



ARTÍCULO ESPECIAL

Estudio REALIST (*RE*siduAl risk, *L*ipids and *S*tandard Therapies): Un análisis del Riesgo Residual dependiente del perfil lipídico en el síndrome coronario agudo

Jesús Millán Núñez-Cortés^{a,*}, Juan Pedro-Botet Montoya^b, Xavier Pintó Salas^c, Antonio Hernández Mijares^d, Vincent J. Carey^e, Michel P. Hermans^f, Frank M. Sacks^g y Jean-Charles Fruchart^h

^a Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

^d Hospital Universitario Dr. Peset, Universidad de Valencia, Valencia, España

^e Harvard Medical School, Channing Laboratory, Boston, MA, EE. UU

^f Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruselas, Bélgica, Secretario General Fundación R3i (Residual Risk Reduction initiative)

^g Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA, Vicepresidente Fundación R3i (Residual Risk Reduction initiative)

^h Université Lille 2, Lille, Francia, Presidente Fundación R3i (Residual Risk Reduction initiative)

Recibido el 8 de julio de 2010; aceptado el 8 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 3 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Riesgo residual;
Dislipemia;
Cardiopatía
isquémica

KEYWORDS

Residual risk;
Dyslipidemia;
Ischemic heart
disease

Resumen La Fundación R3i (*Residual Risk Reduction initiative*), una organización académica, multinacional e independiente, está llevando a cabo el estudio REALIST (*RE*siduAl risk, *L*ipids and *S*tandard Therapies) en más de 40 centros de diferentes países. Se trata de un estudio epidemiológico retrospectivo, que está diseñado para proporcionar nuevos datos referentes al riesgo residual de episodios coronarios mayores atribuible a las alteraciones lipídicas en pacientes que reciben los tratamientos de referencia actuales. Sus resultados iniciales se esperan para mediados del año 2010, y los resultados globales para finales del año 2010.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The REALIST (REsiduAl risk, Llipids and Standard Therapies) study: an analysis of residual risk attributable to lipid profile in acute coronary syndrome

Abstract The R3i Foundation (Residual Risk Reduction Initiative), an independent, multinational and academic organization, is conducting the REALIST (Residual Risk, Lipids and Standard Therapies) study in 40 centers in different countries. This is a retrospective epidemiological study, designed to provide new data on the residual risk of major coronary events attributable

* Autor para correspondencia.

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

to lipid abnormalities in patients receiving the current standard treatment. The initial results are expected in mid 2010, and the overall results at the end of 2010.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Antecedentes y justificación del estudio

Tratar colesterol LDL no es suficiente para reducir el riesgo cardiovascular residual

Hasta el momento, el tratamiento de la dislipidemia se ha centrado principalmente en la reducción de las concentraciones de colesterol LDL, además del control de otros factores de riesgo cardiovascular modificables, como serían el tabaquismo y la hipertensión¹⁻⁶. Este enfoque se apoya en una amplia base de evidencias médicas. En estudios prospectivos realizados a gran escala en el ámbito de la intervención primaria y secundaria, una reducción del colesterol LDL del 25 al 40% se ha asociado a una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) entre el 9 y 38% (estudios 4S, CARE, LIPID, ALLHAT, ASCOT, WOSCOPS, AFCAPS/TEXCaps, HPS, PROSPER), en función del nivel basal de riesgo cardiovascular (RCV)⁷⁻¹⁷.

Sin embargo, mientras que el tratamiento con estatinas es eficaz en la reducción del RCV y en la disminución de la velocidad de progresión de la arteriosclerosis, el tratamiento no es capaz de prevenir una mayoría de los episodios cardiovasculares subsiguientes. Incluso entre aquellos pacientes que alcanzan los objetivos de las concentraciones de colesterol LDL, el riesgo residual de episodios cardiovasculares posteriores durante los 5 años siguientes sigue siendo alto: entre el 65 y 75% del que tienen los grupos control^{18,19}. En un metanálisis publicado¹⁸, el 14,1% de los pacientes tratados con estatinas (alrededor de 1 de cada 7 pacientes) experimentaron episodios cardiovasculares posteriores o recurrentes durante un periodo de 5 años. Este riesgo absoluto fue incluso mayor en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) preexistente (21,2%) o con diabetes mellitus (19,1%).

Estos datos han impulsado la investigación de una estrategia de tratar nuevos objetivos ("treat to new targets") con la hipótesis de que un aumento en la dosis de tratamiento con estatinas se traduciría en una mayor reducción del riesgo de ECV. Estudios como PROVE-IT-TIMI 22 (*Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction*)²⁰, y TNT (*Treating to New Targets*)²¹ demostraron que un tratamiento con dosis elevadas de estatinas con el objetivo de reducir el colesterol LDL a una concentración inferior a 80 mg/dl (como en el estudio TNT) o inferior a 70 mg/dl (como en el estudio PROVE-IT TIMI 22) estaba asociado a una mayor reducción de la tasa de episodios cardiovasculares. Sin embargo, más del 50% de los pacientes continuaron presentando un riesgo de experimentar episodios cardiovasculares posteriores.

Además, cualquier aumento del beneficio clínico asociado a un tratamiento con dosis altas de estatinas debe valorarse a la luz del posible incremento del riesgo de efectos secundarios^{22,23}, especialmente en personas de edad avanzada^{24,25}. En los dos estudios, TNT y PROVE-IT TIMI-22, la incidencia de niveles elevados de las transaminasas (más

de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad) fue mayor entre los pacientes tratados con dosis altas de estatinas que en los pacientes tratados con las dosis convencionales; 1,2% con 80 mg/día de atorvastatina frente a 0,2% con 10 mg/día en el estudio TNT y 3,3% con 80 mg/día de atorvastatina frente al 1,1% con 40 mg/día de pravastatina. Sin embargo, con relación a la incidencia de la elevación de creatina-cinasas, no se vieron diferencias (10 veces por encima del límite superior de la normalidad) ni tampoco en lo concerniente a la aparición de rabdomiolisis²⁰⁻²¹. De la misma forma, mientras un tratamiento con dosis altas de estatinas reduce el riesgo de ictus recurrente según el estudio SPARCL, el tratamiento también se asoció a un pequeño incremento del ictus hemorrágico²⁶.

Los datos de los estudios TNT y PROVE-IT TIMI-22 demuestran que el tratamiento con dosis altas de estatinas, a pesar de reducir de forma intensiva las concentraciones de colesterol LDL, proporciona menores beneficios absolutos acumulados. Este efecto es coherente con un modelo no lineal de efectos máximos²⁷, con marcada recurrencia decreciente (es decir, una reducción de la tasa de episodios de ECV) y unas concentraciones de colesterol LDL progresivamente menores²⁸. En conjunto, estos datos sugieren que otros factores, además del colesterol LDL, contribuyen al riesgo cardiovascular y que, por tanto, están implicados en la carga de riesgo cardiovascular residual.

Otras anomalías de los lípidos prevalentes en los pacientes de alto riesgo

Tal y como se indicó en el estudio INTERHEAT, la dislipidemia no es una entidad única. En este estudio, se definió la dislipidemia como el cociente de las apoB, que forma parte de las lipoproteínas aterogénicas, y las apoA-I, con efecto ateroprotector²⁹. Estos datos indican la importancia del tratamiento de ambos tipos de lipoproteínas, y no solamente de las apoB del colesterol LDL, en la reducción del RCV.

En los EE.UU., los datos de 1.512 pacientes con CC o equivalentes de riesgo de CC, obtenidos de la selección de 44.052 historias clínicas electrónicas de atención primaria indicaron que el 66% de estos pacientes presentaban unas concentraciones bajas del colesterol HDL (igual o inferior a 40 mg/dl en varones e igual o inferior a 50 mg/dl en mujeres). El nivel bajo de colesterol HDL fue muy frecuente en todos los niveles de colesterol LDL, pero especialmente entre los pacientes con niveles de colesterol LDL igual o inferior a 70 mg/dl aún siendo tratados con estatinas (64%)³⁰. En un estudio epidemiológico de 22.323 pacientes seguidos por 4.000 médicos de Atención Primaria y 527 cardiólogos, el 50% de los pacientes con dislipidemia presentaron triglicéridos elevados y concentraciones bajas de colesterol HDL³¹.

Por otra parte, cuando se evalúan las tendencias en el tratamiento hipolipemiante sugiere que no siempre se tienen en cuenta las modificaciones de la totalidad del perfil lipídico a la hora de abordar el RCV. En las muestras de

lípidos recogidas de 6.098 a 15.719 pacientes examinados en 5 encuestas transversales realizadas en los EE.UU. entre los años 1960 y 2000 no se observó un cambio significativo en las concentraciones de colesterol HDL y solo un pequeño (aunque no significativo) aumento de los triglicéridos, a pesar de una reducción sustancial del colesterol LDL, particularmente en los pacientes de mayor edad y en las mujeres³². Los datos de un estudio observacional retrospectivo de 30.348 pacientes, de los que más de la mitad (57%) presentaban CC o riesgo equivalente de CC, demostraron que el 78% no alcanzaba los objetivos combinados de las diferentes fracciones lipídicas (como colesterol HDL y triglicéridos elevados) después de 3 años de seguimiento³³.

Colesterol HDL, triglicéridos y riesgo cardiovascular

Existe una amplia base de evidencias que demuestran que las concentraciones bajas de colesterol HDL y altas de triglicéridos (incluida la hipertrigliceridemia posprandial)^{34,35} están asociadas de forma independiente a un aumento del riesgo cardiovascular.

La hipocolesterolemia HDL y el riesgo cardiovascular

Estudios epidemiológicos como el estudio Framingham³⁶ y el PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*)³⁷ han establecido que una concentración baja de colesterol HDL (inferior a 40 mg/dl en varones e inferior a 50 mg/dl en mujeres) es un factor de riesgo independiente para la CC. Un metanálisis de los datos de 4 estudios prospectivos a gran escala en los EE.UU., 2 de ellos, estudios observacionales (el estudio Framingham y el estudio *Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up*), y otros 2 basados en datos de los grupos control de estudios clínicos aleatorizados (el estudio *Coronary Primary Prevention Trial* y el estudio *Multiple Risk Factor Intervention Trial*) demostraron de forma significativa que por cada 1 mg/dl de reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL hay un aumento del 2-3% en el riesgo de CC, independientemente de otros factores de riesgo, como los niveles plasmáticos de colesterol LDL³⁸. Estos datos están avalados por los resultados del estudio ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities*) que muestran una asociación fuerte y continua entre el colesterol HDL y el riesgo de CC, especialmente en mujeres³⁹. Los estudios demuestran que la intensidad de la relación entre el colesterol HDL y el riesgo de ECV también se mantiene en personas de edad avanzada⁴⁰.

La hipertrigliceridemia y el riesgo cardiovascular

También existen numerosos datos indicativos de que las concentraciones altas de triglicéridos es un factor de riesgo independiente para la ECV, lo que aporta información sobre los factores lipídicos en los que se sustenta el riesgo más allá del colesterol LDL y HDL. Un metanálisis reciente de los datos de los estudios *European Reykjavik* y *EPCI-Norfolk* demostró que la OR (*odds ratio*) para la CC asociada a unas concentraciones altas de triglicéridos era 1,76 (IC 95%: 1,39-2,21) en el estudio Reykjavik y 1,57 (IC 95%: 1,10-2,24) en el estudio Norfolk, ajustada para los valores basales de triglicéridos y para los factores de riesgo establecidos. Además, el metanálisis de 10.158 casos de CC de 262.525 participantes en 29 estudios, describió una OR de 1,72 (IC 95%:

1,56-1,90), al comparar los pacientes con concentraciones de triglicéridos en el tercil superior con los que presentaban valores en el tercil inferior. Este análisis, que es el más completo hasta el momento, ha demostrado una asociación significativa entre los triglicéridos elevados y el riesgo de CC. El impacto de las concentraciones elevadas de triglicéridos sobre el riesgo de CC fue similar en varones y mujeres e incluso se mantuvo al ajustarlo para las concentraciones de colesterol HDL⁴¹. Estos datos avalan las pruebas del estudio PROCAM que demostraron que el valor elevado de los triglicéridos era un factor de riesgo importante de CC, especialmente en pacientes con una proporción entre colesterol LDL y colesterol HDL superior a 5,0⁴².

Dislipidemia aterogénica

La combinación de la hipertrigliceridemia con HDL bajo aumenta todavía más el riesgo cardiovascular. En el estudio PROCAM, los pacientes varones con una combinación de triglicéridos elevados superiores a 200 mg/dl y una elevada proporción de colesterol LDL respecto al colesterol HDL (superior a 5) presentaban un riesgo cardiovascular 6 veces mayor⁴³. De la misma forma, los datos del *Helsinki Heart Study* demostraron que los varones con triglicéridos elevados (superior a 204 mg/dl) y niveles bajos de colesterol HDL (inferior a 42 mg/dl) presentaban un incremento del 71% en el riesgo relativo de episodios cardiovasculares⁴⁴. En un estudio de 284 pacientes con CC establecida y con una media de seguimiento de 7,8 años, se observó que los acontecimientos adversos cardiovasculares serios (definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, recurrencia de angina o revascularización) ocurrieron con más frecuencia en los pacientes con dislipidemia aterogénica (51%) que en los que presentaban aisladamente concentraciones bajas de colesterol HDL o triglicéridos elevados (33%) o colesterol HDL normal y triglicéridos elevados (29%) ($p < 0,01$ para el análisis de tendencias). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier también indica una disminución significativa en la supervivencia sin episodios en pacientes con dislipidemia aterogénica con respecto a los pacientes que no la presentan ($p = 0,006$). Una vez ajustadas las posibles variables de confusión, la presencia de dislipidemia aterogénica (triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo) se asoció a un incremento significativo del riesgo cardiovascular (relación de riesgos 1,58, IC 95%: 1,12-2,21, $p = 0,008$)⁴⁵.

Un metanálisis de 37 estudios longitudinales con 172.573 pacientes ha proporcionado más datos sobre la asociación entre la dislipidemia aterogénica y el riesgo de ECV. En este análisis, el síndrome metabólico se asoció a un riesgo relativo de episodios cardiovasculares y muerte de 1,78 (IC 95%: 1,58-2,00). Algunas investigaciones adicionales sobre el riesgo relativo asociado a cada uno de los componentes individuales del síndrome metabólico demostraron que los triglicéridos elevados (OR 1,51, IC 95% 1,04-2,20) y las concentraciones bajas de colesterol HDL (OR 1,1, IC 95% 1,03-1,95) fueron los dos únicos componentes vinculados significativamente al riesgo de ECV⁴⁶. Estos datos refuerzan la importancia de la dislipidemia aterogénica, la combinación de triglicéridos elevados con concentraciones bajas niveles de colesterol HDL, como un factor determinante del riesgo cardiovascular.

Impacto de los componentes de la dislipidemia aterogénica en el riesgo residual

Los datos combinados de los estudios CARE y LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) en los que participaron 13.173 pacientes con CC señalaron que los pacientes con concentraciones basales de colesterol LDL en el 20% más bajo del intervalo de colesterol LDL (inferior a 125 mg/dl) no obtuvieron un beneficio significativo con el tratamiento con pravastatina. Según los análisis de este grupo, estos pacientes presentaban una prevalencia mayor de diabetes mellitus (15 frente al 9% en pacientes con colesterol LDL igual o superior a 125 mg/dl) e hipertensión arterial (46% frente al 41%), así como triglicéridos medios más elevados (169 frente a 154 mg/dl) y menor nivel de colesterol HDL (36,5 frente a 38 mg/dl). La combinación de estos efectos contribuyó a una tasa mayor de episodios coronarios (23% durante 6 años), similar a la observada en pacientes con concentraciones de colesterol HDL más altos (igual o superior a 125 mg/dl). Análisis posteriores demostraron que las concentraciones de colesterol HDL y triglicéridos eran buenos factores pronósticos del riesgo coronario en pacientes con concentraciones bajas de colesterol LDL, en los que el impacto de las otras alteraciones lipídicas es mayor. Por cada 10 mg/dl de incremento mg/dl del valor basal de colesterol HDL, las tasas de episodios coronarios disminuyeron un 29% en pacientes con colesterol LDL inferior a 125 mg/dl pero solamente un 10% en aquellos con colesterol LDL superior o igual 125 mg/dl. De la misma forma, cada 10 mg/dl de incremento del valor basal de triglicéridos provocó un aumento del 10% en las tasas de episodios coronarios en pacientes con colesterol LDL inferior a 125 mg/dl pero solamente del 0,5% en aquellos con concentraciones altas de colesterol LDL. Los análisis multifactoriales revelaron que los niveles de colesterol HDL y de triglicéridos son 2 factores de pronóstico independientes de la incidencia de episodios de CC⁴⁷.

Estudio REALIST

La Fundación R3i (*Residual Risk Reduction initiative*), una organización académica, multinacional e independiente, está llevando a cabo el estudio REALIST (*REsidual risk, Lpids and Standard Therapies*) en más de 40 centros de diferentes países, promovido desde su organización internacional y a través de sus organizaciones nacionales. Se trata de un estudio epidemiológico retrospectivo, que está diseñado para proporcionar nuevos datos referentes al riesgo residual de episodios coronarios mayores atribuible a las alteraciones lipídicas en pacientes que reciben los tratamientos de referencia actuales. Sus resultados iniciales se esperan para mediados del año 2010, y los resultados globales para finales del año 2010.

Objetivos

Objetivo principal

Este estudio se basará en los registros de variables específicas de las historias clínicas actuales de los pacientes disponibles en los centros participantes.

El objetivo de este estudio es determinar los siguientes aspectos en los pacientes que han alcanzado el objetivo de colesterol LDL, tratados o no para reducir las concentraciones altas de colesterol LDL, y que han sido ingresados con un primer episodio de CC:

- 1) La prevalencia de la hipocolesterolemia HDL o la hipertrigliceridemia. Los análisis descriptivos constituyen la base de la consecución de este objetivo.
- 2) Si la hipocolesterolemia HDL o la hipertrigliceridemia están asociadas a un riesgo significativo de episodio coronario.

La consecución de tales objetivos se fundamenta en análisis descriptivo y en un estudio de casos y controles así como en los análisis categóricos y continuos realizados.

En este protocolo, se define al paciente con riesgo residual atribuible a las alteraciones lipídicas como un paciente cuyo perfil lipídico, determinado en las 8 horas siguientes al inicio de los síntomas, se caracteriza por un valor de colesterol LDL controlado, en objetivo (inferior o igual a 3,36 mmol/l o 130 mg/dl), con colesterol HDL inferior a 1,03 mmol/l (40 mg/dl) en varones o inferior a 1,29 mmol/l (50 mg/dl) en mujeres o un nivel de triglicéridos superior a 1,7 mmol/l (150 mg/dl). Se analizará un límite adicional para los triglicéridos correspondiente a una hipertrigliceridemia marcada (triglicéridos superiores a 2,3 mmol/l o 200 mg/dl).

Objetivos secundarios

Si los datos recogidos son suficientes, se repetirán los análisis descriptivos y de casos y controles en los pacientes divididos por grupos de edad, sexo, concentración de colesterol LDL y por regiones geográficas.

Diseño general del estudio

Pacientes

El estudio se llevará a cabo a partir de las historias clínicas de pacientes, varones y mujeres adultos, con colesterol LDL en objetivo, tratados o no con estatinas. No se incluirán los pacientes con niveles de colesterol LDL superior a 3,36 mmol/l (130 mg/dl). En los pacientes que han alcanzado el objetivo de colesterol LDL, la presencia o ausencia de un tratamiento para la reducción de las concentraciones de LDL no se considerará como un criterio de inclusión o de exclusión.

Los casos seleccionados para el análisis descriptivo y para el estudio de casos y controles pertenecerán a pacientes con un primer episodio de síndrome coronario agudo ingresados por este motivo en los servicios o unidades clínicas correspondientes.

Para los pacientes con episodios de CC (casos), todas las historias clínicas de los pacientes de 50 años o más (independientemente de la duración de la estancia o la supervivencia del paciente en el hospital) que cumplan uno de los siguientes diagnósticos de alta serán seleccionados para su inclusión:

- Angina de pecho inestable.
- Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST).

- Infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST).

Se considerará un diagnóstico confirmado si viene avalado por los criterios del electrocardiograma (ECG) y los biomarcadores cardíacos adecuados. En otros casos, el diagnóstico se considerará sin confirmación definitiva.

Se incluirán en el estudio todas estas historias clínicas si los siguientes parámetros lipídicos se determinaron en las 8 horas siguientes al inicio de los síntomas: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL (análisis directo o calculado), triglicéridos. Si el valor del colesterol LDL es calculado, el valor de los TG debe estar por debajo de 4,5 mmol/l (400 mg/dl).

Los controles seleccionados para el estudio de casos y controles serán pacientes sin episodios de CC, hospitalizados por otras razones y igualmente con colesterol LDL en objetivo, en tratamiento o no de la hipercolesterolemia LDL. Excepto los datos relativos al ECG y a las enzimas cardíacas, que no se buscarán sistemáticamente en las historias médicas de los pacientes control, las variables descritas a continuación se obtendrán a partir de las historias clínicas de los pacientes, ya sean casos o controles.

Apareamiento de pacientes

Se aparearán los casos y los controles en una proporción 1:1 (también podría considerarse la proporción 1:2 caso:control por razones de viabilidad), por edad (intervalo de 3 a 5 años), sexo, categoría de colesterol LDL (inferior a 70 mg/dl, igual o superior a 70 mg/dl, igual o inferior a 100 mg/dl, igual o inferior a 130 mg/dl) y presencia de diabetes mellitus tratada. Se considerarán como covariables en los análisis: la presión arterial, la glucemia, el tabaquismo (actualmente fumador/no fumador) y otros factores de riesgo cardiovascular.

El mecanismo de apareamiento incluirá el cálculo de una puntuación aritmética que mide la distancia entre cada par de individuos formado a partir de los grupos de casos y controles. Se utilizará el par con la mínima distancia promedio. Este ajuste se realizará en la etapa de análisis. Los elementos de puntuación pueden incluir variables demográficas, como el centro y variables clínicas, incluyendo la determinación de lípidos. El departamento de biometría determinará el peso de los diferentes componentes antes de finalizar el análisis.

Organización del estudio

Inclusión de casos

En cada centro participante se procesarán todas las historias clínicas consecutivas que cumplan los criterios de selección y se registrarán los parámetros necesarios.

Las historias clínicas de todos los pacientes de 50 años o mayores (no hay límite superior de edad), ingresados en los 3 años previos a la implementación del estudio, que cumplan los códigos CIE-10 de diagnóstico (o códigos de la SBC o *Read codes* o codificación equivalente) señalados en la [tabla 1](#) se procesarán para la selección e inclusión de los casos.

A continuación, estas historias clínicas se procesarán de forma manual o electrónicamente para disponer de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y TG) tomados en las 8h siguientes al inicio de los

síntomas. Estas historias clínicas se considerarán seleccionadas y de ellas se extraerán los datos completos de los pacientes.

El investigador del estudio revisará las historias clínicas manualmente (o electrónicamente si es posible el acceso a los registros electrónicos completos de los pacientes) para la recuperación de los datos. Las copias del registro del ECG y biomarcadores miocárdicos que apoyan el diagnóstico final estarán disponibles en caso de que fuera requerido.

Los datos extraídos se entrarán en un archivo electrónico desarrollado específicamente o serán registrados en formato papel equivalente (Cuaderno de Recogida de Datos). Este archivo incluirá un algoritmo de códigos para vincular los datos registrados al número de identificación de la historia clínica del hospital. La lista correspondiente se conservará a nivel del centro sin posibilidad de que el centro coordinador conozca la identidad de ningún caso de paciente.

Parámetros registrados

Las historias clínicas se revisarán detalladamente para extraer los parámetros señalados en la [tabla 2](#). Si no están disponibles los datos requeridos se anotarán como NA (no disponible).

Consideraciones finales

Riesgo residual en pacientes que alcanzan los objetivos actuales de colesterol LDL

Entre los pacientes que alcanzan concentraciones muy bajas de colesterol LDL, los factores pronóstico de accidentes cardiovasculares mayores siguen siendo las concentraciones bajas de colesterol HDL o las concentraciones altas de triglicéridos, como lo demuestran -fundamentalmente- los resultados de los estudios TNT y PROVE-IT TIMI-22. Los análisis retrospectivos muestran que un incremento de 1 mg/dl en 3 meses en los niveles de colesterol HDL podría previsiblemente reducir el riesgo de episodios cardiovasculares graves en un 1,1%. Entre los pacientes que alcanzan concentraciones de colesterol LDL inferiores a 70 mg/dl mediante un tratamiento con estatinas, el valor pronóstico de las bajas concentraciones de colesterol HDL es significativo ($p = 0,03$) incluso tras el ajuste con otros factores de riesgo convencionales, el índice de masa corporal, el nivel de glucemia en ayunas, la presencia de diabetes mellitus, la concentración de triglicéridos alcanzada mediante tratamiento y el nivel basal de colesterol LDL⁴⁸. Asimismo, el análisis de los datos del estudio PROVE IT-TIMI 22 demostró que la concentración de triglicéridos es un factor pronóstico importante del riesgo de CC en pacientes con síndrome coronario agudo. De esta forma, la combinación de un bajo nivel de TG (inferior a 150 mg/dl) junto a una concentración baja de colesterol LDL se acompaña de una reducción relativa significativa del riesgo del 28% ($p = 0,017$)⁴⁹.

Tratamiento del riesgo residual atribuible a la dislipemia aterogénica

Los datos señalados, en conjunto, avalan la idea de que la intervención contra la dislipidemia aterogénica (concretamente las concentraciones bajas de colesterol HDL y altas

Tabla 1 Códigos de diagnóstico incluidos en el estudio REALIST

Terminología propuesta por la Sociedad Británica de Cardiología	Código CIE-10	CIE-10 o término equivalente	Read code	Read code o término equivalente
SCA inespecífico	I200	Angina inestable	G3111	Angina inestable
SCA con angina inestable (troponina 2ve)	I200TN	Angina inestable: Troponina-ve	G3111	Angina inestable
SCA con necrosis miocítica (troponina +ve)	I200TP	Angina inestable: troponina +ve	G31y1	Microinfarto cardiaco
SCA con IM abortado	I200AB	Sin término CIE10 equivalente	G3110	IM abortado
SCA con IM clínico	I21	Código CIE10 general para IAM	G30	Código CIE10 general para IAM
Infarto agudo del miocardio de la pared anterior con elevación del segmento ST	I210	Infarto transmural agudo del miocardio de la pared anterior	G301 z	IM anterior, sin especificar
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared anterior	G300	Infarto anterolateral agudo
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared anterior	G301	Otro IM anterior especificado
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared anterior	G3010	Infarto anteroapical agudo
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared anterior	G3011	Infarto anteroseptal agudo
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared anterior	G380	Infarto transmural del miocardio de la pared anterior postoperatorio
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared anterior	G308	IM inferior, sin especificar
Infarto agudo del miocardio de la pared inferior con elevación del segmento ST	I211	Infarto transmural agudo del miocardio de la pared inferior	G302	Infarto inferolateral agudo
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared inferior	G303	Infarto inferoposterior agudo
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared inferior	G30yz	Otros infartos agudos del miocardio sin especificar
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared inferior	G381	Infarto transmural del miocardio de la pared inferior postoperatorio
		Infarto transmural agudo del miocardio de la pared inferior	G304	IM posterior, sin especificar
Infarto agudo del miocardio de otros sitios con elevación del segmento ST	I212	Infarto transmural agudo del miocardio de otros sitios	G305	IM lateral, sin especificar
		Infarto transmural agudo del miocardio de otros sitios	G306	IM posterior
		Infarto transmural agudo del miocardio de otros sitios	G30y2	Infarto septal agudo
		Infarto transmural agudo del miocardio de otros sitios	G382	Infarto transmural del miocardio de otros sitios postoperatorio
		Infarto transmural agudo del miocardio de otros sitios	G30X0	Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST
Infarto agudo del miocardio, de sitio no especificado con elevación del segmento ST	I213	Infarto transmural agudo del miocardio, de sitio no especificado	G30X0	Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST

Tabla 1 (Continued)

Terminología propuesta por la Sociedad Británica de Cardiología	Código CIE-10	CIE-10 o término equivalente	Read code	Read code o término equivalente
Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST	I214	Infarto transmural agudo del miocardio, de sitio no especificado	Gyu34	[X]Infarto transmural agudo del miocardio, de sitio no especificado
	I214	Infarto subendocárdico agudo del miocardio	G3071	Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST
	I214	Infarto subendocárdico agudo del miocardio	G307	Infarto subendocárdico agudo del miocardio
	I214	Infarto subendocárdico agudo del miocardio	G3070	Infarto agudo sin onda Q
	I214	Infarto subendocárdico agudo del miocardio	G30y1	Infarto agudo del músculo papilar
Infarto agudo del miocardio, sin otra especificación	I214	Infarto subendocárdico agudo del miocardio	G384	Infarto subendocárdico del miocardio postoperatorio
	I219	Infarto agudo del miocardio, sin otra especificación	G30y	Otros infartos agudos del miocardio
	I219	Infarto agudo del miocardio, sin otra especificación	G30z	Infarto agudo del miocardio, sin especificar

IM: infarto de miocardio.

de triglicéridos) influirá en el nivel del riesgo cardiovascular residual que permanece tras un tratamiento con estatinas, incluso entre pacientes que alcanzan niveles objetivos de colesterol LDL actualmente recomendados.

Este hecho se ilustra particularmente en el metanálisis del estudio CTT¹⁹. Entre los pacientes tratados con estatinas, los que presentaban concentraciones bajas de colesterol HDL (igual o inferior a 0,9 mmol/l) mostraron una tasa de episodios vasculares un 50% mayor que aquellos que presentaban los valores objetivos descritos anteriormente (superior a 1,1 mmol/l) (22,8% frente a 11,5%). Además, los pacientes tratados con estatinas con concentraciones bajas de colesterol HDL presentaron una tasa de episodios vasculares un 37% mayor que los pacientes control con las valores objetivos de colesterol HDL descritos (22,8% frente a 14,4%). A pesar del tratamiento con estatinas, el riesgo residual de episodios vasculares de los pacientes con diabetes mellitus sigue siendo mayor que el de los controles no diabéticos. La incidencia de episodios vasculares graves era mayor en diabéticos con bajas concentraciones de colesterol HDL o triglicéridos elevados en comparación con los que presentaban los valores objetivo actualmente recomendados, aunque esta diferencia fue en forma de tendencia, no estadísticamente significativa. En una encuesta paneuropea realizada en 11 países de Europa en la que participaron 3.866 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 4.436 pacientes no diabéticos en tratamiento de la dislipidemia se evaluó la prevalencia de una concentración baja de colesterol HDL (varones inferior a 1,03 mmol/l; mujeres inferior a 2,29 mmol/l) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento para la dislipidemia⁵⁰. Mientras que los tratamientos de los principales factores de riesgo cardiovascular no eran muy diferentes entre los pacientes con o sin diabetes, los pacientes diabéticos presentaron concentraciones más bajas

de colesterol HDL (45 frente a 30%) y mayores de triglicéridos (57 frente a 42%).

Algunos estudios de intervención, que han sido publicados recientemente ratifican la idea de que tratar la dislipemia aterogénica en estos pacientes, particularmente en los diabéticos, puede aportar beneficios significativos. Disponemos de resultados con bezafibrato⁵¹ y con fenofibrato^{52,53}. Los estudios más amplios han sido realizados con fenofibrato en población diabética. En el estudio FIELD⁵², el tratamiento produjo una a los 5 años una reducción significativa de la incidencia de infarto de miocardio (24%), de accidentes cardiovasculares en su conjunto (11%) y está disminución fue más llamativa en el grupo de pacientes con dislipemia aterogénica (27%, $p < 0,005$). Sin embargo, el beneficio global en la morbilidad cardiovascular sólo se pudo observar en los pacientes en prevención primaria. En el estudio ACCORD, publicado más recientemente⁵³, la combinación del fibrato con la estatina confiere un 31% adicional de reducción de accidentes cardiovasculares en pacientes con dislipidemia aterogénica, cuando comparamos con el efecto de la estatina sólo. Este efecto es especialmente manifiesto en el subgrupo de pacientes que presentan cifras elevadas de triglicéridos y bajas concentraciones de colesterol HDL⁵⁴.

Parece importante, por tanto, evaluar de forma más precisa la prevalencia del riesgo residual atribuible a las alteraciones lipídicas y determinar con qué frecuencia viene acompañado por grupos de factores de riesgo adicionales, de cara a plantear estrategias más eficientes en la disminución del riesgo cardiovascular.

El estudio REALIST se llevará a cabo para evaluar el impacto que tienen los factores lipídicos residuales sobre los episodios de cardiopatía isquémica, valorados éstos como un primer episodio de síndrome coronario agudo.

Tabla 2 Parámetros y variables del estudio REALIST**Fechas de ingreso y de alta****Datos demográficos**

- Edad y sexo del paciente
- Peso en el momento del ingreso y talla
- Etnia

Opcional:

- Perímetro de la cintura

Antecedentes cardiovasculares personales y familiares

- Ictus o accidente isquémico transitorio
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia arterial de las extremidades inferiores sintomática
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Estilo de vida previo a la hospitalización: tabaquismo y consumo de alcohol
- Antecedentes familiares (padres) de muerte súbita o de IM antes de los 65 años o de ictus antes de los 45 años

Diagnóstico del síndrome coronario agudo y evolución intrahospitalaria

- Naturaleza del episodio coronario (con CIE-10 o código equivalente) y
- Desenlace clínico final en el hospital (muerto o vivo en el momento del alta de la unidad participante).

Opcional:

- Resultados de
 - Coronariografía
 - Gammagrafía miocárdica
 - ECG de esfuerzo
 - Ecocardiografía de esfuerzo
 - Ecografía carotídea o RM cardiovascular
 - Índice tobillo-brazo

Diabetes mellitus concomitante: tipo 1 o tipo 2**Parámetros lipídicos**

- Colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos (valores analizados en las 8 horas siguientes al inicio de los síntomas)
- Hora de la extracción de sangre e intervalo de tiempo desde la última comida

Opcional:

- Apo A-1, apo B, Lp(a)
- Últimos valores disponibles antes del alta de la unidad
- Perfil lipídico previo en ayunas (separado del episodio si no está disponible en el momento del ingreso en el hospital por el episodio coronario agudo)

Otros parámetros analíticos (valores disponibles en las 8 horas siguientes al inicio de los síntomas)

- Glucemia en ayunas
- Enzimas cardíacas

Opcional:

- HbA1c
- PCR
- Hiperuricemia
- Albuminuria, microalbuminuria
- Creatinina y urea en sangre (FG se calculará mediante la fórmula MDRD).

Tratamientos farmacológicos (lista completa de tratamientos)

- Medicamentos que el paciente estuviera tomando de forma habitual inmediatamente antes del ingreso.
- Recibidos por el paciente como tratamiento inicial del episodio de cardiopatía coronaria antes de la hospitalización (p. ej., tratamiento con heparina)
- Prescritos en el momento del alta de la unidad implicada.

Evolución del paciente después del alta

En aquellos pacientes de los que se disponga de seguimiento, se registrarán los episodios vasculares posteriores y se anotarán los últimos datos del paciente (muerto o vivo), en caso de que estos datos estén disponibles

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *EHJ*. 2007;28:2375–414.
- Smith Jr SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation*. 2006;113:236–72.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al., American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114–26.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31:512–54.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:88–136.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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;333:1301–7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al., 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.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
- Ravnskov U, Rosch PJ, Sutter MC, Houston MC. Should we lower cholesterol as much as possible? *BMJ*. 2006;332:1330–2.
- Waters DD. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl 1:69–75.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370:1781–90.
- Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med*. 2003;163:553–64.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan 3rd A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549–59.
- Stanek EJ, Sarawate C, Willey VJ, Charland SL, Cziraky MJ. Risk of cardiovascular events in patients at optimal values for combined lipid parameters. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:553–63.
- Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med*. 2006;145:520–30.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
- Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvlin JT, Karas RH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary high disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2007;100:1499–501.
- Ferrières J, Elbaz M, Maupas E, Carrière D, Puel J. Inadequate management of dyslipidaemic patients in France. Results of the Odyssee study. *Arch Mal Coeur*. 2004;97:187–93.

32. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA*. 2005;294:1773-81.
33. Sarawate CA, Cziraky MJ, Stanek EJ, Willey VJ, Corbelli JC, Charland SL. Achievement of optimal combined lipid values in a managed care setting: is a new treatment paradigm needed? *Clin Ther*. 2007;29:196-209.
34. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-16.
35. 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;297:299-308.
36. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707-14.
37. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the PROCAM Study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
38. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
39. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2001;104:1108-13.
40. Weverling-Rijnsburger AWE, Jonkers IJAM, van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RGJ. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med*. 2003;163:1549-54.
41. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-8.
42. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*. 1992;70:733-7.
43. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77:1179-84.
44. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*. 1992;85:37-45.
45. Arca M, Montali A, Valiante S, Campagna F, Pigna G, Paoletti V, et al. Usefulness of atherogenic dyslipidemia for predicting cardiovascular risk in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;100:1511-6.
46. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;109:42-6.
47. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol. Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation*. 2002;105:1424-8.
48. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
49. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, et al. 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.
50. Bruckert E, Baccara-Dinet M, Eschwege E. Low HDL-cholesterol is common in European Type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidaemia: data from a pan-European survey. *Diabet Med*. 2007;24:388-91.
51. Goldenberg I, Benderly M, Sidi R, Boyko V, Tenenbaum A, Tanne D, et al. Relation of clinical benefit of raising high-density lipoprotein cholesterol to serum levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial). *Am J Cardiol*. 2009;103:41-5.
52. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
53. Tonkin AM, Chen L. Effects of combination lipid therapy in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122:850-2.
54. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, International Steering Committee of R(3)i. Implications of the ACCORD lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R(3)i). *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1793-7.