



ORIGINAL

Hipertrigliceridemia familiar/hipertrigliceridemia poligénica

Carlos Lahoz* y José María Mostaza

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital Carlos III, Madrid, España

Recibido el 1 de diciembre de 2020; aceptado el 29 de diciembre de 2020



PALABRAS CLAVE

Triglicéridos;
Hipertrigliceridemia poligénica;
Hipertrigliceridemia familiar;
Lipoproteínas

Resumen Durante décadas, se ha considerado a la hipertrigliceridemia (HTG) familiar como una entidad específica caracterizada por un aumento de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y un patrón de herencia autosómico dominante. En la era de la genómica, se ha comprobado que la HTG familiar, si bien podía agruparse en familias, tenía una herencia poligénica en la que el fenotipo estaría determinado por factores ambientales concomitantes. De ahí su inclusión en el grupo de las HTG poligénicas. Clínicamente, se caracterizan por HTG moderadas, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular, y en raras ocasiones, por HTG severas con riesgo de pancreatitis agudas. El tratamiento se basará en controlar los factores ambientales, implementar medidas higiénico-dietéticas y, en ocasiones, fármacos, para disminuir el riesgo cardiovascular en las HTG moderadas y de pancreatitis aguda en las HTG severas.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Triglycerides;
Polygenic hypertriglyceridemia;
Familial hypertriglyceridemia;
Lipoproteins

Familial hypertriglyceridemia/polygenic hypertriglyceridemia

Abstract For decades, familial hypertriglyceridemia (HTG) has been considered a specific entity characterized by an increase in VLDL particles and an autosomal dominant inheritance pattern. In the genomics era, it has been proven that familial HTG, although it could be grouped in families, had a polygenic inheritance in which the phenotype would be determined by concomitant environmental factors. Hence its inclusion in the group of polygenic HTGs. Clinically, they are characterized by moderate HTG, with the consequent increase in cardiovascular risk, and in rare cases, by severe HTG with risk of acute pancreatitis. Treatment will be based

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.lahoz@salud.madrid.org (C. Lahoz).

tion controlling environmental factors, implementing hygienic-dietetic measures and sometimes drugs, to reduce cardiovascular risk in moderate HTGs and acute pancreatitis risk in severe HTGs.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipertrigliceridemia (HTG) se define como un aumento de la concentración sérica de triglicéridos (TG) en ayunas por encima de 150 mg/dL ($> 1,7$ mmol/L)¹. La HTG se debe a un acúmulo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) y de sus remanentes, ya sea por aumento de su síntesis, disminución de su aclaramiento o de ambas a la vez. En EEUU, un 16,3% de la población tiene una concentración de TG entre 200 y 500 mg/dL, y un 1,7% por encima de 500 mg/dL². En nuestro país, en un estudio con más de medio millón de trabajadores, el 16% tenía una HTG leve (150 a 399 mg/dL), un 1,1% moderada (400 a 999 mg/dL) y un 0,03% severa (≥ 1.000 mg/dL)³. La prevalencia de la HTG se ha ido incrementando en los últimos años asociado al aumento de la prevalencia de diabetes y de obesidad.

Clásicamente, las HTG se han clasificado según su etiología en primarias o secundarias. Las primarias se debían fundamentalmente a factores genéticos, mientras que las secundarias eran provocadas por factores ambientales, fármacos u otras enfermedades. Si bien, la mayoría de los pacientes con HTG tienen, al menos, algún factor secundario, no todos los que son portadores de estos desarrollan HTG, lo que sugiere que, en los individuos que desarrollan la HTG, existe, además, una base genética predisponente, y esta es de carácter poligénico. Además, la gravedad individual de una HTG secundaria está probablemente determinada por una susceptibilidad genética.

Clasificación de las hiperlipoproteinemias en la era pregenómica

Durante décadas se ha utilizado la clasificación de Fredrickson⁴ que fue posteriormente incluida en la lista de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta división de las hiperlipoproteinemias se hizo de acuerdo con su fenotipo, está basada en los patrones electroforéticos de las fracciones lipoproteicas. Se describen seis fenotipos, y en cinco de ellos existe un incremento en la concentración de TG. Los diferentes fenotipos asociados a la HTG se definen por la clase o clases específicas de partículas acumuladas de LRT, incluyendo quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes (tabla 1). Este sistema de clasificación se basaba en la idea de que la diferencia entre los fenotipos asociados con las HTG se debía a variaciones genéticas; sin embargo, numerosos datos recientes sugieren que esto no es así⁵⁻⁷. Por ejemplo, la hiperlipoproteinemia tipo IV provocada por un incremento de las partículas de

VLDL circulantes correspondería a la HTG familiar, que en un principio, se creía que tenía un patrón de herencia autosómico dominante. Posteriormente, se ha comprobado que, si bien los casos de HTG podían agruparse en familias, la HTG dentro de una familia generalmente no seguía patrones mendelianos clásicos de herencia y no mostraba una transmisión vertical constante entre generaciones, lo cual correspondería con una herencia tipo poligénica, en la que el fenotipo clínico estaría determinado en gran medida por factores ambientales concomitantes⁸.

Desafortunadamente, esta clasificación no sirve para el diagnóstico etiológico, no tiene utilidad clínica, no es capaz de predecir los eventos cardiovasculares ni el riesgo de pancreatitis, no informa sobre el pronóstico y tampoco tiene utilidad terapéutica, no diferenciando qué paciente se va a beneficiar más con un tratamiento determinado^{7,9}.

Clasificación de las hipertrigliceridemias en la era de la genómica

En 2014, el *International Consensus Panel on Hypertriglyceridemia*⁹ recomendó evitar el término «familiar» asociado con la HTG, ya que en la mayoría se debe a defectos poligénicos, en lugar de monogénicos y el fenotipo clínico está determinado en gran medida por factores ambientales concomitantes. De acuerdo con esto, se clasifica a las HTG en dos grandes grupos: monogénicas y poligénicas.

Los sujetos con HTG monogénicas son homocigotos o heterocigotos compuestos para una mutación por pérdida de función en los genes *LPL*, *APOC2*, *LMF1*, *APOA5* y *GPIIIBP1*. Son enfermedades raras, < una por millón de habitantes, con concentración de TG >1.000 mg/dL, que suelen debutar en la infancia o juventud y que clínicamente tienen un alto riesgo de pancreatitis¹⁰.

Las HTG poligénicas son responsables de más del 99% de las HTG. Son generalmente moderadas, con TG entre 2 a 10 mmol/L (177 a 885 mg/dL). Este grupo incluirá, entre otras, la anteriormente denominada HTG familiar. Son el resultado del efecto acumulado de variantes tanto comunes como raras en > 45 loci relacionados con el metabolismo de los TG (tabla 2) con múltiples efectos sumativos sobre la concentración de TG, pero sin la influencia de un único gen¹¹. Estas variaciones genéticas interactúan con factores secundarios no genéticos (tabla 3) dando lugar a un determinado fenotipo lipídico¹². En ocasiones, en el curso de una HTG moderada, a expensas de una elevación de VLDL, al añadirse alguno de los factores ambientales mencionados,

Tabla 1 Clasificación clásica de las hiperlipoproteinemias de Fredrickson según el fenotipo lipídico

	Clasificación Fredickson	Perfil lipídico	Alteración lipoproteica	Alteración genética
Hiperquilomicronemia familiar	Tipo 1	↑TG	↑ Qm	Monogénica. Autosómica recesiva, por mutaciones en genes de <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOA5</i> , <i>LMF1</i> , <i>GPIHBP1</i> .
Hipercolesterolemia familiar	Tipo 2a	↑ CT	↑ LDL	Monogénica. Autosómica codominante, por mutación en genes de <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> o autosómica recesiva para <i>LDLRAP1</i>
Hiperlipoproteinemias familiar combinada	Tipo 2b	↑ CT, ↑TG	↑ LDL, ↑ VLDL	Poligénica. GRS alto para HTG; exceso de variantes raras en genes asociados a HTG; GRS alto para el colesterol LDL
Disbetalipoproteinemias	Tipo 3	↑ CT, ↑TG	↑ IDL	Poligénica. GRS alto para HTG; exceso de variantes raras en genes asociados a HTG; Homocigosidad APOE ε2 / ε2, o mutación heterocigótica rara en APOE
Hipertrigliceridemia familiar	Tipo 4	↑ CT, ↑TG	↑ VLDL	Poligénica. GRS alto para HTG; exceso de variantes raras en genes asociados a HTG
Hipertrigliceridemia mixta	Tipo 5	↑ CT, ↑TG	↑ VLDL y ↑ Qm	Poligénica. GRS alto para HTG; exceso de variantes raras en genes asociados a HTG, con mayor carga de alelos de riesgo que para la hiperlipoproteinemias tipo 4

APOE: apolipoproteína E; CT: colesterol total; GRS: puntuación de riesgo poligénico; HTG: hipertrigliceridemia; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Qm: quilomicrones; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Fuente: adaptada de Hegele et al.⁹

Tabla 2 Listado de los 45 loci asociados independientemente con los niveles de triglicéridos plasmáticos de forma aislada o en conjunción con otros lípidos plasmáticos

Lípidos afectados	Loci
Solo triglicéridos	MET, AKR1C4, PDXDC1, MPP3, INSR, MSL2L1, KLHL8, MAP3K1, TYW1B, PINX1, JMJD1C, CYP26A1, CAPN3, FRMD5, CTF1, PLA2G6
Triglicéridos y c-HDL	RSPO3, FTO, VEGFA, PEPD, GALNT2, IRS1, PLTP, MLXIPL, LPL, LRP1
Triglicéridos, colesterol total, c-HDL y c-LDL	CETP, TRIB1, FADS1-2-3, APOA5
Triglicéridos, colesterol total y c-LDL	ANGPTL3, MIR148A, LRAP1, TIMD4, CILP2
Triglicéridos, c-HDL y c-LDL	PIGV-NR0B2
Triglicéridos y colesterol total	GCKR, NAT2
Triglicéridos, colesterol total y c-HDL	LIPC

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Fuente: Willer et al.¹¹

Tabla 3 Factores que pueden contribuir a una hipertrigliceridemia en personas con predisposición genética

Dieta rica en grasa o con índice glicémico elevado
Consumo de alcohol
Obesidad
Diabetes no diagnosticada o mal controlada
Síndrome metabólico
Hipotiroidismo
Embarazo
Enfermedad renal (proteinuria, glomerulonefritis y uremia)
Paraproteinemias
Lupus eritematoso sistémico
Fármacos: betabloqueantes no selectivos, diuréticos tiazídicos y del asa, estrógenos, glucocorticoides, antipsicóticos atípicos, ciclosporina, inhibidores de la proteasa, interferón-alfa, sirolimus, tacrolimus, ácido cis-retinoico, moduladores selectivos del receptor estrogénico

puede producirse una saturación del sistema de lipólisis intravascular, impidiendo el catabolismo de los quilomicrones, creando una situación, generalmente transitoria, de hiperquilomicronemia secundaria o poligénica¹³.

Dron et al.¹⁴ estudiaron el perfil genético en 134 pacientes con HTG moderada y lo compararon con el de 563 individuos con HTG severa (>10 mmol/L) y 503 sujetos normolipémicos. Buscaron variantes raras (frecuencia alélica en la población menor del <1%) en los principales genes del metabolismo de los TG (*LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5*

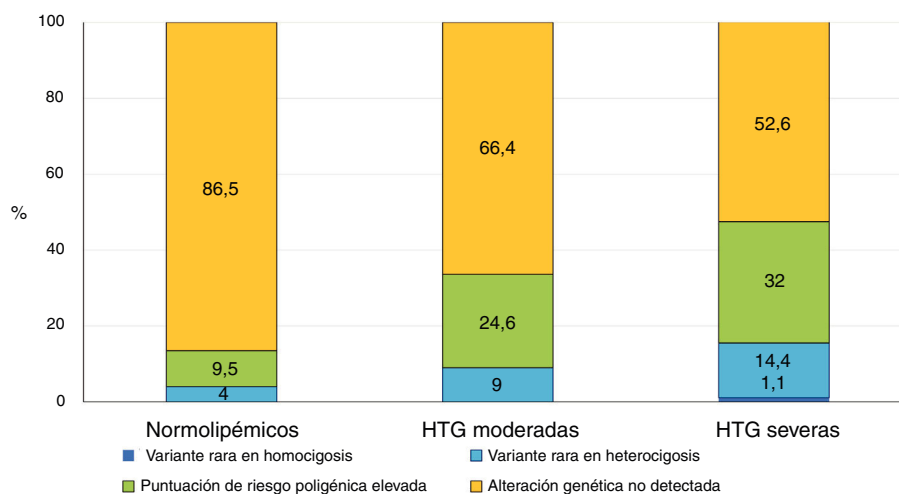


Figura 1 Comparación entre los perfiles genéticos de 3 cohortes de sujetos, normolipémicos, pacientes con hipertrigliceridemia moderada y pacientes con hipertrigliceridemia severa.

Fuente: adaptada de Dron¹⁴.

y *LMF1*) y estudiaron 16 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) asociados con la HTG, con los que desarrollaron una puntuación de riesgo de HTG poligénica¹⁵. En más de la mitad de los pacientes con HTG severa no se encontró ninguna alteración genética que la justificara. La prevalencia de variantes raras osciló entre un 4% en población normolipémica, un 9% en HTG moderadas y hasta un 14,4% en HTG severas (fig. 1). El porcentaje de sujetos con una puntuación de riesgo genético de HTG elevada se incrementaba desde un 9,5% en la población general, un 24,6% en HTG moderadas y un 32% en sujetos con HTG severas¹⁴. Estos hallazgos confirman que, a mayor gravedad de la HTG, existe una prevalencia más elevada de determinantes genéticos, ya sean variantes raras que alteran los genes del metabolismo de los TG o una acumulación excesiva de SNPs, siendo estos últimos el contribuyente genético más prevalente de las HTG, independientemente de la gravedad de las mismas¹⁴. Queda por identificar más de la mitad del componente genético de las HTG que podría provenir de interacciones gen por gen, efectos epigenéticos u otros efectos no mendelianos, o la influencia de interacciones del gen con el medio ambiente⁸.

Los estudios genéticos por sí solos no sirven para predecir la gravedad de la expresión fenotípica de la HTG en un paciente concreto. Además, no tenemos evidencias de que los resultados clínicos, el pronóstico o las intervenciones terapéuticas difieran según el genotipo. Por todo ello, actualmente no se recomienda efectuar pruebas genéticas de rutina en individuos con concentraciones de TG de 2 a 10 mmol/L, y solo se recomienda su realización en HTG graves en pacientes pediátricos y en adolescentes⁸.

Manifestaciones clínicas de las hipertrigliceridemias poligénicas

Las HTG poligénicas se caracterizan por elevaciones moderadas de la concentración de TG, en la mayoría de los casos, asociadas con una disminución de la concentración de colesterol-HDL, y concentraciones variables de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). La importancia

clínica de las HTG reside en su asociación con la enfermedad cardiovascular, con elevaciones moderadas y con la pancreatitis aguda, con elevaciones importantes¹⁶.

La HTG, como biomarcador de las lipoproteínas ricas en TG circulantes y de sus remanentes, se ha asociado con el riesgo cardiovascular. Las partículas remanentes, y no las grandes lipoproteínas ricas en TG, promueven la aterogénesis tras su infiltración en la pared del vaso, mediante su actividad proinflamatoria y protrombótica⁹. Grandes estudios de cohortes han encontrado una asociación entre la concentración de TG con un incremento de la incidencia de cardiopatía isquémica, ictus y mortalidad cardiovascular, tanto en varones como en mujeres^{17,18}. En un metaanálisis de 68 estudios prospectivos con más de 300.000 participantes, el aumento de la concentración de TG se vinculaba con un incremento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular tras ajustar por los factores de riesgo clásicos, pero perdía la significación al ajustar por el colesterol-HDL y por el colesterol-noHDL¹⁹. Por otra parte, estudios de aleatorización mendeliana sugieren que las altas concentraciones plasmáticas de lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes a lo largo de la vida se relacionan con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, independientemente de las concentraciones de colesterol-HDL²⁰. Sin embargo, ensayos clínicos con fármacos que reducen los TG, pero que también afectan a otros componentes lipídicos, no han demostrado claramente una reducción de los eventos cardiovasculares, si bien tienden a disminuirlos en los sujetos con TG elevados y colesterol-HDL bajo²¹. En resumen, la HTG en ayunas o posprandial es un marcador de riesgo cardiovascular que podría contribuir a explicar, en parte, el denominado riesgo residual tras la reducción del colesterol-LDL. Hasta el momento, no se ha confirmado de forma definitiva su papel causal, ya que podría formar parte de un fenotipo lipídico más complejo o ser la expresión de un trastorno metabólico subyacente, que fueran los verdaderos responsables del aumento de riesgo²².

La HTG es la tercera causa más frecuente de pancreatitis aguda, tras el consumo de alcohol y la coleditiasis, si bien es la que cursa con un peor pronóstico de las tres. La HGT grave

es responsable del 5 al 20% de las pancreatitis agudas²³. La pancreatitis suele aparecer en HTG muy importantes en el contexto de un síndrome de hiperquilomicronemia familiar, si bien, también se ha descrito asociada a HTG moderada, no existiendo correlación entre la concentración de TG y el riesgo de pancreatitis aguda²⁴, pero si con la gravedad de la misma²⁵.

Directrices en el manejo de las quilomicronemias poligénicas

En todo paciente con HTG habrá que evitar o corregir los factores exógenos que pueden descontrolar la concentración de TG (tabla 3), como puede ser regular la glucemia en el diabético descontrolado, perder peso en el obeso, frenar el consumo de alcohol o retirar un fármaco que aumenta los TG¹⁶. En los individuos con HTG poligénica y concentraciones moderadas de TG el objetivo del tratamiento será reducir el riesgo cardiovascular. Se deberá estimar el riesgo cardiovascular absoluto y cumplir objetivos de colesterol-LDL y colesterol-no HDL. Si una vez alcanzadas las metas persisten elevados los TG habrá que insistir en medidas higiénico-dietéticas, y si no es suficiente, valorar la utilización de fibratos (fenofibrato) o ácidos grasos omega-3²⁶. En los raros casos de HTG poligénica y TG severamente elevados, el objetivo del tratamiento será disminuir el riesgo de pancreatitis aguda. Para ello, junto con las medidas higiénico-dietéticas, habrá que iniciar terapia farmacológica, aunque, hasta ahora no está comprobado que esta disminuya el riesgo de desarrollar pancreatitis¹⁶.

Financiación

Este artículo ha sido financiado con una ayuda sin restricciones por Akcea Therapeutics. El patrocinador no ha intervenido en la elaboración ni el contenido del mismo, que solo expresa la opinión de los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los triglicéridos: de la fisiopatología a la práctica clínica», que cuenta con el patrocinio de Akcea Therapeutics.

Bibliografía

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dL) hypertriglyceridemia in United States adults. *Am J Cardiol*. 2011;107:891–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.008>.
- Valdivielso P, Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Cabrera-Sierra M, Sainz-Gutiérrez JC, Fernández-Labandera C, et al. Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: results of the ICARIA study. *Atherosclerosis*. 2009;207:573–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.024>.
- Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321–7.
- Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, Kennedy BA, Cao H, Zou G-Y, et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet*. 2009;18:4189–94, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddp361>.
- Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:1916–26, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.226365>.
- Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:247–53, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283471972>.
- Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the Genomic Era: a New Paradigm. *Endocr Rev*. 2015;36:131–47, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2014-1062>.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:655–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8).
- Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020;287:340–8, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13016>.
- Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45:1274–83, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2797>.
- Musambil M, Al-Rubeaan K, Al-Qasim S, Al Naqeb D, Al-Soghayer A. Primary hypertriglyceridemia: a look back on the clinical classification and genetics of the disease. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16:521–31, <http://dx.doi.org/10.2174/1573399815666190502164131>.
- Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: A narrative review of causes and treatment. *Ann Intern Med*. 2019;170:626–34, <http://dx.doi.org/10.7326/M19-0203>.
- Dron JS, Wang J, McIntyre AD, Cao H, Hegele RA. The polygenic nature of mild-to-moderate hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2020;14:28–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.003>.
- Dron JS, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Iacocca MA, Menard JR, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol*. 2019;13:80–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2018.10.006>.
- Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41:99–109, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298:299–308, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.3.299>.
- Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim*

- Acta. 2014;431:131–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.015>.
19. Emerging Risk Factors Collaboration Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1619>.
 20. 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;34:1826–33, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs431>.
 21. Maki KC, Dicklin MR. Do triglyceride-lowering drugs decrease risk of cardiovascular disease? *Curr Opin Lipidol*. 2017;28:374–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000424>.
 22. Dron JS, Hegele RA. Genetics of triglycerides and the risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:31, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-017-0667-9>.
 23. Adiamah A, Psaltis E, Crook M, Lobo DN. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2018;37:1810–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.028>.
 24. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1834–42, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6875>.
 25. Pascual I, Sanahuja A, García N, Vázquez P, Moreno O, Tosca J, et al. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatol*. 2019;19:623–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2019.06.006>.
 26. García-Díaz JD. Nuevos tratamientos en la hipertrigliceridemia y en la hiperquilomicronemia. *Med Clin (Barc)*. 2020;154:308–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.11.003>.