Triglicérides e lipoproteínas ricas em triglicérides na doença cardiovascular: uma visão atual.

Hermes Toros Xavier[1]

[1]Doutorado e Pós-Doutorado em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Fellow da European Society of Cardiology. Presidente da Sociedade Latino Americana de Aterosclerose – 2008-09. Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2012-13. Editor da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2013. Professor da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Santa Cecília – Unisanta.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em seu relatório de 2021, a doença cardiovascular (DCV) segue como a principal causa de mortalidade em todo o mundo, destacando a doença aterosclerótica cardiovascular (DACV) como a DCV mais representativa e insidiosa [1].

Se reconhece que o colesterol transportado no sangue pelas lipoproteínas é o principal indutor da DACV e que o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) é um fator causal determinante da aterosclerose. Exemplificando, indivíduos com níveis plasmáticos de LDL-C mais reduzidos são menos propensos a desenvolver DCV comparados àqueles com níveis médios ou elevados; e que exposições de longo prazo a níveis de LDL-C mais baixo estão associadas com reduções de até 54,5% no risco de doença arterial coronária (DAC) para cada redução obtida de 38,7 mg/dL no LDL-C [2].

Estatinas, como os fármacos hipolipemiantes de primeira escolha, podem reduzir significativamente os níveis de LDL-C, resultando em diminuição de eventos CV em cerca de 30% [3]. Entretanto, as complicações da DACV não podem ser eliminadas em grande número de pacientes, mesmo naqueles que em uso de terapias mais vigorosas de redução do LDL-C, como na combinação de estatina e/ou ezetimiba com os inibidores da PCSK9 (proproteína convertase subtilisina kexina tipo 9), apesar do alcance das metas de LDL-C recomendadas, ainda experimentam eventos CV [4]. Fato que tem motivado a busca por novas estratégias para o tratamento da DACV residual.

Níveis plasmáticos reduzidos do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) são considerados como fator de risco associado a eventos CV, estima-se, então, que o aumento do HDL previna ou impacte positivamente na DCV [5]. Inibidores da CETP (proteína de transferência de colesterol esterificado) potencialmente melhoraram os níveis de HDL-C e o transporte reverso do colesterol. Entretanto, esses fármacos não demonstraram utilidade na prevenção de eventos CV [6]. A HDL disfuncional em pacientes com DCV pode explicar parcialmente a falência dessa classe terapêutica [7]. Estudos recentes sugerem que embora a HDL-C seja um marcador do risco, evidencias incluindo estudos de randomização Mendeliana, determinaram que a HDL-C não é um fator causal da DACV [8].

A causalidade entre níveis séricos elevados de triglicérides (TG) e a DACV é controversa. Estudos genéticos e epidemiológicos têm demonstrado que TG e lipoproteínas ricas em triglicérides (LRTG) estão entre as principais causas da DACV residual [9]. Hipertrigliceridemia (HTG) está associada a maior risco CV, mesmo em pacientes com níveis baixos de LDL-C e em uso de estatinas [10]. Estudos de randomização Mendeliana indicam uma relação causal entre o metabolismo dos TG e o risco de aterosclerose [11]. Os efeitos aterogênicos dos TG e das LRTG irão depender da interação entre o seu metabolismo e condições fundamentais da biologia vascular como função endotelial, inflamação, estresse oxidativo e formação das células espumosas.

Metabolismo dos triglicérides

Os TG são compostos químicos lipídicos formados por 3 moléculas de ácido graxo (AG) de cadeia longa ligadas a 1 molécula de glicerol, que são utilizados no organismo como fonte de reserva energética para os diferentes processos metabólicos, em função compartilhada quase que igualmente com os carboidratos, sendo que pequenas quantidades de TG, ainda, participam, conjuntamente ao colesterol e aos fosfolipídios, na formação das membranas celulares e em outras funções intracelulares. Os TG representam um dos componentes do grupo heterogêneo das LRTG, as quais são formadas por TG, éster de colesterol e por um núcleo de colesterol, envoltos por fosfolipídios e apolipoproteínas.

Os TG provem da alimentação e da síntese endógena. Como as demais gorduras provenientes da alimentação, são incorporados aos quilomicrons (QM), sintetizados no retículo endoplasmático das células da mucosa intestinal e posteriormente liberados na linfa mesentérica. Os QM – LRTG de origem intestinal, ganham a circulação sistêmica via ducto torácico. No plasma, ao nível dos capilares do fígado e do tecido adiposo, sofrem ação da enzima lípase lipoprotéica (LLP) que hidrolisa os TG, liberando ácidos graxos livres (AGL) e glicerol, que serão armazenados no tecido gorduroso e muscular para serem utilizados como fonte de energia.

As partículas, agora de tamanho menor, são chamadas de QMremanescentes (QMR) e serão removidas da circulação pela interação entre a apolipoproteína-E e o receptor celular específico localizado principalmente nas células hepáticas. Os AGL ou não esterificados, uma vez no interior dos adipócitos, serão novamente sintetizados em TG, sendo que o novo glicerol é fornecido pelos processos metabólicos intracelulares. Na síntese endógena, as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) – LRTG de origem hepática, contêm principalmente TG e apolipoproteínas, e ao nível dos capilares, por ação da LLP, são convertidas em partículas mais densas denominadas VLDL remanescentes, havendo, então, a liberação de AGL que serão convertidos em TG e armazenados no tecido gorduroso ou utilizados como fonte energética [12]. O tecido adiposo representa importante reserva energética orgânica, principalmente às custas do seu conteúdo de TG, que é mantido através do equilíbrio de 2 principais processos biológicos que se opõe: a lipogênese e a lipólise. No processo anabólico da lipogênese, a síntese de TG pode ser feita através dos carboidratos, onde a glicose, transportada aos adipócitos principalmente via receptores transportadores de glicose, os GLUT4, é catabolizada para acetil-CoA, interagindo com uma série de enzimas e cofatores para gerar AGL, utilizados na formação e estoques de TG; outra forma é a captação, pelos adipócitos, de AGL formados através do catabolismo das lipoproteínas via LLP, chamado *de novo* lipogênese. A lipólise, quebra das moléculas de TG em AGL e glicerol, é um processo regulado por 3 etapas dependentes da ação das lipases, formando diacilglicerol, monoacilglicerol e finalmente, 3 AGL e glicerol, que serão transportados aos tecidos para a geração de energia através da oxidação dos AGL [13].

Hipertrigliceridemia e aterosclerose

A HTG é uma condição clínica muito comum, afeta entre 15% e 20% da população adulta, e se relaciona, de maneira independente, com o risco CV, especialmente, quando associada à obesidade, à síndrome metabólica (SM) e ao diabetes tipo 2 (DM2). Nessas condições, a dislipidemia típica, chamada dislipidemia aterogênica, se caracteriza pelas LDL-C pequenas e densas, níveis de HDL-C baixo e de TG elevado.

A Diretriz Brasileira estabelece como valores referenciais desejáveis ou alvos terapêuticos de TG, para adultos com mais de 20 anos, níveis <150 mg/dL (com jejum) e <175 mg/dL (sem jejum), determinados por técnica enzimática, levando-se em conta, sempre, a grande variabilidade biológica dos TG como principal fonte de oscilações nos resultados laboratoriais. A análise dos níveis de TG sem jejum prévio fornece informações importantes sobre as LRTG.

A classificação laboratorial dos TG contempla (1) a HTG isolada: aumento isolado do TG ≥150 mg/dL ou ≥175 mg/dL (sem jejum); e (2) a hiperlipidemia mista: aumento do LDL-C ≥160 mg/dL e do TG ≥150 mg/dL ou ≥175 mg/dL (sem jejum). Se TG ≥400 mg/dL, o

cálculo do LDL-C pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar como hiperlipidemia mista quando o colesterol não-HDL ≥190 mg/dL.

Como recomendações terapêuticas para a HTG, considera-se que pacientes com valores TG ≥500 mg/dL devem receber tratamento apropriado para se reduzir o risco de pancreatite; e naqueles com níveis entre 150 e 499 mg/dL, a terapia deve ser individualizada, sempre com base no risco CV estratificado e nas condições clínicas associadas [14].

Permanece não totalmente esclarecido qual seria o mecanismo exato pelo qual a HTG pode promover a DACV. Uma explicação plausível seria que níveis elevados de TG pós-prandial podem indicar alto índice de LRTG (QM e VLDL). Dado o seu tamanho relativamente pequeno, as LRTG poderiam penetrar na parede arterial e contribuir na formação das células espumosas – aterogênese.

Em condições normais, os QMR são rapidamente extraídos pelo fígado. No entanto, na SM e no DM2, a depuração hepática dos QMR pode ser postergada, predispondo a maior produção de QMR, de LDL-C pequena e densa e de HDL-C. Dessa forma, a produção aumentada e a exposição prolongada às LRTG aumentam a probabilidade da sua retenção na parede arterial, incrementando o risco de DACV [15].

Evidências têm demonstrado que o tratamento da HTG pode reduzir o risco de DACV e que cada redução de 88,5 mg/dL nos níveis de TG estaria associada com diminuição de cerca de 50% no risco da DCV [16-17]. Em 2019, a European Society of Cardiology e a European Atherosclerosis Society estabeleceram, claramente, que TG ≥175 mg/dL é um fator de risco para eventos, recomendando o tratamento para a DACV residual [18].

Lipoproteínas ricas em triglicérides e aterosclerose

Os TG são os principais componentes das LRTG (QM e VLDL-C), dos remanescentes (QMR) e da lipoproteína de densidade intermediária (IDL-C).

Após a alimentação, os TG são transportados do intestino delgado para a circulação pelos QM, sendo convertidos QMR aterogênicos, pela LLP tecidual.

De forma similar, as partículas de VLDL-C secretadas pelo fígado são convertidas em IDL-C e LDL-C, pela LLP, gerando HTG na circulação. LRTG e os resíduos hidrolisados, incluindo ao AGL se ligam aos leucócitos circulantes e às células endoteliais, resultando em um estado de ativação aguda, caracterizado pela expressão de integrinas, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), produção de citocinas e ativação de complemento [19-20].

Estudos recentes demonstraram que as LRTG e seus remanescentes estão associadas com aterosclerose por induzir maiores resposta inflamatória [21], de estresse oxidativo[22] e formação das células espumosas[23].

Estratégias terapêuticas para hipertrigliceridemia.

Terapia nutricional

A terapia nutricional é a primeira conduta a ser adotada no tratamento da HTG. O alcance dos objetivos depende da adesão à dieta, às correções no estilo de vida, ao controle do peso corporal e, principalmente, à utilização de técnicas adequadas de mudança do comportamento dietético.

Os níveis séricos de TG se elevam em função do consumo alimentar aumentado de carboidratos, de AG saturados, de AG trans e de excessiva quantidade de calorias, especialmente, através das bebidas alcoólicas. Por isso, a seleção adequada destes itens poderá contribuir de maneira eficaz no controle dos TG (Tabela 1).

O indivíduo deverá ser orientado sobre como selecionar os alimentos, da quantidade a ser consumida e do modo de preparo, bem como das possíveis substituições dos alimentos [14].

Intervenção não medicamentosa	Magnitude	Nível de evidência
Redução de peso	+++	A
Reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas	+++	A
Reduzir a ingestão de açúcares simples	+++	A
Reduzir a ingestão de carboidratos	++	A
Substituir os AGs saturados pelos mono e poli-insaturados.	++	B

Tabela 1 – Impacto da modificação de hábitos alimentares e estilo de vida nos níveis de TG sanguíneos. Adaptado de Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017.

Atividade física

Está bem estabelecido que a prática de atividade física regular diminui de forma muito significativa os níveis de TG, recebendo grau de recomendação I e nível de evidência A, além de otimizar a depuração pós-prandial das lipoproteínas e ter efeitos favoráveis sobre a atividade enzimática lipoprotéica.

Evidências recentes têm demonstrado que a atividade física moderada, clinicamente definida como aquela que é realizada em uma intensidade tal que permite manter a conversação ou em termos fisiológicos, aquela em que a frequência cardíaca (FC) permanecesse entre 60% e 79% da FC máxima para idade, tem a capacidade de induzir aumento de HDL-C e diminuição nos TG.

A recomendação aceita pelas principais diretrizes é que todo indivíduo adulto deve realizar pelo menos 30 minutos de atividade física, de intensidade moderada, em pelo menos 5 dias da semana, se possível todos, as quais podem ser realizadas de maneira contínua ou cumulativa [14].

Tratamento farmacológico

Fibratos

Os fibratos ou derivados do acido fíbrico são os medicamentos de escolha no tratamento da HTG e têm um papel importante no controle das dislipidemias mistas.

A ação dos fibratos se dá pelo estímulo aos receptores nucleares denominados **“**receptores ativados de proliferação dos peroxissomas alfa” (PPAR-□). Esse estímulo leva a aumento da produção e ação da LLP e redução de apo-CIII. Esses dois mecanismos estimulam a lipólise dos TG da VLDL-C e dos QM. Atuam também por diminuir a síntese das VLDL-C, por reduzirem a produção dos TG. A ativação dos PPAR-□ leva a incremento na produção de apolipoproteína-AI e estimula a lipólise dos TG, aumentando a oferta dos componentes de superfície das HDL-C [24].

Em doses habituais, os fibratos podem reduzir os níveis de TG em torno de 20% a 70% (Tabela 2), sempre sob orientação dietética, aumentando o HDLC em 7% a 11%, enquanto os seus efeitos no LDL-C são variáveis, podendo diminuir, não modificar ou até aumentar os seus níveis [25]. Meta-análise mostrou que em combinação às estatinas, fibratos reduziram os níveis de TG em 46,5% 26.

Medicamento	Dose mg/dia	Δ HDL-C	Δ TG
Bezafibrato	400 a 600	+ 5% a 30%	- 15% a 55%
Ciprofibrato	100	+ 5% a 30%	- 15% a 45%
Etofibrato	500	+ 5% a 20%	- 10% a 30%
Fenofibrato	160 e 200 (micronizado) ou 250	+ 5% a 30%	- 10% a 30%
Genfibrozila	600 a 1200	+ 5% a 30%	- 20% a 60%

Tabela 2 – Doses dos fibratos e alterações lipídicas (porcentagens médias). Adaptado de Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017.

Recentemente, o pemafibrato, um modulador seletivo do PPAR-□, demonstrou, promissoramente, reduzir significativamente os TG em 43,8% e elevar o HDL-C em 10,8%, após 3 meses de tratamento, em pacientes dislipidêmicos, além de resultar em melhora na função hepática e nos níveis de ácido úrico e hemoglobina glicada [27]. Em publicação recente, o PROMINENT (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, pacientes DM2, com níveis de TG entre 200 e 499 mg/dL e HDL-C menor ou igual a 40 mg/dL, foram randomizados para pemafibrato, na dose de 0,2mg duas vezes ao dia, ou placebo. Os pacientes selecionados estavam em uso de estatinas e com níveis de LDL-C iguais ou abaixo de 100 mg/dL. O desfecho primário de eficácia foi composto de IAM, AVC isquêmico, revascularização coronária ou morte CV.

Entre os 10.497 pacientes (66,9% com DACV prévia), os níveis médios basais de TG eram 271, de HDL-C 33 e de LDL-C 78 mg/dL. O seguimento médio do estudo foi de 3,4 anos. Comparado ao placebo, o efeito do pemafibrato nos níveis lipídicos foi: –26,2% nos TG, –25,8% no VLDL-C, –25,6% no LRTG, –27,6% em apo C-III e +4,8% em Apolipoproteína-B. O desfecho primário ocorreu em 572 pacientes no grupo pemafibrato versus 560 do placebo (HR 1,03 IC 95%:0,91-1,15), sem modificação do efeito em qualquer dos subgrupos préespecificados. A incidência de eventos adversos sérios não diferiu significativamente entre os grupos, mas pemafibrato se associou com maior incidência de eventos adversos renais e tromboembolismo venoso e uma menor incidência de doença hepática gordurosa não alcoólica. Levando os autores a concluírem, que entre pacientes DM2 com níveis de TG leve ou moderadamente aumentado e HDL-C baixo, a incidência de eventos CV não foi menor entre aqueles tratados com pemafibrato ou placebo, embora pemafibrato reduzisse TG, VLDL-C, LRTG e apo C-III [28].

Os resultados do PROMINENT acabaram por resultar na premissa de que os fibratos não devem ser usados com o objetivo de reduzir o risco de DACV em pacientes tratados com estatinas, embora ainda possam desempenhar um papel na diminuição do risco de pancreatite associada à HTG e talvez na doença hepática gordurosa não alcoólica [29].

Ácidos graxos ômega-3

Os AG ômega-3 são poli-insaturados derivados do óleo de peixes e de certas plantas e nozes, que desempenham um importante papel na formação e estabilidade das membranas celulares e fisiologia celular [30]. Dentre eles, se destacam o eicosapentaenóico (EPA) e o docosahexaenóico (DHA), cujos efeitos nos níveis de TG, função vascular, inflamação, agregação plaquetária, esteatose hepática e resistência à insulina, têm sido demonstrados [31].

Em doses altas, de 4 a 10g ao dia, reduzem os níveis de TG através da diminuição da produção de VLDL no fígado, elevam discretamente o HDL-C e podem, entretanto, aumentar o LDL-C. DHA e EPA podem reduzir TG, respectivamente, em 22,4% e 15,6%; DHA apresenta um efeito significativamente maior nos níveis de LDL-C e HDL, comparado ao EPA [32].

Meta-análise envolvendo 77.917 pacientes de alto risco CV sugeriu que a suplementação com AG ômega-3 não se

associava significativamente com DAC fatal ou não fatal ou qualquer dos principais eventos CV [33].

Entretanto, no estudo REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With EPA Intervention Trial), um ensaio clínico randomizado, EPA na dose de 4g ao dia versus óleo mineral como comparador, utilizado em pacientes com HTG e de alto risco CV, tratados com estatinas, resultou em diminuição de 25% na ocorrência dos principais eventos CV, durante o seguimento de 4,9 anos [34].

Posteriormente, o estudo STRENGTH (Long Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridaemia), comparando a suplementação de epanova, uma combinação dos AG omega-3, versus óleo de milho como controle, em pacientes com HTG e HDL-C baixo, não demonstrou diferença significativa na ocorrência dos principais eventos CV, durante o seguimento de 3,5 anos [35].

Os resultados contrastantes dos estudos REDUCE-IT versus STRENGHT podem ser explicados parcialmente pela diferença no efeito dos óleos comparadores (mineral versus milho). A inexplicável redução adicional de 13% no risco de eventos observada no REDUCE-IT, provavelmente, se deve a outros efeitos do EPA ou do óleo mineral [36].

Meta-análise avaliou a associação entre a suplementação AG ômega-3 e o incremento no risco de FA, observada nesses estudos clínicos, determinando que o risco se incrementa em 25%, especialmente, nas doses superiores a 1 grama ao dia [37].

Considerações finais

Considerando que as estatinas garantem redução de apenas 30% no risco CV, que níveis elevados de TG estão intimamente associados ao risco CV residual e que o colesterol transportado pelas LRTG é um componente adicional ao LDL-C, como fator causal da DACV, as oportunidades de intervenção nesse espectro do binômio dislipidemia e risco CV seguem abertas.

É fundamental entender o papel das LRTG na carga aterosclerótica, suas características estruturais como conteúdo lipídico, apolipoproteínas, tamanho das partículas e seu tempo de remoção da circulação, são determinantes. Métodos mais específicos, que possam quantificar as LRTG, definir todas as subclasses e as diversas vias metabólicas que lhes dão origem, são necessários para esclarecer quais tipos de LRTG estão envolvidas na progressão da aterosclerose, além de esclarecer os mecanismos de ação e definir os potenciais alvos terapêuticos capazes de modular o metabolismo dos TG e suas interações.

Devemos reconhecer que os fármacos atualmente recomendados para reduzir os TG, como fibratos e AG ômega-3, apresentam resultados contraditórios ou mesmo fúteis na redução do risco da DCV, seja em monoterapia ou na combinação com estatinas. As razões determinantes precisarão ser mais bem esclarecidas no futuro. E, finalmente, que modificações do estilo de vida, incluindo diminuição na ingestão de carboidratos, de álcool, do peso corporal e do tabagismo, são as principais medidas de controle dos TG, impactando positivamente no risco CV [38].

Referências bibliográficas:

1. WHO (2021). Cardiovascular Diseases (CVDs). Available at: https://www.who.int/ news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases.
2. Ference, B. A., Yoo, W., Alesh, I., Mahajan, N., Mirowska, K. K., Mewada, A., et al. (2012). Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 60 (25), 2631–2639. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.017.
3. Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P.,

Grundy, S. M., et al. (2016). Association between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. JAMA 316 (12), 1289–1297. doi:10.1001/jama.2016.13985.

4. Su, X., Cheng, Y., and Chang, D. (2021). Lipid-lowering Therapy: Guidelines to Precision Medicine. Clin. Chim. Acta 514, 66–73. doi:10.1016/j.cca.2020.12.019.
5. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., et al. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. Eur. Heart J. 41, 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
6. Liu, N., Si, Y., Zhang, Y., Guo, S., and Qin, S. (2021). Human Cholesteryl Ester Transport Protein Transgene Promotes Macrophage Reverse
Cholesterol Transport in C57BL/6 Mice and Phospholipid Transfer Protein Gene Knockout Mice. J. Physiol. Biochem. 77 (4), 683–694. doi:10.1007/s13105- 021-00834-9.
7. Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S., and Shapiro, M. D. (2019). The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. Endocr. Rev. 40 (2), 537–557. doi:10.1210/er.2018-0018.
8. Goyal, S., Tanigawa, Y., Zhang, W., Chai, J.-F., Almeida, M., Sim, X., et al. (2021). APOC3 Genetic Variation, Serum Triglycerides, and Risk of Coronary Artery Disease in Asian Indians, Europeans, and Other Ethnic Groups. Lipids Health Dis. 20 (1), 113. doi:10.1186/s12944-021-01531-8.
9. Farnier, M., Zeller, M., Masson, D., and Cottin, Y. (2021). Triglycerides and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Update. Archives Cardiovasc. Dis. 114 (2), 132–139. doi:10.1016/j.acvd.2020.11.006.
10. Toth, P. P., Fazio, S., Wong, N. D., Hull, M., and Nichols, G. A. (2020). Risk of Cardiovascular Events in Patients with Hypertriglyceridaemia: A Review of Real-world Evidence. Diabetes. Obes. Metab. 22 (3), 279–289. doi:10.1111/dom. 13921.
11. Si, S., Hou, L., Chen, X., Li, W., Liu, X., Liu, C., et al. (2022). Exploring the Causal Roles of Circulating Remnant Lipid Profile on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Mendelian Randomization Study. J. Epidemiol. 32, 205–214. doi:10.2188/jea.JE20200305.
12. Alves-Bezerra, M., and Cohen, D. E. (2017). Triglyceride Metabolism in the Liver. Compr. Physiol. 8 (1), 1–22. doi:10.1002/cphy.c170012.
13. Duran, E. K., and Pradhan, A. D. (2021). Triglyceride-rich Lipoprotein Remnants and Cardiovascular Disease. Clin. Chem. 67 (1), 183–196. doi:10.1093/ clinchem/hvaa296.
14. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol 2017; 109(1Supl.2):1-76.
15. Nordestgaard, B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Circ. Res. 118 (4), 547–563.
doi:10.1161/ CIRCRESAHA.115.306249.
16. Ference, B. A., Kastelein, J. J. P., Ray, K. K., Ginsberg, H. N., Chapman, M. J., Packard, C. J., et al. (2019). Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants with Risk of Coronary Heart Disease. JAMA 321, 364–373. doi:10.1001/jama.2018.20045.
17. Jun, M., Foote, C., Lv, J., Neal, B., Patel, A., Nicholls, S. J., et al. (2010). Effects of Fibrates on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and
Meta- Analysis. Lancet 375, 1875–1884.
doi:10.1016/S01406736(10)60656-3.
18. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., et al. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. Eur. Heart J. 41, 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

19. Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C. A., Averna, M., et al. (2021). 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. 42 (47), 4791–4806. doi:10.1093/ eurheartj/ehab551.
20. de Vries, M. A., Klop, B., Janssen, H. W., Njo, T. L., Westerman, E. M., and Castro Cabezas, M. (2014). Postprandial Inflammation: Targeting Glucose and Lipids. Adv. Exp. Med. Biol. 824, 161–170. doi:10.1007/978-3-31907320-0_12.
21. Mallick, R., and Duttaroy, A. K. (2022). Modulation of Endothelium Function by Fatty Acids. Mol. Cell. Biochem. 477 (1), 15–38. doi:10.1007/s11010-021- 04260-9.
22. Padro, T., Muñoz-Garcia, N., and Badimon, L. (2021). The Role of Triglycerides in the Origin and Progression of Atherosclerosis. Clínica Investig. Arterioscler. 33, 20–28. doi:10.1016/j.arteri.2021.02.007.
23. Nakano, T., Nakajima, K., Niimi, M., Fujita, M. Q., Nakajima, Y., Takeichi, S., et al. (2008). Detection of Apolipoproteins B-48 and B-100 Carrying Particles in Lipoprotein Fractions Extracted from Human Aortic Atherosclerotic Plaques in Sudden Cardiac Death Cases. Clin. Chim. Acta 390 (1-2), 38–43. doi:10.1016/j.cca.2007.12.012.
24. Chapman, M. J., Redfern, J. S., McGovern, M. E., and Giral, P. (2010). Niacin and Fibrates in Atherogenic Dyslipidemia: Pharmacotherapy to Reduce Cardiovascular Risk. Pharmacol. Ther. 126 (3), 314–345. doi:10.1016/j. pharmthera.2010.01.008.
25. Katsiki, N., Nikolic, D., Montalto, G., Banach, M., Mikhailidis, D. P., and Rizzo, M. (2013). The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. Cpd 19 (17), 3124–3131. doi:10.2174/1381612811319170020.
26. Choi, H. D., Shin, W. G., Lee, J.-Y., and Kang, B. C. (2015). Safety and Efficacy of Fibrate-Statin Combination Therapy Compared to Fibrate Monotherapy in Patients with Dyslipidemia: A Meta-Analysis. Vasc. Pharmacol. 65-66, 23–30. doi:10.1016/j.vph.2014.11.002.
27. Yanai, H., Katsuyama, H., and Hakoshima, M. (2022). Effects of a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Modulator, Pemafibrate, on Metabolic Parameters: A Retrospective Longitudinal Study. Biomedicines 10, 401. doi:10.3390/biomedicines10020401.
28. Pradhan AD et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. NEJM. 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2210645.
29. Virani SS. The Fibrates Story — A Tepid End to a PROMINENT Drug. Editorials. N Engl J Med. 2022; DOI:10.1056/NEJMe2213208.
30. Ganda, O. P., Bhatt, D. L., Mason, R. P., Miller, M., and Boden, W. E. (2018). Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. J. Am. Coll. Cardiol. 72 (3), 330–343. doi:10.1016/j.jacc.2018. 04.061.
31. Shahidi, F., and Ambigaipalan, P. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. Annu. Rev. Food Sci. Technol. 9, 345–381. doi:10. 1146/annurev-food-111317-095850.
32. Kotwal, S., Jun, M., Sullivan, D., Perkovic, V., and Neal, B. (2012). Omega 3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes. Circ Cardiovasc. Qual. Outcomes 5 (6), 808–818. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966168.
33. Aung, T., Halsey, J., Kromhout, D., Gerstein, H. C., Marchioli, R., Tavazzi, L., et al. (2018). Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use with Cardiovascular Disease Risks. JAMA Cardiol. 3 (3), 225–234. doi:10.1001/ jamacardio.2017.5205.
34. Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., et al. (2019). Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N. Engl. J. Med. 380 (1), 11–22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.

35. Nicholls, S. J., Lincoff, A. M., Garcia, M., Bash, D., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., et al. (2020). Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk. JAMA 324 (22), 2268–2280. doi:10.1001/jama.2020.22258.
36. Doi T et al. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. European Heart Journal. 2021; DOI: 10.1093/eurheartj/ehab555.
37. Gencer B et al. Effect of Long-Term Marine Omega-3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2021; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654.
38. Zhang B-H Yin F, Qiao Y-N and Guo S-D (2022) Triglyceride and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis. Front. Mol. Biosci. 9:909151. doi: 10.3389/fmolb.2022.909151.