

HDL y triglicéridos: ¿cuál es su valor real?

Patricio López-Jaramillo MD PhD FACP.

Miembro honorario Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Director de Investigaciones y de la Clínica de Síndrome Metabólico, Prediabetes y Diabetes, Fundación Oftalmológica de Santander: Clínica Carlos Ardila Lulle (FOSCAL). Director de Investigaciones de la Facultad de Medicina, Universidad de Santander (UDES). Presidente electo Latin America Society of Hypertension. Bucaramanga, Colombia.

Introducción

A pesar de la sólida evidencia obtenida de varios ensayos clínicos demostrando que la reducción agresiva de los niveles de colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad-colesterol (c-LDL) con estatinas disminuye significativamente la progresión de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el riesgo de morbimortalidad por ECV, existe un alto porcentaje de pacientes que, a pesar de estar recibiendo terapia intensiva con estatinas, presentan dichos eventos. Estudios epidemiológicos han reportado una asociación inversa entre los niveles de colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad-colesterol (c-HDL) y ECV, por lo que el aumentar los niveles de c-HDL aparece como una interesante estrategia para reducir el riesgo de ECV; sin embargo, en el momento, los datos provenientes de ensayos clínicos dirigidos a aumentar los niveles de c-HDL y a evaluar el impacto en la frecuencia de ECV son escasos y menos claros que aquellos realizados con el c-LDL como objetivo. De igual manera, varias evidencias soportan un importante incremento en el riesgo de ECV asociado a niveles altos de triglicéridos, así como un efecto beneficioso de medidas encaminadas a reducir los triglicéridos. Actualmente se acepta el concepto de dislipidemia aterogénica caracterizada por triglicéridos aumentados, niveles bajos de c-HDL y niveles altos de lipoproteínas LDL densas y pequeñas, la cual está relacionada con la presencia de obesidad abdominal, resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado, eventos claves en el desarrollo de la aterosclerosis y altamente prevalentes en la población de Latinoamérica en general y en la de Colombia en particular⁽¹⁾.

c-HDL: evidencia epidemiológica

El estudio pionero *Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM)*⁽²⁾ demostró que el riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio a diez años era de 8% si los niveles de c-HDL eran menores que 31 mg/dL, independiente de que los valores de c-LDL fueran menores que 100 mg/dL; sin embargo, si los niveles de c-HDL eran menores que 31 mg/dL pero los niveles de c-LDL aumentaban a cifras mayores de 190 mg/dL el porcentaje de infartos de miocardio subía a 48% en diez años; pero si el valor de c-LDL se mantenía en más de 190 mg/dL, y las cifras de c-HDL se mantenían en niveles superiores a 60 mg/dL el porcentaje de infartos se encontraba en cifras menores a 10%. Estos resultados llevaron a sostener el papel protector de los niveles altos de c-HDL en el riesgo de desarrollar ECV.

El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*)⁽³⁾ incluyó 12.339 sujetos norteamericanos de edad mediana, quienes no tenían antecedentes de enfermedad isquémica coronaria (EIC) al

momento del ingreso al estudio. El riesgo de eventos asociados a EIC luego de diez años de seguimiento fue menor en los pacientes con los niveles de c-LDL en el quintil menor (media 95 mg/dL para hombres y 88 mg/dL para mujeres) y fue incrementando progresivamente en la medida en que subían los quintiles de c-LDL. Para el c-HDL el riesgo fue menor en los pacientes en el quintil más alto (media 62 mg/dL para hombres y 81 mg/dL para mujeres) y el riesgo aumentó progresivamente en la medida en que disminuían los quintiles de c-HDL. Luego de ajustar los resultados para las variaciones de c-LDL, c-HDL y triglicéridos, cada desviación estándar (DE) de aumento en los niveles de c-HDL (15 mg/dL) se asoció con una disminución en el riesgo relativo para EIC, llevando a cifras de 0,64 en hombres y 0,69 en mujeres. Esta asociación también se observó en el metanálisis del denominado *Emerging Risk Factors Collaboration*⁽⁴⁾ que analizó 68 estudios poblacionales que incluyeron a más de 300.000 participantes que no tenían antecedentes de EIC. La prevalencia de infarto agudo de miocardio o muerte por ECV fue de 2,4 por mil sujetos que se encontraban en el tercil mayor de c-HDL, cifra que subió a 6,4 por mil sujetos en el tercil menor de c-HDL. Además, un incremento de 15 mg/dL en el c-HDL se asoció con una disminución en el riesgo relativo a 0,78 (intervalo de confianza (IC) 95% de 0,74-0,82). Sin embargo, la tasa de riesgo para accidente cerebrovascular isquémico (ACV-I) no fue estadísticamente significativa con el aumento de 1 DE de c-HDL (0,93 (IC 95% 0,84-1,02). Esta falta de significación estadística en la asociación entre c-HDL y ACV-I fue explicada por el hecho de que este evento resulta de múltiples causas, las cuales no involucran la participación de lípidos, mientras que la EIC es típicamente precipitada por la ruptura de un ateroma rico en lípidos.

Estos hallazgos epidemiológicos de grandes estudios poblacionales y de importantes metanálisis demuestran claramente que los niveles altos de c-HDL confieren un efecto protector benéfico en el riesgo de ECV, especialmente para EIC.

c-HDL: evidencia obtenida de ensayos clínicos

Otra aproximación para estudiar el valor real de las concentraciones de c-HDL en el riesgo de ECV es la proporcionada por ensayos clínicos dirigidos a modificar el perfil lipídico y el impacto sobre los desenlaces CV. Así, Barter et al⁽⁵⁾, al analizar los resultados del estudio *Treating to New Targets (TNT)* demostraron que el riesgo de un evento CV aumentaba en 39% en aquellos pacientes óptimamente tratados con estatinas pero que se encontraban en el quintil más bajo de c-HDL en relación con aquellos que se encontraban en el quintil más alto. En un reciente metanálisis⁽⁶⁾ que incluyó 108 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de intervenciones terapéuticas para modificar el perfil lipídico, de los cuales 62 fueron con estatinas, y con más de 299.000 participantes, no se encontró una asociación entre el cambio en los niveles de c-HDL y morbilidad por EIC, mortalidad por EIC o mortalidad total, luego de ajustar de acuerdo con los cambios en el c-LDL. El incremento promedio del c-HDL fue de apenas 1,7 mg/dL (3,6%). En contraste, la disminución en los niveles de c-LDL se asoció significativamente con una menor tasa de EIC y de mortalidad total. El metanálisis de De Caterina et al que incluyó 78 estudios clínicos aleatorizados de hipolipemiantes, de los cuales 49 fueron con estatinas⁽⁷⁾ y que incluyó a más de 260.000 pacientes, demostró que el riesgo de ACV estuvo inversamente relacionado con los niveles basales de c-HDL.

Las guías del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP*), ATP III^(8,9) recomiendan aumentar los niveles bajos de c-HDL (<40 mg/dL), una meta difícil de alcanzar dada la limitación de agentes terapéuticos que efectivamente incrementen el c-HDL. En ensayos clínicos con estatinas, los pacientes con niveles bajos de c-HDL al inicio de los estudios tuvieron una mayor progresión de la aterosclerosis coronaria y una mayor tasa de eventos, pero también las mejores respuestas al tratamiento con estatinas tanto en las mayores reducciones en la progresión de la EIC como en la reducción de eventos coronarios⁽¹⁰⁾. A pesar de estos resultados, los pacientes con niveles bajos de c-HDL que están recibiendo estatinas aún tienen un riesgo aumentado de ECV. En un metanálisis que incluyó más de 90.000 sujetos seguidos en 14 estudios clínicos, la

intervención con estatinas redujo en 21% el riesgo de ECV en cualquier nivel de c-HDL⁽¹¹⁾; sin embargo, el riesgo fue mayor en aquellos pacientes tratados con estatinas pero que tenían los niveles de c-HDL inferiores a 35 mg/dL en relación con aquellos que tuvieron niveles superiores a 42,5 mg/dL. Estos resultados sugieren que en pacientes con bajos niveles de c-HDL existe un riesgo residual al uso de estatinas, lo que daría lugar a la utilización de terapia combinada de una estatina con otro agente reductor de lípidos.

La importancia de la mejoría combinada de c-HDL y c-LDL fue confirmada en el estudio *A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound - Derived Coronary Atheroma Burden (ASTEROID)*⁽¹²⁾, en el cual la administración de 40 mg/d de rosuvastatina aumentó el c-HDL en 14% a 15%, y redujo el c-LDL en 53%, cambios que llevaron a una regresión de la EIC evaluada por ultrasonido intravascular o angiografía coronaria cuantitativa⁽¹³⁾. A pesar de que los estudios clínicos que evalúan imágenes otorgan evidencia de que la terapia combinada que mejora tanto c-HDL como c-LDL puede reducir la progresión de la aterosclerosis, todavía no sabemos si este efecto beneficioso en desenlaces subrogados tiene un correlato en la reducción de eventos clínicos duros. En este sentido, el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*⁽¹⁴⁾ encontró que la combinación de simvastatina con fenofibrato no reduce significativamente el riesgo de ECV en el total de pacientes estudiados, a no ser en el grupo de pacientes en los cuales los niveles de triglicéridos estuvieron elevados y los de c-HDL disminuidos.

Triglicéridos: evidencia epidemiológica

La hipertrigliceridemia es una manifestación común en varios desórdenes metabólicos. En la **tabla 1** se observan los resultados obtenidos por el Consorcio Latinoamericano de estudios en Obesidad⁽¹⁵⁾, mientras la **figura 1** muestra los resultados obtenidos en Colombia en el estudio PURE (López-Jaramillo et al, manuscrito en preparación).

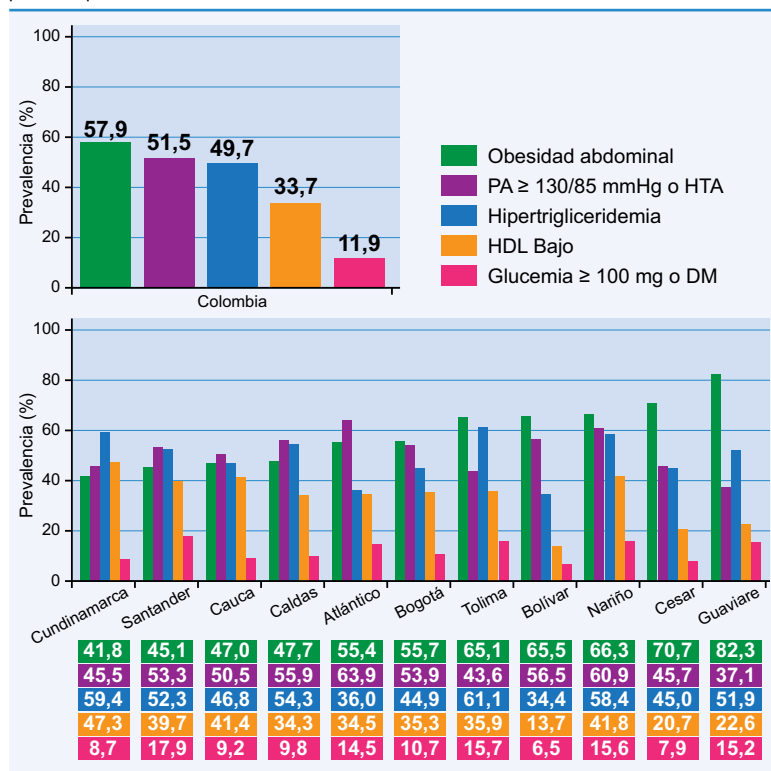
Un reciente estudio transversal realizado en adultos norteamericanos demostró que 33% presentan niveles de triglicéridos (TG) mayores de 150 mg/dL y que de éstos el 50% tienen niveles mayores de 200 mg/dL⁽¹⁶⁾. Estudios epidemiológicos han demostrado un aumento en el riesgo de ECV en los pacientes con niveles elevados de TG, aunque estos resultados siempre están sometidos a la presencia concomitante de otros factores de riesgo^(17, 18). En realidad, los estudios epidemiológicos individuales demuestran diferencias importantes en la fuerza de la asociación entre hipertrigliceridemia y ECV, especialmente luego de realizar el ajuste por la presencia de los otros factores de riesgo que confunden como la resistencia a la insulina y el c-HDL, lo que se complica aún más si consideramos la gran variabilidad en la determinación de los TG⁽¹⁹⁾. Por tanto, los resultados de metanálisis son cruciales para determinar el papel real de los TG como un factor de riesgo independiente o como un marcador de riesgo de una condición asociada como es su papel en el síndrome metabólico.

Tabla 1. Prevalencia (%) de factores de riesgo cardiovascular en Latinoamérica.

Factor de riesgo	Prevalencia %	IC 95%
Hipertensión	20,2	12,5; 31,0
Diabetes mellitus	5,0	3,4; 7,9
Colesterol total alto	8,9	6,9; 11,4
Colesterol LDL alto	8,5	5,8; 12,2
Colesterol HDL bajo	53,3	47,0; 63,4
Hipertrigliceridemia	26,5	19,0; 35,7
Tabaquismo	25,8	18,1; 35,3
Obesidad	30,5	21,7; 40,8

Modificado de referencia 15

Figura 1. Prevalencia de los factores de riesgo que constituyen el síndrome metabólico en Colombia por los departamentos estudiados.



En el año 2007⁽²⁰⁾ se reportaron los resultados de un metanálisis que incluyó 29 estudios prospectivos realizados especialmente en países desarrollados del mundo occidental, y que demostró un incremento de 70% (tasa de riesgo 1,7; IC 95%: 1,6-1,9) en el riesgo de EIC en aquellos individuos que se encontraban en el tercil superior de TG en relación con aquellos que se encontraban en el tercil inferior, luego de ajustar por otros factores de riesgo. A diferencia de un reporte previo⁽²¹⁾, no se encontraron diferencias en la fuerza de la asociación entre hombres y mujeres. Un nivel similar de riesgo fue reportado en un metanálisis que incluyó 26 estudios prospectivos realizados en poblaciones del Asia y del Pacífico Asiático⁽²²⁾.

Dos estudios de casos y controles más recientes^(23, 24) que investigaron la contribución relativa de los TG y c-HDL en el riesgo de EIC demostraron que el riesgo residual luego de la reducción del c-LDL a los niveles recomendados por las guías en pacientes con dislipidemia aterogénica está fuertemente asociado tanto con niveles elevados de TG como también con niveles bajos de c-HDL y que la presencia de ambos factores no sólo es sumatoria en el riesgo sino posiblemente es sinérgica. Estos hallazgos son fundamentales y contribuyen de manera contundente a respaldar el concepto de que los niveles altos de TG y bajos de c-HDL, especialmente cuando ocurren juntos, como en el síndrome metabólico, necesitan un tratamiento selectivo específico y de intensidad apropiada. Adicionalmente, los estudios de prevención secundaria de EIC^(25, 26) demostraron que un nivel menor de 150 mg/dL se asocia de manera independiente con un menor riesgo de eventos

ligados a la EIC en pacientes que se encuentran recibiendo terapia intensiva con estatinas y que cursan con niveles bajos de c-LDL. En verdad, los datos del estudio PROVE IT-TIMI 22, que comparó un régimen estándar de estatinas versus un régimen intensificado de estatinas luego de un cuadro de síndrome coronario agudo (SCA) demostró una disminución de 1,6% en el riesgo de presentar el desenlace compuesto consistente en muerte cardiovascular, infarto no mortal y recurrencia del SCA, por cada disminución de 10 mg/dL en los niveles de TG después de ajustar por los valores de c-LDL y de otros factores de riesgo concurrentes⁽²⁶⁾.

Triglicéridos: evidencia de ensayos clínicos

En contraste con la clara relación entre la disminución terapéutica del c-LDL y la reducción del riesgo de ECV, la intervención con fármacos que reducen las concentraciones de TG no ha llevado a demostrar una relación independiente y consistente, probablemente porque estas intervenciones también influyen en otras fracciones lipídicas y en algunos casos tienen otras propiedades antiaterogénicas. El uso de estatinas es la más frecuente y efectiva intervención para disminuir los niveles de c-LDL en estudios clínicos de prevención cardiovascular primaria y secundaria. Estos fármacos son efectivos para disminuir c-LDL y consecuentemente el colesterol no HDL; sin embargo, son menos eficaces para disminuir los niveles de TG⁽²⁷⁾ y este efecto depende de los niveles basales de TG: mientras más altos, mayor el efecto. Varios estudios clínicos de monoterapia con estatinas demostraron que concentraciones basales altas de TG predicen un aumento de eventos cardiovasculares, y que las estatinas reducen los ECV en pacientes con niveles altos de TG, lo que ha proporcionado racionalidad al tratamiento con estatinas en pacientes con hipertrigliceridemia leve y moderada⁽²⁷⁻³¹⁾.

Los fibratos han sido utilizados en varios y grandes estudios clínicos que han incluido diferentes clases de poblaciones⁽³²⁻³⁵⁾, dada la característica principal de estos medicamentos que es la de disminuir los niveles de TG. Los resultados individuales de cada uno de estos ensayos clínicos varió, dependiendo del desenlace primario; sin embargo, los análisis posteriores demostraron una disminución significativa de los ECV en aquellos pacientes que presentaban dislipidemia aterogénica, es decir, TG elevados sumados a niveles disminuidos de c-HDL⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. El reciente estudio ACCORD⁽¹⁴⁾ evaluó el beneficio sobre los eventos cardiovasculares de añadir fenofibrato a la terapia de base con estatinas en pacientes con diabetes y se observó que la intervención no disminuyó la tasa de EIC en la población global, pero el subgrupo que presentó niveles de TG > 200 mg/dL y c-HDL < 40 mg/dL se benefició de la administración de fenofibrato con una disminución significativa de los eventos por ECV. Aún más, el análisis de este grupo de pacientes del ACCORD junto a los resultados de otros estudios con fibratos demostró consistentemente que esta intervención reduce la ECV en este tipo de pacientes con dislipidemia aterogénica⁽⁴⁰⁾. Esta observación ha sido soportada por el reciente metanálisis que incluyó 18 ensayos clínicos que evaluaron los efectos de los fibratos en los desenlaces cardiovasculares y demostraron una reducción estadísticamente significativa del 10% del riesgo relativo (IC 95% 0-18) de presentar un evento cardiovascular ($p=0,048$), y del 13% (IC 95% 7-19) de presentar un evento coronario ($p<0,0001$). Aún más, la reducción de los eventos cardiovasculares fue robusta en el análisis del subgrupo que presentaba hipertrigliceridemia aislada o en combinación con niveles bajos de c-HDL⁽⁴¹⁾.

Condiciones asociadas a niveles bajos de c-HDL e hipertrigliceridemia

Algunas condiciones metabólicas son frecuentes pero no universalmente asociadas con hipertrigliceridemia. La obesidad es probablemente el riesgo metabólico más frecuentemente asociado con niveles altos de TG, seguida de la diabetes mellitus mal controlada y el consumo excesivo de alcohol. En verdad, las personas con un exceso de grasa visceral, independiente de su índice de masa corporal, presentan casi siempre niveles elevados de TG y niveles disminuidos de c-HDL,

así, se ha demostrado que cerca de 80% de los hombres con un perímetro abdominal mayor de 90 cm y TG mayores de 150 mg/dL tienen además hiperinsulinemia y niveles aumentados de apo B y partículas de c-LDL densas y pequeñas, triada que aumenta el riesgo de ECV en 20 veces⁽⁴²⁾. El perfil lipídico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con síndrome metabólico se caracteriza por la presencia concomitante de niveles bajos de c-HDL, aumento de TG y presencia de moléculas densas y pequeñas de LDL. Este fenotipo lipídico, en el cual no se incluye un aumento del c-LDL, ha mostrado ser un factor de crítica importancia para el desarrollo de ECV⁽⁴³⁾.

Conclusiones

Los datos revisados por el Comité de Lípidos de la Asociación Colombiana de Endocrinología y Diabetes proporcionan suficiente nivel de evidencia para respaldar la conclusión de que los niveles elevados de TG y disminuidos de c-HDL, en forma independiente, pero especialmente cuando se presentan en forma conjunta, son factores de riesgo para ECV que deben ser adecuadamente y racionalmente tratados. Esta conclusión contrasta con la de las guías vigentes del NCEP (ATP III) que fueron publicadas en 2001, y que son las utilizadas en un alto porcentaje en la práctica clínica de la medicina colombiana. Cabe destacar que las conclusiones del ATP III, que determinaron que no había suficiente evidencia con respecto al papel de los niveles elevados de TG y bajos de c-HDL en el riesgo de EIC en poblaciones occidentales, fueron tomadas antes de que aparecieran los nuevos reportes epidemiológicos aquí revisados, y sin el conocimiento que nos han proporcionado los estudios de las ciencias básicas, explicando los mecanismos de aterogenicidad de los TG y el c-HDL. Por lo tanto, y por la importancia que en la población colombiana tiene la alta prevalencia de TG elevados y c-HDL disminuido, asociados con un incremento epidémico de las ECV, este consenso de la Asociación Colombiana de Endocrinología y Diabetes en base a la literatura revisada concluye que la hipertrigliceridemia, especialmente cuando está asociada a bajos niveles de c-HDL, es un factor de riesgo que debe ser adecuadamente evaluado y racionalmente tratado en nuestra población. Esta posición es independiente de las que podría obtener el Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional del Colesterol de los Estados Unidos (NCEP) que se encuentra actualmente en proceso de actualización de sus guías.

Recomendaciones

- Los niveles disminuidos de c-HDL y elevados de TG definitivamente se asocian con un aumento en el riesgo de ECV.
- Los resultados de estudios epidemiológicos, así como de ensayos clínicos, sugieren que aumentar la concentración de c-HDL en 1 mg/dL puede disminuir en 3% los eventos cardiovasculares y una disminución de 10 mg/dL en los niveles de TG produce una disminución de 1,6% en el riesgo de presentar muerte cardiovascular, infarto no mortal y recurrencia de SCA.
- La utilización de estatinas combinadas con fibratos aparece como una buena alternativa en pacientes que cursan con las dos alteraciones: niveles elevados de triglicéridos y disminuidos de c-HDL.
- La elaboración de guías locales es una actividad que está siendo estimulada por organismos internacionales como una de las herramientas para enfrentar la epidemia de ECV que se observa en los países de medianos y bajos ingresos, y en este sentido existen en el momento experiencias exitosas⁽⁴⁴⁾ que han sido reconocidas por los más prestantes médicos de opinión⁽⁴⁵⁾.
- Creemos que el presente esfuerzo de la ACE se justifica en la medida en que estas guías sean acogidas por sus miembros.

Referencias

1. Lopez-Jaramillo P, Lahera V, Lopez-Lopez J. **Epidemic of cardiometabolic diseases: a Latin American point of view.** *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2011 Apr;5(2):119-31.
2. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. **Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study.** *Eur J Clin Invest.* 2007 Dec;37(12):925-32.
3. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, et al; Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. **Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** *Circulation.* 2001 Sep 4;104(10):1108-13.
4. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. **Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease.** *JAMA.* 2009 Nov 11;302(18):1993-2000.
5. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al; Treating to New Targets Investigators. **HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events.** *N Engl J Med.* 2007 Sep 27;357(13):1301-10.
6. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, et al. **Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis.** *BMJ.* 2009 Feb 16;338:b92.
7. De Caterina R, Scaranò M, Marfisi R, Lucisano G, et al. **Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials.** *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jan 19;55(3):198-211.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
10. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, Dunn JK, et al. **Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy.** *Circulation.* 1999 Feb 16;99(6):736-43.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. **Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.** *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, et al; ASTEROID Investigators. **Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial.** *JAMA.* 2006 Apr 5;295(13):1556-65.
13. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, et al; ASTEROID Investigators. **Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden.** *Circulation.* 2008 May 13;117(19):2458-66.
14. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, et al **Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus.** *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1563-74.
15. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, et al. **Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO).** *PLoS One.* 2013;8(1):e54056.
16. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. **Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults.** *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):572-8.
17. Assmann G. **Pro and con: high-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions are the future of lipid management.** *Am J Cardiol.* 2001 Mar 8;87(5A):2B-7B.
18. Brewer HB Jr. **Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease.** *Am J Cardiol.* 1999 May 13;83(9B):3F-12F.
19. Jacobs DR Jr, Barrett-Connor E. **Retest reliability of plasma cholesterol and triglyceride. The Lipid Research Clinics Prevalence Study.** *Am J Epidemiol.* 1982 Dec;116(6):878-85.
20. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, et al. **Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies.** *Circulation.* 2007 Jan 30;115(4):450-8.
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. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. **Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region.** *Circulation.* 2004 Oct 26;110(17):2678-86.
23. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, et al. **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.* 2010 Sep 15;106(6):757-63.

24. Assmann G, Cullen P, Schulte H. **Non-LDL-related dyslipidaemia and coronary risk: a case-control study.** *Diab Vasc Dis Res.* 2010 Jul;7(3):204-12.
25. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, et al. **Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors.** *Circulation.* 2002 Mar 26;105(12):1424-8.
26. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. **Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial.** *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 19;51(7):724-30.
27. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. **Comparison of statins in hypertriglyceridemia.** *Am J Cardiol.* 1998 Feb 26;81(4A):66B-69B.
28. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, et al; 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. **The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS).** *Am J Cardiol.* 2004 Jan 15;93(2):136-41.
29. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, et al. **Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** *Diabetes Care.* 1997 Apr;20(4):614-20.
30. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, et al. **VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial.** *Circulation.* 2000 Oct 17;102(16):1886-92.
31. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, et al; TNT Study Group; IDEAL Study Group. **Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment.** *Circulation.* 2008 Jun 10;117(23):3002-9.
32. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. **Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study.** *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):493-8.
33. The BIP Study Group. **Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study.** *Circulation.* 2000 Jul 4;102(1):21-7.
34. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, Frick MH. **Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment.** *Circulation.* 1992 Jan;85(1):37-45.
35. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, et al; VA-HIT Study Group. **Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial.** *JAMA.* 2001 Mar 28;285(12):1585-91.
36. Tenkanen L, Mänttari M, Manninen V. **Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study.** *Circulation.* 1995 Oct 1;92(7):1779-85.
37. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, et al. **Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT).** *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9-23;162(22):2597-604.
38. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. **Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome.** *Arch Intern Med.* 2005 May 23;165(10):1154-60.
39. Scott R, d'Emden M, Best J, et al. on behalf of the FIELD Investigators. **Features of metabolic syndrome identify individuals with type 2 diabetes mellitus at high risk for cardiovascular events and greater absolute benefits of fenofibrate.** *Circulation.* 2007;116:11838, Abstract 3691.
40. Saeely CH, Rein P, Drexel H. **Combination lipid therapy in type 2 diabetes.** *N Engl J Med.* 2010 Aug 12;363(7):692; author reply 694-5.
41. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, et al. **Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet.* 2010 May 29;375(9729):1875-84.
42. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, et al. **Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?** *Circulation.* 2000 Jul 11;102(2):179-84.
43. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. **Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies.** *Lancet.* 2010 May 8;375(9726):1634-9.
44. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Díaz M, Cobos L, et al; Latin America Expert Group. **Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome.** *J Hypertens.* 2013 Feb;31(2):223-38.
45. Bakris G. **Clinical guidelines: blood pressure goals in T2DM: a Latin American perspective.** *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Mar;9(3):138-9.