

Triglicéridos y aterosclerosis: revisión en base a la evidencia disponible

Pablo Corral*, Macarena Sánchez Pardo**

*Internista. Lipidólogo. Docente de la Facultad Medicina, Universidad FASTA, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Farmacología. **Universidad FASTA, Facultad Ciencias Médicas. Mar del Plata. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La diabetes tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina comparten un núcleo común fisiopatológico y, a su vez, expresan desde el punto de vista de su perfil lipídico el clásico patrón de “dislipemia aterogénica residual” caracterizada por el aumento de los niveles de triglicéridos, de lipoproteínas ricas en triglicéridos, concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad normales o levemente elevadas pero con gran capacidad de oxidación y penetración en el subendotelio vascular y, finalmente, la presencia de lipoproteínas de alta densidad en valores bajos y disfuncionales.

Diferentes niveles y líneas de evidencia han demostrado una relación directa e indirecta entre la enfermedad aterosclerótica y los elevados niveles de triglicéridos y de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Debemos destacar en este aspecto los clásicos estudios observacionales/epidemiológicos, los estudios de intervención y, finalmente, la evidencia que se desprende de la genética.

El objetivo de la presente revisión es describir y profundizar en los diferentes grados y niveles de evidencia, la relación entre la enfermedad aterosclerótica y los elevados niveles de triglicéridos y lipoproteínas ricas en triglicéridos.

PALABRAS CLAVE: Triglicéridos, aterosclerosis, dislipemia, riesgo residual, hipertrigliceridemia.

INTRODUCCIÓN

El mundo occidental es testigo del aumento de patologías asociadas a cambios deletéreos en los hábitos de vida como son la diabetes tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina¹. Todo este grupo de enfermedades comparten un núcleo común fisiopatológico y, a su vez, expresan desde el punto de vista de su perfil lipídico el clásico patrón de “dislipemia aterogénica residual” caracterizada por el aumento de los niveles de triglicéridos (TG), de lipoproteínas ricas en TG (LRT) y concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins cholesterol*, LDL-C) normales o levemente elevadas pero con gran capacidad de oxidación y penetración en el subendotelio vascular. Por último, se suma a esto, la presencia de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL) en valores bajos y disfuncionales, conformando un escenario complejo desde el punto de vista de las diferentes subfracciones lipídicas².

Diferentes niveles y líneas de evidencia han demostrado en los últimos tiempos una innegable relación directa e indirecta entre la enfermedad aterosclerótica y los elevados niveles de TG y LRT³. En este punto debemos resaltar que la evidencia ha progresado en cuanto a la demostración de esta relación, desde los ya clásicos estudios observacionales/epidemiológicos, pasando por

Recibido en abril de 2017 - Aceptado en junio de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: drpablocorral@gmail.com @email.com

los estudios de intervención para, finalmente, apoyar esta evidencia en los estudios genéticos⁴.

Este cuerpo de evidencia, lógicamente, ha llevado a que diferentes recomendaciones y guías para la evaluación y el manejo de las dislipemias y el riesgo cardiovascular resalten y recomienden la medición de los TG a tal fin, estipulando objetivos de tratamiento tanto farmacológicos como no farmacológicos⁵⁻⁷.

El objetivo de la presente revisión es describir y profundizar en los diferentes grados y niveles de evidencia, la relación entre la enfermedad aterosclerótica y los elevados niveles de TG y LRT.

Base fisiopatológica de la relación triglicéridos-aterosclerosis

Los TG constituyen el principal componente de las LRT o remanentes. Estas últimas incluyen las lipoproteínas de muy baja densidad (*very low-density lipoproteins*, VLDL), de intermedia densidad (*intermediate-density lipoproteins*, IDL) y los remanentes de quilomicrones, que son sintetizados y secretados por el hígado y los enterocitos, respectivamente. La mayor fuente de TG deriva del consumo de grasas en la dieta.

El hígado juega un rol central en la homeostasis de los TG, donde los ácidos grasos pueden ser parcialmente almacenados como TG u oxidarse para generar energía en el proceso de β -oxidación mitocondrial, o bien, empaquetarse en partículas de VLDL y ser secretadas a la circulación sistémica, donde sirven como fuente de energía para los tejidos periféricos⁸.

Los remanentes se generan cuando los quilomicrones y las VLDL se remodelan durante la hidrólisis por lipoproteína lipasa (LPL) y, concomitantemente, éstos son enriquecidos con ésteres de colesterol por la enzima colesteril ester transferasa⁹.

Los TG no pueden atravesar la membrana celular libremente, por lo tanto, la lipólisis intravascular es un proceso esencial para liberar ácidos grasos libres. La LPL es la enzima principal que conduce la hidrólisis de TG a lo largo de la membrana luminal de las células endoteliales¹⁰.

La LPL promueve la hidrólisis del núcleo de TG en las VLDL y quilomicrones, produciendo remanentes de

VLDL y remanentes de quilomicrones, los cuales son ricos en colesterol comparados con los TG⁹.

Las concentraciones medianas y moderadamente elevadas de TG son resultado de una acumulación de mutaciones en más de 30 genes y factores del estilo de vida, siendo algunos de los más importantes el sobrepeso, la obesidad, la diabetes y el consumo de alcohol¹¹.

Las lipoproteínas circulan hacia y desde la luz arterial y el espacio intimal por un mecanismo de movimiento transendotelial. Este sistema de transcitosis se restringe para las lipoproteínas más pequeñas. Así, las lipoproteínas más grandes, como los quilomicrones y las VLDL, no pueden atravesar el endotelio. Esta limitante de tamaño explica por qué los individuos con alteraciones de lipoproteínas de gran tamaño como la hiperquilomicronemia en las deficiencias de LPL no desarrollan aterosclerosis. Sin embargo, al igual que las LDL, los remanentes de VLDL y remanentes de quilomicrones, pueden ser tomados por los macrófagos en la pared arterial, donde contribuyen a la inflamación y progresión de la placa aterosclerótica; a diferencia de las LDL, las partículas remanentes no requieren del proceso de oxidación para que esto ocurra¹².

Para que las LRT elevadas en plasma desarrollen enfermedad cardiovascular aterosclerótica, es fundamental la capacidad de penetrar la capa íntima arterial, donde se forma la placa aterosclerótica. Las concentraciones elevadas de TG generan lipoproteínas muy grandes para entrar en la íntima arterial y, por lo tanto, no desarrollan aterosclerosis. Sin embargo, las concentraciones moderadamente elevadas de TG generan lipoproteínas pequeñas que pueden penetrar la pared arterial y allí acumularse para desarrollar el proceso de aterosclerosis¹³.

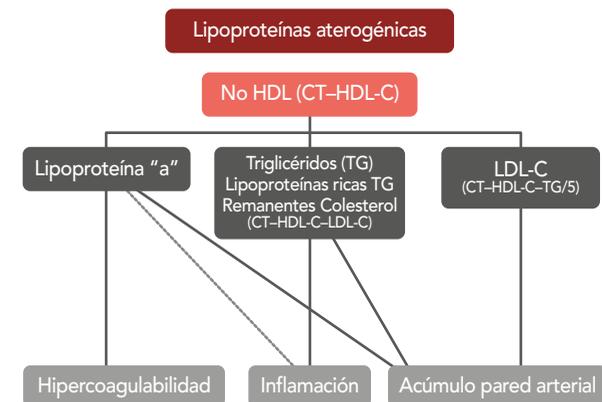
Numerosos estudios en animales y humanos han demostrado que el tamaño mediano que presentan las LRT les permite ingresar en la íntima. Las LRT que logren ingresar en la íntima tienen más posibilidades de quedar atrapadas allí que las LDL y presentan mayor dificultad para retornar a la luz arterial por su mayor tamaño y porque son atrapadas con mayor facilidad por los componentes de la íntima. Estos remanentes contienen aproximadamente 40 veces más colesterol comparados con las LDL, lo que predispone a una aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular (CV) temprana¹⁴.

Las LRT son ingeridas directamente por los macrófagos, transformándose en células espumosas, a diferencia de las partículas de LDL, que necesitan ser modificadas mediante oxidación para ser incorporadas por los macrófagos¹⁵.

Existe alto nivel de evidencia que sostiene que las LRT elevadas están asociadas con un bajo grado de inflamación, a diferencia de lo que ocurre con las LDL dentro del subendotelio¹⁶. No debe olvidarse que la obesidad, la diabetes tipo 2 y el sobrepeso también están asociados con aumento de inflamación sistémica y de un perfil lipídico con hipertrigliceridemia¹⁷. De esta manera, es importante comprender que el aumento de las LRT puede explicar parte del exceso de riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con obesidad-sobrepeso. A todo esto, se suma que la lipólisis de las VLDL liberan, además, un gran número de ácidos grasos oxidados potencialmente tóxicos, implicados en inflamación, citotoxicidad de macrófagos, expresión de moléculas de adhesión e inducción de la coagulación¹⁸ (Figura 1).

En síntesis, la cadena de eventos que explican fisiopatológicamente el aumento de riesgo cardiovascular a partir del aumento de las LRT es el siguiente: la principal causa de aumento de LRT plasmático es la obesidad y los estados de insulinoresistencia, que conlleva a la aparición de los remanentes y la posibilidad de la penetración de éstos a la capa íntima arterial o subendotelio, generando un doble impacto en este espacio; 1) estado de bajo grado de inflamación local y sistémica causado por la hidrólisis de TG, y 2) depósito de ésteres de colesterol en el subendotelio generando clásicamente las placas de aterosclerosis.

Figura 1. Relación entre subfracciones lipoproteicas y mecanismo de aterosclerosis



Referencias: CT, colesterol total; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos

Estudios observacionales y relación triglicéridos-aterosclerosis

Los datos epidemiológicos publicados en el Copenhagen General Population Study arrojaron que el 27% de la población presenta hipertrigliceridemia leve a moderada (176-880 mg/dl), mientras que solo el 0.1% de la población presenta hipertrigliceridemia severa (>880 mg/dl)¹⁹. La hipertrigliceridemia en concentraciones leves a moderadas incrementa el riesgo cardiovascular, mientras que la hipertrigliceridemia severa incrementa el riesgo de pancreatitis aguda²⁰.

Desde 1990 hasta la actualidad, numerosos metaanálisis demostraron que los niveles elevados de TG plasmáticos están asociados con un alto riesgo de enfermedad aterosclerótica, incluso cuando se ajusta por HDL-C²¹.

En 2007-2008, estudios de *Copenhagen City Heart Study* y *Women's Health Study* mostraron que los niveles de TG elevados estaban asociados con alto riesgo de enfermedad aterosclerótica, como infarto de miocardio (IM), enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, así como todas las causas de mortalidad²²⁻²⁴.

En 2009, el Emerging Risk Factors Collaboration publicó un metaanálisis que incluía a 302.430 pacientes provenientes de 69 estudios, en donde se observaron 12.785 eventos coronarios asociados a aumento de TG. Pero esta asociación fue menor cuando se ajustó por los niveles de HDL-C y no-HDL²⁴. Esto sugeriría el mayor peso de las partículas remanentes de colesterol en la génesis de la enfermedad aterosclerótica.

El *Emerging Risk Factors Collaboration* documentó un incremento del riesgo de enfermedad coronaria cuando los TG aumentaban más de 250 mg/dl, y un incremento de ACV isquémico cuando aumentaban más de 200 mg/dl.

En 2014 un importante metaanálisis que incluía a *Copenhagen City Heart Study* y *Copenhagen General Population Study* con 100.000 pacientes, observó que las concentraciones elevadas de TG posprandiales estaban asociadas con alto riesgo cardiovascular y con todas las causas de mortalidad²⁵. Al comparar individuos con niveles de remanentes de colesterol <19 mg/dl, el riesgo de IM fue de 1.8 veces más en aquellos pacientes con niveles de remanentes de colesterol entre 19-38 mg/dl,

de 2.2 veces más en aquellos que tenían de 39-58 mg/dl, y de 3 veces más en aquellos que superaban los 58 mg/dl²⁶.

En un estudio de seguimiento a más de 30 años en el Copenhagen City Heart Study, se demostró que la medición de los niveles tanto de colesterol total (CT) como de TG se asociaron al aumento de IM, mientras que el aumento de los TG también mostró relación directa con mortalidad total²².

Liu y colaboradores revisaron la relación entre los niveles de TG y la mortalidad por toda causa, describiendo una clara asociación entre el riesgo relativo (RR) de muerte por todas las causas y la hipertrigliceridemia. Al dividir a los individuos por categorías (niveles bajo [<90 mg/dl], intermedio alto [entre 150 y 199 mg/dl] y alto [>200 mg/dl]), el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad global se incrementaron en un 13% y un 12% ($p<0.001$) por incremento de TG de 90 mg/dl²⁷.

Por último, se debe destacar la importancia de la medición de los TG no en ayunas; estudios epidemiológicos recientes han demostrado inequívocamente la asociación entre los niveles elevados de TG posprandiales y remanentes y la enfermedad CV. A partir de esto, se puede afirmar que el aumento de TG posprandiales se ha convertido en un mejor predictor de enfermedad CV que la medición de los TG en ayunas²³.

Evidencia genética entre triglicéridos y aterosclerosis

El campo de los estudios genéticos ha posibilitado generar un alto nivel de evidencia, escapando a los sesgos lógicos derivados de los análisis observacionales, como resultan ser la posibilidad de causalidad reversa y la presencia de factores distractores.

La posibilidad de analizar grandes grupos poblacionales y estudiar su genética con diferentes ensayos permite, de un modo preciso, establecer una correlación de causalidad entre un factor de riesgo cardiovascular, como la elevación de los TG y las LRT y la enfermedad aterosclerótica.

Dos tipos de estudios y análisis genéticos se utilizan a tal fin; el análisis de randomización mendeliana y los estudios de asociación “*genome-wide*” o GWAS²⁸.

Estudios de randomización mendeliana, mediante el análisis de la apoA-5 (apolipoproteína A-5) (relacionado con el nivel de TG sanguíneos) evidenció, tanto en los portadores de la forma heterocigota como en la homocigota para este gen, un riesgo de enfermedad coronaria proporcional al aumento del valor de TG; en promedio por alelo heredado se demostró un 18% de riesgo asociado²⁹.

Un segundo estudio de randomización mendeliana analizó la relación existente entre remanentes de TG y coronariopatía, hallando un aumento en el riesgo de 2.8 veces por cada 39 mg/dl de aumento de LRT¹⁶.

En cuanto a los estudios GWAS, los mismos han podido establecer que las variantes en pérdida de función del gen apoC-3 (apolipoproteína C-3) (que resulta en bajos niveles de TG) se correlacionaron con una disminución en el riesgo asociado de aterosclerosis y enfermedad vascular³⁰⁻³¹.

De esta forma, un nuevo nivel de evidencia, sólido y a gran escala, ha podido comprobar una relación causal en ambas direcciones (bajos niveles de TG/LRT con disminución del riesgo cardiovascular y viceversa) de este factor de riesgo y la enfermedad aterosclerótica.

Intervención farmacológica y relación triglicéridos-aterosclerosis

Los ensayos randomizados y controlados con intervención farmacológica se sitúan en lo más alto en cuanto al nivel de evidencia disponible en la actualidad. Sin embargo, y en relación con los niveles de TG y LRT, los estudios disponibles padecen del efecto distractor derivado de otras fracciones lipoproteicas y el efecto de las estatinas no puede ser excluido en la mayoría de los análisis. Por lo tanto, en muchos casos, se deben analizar subgrupos, con la obvia pérdida de poder estadístico y la disminución lógica del nivel de evidencia.

Es posible dividir a los estudios de intervención sobre los TG en tres tipos: 1) estudios realizados en la etapa preestatinica; 2) estudios disponibles con estatinas incluidas y, por último; 3) estudios en marcha y pendientes de resultados, donde se analizará específicamente la intervención sobre los TG y las LRT.

Dentro del primer grupo se deben mencionar los estudios *Helsinki Heart Study*³² y *VA-HIT*³³; estos dos estudios

puieron demostrar el efecto beneficioso del agregado de gemfibrozil respecto de los eventos cardiovasculares.

En referencia al segundo grupo, con estatinas como tratamiento de base, los estudios FIELD³⁴ y ACCORD³⁵ no arrojaron un resultado positivo en su análisis primario. Cuando se analizó el subgrupo de pacientes con niveles de TG elevados con o sin niveles disminuidos de HDL-C, se evidenció un claro beneficio en este grupo de pacientes (Tabla 1).

Finalmente, diferentes estudios se encuentran en marcha, con variados compuestos, a fin de demostrar el beneficio clínico de disminuir los niveles circulantes de TG.

El estudio PROMINENT, con pemafibrato, un fibrato con capacidad de modulación α del receptor PPAR (PPAR α), evaluará su acción en 10.000 pacientes diabéticos, tratados con estatinas, con elevados niveles de TG y bajos de HDL-C en función de eventos CV y muerte CV³⁶.

Los ácidos grasos omega-3 son otra de las opciones terapéuticas con efectos directos sobre los TG y las LRT. Dos estudios (STRENGTH y REDUCE-IT) se encuentran en marcha a fin de intentar demostrar beneficios en términos de eventos CV en este grupo de pacientes³⁷.

Tabla 1. Análisis de subgrupos en diferentes estudios de intervención con fibratos.

Estudio	Endpoint primario: Cohorte comp.	Criterio lipídico subgrupo	Endpoint primario subgrupo
HHS (Gemfibrozil, 1.2g/día 5 años)	-34%	TG>200mg/dl	-71%
BIP (Bezafibrato, 400mg/día 6 años)	-9%	TG>200mg/dl	-40%
FIELD (Fenofibrato, 200mg/día 5años)	-11%	TG \geq 204mg/dl HDL<42mg/dl	-27%
ACCORD (Fenofibrato, 200mg/día 5años)	-8%	TG \geq 204mg/dl HDL<34mg/dl	-31%

Referencias: BIP, Bezafibrate Infarction Prevention; HDL, lipoproteínas de alta densidad; HHS, Helsinki Heart Study; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos.

CONCLUSIONES

Luego de reparar los diferentes tipos y niveles disponibles de evidencia en cuanto a la relación entre los niveles de TG y el riesgo cardiovascular, se puede afirmar que existen elementos suficientes para demostrar tal asociación.

El doble mecanismo fisiopatológico (retención subendotelial más inducción de inflamación local y sistémica), sumado a la vasta evidencia epidemiológica, culminan apoyando a los estudios genéticos de randomización mendeliana y de GWAS respecto de la demostración de la estrecha relación existente entre los elevados niveles de TG y LRT y el proceso de aterosclerosis.

Finalmente, los estudios de intervención farmacológica y la interpretación del contexto en el que fueron realizados también sustentan esta asociación y avalan la necesidad de modificar este claro factor de riesgo cardiovascular. Futuros ensayos en marcha mostrarán el lugar específico de esta terapéutica en un grupo especialmente asociado con alto riesgo cardiovascular y elevados niveles de LRT como son los pacientes con diabetes tipo 2.

Podemos concluir que los elevados niveles de TG sanguíneos constituyen un claro factor de riesgo cardiovascular, que requiere de su evaluación para la estimación del riesgo global del paciente y, finalmente, de su intervención para moderar el riesgo inherente a esta alteración lipoproteica.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet N°310. Updated May 2014.
2. Hovingh GK, Rader DJ, Hegele RA. HDL re-examined. *Curr Opin Lipidol*. 2015 Apr; 26 (2): 127-32.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009 Nov 11; 302 (18): 1993-2000.
4. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016 Feb 19; 118 (4): 547-63.
5. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes*. 2016 Jul; 65 (7): 1767-78.
6. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et

- al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Aug; 2 (8): 655-66.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.*; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14; 37 (39): 2999-3058.
 8. Stanford KI, Bishop JR, Foley EM, Gonzales JC, Niesman IR, Witztum JL, *et al.* Syndecan-1 is the primary heparan sulfate proteoglycan mediating hepatic clearance of triglyceride-rich lipoproteins in mice. *J Clin Invest.* 2009 Nov; 119 (11): 3236-45.
 9. Beigneux AP, Davies BS, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, *et al.* Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab.* 2007 Apr; 5 (4): 279-91.
 10. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Aug; 297 (2): E271-88.
 11. Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta.* 2014 Apr 20; 431: 131-42.
 12. Khetarpal SA, Rader DJ. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk: new insights from human genetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Feb; 35 (2): e3-9.
 13. Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis.* 1988 Jul-Aug; 8 (4): 421-8.
 14. Shaikh M, Wootton R, Nordestgaard BG, Baskerville P, Lumley JS, La Ville AE, *et al.* Quantitative studies of transfer in vivo of low density, Sf 12-60. and Sf 60-400 lipoproteins between plasma and arterial intima in humans. *Arterioscler Thromb.* 1991 May-Jun; 11 (3): 569-77.
 15. Takahashi S, Sakai J, Fujino T, Hattori H, Zenimaru Y, Suzuki J, *et al.* The very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor. *J Atheroscler Thromb.* 2004; 11 (4): 200-8.
 16. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation.* 2013 Sep 17; 128 (12): 1298-309.
 17. Timpson NJ, Nordestgaard BG, Harbord RM, Zacho J, Frayling TM, Tybjaerg-Hansen A, *et al.* C-reactive protein levels and body mass index: elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization. *Int J Obes (Lond).* 2011 Feb; 35 (2): 300-8.
 18. Chung BH, Segrest JP, Smith K, Griffin FM, Brouillette CG. Lipolytic surface remnants of triglyceride-rich lipoproteins are cytotoxic to macrophages but not in the presence of high density lipoprotein. A possible mechanism of atherogenesis? *J Clin Invest.* 1989 Apr; 83 (4): 1363-74.
 19. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Aug; 2 (8): 655-66.
 20. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011 Mar; 57 (3): 482-9.
 21. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996 Apr; 3 (2): 213-9.
 22. 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 Jul 18; 298 (3): 299-308.
 23. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008 Nov 12; 300 (18): 2142-52.
 24. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, *et al.* Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009 Nov 11; 302 (18): 1993-2000.

25. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014 Aug 16; 384 (9943): 626-35.
26. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem*. 2015 Mar; 61 (3): 533-43.
27. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis*. 2013 Oct 29; 12: 159.
28. White J, Swerdlow DI, Preiss D, Fairhurst-Hunter Z, Keating BJ, Asselbergs FW, et al. Association of lipid fractions with risks for coronary artery disease and diabetes. *JAMA Cardiol*. 2016 Sep 1; 1 (6): 692-9.
29. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013 Jun; 34 (24): 1826-33.
30. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3; 371 (1): 32-41.
31. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute; Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3; 371 (1): 22-31.
32. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987 Nov 12; 317 (20): 1237-45.
33. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5; 341 (6): 410-8.
34. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al.; FIELD study investigators. 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 Nov 26; 366 (9500): 1849-61.
35. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29; 362 (17): 1563-74.
36. Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, et al.; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis*. 2016 Jun; 249: 36-43.
37. Davidson MH, Benes LB. The future of n-3 polyunsaturated fatty acid therapy. *Curr Opin Lipidol*. 2016 Dec; 27 (6): 570-8.