



REVISIÓN

LOS TRIGLICÉRIDOS Y LA ATEROGÉNESIS.

Carlos Carvajal Carvajal*

RESUMEN

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) comprenden los quilomicrones, las VLDL y sus remanentes. Las TRL son altamente heterogéneas, difiriendo en el tamaño, densidad, composición y riesgo cardiovascular asociado. La evidencia acumulada demuestra una fuerte correlación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y el nivel de TAG en ayunas y no en ayunas (posprandial). Se han propuesto dos mecanismos por los cuales las TRL pueden incrementar la aterosclerosis: los remanentes de TRL y las VLDL son capaces de penetrar la íntima arterial, pueden ser internalizados por los macrófagos y convertirlos en células espumosas. Segundo: durante la lipólisis de las TRL se liberan un número de lípidos inflamatorios que alteran la biología del endotelio. Los TAG no son directamente aterogénicos, pero representan un importante biomarcador de ECV a causa de su asociación con una alta concentración de partículas pequeñas y densas de LDL, niveles reducidos de colesterol HDL y con apo C-III, una proteína proinflamatoria y proaterogénica.

PALABRAS CLAVES: Triglicéridos, aterosclerosis, lipoproteínas ricas en triglicéridos, dislipidemia, apo C-III.

ABSTRACT

Triglyceride-rich lipoproteins (TRL) comprise chylomicrons, VLDL and their remnants. TRL are highly heterogeneous, differing in size, density, composition, and associated cardiovascular risk. Accumulating evidence demonstrates a strong correlation between the risk of cardiovascular disease (CVD) and both non-fasting (postprandial) and fasting plasma TAG level. Two mechanisms by which TRL might increase atherosclerosis are proposed: TRL remnants and VLDL are able to penetrate the arterial intima, can be internalized by macrophages and convert these cells into foam cells. Second: during lipolysis of TRL a number of inflammatory lipids are released that alter endothelial biology. TAG are not directly atherogenic but represent an important biomarker of CVD because of their association with a high concentration of small dense LDL particles, reduced HDL cholesterol levels, and with apo C-III, a proinflammatory and proatherogenic protein.

KEYWORDS: Triglycerides, atherosclerosis, triglyceride-rich lipoprotein, dyslipidemia, apo C-III.

**Microbiólogo, especialista en Química Clínica. Laboratorio Clínico, Hospital de Guápiles. Correo electrónico: ccarvajal313@yahoo.com*

Recibido para publicación: 06/07/2017

Aceptado: 08/08/2017

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de muerte en el mundo y un grave problema de salud pública ⁽¹⁾. Aunque la aterogénesis es un proceso multifactorial, las anomalías en el metabolismo lipoproteico es uno de los factores claves, representando más del 50% del riesgo atribuible a la población de desarrollar una enfermedad cardiovascular ⁽²⁾.



La reducción del nivel de colesterol-LDL por medio del tratamiento con estatinas reduce el riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV). En consecuencia, en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, debido a la dislipidemia, la mayoría de las guías recomiendan el colesterol LDL como el primer blanco del tratamiento ⁽³⁾.

No obstante, luego de la disminución del colesterol LDL siempre queda un riesgo residual de sufrir ECV. Entonces ha habido un gran esfuerzo por descubrir y definir otros factores implicados en el riesgo cardiovascular. Diferentes hallazgos sugieren que los altos niveles de triacilglicéridos (TAG) y los bajos niveles de colesterol HDL contribuyen a este riesgo residual ⁽⁴⁾.

El propósito de este trabajo es describir la contribución de los triacilglicéridos al proceso de la aterogénesis y su papel como un factor de riesgo cardiovascular.

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TAG.

Los TAG están formados por una molécula de glicerol esterificada con tres ácidos grasos y constituyen una fuente importante de energía para muchos órganos y tejidos. Los TAG son insolubles en el plasma y deben ser transportados, junto con el colesterol y los fosfolípidos, dentro de partículas esféricas llamadas lipoproteínas.

Las lipoproteínas son partículas macromoleculares esféricas que transportan lípidos en la sangre y presentan una parte central interna formada por lípidos no polares (TAG y colesterol no esterificado) y una monocapa superficial de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado). Además, tienen una o más apolipoproteínas asociadas a la partícula ⁽⁵⁾.

Hay cinco clases principales de lipoproteínas según su densidad: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, del inglés "very low density lipoprotein"), lipoproteína de densidad intermedia (IDL, del inglés "intermediate density lipoprotein"), lipoproteína de baja densidad (LDL, del inglés "low density lipoprotein") y lipoproteína de alta densidad (HDL, del inglés "high density lipoprotein"). Cada tipo particular de lipoproteína tiene una composición lipídica y función definidas. Adicionalmente, también cada partícula lipoproteica tiene su composición proteica característica. La apolipoproteína apo B100 es la principal proteína estructural de la VLDL y la apo B48 es la principal apolipoproteína del quilomicrón ⁽⁶⁾.

Conteniendo principalmente TAG en su parte central, los QM y las VLDL son las principales partículas transportadoras de TAG en el plasma y son también las lipoproteínas de mayor tamaño. Los QM transportan lípidos exógenos, obtenidos de la dieta y las VLDL lípidos endógenos. A ambos tipos de lipoproteínas, y a sus remanentes, se les conoce como las lipoproteínas ricas en TAG (TRL, del inglés "triglyceride-rich lipoproteins") ⁽⁷⁾, aunque propiamente hablando los remanentes de TRL son pobres en TAG y ricos en colesterol por la acción de la enzima lipoproteín lipasa (LPL) y de otras lipasas.

Los QM son sintetizados en el intestino a partir de los lípidos de la dieta y cuantitativamente hablando su principal constituyente son los TAG. Las VLDL son producidas en el hígado con ácidos grasos procedentes de tres fuentes endógenas: ácidos grasos provenientes de los ácidos grasos unidos a la albúmina, ácidos grasos procedentes de los remanentes de lipoproteínas captadas por el hígado y ácidos grasos sintetizados en el hígado. Estos ácidos grasos de todas estas fuentes forman los TAG de las VLDL ⁽⁸⁾. Ambos tipos de lipoproteínas adquieren varias apolipoproteínas (apo C-II, apo C-III y apo E) en la circulación a partir de la HDL.

A nivel de los capilares de los músculos, del tejido adiposo y del corazón, principalmente, los QM y las VLDL son metabolizadas por la LPL. La acción de esta enzima es hidrolizar los TAG de ambas partículas, liberando glicerol y ácidos grasos y originando una partícula remanente, remanente de QM y remanente de VLDL ⁽⁹⁾.



La apo E presente en la superficie de ambas lipoproteínas remanentes funciona como un ligando para la eliminación de ambas partículas por medio de diferentes receptores: el receptor de LDL (LDLR), la proteína relacionada al receptor de LDL (LRP, del inglés “protein related receptor LDL”), el receptor de VLDL y el receptor de apo E ⁽¹⁰⁾.

Una fracción importante de los remanentes de VLDL son eliminados por medio de los receptores citados y la otra mitad sufre lipólisis adicionales por medio de la LPL. Esta lipólisis adicional genera la IDL, una lipoproteína más pequeña y más densa. Una fracción de las partículas de IDL son tomadas por receptores del hígado, el resto interactúa con la lipasa hepática y es convertida en LDL, la principal lipoproteína fuente de colesterol para las células ⁽⁵⁾. Según Vergés aproximadamente el 90% de las IDL son convertidas en LDL ⁽¹¹⁾.

La LDL es removida de la circulación por medio del LDLR presente en el hígado y en otros tejidos y órganos. El principal ligando para este receptor es la apo B-100 ⁽¹²⁾. Las partículas de LDL interactúan débilmente con el receptor, lo cual resulta en una vida media prolongada de esta lipoproteína en el plasma (días) comparado con el resto de las partículas restantes (horas). La consecuencia de esto es que el colesterol LDL es la forma predominante de colesterol en el plasma humano ⁽⁵⁾.

En general, los TAG son transportados en el plasma en QM, VLDL y sus remanentes, creados durante el metabolismo lipoproteico y por eso se les conoce como TRL. Las TRL son altamente heterogéneas en su tamaño, densidad, composición y riesgo cardiovascular asociado. El riesgo vascular asociado depende del tamaño, la composición y la concentración lipídica de la partícula correspondiente ⁽¹³⁾.

LOS TRIGLICÉRIDOS Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Los niveles de TAG son útiles para identificar individuos con riesgo alto de ECV, específicamente midiendo el nivel de TAG posprandial en la población no diabética. En los diabéticos es más difícil establecer esta relación, porque una vez que la diabetes se desarrolla los pacientes están expuestos a una gran variedad de otros factores de riesgo. Entonces el riesgo aportado por el nivel de TAG posprandial puede ser visto como un factor dentro de un océano de factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus ⁽¹⁴⁾.

Diferentes autores señalan que los niveles elevados de TAG se asocian o predicen un mayor riesgo de ECV ^(15, 16). Incluso, la literatura señala que la relación entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad cardíaca coronaria se mantiene aun después de ajustar por la presencia de factores de riesgo asociados tales como niveles de colesterol HDL, edad, colesterol total, IMC, hipertensión, diabetes, fumado, consumo de alcohol, inactividad física y posmenopausia ^(17, 18). Kannel y colegas indican que la influencia de los TAG sobre la enfermedad arterial coronaria se extiende a través de los llamados valores normales, sin que exista un valor crítico ⁽¹⁹⁾.

A la inversa, la hipotrigliceridemia se asocia con un bajo nivel de riesgo de ECV ⁽²⁰⁾. En consecuencia, el tratamiento de los TAG elevados reduce los eventos cardiovasculares, las muertes cardíacas y la mortalidad total ⁽⁴⁾.

Dentro de la literatura se hace la distinción entre la medición de TAG en ayunas y no en ayunas, o posprandial, señalándose que la asociación es más significativa entre los TAG posprandiales y la ECV ⁽²¹⁻²³⁾. Toth señala que ambas determinaciones son predictores significativos de eventos cardiovasculares, pero que los niveles de TAG no en ayunas son predictores más fuertes ⁽³⁾. La razón obedece a que los TAG posprandiales reflejan el nivel de los remanentes de TRL, que se consideran más aterogénicos que las lipoproteínas intactas, debido a su menor tamaño y mayor contenido de colesterol. De forma más precisa, los TAG posprandiales determinan el nivel del colesterol presente en los remanentes de TRL ⁽¹⁸⁾.

Aunque también se señala el punto de vista que ambas determinaciones de TAG (en ayunas y posprandial) son igualmente predictivas de enfermedad cardíaca coronaria o de eventos cardiovasculares ⁽²⁴⁾.



LOS TRIGLICÉRIDOS Y LA ATEROGÉNESIS.

Algunos autores proponen que las TRL contribuyen directa e indirectamente a la progresión de la aterosclerosis ^(3, 17). Al respecto se proponen dos tipos de mecanismos: directo e indirecto (Figura 1).

Las lipoproteínas en la circulación normalmente fluyen hacia el interior y el exterior de la pared arterial por transcitosis. Este transporte está restringido a las lipoproteínas con un diámetro menor de 70 nm. Entonces las partículas más grandes, los quilomicrones y las VLDL grandes (VLDL1), no pueden atravesar el endotelio ⁽²⁵⁾ y el resto de las lipoproteínas, VLDL más pequeñas (VLDL2), LDL, remanentes de TRL y HDL, sí pueden hacerlo.

Estudios experimentales muestran que el tamaño de la partícula es un factor determinante del grado de aterogenicidad. Mientras que los quilomicrones y las VLDL grandes no penetran la pared arterial, los remanentes de ambas partículas sí lo hacen y son retenidos por la matriz extracelular y posteriormente captados por los macrófagos hasta convertirse en las células espumosas. La acumulación tanto de remanentes de quilomicrones como de VLDL ha sido demostrada en placas ateroscleróticas humanas y de conejo ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

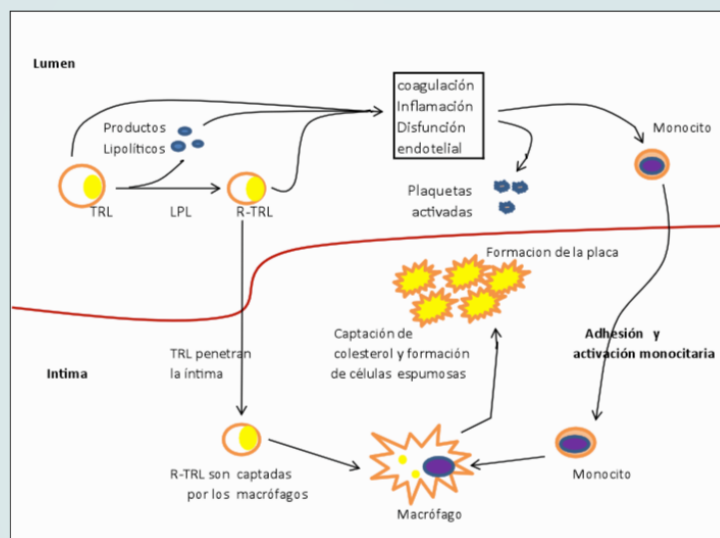


Figura 1. Mecanismos propuestos de la participación de las TRL en el proceso de la aterogénesis. LPL: lipoproteín lipasa, TRL: lipoproteínas ricas en triglicéridos, R-TRL: remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos. (Adaptado de la referencia 3).

Las partículas remanentes de TRL se originan cuando los quilomicrones y las VLDL son hidrolizadas de sus TAG por la LPL y son posteriormente enriquecidas con ésteres de colesterol por la acción de la enzima CETP (del inglés "cholesterol ester transfer protein") ⁽²³⁾.

Para evitar la cascada aterogénica inflamatoria los remanentes de TRL deben ser eliminados del plasma por medio de receptores presentes en el hígado. En personas con enfermedad cardiovascular las TRL permanecen aumentadas en la circulación más allá de las 4-8 horas normales. Esta falla para eliminar estas partículas se asocia a una aterogénesis acelerada, pues dichas partículas causan disfunción endotelial, promoviendo la expresión aumentada de moléculas de adhesión endotelial, ocasionando un mayor pasaje de leucocitos a través del endotelio para alcanzar la capa íntima arterial ⁽¹⁹⁾.

Mecanismo indirecto.

En el mecanismo indirecto la hidrólisis de las TRL por parte de la LPL ocasiona una alta concentración de productos lipolíticos, tales como ácidos grasos oxidados y no oxidados, a lo largo del endotelio vascular o dentro de la íntima



arterial. Estos productos lipolíticos, junto con las TRL, activan vías proinflamatorias, procoagulantes y proapoptóticas necesarias en la patogénesis de la aterosclerosis, incluyendo un mayor reclutamiento y unión de monocitos al endotelio, una expresión aumentada de moléculas de adhesión y una vasodilatación disminuida ^(29, 30). Los productos liberados por acción de la LPL causan daño local e inflamación en las células endoteliales, dando lugar a un endotelio disfuncional ⁽²¹⁾. Los sitios de disfunción endotelial constituyen las localizaciones arteriales preferenciales para la penetración y acumulación de lipoproteínas y sus remanentes y para la formación de la placa de ateroma ⁽⁷⁾. Las TRL pueden también suprimir los efectos ateroprotectores y antiinflamatorios de la HDL, bloqueando el flujo de colesterol desde los monocitos y los macrófagos ⁽¹⁷⁾.

Biomarcador asociado al colesterol y a la apolipoproteína apo C-III.

Diversos investigadores, como Talayero y Sacks, no consideran a los TAG directamente aterogénicos, sino como biomarcadores del riesgo cardiovascular, a causa de su asociación con partículas remanentes aterogénicas y con la proteína apo C-III, una molécula proinflamatoria, proaterogénica y procoagulante ⁽¹⁷⁾.

Han y colaboradores establecen que el nivel de TAG está correlacionado significativamente con la cantidad de colesterol remanente en las TRL ($r=0.96$), entonces la cantidad de TAG puede representar el nivel del colesterol remanente ⁽²¹⁾. Ahora bien, como este colesterol está presente en partículas aterogénicas, puede afirmarse que el nivel de TAG se relaciona o correlaciona con parte del colesterol aterogénico.

De esta manera los TAG, y especialmente los TAG posprandiales, pueden servir de marcadores del colesterol aterogénico no presente en las LDL.

También se destaca la asociación de las TRL con la proteína apo C-III, una proteína pequeña de 8.8 Kilodaltons, secretada por el hígado y el intestino delgado y que circula unida a VLDL, quilomicrones y HDL ⁽³¹⁾.

La apo C-III promueve la hipertrigliceridemia por diferentes mecanismos: inhibición de la actividad de la LPL, interferencia con la unión de los remanentes de TRL a sus receptores hepáticos, por medio de la apo B o apo E, causando un retardo en el catabolismo de los remanentes de TRL, y por último, la promoción del ensamblaje y la secreción de las VLDL en el hígado. Además, la apo C-III favorece un estado procoagulante y sus posibles consecuencias aterotrombóticas ⁽³²⁻³⁴⁾.

La apo C-III tiene efectos inflamatorios, pues a nivel del endotelio, mediante la activación de la vía NF- κ B, aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (VCAM-1) y en los monocitos (integrina β 1), contribuyendo a la disfunción endotelial y a un mayor reclutamiento de los monocitos ⁽²⁰⁾. Además, ocasiona disfunción de las HDL, pues las partículas de HDL unidas a apo C-III se vuelven menos ateroprotectoras, determinándose que la concentración de apo C-III en las HDL es significativamente mayor en personas con enfermedad cardiovascular que en personas sin enfermedad cardiovascular. Esto último podría asociarse a una HDL disfuncional, que no protege a la célula endotelial. Debe recordarse que la disfunción endotelial se considera el primer paso en el proceso aterogénico. A la partícula de HDL se le reconocen efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antiapoptóticos y antitrombóticos. Adicionalmente, participa en la protección y la reparación del endotelio. Una HDL disfuncional no tendría plenamente las propiedades citadas anteriormente ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Finalmente, en estudios con personas diabéticas tipo 2 los niveles aumentados de apo C-III se asocian a valores elevados de TAG, a fenotipos cardiometabólicos menos favorables y a un mayor grado de aterosclerosis, medido mediante el nivel de calcificación de la arteria coronaria ⁽³¹⁾.



La triada lipídica aterogénica.

La hipertrigliceridemia también se asocia con un nivel de colesterol HDL disminuido, con partículas LDL pequeñas y densas y con partículas de HDL pequeñas ⁽³⁸⁾. En un contexto de TAG elevados y por acción de varias enzimas se origina dicho fenómeno.

La hipertrigliceridemia favorece el intercambio de colesterol esterificado de la HDL madura y de la LDL por TAG de la VLDL por medio de la enzima CETP. El resultado es una partícula de HDL y de LDL con mayor contenido de TAG y menor de colesterol esterificado ⁽³⁹⁾. Estas partículas, con mayor contenido de TAG, sufren hidrólisis de sus TAG por parte de la enzima lipasa hepática originando una partícula más pequeña y densa (LDL pequeña y densa al igual que HDL pequeña) ^(40, 41). Además, la HDL pequeña es removida rápidamente de la circulación, resultando en una baja concentración de colesterol HDL y un menor nivel de apo A-I, principal apolipoproteína de la HDL, y de partículas de HDL ⁽⁴²⁾.

Un mayor tiempo de residencia de las TRL, que es lo mismo que decir un catabolismo retardado de las TRL, brinda mayores oportunidades para el intercambio de TAG por colesterol esterificado por parte de la CETP, resultando en un mayor enriquecimiento de TAG de las partículas de LDL y de HDL y resultando en una formación aumentada de partículas pequeñas y densas de LDL y pequeñas de HDL ⁽¹⁴⁾.

La combinación de colesterol HDL disminuido, predominio de LDL pequeña y densa y TAG aumentados constituye la llamada "triada lipídica aterogénica" y suele encontrarse en personas obesas, diabéticas tipo 2 ó con resistencia a la insulina ^(43, 44). Como su nombre lo indica esta condición aumenta el riesgo de ECV a partir de sus tres componentes. El predominio de las partículas LDL pequeñas y densas está ligado estrechamente a la prevalencia de riesgo cardiovascular. La razón obedece a la mayor facilidad con que estas partículas atraviesan la pared endotelial comparadas con las partículas de LDL de mayor tamaño. Una vez dentro de la capa íntima estas LDL pequeñas se asocian a los proteoglicanos, lo que aumenta su tiempo de residencia y permite su modificación estructural, originando LDL modificadas. Además, un menor tamaño las hace más susceptibles a sufrir modificaciones. Las LDL modificadas, siendo la LDL oxidada la más conocida, es captada sin ninguna limitación por los macrófagos de la pared arterial, originando las células espumosas, características del ateroma.

CONCLUSIONES.

Los TAG son transportados principalmente en la sangre en las TRL: los quilomicrones y las VLDL.

Los remanentes de QM y de VLDL son partículas pequeñas y ricas en colesterol y por estas dos razones son consideradas partículas aterogénicas.

El nivel de TAG se relaciona con el nivel de colesterol presente en los remanentes de TRL, que son partículas aterogénicas. Además, un nivel aumentado de TAG se asocia con LDL pequeñas y densas, colesterol HDL disminuido y un menor nivel de partículas de HDL. Todas estas son condiciones proaterogénicas.

Por las razones citadas anteriormente el nivel de TAG, y especialmente de TAG posprandial, se asocia con el riesgo cardiovascular.

Se han propuesto dos mecanismos generales de aterogenicidad de las TRL: uno directo, penetración de la pared arterial y captación por los macrófagos; y otro indirecto, generación de productos lipolíticos, a partir de los QM y de las VLDL y por medio de la LPL, que causan disfunción endotelial.



Los TAG no son aterogénicos directamente, pero se constituyen en marcadores de situaciones que favorecen la aterogenicidad (colesterol remanente elevado, alto nivel de partículas de LDL pequeñas y densas, colesterol HDL disminuido y bajo nivel de partículas de HDL o de apo A-I) o de moléculas que la favorecen (apo C-III).

REFERENCIAS.

1. Bornfeldt, K. & Tabas, I. (2011). Insulin resistance, hyperglycemia and atherosclerosis. *Cell Metab*, 14(5), 575-585.
2. Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L., et al. (2009). Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Prevent*, 5, 757-765.
3. Toth, P. (2016). Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management*, 12, 171-183.
4. Mascarenhas-Melo, F., Palabra, F., Marado, D., Sereno, J., Texeira-Lemos, E., Freitas, I., et al. (2013). Emergent biomarkers of residual cardiovascular risk in patients with low HDL-c and/or high triglycerides and average LDL-c concentrations: focus on HDL subpopulations, oxidized LDL, adiponectin, and uric acid. *The Scientific World J*, 2013, 1-16.
5. Cohen, D. & Fisher, E. (2013). Lipoprotein metabolism, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*, 33(4), 380-388.
6. Díaz, J. & Liem, A. (2005). Utilidad de la medición de la apolipoproteína B en la práctica clínica. *Clin Invest Arterioscl*, 7(3), 142-146.
7. Chapman, M., Ginsberg, H., Amarenco, P., Andreotti, F., Borén, J., Catapano, A., et al. (2011). Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart J*, 32, 1345-1361.
8. Choi, S. & Ginsberg, H. (2011). Increased Very Low Density Lipoprotein secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*, 22(9), 353-363.
9. Klop, B., Willem, J. & Castro-Cabezas, M. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5, 1218-1240.
10. Welty, F. (2013). How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Curr Cardiol Rep*, 15(9), 378-400.
11. Vergés, B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetología*, 58, 886-899.
12. Daniels, T., Killinger, K., Michal, J., Wright, R. & Jiang, Z. (2009). Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *Int J Biol Sciences*, 5(5), 474-488.
13. Nakajima, K., Nakano, T., Tokita, Y., Nagamine, T., Inazu, A., Kobayashi, J., et al. (2011). Postprandial lipoprotein metabolism; VLDL vs chylomicrons. *Clin Chem Acta*, 412(15-16), 1306-1318.
14. Enkhmaa, B., Ozturk, Z., Anuurad, E. & Berglund, L. (2010). Postprandial lipoproteins and cardiovascular disease risk in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*, 10, 61-69.
15. Carey, V., Bishop, L., Laranjo, N., Harshfield, B., Kwiat, C. & Sacks, F. (2010). Contribution of high plasma triglycerides and low High-Density Lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of Low-Density Lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*, 106(6), 757-763.
16. Wan, K., Zhao, J., Huang, H., Zhang, Q., Chen, X., Zeng, Z., et al. (2015). The association between Triglyceride/High Density Lipoprotein cholesterol ratio and all-cause mortality in acute coronary syndrome after coronary revascularization. *PLoS ONE*, 10(4), 1-11.
17. Talayero, B. & Sacks, F. (2011). The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*, 13(6), 544-552.
18. Bitzur, R., Cohen, H., Kamari, Y., Shaish, A. & Harats, D. (2009). Triglycerides and HDL cholesterol. *Diabetes Care*, 32, Supplement 2, S373-S377.
19. Kannel, W. & Vasan, R. (2009). Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights for current opinion in cardiology. *Curr Opin Cardiol*, 24(4), 345-350.
20. Luo, M. & Peng, D. (2016). The emerging role of apolipoprotein C-III: beyond effects on triglyceride metabolism. *Lipids in Health and Disease*, 15, 1-7.
21. Han, S. H., Nicholls, S., Sakuma, I., Zhao, D. & Koh, K. K. (2016). Hipertriglyceridemia and cardiovascular diseases: revisited. *Korean Circulation J*, 46(2), 135-144.



22. katsanos, C. (2014). Clinical considerations and mechanistic Determinants of postprandial lipemia in older adults. *Adv Nutrition*, 5, 226-234.
23. Dallinga-Thie, G., Kroon, J., Borén, J. & Chapman, M. (2016). Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy. *Curr Cardiol Rep*, 18, 1-9.
24. Golberg, I., Eckel, R. & McPherson, R. (2011). Triglycerides and heart disease, still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(8), 1716-1725.
25. Boren, J., Matikainen, N., Adiels, M. & Taskinen, M. R. (2014). Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta*, 431, 31-42.
26. Rapp, J. H., Lespine, A., Hamilton, R. L., Colyvas, N., Chaumeton, A. H., Tweedie-Hardman, J., et al. (1994). Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 14, 1767-1774.
27. Daugherty, A., Lange, L. G., Sobel, B. E. & Schonfeld, G (1985). Aortic accumulation and plasma clearance of b-VLDL and HDL: effects of diet-induced hypercholesterolemia in rabbits. *J Lipid Res*, 26, 955-963.
28. Proctor, S. D. & Mamo, J. C. L. (1998). Retention of fluorescent-labelled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall—evidence that plaque cholesterol may be derived from post-prandial lipoproteins. *Eur J Clin Invest*, 28, 497-504.
29. Wang, L., Gill, R., Pedersen, T., Higgins, L., Newman, J. & Rutledge, J. C. (2009). Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *J Lipid Research*, 50, 204-213.
30. den Hartigh, L., Altman, R., Norman, J. & Rutledge, J. C. (2013). Postprandial VLDL lipolysis products increase monocyte adhesion and lipid droplet formation via activation of ERK2 and NFkB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 306, H109-H120.
31. Qamar, A., Khetarpal, S., Khera, A., Qasim, A., Rader, D. & Reilly, M. (2015). Plasma Apo C-III levels, triglycerides, and coronary artery calcification in type 2 diabetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35(8), 1880-1888.
32. Sacks, F. (2015). The crucial roles of Apolipoproteins E and C-III in ApoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol*, 26(1), 56-63.
33. Zheng, C., Khoo, C., Furtado, J. & Sacks, F. (2010). Apolipoprotein Hypertriglyceridemia and the dense Low-Density Lipoprotein phenotype. *Circulation*, 121(5), 1722-1734.
34. Gordts, P., Nock, R., Son, N. H., Ramms, B., Lew, I., Gonzales, J., et al. (2016). ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest*, 126(8), 2855-2866.
35. Tran-Dinh, A., Diallo, D., Delbosc, S., Varela-Pérez, M., Dang, Q. B., Lapergue, B., et al. (2013). HDL and endothelial Protection. *British J Pharmacology*, 169, 493-511.
36. Norata, G. & Catapano, A. (2005). Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. *Vasc Health and Risk Management*, 1(2), 119-129.
37. Yuhanna, I. S., Zhu, B. E., Cox, L., Hahner, S., Osborne-Lawrence, P., Lu, Y. L., et al. (2001). High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*, 7, 853-857.
38. Athyros, V., Tziomalos, K., Karangiannis, A. & Mikhailidis, D. (2011). Dyslipidaemia of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: the case for residual risk reduction after statin treatment. *Open Cardiovasc Med J*, 5, 24-34.
39. Shinkai, H. (2012). Cholesterol ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases. *Vascular health and risk management*, 8, 323-331.
40. Jung, U. J. & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*, 15, 6184-6223.
41. Magkos, F., Mohammed, S. & Mittendorfer, B. (2008). Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *Int J Obes (Lond)*, 32(11), 1655-1664.
42. Liu, M., Chung, S., Shelness, G. & Parks, J. (2012). Hepatic ABCA1 and VLDL triglyceride production. *Biochim Biophys Acta*, 1821(5), 770-777.
43. Carmena, R., Duriez, P. & Fruchart, J. (2004). Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*, 15, III-2 – III-7.
44. Nikolic, D., Katsiki, N., Montalto, G., Isenovic, E., Mikhailidis, D. & Rizzo, M. (2013). Lipoprotein subfraction in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*, 5, 928-948.