

# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## Concepto y componentes del riesgo residual

Teresa Mantilla Morató<sup>a</sup> y Jesús Millán Núñez-Cortés<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud Universitario Prosperidad, Madrid, España

<sup>b</sup>Unidad de Riesgo Cardiovascular y Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Riesgo residual;  
Concepto;  
Prevención  
cardiovascular

### Resumen

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en España. Los estudios con estatinas han evidenciado pacientes con un episodio cardiovascular y un buen control del perfil lipídico que presentan un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. El riesgo residual no sólo incluye el perfil lipídico, sino todos los factores de riesgo cardiovascular como el tabaco, la diabetes mellitus, la hipertensión, el sedentarismo, la obesidad, siendo las modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico fundamentales. La disminución del riesgo residual en estos pacientes constituye un reto para los médicos y la administración sanitaria.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Residual risk;  
Concept;  
Cardiovascular  
prevention

### The concept of residual risk and its components

### Abstract

Cardiovascular disease is the first cause of death in Spain. Studies with statins have demonstrated that there are patients with a cardiovascular episode and good lipid profile who have a high risk of cardiovascular disease. The residual risk includes not only lipid profile but also all cardiovascular risk factors such as smoking, diabetes mellitus, hypertension, sedentariness, and obesity. Lifestyle modifications and pharmacological therapy are fundamental. Reduction of residual risk in these patients is a challenge for both physicians and the healthcare administration.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

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

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en España y constituyen un problema de salud en el mundo occidental, con un aumento preocupante de la incidencia en los países en vías de desarrollo.

En España, la publicación del Informe SEA 2007<sup>1</sup> mostró la magnitud de las ECV, los factores de riesgo y el grado de control de éstos. Se observó que las tasas de mortalidad por ECV ajustadas en España eran más bajas que en otros países occidentales, existiendo una tendencia temporal descendente, sobre todo por la disminución de la mortalidad cerebrovascular. En cambio, la morbilidad por ECV ha ido aumentando, debido —primordialmente— a los nuevos tratamientos y al envejecimiento de la población.

El Instituto Nacional de Estadística ha publicado, en marzo de 2012, los datos provisionales sobre causa de muerte en el año 2010, siendo las ECV las responsables de 31,2 de cada 100 defunciones. Constituyen la primera causa de mortalidad en la mujer, con predominio de las cerebrovasculares frente a las de origen cardíaco, más frecuentes en los varones. En ambos casos se observa un descenso de la mortalidad con respecto al año anterior<sup>2</sup>.

La prevención de las ECV requiere un abordaje multifactorial, donde el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos o mayores ocupa un papel fundamental: la HTA (HTA), el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus (DM)<sup>3,4</sup>. Los cambios en el estilo de vida, sobre todo en la dieta, el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad, están contribuyendo a un aumento de la incidencia de DM y síndrome metabólico (SM).

En este sentido, las nuevas guías de dislipemias publicadas en el año 2011<sup>5</sup> por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis subrayan la importancia del tratamiento del riesgo cardiovascular global. En España, el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (CEIPC) ha asumido dichas recomendaciones para la población española<sup>6,7</sup>. La utilización de la estimación de riesgo global individual del paciente ayuda en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria<sup>8</sup>.

## Concepto de riesgo residual

Sin embargo, y a pesar de los avances en el manejo y control de los factores de riesgo, la situación dista mucho de ser óptima. De hecho, la mayoría de nuestros pacientes que están siendo tratados o se encuentran en prevención secundaria bajo intervención, fallecen por accidentes cardiovasculares. Ello expresa que el riesgo vascular no se elimina en la magnitud que sería de desear, a pesar de los tratamientos “óptimos”. En los últimos años ha surgido el término riesgo residual para explicar por qué pacientes que han sufrido un episodio cardiovascular y presentan un buen control de sus factores de riesgo mantienen un alto riesgo cardiovascular.

Es bien sabido que las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA-reductasa) han demostrado ser unos fármacos seguros y eficaces en el control de la hipercolesterolemia, consiguiendo un descenso de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con una reduc-

ción importante de episodios cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa.

Numerosos estudios han demostrado que la utilización de estatinas en pacientes, tanto en prevención primaria como secundaria, reduce el número de episodios cardiovasculares. El Cholesterol Treatment Trial, metaanálisis que incluye 90.056 pacientes, demuestra que por cada descenso de 1 mmol/l (38,7 mg/dl) del cLDL hay una reducción del 21% en episodios vasculares mayores<sup>9</sup>.

Pero aun así, como ya se ha señalado, los pacientes correctamente tratados y con buen control de sus FRCV presentan complicaciones cardiovasculares<sup>10,11</sup> (tabla 1).

El riesgo residual se puede definir como el exceso de riesgo que persiste en el paciente con una ECV a pesar del control de los FRCV, entre ellos el control del cLDL. Este riesgo residual se encuentra directamente relacionado con las complicaciones macrovasculares y, en el caso del diabético, en el que el riesgo residual es especialmente trascendente, con las complicaciones microvasculares. El concepto de riesgo residual deriva de los ensayos clínicos, principalmente los realizados con estatinas, surgiendo, por tanto, el debate de tratar otros componentes del perfil lipídico, no dependientes de LDL, como son el síndrome de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo y/o la hipertrigliceridemia.

## Componentes del riesgo residual

Este riesgo residual, valorado como el riesgo de presentar un episodio cardiovascular en los siguientes 5 años a pesar de mantener un tratamiento estándar de los factores de riesgo, se ha calibrado en un 65-67% en comparación con un grupo control. En otras palabras, con el tratamiento estándar actual podemos ser capaces de, en el mejor de los casos, reducir el riesgo en una tercera parte, pero se mantienen unas dos terceras partes del riesgo inicial.

De ahí la necesidad de identificar y establecer la magnitud y peso específico de los posibles componentes del riesgo residual. Esto no es fácil por la complejidad que acarrea el hecho de que los distintos FRCV que influyen se encuentren, frecuentemente, interrelacionados entre sí.

Hay unos factores de riesgo que no son modificables, como la edad, el sexo, la genética, el riesgo basal del sujeto concreto, y que forman parte del riesgo residual. Por ello es importante conseguir los objetivos de buen control de todos los factores de riesgo mayores modificables, como la HTA, el tabaco, la DM, la dislipemia y otros factores de riesgo nuevos o emergentes. Los factores de riesgo metabólicos como la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina y otros componentes del SM contribuyen al riesgo residual de manera determinante, y por ende al aumento de la incidencia de las ECV.

## Dislipemia

Dentro de los factores lipídicos que contribuyen al riesgo residual destacan el colesterol unido a HDL (cHDL) y los triglicéridos (TG). Las HDL son un factor protector independiente de ECV<sup>12</sup>, de forma que un aumento en la concentración de HDL disminuye el riesgo de ECV. En el Heart Protec-

**Tabla 1** Estudios prospectivos que ponen de manifiesto el alto riesgo cardiovascular residual, a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas

Estudio	n	Objetivo principal	Tasa absoluta de episodios (%)		Reducción del RR (%)	Riesgo residual
			Control	Estatina		
<i>Prevención secundaria</i>						
4S <sup>2</sup>	4.444	IM no mortal y muerte por ECC	28,0	19,0	34	66
CARE <sup>3</sup>	4.159	IM no mortal y muerte por ECC	13,2	10,2	24	76
LIPID <sup>4</sup>	9.014	IM no mortal y muerte por ECC	15,9	12,3	24	76
<i>Prevención primaria y secundaria</i>						
HPS <sup>3</sup>	20.536	IM no mortal y muerte por ECC	11,8	8,7	27	73
		Episodios vasculares mayores <sup>a</sup>	25,2	19,8	24	76
PROSPER <sup>6</sup>	5.804	IM no mortal y muerte por ECC o ictus no mortal	16,2	14,1	15	85
		IM no mortal y muerte por ECC	12,2	10,1	19	81
ASCOT-LLA <sup>7</sup>	10.305	IM no mortal y muerte por ECC	3,0	1,9	36	64
ALLHAT-LLT <sup>8</sup>	10.355	IM no mortal y muerte por ECC	8,1	7,4	9	91
ASPEN <sup>9,d</sup>	2.410	Episodios mayores de ECV <sup>b</sup>	15,0	13,7	10	90
<i>Prevención primaria</i>						
WOSCOPS <sup>10</sup>	6.595	IM no mortal y muerte por ECC	7,9	5,5	31	69
AFCAPS/TexCAPS <sup>11</sup>	6.605	Episodios coronarios mayores <sup>c</sup>	5,5	3,5	37	63
CARDS <sup>12</sup>	2.838	Episodios CV mayores <sup>e</sup>	9,0	5,8	37	63

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT-LLT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; ASPEN: Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; CV: cardiovascular; ECC: enfermedad cardíaca coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HPS: Heart Protection Study; IM: infarto de miocardio; LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; RR: riesgo relativo; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study.

<sup>a</sup>Definidos como la combinación de IM no mortal, muerte por ECC, ictus mortal o no mortal, y revascularización coronaria o no coronaria.

<sup>b</sup>Definidos como la combinación de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal, revascularización, puntaje aortocoronario, paro cardíaco reanimado, y agravamiento de angina o angina inestable que requiere hospitalización.

<sup>c</sup>Definidos como la combinación de IM mortal o no mortal, angina inestable o muerte súbita cardíaca.

<sup>d</sup>Sólo incluía pacientes con diabetes.

<sup>e</sup>Definidos como la combinación de síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o ictus.

tion Study<sup>13</sup>, el riesgo residual de los pacientes que presentaban HDL bajo y/o TG altos en tratamiento con estatinas era igual al del grupo con placebo, pero con cifras de HLD y TG dentro del rango considerado normal.

Por ello, la identificación de los factores de riesgo lipídicos relacionados con el riesgo residual es importante. En el estudio REALIST<sup>14</sup> (Residual Risk Lipids and Standard Therapies) se observó que los TG y el HDL contribuyen al riesgo

residual en pacientes con síndrome coronario agudo, aunque presenten cifras de LDL < 130 o < 70 mg/dl. Las concentraciones altas de TG y bajas de HDL multiplicaban el riesgo de enfermedad coronaria por 10.

Análisis posteriores del estudio JUPITER, del Treating to New Targets (TNT)<sup>15</sup> y del PROVE-IT TIMI 22<sup>16</sup> señalan que el aumento de HDL fue útil al comienzo del tratamiento, pero al conseguir descensos de LDL agresivos, la disminución del riesgo residual que dependía del HDL se atenuaba.

La dislipemia aterogénica con TG elevados, HDL bajo, partículas LDL pequeñas y densas, y otros marcadores como el aumento de la apolipoproteína (apo) B y del colesterol no HDL, es un fenotipo frecuente en pacientes que sufren una ECV, diabéticos, obesos o en los que cumplen criterios de SM, asociándose con un elevado riesgo residual macro y microvascular<sup>17</sup>.

## Hipertensión arterial

La Guía para el manejo de la hipertensión arterial, publicada por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología en el año 2007<sup>18</sup>, incluye el cálculo del riesgo cardiovascular total a todo paciente que ha sido diagnosticado de HTA. Clasifica a los pacientes teniendo en cuenta la coexistencia de otros factores de riesgo, lesiones orgánicas y ECV. Utiliza el modelo europeo del proyecto SCORE estimando el riesgo de muerte por ECV durante 10 años. Utiliza el término “riesgo añadido” para recalcar que el riesgo relativo es mayor que el riesgo medio en todas las categorías. El objetivo de presión arterial será < 140/90 mmHg, dedicando un apartado a fármacos y a su uso combinado. En la actualidad hay varios estudios epidemiológicos, como el proyecto CUORE<sup>19</sup> en Italia y el estudio PRIME<sup>20</sup> en Francia e Irlanda, que valoran el riesgo residual con un seguimiento a 10 años. Los datos aportados indican que el tratamiento con antihipertensivos se asocia a una reducción del riesgo residual significativa, luego la prioridad no sería sólo el tratamiento del perfil lipídico, sino de otros factores de riesgo, como la HTA.

## Diabetes mellitus

También la publicación de las guías de práctica clínica sobre DM, prediabetes y ECV considera la importancia de estimar el riesgo global del paciente diabético. Presentan el Finnish Diabetes Risk Score<sup>21</sup>, que predice el riesgo de desarrollar DM en los próximos 10 años con una precisión del 85% y la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La guía indica la importancia de realizar un tratamiento integral de todos los factores de riesgo que presenta el diabético, ya que la mortalidad es 3-4 veces mayor por ECV que en población no diabética<sup>22-24</sup> y el riesgo residual sigue siendo alto, aunque el tratamiento con estatinas lleve al paciente al objetivo recomendado<sup>25</sup> (actualmente LDL < 100 o < 70 mg/dl).

La dislipemia del paciente diabético comprende unas partículas de LDL pequeñas y densas junto con valores bajos de HDL y elevado de TG. Se asocia con un aumento del colesterol no HDL y de la apo B.

En el estudio TNT y PROVE-IT TIMI 22, pacientes con LDL < 70 mg/dl pero TG altos y HDL bajas presentan un riesgo mayor del 40% con respecto al grupo con TG en cifras < 150 mg/dl, lo que indica que el tratamiento con estatinas no es suficiente para disminuir el riesgo cardiovascular global.

Sin embargo, el estudio AIM-HIGH<sup>26</sup>, aunque es un estudio con problemas de metodología, tratando la dislipemia aterogénica con niacina de liberación prolongada y simvastatina frente a la rama de simvastatina en monoterapia, fue interrumpido prematuramente por existir mayor número de episodios en el grupo con niacina.

Esta dislipemia del diabético y del SM tiene un mayor poder aterogénico y, por tanto, el tratamiento debe ser más intenso. Las recomendaciones de la American Diabetes Association 2012 insisten en realizar un tratamiento individualizado pactando con el paciente los objetivos y el fármaco o fármacos que se prescriben<sup>27</sup>.

## Modificaciones en el estilo de vida

El Grupo de Reducción de Riesgo residual<sup>28</sup> (R3i) pretende disminuir el riesgo residual de los pacientes que tienen un buen control de los factores de riesgo tradicionales, sobre todo la dislipemia, para disminuir los episodios cardiovasculares, siendo los 2 pilares fundamentales el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. En ese sentido se manifiestan las nuevas guías europeas de prevención de la ECV (versión 2012)<sup>29</sup>, donde las modificaciones en el estilo de vida y la rehabilitación cardíaca tienen un papel fundamental.

Por ello, los programas de prevención de las ECV deben comprender la introducción de cambios en el estilo de vida en la población general, recomendando el consumo de una dieta equilibrada normocalórica, medidas destinadas a disminuir la obesidad, sobre todo la infantil, realizar actividad física diaria, evitar el tabaquismo, y aumentar el cumplimiento y la adherencia a los tratamientos.

La llamada “dieta mediterránea” y el ejercicio físico para mantener un normopeso son, junto con el abandono del tabaco, los 3 pilares fundamentales para contribuir a la reducción del riesgo residual cardiovascular. Asimismo se deben prescribir los fármacos necesarios para conseguir los objetivos de control de los diferentes FRCV siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica, pactando con el paciente dichos objetivos para conseguir una mayor adherencia y cumplimiento terapéutico.

## Conclusión

En consecuencia, un abordaje correcto del riesgo residual, además de contemplar una intensificación en las medidas encaminadas a mantener un estilo de vida adecuado, puede pasar por el empleo de tratamientos combinados frente a los diferentes factores de riesgo. Además, en un futuro próximo saldrán al mercado nuevos fármacos, con diferentes mecanismos de actuación con respecto al metabolismo lipídico, que ayudarán al mejor control del riesgo cardiovascular.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Villar F, Banegas JR, De Mata J, Rodríguez F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Visto Bueno S.L.; 2007.
- INEbase. Disponible en: [www.ine.es/prensa/prensa.htm](http://www.ine.es/prensa/prensa.htm)
- Guallar E, Banegas JR, Blasco-Colmenares E, Jiménez FJ, Dallongeville J, Halcox JP, et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in clinical practice settings across Europe - The EURIKA Study. *BMC Public Health*. 2011;11:704.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217:3-46.
- Royo MA, Lobos J, Millán J, Villar F, Brotons C, Camafort M, et al. Dislipemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:30.e1-e13.
- Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1168.e1-e60.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- 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 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, 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.
- Chien KL, Lin HJ, Hsu HC, Chen MF. Lipid-related residual risk and renal function for occurrence and prognosis among patients with first-event acute coronary syndrome and normal LDL cholesterol. *Lipids Health Dis*. 2011;10:215.
- Chien KL, Lin HJ, Hsu HC, Chen MF. Lipid-related residual risk and renal function for occurrence and prognosis among patients with first-event acute coronary syndrome and normal LDL cholesterol. *Atherosclerosis Suppl*. 2011;12:267-70.
- Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013-20.
- Millán Núñez-Cortés J, Montoya JP, Salas XP, Hernández Mijares A, Carey VJ, Hermans MP, et al. The REALIST (REsiduAl risk, Lipids and Standard Therapies) study: an analysis of residual risk attributable to lipid profile in acute coronary syndrome. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:38-47.
- 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.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-30.
- Cárdenas GA, Lavie CJ, Cárdenas V, Milani RV, McCullough PA. The importance of recognizing and treating low levels of high-density lipoprotein cholesterol: a new era in atherosclerosis management. *Rev Cardiovasc Med*. 2008;9:239-58.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the management of Arterial Hypertension. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. *J Hypertension*. 2007;25:1105-87.
- Palmieri L, Rielli R, Demattè L, Donfrancesco C, Ciccarelli P, De Sanctis Caiola P, et al. CUORE project: implementation of the 10-year risk score. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:642-9.
- Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, Bingham A, et al; PRIME Study Group. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens*. 2010;24:19-26.
- Saariisto T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2:67-72.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-72.
- 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.
- AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol. Rationale and study design. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH). *Am Heart J*. 2011;161:471-7e.
- Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care*. 2012. Disponible en: <http://diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc12.0413>

28. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vas Dis Res.* 2008;5:319-35.
29. The Fifth Joint Task Force, Fifth European Society of cardiology and other Societies on cardiovascular Disease prevention in Clinical Practice. European Guidelines on Cardiovascular Disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2012;doi:10.1093/eurheartj/ehs092