

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino†

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo cardiovascular residual

► Regina Luisa Wigdorovitz de Wikinski¹, Graciela López², Laura Schreier^{3*}

¹ Bioquímica, Dra. en Farmacia y Bioquímica, Profesora Titular Emérita, Directora Honorífica del Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica-INFIBIOC-Universidad de Buenos Aires y Facultad de Farmacia y Bioquímica.

² Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, Áreas Química Clínica y Gestión de la Calidad y Auditoría en el Laboratorio Clínico. Profesora Adjunta del Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Investigadora del Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica-INFIBIOC-Universidad de Buenos Aires.

³ Bioquímica, Doctora en Bioquímica. Profesora Titular Plenaria del Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Investigadora del Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica-INFIBIOC-Universidad de Buenos Aires.

^a Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica-INFIBIOC-UBA. Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

Una vasta evidencia científica de resultados de ensayos clínicos, preclínicos, epidemiológicos y genéticos, mostraron una asociación causal entre el aumento de triglicéridos (TG), lipoproteínas ricas en TG (LRT) y sus remanentes para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA). La acumulación de LRT circulantes puede explicar, en parte, el riesgo cardiovascular residual que se observa en pacientes eficazmente tratados para reducir sus niveles de LDL; sin embargo, persiste el riesgo de ECA. Es imprescindible que en el estudio del perfil lipídico se considere la determinación o estimación de estas lipoproteínas, sumada a la medida de TG plasmáticos. El objetivo de la presente revisión fue actualizar el conocimiento acerca de los niveles incrementados de TG, de LRT y sus remanentes, brindar alternativas para su determinación y comprender los mecanismos que involucran a las LRT en el desarrollo acelerado de la aterosclerosis. La actualización de los diferentes parámetros asociados al aumento de TG y sus valores de corte o límites de decisión clínica según la clasificación del riesgo de ECA para cada paciente, permitirá el rediseño de un informe de resultados que será de gran utilidad para el médico y el paciente con respecto a las conductas preventivas y terapéuticas de la ECA.

Palabras clave: Triglicéridos; Riesgo residual; Remanentes lipoproteicos; Aterogénesis; Evaluación en el laboratorio clínico

Triglyceride rich lipoproteins and residual cardiovascular risk

Abstract

Vast scientific evidence from clinical, preclinical, epidemiological, and genetic trial results show a causal association between increased triglycerides (TG), TG-rich lipoproteins (TRL), and their remnants for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). The accumulation of circulating LRT may explain, in part, the residual cardiovascular risk observed in patients successfully treated to reduce their LDL levels, however, the risk of ASCVD still persists. It is essential that in the assessment of the lipid profile, the determination or estimation of these lipoproteins be considered, added to the measurement of plasmatic TG. The objective of this review is to update the knowledge about the increased levels of TG, LRT and their remnants,

provide alternatives for their determination and understand the mechanisms that involve LRT in the accelerated development of atherosclerosis. Updating the different parameters associated with increased TG and their cut-off values or clinical decision limits according to the ASCVD risk classification for each patient will allow for the redesign of a results report that will be very useful for the physician and the patient regarding the preventive and therapeutic behaviours of the ASCVD.

Keywords: Triglycerides; Residual risk; Remnant lipoproteins; Atherogenesis; Assessment by clinical laboratory

Lipoproteínas ricas em triglicérides e risco cardiovascular residual

Resumo

Vastas evidências científicas de resultados de ensaios clínicos, pré-clínicos, epidemiológicos e genéticos mostraram uma associação causal entre o aumento de triglicérides (TG), lipoproteínas ricas em TG (LRT) e seus remanescentes para doença cardiovascular aterosclerótica (DCA). O acúmulo de LRT circulante pode explicar, em parte, o risco cardiovascular residual observado em pacientes tratados de maneira eficaz para reduzir seus níveis de LDL, no entanto, o risco de DCA persiste. É fundamental que no estudo do perfil lipídico seja considerada a determinação ou estimativa dessas lipoproteínas, somada à dosagem de TG plasmáticos. O objetivo desta revisão foi atualizar o conhecimento sobre os níveis aumentados de TG, LRT e seus remanescentes, fornecer alternativas para sua determinação e compreender os mecanismos que envolvem as LRT no desenvolvimento acelerado da aterosclerose. A atualização dos diferentes parâmetros associados ao aumento de TG, e seus valores de corte ou limites de decisão clínica de acordo com a classificação do risco de DCE para cada paciente, permitirá o redesenho de um relatório de resultados que será muito útil para o médico e o paciente quanto às condutas preventivas e terapêuticas da DCE.

Palavras-chave: Triglicérides; Risco residual; Remanescentes lipoprotéicos; Aterogênese; Avaliação laboratorial clínica

Introducción

La reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés *low-density lipoproteins*) es el principal objetivo del tratamiento para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA), demostrado por una gran evidencia de relevantes estudios, y constituye la recomendación primaria de las guías y consensos internacionales y nacionales (1) (2) (3). Sin embargo, a pesar de que los pacientes se encuentren eficazmente tratados, por ejemplo con estatinas de altas dosis o combinadas con ezetimibe, en una proporción considerable de individuos persiste un riesgo residual cardiovascular significativo (4). Una de las causas puede atribuirse a una reducción inadecuada de colesterol LDL (c-LDL), aunque, por otro lado, otras lipoproteínas aterogénicas también podrían encontrarse elevadas. De hecho, el cálculo del colesterol no-HDL (c-no-HDL) constituye otro parámetro importante para evaluar, ya que no sólo comprende al c-LDL sino también a todas las lipoproteínas que contienen apo B consideradas pro-aterogénicas (5). Entre ellas se destacan las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) que es un conjunto de lipoproteínas en diferentes estadios de degradación constituido por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, del inglés: *very low-density lipoproteins*), las lipoproteínas de densi-

dad intermedia (IDL, del inglés: *intermediate low-density lipoprotein*) y los remanentes de VLDL y quilomicrones. Cabe destacar que los niveles de c-no-HDL fueron asociados de manera más estrecha con el riesgo de ECA que el c-LDL y fueron recomendados en las guías como segundo objetivo de tratamiento (5) (6).

Seguramente surge el cuestionamiento de por qué la medida de triglicéridos (TG) en el plasma en ayunas no es un parámetro útil como marcador de ECA. Esto es así porque importantes metaanálisis que reunieron más de 300 000 sujetos, si bien demostraron una aparente relación cercana entre el nivel de TG y el riesgo de infarto agudo de miocardio, al realizar el ajuste por la presencia de otros factores de riesgo, los TG perdieron valor predictivo (7). En el mismo metaanálisis, esto no sucede con la relación inversa entre el evento coronario y c-HDL o directa con c-no-HDL. La medida de TG en plasma debería reflejar la acumulación de las LRT, ya sea de las VLDL, de sus remanentes y de IDL.

Formación de las lipoproteínas plasmáticas ricas en triglicéridos

La VLDL es la lipoproteína de síntesis hepática que acarrea especialmente los TG de síntesis endógena, ensamblados a una molécula de apo B, principal pro-

teína estructural y transportadora que está presente como apo B100. Asimismo, VLDL posee colesterol en una proporción que no alcanza el 20% de la partícula. En condiciones normales las VLDL se secretan continuamente, ya sea en situaciones basales como posprandiales. En el plasma, la VLDL es sustrato de la enzima que hidroliza sus TG, la lipoproteína lipasa (LPL), que actúa sobre las lipoproteínas circulantes, ya que se encuentra activa en el endotelio de los tejidos adiposo y muscular. Como producto de esta lipólisis, se generan de manera secuencial sus remanentes, que varían en tamaño, densidad y composición, conformando un conjunto heterogéneo de partículas, producto de una cascada de delipidaciones en el plasma. La IDL es una partícula representativa de ese conjunto de remanentes, que posee sus características fisicoquímicas y su funcionalidad muy bien estudiadas (8).

La LPL es una enzima regulada por numerosos factores; entre ellos, la activan la apo CII y la insulina; en cambio, la apo CIII la inhibe. Cuando los remanentes van liberando su apo CII, es la enzima lipasa hepática, de regulación hormonal, la que continúa con el proceso lipolítico hasta llegar a la formación de LDL (9). Este camino catabólico puede evaluarse *in vivo* en estudios experimentales en modelo animal o con trazadores de apo B en estudios cinéticos en seres humanos (10) (11).

Aparte del camino lipolítico, otro camino posible, pero cuantitativamente menor, es la captación de los remanentes por los receptores hepáticos que reconocen a la lipoproteína por su contenido en apo E.

En cada situación posprandial, los quilomicrones sintetizados en el intestino transportan los TG dietarios y la apo B48 es su principal apoproteína. Cuando pasan a la sangre, compiten con las LRT remanentes de VLDL por la enzima LPL, determinando una acumulación de partículas que demora más de 8 horas en volver a su valor basal (9). Tanto en ayunas como en situación posprandial, el número de partículas provenientes de VLDL es significativamente mayor que el de los quilomicrones y sus remanentes. Esta acumulación posprandial de LRT motivó hace más de cuatro décadas a Zilversmit a postular que la aterogénesis era un fenómeno posprandial (12).

Actualmente, ha sido bien demostrado y fuertemente postulado que la medida de TG sin ayuno refleja la acumulación de lipoproteínas remanentes y tiene un valor predictivo significativamente superior al que ha demostrado la medida de TG con ayuno de 12 h (13).

Evidencias epidemiológicas, clínicas y genéticas

Aun cuando en la actualidad no habría una medida accesible y concluyente que capture de manera independiente o exclusiva el potencial aterogénico de las LRT y sus remanentes, relevantes estudios de cohorte prospectivos de los últimos años han demostrado la

asociación independiente entre los niveles de TG sin ayuno y los de remanentes lipoproteicos (RLP) con la incidencia de ECA. Se destacan los dos grandes estudios epidemiológicos llevados a cabo en Copenhague (*Copenhagen General Population Study* y *Copenhagen City Heart Study*) que reclutaron 106 937 individuos con 15 años de seguimiento en el primer caso, y 13 974 individuos seguidos por más de 40 años, en el segundo. En múltiples análisis e informes secuenciales de alta calidad científica, encabezados por Nordestgaard *et al.* se han demostrado claramente la relación entre el nivel de remanentes [cuantificados a través de su colesterol (c-RLP)] y la ocurrencia de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (14) (15).

De los diferentes estudios se rescata que niveles elevados de c-RLP correlacionan directamente con los niveles de LRT y coinciden en demostrar su asociación con la ECA. Varbo *et al.* observaron que cada incremento de 39 mg/dL de c-RLP (1 mmol/L) se asociaba con 2,8 veces más riesgo cardiovascular, independientemente de los niveles de c-HDL (16).

Asimismo, varios estudios en población tratada con estatinas han observado que las LRT y sus remanentes son los principales determinantes del riesgo cardiovascular residual, el cual es acentuadamente mayor en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólico u obesidad (17) (18). Es importante tener en cuenta que estimar los niveles de RLP, principalmente en pacientes con insulinorresistencia, puede desenmascarar un cuadro de riesgo aterogénico, especialmente cuando los TG plasmáticos se encuentran por debajo del valor de corte o ligeramente aumentados.

En los últimos años, una rama del estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) ratificó el valor predictivo de c-RLP en la ocurrencia de eventos cardiovasculares, pero además observó que las LDL con mayor contenido en TG también tienen el mismo impacto. En este estudio también se evaluaron diferentes variantes comunes asociadas con el metabolismo de los TG y se detectó a la variante en el gen *APOE* (rs7412) con estrecha correlación con c-RLP y TG-LDL (19).

Dentro de los modelos clínicos que evidencian el rol aterogénico de las LRT se encuentra la disbetalipoproteinemia, conocida también como hiperlipemia tipo III. Esta hiperlipemia se caracteriza por la acumulación de RLP, que cuando ese conjunto de remanentes e IDL fue descrito, se denominó beta-VLDL por sus características en la movilidad electroforética. La disbetalipoproteinemia primaria se manifiesta en pacientes portadores de ambos alelos de la isoforma E2/E2 de la apo E. La apo E2 no es buen ligando para los receptores que reconocen apo E para capturar los RLP; por lo tanto, estas lipoproteínas se acumulan en el plasma, elevando los niveles de colesterol y TG e impactan sobre la pared arterial promoviendo la aterogénesis. De hecho, los pa-

cientes con disbetalipoproteinemia sin tratamiento desarrollan aterosclerosis precozmente y suelen presentar xantomas palmares que son patognomónicos de este tipo de hiperlipemia (20).

Finalmente, los estudios genéticos de asociación causal que emergieron después del proyecto genoma humano permitieron desarrollar diseños de aleatorización mendeliana, considerados muy puros, ya que evitan factores confundidores y poseen alto poder estadístico. Estos diseños aprovechan la variabilidad aleatoria genética natural para explorar las posibles asociaciones causales en estudios observacionales. En relación con la evidencia de asociación entre RLP y ECA, se destaca el estudio de Jorgensen *et al.* en el marco de los estudios observacionales prospectivos llevados a cabo en Copenhague. El estudio se basó en observaciones previas en ratones *knock-out* de apo AV, que es un factor facilitador de la acción de la LPL; estos ratones han demostrado acumulación de RLP y aterosclerosis incrementada. En el estudio poblacional se comparó a los portadores de la variante genética c-1131T>C de APOA5, causante de un sustancial aumento de TG y de c-RLP, con el resto de la población genotipificada, y se observó un incremento en el riesgo de infarto agudo de miocardio (21). Otros estudios más recientes de diseño de aleatorización mendeliana han ratificado la relación causal, como el que ha abordado variantes genéticas en el gen de LPL asociado con la disminución de TG y de LRT, en 654 783 participantes, y han demostrado una disminución del riesgo coronario por cada descenso de 10 mg/dL de apo B (22).

Capacidad aterogénica de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y los remanentes

Una vez descriptas las evidencias que han sido reveladas por algunos de los más importantes estudios sobre la asociación entre las LRT y RLP con la ECA, puede surgir el cuestionamiento de cuál es el mecanismo que explica cómo se involucran las LRT en la aterosclerosis.

Existen mecanismos directos e indirectos que conducen al desarrollo acelerado de aterosclerosis por parte del conjunto de partículas LRT.

Si bien siempre se ha considerado a la LDL como la lipoproteína aterogénica por excelencia, recientemente han surgido análisis comparativos de la capacidad aterogénica de los remanentes *vs.* LDL. Un estudio reciente danés ha analizado mediante espectroscopía por resonancia nuclear magnética (RMN) el efecto por partícula y determinó que el *hazard* riesgo de VLDL para infarto agudo de miocardio era 3,5 veces para VLDL y 1,3 para IDL+LDL combinadas. Los autores postularon que las partículas de VLDL son más aterogénicas que las LDL y que deben medirse ambas separadamente (23). En la misma línea, Salinas y Chapman han fundamentado con profusa evidencia que, comparando RLP y LDL, partícula por partícula, los RLP contribuyen al

proceso aterosclerótico de manera equivalente a como lo hacen las LDL (24).

Estudios experimentales en modelos animales o celulares *in vitro* demostraron la penetración de los RLP a través de la pared arterial, en virtud de su tamaño (70-80 nm), su acumulación en el espacio subendotelial, la deposición de su contenido lipídico en la íntima, y particularmente, la activación de mecanismos proinflamatorios y proapoptóticos de estas lipoproteínas (25). La acción proinflamatoria de las RLP es el mecanismo directo de estas partículas que explica en gran parte su elevada potencialidad aterogénica. De hecho, evaluando la correlación entre la proteína C reactiva (como biomarcador de inflamación subclínica) y las lipoproteínas aterogénicas, es significativamente más cercana con c-RLP que con c-LDL. (26). Se suma a estas acciones directas de las LRT sobre la pared arterial, la capacidad de estas lipoproteínas de alterar la función endotelial, que es uno de los primeros pasos del complejo mecanismo aterosclerótico. En estudios previos se ha demostrado que las LRT provenientes de pacientes con insulinoresistencia inhiben la relajación del endotelio dependiente del óxido nítrico y que, al igual que las LDL, provocan disfunción endotelial (27).

De manera indirecta, los productos de la lipólisis de las LRT en la superficie endotelial, tal como los ácidos grasos liberados, poseen efecto injurioso citotóxico y pro-oxidativo. Otras acciones aterogénicas indirectas consecuentes del incremento de las LRT residen en la disminución de c-HDL y en el predominio de subfracciones de LDL pequeñas y densas. Por otra parte, ya es bien conocida su asociación con las situaciones de hipertrigliceridemia y acumulación plasmática de RLP (26).

Determinación del conjunto de lipoproteínas ricas en triglicéridos y remanentes lipoproteicos

Existen métodos especializados que requieren equipamiento de mayor complejidad, como la ultracentrifugación y la espectroscopía por RMN. El primero separa a las fracciones lipoproteicas según su densidad; en este caso se debería preparar la muestra de plasma para separar a densidad 1019 g/L, ya que la fracción que flotará comprende VLDL, remanentes de VLDL, quilomicrones e IDL. En esta fracción aislada de LRT se puede medir su contenido en colesterol como parámetro cuantitativo.

La RMN es una técnica donde se registran las señales específicas sonoras de diversas subespecies de las diferentes familias lipoproteicas, lo cual permite un análisis computarizado detallado de la cantidad, composición y tamaño. Sus variados perfiles de subespecies se han asociado con diversas patologías, además de poder cuantificar selectivamente las subespecies de interés (28).

El método específicamente diseñado para la separación de RLP y la posibilidad de medida de su contenido en colesterol o TG, es la inmunocromatografía de afinidad, descrito por Nakajima *et al.* (29). Este ensayo, si

bien sería accesible al laboratorio clínico, es de adquisición difícil; sin embargo, se destacan los resultados de correlación muy estrecha que encontró Nakajima entre c-RLP por el método especializado y los TG medidos 4 h posingesta (30).

En base a todo lo mencionado, ¿cuáles serían los recursos del laboratorio clínico para estimar cuantitativamente a los RLP? Se cuenta con tres posibilidades validadas: 1. La determinación de TG sin ayuno, en una muestra extraída con dieta habitual, cuyo nivel captura los remanentes circulantes (13); 2. El cálculo de c-RLP, obtenido al restar al colesterol total el c-LDL + c-HDL. Los estudios de Copenhague que se han llevado a cabo sin ayuno requerido calcularon c-RLP de esta manera, y observaron una excelente correlación entre TG y c-RLP (13) (14); 3. El cálculo de c-no-HDL, que se obtiene restando al colesterol total el c-HDL, expresa todas las lipoproteínas con apo B (LDL + LRT) y ha demostrado ser muy buen indicador de la acumulación de c-RLP (5) (6).

Los valores de corte a considerar para cada uno de estos parámetros son los siguientes: TG sin ayuno <175 mg/dL; c-RLP con ayuno <30 mg/dL y sin ayuno <35 mg/dL y el c-no HDL con ayuno <130 mg/dL y sin ayuno <145 mg/dL.

Conclusiones

Más allá del incremento del c-LDL hay otras lipoproteínas aterogénicas como las LRT, conjunto de lipoproteínas conformado principalmente por remanentes lipoproteicos, los cuales han demostrado un notorio potencial aterogénico, ya que el c-RLP se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico. Contemplar la evaluación de los remanentes lipoproteicos en el informe del perfil lipídico es de gran utilidad para el médico y su paciente y contribuye a explicar el riesgo cardiovascular residual que se mantiene aun cuando se logran reducir los niveles de c-LDL.

Fuentes de financiación

UBACyT 20020170100259BA.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dra. LAURA SCHREIER
Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Universidad de Buenos Aires.
Junín 956 (CP.1113) CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES,
Argentina.
Correo electrónico: lschreier@ffyba.uba.ar

Referencias bibliográficas

1. Ference BA, Ginsberg H, Graham I, Ray KK, Packard C, Bruckert E, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017 Aug; 38 (32): 2459-72.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020 Jan 1; 41 (1): 111-88.
3. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Michos E, Buroker A, Miedema M, *et al.* 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019 Sep; 140 (11): e563-95.
4. Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, Ray KK. Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020 Apr; 27 (2): 95-103.
5. López GI, Schreier LE. Armonización del estudio de lípidos en el laboratorio clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2019; 53 (4): 459-68.
6. Boekholdt SM, Arsenault BD, Mora S, Pedersen TR, La Rosa JC, Nestel PJ, *et al.* Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B. Levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. A meta-analysis. *JAMA* 2012; 307 (12): 1302-9.
7. Chapman MJ, Ginsberg JN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, *et al.* Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart J* 2011 June; 32 (11): 1345-61.
8. Wikinski R, Schreier L, Lopez GI. Lipoproteínas de baja densidad y remanentes lipoproteicos humanos. Diferentes mecanismos de oxidación y aterogénesis. *Deutsche National Bibliografie, Editorial Académica Española*; 2012.
9. Wikinski R, Berg G, Schreier L. Metabolismo lipoproteico y dislipemias. En: Calandra R, Barontini M, editores. *Fisiopatología Molecular y Clínica Endocrinológica*. 1ª ed, Buenos Aires: Eli Lilly Interamericana, Sucursal Argentina; 2015 Sección XIX. p. 1323-9.
10. Wikinski R, Schreier L, Berg G, Brites F, López G, González A, *et al.* Lipoproteínas remanentes aterogénicas en humanos. *Medicina (B. Aires)* 2010; 70 (4): 375-80.
11. Adiels M, Mardinoglu A, Taskinen MR, Borén J. Kinetic studies to elucidate impaired metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in humans. *Front Physiol* 2015 Nov 20; 6: 342.
12. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979 Sep; 60 (3): 473-85.

13. Nordestgaard B, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, *et al.* Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points –a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016 Jul 1; 37 (25): 1944-58.
14. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and ischemic heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2014 Aug; 25 (4): 266-73.
15. Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, Jensen GB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study. *Eur Heart J* 2021 Oct 18; ehab705.
16. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013 Jan; 61 (4): 427-36.
17. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2020 Apr; 69 (4): 508-16.
18. Boden WE, Bhatt DL, Toth PP, Ray KK, Chapman MJ, Lüscher TF. Profound reductions in first and total cardiovascular events with icosapent ethyl in the REDUCE-IT trial: why these results usher in a new era in dyslipidaemia therapeutics. *Eur Heart J* 2020 Jun; 41 (24): 2304-12.
19. Saeed A, Feofanova EV, Yu B, Sun W, Virani SS, Nambi V, *et al.* Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2018 Jul; 72 (2): 156-69.
20. Boot CS, Luvai A, Neely RDG. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020 Nov; 57 (7): 458-69.
21. 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.
22. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg H, Chapman MJ, Packard CH, *et al.* Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019 Jan 29; 321 (4): 364-73.
23. Johansen M, Vedel-Krogh S, Nielsen S, Afzal S, Smith GD, Nordestgaard BG. Per-particle triglyceride-rich lipoproteins imply higher myocardial infarction risk than low-density lipoproteins: Copenhagen General Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021 Jun; 41 (6): 2063-75.
24. Aguilar Salinas CA, Chapman MJ. Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL? *Curr Opin Lipidol* 2020 Jun; 31 (3): 132-9.
25. Padro T, Muñoz-García N, Badimon L. The role of triglycerides in the origin and progression of atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler* 2021 May; 33 (Suppl 2): 20-8.
26. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016 Feb; 118 (4): 547-63.
27. Lucero D, Lopez GI, Gorzalczy S, Duarte M, Gonzalez Ballerga E, Sorda J, *et al.* Alterations in triglyceride rich lipoproteins are related to endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2016 Aug; 49: 932-5.
28. Pintó X, Masana L, Civeira F, Real J, Ibarretxe D, Candas B, *et al.* Documento de consenso de un grupo de expertos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) sobre el uso clínico de la resonancia magnética nuclear en el estudio del metabolismo lipoproteico (Liposcalel). *Clin Investig Arterioscler* 2020 Sep; 32 (5): 219-29.
29. Nakajima K, Saito T, Tamura A, Suzuki M, Nakano T, Adachi M, *et al.* Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gel. *Clin Chim Acta* 1993 Dec 31; 223 (1-2): 53-71.
30. Nakajima K, Nakano T, Moon HD, Nagamine T, Stanhope K, Havel P, *et al.* The correlation between TG *versus* remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma of 23 volunteers. *Clin Chim Acta* 2009 Jun; 404 (2): 124-7.

Recibido: 11 de marzo de 2022

Aceptado: 10 de septiembre de 2022