para la reducción del

cLDL. En el *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*, en un metaanálisis de 26 estudios de intervención con estatinas con casi 170.000 individuos, el tratamiento con estatinas se asoció con una reducción lineal de episodios cardiovasculares¹⁴. En este metaanálisis, la reducción absoluta de cLDL fue directamente proporcional a la reducción de los principales episodios vasculares, con mayor beneficio cuanto más acentuada era la reducción de cLDL. Por cada reducción de cLDL de 1 mmol/L (39 mg/dl) se redujo el riesgo de episodios vasculares en un 20% aproximadamente, de manera independiente a la concentración inicial de colesterol, lo que implica que una reducción adicional de 2-3 mmol/L disminuiría el riesgo en aproximadamente 40-50%. Estos hallazgos pusieron de manifiesto que el objetivo principal para los pacientes con alto RCV debe ser lograr la mayor reducción posible del cLDL sin aumentar el riesgo de miopatía, con independencia de las cifras objetivo propuestas en ese momento. Los datos de este metaanálisis fueron confirmados por el estudio SEARCH, que comparaba la utilización de 80 mg/día vs. 20 mg/día de simvastatina en más de 12.000 pacientes en prevención secundaria seguidos durante 7 años: se corroboró que las mayores reducciones de LDL se asociaban a mayor descenso del RCV¹⁵.

El descenso del cLDL en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es de especial importancia para reducir su elevado RCV. En el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)* realizado en 2.838 pacientes diabéticos sin historia cardiovascular previa, se redujo el cLDL un 40% y la incidencia de episodios cardiovasculares un 37%, en un seguimiento de hasta 9 años¹⁶. El estudio CTT confirmó el beneficio de la disminución del cLDL con estatinas en pacientes diabéticos, con un descenso del 21% de los episodios cardiovasculares por cada mmol/L de reducción del

Tabla 1 Diferentes estudios confirman que en los pacientes con DM2 permanece un elevado riesgo cardiovascular residual tras el tratamiento con estatinas

Estudio	% eventos en no diabéticos		% eventos en diabéticos	
	Estatina	Placebo	Estatina	Placebo
HPS ²⁰	19,8	25,7	33,4	37,8
CARE ³	19,4	24,6	28,7	36,8
LIPID ²	11,7	15,2	19,2	22,8
PROSPER ¹⁰	13,1	16,0	23,1	18,4
ASCOT-LLA ⁷	4,9	8,7	9,6	11,4
TNY ^{19,a}	7,8	9,7	13,8	17,9

En todos los estudios se evaluó muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fatal.

^a 80 mg vs. 10 mg de atorvastatina.

cLDL¹⁷. Un subgrupo de casi 5.000 pacientes diabéticos del estudio IMPROVE-IT confirmó que la asociación de simvastatina y ezetimiba, además de conseguir mayor descenso del cLDL (0,4 mmol/L), reducía en un 14% los episodios cardiovasculares¹⁸. Sin embargo, cabe destacar que, a pesar de los beneficios cardiovasculares de utilizar dosis máximas de estatinas¹⁹, en los pacientes con DM2 el RCV permanece elevado (tabla 1) y su expectativa de vida es más reducida^{11,20}.

En un reciente metaanálisis diseñado para evaluar la prevención de episodios vasculares graves con diferentes tratamientos hipolipemiantes, realizado sobre 19 ensayos clínicos y 152.507 pacientes en prevención secundaria y con un seguimiento medio de 4 años²¹, se comprobó que la reducción del riesgo relativo era más importante cuanto mayor era la concentración de cLDL inicial o mayor era su reducción respecto a ella. De hecho, cada mmol/L de reducción de cLDL daba lugar a una reducción del riesgo relativo del 19% de los episodios cardiovasculares graves. Las 3 conclusiones más importantes de este metaanálisis son las siguientes: el tratamiento más intensivo mostró una reducción significativa de muerte (cardiovascular y de cualquier causa), la reducción de episodios cardiovasculares es proporcional a la reducción del cLDL y la intensificación del tratamiento con fármacos no estatinas se asocia con reducciones significativas de morbilidad en población de muy alto riesgo.

El nuevo tratamiento hipolipemiente basado en los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (iPCSK9), usados tanto en monoterapia como asociados a estatinas, reducen la concentración de cLDL en un 45-60% aproximadamente. El estudio FOURIER abarcó a 27.564 pacientes con ECV y niveles de cLDL > 70 mg/dl que seguían terapia con estatinas y que fueron aleatorizados a evolocumab o placebo, durante 48 semanas²². La rama del fármaco en estudio redujo el cLDL en un 59%, con una diferencia absoluta de 53,4 mg/dl respecto al grupo placebo. Tras una media de 2,2 años de seguimiento, redujo el objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, revascularización u hospitalización por angina inestable) en un 15% y se redujo el riesgo en un 11% por cada 38,6 mg/dl de descenso del cLDL. El estudio ODISEY OUTCOMES²³ incluyó a 18.924 pacientes de 57 países que presentaron un infarto de miocardio o angina inestable en los 12 meses previos.

Los pacientes se seleccionaron por uno de los siguientes criterios: cLDL \geq 70 mg/dl, colesterol no HDL \geq 100 mg/dl o apolipoproteína (Apo) B \geq 80 mg/dl. Después del tratamiento intensivo durante 2-16 semanas con estatinas, fueron aleatorizados para recibir alirocumab o placebo. Después de un seguimiento de entre 2 y 5 años (media de 2,8 años), los resultados recientemente publicados²⁴ demostraron que los niveles de cLDL fueron de 53,3 mg/dl en el grupo alirocumab comparados con 101,4 mg/dl en el grupo placebo (reducción absoluta del 54,7%). El *endpoint* primario de eventos cardiovasculares mayores fue significativamente menor en el grupo alirocumab que en el grupo placebo (9,5 vs. 11,1%). Concretamente con el fármaco en estudio, el infarto de miocardio no fatal se redujo en un 14%, el accidente vascular cerebral en un 27% y la angina inestable en un 39%. En el análisis *post hoc* por nivel de cLDL al inicio del estudio, los pacientes con un cLDL \geq 100 mg/dl experimentaron mayores reducciones en todos los criterios de valoración.

Desconocemos en gran medida el efecto de los iPCSK9 sobre el resto de las fracciones lipídicas con potencial aterogénico que podrían influir en el RCV; sin embargo, disponemos de un reciente metaanálisis con los datos agrupados de 10 estudios en fase 3 pertenecientes al ODISEY. En él se analizó el efecto de alirocumab en pacientes con síndrome metabólico: el descenso de Apo B en estos pacientes fue del 35 al 55% y el del colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-no-HDL) del 38 al 54%, porcentajes similares a los presentados en los pacientes sin síndrome metabólico²⁵. En otro metaanálisis reciente con evolocumab²⁶ en pacientes con DM2, el descenso del c-no-HDL fue del 55% vs. ezetimiba y del 34% vs. placebo. En el estudio ODISEY LONG TERM²⁷ el descenso del c-no-HDL fue del 51,6 vs. el 0,7% del placebo y la Apo B descendió en un 52,8% vs. 1,2% con el placebo. Por otra parte, está el estudio ODISEY DM-DYSLIPIDEMIA realizado en pacientes con DM2 y dislipidemia (c-no-HDL \geq 100 mg/dl y triglicéridos [TG] \geq 100 mg/dl), que fueron aleatorizados para recibir alirocumab o, además del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina, otros hipolipemiantes según uso habitual (fenofibrato, ezetimibe, omega-3, ácido nicotínico o solo dieta). En este estudio, alirocumab redujo el cLDL (43%), Apo B (32,3%) y el número de partículas LDL (37,8%) vs. el tratamiento usual elegido ($p < 0,0001$)²⁸. Según estos datos, podemos concluir que los iPCSK9 tienen una clara y

significativa acción sobre el conjunto de las lipoproteínas aterogénicas.

Riesgo residual no dependiente de colesterol LDL

Con los datos referidos, queda absolutamente clarificada la influencia del cLDL en el RCV y que, cuanto más intenso sea el descenso de esta lipoproteína, mayor será el descenso del RCV. No obstante, a pesar de obtener cifras de cLDL en el rango de los objetivos marcados por diferentes sociedades científicas e incluso de conseguir las cifras más bajas posibles tanto con estatinas como con fármacos no estatinas, persiste un elevado, inaceptable y comprobado RCV y, de hecho, persiste un elevado porcentaje de episodios cardiovasculares, especialmente en pacientes en prevención secundaria. Este RCV, persistente a pesar del tratamiento, es debido en gran medida a otros factores lipídicos diferentes del cLDL pero con potencial acción aterogénica²⁹, por lo que es denominado RCV residual de origen lipídico.

Este riesgo residual de origen lipídico refleja aspectos relacionados con las lipoproteínas ricas en TG (LRTG) que comprende sobre todo a las de muy baja densidad (VLDL). La hidrólisis enzimática de las VLDL da lugar a la formación de partículas más pequeñas y más densas, enriquecidas en colesterol. Estudios experimentales indican que estas lipoproteínas podrían contribuir al desarrollo de la ECV^{30,31}, concepto que es asumido por diferentes consensos y sociedades científicas^{32,33}.

Por otra parte, algunos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la importancia del riesgo residual de origen lipídico en el RCV total. En el *Residual Risk Lipids and Standard Therapies* (REALIST), se ha comprobado que los TG y el cHDL están estrechamente relacionados con el riesgo residual en pacientes con síndrome coronario agudo y con cLDL entre 70 y 130 mg/dl; además, las concentraciones más elevadas de TG asociadas a las más bajas de cHDL multiplican por 10 el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria. En el *Prospective Cardiovascular Münster*, el RCV para un infarto agudo de miocardio se multiplicó por 5 en pacientes con cifras de cLDL en el rango establecido, pero con aumento de TG o descenso del cHDL³⁴.

A la vista de estos resultados, es importante la identificación de otros factores lipídicos diferentes al cLDL asociados al riesgo residual de origen lipídico, no solo para su corrección sino también para su identificación en los enfermos con un elevado RCV, que frecuentemente presentan estas alteraciones lipídicas, como ocurre por ejemplo en las situaciones de resistencia a la insulina tales como la DM2, obesidad o síndrome metabólico.

La acumulación de pruebas ha respaldado la importancia de la aterogenicidad de las LRTG y sus remanentes, a menudo en combinación con baja concentración de cHDL, incluso son considerados actualmente como objetivos terapéuticos secundarios en los pacientes de alto/muy alto RCV. La Iniciativa de Reducción de Riesgo Residual (R3i) ha destacado la importancia de esta dislipidemia como contribuyente al RCV residual relacionado con los lípidos³⁵. De hecho, un análisis *post hoc* de ensayos con fibratos mostró que las personas con este perfil dislipidémico tuvieron una reducción relativa del 35% en el riesgo de episodios

Tabla 2 Dislipidemia aterogénica

TG	>150
cHDL	<40 en H y <45 en M
cLDL	>100
C-no-HDL	>130
CT/cHDL	>5 en H y >4,5 en M
LDL pequeñas y densas	TG/cHDL >2

En mg/dl.

Fuente: Ascaso et al.78.

cardiovasculares, frente al 6% en aquellos individuos sin esta dislipidemia³⁶.

De la asociación del aumento de las LRTG, descenso de cHDL y el incremento de partículas de LDL pequeñas y densas, nace el concepto de la dislipidemia aterogénica (DA), responsable en gran medida del riesgo residual de origen lipídico (tabla 2). Si la prevalencia del síndrome metabólico es aproximadamente del 22 al 39% de la población adulta y los componentes lipídicos de dicho síndrome coinciden con los de DA, podríamos estimar la gran prevalencia de este trastorno lipídico en la población general. Analizaremos a continuación los componentes de la DA y las medidas necesarias para su diagnóstico.

Triglicéridos

Actualmente existe suficiente evidencia científica para considerar a la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo independiente para la ECV³⁷. Un metaanálisis que analizó la asociación entre TG y ECV en población general, basado en estudios prospectivos con un total de 65.863 hombres y 11.089 mujeres, evidenció que la elevación de 89 mg/dl en la concentración de TG estaba asociada con un incremento del RCV del 12% en los varones y del 37% en las mujeres, después de ajustar por colesterol total, cLDL, cHDL, índice de masa corporal, presión arterial y diabetes³⁸.

La elevación de los TG se asocia de forma independiente a la DM2, al síndrome metabólico, a la obesidad y a la enfermedad renal crónica³⁹; además, este incremento se ve influido por la dieta, algunos fármacos, factores genéticos y, muy especialmente, por el estilo de vida. Se estima que hasta una cuarta parte de la población adulta en EE. UU. presenta hipertrigliceridemia, definida esta como TG > 150 mg/dl⁴⁰. La hipertrigliceridemia grave, definida por la *National Lipid Association guidelines* como TG > 500 mg/dl, es un claro factor de riesgo para la pancreatitis aguda⁴¹; sin embargo, se ha demostrado que los TG moderadamente elevados se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de ECV, incluso en pacientes tratados de forma eficaz con estatinas para reducir el cLDL^{42,43}.

El estudio *Emerging Risk Factors Collaboration*, en población general sin ECV previa, puso de manifiesto una asociación de la trigliceridemia con distintos episodios cardiovasculares, aunque dicha asociación desaparecía cuando se ajustaba por cHDL y c-no-HDL⁴⁴. En el *Copenhagen General Population Study*, se observó también una potente asociación entre los TG posprandiales y el RCV⁴⁵. En el seguimiento del estudio *Bezafibrate Infarction Prevention* se analizaron los datos de mortalidad tras un periodo de

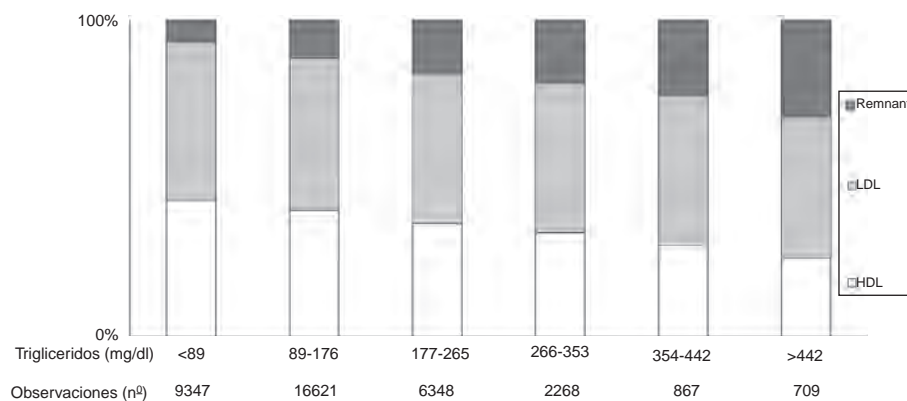


Figura 1 Colesterol en lipoproteínas en función del aumento de los niveles de triglicéridos en la población general. Basado en el estudio de población general de Copenhague. El 9% de los hombres y el 6% de las mujeres tomaban estatinas. A medida que se incrementan los triglicéridos se incrementan las lipoproteínas remanentes (VLDL, IDL y remanente), mientras que las LDL no presentan modificaciones y las HDL tendían a disminuir. En estas condiciones, el colesterol remanente representa el colesterol total transportado en restos de IDL, VLDL y quilomicrones. Fuente: Modificado de Chapman et al.³².

más de 20 años de seguimiento y en más de 15.000 pacientes en prevención secundaria, y se comprobó que el riesgo de mortalidad a 22 años se incrementó en un 68% en pacientes con hipertrigliceridemia en comparación con los pacientes con TG bajos o normales ($p < 0,001$). Por tanto, los TG elevados en pacientes con ECV están asociados con un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo, que es independiente del cHDL. La hipertrigliceridemia grave (TG > 500 mg/dl) identifica una población con un riesgo de mortalidad especialmente aumentado⁴⁶.

En el estudio PROVE-IT TIMI, realizado en pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento con estatinas y cLDL en objetivo (<70 mg/dl), una concentración de TG > 150 mg/dl se asociaba de forma independiente con una menor tasa de recurrencias⁴⁰. El análisis agrupado de los estudios IDEAL y TNT demostró, asimismo, que, en pacientes en prevención secundaria tratados con estatinas, el descenso de TG se acompañaba de una reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares, aunque esta asociación se atenuaba al ajustar por cHDL⁴⁷.

Es conocido que los niveles de TG plasmáticos se corresponden con los niveles de LRTG y sus remanentes (fig. 1)³². Sin embargo, la hipertrigliceridemia también suele ir acompañada de otras alteraciones lipoproteicas, como el aumento de las VLDL y la Apo c-III, predominio de partículas LDL pequeñas y densas y niveles reducidos de cHDL, todas ellas en estrecha relación con un mayor riesgo de ECV⁴⁸.

El hecho de que los resultados de los estudios con fármacos reductores de TG hayan producido resultados cardiovasculares inconsistentes⁴⁹ explica que aún exista cierta incertidumbre con respecto al papel causal directo de las LRTG en la progresión del proceso arteriosclerótico y la ECV.

Lipoproteínas ricas en triglicéridos

Los TG son transportados en el plasma por las VLDL, quilomicrones y los restos de estos originados durante su metabolismo (remanentes). Las LRTG son las partículas de lipoproteínas más grandes y se caracterizan por las Apo que contienen, como la Apo B100, que se asocia con VLDL e IDL

(fig. 2) y la Apo B48 que se asocia con los quilomicrones y sus remanentes.

Las LRTG son muy heterogéneas por su diferente tamaño, densidad y composición. Están compuestas por un núcleo neutro de TG y ésteres de colesterol y una monocapa superficial que comprende fosfolípidos, colesterol libre y las Apo que participan en la regulación del transporte y su metabolismo⁵⁰.

Se ha propuesto que es principalmente el contenido de colesterol de las LRTG el que contribuye de forma directa a la progresión de la aterosclerosis, en lugar de los propios TG⁵¹. Al igual que las LDL, las LRTG empobrecidas en TG y enriquecidas en colesterol pueden penetrar la íntima arterial y ser atrapadas en el espacio subendotelial, donde son fagocitadas por los macrófagos, lo que contribuye a la formación de células espumosas y a la formación y progresión de la placa de ateroma. Se acepta que las LRTG son igual o incluso más aterogénicas que las LDL ya que, a diferencia de estas, las partículas remanentes de LRTG pueden ser absorbidas directamente por los macrófagos sin modificación oxidativa; además, por su mayor tamaño, transportan más colesterol por partícula que las LDL⁵². También se ha demostrado que los remanentes de LRTG promueven la disfunción endotelial, lo que potencia la aterogénesis⁵³.

La hidrólisis de las LRTG mediada por la lipoproteinlipasa da como resultado una alta concentración de ácidos grasos libres en el endotelio o incluso dentro de la íntima arterial. Estos productos lipolíticos, junto con las propias LRTG, activan varias vías de señalización proinflamatorias, procoagulantes y proapoptóticas, que desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la aterosclerosis. Conocemos que los ácidos grasos libres oxidados aumentan la expresión de interleucinas inflamatorias y citocinas, que conducen a la inflamación endotelial⁵⁴, mientras que los remanentes de las LRTG facilitan la expresión endotelial de las moléculas de adhesión⁵⁵, que son proaterogénicas, al facilitar la migración transendotelial de leucocitos, además de la activación de monocitos y neutrófilos⁵⁶.

Por otra parte, las LRTG remanentes aumentan la producción de las especies reactivas de oxígeno con el consiguiente incremento de la permeabilidad endotelial, promueven

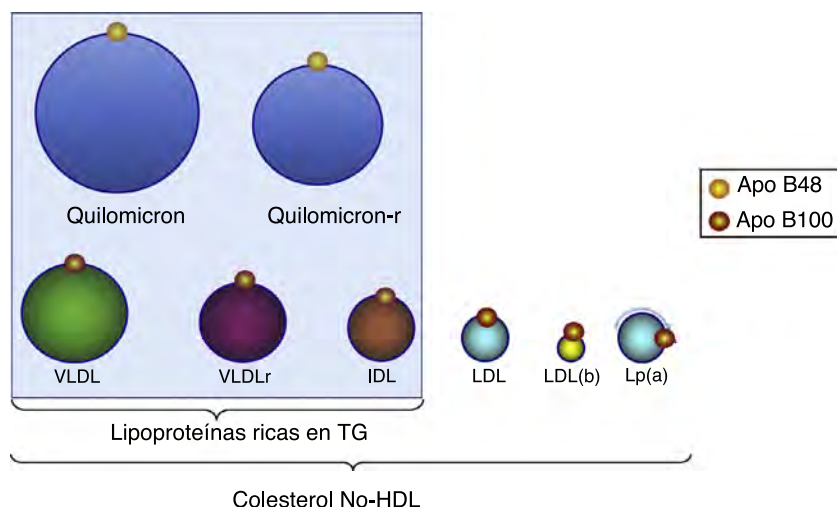


Figura 2 Distribución de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y partículas que abarca el c-no-HDL. Todas estas lipoproteínas contienen una molécula de Apo B100, por lo que la medida de esta apoproteína indica el número de partículas con potencial aterogénico. LDL(b): LDL pequeña y densa; quilomicron-r: quilomicron residual o *remnant*; VLDLr: VLDL residual o r.

la adhesión de leucocitos e incrementan la secreción de citocinas proapoptóticas, factor de necrosis tumoral α e interleucina 1β , lo que conduce a la lesión vascular y al desarrollo del proceso arteriosclerótico⁵⁷.

Las LRTG y sus partículas remanentes aumentan la agregación plaquetaria y amplifican la cascada de la coagulación a través del complejo protrombinasa y el incremento de la expresión del inhibidor-1 del activador del plasminógeno, además de favorecer la expresión endotelial del factor tisular^{58,59}. Finalmente, existen pruebas de que las LRTG remanentes suprimen los efectos ateroprotectores y antiinflamatorios de HDL⁶⁰ y se ha demostrado que se correlacionan significativamente con el deterioro de la vasodilatación coronaria⁶¹. Los estudios de aleatorización mendeliana en los que se han utilizado los genes implicados en las vías del metabolismo de las LRTG (Apo A5, Apo C3) han demostrado que estas lipoproteínas son causales de ECV.

Colesterol remanente

El colesterol residual o remanente corresponde al colesterol contenido en las LRTG, es decir, en las VLDL, en las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y en los quilomicrones remanentes. Puede ser calculado de forma simple sustrayendo al colesterol total el cLDL y el cHDL. La diferencia con el c-no-HDL es que este contiene colesterol residual más cLDL. La importancia del colesterol remanente radica en identificarlo en sujetos con cLDL normal o bajo, ya que en estos casos se pueden presentar valores elevados que no se identificarían con la sola valoración del c-no-HDL. Actualmente se considera al colesterol remanente un importante factor de RCV^{51,62}.

Existen datos que demuestran la asociación entre altas concentraciones de colesterol remanente y el riesgo elevado de cardiopatía isquémica⁶³, infarto de miocardio⁶⁴ y mortalidad por todas las causas⁶⁵. En el recientemente publicado *The Copenhagen General Population Study* realizado sobre un total de 106.216 pacientes seguidos durante 11 años, estos fueron distribuidos por cuartiles de

colesterol remanente y en función de que presentaran bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad. La conclusión de este estudio es que el colesterol remanente y el índice de masa corporal se correlacionaron positivamente y que es un factor de riesgo para el infarto de miocardio independiente del parámetro antropométrico⁶⁶. En un resultado preliminar del mismo estudio, realizado sobre 90.000 sujetos en población general, se comprobó que el incremento progresivo del colesterol remanente y el cLDL se asociaron con el incremento del riesgo de cardiopatía isquémica e infarto de miocardio; sin embargo, aunque las concentraciones crecientes de colesterol remanente se asociaron a una mayor mortalidad por todas las causas, no ocurrió lo mismo con el cLDL. Incluso después de reducir el cLDL a las concentraciones recomendadas, todavía existía un riesgo sustancial de ECV, por lo que concluyen los autores la necesidad, para los futuros estudios de intervención, de reducir tanto el cLDL como el remanente⁶⁷.

Colesterol no HDL

El c-no-HDL equivale a la suma del colesterol de las LDL, de la lipoproteína(a) (Lp[a]), de las VLDL y de las IDL. Su cálculo se basa simplemente en sustraer al colesterol total el cHDL. En la actualidad se considera un marcador fiable de RCV, al englobar todas las lipoproteínas aterogénicas que contienen colesterol y Apo B; por otra parte, es fácil de calcular y no tiene interferencias con el resto de las determinaciones lipídicas. Es una medida de gran utilidad en situaciones clínicas relacionadas con la resistencia a la insulina, tan frecuentes como la DM2, el síndrome metabólico o la obesidad visceral, en las que la DA es un trastorno característico, por lo que puede considerarse un importante marcador del riesgo residual de origen lipídico. En estos pacientes se ha recomendado que el objetivo terapéutico más preciso sea el c-no-HDL, o bien la Apo B, puesto que ambos parámetros se correlacionan mejor con el RCV que el cLDL⁶⁸, incluso existen evidencias de que el c-no-HDL es superior al cLDL en la evaluación del RCV⁶⁹.

La situación descrita confirma que, aunque el cLDL pueda permanecer más o menos estable, a medida que aumentan las lipoproteínas aterogénicas restantes (lipoproteínas que contienen Apo B) y disminuye el cHDL, el riesgo se incrementa, lo que representa todo el colesterol aterogénico y no solo al cLDL. Si en esta situación se empleara solo el cLDL, estaríamos infraestimando el riesgo porque no reflejaría el auténtico aumento de lipoproteínas aterogénicas⁷⁰. En un reciente estudio realizado en pacientes con DM2 y con cifras de cLDL < 100 mg/dl, se ha comprobado que la relación Apo B/Apo A-I elevada (>0,57) se asocia de forma independiente al riesgo de arteriosclerosis carotídea⁷¹.

En las últimas guías clínicas para de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinólogos, se explicita el aumento del c-no-HDL como factor mayor de riesgo con igual importancia que el cLDL o el colesterol total y equivalente a la hipertensión arterial, DM2, enfermedad renal crónica, tabaquismo o antecedentes familiares de ECV. Esta misma guía establece 5 categorías de riesgo (bajo, moderado, alto, muy alto y extremo) y fija objetivos terapéuticos para el c-no-HDL para cada una de las categorías de riesgo mencionadas⁷². También se recomienda el cálculo del c-no-HDL para la estratificación del riesgo en individuos con TG moderadamente elevados (>200 mg/dl), diabetes y en prevención secundaria. Además, en sujetos con sospecha de resistencia a la insulina (síndrome metabólico) el c-no-HDL debe ser evaluado para considerar la carga de lipoproteínas aterogénicas.

Un metaanálisis de 8 estudios con 62.154 pacientes tratados con estatinas demostró que el c-no-HDL tenía una mejor correlación con el RCV que el propio cLDL y la Apo B; incluso, los sujetos que alcanzaban solo los objetivos terapéuticos de cLDL mostraban un incremento de riesgo del 32% (IC 95%: 1,17-1,50) en comparación con aquellos que conseguían ambos objetivos⁷¹. En otro reciente metaanálisis realizado con 9 estudios prospectivos en población general, que abarcaban a 448.732 individuos, se demostró que los pacientes con mayor nivel de c-no-HDL al inicio del estudio presentaron un mayor riesgo de ECV (RR 1,79; IC 95%: 1,68-1,91) comparados con los que presentaron el nivel más bajo⁷³.

Número de partículas LDL

Las subfracciones de las partículas LDL pueden ser determinadas por diferentes métodos: gradiente de densidad por ultracentrifugación, electroforesis, cromatografía, aunque la utilización de la espectroscopia por resonancia nuclear magnética es actualmente el método más eficiente, ya que proporciona una cuantificación rápida del tamaño y concentración de las partículas de LDL y varias subclases de lipoproteínas, incluidas VLDL, IDL, LDL y HDL, por lo que es una potencial e importante ayuda para evaluar rigurosamente el RCV en la clínica práctica.

Grandes estudios prospectivos (EPIC-Norfolk, Framingham Offspring, MESA, Women's Health Studies) han demostrado que la cuantificación de partículas LDL tiene mayor valor predictivo de RCV que el propio valor de cLDL. Este concepto es importante, ya que muchos pacientes con DA (DM2, síndrome metabólico) tienen incremento del número de partículas LDL sin presentar incremento del cLDL. En esta

situación, los pacientes a menudo tienen concentraciones más altas de lipoproteínas ricas en TG, lo que puede explicar el mayor riesgo de ECV. También el número de partículas LDL puede considerarse un marcador de ECV subclínica, al asociarse al espesor íntima-media y al calcio arterial en mayor medida que el cLDL⁷⁴.

La presencia de subclases de LDL depende de la disponibilidad hepática de los TG: si es baja, el hígado segrega principalmente VLDL1 (rica en TG) e IDL. Las VLDL1 son modificadas por la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática para producir LDL-III, que por medio de la propia lipasa hepática y la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC) acaba formando LDL pequeñas y densas. A partir de las IDL, a través de la lipoproteinlipasa se formarán LDL-I. Por el contrario, cuando la disponibilidad de TG es elevada, se produce un patrón distinto de secreción: se producen VLDL1 grandes y VLDL2, después de la acción de la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática, las primeras se transforman en LDL-IV y las segundas en IDL1 y en LDL-II, por ambas vías y por medio de la lipasa hepática y la PTEC se producen LDL pequeñas y densas⁷⁵. En resumen, podríamos afirmar que el aumento de las LRTG produce un incremento del intercambio de estos con ésteres de colesterol provenientes de las diferentes partículas LDL mediante la acción de la PTEC y, por medio de esta acción enzimática, se incrementa la formación de partículas LDL más pequeñas y densas⁷⁶.

Las partículas de LDL pequeñas y densas tienen una menor afinidad por el receptor LDL, lo que retrasa su aclaramiento de la circulación. Esta mayor permanencia en plasma, junto con su menor tamaño, facilita la penetración en la íntima arterial y su retención en el espacio subendotelial por su mayor afinidad con los proteoglicanos. Además, estas partículas son más susceptibles a la oxidación, que es determinante en el proceso de aterogénesis. Este patrón de partículas LDL está claramente incrementado en la DM2 y está relacionado de forma estrecha con la concentración de LRTG, ya que se observa hasta en un 90% de los pacientes con TG > 150 mg/dl.

En la mayoría de las ocasiones, la concentración de cLDL y el número de las partículas de LDL están estrechamente relacionados, por lo que el cLDL plasmático es un buen sustituto para la concentración de partículas LDL. Sin embargo, en ciertas condiciones (síndrome metabólico, DM2 e hipertrigliceridemia), la concentración de cLDL y el número de partículas LDL puede ser discordante, debido al predominio de las partículas LDL pequeñas y densas y, por lo tanto, el cLDL plasmático puede no reflejar la concentración de partículas de LDL. Bajo estas condiciones, la medición directa del número de partículas LDL o la concentración de Apo B (reconociendo que cada partícula de LDL contiene una sola molécula de Apo B) puede reflejar con mayor efecto causal que el propio LDL para la ECV arteriosclerótica⁷⁷.

La cantidad de estas partículas puede ser estimada de forma indirecta mediante el cociente TG/cHDL, que si es superior a 2 indica su incremento y el rango para ser considerado en la DA⁷⁸.

Actualmente está aceptado que todas las partículas LDL deben ser consideradas aterogénicas⁷⁹, hecho evidenciado por los pacientes con hipercolesterolemia familiar, que muestran un predominio de partículas de LDL grandes y una ateroesclerosis prematura⁸⁰. Por otra parte, una revisión de 24 estudios que informaron de las relaciones entre las

subfracciones LDL y eventos cardiovasculares llegó a la conclusión de que el mayor número de partículas LDL, más que el tamaño de estas partículas, se asoció a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares⁸¹.

HDL

Las HDL son las encargadas del transporte reverso del colesterol, es decir, desde los tejidos periféricos hasta el hígado, uno de los principales mecanismos antiaterogénicos.

Las partículas de HDL son plurimoleculares, compuestas predominantemente de lípidos polares, además de proteínas (enzimas) y pequeñas cantidades de lípidos no polares, de las que existen en múltiples isoformas. Como consecuencia de su composición, son altamente heterogéneas en sus propiedades estructurales, químicas y biológicas. Existen 2 tipos: HDL2, las menos densas con más contenido lipídico, y HDL3, más densas y ricas en proteínas. HDL2 y HDL3 se pueden fraccionar en distintas subclases con diferentes movilidades electroforéticas. Existen 2 subclases de HDL2 y 3 de HDL3.

El incremento de LRTG también da lugar a que por medio de la PTEC se transfieran TG a las HDL. El enriquecimiento de las HDL en TG las hace más susceptibles a la acción de la lipasa hepática, enzima que actúa sobre las partículas de HDL2 (mayor tamaño, menor densidad y contenido variable de colesterol) y las transforma en partículas más pequeñas de HDL3 (pequeñas, densas, con escaso contenido en lípidos), que son rápidamente aclaradas del plasma y se eliminan por vía renal. Se ha comprobado que los niveles de TG modulan la concentración de subclases de HDL, ya que el aumento de TG se acompaña de HDL de menor tamaño, especialmente debido al descenso de la subclase HDL2 e incremento de la HDL3. Estos cambios en las HDL van asociados al descenso de su contenido en colesterol libre y al aumento de TG. El resultado de este proceso es un descenso neto de las HDL y un incremento de las partículas LDL pequeñas y densas. Esta dislipidemia se suele acompañar de un incremento del c-no-HDL y, en consecuencia, de un aumento de Apo B, ya que todas las partículas no HDL llevan esta Apo. Las concentraciones elevadas de TG y el descenso del cHDL se acompañan de un elevado RCV, incluso en pacientes con el cLDL en concentraciones deseables⁸².

Las HDL, además de facilitar el transporte reverso de colesterol, también protegen directamente la pared vascular por otros mecanismos: disminuyen la adhesividad celular al endotelio con la consiguiente disminución de la migración endotelial de los monocitos, facilitan la producción de prostaciclina (vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria), interfieren la fibrinólisis y disminuyen los mediadores celulares y humorales de la inflamación arterial⁸³.

En este sentido, el estudio *Emerging Risk Factors Collaboration* ya mencionado señalaba al cHDL como un factor de riesgo predictor independiente de episodios coronarios y cerebrovasculares, incluso cuando se ajustaba por el resto de los factores lipídicos y no lipídicos de riesgo. El estudio SPARCL, en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa, mostró un mayor descenso en el riesgo de recurrencia de ictus cuando los niveles de cHDL eran más altos, indepen-

dientemente de las cifras de cLDL⁸⁴. Los metaanálisis del CTT tanto en prevención primaria como secundaria, y en pacientes tratados con estatinas, señalan de forma inequívoca que, al margen e independientemente de las cifras de cLDL, el RCV es inferior con cifras más elevadas de cHDL, aun en los casos de cLDL más bajo^{85,86}. Otro estudio en pacientes con cardiopatía isquémica estable y con estatina de alta intensidad (TNT) también señaló el poder predictor de las concentraciones bajas de cHDL, aun con cLDL bien controlado (<70 mg/dl)⁸². En pacientes con síndrome coronario agudo y tratados con estatinas (estudio MIRACL) se ha constatado que el cHDL, y no así el cLDL, era un predictor independiente del pronóstico a corto plazo¹⁴. Por último, un metaanálisis de 20 estudios que abarcaba un total de 70.939 pacientes con estatinas y 66.068 con placebo ha demostrado que las estatinas no alteraron la relación entre el nivel de cHDL y el RCV, por lo que los niveles bajos de cHDL permanecen significativa e independientemente asociados con un mayor riesgo a pesar de la terapia con estatinas⁸⁷. Los pacientes tratados con estatinas tenían el mismo grado de riesgo asociado con menores niveles de cHDL que los sujetos control (incluso después del ajuste por los niveles de cLDL en tratamiento, edad, hipertensión, diabetes y consumo de tabaco)⁶⁸. Estos hallazgos resaltan el RCV asociado con niveles bajos de cHDL, incluso en pacientes tratados con estatinas.

Lipoproteína(a)

Esta lipoproteína se considera como un marcador adicional e independiente de RCV^{88,89}. La Lp(a) tiene similitudes con la LDL, contiene también Apo B100 y, además, una Apo específica, la Apo (a), que es estructuralmente homóloga al plasminógeno. La concentración plasmática de Lp(a) está genéticamente determinada. La determinación sistemática del nivel plasmático de Lp(a) no está recomendada para la detección de riesgo en la población general; sin embargo, la medición de Lp(a) se debe considerar en personas con alto riesgo de ECV o un historial familiar de episodios cardiovasculares prematuros. El riesgo se considera significativo cuando la concentración de Lp(a) está por encima del percentil 80 (50 mg/dl)⁹⁰. Asimismo, se ha demostrado que Lp(a) proporciona una reclasificación correcta en la evaluación de riesgos^{88,91} y debe considerarse en pacientes en el límite entre riesgo alto y moderado.

Enfoque terapéutico del riesgo cardiovascular residual

Un enfoque terapéutico adecuado sobre la DA debe tener un efecto positivo sobre el riesgo residual de origen lipídico, que persiste después de un empleo eficaz de las estatinas con objeto de disminuir los niveles de cLDL. Por consiguiente, la identificación de los factores lipídicos asociados al riesgo residual puede ser particularmente importante, no solo para su tratamiento sino también de cara a su detección en los pacientes con diferentes alteraciones en el perfil lipídico asociadas a un elevado RCV, como es el caso de los pacientes con DM2 y su característica DA en más del 50% de los casos.

Las diferentes guías clínicas incluyen el c-no-HDL o la Apo B como objetivos secundarios una vez alcanzado el objetivo principal en cLDL, o incluso en algunos casos se plantean como objetivos con el mismo nivel de importancia el cLDL y el c-no-HDL. En todos los casos es crucial la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) para conseguir la reducción del riesgo residual. Además, existen estrategias farmacológicas para reducir dicho riesgo que comentaremos a continuación.

Dieta y ejercicio

Una dieta rica en grasas monoinsaturadas mejora significativamente la sensibilidad a la insulina, situación que se asocia con una reducción en los niveles de TG, sobre todo en situación posprandial. El descenso de TG se evidencia cuando la grasa saturada es reemplazada por ácidos grasos poliinsaturados omega-6, o con altas dosis de ingesta de omega-3. Sin embargo, un enfoque terapéutico basado solo en los alimentos difícilmente llegará a alcanzar un efecto clínico significativo. Para conseguir este objetivo, pueden ser utilizados suplementos o alimentos enriquecidos de manera artificial con PUFA omega-3. En sujetos con hipertigliceridemia severa, incluso con presencia de quilomicrones en situación de ayuno, es apropiado reducir la cantidad total de grasa dietética tanto como sea posible (<30 g/día). En estos pacientes se puede considerar el uso de TG de cadena mediana (de C6 a C12), que evitan la formación de quilomicrones ya que son directamente transportados y metabolizados en el hígado por vía portal⁹².

También es conocida la relación entre el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. Por esta razón, la ingesta de un alto contenido de hidratos de carbono en la dieta puede conducir al incremento de la concentración de TG⁹³. Esta situación ocurre de manera especial con la ingesta de hidratos de carbono de rápida absorción (refinados) y elevado índice glucémico; este efecto se reduce considerablemente con el consumo de hidratos de carbonos complejos y con alto contenido en fibra, y es aplicable a pacientes con DM2 o síndrome metabólico.

La reducción de peso mejora la sensibilidad a la insulina, con lo que disminuyen los niveles de TG, que alcanzan reducciones de hasta el 30% que se mantienen mientras no se recupera el peso. La práctica del ejercicio físico regular reduce el nivel de TG con independencia de la pérdida ponderal. La ingesta de alcohol tiene un gran impacto en la trigliceridemia. Mientras que, en individuos con hipertrigliceridemia, incluso una pequeña cantidad de alcohol puede inducir una mayor elevación de las concentraciones de TG, en la población general la ingesta de alcohol solo repercute en el nivel de TG si es excesiva⁹⁴.

Respecto al cHDL, la ingesta de ácidos grasos saturados lo incrementan de forma paralela al incremento del cLDL⁹⁵. El consumo de grasa mono- o poliinsaturada prácticamente no tiene influencia en el cHDL. El incremento del consumo de hidratos de carbono en sustitución de grasa se asocia a un descenso del cHDL (por cada 1% de sustitución desciende 0,4 mg/dl), efecto no influyente por el contenido en fibra o el propio índice glucémico.

El consumo moderado de alcohol está asociado con mayores niveles de cHDL en comparación con los abstemios. La

reducción del peso tiene un claro beneficio en los niveles de cHDL: aumenta 0,4 mg/dl por cada kilogramo de disminución de peso. La actividad física aeróbica correspondiente a deambulación rápida de 3,5-4,5 km/día (o cualquier actividad equivalente) puede aumentar los niveles de cHDL entre 3 y 6 mg/dl⁹⁶. Dejar de fumar también puede contribuir a la elevación del cHDL, siempre que se evite la ganancia de peso que suele ocurrir al suprimir el hábito tabáquico.

Fármacos

Hasta el momento actual, los estudios clínicos realizados con diferentes fármacos dirigidos a la reducción de TG y al aumento de cHDL y, con ello, a reducir el riesgo residual de origen lipídico, han tenido escaso éxito en la reducción del RCV.

Para la reducción de TG, disponemos de un fármaco que ha demostrado cierta eficacia sobre el riesgo residual: el fenofibrato⁹⁷. Por otra parte, cuando se asocia a estatinas, la seguridad de esta asociación ha quedado suficientemente probada en diferentes estudios clínicos⁹⁸⁻¹⁰⁰. Con esta asociación se comprueba, además de la reducción de las cifras de cLDL, un claro descenso de los niveles de TG y un incremento del cHDL. La combinación de simvastatina y fenofibrato en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) fue la primera descripción de la eficacia de esta asociación, si bien no redujo significativamente los episodios cardiovasculares no fatales y la muerte cardiovascular en pacientes diabéticos frente a la simvastatina en monoterapia. Sin embargo, los pacientes del grupo de DA presentaron un riesgo relativo un 70% más elevado de episodios cardiovasculares graves en comparación con la población diabética sin dislipidemia, a pesar de alcanzar un nivel medio de cLDL de 80 mg/dl (fig. 3). Un análisis específico demostró que en pacientes con TG elevados (>200 mg/dl) y cHDL disminuido (<34 mg/dl) el RCV relativo se redujo en un 31% en el grupo de terapia combinada frente a la monoterapia con simvastatina¹⁰¹. Para prevenir un episodio cardiovascular es necesario tratar durante 5 años tan solo a 20 pacientes con la combinación (la reducción del riesgo absoluto resultó 4,95%). El estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study* fue diseñado para evaluar el efecto a largo plazo del fenofibrato sobre episodios cardiovasculares en pacientes con DM2¹⁰². Participaron 9.795 pacientes, con edad entre 50 y 75 años. No se produjeron reducciones significativas en los objetivos primarios de mortalidad, pero el tratamiento con fenofibrato disminuyó los episodios cardiovasculares totales. Los pacientes más beneficiados fueron los que presentaron TG > 150 mg/dl y un cHDL < 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres. En este estudio se demostró además un efecto beneficioso del fenofibrato en el riesgo microvascular, con una reducción en la progresión de la oligoalbuminuria, en el desarrollo y progresión de la retinopatía y en el riesgo de amputación en extremidades inferiores. En consecuencia, para abordar la reducción del riesgo residual, especialmente en pacientes con DA en los que parece necesario contemplar la optimización de los resultados terapéuticos en la tríada lipídica (cLDL, cHDL y TG) eventualmente con una combinación de estatinas y fenofibrato, tal y como se ha comprobado hasta este momento¹⁰³.

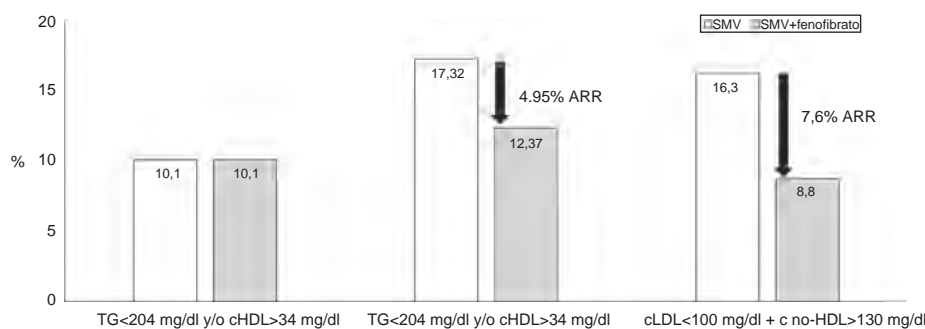


Figura 3 Estudio Accord-Lipid: 5.518 pacientes con DM2, seguimiento de 4,7 años. La presencia de dislipidemia aterogénica incrementó un 70% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. La asociación simvastatina y fenofibrato redujo significativamente el riesgo en sujetos con cLDL en rango (<100 mg/dl), pero con c-no-HDL > 130 mg/dl. Los eventos cardiovasculares mayores fueron: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente vascular cerebral. Fuente: Modificado de The ACCORD Study Group¹⁰¹.

Otro fármaco con capacidad de reducción de TG hasta un 25% e incremento de la concentración de cHDL entre un 15 y un 25%¹⁰⁴ es el ácido nicotínico o niacina que, asociado a una estatina, comporta potenciales beneficios para la reducción del riesgo residual de origen lipídico¹⁰⁵. La cumplimiento de este fármaco suele ser irregular debido a sus efectos secundarios, principalmente la rubefacción. El ácido nicotínico puede reducir la sensibilidad a la insulina, lo que favorece el desarrollo de DM2 en sujetos predispuestos o empeora el control metabólico en sujetos diabéticos¹⁰⁶. En el estudio AIM-HIGH, realizado en pacientes con ECV ateroesclerótica y niveles de cLDL de menos de 70 mg/dl, no se encontró beneficio clínico a la asociación de niacina con estatinas durante un período de seguimiento de 36 meses, a pesar de mejoras en los niveles de cHDL y TG¹⁰⁷. En el estudio HPS-THIVE, realizado en pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica, la adición de niacina-laropiprant de liberación prolongada al tratamiento con estatinas no redujo significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores, pero sí aumentó el riesgo de eventos adversos graves¹⁰⁸. En otros estudios se ha comprobado una reducción de la mortalidad coronaria entre un 12 y un 14%¹⁰⁹ con el uso de niacina y estatina, y se ha demostrado un descenso del grosor íntima-media carotídea superior al obtenido con la intensificación de estatina en monoterapia¹¹⁰. A pesar de los potenciales efectos beneficiosos demostrados en los estudios multicéntricos referidos, debido a sus efectos secundarios, el uso de este fármaco es prácticamente inexistente en la actualidad.

Por último, entre los fármacos indicados para el descenso de TG se encuentran los ácidos grasos omega-3 administrados a dosis de 3-4 g/día, que reducen significativamente los TG y las LRTG, tanto en monoterapia como asociados a estatina^{111,112}. En prevención secundaria, la utilización de los ácidos grasos omega-3 ha demostrado una reducción de la morbimortalidad cardiovascular¹¹³: incluso con la dosis de 1 g/día reduce la mortalidad y la hospitalización de causa cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca¹¹⁴. Sin embargo, diferentes metaanálisis posteriores han demostrado que el tratamiento con ácidos grasos omega-3 no se asocia con un efecto protector sobre los principales eventos cardiovasculares, mientras que ejerce efectos beneficiosos en la reducción de la muerte por causas cardíacas, muerte súbita cardíaca y muerte por todas las causas^{115,116}.

Finalmente, la acción farmacológica para incrementar el cHDL está representada por los inhibidores de la PTEC. Entre los estudios realizados con estos fármacos, destacan los realizados con torcetrapid (ILLUSTRATE, RADIANCE, ILLUMINATE): los 3 debieron ser suspendidos a los 18 meses por aumentar un 25% los eventos cardiovasculares y presentar un 40% más de muertes por dicha causa en la rama activa¹¹⁷. El estudio dal-OUTCOMES, realizado con dalcetrapid asociado a estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo, también se interrumpió por falta de eficacia en la rama activa¹¹⁸. El estudio REVEAL, con anacetrapib, demostró beneficios cardiovasculares a partir del tercer año, sin reducción de la mortalidad¹¹⁹. El evacetrapib también consigue mejorar el perfil lipídico, pero no disminuye eventos cardiovasculares frente a placebo¹²⁰.

En general, todas las acciones farmacológicas destinadas a reducir el RCV residual de origen lipídico, teniendo como dianas los TG o el cHDL, han tenido resultados escasamente beneficiosos o incluso contradictorios, excepto en determinados análisis *post hoc*, en poblaciones concretas. Por esta razón, ninguna guía actual reconoce como objetivos terapéuticos los TG y el cHDL.

Conclusión

Disponemos de una ingente evidencia científica de la influencia del cLDL en el RCV, así como de su relación en la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, el concepto de riesgo residual de origen lipídico comprende al persistente y elevado RCV, una vez conseguido el objetivo del cLDL en los valores aceptados por la mayoría de las sociedades científicas. Los factores responsables de este riesgo residual lipídico comprenden los TG y las lipoproteínas que los transportan (LRTG), además del descenso de cHDL y el incremento de las partículas LDL. Estas alteraciones lipídicas están definidas con el concepto de DA. Para su identificación y plan de intervención nos valemos de sencillos cálculos, tales como el c-no-HDL o el colesterol remanente, que han sido incorporados como objetivos terapéuticos en la mayoría de las guías clínicas, especialmente el primero. Por último, además de modificaciones en la dieta y del aumento de ejercicio físico, tenemos un escaso arsenal terapéutico para combatir dicho riesgo: solo disponemos del fenofibrato como

fármaco eficiente en pacientes con DA. Los nuevos fármacos no estatinas relacionados con el incremento de receptores LDL parecen tener un efecto eficaz, pero la limitación de su uso en la clínica habitual reduce el potencial beneficio en la población con riesgo residual lipídico elevado.

Conflicto de intereses

Los autores confirman la ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
2. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
4. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*. 2000;102:1893-900.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals. A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
7. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-77.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
11. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
12. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499-506.
13. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al., Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
14. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al., 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 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
15. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al., Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80mg versus 20mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: A double-blind randomised trial. *Lancet*. 2011;377:126.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;317:117-25.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
19. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-6.
20. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:2005-16.
21. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and no-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
23. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168:682-9.
24. American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2018), Orlando, FL; March 10, 2018. ODYSSEY Outcomes: Results suggest use of PCSK9 inhibitor reduces CV events, LDL-C in ACS patients [consultado 22 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acs-acc-2018>.
25. Henry RR, Müller-Wieland D, Taub PR, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Leterce A, et al. Effect of alirocumab on lipids and lipoproteins in individuals with metabolic syndrome without diabetes: Pooled data from 10 phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13273>.

26. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjos CS, Elliott M, Soma-ratne R, et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:403–10.
27. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New Engl J Med.* 2015;372:1489–99.
28. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1479–89.
29. Kearney PM, Blackwell PM, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117–25.
30. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis progression and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2133–5.
31. Lawler PR, Akinkuolie AO, Harada P, Glynn RJ, Chasman DI, Ridker PM, et al. Residual risk of atherosclerotic cardiovascular events in relation to reductions in very-low-density lipoproteins. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12.), <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.007402>.
32. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco 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.
33. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2292–333.
34. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol.* 1992;70:733–7.
35. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;24:26.
36. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:692–4.
37. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1077–83.
38. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2:325–33.
39. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:655–6.
40. Carroll M, Kit B, Lacher D. Trends in elevated triglyceride in adults: United States, 2001-2012. *NCHS Data Brief.* 2015;198:198.
41. Brunzell JD, Schrott HG. The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: Role in pancreatitis. *J Clin Lipidol.* 2012;6:409–12.
42. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:724–30.
43. Schwartz GG, Abt M, Bao W, DeMicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2267–75.
44. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993–2000.
45. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299–308.
46. Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, Goldenberg I, Fisman E, Kopel E, et al. Elevated triglyceride level is independently associated with increased all-cause mortality in patients with established coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:100–8.
47. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Steering Committees of IDEAL and TNT trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the treating to new targets and incremental decrease in end-points through aggressive lipid lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2009;104:459–63.
48. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2525–40.
49. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1875–84.
50. Xiao C, Hsieh J, Adeli K, Lewis GF. Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301:E429–46.
51. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384:626–35.
52. Batt KV, Patel L, Botham KM, Suckling KE. Chylomicron remnants and oxidised low density lipoprotein have differential effects on the expression of mRNA for genes involved in human macrophage foam cell formation. *J Mol Med (Berl).* 2004;82:449–58.
53. Aung HH, Lame MW, Gohil K, An CI, Wilson DW, Rutledge JC. Induction of ATF3 gene network by triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increases vascular apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2088–96.
54. Wang L, Gill R, Pedersen TL, Higgins LJ, Newman JW, Rutledge JC. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *J Lipid Res.* 2009;50:204–13.
55. Wang YI, Bettaieb A, Sun C, DeVerse JS, Radecke CE, Mathew S, et al. Triglyceride-rich lipoprotein modulates endothelial vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 expression via differential regulation of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One.* 2013;8:e78322.
56. Alipour A, van Oostrom AJ, Izraeljan A, Verseyden C, Collins JM, Frayn KN, et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:792–7.
57. Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via

- lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: Prevention by cilostazol. *Circulation*. 2004;109:1022–8.
58. Olufadi R, Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35:281–91.
59. Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2006;113:722–31.
60. Patel S, Puranik R, Nakhla S, Lundman P, Stocker R, Wang XS, et al. Acute hypertriglyceridaemia in humans increases the triglyceride content and decreases the anti-inflammatory capacity of high density lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2009;204:424–8.
61. Zheng XY, Liu L. Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: Direct and indirect effects on nitric oxide synthase. *J Lipid Res*. 2007;48:1673–80.
62. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37:1944–58.
63. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:427–36.
64. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826–33.
65. Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2016;62:593–604.
66. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2017;64:219–30.
67. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem*. 2015;61:533–43.
68. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz Á, et al. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:265–70.
69. Verbeek R, Hovingh GK, Boekholdt SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol: Current status as cardiovascular marker. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:502–10.
70. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL-cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302–9.
71. Jun JE, Choi YJ, Lee YH, Kim DJ, Park SW, Huh BW, et al. ApoB/ApoA-I ratio is independently associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus with well-controlled LDL cholesterol levels. *Korean J Intern Med*. 2018;33:138–47.
72. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23 Suppl 2:1–87.
73. Liu H, Deng X, Peng Y, Zeng Q, Song Z, He W, et al. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population. *Clin Chim Acta*. 2017;471:23–8.
74. Jarauta EM, Davis MD, Dunbar RL, Mohler ER, Greenland P, French B. Discordance between non-HDL-cholesterol and LDL-particle measurements: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;229:517–23.
75. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042.
76. Dullaart RP, Dallinga-Thie GM, Wolffenbuttel BH, van Tol A. CETP inhibition in cardiovascular risk management: A critical appraisal. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:90–8.
77. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72.
78. Ascaso JF, Millán J, Hernández Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Mantilla T, et al. Consensus document on the management of the atherogenic dyslipidaemia of the Spanish Society of Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:86–91.
79. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007;192:211–7.
80. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Gilabert R, Plana N, de Groot E, Otvos JD, et al. Carotid atherosclerosis and lipoprotein particle subclasses in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:591–7.
81. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: Association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med*. 2009;150:474–84.
82. Barter PJ, 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.
83. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerosis lesions by HDL plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest*. 1990;85:1234–41.
84. Amarenco P, Goldstein LB, Messig M, O'Neill BJ, Callahan A 3rd, Sillensen H, et al., SPARCL Investigators. Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial. *Stroke*. 2009;40:2486–92.
85. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
86. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: Results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005;26:890–6.
87. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: Statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med*. 2010;153:800–8.
88. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:470–7.
89. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013;273:6–30.

90. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
91. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): Prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:851–60.
92. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: A review. *J Clin Lipidol*. 2012;6:5–18.
93. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:285–93.
94. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
95. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
96. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347:1483–92.
97. Millan J, Pintó X, Brea A, Blasco M, Hernández-Mijares A, Ascaso J, et al. Fibrates in the secondary prevention of cardiovascular disease (infarction and stroke). Results of a systematic review and meta-analysis of the Cochrane collaboration. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30:30–5.
98. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 1998;81:60B–5B.
99. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol*. 2010;106:787–92.
100. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Long-term safety and efficacy of fenofibrate /pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2165–73.
101. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
102. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. 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.
103. Millán J, Pedro-Botet J, Pintó X. Riesgo residual vascular de origen lipídico. Estrategias para el tratamiento del riesgo residual por dislipidemia aterogénica. *Clin Invest Arterioscler*. 2011;23:230–9.
104. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2000;85:1100–5.
105. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis*. 2007;192:432–7.
106. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: Results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med*. 2002;162:1568–92.
107. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–67.
108. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–12.
109. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol*. 2005;95:254–7.
110. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113–22.
111. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: A quantitative systematic review. *Diabetes Care*. 2000;23:1407–15.
112. Nambi V, Ballantyne CM. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006;98:34i–8i.
113. Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lipids*. 2001;36 Suppl:S119–26.
114. GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223–30.
115. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:470–5.
116. Zhang YF, Gao HF, Hou AJ, Zhou YH. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on cancer incidence, non-vascular death, and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health*. 2014;14:204.
117. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Aryitey G, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: An initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:490–7.
118. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–99.
119. Di Bartolo BA, Nicholls SJ. Anacetrapib as a potential cardioprotective strategy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3497–502.
120. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1933–42.