



ORIGINAL

La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico



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

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

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

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico, Valencia, España

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

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

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

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

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

ⁱ Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

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

Recibido el 25 de mayo de 2016; aceptado el 31 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 12 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia
aterogénica;
Colesterol;
Prevención
cardiovascular;
Riesgo cardiovascular
residual

Resumen Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son un agente causal de la enfermedad cardiovascular. En la práctica, se asume una identificación entre las LDL y el colesterol unido a las LDL (cLDL). De esta forma el cLDL se ha transformado en un objetivo prioritario para la prevención cardiovascular. Sin embargo, cada vez existen más evidencias de que las lipoproteínas ricas en triglicéridos, especialmente las de muy baja densidad (VLDL) son capaces de promover y desarrollar arteriosclerosis, transformando así el colesterol unido a VLDL (cVLDL) y sus remanentes en otro potencial objetivo terapéutico. Esto es particularmente importante, por su magnitud, en los individuos con hipertrigliceridemia. Podemos señalar, por tanto, que la suma del cLDL más cVLDL y sus remanentes y el colesterol de la lipoproteína(a) –o lo que resulta similar, el colesterol-no-HDL (c-no-HDL)–. Además, la concentración de c-no-HDL no muestra variaciones significativas en el estado de ayunas o posprandial.

En consecuencia, el c-no-HDL se ha transformado en un excelente indicador de colesterol aterogénico, y un objetivo terapéutico primordial en individuos con dislipidemia aterogénica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan@madrid.org (J. Millán).

KEYWORDS

Atherogenic
dyslipidaemia;
Cholesterol;
Cardiovascular
prevention;
Residual
Cardiovascular Risk

De acuerdo con los distintos ensayos clínicos, y los estudios epidemiológicos de base poblacional y genética, en los pacientes de muy alto riesgo, el nivel óptimo de cLDL es inferior a 70 mg/dl, y de c-no-HDL inferior a 100 mg/dl, mientras que en los de alto riesgo será 100 y 130 mg/dl, respectivamente.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

The real measurement of non-HDL-cholesterol: Atherogenic cholesterol

Abstract Low density lipoproteins (LDL) are the causal agent of cardiovascular diseases. In practice, we identify LDL with cholesterol transported in LDL (cLDL). So, cLDL has become the major target for cardiovascular prevention. However, we have progressive evidences about the role of triglycerides rich lipoproteins, particularly those very low density lipoprotein (VLDL) in promotion and progression of atherosclerosis, that leads cholesterol in VLDL and its remnants as a potential therapeutic target. This feature is particularly important and of a great magnitude, in patients with hypertiglyceridemia. We can to considere, that the non-HDL cholesterol –cLDL + cVLDL + c-remnants + Lp(a)– is the real measurement of atherogenic cholesterol. In addition, non-HDL-cholesterol do not show any variations between postprandial states.

In fact, non-HDL-cholesterol should be an excellent marker of atherogenic cholesterol, and an major therapeutic target in patients with atherogenic dyslipidaemia. According with different clinical trials and with the epidemiological and mendelian studies, in patients with high cardiovascular risk, optimal level of cLDL will be under 70 mg/dl, and under 100 ng/dl for non-HDL-cholesterol; and in high risk patients, 100 mg/dl and 130 mg/dl, respectively.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Introducción

Aunque en el momento actual el descenso del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es una prioridad para reducir el riesgo cardiovascular, también es suficientemente conocido el papel del aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos o el descenso del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) como factores de riesgo y objetivos terapéuticos secundarios en los pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular. Ambas circunstancias unidas tienen un efecto sinérgico sobre el riesgo cardiovascular, y generalmente van unidas a un fenotipo de partículas de LDL pequeñas y densas, constituyendo la dislipidemia aterogénica

Las evidencias son muy consistentes, y algunos de los estudios epidemiológicos y/o de intervención así lo han demostrado¹, incluidos algunos con una gran base poblacional (tabla 1). Con respecto a la elevación de triglicéridos, el estudio *Emerging Risk Factors Collaboration*, en pobla-

ción general sin enfermedad cardiovascular previa, puso de manifiesto una asociación de las cifra de triglicéridos con distintos episodios cardiovasculares, aunque dicha asociación desaparecía cuando se ajustaba por cHDL y c-no-HDL². En el estudio PROVE-IT TIMI 22, realizado en pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento con estatinas y cLDL en objetivo (<70 mg/dl), una cifra de triglicéridos > 150 mg/dl se asociaba de forma independiente con una menor tasa de recurrencias³. El análisis agrupado de los estudios IDEAL y TNT demostró, asimismo, que en pacientes en prevención secundaria tratados con estatinas, el descenso de triglicéridos se acompañaba de reducción en la incidencia de accidentes cardiovasculares, aunque esta asociación se atenuaba al ajustar por cHDL⁴. En relación con ello, es preciso advertir que el mismo estudio *Emerging Risk Factors Collaboration* ya señalado², indicaba al cHDL como un factor de riesgo predictor independiente de episodios coronarios y cerebrovasculares, incluso cuando se ajustaba por el resto de 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, independientemente de las cifras de cLDL⁵. Los metaanálisis de *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, tanto en prevención primaria como en secundaria, y en pacientes tratados con estatinas, señalan de forma inequívoca que, al margen e independientemente de las cifras de cLDL, el riesgo cardiovascular es inferior con cifras más elevadas de cHDL, aun en los casos de cLDL más bajo^{6,7}. Otro estudio en pacientes con cardiopatía isquémica y con alta

Tabla 1 Evidencias de gran base poblacional sobre cHDL como marcador de riesgo independiente

Año	Estudio	Población incluida
1948-2014	Framingham (prospectivo) <i>Framingham study</i>	> 60.000
1994-2010	CTTc (metaanálisis de 26 estudios) <i>Cholesterol treatment trialist's collaboration</i>	> 170.000
2007-2012	ERFC (metaanálisis de 68 estudios) <i>Emerging risk factors collaboration</i>	> 300.000

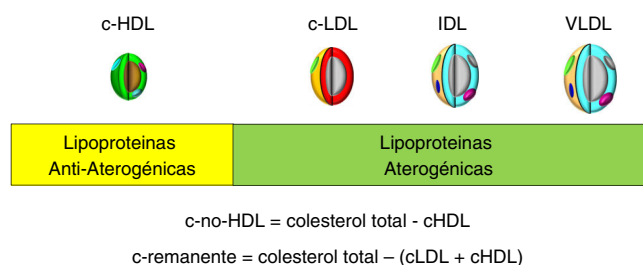


Figura 1 c-no-HDL como objetivo terapéutico por su significado como colesterol aterogénico.

intensidad de estatina (TNT) también señaló el poder predictor de las concentraciones bajas de cHDL, aun con cLDL bien controlado (< 70 mg/dl)⁸. Finalmente, incluso otro estudio –MIRACL– en pacientes con síndrome coronario agudo y tratados con estatinas, ha constatado que el cHDL, y no así el cLDL, era un marcador predictor independiente del pronóstico a corto plazo⁹.

Por tanto, la asociación del cHDL con el riesgo cardiovascular es muy determinante, y algún estudio ha sido suficientemente expresivo para establecer que el c-no-HDL es un elemento destacadísimo para valorar el riesgo cardiovascular, tanto si se ajusta como si no, por otros factores de riesgo asociados².

Además, el c-no-HDL puede ofrecer una magnitud del balance entre lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas, por cuanto representa la suma de las lipoproteínas aterogénicas (fig. 1) y esto es especialmente útil en situaciones clínicas tan frecuentes como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico o la obesidad visceral, en las que la dislipidemia aterogénica (aumento de triglicéridos, descenso de cHDL y partículas LDL pequeñas y densas) es un trastorno característico, pasando a constituirse en un marcador de riesgo residual de origen lipídico.

Colesterol-no-HDL y riesgo residual

La organización *Residual Risk Reduction initiative* (R3i), en su estrategia de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la dislipidemia aterogénica como un elemento clave determinante del riesgo residual, señala que el c-no-HDL es un elemento sencillo y práctico para ayudar a las decisiones diagnósticas (muestra del desbalance antes señalado) y terapéuticas (objetivo prioritario de control del riesgo residual de origen lipídico)¹⁰.

Por definición, el c-no-HDL representa esencialmente la suma del cLDL, del colesterol de la lipoproteína(a), del cVLDL y del colesterol de las partículas remanentes.

Estas últimas son un determinante del riesgo residual «no-LDL-dependiente», motivo por el que R3i recomienda poner énfasis en el empleo del c-no-HDL para la toma de decisiones, de cara a disminuir las complicaciones macrovasculares. Además, este marcador pasa a ser una expresión directa de cómo unas cifras concretas (concentración de colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos) se pueden transformar en una variable continua única con visión global y unitaria del balance entre aterogenicidad y antiaterogenicidad de las lipoproteínas. Un marcador que puede ser empleado de forma más sencilla y pragmática, y sin

Tabla 2 Marcadores bioquímicos de dislipidemias

Fracción	Lipoproteína	Alternativa
Colesterol	HDL	Apo AI
	LDL	Apo B ó c-no-HDL
Triglicéridos	VLDL	
		Rm

Tabla 3 Análisis comparativo de c-no-HDL, c-LDL y apoB

Rasgo	c-LDL	apoB	c-no-HDL
Predictor de riesgo CV	+	+++	++
Ligado a aterogenicidad	++	+++	++
Independiente de triglicéridos	+	+	+++
Objetivo en tratamiento con estatinas	+++	+	++
Marcador de colesterol aterogénico	++	+	+++
Factibilidad	++	+	+++

interferencias con el resto de determinaciones lipídicas (tablas 2 y 3).

Aún más, el colesterol unido a las lipoproteínas remanentes o lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) se ha transformado en un elemento, que por sí solo aporta evidencias de ser un agente causal de cardiopatía isquémica, independientemente del cHDL¹¹ (fig. 2), y relacionado con la mortalidad total en los pacientes con enfermedad cardiovascular¹².

En suma, dadas las interrelaciones metabólicas entre cHDL y el resto de las lipoproteínas, y los efectos sinérgicos sobre el riesgo cardiovascular entre todas las lipoproteínas aterogénicas, que contienen colesterol y son ricas en apolipoproteína B (apoB), el c-no-HDL, como representante de la totalidad del colesterol aterogénico, se convierte en un marcador idóneo para valorar el mismo, así como para establecer el objetivo terapéutico que proceda.

Más recientemente, se han publicado evidencias sobre el riesgo residual para complicaciones microvasculares en

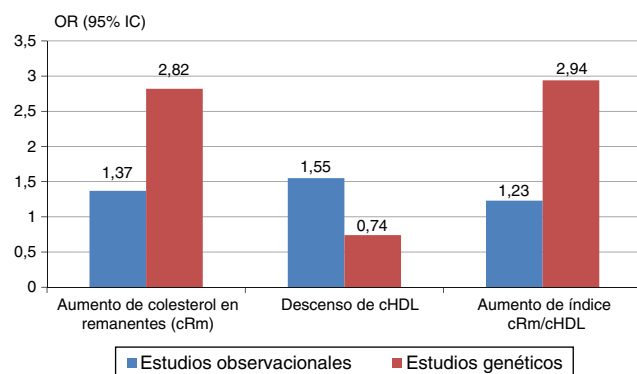


Figura 2 Riesgo de enfermedad isquémica de corazón estimado según cifras de colesterol-remanente: total-(LDL + HDL). Modificada de Fruchart et al.¹⁰.

aquellos pacientes con dislipidemia aterogénica¹³. En este estudio, en pacientes diabéticos, la elevación de triglicéridos y el descenso de cHDL eran factores asociados de forma significativa e independiente a las complicaciones microvasculares, específicamente a la nefropatía, y con menos fuerza, a la retinopatía¹⁴. Estos hallazgos están en consonancia con la importancia que se ha atribuido en los pacientes diabéticos para considerar el c-no-HDL como un indicador de riesgo y un objetivo terapéutico¹⁵.

Colesterol-no-HDL y riesgo vascular de origen metabólico

En pacientes con síndrome metabólico se ha recomendado que el objetivo terapéutico más preciso sea el c-no-HDL, o bien la apoB, puesto que ambos parámetros se correlacionan mejor con el riesgo cardiovascular que el cLDL¹⁶. Estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular doble o triple que el de la población general, firmemente sustentado en la dislipidemia aterogénica¹⁷⁻¹⁹. Esta situación es paradigmática para comprender cómo aunque el cLDL pueda permanecer más o menos estable, a medida que aumentan el resto de lipoproteínas aterogénicas –ricas en apoB– y disminuye el cHDL, el riesgo se incrementa, señalando así al colesterol total aterogénico, y no solo al cLDL, como el mejor marcador y objetivo en estas circunstancias (fig. 3). Si en esta situación se empleara el cLDL estaríamos infraestimando el riesgo porque no reflejaría el auténtico aumento de lipoproteínas aterogénicas²⁰, y en consecuencia, el c-no-HDL nos informa de manera más precisa sobre el riesgo cardiovascular.

Así, el c-no-HDL es un magnífico indicador de las lipoproteínas ricas en apoB, cuya determinación es mucho más fácil, no precisa el ayuno para cuantificarlo, no está influido por la cifra de triglicéridos, y es un excelente marcador de colesterol aterogénico (tabla 3), con una mejor correlación con el riesgo cardiovascular que el cLDL²⁰.

Por tanto, en estos pacientes, la alternativa de considerar el c-no-HDL como un objetivo primario está plenamente justificada, porque representa más y mejor que el cLDL el riesgo de origen lipídico, y porque es más factible que la determinación de apoB. Una vez establecidos los niveles óptimos y el objetivo terapéutico en función de cada individuo (tabla 4), se procederá a ajustar el tratamiento

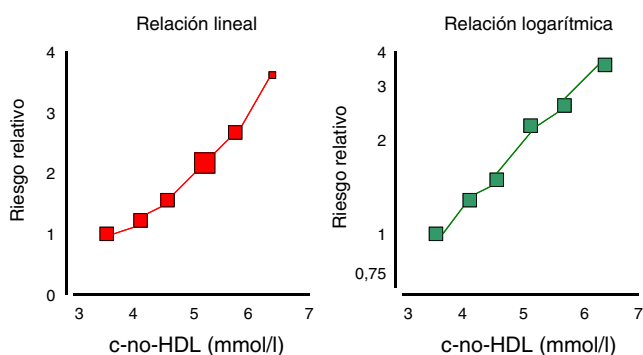


Figura 3 Riesgo de cardiopatía isquémica según niveles de c-no-HDL. Modificada de Reith C, Armitage J. Management of residual risk after statin therapy. *Atherosclerosis*. 2016; 245: 161-170.

Tabla 4 Niveles óptimos y objetivos terapéuticos

Concepto	Caracterización
Niveles óptimos	Señalado por la epidemiología de base poblacional y genética
Objetivos terapéuticos	Dependiente de las características del individuo y su riesgo (en función de cLDL, c-no-HDL, otros factores de riesgo,...)
Efecto deseado	Beneficio esperado en términos de reducción (%) según la acción y potencias del fármaco

para mejorar el control con los fármacos iniciales, que suelen ser las estatinas. Si bien, el control eficaz de este riesgo dependerá frecuentemente de la asociación con otro fármaco, bien sea ezetimiba para optimizar el control de cLDL, o fenofibrato para optimizar el control de la hipertrigliceridemia y/o HDL bajo. Esta última estrategia ha mostrado efectos favorables cuando la dislipidemia aterogénica se encuentra presente^{21,22}.

Colesterol-no-HDL como objetivo terapéutico

El cLDL es considerado como un objetivo primario según la práctica tradicional en la intervención para reducir el riesgo cardiovascular. Sin duda, las partículas de LDL son las principales lipoproteínas aterogénicas. Pero no son las únicas por cuanto las partículas de VLDL también son lipoproteínas con potencial efecto aterogénico adicional, y esto puede ser muy relevante en aquellos pacientes con gran cantidad de VLDL. En consecuencia la suma de LDL y VLDL representará más fielmente la totalidad del colesterol aterogénico, lo que puede derivar a considerarlo como un objetivo terapéutico muy apropiado de cara a la intervención.

Además, la capacidad de aportar un poder predictor incluso superior al del cLDL y semejante al de la apoB, y el hecho de que no requiera la determinación en ayunas para su cuantificación, hacen que la suma de las lipoproteínas aterogénicas (LDL + VLDL + IDL –o lo que es lo mismo en términos prácticos colesterol total-HDL–) sea la medida más precisa del colesterol aterogénico y que, aunque la mayoría de las guías de práctica clínica mantienen al cLDL como el objetivo tradicional, el c-no-HDL se va transformando en un parámetro de utilización preferente.

Por sí solas, las LDL y las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL pequeñas e IDL) pueden iniciar y promover los fenómenos aterogénicos, si bien es cierto que estos fenómenos pueden verse acelerados por otros factores de riesgo: tabaco, hipertensión arterial, diabetes, descenso de HDL, o factores genéticos (historia familiar). Por tanto, la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular pasa por el control del cLDL y también del c-no-HDL. En prevención primaria, los niveles óptimos de c-no-HDL se mantienen en un máximo de 130 mg/dl²³, lo que equivale a un cLDL inferior a 100 mg/dl. Son los niveles considerados como óptimos, y no tanto como objetivos que dependerán, en todo caso, del juicio clínico y de las particularidades del individuo. De cualquier manera, una tabla de equivalencias entre cLDL, apoB y c-no-HDL siempre ha de tenerse en consideración (tabla 5)¹⁶.

Los niveles óptimos representan aquellos que, cuando se alcanzan con cualquiera de los tratamientos disponibles, se acompañan de una reducción máxima. Los objetivos

Tabla 5 Equivalencia entre objetivos de cLDL, apoB y c-no-HDL en individuos con triglicéridos > 200 mg/dl. Tomada de Ascaso y Carmena¹⁶

c-LDL (mg/dL)	apoB (mg/dL)	c-no-HDL (mg/dL)
< 70	< 80	< 100
< 100	< 90	< 130
< 115	< 100	< 145
< 130	< 110	< 160
< 160	< 120	< 190

terapéuticos se deben establecer sobre la base de una proyección de la eficacia de un tratamiento, de su seguridad y de su coste-efectividad. Esto significa, en la práctica, que en condiciones habituales y de cara a un tratamiento estándar, los niveles óptimos representan habitualmente un objetivo razonablemente bien establecido.

En prevención secundaria, los niveles óptimos de c-no-HDL son inferiores a 100 mg/dl, equivalente a cLDL < 70 mg/dl. Con frecuencia, cuando resulta difícil alcanzar el objetivo de c-no-HDL una vez que se han alcanzado dosis máximas toleradas de estatinas, se precisa un tratamiento combinado con ezetimiba (en hipercolesterolemia pura) o con fenofibrato (en presencia de dislipidemia aterogénica). Todo ello al margen de la optimización de las normas correctoras del estilo de vida.

Colesterol-no-HDL: implicaciones terapéuticas

Los pacientes con elevación de cLDL se encuentran expuestos a un elevado riesgo cardiovascular, por lo que han de ser tratados generalmente con fármacos. Además, la elevación de triglicéridos supone un factor de riesgo adicional que además se exacerba si concurren niveles bajos de cHDL. Este es el motivo por el que se considera que el c-no-HDL forma parte de los objetivos de tratamiento, al menos como un objetivo secundario y de especial trascendencia cuando exista hipertrigliceridemia^{24,25}.

Los grandes estudios de intervención han demostrado la eficacia y seguridad del empleo de estatinas en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipolipidémicos. En particular en los pacientes con hipertrigliceridemia en los que, como queda señalado, la utilización de c-no-HDL como marcador de riesgo con valor pronóstico, y también como objetivo terapéutico, ha de ser considerado como de gran utilidad, la adición de fenofibrato a la estatina. Esta asociación ha mostrado de forma inequívoca un beneficio clínico, hasta el punto de que la *European Medicine Agency* tiene aprobada la combinación para el tratamiento de la dislipidemia mixta cuando, pese al uso de una estatina, los triglicéridos y el cHDL permanecen fuera de objetivos²⁶.

De hecho un panel europeo de expertos ha publicado recientemente unas recomendaciones al respecto²⁷. Así, para la dislipidemia LDL dependiente y en los pacientes con riesgo cardiovascular de intermedio a muy alto, el tratamiento con estatinas debe comenzar al mismo tiempo que se optimizan las medidas relacionadas con el estilo de vida. El tipo de estatina y su dosis dependerá de la magnitud de la reducción de cLDL que se requiera para alcanzar el objetivo establecido en las guías de práctica clínica; si fuera preciso, se podría incrementar la dosis de estatina hasta alcanzar

la máxima dosis tolerada. La adición de ezetimiba podría añadir potencia hipocolesterolemizante al tratamiento con estatina, llegado el caso.

En la dislipidemia no-LDL-dependiente, el c-no-HDL ha de ser empleado como un objetivo terapéutico secundario (y ser calculado como 30 mg/dl adicionales al objetivo de cLDL). En los pacientes con dislipidemia aterogénica, el fenofibrato habrá de emplearse en los casos con aumento de triglicéridos (superior a 200 mg/dl) o descenso de cHDL. En estos casos, el empleo de una terapia combinada de estatina y fenofibrato, a dosis fija y en un solo comprimido, podría mejorar el cumplimiento y la adherencia terapéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren 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.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000.
3. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, PROVE-IT TIMI 22 Investigators. Impact of triglycerides 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.
4. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bathia 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.
5. Amarencu P, Goldstein LB, Messig M, O'Neill BJ, Callahan A, Sillesen 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.
6. 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.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Baigent C, Blackwell L, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
8. 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.
9. 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.
10. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26.

11. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen 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.
12. 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.
13. Hermans MP, Fruchart JC, Davignon J, Al-Rubeaan K, Amarencio P, Assmann G, et al. Residual microvascular risk in type 2 diabetes in 2014: Is it a time for a re-think? A perspective from the Residual Risk reduction Initiative (R3i). *J Diabetes Metab*. 2014;5:413.
14. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, et al. Association between plasma triglycerides and HDL-cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes: A global case-control study in 13 countries. *Circulation*. 2014;129:999–1008.
15. Toth PP, Simko RJ, Palli SR, Koselleck D, Quimbo RA, Cziraky MJ. The impact of serum lipids on risk for microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:109.
16. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:301–8.
17. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martinez Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101–6.
18. Lau DC, Yan H, Dhillon B. Metabolic syndrome: A marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol*. 2006;22 Suppl B:85B–90B.
19. Ascaso JF, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millan J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:39–58.
20. 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.
21. ACCORD Study Group Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
22. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, International Steering Committee of R3i. Implications of the ACCORD Lipid Study: Perspective from the Residual Risk reduction Initiative (R3i). *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1793–7.
23. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia—Full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8:29–60.
24. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna R, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015;19:1–12.
25. Reiner Z, Catapano AL, 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). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
26. European Medicines Agency. Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, and gemfibrozil containing medical products. 2011.
27. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2016; Suppl:18, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/suw010>