



ORIGINAL

Epidemiología de las hipertrigliceridemias

Carlos Brotons*, Irene Moral, Jara González, Diana Fernández,
Mireia Puig y M. Teresa Vilella



EAP Sardenya, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 1 de diciembre de 2020; aceptado el 14 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Epidemiología;
Triglicéridos

Resumen A partir de la bibliografía disponible actualmente, en este capítulo se evalúa la evidencia científica sobre el papel que tienen los triglicéridos en el riesgo cardiovascular.

En concreto, se analiza la prevalencia de la hipertrigliceridemia a partir de datos extraídos de estudios nacionales e internacionales; la evidencia científica de la relación entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad cardiovascular a partir de los estudios analíticos de cohortes, y finalmente, la evidencia disponible sobre ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas, que directa o indirectamente han evaluado una intervención para reducir los valores de triglicéridos y su relación con los accidentes cardiovasculares.

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

KEYWORDS

Epidemiology;
Triglycerides

Epidemiology of hypertriglyceridaemia

Abstract Based on the most recent scientific evidence, in this chapter we describe the relation of levels of triglycerides and risk of cardiovascular diseases.

Particularly, we describe the prevalence of hypertriglyceridemia based on studies published at national and international reports; the relation between hypertriglyceridemia and cardiovascular diseases according to results of cohort studies; and finally, we describe the most recent evidence from clinical trials, meta-analysis and systematic reviews that have shown data on the efficacy of lowering triglyceride levels and reducing cardiovascular diseases.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cbrotons@eapsardenya.cat (C. Brotons).

Prevalencia de la hipertrigliceridemia

La evolución de los valores medios de triglicéridos en pacientes adultos de 5-59 años en España ha aumentado desde el año 1991 al año 2004, pasando de una media de 105 a 117 mg/dl, según datos procedentes de los estudios DRECE I (1991), DRECE II (1996) y DRECE III (2004)¹.

En el estudio HISPALIPID² (2002), estudio transversal, multicéntrico, realizado en 33.913 pacientes atendidos en consultas de Atención Primaria, los valores medios de triglicéridos se situaron próximos a los 150 mg/dl.

El estudio ENRICA³, realizado en individuos adultos en población española entre los años 2008 y 2010, describe unos valores medios de triglicéridos de 107,6 mg/dl, mientras que el estudio Di@bet.es⁴, realizado por la misma época, da un valor medio algo superior.

El estudio SIMETAP-HTG⁵, el más actual publicado hasta la fecha, en el que se selecciona aleatoriamente población mayor de 18 años visitada en Atención Primaria, muestra un valor medio de triglicéridos de 120,5 mg/dl⁴.

En la [figura 1](#) se representa gráficamente la evolución en los valores medios de triglicéridos en España (junto a colesterol total, cLDL y cHDL) referidos por los diferentes estudios disponibles.

En el estudio DRECE II¹ se registró que el 42,9% de los sujetos con riesgo cardiovascular (según criterios de la Sociedad Española de Arterioesclerosis [SEA]) al inicio del estudio presentaban cifras de triglicéridos superiores a 150 mg/dl al finalizar el estudio frente al 16,4% de los sujetos sin riesgo cardiovascular.

El estudio ENRICA³ reportó valores altos de triglicéridos en el 23,2% de los hombres y el 11,7% de las mujeres, en global en el 17,4% del conjunto de la muestra.

En el estudio Di@bet.es⁴, con resultados extraídos de una encuesta nacional transversal de 4.776 adultos con perfil lipídico, el 21,5% mostraba cifras elevadas de triglicéridos.

Según los datos del estudio SIMETAP⁵ la prevalencia de hipertrigliceridemia, definida por valores de triglicéridos ≥ 150 mg/dl, fue del 22,7%.

En otro estudio descriptivo transversal realizado en 7.644 trabajadores de empresas españolas, entre los años 2010 y 2011⁶, se mostró que los hombres presentaban valores medios de triglicéridos superiores al de las mujeres y que, en ambos sexos, estos valores aumentaban según aumentaba el consumo de alcohol ([fig. 2](#)).

Según los resultados de la encuesta nacional de salud norteamericana, US National Health and Nutrition Examination Survey⁷, realizada entre los años 2009-2012, el 25,1% de los encuestados presentaban valores altos de triglicéridos, con un porcentaje superior en hombres (28,7%) que en mujeres (21,5%) ([fig. 3](#)), y estos porcentajes aumentaban con la edad.

Otro estudio también utilizando los datos de la US National Health and Nutrition Examination Survey, realizada entre los años 2007-2014⁸, muestra que la prevalencia de hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl) en una muestra representativa de 9.593 individuos mayores de 20 años fue globalmente del 25,9%, y aumentado entre los sujetos tratados con estatinas ([fig. 4](#)).

El German Metabolic and Cardiovascular Risk Project⁹ (GEMCAS) es un estudio transversal de prevalencia que

incluyó a 35.689 sujetos mayores de 18 años para determinar la prevalencia del síndrome metabólico en Alemania. El 24% de los hombres y el 12,9% de las mujeres participantes tenían unos valores de triglicéridos ≥ 150 mg/dl.

Hipertrigliceridemia severa

En la encuesta nacional de salud realizada en Estados Unidos (NHANES) entre los años 2001 y 2006 se registró una prevalencia de hipertrigliceridemia severa (500-2.000 mg/dl) del 1,7%, el 75,3% eran hombres y el 58,5% entre 40 y 59 años¹⁰. Únicamente el 14% de los sujetos con hipertrigliceridemia severa estaban tratados con estatinas y el 4% con fibratos.

En Noruega, la prevalencia de hipertrigliceridemia severa (triglicéridos ≥ 10 mmol/l, 885 mg/dl aprox.) se sitúa en el 0,13%, basándose en los resultados ponderados de 3 estudios (CONOR, 3 Counties Study, 40 years Survey), con información sobre 681.990 sujetos¹¹. El estudio CONOR¹² mostró una prevalencia significativamente superior en hombres y en los grupos de edad de 40 a 49 años en hombres y de 60 a 69 años en mujeres.

En un estudio observacional que incluía a aquellos sujetos registrados en el Registro de hipertrigliceridemia severa de la SEA con al menos una determinación de triglicéridos > 1.000 mg/dl (298 casos)¹³ se registró que en el 27% de los casos se trataba de una hipertrigliceridemia severa esporádica, en el 29% familiar y en el 34% de hiperlipidemia familiar combinada. Comparando con un grupo control (triglicéridos entre 200-246 mg/dl inscritos en el mismo registro), se determinó que los sujetos que presentaban hipertrigliceridemia severa eran en mayor proporción hombres, más jóvenes, con mayor perímetro de cintura abdominal y mayor consumo de alcohol y de tabaco.

Asociación de la hipertrigliceridemia con la enfermedad coronaria

Los estudios analíticos, sobre todo los estudios de cohortes, permiten observar si existe una asociación entre un factor de riesgo y una determinada enfermedad, en este caso entre los niveles de triglicéridos y la enfermedad cardiovascular. A continuación, se presentan algunos de los estudios más recientes donde se observó una asociación independiente en el análisis multivariante.

Estudio de Copenhague

En el estudio Copenhague City Heart Study participaron 7.581 mujeres y 6.391 hombres. El estudio comenzó entre los años 1976 a 1978 y los participantes se siguieron hasta el año 2007. Entre los resultados del estudio se identificó que valores altos de triglicéridos no en ayunas se asociaban con un aumento del riesgo infarto de miocardio, con unas razones de riesgo que variaban —según aumentaban los niveles de triglicéridos estratificados por categorías (desde < 1 mmol/l hasta ≥ 5 mmol/l)— entre 1,5 (IC del 95%, 1,2-1,8) y 4,2 (IC del 95%, 2,5-7,2) en mujeres, y 1,2 (IC del 95%, 1,0-1,5) y 5,3 (IC del 95%, 3,6-8,0) en hombres, siendo mejor predictor en mujeres, y que además estaban relacionados con la mortalidad total¹⁴.

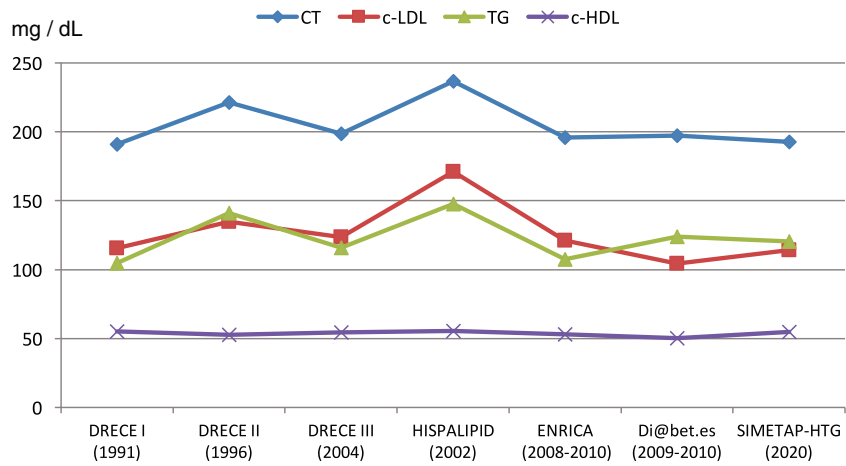


Figura 1 Evolución de los valores medios de lípidos séricos en población española.

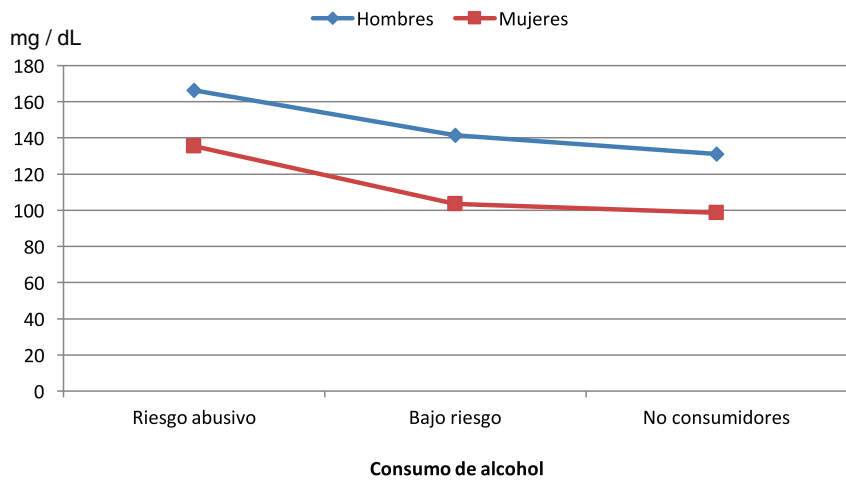


Figura 2 Valores medios de triglicéridos según género y consumo de alcohol.

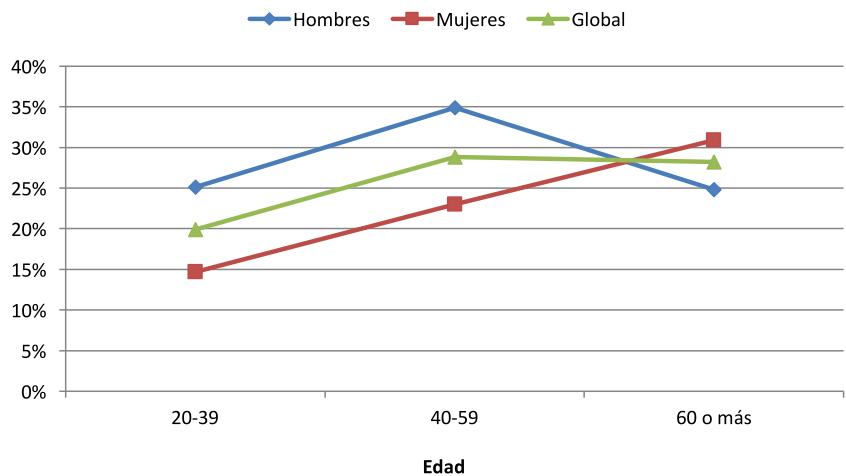


Figura 3 Porcentaje de adultos con triglicéridos altos en la encuesta de salud nacional norteamericana 2009-2012.

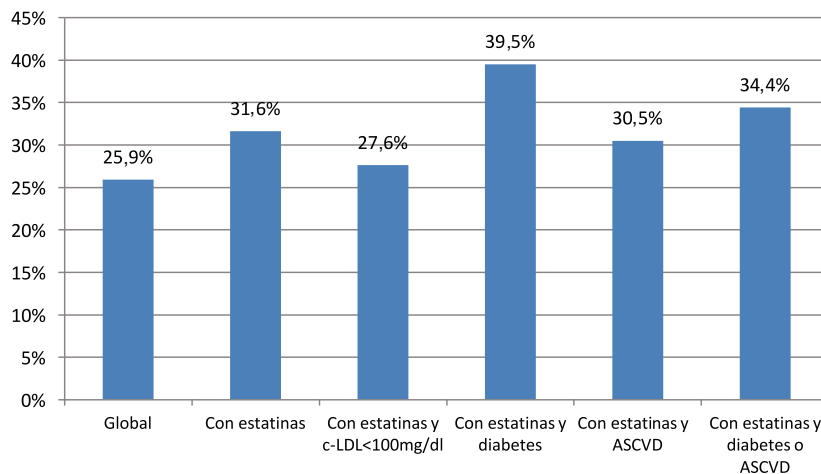


Figura 4 Prevalencia ponderada de niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dl en el estudio NHANES IV. ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease.

También se ha asociado el aumento de los triglicéridos no en ayunas con el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico¹⁵, variando el riesgo absoluto a los 10 años en hombres y mujeres menores de 55 años entre 2,6% en hombres con valores de triglicéridos inferiores a 89 mg/dl a 16,7% cuando los valores de triglicéridos eran superiores a 443 mg/dl, y en mujeres entre el 1,9 y el 12,2%.

Women's Health Study

En un ensayo clínico para valorar el efecto de la aspirina y la vitamina E en prevención primaria de enfermedad cardiovascular y cáncer en mujeres mayores de 44 años se observó, tras una media de seguimiento de la cohorte de 11,4 años, una asociación significativa entre los valores de triglicéridos en ayunas (cohorte A n=20.118) y no en ayunas (cohorte B n=6.391) con la aparición de eventos cardiovasculares, y mientras que el efecto de los valores altos de triglicéridos en ayunas sobre la incidencia de eventos cardiovasculares se diluía al ajustar por otros valores del perfil lipídico, el efecto de los triglicéridos no en ayunas se mantenía como predictor independiente¹⁶. Se observó una tendencia a incrementarse los cocientes de riesgo (HR) de forma estadísticamente significativa ($p=0,006$) en los terciles en los que se clasificaron los valores de los triglicéridos (HR 1,44, IC del 95%, 0,9-2,29 y HR 1,98, IC del 95%, 1,21-3,25 para las comparaciones de los terciles segundo y tercero respecto al de referencia).

Atherosclerosis Risk in Communities y Framingham Offspring studies

Recientemente, también se ha demostrado la asociación entre valores altos de triglicéridos y aumento del riesgo cardiovascular en un análisis realizado combinando los pacientes del estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) y de la cohorte de descendientes del estudio de Framingham¹⁷, contribuyendo en total con 15.792 participantes entre 40 y 65 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, mostrando un HR de 1,06 (IC del 95%, 1,02-1,09) utilizando los valores basales de triglicéridos.

ESCARVAL-RISK Study

El estudio ESCARVAL-RISK (EStudio CARdiometabólico VALenciano)¹⁸, en el que participaron 51.462 sujetos mayores de 30 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, pero clasificados de riesgo alto (presencia de hipertensión, diabetes o dislipidemia), los valores de cHDL y las razones colesterol total/cHDL y triglicéridos/cHDL se asociaron con la mortalidad por cualquier causa y el riesgo de hospitalización por cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular. El riesgo poblacional atribuible a la razón valores altos de triglicéridos/cHDL para las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular fue de 9,91 (IC del 95%, 5,85-13,91).

TG-REAL Retrospective Cohort Analysis

En un estudio de cohortes observacional, retrospectivo, realizado en Italia¹⁹ para evaluar si la presencia de valores altos de triglicéridos influía en la mortalidad total y en la aparición de eventos cardiovasculares en población general de bajo riesgo se observó una asociación de moderada a alta. El 90,9% de los participantes mostraban valores normales de triglicéridos, el 9,9% valores elevados (150-500 mg/dl) y el 0,1% valores muy altos (> 500 mg/dl). En el análisis multivariante realizado se registró que los sujetos con valores alto o muy altos de triglicéridos presentaban un aumento significativo del riesgo de mortalidad total (HR 1,49, IC del 95%, 1,36-1,63 y HR 3,08, IC del 95%, 1,46-6,50, respectivamente) y de sufrir un evento cardiovascular (HR 1,61, IC del 95%, 1,43-1,82, y HR 2,30, IC del 95%, 1,02-5,18, respectivamente).

Registro BIP

Con el objetivo de evaluar la asociación entre los niveles de triglicéridos y la mortalidad por cualquier causa a largo plazo (> 22 años) en una cohorte de pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria²⁰, se incluyó a los sujetos registrados en el estudio Bezafibrate Infarction Prevention (BIP). Se

analizó a 15.446 sujetos y entre los resultados obtenidos se observó que cifras altas de triglicéridos se asocian de manera independientes con la mortalidad por cualquier causa en personas con antecedentes de enfermedad coronaria, especialmente en sujetos con hipertrigliceridemia, en los que el riesgo de mortalidad aumentaba un 68%, comparado con los que tenían valores normales de triglicéridos.

Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis

Ensayos clínicos sobre el uso de fibratos

FIELD

El estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)²¹, en el que participaron cerca de 10.000 sujetos seguidos durante una media de 5 años, evaluaba el efecto del tratamiento con fenofibrato a largo plazo sobre la aparición de eventos cardiovasculares y si este riesgo era superior en pacientes con alguna característica de síndrome metabólico. Se observó que el efecto del fenofibrato era mayor cuando existía una marcada dislipidemia (RR del 27%, IC del 95%, 9-42%), tanto en hombres como en mujeres, en prevención primaria y en prevención secundaria.

Estudio ACCORD-Lipid

En el ensayo clínico Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), realizado en Estados Unidos y Canadá en sujetos diabéticos con alto riesgo cardiovascular, los sujetos que presentaban ciertos criterios predefinidos respecto a su perfil lipídico, participaron también en el estudio ACCORD-Lipid. El estudio ACCORD-Lipid²², realizado en 4.644 participantes del estudio ACCORD, tenía la hipótesis de que la adición de fibratos al tratamiento con estatinas reducía el riesgo cardiovascular en comparación con el tratamiento con estatinas en monoterapia en pacientes diabéticos. En los primeros 5 años de seguimiento los triglicéridos se redujeron un 8,7% en el grupo tratados con estatinas y un 22% en el grupo que además recibía fenofibratos. En el subgrupo de participantes con dislipidemia el tratamiento con fenofibrato reducía significativamente el riesgo cardiovascular (HR 0,73, IC del 95%, 0-56-0,95).

Estudio BIP

El estudio BIP²³ es un ensayo clínico realizado en 3.090 pacientes con infarto de miocardio o angina estable con valores altos de triglicéridos o bajos de cHDL, donde se comparó el bezafibrato con placebo durante 6 años, sin que se observara una reducción significativa de los episodios cardiovasculares. En los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, sí se observó una reducción significativa del 39,5% del infarto de miocardio mortal o no mortal y de la muerte súbita.

Ensayos clínicos sobre el uso de ácidos grasos omega-3

REDUCE-IT

El ensayo clínico Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)²⁴, en el que

se aleatorizó a 8.179 sujetos de 45 años o más con enfermedad cardiovascular establecida o mayores de 50 años con diabetes mellitus y al menos un factor de riesgo establecido, con hipertrigliceridemia, en tratamiento con estatinas, a continuar con el tratamiento habitual o a añadir etilo de icosapent, se registró una disminución del riesgo de eventos adversos cardiovasculares en el grupo de intervención respecto al grupo placebo (HR 0,75, IC del 95%, 0,68-0,93), independientemente de los valores de triglicéridos alcanzados, lo que se interpreta más como un efecto metabólico del fármaco que como la reducción de los valores de triglicéridos.

EVOLVE II

Ensayo clínico²⁵ que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis intermedia de ácidos omega-3 (2 g diarios) comparado con 2 g de aceite de oliva diarios para reducir los triglicéridos en 162 pacientes con hipertrigliceridemia severa (entre 500 y 2.000 mg/dl). Los resultados de este ensayo demostraron una reducción significativa de los triglicéridos y del colesterol no HDL, siendo el efecto más pronunciado en pacientes con triglicéridos > 885 mg/dl.

Ensayos clínicos en curso

Estudio PROMINENT

El estudio PROMINENT²⁶ es un ensayo clínico que evalúa en 10.000 pacientes diabéticos, con niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de cHDL, el efecto de pemafibrato en la reducción de triglicéridos y la morbimortalidad cardiovascular. El estudio finalizará cuando se registren 1.092 eventos (al menos 200 en mujeres), determinados por protocolo.

Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Revisión Cochrane sobre el uso de ácidos grasos omega-3

En una revisión sistemática de la librería Cochrane²⁷ reciente para evaluar el efecto de la ingesta de ácidos grasos omega-3 procedentes de plantas o pescado, en el que se revisaron 86 ensayos clínicos, que abarcaban a 162.796 participantes y con una duración entre 12 y 88 meses, concluyó que la ingesta de ácidos grasos omega-3 reduce ligeramente la morbimortalidad cardiovascular (RR 0,95, IC del 95%, 0,83-1,07) y reduce los niveles de triglicéridos en sangre con una evidencia baja-moderada.

Revisión Cochrane sobre el uso de fibratos en prevención primaria

En un metaanálisis realizado en una revisión Cochrane²⁸ para evaluar los beneficios y los perjuicios del uso de fibratos en prevención primaria sobre la morbimortalidad cardiovascular se identificaron 6 ensayos clínicos elegibles, con un total de 16.135 sujetos, observándose una reducción significativa del 16% (RR 0,84, IC del 95%, 0,74-0,96).

Metarregresión de 49 ensayos clínicos

En un estudio que incluyó 9 ensayos clínicos que evaluaban el uso de fibratos, 3 el uso de niacina, 13 el uso de ácidos grasos omega-3 y 25 el uso de estatinas, con un total de 374.358 sujetos evaluados, se realizó un análisis de

metarregresión²⁹, para evaluar la asociación entre la magnitud de los niveles de cLDL, no HDL y triglicéridos, y la reducción de eventos vasculares mayores. El estudio concluyó que en ensayos clínicos aleatorizados la reducción de los niveles de triglicéridos se asocia con un menor riesgo de eventos vasculares mayores, incluso tras ajustar por la reducción del cLDL y a pesar de que el efecto es menor que el alcanzado con la reducción del cLDL.

Conclusiones

La prevalencia de la hipertrigliceridemia es probable que vaya en aumento, debido al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de obesidad y de diabetes mellitus. La prevalencia de hipertrigliceridemia severa (> 500 mg/dl) se podría situar entre un 1-2%.

La hipertrigliceridemia se asocia de manera independiente al aumento del riesgo coronario y al ajustarlo por otros factores de riesgo (sobre todo por el cHDL) esta asociación queda atenuada, aunque mantiene la significación estadística.

La disminución de la concentración de triglicéridos, sobre todo en los pacientes con hipertrigliceridemia severa, se asocia a una reducción de la morbimortalidad cardiovascular, aunque, según las revisiones sistemáticas, existen discrepancias entre algunos estudios y la calidad de la evidencia de algunos de ellos no es alta.

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 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

- Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Rubio Herrera MA, Cancelas Navia P, Jurado Valenzuela C, Grupo DRECE. Monografía DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España). *Med Clin Monogr (Barc)*. 2011;12:1-39.
- Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio Hispalipid. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:331-4.
- Guallar-Castillon P, Gil-Montero M, Leon-Munoz LM, Graciani A, Bayan-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551-8.
- Martínez-Hervas S, Carmena R, Ascaso JF, Real JT, Masana L, Catalá M, et al. Prevalencia de dislipemia y su asociación con el metabolismo hidrocarbonado en España: el estudio Di@bet.es. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:107-14.
- Ruíz-García A, Arranz-Martínez E, López-Urriarte B, Rivera-Tejido M, Palacios-Martínez D, Dávila-Blázquez GM, et al., en representación del grupo de investigación del estudio SIMETAP. Prevalencia de hipertrigliceridemia en adultos y factores cardiometabólicos asociados. Estudio SIMETAP-HTG. *Clin Invest Arterioscler*. 2020;32:242-55.
- Vicente Herrero MT, López González AA, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, Capdevila-García L, Terradillos-García MJ, Aguilar-Jiménez E. Parámetros de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y consumo de alcohol en población laboral. *Endocrinol Nutr*. 2015;62:161-7.
- Carroll MD, Kit BK, Lacher DA. Trends in elevated triglyceride in USA: United States 2001-2012. NCHS data brief, no 198 Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2015 [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db198.htm>.
- Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Prevalence of US Adults with Triglycerides > 150 mg/dl: NHANES 2007-2014. *Cardiol Ther*. 2020;9:207-13, <http://dx.doi.org/10.1007/s40119-020-00170-x>.
- Moebus S, Balijepalli C, Lösch C, Göres L, von Stritzky B, Bramlage P, et al. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome —A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:34 [consultado 1 Dic 2020] Disponible en: <http://www.cardiab.com/content/9/1/34>.
- Christian JB, Bourgeois N, Snipes, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States Adults. *Am J Cardiol*. 2011;107:891-7.
- Retterstøl K, Narverud I, Selmer R, Berge KE, Osnes IV, Ulven SM, et al. Severe hypertriglyceridemia in Norway: Prevalence, clinical and genetic characteristics. *Lipids Health Dis*. 2017;16:115.
- Naess O, Sogaard AJ, Arnesen E, Beckstrom AC, Bjertness E, Engeland A, et al. Cohort profile: Cohort of Norway (CONOR). *Int J Epidemiol*. 2008;37:481-5.
- Pedragosa A, Merino J, Aranda JL, Galiana J, Godoy D, Panisello JM, et al., en nombre del Registro de HTG de la SEA. Perfil clínico de los pacientes con hipertrigliceridemia muy severa del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl*. 2013;25:8-15.
- Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Schnoh P, Jensen GB, Nordestgaard BG. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: The Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med*. 2011;270:65-75.
- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300:2142-52.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-16.
- Aberra T, Peterson ED, Pagidipati NJ, Mulder H, Wojdyla DM, Philip S, et al. The association between triglycerides and incident cardiovascular disease: What is "optimal"? *J Clin Lipidol*. 2020;14:438-47.
- Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, NavarroPerez J, et al. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS ONE*. 2017;12:e0186196.
- Arca M, Veronesi C, d'Erasmus L, Borghi C, Colivicchi F, de Ferrari GM<ET.AL>. Local Health Units Group Association of Hypertriglyceridemia with all-cause mortality and atherosclerotic cardiovascular events in a low-risk Italian population: The TG-

- REAL Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e015801, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.015801>.
20. Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, Goldenberg I, Fishman E, Kopel E, et al. Elevated triglyceride level is independently associated with increased all-cause mortality in patients with established coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:100–8, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002104>.
 21. Stoes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol.* 2018;12:321–30.
 22. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, 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;32:493–8.
 23. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al., for the ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol.* 2017;2:370–80.
 24. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation.* 2000;102:21–7.
 25. Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al., for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11–22.
 26. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the pemafibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J.* 2018;206:80–93.
 27. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(Issue 3.), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub5>. Art. No.: CD003177.
 28. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(Issue 11.), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009753.pub2>. Art. No.: CD009753.
 29. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation.* 2019;140:1308–17.