

Riesgo cardiovascular residual: nuevos enfoques

Consideraciones clínicas y estrategias terapéuticas para reducir el riesgo residual

M. Rosa Fernández Olmo* y Javier Torres Llergo

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

Palabras clave:

Riesgo residual cardiovascular
Enfermedad cardiovascular
Prevención secundaria

RESUMEN

El riesgo residual cardiovascular supone un reto clínico. Aunque queda mucho por descubrir en este campo, cada vez tenemos más medios que nos permiten estimar la probabilidad de nuevos eventos cardiovasculares y abordarlo correctamente.

La medición general de parámetros lipídicos, inflamatorios, metabólicos y antropométricos, la consideración de todos los factores de riesgo y el abordaje integral de los pacientes con los tratamientos adecuados podrían ayudar a reducir el riesgo residual cardiovascular.

Clinical considerations and therapeutic strategies to reduce residual risk

ABSTRACT

Residual cardiovascular risk is a clinical challenge. Although much remains to be discovered in this field, we increasingly have more tools that allow us to estimate the likelihood of new cardiovascular events and adopt the correct approach.

The general measurement of lipid, inflammatory, metabolic and anthropometric parameters, the consideration of all risk factors and an integrated approach to the patient with the appropriate treatments could help reduce residual cardiovascular risk.

Keywords:

Residual cardiovascular risk
Cardiovascular disease
Secondary prevention

INTRODUCCIÓN

El riesgo residual es aquel que permanece tras haber realizado todos los esfuerzos por eliminarlo, pero el riesgo residual cardiovascular se refiere a cuando los pacientes, después de alcanzar los valores óptimos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), siguen teniendo la probabilidad, en mayor o menor medida, de tener otro evento cardiovascular¹.

Este riesgo está determinado por diversos factores: los principales son los riesgos lipídico, inflamatorio, trombótico y metabólico. Por lo tanto, para abordar el riesgo residual del paciente, en primer lugar se debe estimar la posibilidad de que pueda sufrir otro evento isquémico y después cuáles son las estrategias terapéuticas que se puede utilizar para reducirlo.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO RESIDUAL CARDIOVASCULAR

Medir el riesgo residual de cada paciente es un reto e incluso es utópico saber la «probabilidad real» de que en un paciente pueda producirse un nuevo evento cardiovascular, pero sí hay datos que ayudan a estimarlo.

El riesgo residual que muestran los estudios

La reducción del LDL con diferentes tratamientos hipolipemiantes ha supuesto una reducción de los eventos cardiovasculares en todos

perfiles de riesgo cardiovascular², pero incluso en estudios recientes con tratamientos hipolipemiantes intensivos que combinan estatinas más inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9)^{3,4} y/o ezetimiba³⁻⁵, en los cuales se han alcanzado cifras de LDL < 30 mg/dl con una reducción de los eventos cardiovasculares asociados, se mantiene un riesgo de nuevos eventos cardiovasculares.

Por lo tanto, existe un riesgo independientemente del LDL, pero no se puede olvidar que las condiciones de los estudios aleatorizados y observacionales no son la realidad de la práctica clínica. Los últimos registros de vida real demuestran que el control real del LDL en los pacientes con enfermedad cardiovascular no supera el 18%⁶, hecho que se debe abordar para reducir el riesgo cardiovascular global.

Los avances recientes en genética humana, junto con una gran cantidad de resultados de ensayos clínicos, preclínicos y epidemiológicos, brindan un fuerte respaldo para confirmar una asociación causal de los triglicéridos (TG) y las lipoproteínas ricas en TG con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Por ello, estos datos también indican que pueden contribuir significativamente al riesgo cardiovascular residual en pacientes con terapia optimizada para reducir las LDL⁷.

En estudios contemporáneos como es el estudio poblacional de Copenhague⁸, con más de 110.000 pacientes, se observó un aumento del riesgo cardiovascular asociado a las concentraciones plasmáticas de TG 4 veces mayor en los pacientes con TG > 440 mg/dl. En el Estudio PESA⁹, diseñado para evaluar la progresión aterosclerótica precoz, se documentó que en el 73% de los pacientes con TG plasmáticos > 150 mg/dl presentaron enfermedad aterosclerótica subclínica. En cuanto a las lipoproteínas ricas en TG, como es el colesterol remanente, se ha visto en diversos estudios que pueden aumentar el riesgo cardiovascular independientemente de la concentración de LDL¹⁰.

*Autor para correspondencia.
mariarosafernandezolmo@gmail.com (M.R. Fernández Olmo).

Abreviaturas

HDL: lipoproteínas de alta densidad
 LDL: lipoproteínas de baja densidad
 PCRus: proteína C reactiva ultrasensible
 TG: triglicéridos

Desde el *Framingham Heart Study* sabemos que existe una relación inversa entre las cifras de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento de la enfermedad coronaria¹¹, incluso en personas con LDL < 100 mg/dl¹². Pero los estudios que han probado tratamientos farmacológicos para aumentar las HDL no han sido exitosos. Quizá tiene más sentido entender la reducción del HDL como parte de la disfunción metabólica que se produce en la resistencia a la insulina y la obesidad, que da lugar a una dislipemia que se caracteriza por un aumento de los TG con valores de HDL bajos y LDL pequeñas y densas. Esto se produce por un aumento hepático de los TG que deben ser internalizados en las lipoproteínas, lo que da lugar a VLDL grandes que acabarán convirtiéndose en lipoproteínas más pequeñas y más densas que puedan albergar todos los TG. Además, el HDL se reduce porque se vuelve disfuncionante y es eliminado por el riñón¹³.

La lipoproteína (a) es otro factor lipídico que tener en cuenta, porque se ha demostrado que aumenta el riesgo cardiovascular independientemente del LDL¹⁴, así como el resto de factores de riesgo cardiovascular¹⁵, pues produce una disfunción metabólica similar a la dislipemia aterogénica¹⁶.

Existen diversos estudios que aportan datos suficientes para afirmar que la inflamación tiene un papel fundamental en toda la historia de la enfermedad aterosclerótica, tanto en la patogénesis como en la progresión. Además, la inflamación residual está también muy relacionada con el riesgo residual lipídico; sabemos por los estudios que los TG elevados se asocian con inflamación de bajo grado que aumenta el riesgo cardiovascular, y se observa¹⁷ un aumento de proteína C reactiva en los pacientes con TG plasmáticos elevados. Es bien conocido que las enfermedades sistémicas, como la artritis reumatoide¹⁸ o la psoriasis¹⁹, producen estados inflamatorios que aumentan el riesgo

cardiovascular y condicionan un peor pronóstico, como las infecciones u otros agentes como la contaminación ambiental²⁰.

Se sabe por el estudio REACH²¹ que hay un riesgo residual isquémico en pacientes que han sufrido un evento cardiovascular agudo que llega a ser del 15% al cuarto año del evento e incluso más frecuentemente en las lesiones no culpables²², de ahí la importancia de valorar en conjunto todos los factores que influyen en el riesgo residual del paciente, incluidos los lipídicos, inflamatorios, trombóticos y metabólicos.

Instrumentos para medir o estimar el riesgo residual

Los diferentes medios que pueden ayudar a medir el riesgo residual cardiovascular son fundamentalmente de tipo bioquímico y antropométrico o también con técnicas de imagen para evaluar la aterosclerosis subclínica (figura 1).

Marcadores bioquímicos

Parámetros lipídicos: cuando se mide la concentración plasmática de LDL, esta se ciñe a la masa de LDL sin tener en cuenta diversos factores que pueden influir en la valoración del riesgo lipídico residual, además del perfil lipídico convencional (colesterol total, LDL, TG y HDL). La *European Atherosclerosis Society* (EAS) y la *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) recomiendan las siguientes determinaciones²³:

- El colesterol no-HDL (colesterol total – cHDL) estima la concentración plasmática de lipoproteínas aterogénicas; tal es así que en la última guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre prevención cardiovascular se posiciona como variable lipídica que tener en cuenta en la estratificación del riesgo cardiovascular (SCORE2/SCORE2OP)²⁴ y es objetivo de control secundario en valores < 85 mg/dl para los pacientes con muy alto riesgo cardiovascular.
- Apolipoproteína B (ApoB): su determinación ayuda a cuantificar la cantidad de lipoproteínas aterogénicas, por estar presente en todas ellas. Existen estudios en los que se demuestra que su elevación se relaciona con eventos cardiovasculares incluso con cLDL bajo²⁵. En la última guía de prevención cardiovascular se propone

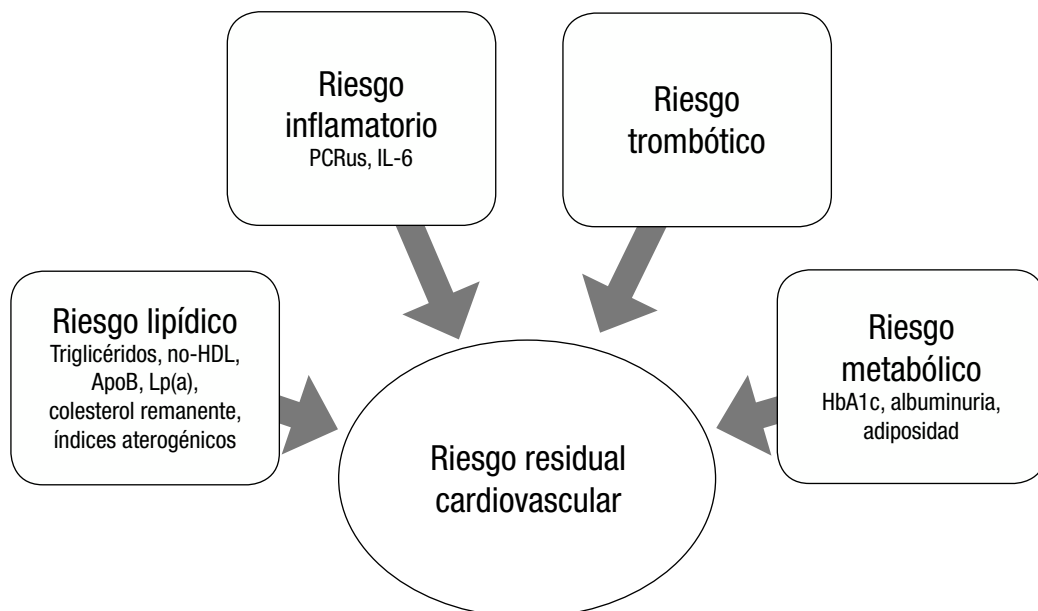


Figura 1. Marcadores para estimar el riesgo residual cardiovascular. ApoB: apolipoproteína B; HbA_{1c}: glucohemoglobina; HDL: lipoproteínas de baja densidad; IL-6: interleucina 6; Lp(a): lipoproteína (a); PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

como objetivo de control secundario en valores < 65 mg/dl para pacientes con muy alto riesgo cardiovascular²⁴.

- **Colesterol remanente:** se puede determinar mediante cálculos estimados (colesterol total – cLDL-cHDL) o por método directo automatizado. Existen estudios que se lo han relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular independientemente del LDL²⁶.
- **Lipoproteína (a):** se recomienda su determinación alguna vez en la vida y su elevación se asocia con mayor probabilidad de eventos²⁷.
- **Índices aterogénicos:** son cocientes que ayudan a estimar la presencia de lipoproteínas pequeñas y densas, útiles fundamentalmente para la evaluación de la dislipemia aterogénica²⁸. Cuando el cociente TG/cHDL > 2 o el cLDL/ApoB es < 1,3, indica la presencia de estas partículas.

Parámetros inflamatorios: la determinación de marcadores inflamatorios está menos extendida en la práctica clínica habitual, aunque hay evidencia suficiente que muestra la relación entre la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida¹. En el estudio FOURIER con evolocumab en pacientes con valores de LDL bajos, aquellos con PCRus elevadas tenían más riesgo cardiovascular²⁹. La interleucina 6 es el precursor para la liberación de PCRus, se encuentra aumentada en procesos inflamatorios e infecciosos y también se le ha relacionado con el pronóstico cardiovascular¹.

Otros parámetros bioquímicos: para hacer una estimación global del riesgo residual del paciente, no hay que olvidar una evaluación metabólica del paciente con la medición de la glucohemoglobina³⁰, la posible afección renal con la presencia de albuminuria²⁴ u otros parámetros más controvertidos o menos utilizados como son la homocisteína o la insulinemia.

Marcadores antropométricos

La adiposidad es un factor fundamental que tener en cuenta y muy relacionado con el riesgo residual global. El índice de masa corporal clasifica la obesidad, pero con muchas limitaciones. Sin embargo, el perímetro abdominal estima de modo más fiable la grasa visceral, que es la que se relaciona con el estado proinflamatorio que da lugar a la disfunción metabólica asociada³¹. Se necesitan más estudios para determinar el papel de la adiposidad medida con bioimpedancia y la relación con la enfermedad cardiovascular.

Técnicas de imagen

En la última guía de prevención cardiovascular de la ESC²⁴, se recomienda la realización sistemática de técnicas de imagen para la clasificación del riesgo cardiovascular. Pero ¿cuál podría ser su papel en la evaluación del riesgo residual?

Actualmente no hay respuesta para esto y solo existen pequeños estudios con resultados esperanzadores³² con instrumentos de imagen útiles que pudieran posicionarse en este sentido, aunando la anatomía con funcionalidad, buscando inflamación y que demostraran predecir eventos cardiovasculares.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA REDUCIR EL RIESGO RESIDUAL CARDIOVASCULAR

Las estrategias terapéuticas para reducir el riesgo residual cardiovascular deben incluir el tratamiento farmacológico y los cambios en el estilo de vida con intervenciones en la dieta y la actividad física (tabla 1).

Tabla 1
Tratamientos para reducir el riesgo residual cardiovascular

	Características del estudio	Resultados
Icosapento de etilo (ω -3) REDUCE-IT ³³	Pacientes con ECVA o DM y 1 factor de riesgo TG 135-499 mg/dl; LDL 41-100 mg/dl en tratamiento con estatinas	Reducción de TG del 18,3% y PCR del 13,9% Objetivo primario: RRR 25% (HR = 0,75; IC95%, 0,68-0,83; p < 0,001) Seguridad: fibrilación auricular, 3,1% (p = 0,004); sangrados, 2,7% (p = 0,06)
Anacetrapib REVEAL ³⁴	Pacientes con ECVA o DM y síntomas de enfermedad coronaria LDL media, 61 mg/dl; HDL media, 41 mg/dl; no-HDL, 92 mg/dl) En tratamiento con estatinas	Reducción de LDL, 41%; no-HDL, 17%. Aumentan HDL 105% Objetivo primario: RRR, 9% (HR = 0,91; IC95%, 0,85-0,97; p = 0,004) Seguridad: sin diferencias en efectos adversos graves
Perlacarsén HORIZON ³⁵	Pacientes con ECVA Lp(a) > 70 mg/dl	En desarrollo
Canakinumab CANTOS ³⁶	Pacientes con IAM previo y PCR > 2 mg/dl	Reducción de PCR (el 26, el 37 y el 41% con dosis de 50, 150 y 300 mg respectivamente) Objetivo primario: 50 mg (HR = 0,93; IC95%, 0,80-1,07; p = 0,30); 150 mg, RRR del 15% (HR = 0,85; IC95%, 0,74-0,98; p = 0,021); 300 mg (HR = 0,86; IC95%, 0,75-0,99; p = 0,031) Seguridad: mayor incidencia de infecciones
Colchicina COLCOLT ³⁷	Pacientes con IAM (< 30 días)	Reducción de PCR, 10% Objetivo primario: RRR, 23% (HR = 0,77; IC95%, 0,61-0,96; p = 0,02) Seguridad: sin diferencias en efectos adversos graves
Ticagrelor+AAS (> 12 meses) PEGASUS ³⁸	Pacientes con IAM (12-36 meses previos) con 65 años o algún factor de riesgo	Objetivo primario: 90 mg, RRR 15% (HR = 0,85; IC95%, 0,75-0,96; p = 0,008); 60 mg, RRR 16% (HR = 0,84; IC95%, 0,74-0,95; p = 0,004) Seguridad: sangrados TIMI mayores, 2,6% (90 mg) y 2,3% (60 mg). Sin diferencias en sangrados intracraneales o fatales
Rivaroxabán+AAS COMPASS ³⁹	Pacientes con ECVA	Objetivo primario: 2,5 mg, RRR 24% (HR = 0,76; IC95%, 0,66-0,86; p < 0,001); 5 mg, (HR = 0,90; IC95%, 0,79-1,03; p = 0,12) Seguridad: sin diferencias en hemorragias intracraneales o fatales, más sangrados no fatales
Dieta mediterránea CORDIOPREV ⁴⁰	Pacientes con enfermedad coronaria Comparación frente a dieta baja en grasas	Objetivo primario: RRR, 33% (el 28 frente al 37,7%; p = 0,039)

AAS: ácido acetilsalicílico; DM: diabetes mellitus; ECVA: enfermedad cardiovascular establecida; HDL: lipoproteínas alta densidad; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); PCR: proteína C reactiva; RRR: reducción del riesgo relativo; TG: triglicéridos.

Tratamientos hipolipemiantes

Se ha demostrado que los fármacos que tienen como diana terapéutica reducir la concentración de LDL reducen la probabilidad de nuevos eventos cardiovasculares, pero manteniendo un riesgo residual. El tratamiento hipolipemiente combinado intensivo puede ayudar a reducir el riesgo residual. En un análisis del estudio en práctica clínica real LIPID-REAL⁴¹ mostró el beneficio del tratamiento con iPCSK9 en el cociente TG/HDL además de otros componentes del denominado riesgo residual lipídico, como el colesterol remanente, el cociente TG/glucosa o el colesterol total/cHDL.

En cuanto a los tratamientos dirigidos a reducir los TG, como los fibratos, los resultados en reducción del riesgo residual cardiovascular son bastante controvertidos. En varios metanálisis se documentó que pueden tener efecto beneficioso en pacientes con TG muy elevados y dislipemia aterogénica, pero no en aquellos con valores menos elevados⁴²⁻⁴³. El último estudio esperanzador con un fibrato, el PROMINENT⁴⁴ con pemafibrato, intentó dar respuesta a si este fibrato podría reducir los eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos al reducir los TG, pero se detuvo precozmente porque en un análisis intermedio se documentó que era poco probable que se alcanzara el objetivo primario.

Los ácidos omega-3 o derivados, en un metanálisis de la Cochrane con más 100.000 pacientes y 79 estudios, no mostró reducción en la mortalidad ni en los eventos cardiovasculares, salvo una tendencia en la mejoría de la enfermedad coronaria⁴⁵. Sin embargo, el estudio REDUCE-IT³³ con 4 g de icosapento de etilo al día demostró, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus y al menos un factor de riesgo, una reducción del 25% de los eventos cardiovasculares tras reducir en un 18,3% los TG y un 13,9% la PCRus. Los autores atribuyen este beneficio a la reducción global del riesgo residual abordando los riesgos lipídico, inflamatorio y trombotico.

Existen otras vías farmacológicas en desarrollo para la reducción de los TG por medio de tratamiento con ARN silenciadores dirigidos a la apolipoproteína C-III, como el volanorsén, con el que se ha demostrado que se reducen hasta en un 80%⁴⁶, o los dirigidos a la ANGPTL3, pero aún no hay estudios que muestran su papel en la reducción del riesgo residual cardiovascular.

Los intentos farmacológicos de aumentar el HDL no han tenido éxito; la niacina y el laropiprant no han mostrado beneficio cardiovascular y, sin embargo, sí aumentaron la frecuencia de efectos adversos^{47,48}. Los inhibidores de la CEPT tampoco han mostrado beneficios aumentando el HDL, incluso los estudios existentes aumentan la mortalidad, salvo el estudio REVEAL³⁴ con anacetrapib, cuyo beneficio se atribuye a la reducción del LDL.

Los tratamientos farmacológicos que tienen como diana terapéutica la lipoproteína (a) están en desarrollo³⁵. El estudio HORIZON (fase III) con pelacarsén, un oligonucleótido antisentido, arrojará datos sobre el papel de esta molécula en la reducción del riesgo residual cardiovascular reduciendo la lipoproteína (a).

Tratamientos para reducir la inflamación

Los tratamientos para reducir la inflamación no se utilizan habitualmente en la práctica clínica, pero existe evidencia de su impacto en el pronóstico cardiovascular, y por lo tanto, de su posible papel en la reducción del riesgo residual.

El canakinumab es un anticuerpo que bloquea la interleucina 1 β , con indicación aprobada por la FDA para unos síndromes inflamatorios de origen reumático concretos. Pero en el estudio CANTOS³⁶ se vio una reducción del 15% de los eventos cardiovasculares independientemente de las cifras lipídicas.

Otro fármaco que ha mostrado que reduce la inflamación residual cardiovascular es la colchicina. En el estudio COLCOT³⁷, se observó que los pacientes con infarto agudo de miocardio reciente que recibían 0,5

mg de colchicina tenían una reducción del 23% del riesgo relativo de tener un nuevo evento cardiovascular.

Tratamientos antitrombóticos

El abordaje del riesgo trombotico tiene una variable más que tener en cuenta, el riesgo hemorrágico asociado con el tratamiento. Aunque existe evidencia que los sangrados se asocian con mayor mortalidad, esto se produce en el primer año tras un síndrome coronario agudo y, sin embargo, los infartos que mayor mortalidad producen son los que ocurren a partir del primer año⁴⁹.

Existen varias estrategias terapéuticas con antitrombóticos con demostrada reducción del riesgo residual cardiovascular en pacientes con evento previo, como son la doble antiagregación plaquetaria prolongada más allá del primer año con ácido acetilsalicílico más ticagrelor en el estudio PEGASUS³⁸ y la anticoagulación a dosis bajas con rivaroxabán en el estudio COMPASS³⁹.

Tratamientos metabólicos

El abordaje de la diabetes mellitus, la obesidad y la resistencia a la insulina ha supuesto una revolución en los últimos años. El abordaje cardio-nefro-protector de los pacientes ha supuesto una reducción del riesgo residual cardiovascular y también de la insuficiencia cardiaca.

Centrándonos en la reducción del riesgo residual aterosclerótico, los fármacos que han demostrado que reducen los eventos cardiovasculares son los análogos de la GLP1 liraglutida⁵⁰, semaglutida⁵¹ y dulaglutida⁵², con un efecto beneficioso en la reducción del peso y la dislipemia⁵³, aunque todos los estudios se diseñaron para demostrar seguridad cardiovascular y no para la valoración de la reducción del riesgo residual.

Un nuevo análogo de la GLP1 que también bloquea el GIP intestinal, la tirzetapida, se ha demostrado incluso más eficaz que la semaglutida en la reducción del peso, en pacientes con y sin diabetes mellitus^{54,55}, mejorando también la dislipemia aterogénica, pero aún no hay resultados de prevención de eventos cardiovasculares.

Dieta y estilos de vida

Los estilos de vida son clave en el abordaje del riesgo residual cardiovascular, y en los demás factores influyen en cierta medida la dieta y la actividad física.

Pero en cuanto a la evidencia de los tipos de dieta que pueden mejorar el riesgo residual de los pacientes, recientemente se ha publicado el estudio CORDIOPREV⁴⁰, en el que se analizó la influencia de la dieta mediterránea en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Con un total de algo más de 1.000 pacientes aleatorizados a dieta mediterránea o dieta baja en grasas, la primera fue superior significativamente, con una reducción del 33% de eventos cardiovasculares.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores han participado en la redacción del manuscrito y la revisión de forma proporcional y aceptan su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

M.R. Fernández Olmo ha recibido honorarios por la redacción del presente artículo y por presentaciones científicas por Amarin.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado "Riesgo cardiovascular residual: nuevos enfoques", el cual ha sido financiado por la sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42:113–131.
2. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313–2330.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1729.
4. Schwartz OGG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
6. Stock JK. DA VINCI study: Change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. *Atherosclerosis*. 2020;314:74–76.
7. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—A consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42:4791–4806.
8. Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis: a study of more than 115000 individuals from the general population. *Clin Chem*. 2019;65:321–332.
9. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:3031–3041.
10. Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated with Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2712–2724.
11. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*. 1977;55:767–772.
12. Kannel WB. Status of risk factors and their consideration in antihypertensive therapy. *Am J Cardiol*. 1987;59:80A–90A.
13. Borén J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. *Nature Rev Cardiol*. 2022;19:577–592.
14. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022;349:7–16.
15. Schrader B, Shakoor A, Schmid A, et al. Relationship between Lipoprotein(a) and cardiovascular risk factors—data from 4602 participants of the ELITE study. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22:1569–1575.
16. Lau ES, Paniagua SM, Zarbafian S, Hoffman U, Long MT, Hwang S-J. Cardiovascular Biomarkers of Obesity and Overlap with Cardiometabolic Dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020215.
17. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118:547–563.
18. Cuende JI, Pérez de Diego IJ, Godoy D. Cardiovascular disease and systemic inflammatory diseases. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:94–101.
19. Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1670–1680.
20. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:656–672.
21. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, et al. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients with Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights from the REACH Registry. *J Clin Cardiol*. 2016;39:670–677.
22. Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S, et al. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients with Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(1):e007174.
23. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:496–517.
24. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
25. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, 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;307:1302–1309.
26. Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated with Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2712–2724.
27. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESC, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43:3925–3946.
28. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26:1196–1224.
29. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial. *Circulation*. 2018;138:131–140.
30. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–411.
31. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1540–1550.
32. Tomaníak M, Katagiri Y, Modolo R, et al. Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *Eur Heart J*. 2020;41:2997–3004.
33. Cordero A, Fernández Olmo MR, Cortez Quiroga GA, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on cholesterol remnants and lipid residual risk: the LIPID-REAL Registry. *Eur J Clin Invest*. 2022:e13863.
34. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267–272.
35. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492.
36. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018;206:80–93.
37. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD003177.
38. Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al., for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
39. Rocha NA, East C, Zhang J, McCullough PA. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:62.
40. Aim-High Investigators; Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–2267.
41. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–212.
42. Sammons E, Hopewell JC, Chen F, et al.; on behalf of the REVEAL Collaborative Group. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur Heart J*. 2021;00:1–9.
43. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022;7:760–769. doi:10.1001/jamacardio.2022.0987.
44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; for the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.
45. Bouabdallouhi N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41:4092–4099.
46. Brener SJ, Kirtane AJ, Stuckey TD, et al. The Impact of Timing of Ischemic and Hemorrhagic Events on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2016;9:1450–1457.
47. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800.
48. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3271–3280.
49. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Michael A. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
50. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
51. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130.
52. Tsimihodimos V, Moses Elisaf. Incretins and Lipid Metabolism. *Curr Med Chem*. 2018;25:2133–2139.
53. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503–515.
54. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205–216.
55. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña J, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1876–1885.