Revista Colombiana de Cardiología
Órgano oficial de la Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología & Cirugía Cardiovascular
Permanyer

ARTÍCULO ESPECIAL

¿Cómo mitigar el riesgo residual?: manejo de factores de riesgo, estrategia holística de abordaje del riesgo cardiovascular y objetivos de tratamiento diferentes a LDL (c-no-HDL, Lp(a), TG, apoB)

How to mitigate residual risk? Risk factor management, a holistic approach to cardiovascular risk and treatment goals other than LDL (non-HDL-c, Lp(a), TG, apoB)

Juan Patricio Nogueira[1,2], Hernando Vargas-Uricoechea[3] y Solón Navarrete[4]*

[1]Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Don Bosco 1082 (3600), Formosa, Argentina. [2]Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica. [3]División de Endocrinología y Metabolismo, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. [4]Servicio de Cardiología, CARDIOLAB, Hospital Central de la Policía Nacional, Bogotá. Colombia.

Resumen

Los triglicéridos se asocian a mayor riesgo cardiovascular, en gran parte mediado por su producto final de catabolismo, el remanente rico en colesterol; este último puede ser de origen hepático o intestinal. Hay una asociación directa entre triglicéridos en ayunas y posprandial con el riesgo cardiovascular. La apoB se asocia con el número de partículas y el número de RC, lo que explica el rol determinante en la enfermedad cardiovascular. El colesterol no-HDL representa las lipoproteínas aterogénicas y tiene correlación y concordancia con la apoB; ambos representan dos marcadores de riesgo c ardiovascular. La lipoproteína a constituye un factor de riesgo cardiovascular no solo por el aporte de colesterol y de apoB que representa su composición, sino también por su acción proinflamatoria y protrombótica. En la mirada holística de estos factores es importante destacar que principalmente la disminución de apoB, remanentes de colesterol y colesterol no-HDL reduce los eventos cardiovasculares. El descenso del peso en un 10% mejora los niveles de TG sin reducir la apoB ni el riesgo cardiovascular. De los hipolipemiantes clásicos, las estatinas y el icosapento de etilo a dosis altas, reducen el riesgo cardiovascular a través de la disminución de apoB, remanentes de colesterol y colesterol no-HDL. Al día de hoy no se tienen hipolipemiantes dirigidos a reducir la LpA; solo la disminuyen ligeramente los inhibidores de la PCSK9 y, de forma marcada, la técnica de LDL aféresis.

Estos marcadores de riesgo residual sirven no solo para estratificar el riesgo cardiovascular sino también para establecer metas de seguimiento.

Palabras clave: *Riesgo residual. Terapia hipolipemiante. ApoB. Colesterol-no-HDL. LpA. Remanentes de colesterol.*

Abstract

Triglycerides are associated with cardiovascular risk largely mediated by their final product of catabolism, the cholesterol-rich remnant, which may come from the liver or the intestine. There is a direct association between fasting and postprandial triglycerides and cardiovascular risk. ApoB is associated with the number of particles and the amount of RC, which explains its determining role in CVD. Non-HDL cholesterol represents atherogenic lipoproteins, with correlation and concordance with apoB; both are cardiovascular risk markers.

Correspondencia:
* Juan P. Nogueira
E-mail: nogueirajuanpatricio@gmail.com

Fecha de recepción: 27-04-2023
Fecha de aceptación: 26-07-2023
DOI: 10.24875/RCCAR.M23000216

Disponible en internet: 28-09-2023
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(Supl2):16-23
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http_//creativecommons.org/licences/by-nc-nd/4.0/).

Lipoprotein (a) is a cardiovascular risk factor not only because of the cholesterol and apoB it contributes, but also because of its proinflammatory and prothrombotic activity. Viewing these factors holistically, it is important to note that it is primarily a reduction in apoB, remnant cholesterol and non-HDL cholesterol that reduces cardiovascular events. A 10% weight loss improves TG levels without reducing apoB or cardiovascular risk. Of the classic lipid-lowering agents, high-dose statins and ethyl eicosapentanoate reduce cardiovascular risk through apoB, RC, and non-HDL reduction. To date, we do not have lipid-lowering agents aimed at reducing Lp(a), which is only slightly reduced by PCSK9 inhibitors and markedly reduced by LDL apheresis. These residual risk markers serve not only to stratify cardiovascular risk but also to establish follow-up goals.

Keywords: *Residual risk. Lipid-lowering therapy. ApoB. Non-HDL cholesterol. LpA. Cholesterol remnants.*

Introducción

Fisiopatología de los triglicéridos y la apoB en la enfermedad cardiovascular

De acuerdo con estudios epidemiológicos, el nivel de TG en ayunas y posprandial se asocia a enfermedad cardiovascular (ECV)[1]. La relación entre el aumento de los niveles de TG y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) ha explicado históricamente el aumento del riesgo de ECV. Sin embargo, estudios de las variantes genéticas determinaron que la asociación de los niveles de triglicéridos con la ECV fue independiente de los niveles bajos de colesterol HDL[2].

El hiperinsulinismo asociado a la insulinorresistencia, característico del síndrome metabólico y de la diabetes *mellitus* tipo 2, se caracteriza por una hiperproducción de apoproteína (apo)B100 y apoB48 relacionada con una disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), expresada por disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL)[3]. En este contexto de mayor producción y menor catabolismo, se forman los remanentes de colesterol (RC) de origen hepático e intestinal. Los remanentes de colesterol se caracterizan por ser de menor tamaño y por tener mayor contenido de colesterol libre y esterificado y menor contenido de apoC. Se sabe que el 32% del colesterol diario proviene del RC[4]. En un estudio reciente en prevención primaria, tomando como valor de corte LDL > 130 mg/dl y RC > 24 mg/dl, se demostró que tener estos dos parámetros elevados, aumenta casi dos veces el RCV, de manera similar a como ocurre en aquellos pacientes que tenían solo aumentado el RC > 24 mg/dl, pero con valores de LDL < 130 mg/dl. De esta forma, se concluye que el mayor determinante de RCV es el RC[5].

La apoproteína B (apoB) difiere de otras apolipoproteínas en que no puede intercambiarse entre distintas lipoproteínas, por lo que permanece unida a la partícula a la que se secreta. Dado que cada lipoproteína contiene una copia de apoB, la concentración de esta es marcador sustitutivo del número de partículas de RC, LDL y LpA[6]. La concentración de partículas apoB dentro de la luz arterial es el principal determinante del número de partículas de apoB que serán atrapadas dentro de la pared arterial. La proporción de partículas apoB que están atrapadas dentro de la pared arterial, también está influenciada por el tamaño de las partículas apoB y por la estructura de los glicosaminoglicanos en el espacio subendotelial[7]. La captura de partículas de apoB deposita colesterol aterogénico dentro de la pared arterial. La concentración de apoB representa el riesgo aterogénico de los remanentes de LRT y las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Materiales y método

Se utilizaron métodos informales de consenso basados en la evidencia científica y en el juicio y experiencia clínica de un grupo de expertos de diferentes especialidades médicas. Se hizo una búsqueda en la literatura para identificar estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas o metaanálisis que evaluaran la terapia con TG, apoB, colesterol no-HDL y LpA, publicados hasta el 8 de diciembre de 2022 en las bases de datos electrónicas PubMed/Medline, EMBASE, SciELO, Google Scholar y Cochrane Clinical Trials.

Contenido

Estrategia holística de abordaje del riesgo cardiovascular

La esteatosis hepática se define por más del 5% de grasa en los hepatocitos acorde con los análisis histológicos y de imágenes, en asociación con dislipidemia, obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2[8]. En estudios de imágenes se observó una correlación entre el contenido de TG intrahepático y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La secreción de VLDL es bifásica en relación con la progresión de la esteatosis a la esteatohepatitis y fibrosis; a medida que avanza la inflamación y la fibrosis, conlleva menor secreción de VLDL[9]. Se ha demostrado que solo el descenso del 10% del peso corporal reduce el contenido intrahepático de TG;

así mismo, intervenciones nutricionales con restricción de carbohidratos a seis meses de tratamiento han demostrado una reducción de los niveles de TG y grasa hepática[10]. Varios ensayos clínicos han demostrado que tanto el ejercicio aeróbico como el ejercicio de resistencia reducen el contenido de grasa hepática. La optimización de la resistencia a la insulina periférica reduce el exceso de liberación de ácidos grasos libres y glucosa para la síntesis de TG al hígado. En este, la actividad física aumenta la oxidación de ácidos grasos y disminuye la síntesis de estos, y previene el daño mitocondrial y hepatocelular a través de una reducción de la liberación de los patrones moleculares asociados al daño; de esta forma, el ejercicio físico es una estrategia terapéutica probada para mejorar la enfermedad del hígado graso y los niveles de TG plasmáticos[11]. La cirugía bariátrica mejora en un 70% la dislipidemia aterogénica, caracterizada por disminución de TG y aumento del c-HDL. Al analizar los factores que influyen en el perfil lipídico, se encuentra disminución y redistribución de la apoC-III entre la fracción de LRT y la fracción de HDL. Recuérdese que una de las funciones principales de la apoC-III es inhibir la lipoproteína lipasa (LPL), la enzima responsable del catabolismo de LRT. Este cambio de dirección de la apoC-III hacia el HDL estaría relacionado con la disminución de la insulinorresistencia[12].

En cuanto a la familia de los antidiabéticos, de acuerdo con estudios cinéticos, la pioglitazona ha disminuido los niveles de apoC-III favoreciendo así el catabolismo de las LRT[13]; en el estudio IRIS en prevención secundaria, la pioglitazona redujo en un 24% los eventos cardiovasculares[14]. Por otro lado, liraglutide redujo en un 22% los eventos cardiovasculares en el estudio LEADER[15]. En estudios cinéticos, liraglutide a seis meses de tratamiento ha mostrado bajar la producción de apoB48 y aumentar el catabolismo del quilomicrón[16]; a nivel hepático disminuyó la producción y aumentó el catabolismo de la apoB100 a través del incremento de la expresión del receptor de LDL secundario a la disminución de su proteína reguladora, conocida como PCSK9[17].

Respecto a los hipolipemiantes, en la familia de los fibratos, un estudio reciente como el PROMINENT con pemafibrato, ha mostrado disminuir el nivel de TG en un 60% con una reducción moderada de apoC-III y de colesterol no-HDL, sin cambios en el nivel de apoB. Esta falta de reducción de la apoB explicaría por qué este estudio se frenó por futilidad[18]. En el estudio REDUCE-IT en prevención secundaria, los pacientes han recibido 4 g/día de una forma concentrada de omega-3, el etilo de icosapento, que ha mostrado reducir un 25% los eventos cardiovasculares, en parte, por una disminución de RC y de apoB de un 32% y un 5 a un 6%, respectivamente[19].

Objetivos del tratamiento

Las metas de los TG en ayunas y de TG posprandial deberían ser menores a 150 mg/dl y 175 mg/dl, respectivamente. Con relación a los RC, se recomiendan metas de menos de 30 mg/dl. Por su parte, los niveles de apoB dependen del riesgo cardiovascular; así, en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular los objetivos de apoB son menores a 70 mg/dl[20].

¿Es el c-LDL el único objetivo terapéutico?

Se ha comentado previamente que la apoB es la lipoproteína constitutiva de las partículas lipídicas y que tiene una fuerte asociación con la enfermedad aterosclerótica; por tanto, medir la cantidad total de apoB es una estimación muy cercana de la carga aterogénica de un individuo en particular. El perfil lipídico clásicamente incluye el c-Total, el c-LDL, el c-HDL, los triglicéridos, y unas fracciones calculadas de estos valores, como el c-no HDL y el CR. El c-no-HDL resulta de restar del c-Total el c-HDL (c-no HDL = c-Total – c-HDL). La apo B –conocida como apoB 100– forma parte del c-LDL y de las fracciones del c-no HDL, como son el colesterol de muy baja densidad (c-VLDL) y el colesterol de densidad intermedia (c-IDL), en tanto que la apoB 48 forma parte constitutiva de los quilomicrones (Fig. 1). Desde el punto de vista conceptual, si se pueden estimar las lipoproteínas conformadas por la apoB, teórica y concomitantemente se estimaría con mayor precisión el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Por consiguiente, el c-no HDL podría ser un marcador sustituto en el riesgo cardiovascular. Algunos datos así lo apoyan, donde la carga del riesgo atribuible es más alta con los niveles de c-no HDL y apoB, no así con los niveles de c-LDL[21]; además, el c-no HDL resultó ser un mejor predictor de la gravedad de la arterioesclerosis coronaria[22].

La relación epidemiológica entre el c-LDL y la enfermedad aterosclerótica está fehacientemente demostrada. Dicha relación es tan directa que las guías de manejo, sin excepción, la enuncian como el principal objetivo terapéutico en el tratamiento de los trastornos lipídicos[23,24]. No obstante, existen circunstancias clínicas en las que es factible que los niveles de c-LDL no reflejen el verdadero riesgo cardiovascular de un paciente en particular. Es así como se ha documentado que, aunque los pacientes estén en metas de c-LDL, persisten los eventos cardiovasculares en aquellos que ya presentaron un evento clínico. Estos acontecimientos se engloban en lo que se conoce como riesgo residual (RR). En el RR influyen factores lipídicos y no lipídicos. El RR dependiente de partículas de lipoproteínas diferentes al c-LDL es el que tiene RR de origen lipídico[25].

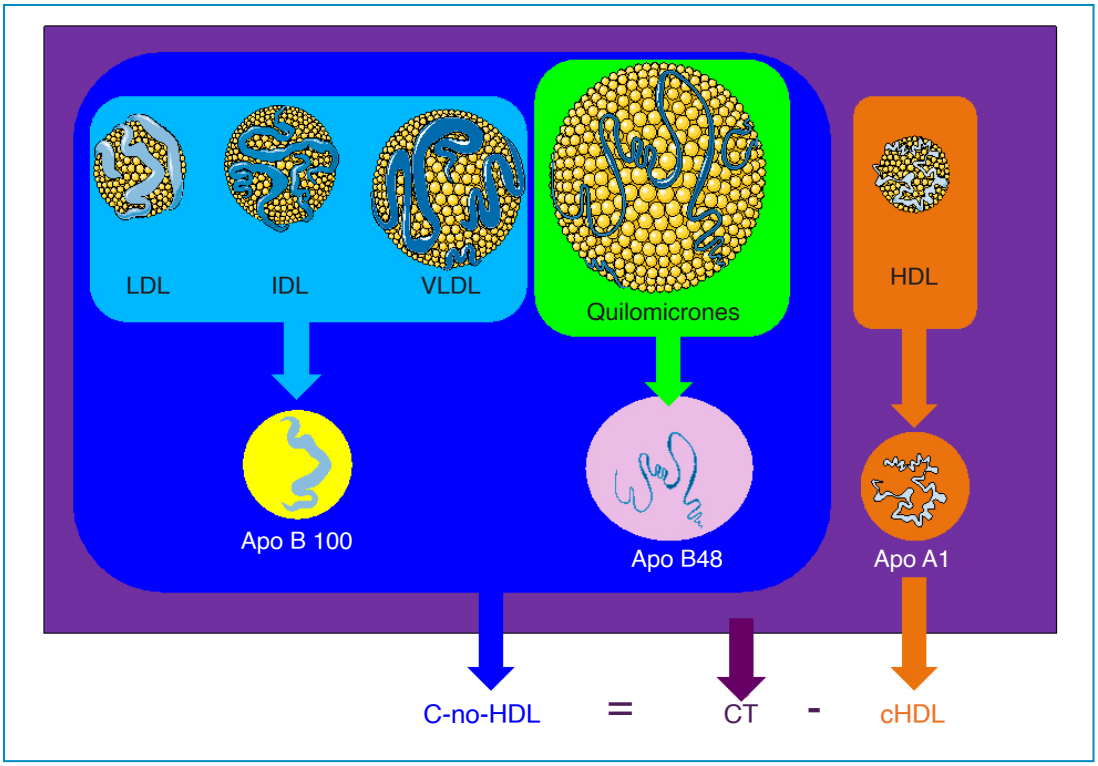

Figura 1. Manera de calcular el c-no-HDL. La lipoproteína apoB 100 es parte del c-LDL, del c-IDL y del c-VLDL, y la lipoproteína apoB 48 de los quilimicrones. EL c-no-HDL refleja la carga total de apoB aterogénica.

De este modo, se hace necesario que se identifique un riesgo cardiovascular independiente del c-LDL de manera individual en cada paciente. Es así como la cuantificación de las fracciones lipídicas, como la medición del c-total, el c-HDL, el c-no HDL, los triglicéridos, la medición directa de la apoB 100 y de la Lp(a) son especialmente útiles para poner en evidencia la persistencia de un RR de origen lipídico.

Existe, por tanto, una razón para considerar que el objetivo terapéutico en algunos pacientes con alteraciones lipídicas no solo es el c-LDL, pues indagar sobre el RR de origen lípídico orienta al clínico a buscar otros objetivos terapéuticos, como el c-no HDL y el CR, que apuntan a cuantificar las apoB aterogénicas no ligadas al c-LDL y que están también implicadas en los eventos clínicos cardiovasculares recurrentes.

Los niveles de c-LDL y de c-no HDL están correlacionados, pero en algunos individuos presentan discordancia, lo cual indica que algunos tienen c-LDL alto y c-no HDL bajo y otros, por el contrario, c-LDL bajo y c-no HDL alto. En estas condiciones se ha documentado que los niveles de c-no HDL son mejores predictores de eventos clínicos cardiovasculares que el c-LDL. Es así como las guías actuales consideran al c-no HDL como un objetivo terapéutico secundario, pero si el paciente se encuentra en metas de c-LDL, el c-no HDL pasa a ser un objetivo primario en conjunto con el c-LDL. Para recordar las metas del c-no HDL en forma práctica y de manera general, es preciso tener en cuenta que su valor es 30 mg/dl más alto que los objetivos del c-LDL; así, por ejemplo, en un paciente de alto riesgo cardiovascular la meta del c-LDL es de 70 mg/dl y del c-no HDL es de 100 mg/dl, mientras que para un paciente de riesgo moderado, la meta del c-LDL es de 100 mg/dl y del c-no HDL de 130 mg/dl[26] (Tabla 1).

La manera holística de enfocar el riesgo cardiovascular de origen lipídico consiste en estimar todas las lipoproteínas y hacer los cálculos del c-no HDL y RC, que, independiente del c-LDL, brinda información de toda la carga de apoB que debe intervenirse y que es reponsable del RR. Es habitual que un paciente tenga más de una alteración en los niveles de lípidos o lipoproteínas, pero es posible englobar las alteraciones en aumento del c-LDL, del c-no HDL, de los TG y de la Lp(a) y en reducción del c-HDL.

Rol de la Lp(a) en el riesgo residual

La Lp(a) es una lipoproteína compuesta por una partícula similar a las lipoproteínas de baja densidad, en la que la apoB 100 se une de manera covalente por un solo enlace disulfuro a la apo(a), que es

Tabla 1. Categorías del riesgo cardiovascular a diez años con los objetivos y metas a lograr en lipoproteínas, según AACE/ACE CPG.

Categoría de riesgo	Factores de riesgo/riesgo a diez años	Objetivos de tratamiento		
		c-LDL (mg/dl)	c-no-HDL (mg/dl)	Apo B (mg/dl)
Riesgo extremo	- ECVCA progresiva que incluye angina inestable en individuos después de alcanzar un c-LDL < 70 mg/dl - Enfermedad cardiovascular clínica establecida en individuos con DM, en estadio 3 o 4, CKD o HeFH - Historia de ASCVD prematura (< 55 hombres, < 65 mujeres)	< 55	< 80	< 70
Muy alto riesgo	- Hospitalización establecida o reciente por SCA, enfermedad coronaria, carótida o vascular periférica, riesgo a 10 años > 20% - DM o etapa 3 o 4 ERC con uno o más factor(es) de riesgo - HeFH	< 70	< 100	< 80
Alto riesgo	- ≥ 2 factores de riesgo y riesgo a diez años 10% -20% - DM o CKD en etapa 3 o 4 sin otros factores de riesgo	< 100	< 130	< 90
Riesgo moderado	≤ 2 factores de riesgo y riesgo a diez años < 10%	< 100	< 130	< 90
Bajo riesgo	0 factores de riesgo	< 130	< 160	NR

el componente distintivo de la Lp(a). Existe una correlación inversa entre el tamaño de la isoforma y la concentración plasmática de Lp(a); la isoforma más pequeña contribuye a una mayor producción y concentración de apo(a) que la isoforma más grande. Esta relación se produce porque la apo(a) de tamaño pequeño conduce a una tasa mayor de producción y secreción por parte del hígado, y, por ende, que conlleva mayor concentración de Lp(a)[27].

La determinación de Lp(a) puede hacerse tanto en suero como en plasma, y es indistinto obtener las muestras en condiciones de ayuno o sin él. La Lp(a) posee tamaño y densidad semejantes a la LDL, por lo cual constituye una "interferencia" en la cuantificación del c-LDL por cualesquiera de los métodos que se utilicen, como estimación por cálculos, medida analítica e incluso por el método de referencia, que es la betacuantificación por ultracentrifugación. Esto produce un error de sobreestimación del c-LDL que es significativo cuando la Lp(a) es alta, ya que aporta colesterol a la medida del c-LDL. La corrección que suele usarse para restar la contribución de Lp(a)c al c-LDL y estimar el valor verdadero del c-LDL, no es recomendable porque la proporción del 30% de la masa de Lp(a) como estimador del Lp(a)c es muy variable y, además, el cálculo implica la conversión de nmol/l a mg/dl, la cual es imprecisa[28]. Recientemente, se ha diseñado un ensayo promisorio y validado que permite medir el Lp(a)c, de donde surge que la contribución de Lp(a)c al c-LDL es, en promedio, de 17 mg/dl en sujetos con Lp(a) elevada, dato que es clínicamente relevante[29]. Para la medición de la Lp(a) se recomienda un ensayo inmunoquímico que minimice el efecto de las isoformas de tamaño, calibrado por material de referencia de OMS/IFCCLM e informado en nmol/l.

El incremento de la Lp(a) se reconoce como un potenciador del riesgo cardiovascular[24] y su medida es útil para optimizar la clasificación del riesgo. En individuos con Lp(a) muy elevada, conocer el nivel permitió reclasificar el riesgo en una categoría mayor, en aproximadamente un tercio de aquellos en prevención primaria y en más de la mitad de los pacientes en prevención secundaria. Dado que los niveles de Lp(a) en general están determinados genéticamente, es habitual que permanezcan estables a lo largo de la vida. Medir la Lp(a) una sola vez en la vida sería suficiente para la mayoría de los individuos, a menos que surja alguna causa secundaria que modifique sus niveles o como seguimiento de alguna medida terapéutica para su descenso. Así mismo, se sugiere medir la Lp(a) en pacientes con estenosis valvular aórtica, dado que se ha demostrado la acción exacerbante de la Lp(a) sobre la patogénesis de esta valvulopatía. También, debe medirse en pacientes con hipercolesterolemia grave (c-LDL > 190 mg/dl) con sospecha o confirmación de hipercolesterolemia familiar, dado que la coexistencia de estas condiciones con Lp(a) elevada ensombrece el pronóstico y la gravedad de la ECV[30]. En el mismo sentido, la medida de la Lp(a) debería, además, enfocarse en los sujetos con otras dislipidemias, como la hiperlipide-

mia familiar combinada o la disbetalipoproteinemia. También, se debe tener en cuenta la cuantificación de la Lp(a) en pacientes en tratamiento con estatinas que mantienen un "aparente" c-LDL elevado, es decir, que no responden al tratamiento, ya que puede adjudicarse al incremento de la Lp(a), que aporta colesterol a la medida del c-LDL. La concentración de Lp(a) debe utilizarse como una herramienta que colabora en la decisión clínica de indicar tratamiento con estatinas en pacientes de 40 a 75 años, en riesgo intermedio[24].

Las distintas sociedades científicas han sugerido diferentes valores de Lp(a) que se asocian con mayor riesgo cardiovascular. La European Atherosclerosis Society (EAS) y Heart UK sugieren que el riesgo de Lp(a) es significativo con niveles de 50 mg/dl (100-125 nmol/l), que corresponden al percentil 80 de la población europea, tanto en pacientes con ECV, como en aquellos con diabetes *mellitus* o en la población general[31]. Sin embargo, este nivel umbral pasa por alto el riesgo observado en poblaciones en prevención primaria con niveles entre 25 y 50 mg/dl. La Canadian Cardiovascular Society sugiere un punto de corte mayor a 30 mg/dl, mientras que las normas de la American Heart Association/American College of Cardiology de 2018 definen como factor potenciador del riesgo un nivel de Lp(a) de 50 mg/dl[32].

El mecanismo propuesto, por el cual la Lp(a) participa en la génesis de la aterosclerosis, es variado e incluye el contenido de colesterol (en similitud con la partícula de LDL), la mediación en las respuestas inflamatorias mediadas por su contenido en fosfolípidos oxidados; a partir de la similitud estructural entre la apo(a) y el plasminógeno, también estarían involucrados los fenómenos protrombóticos[32].

En resumen, existe información proveniente de estudios genéticos y clínicos de observación que muestran una asociación entre los niveles elevados de Lp(a) y el riesgo de presentar ECV aterosclerótica.

Conclusiones

La hipertrigliceridemia moderada se asocia a mayor RCV, lo cual se explica, en gran parte, por el aumento de remanentes de colesterol y de apoB. Las intervenciones nutricionales y de estilo de vida, relacionadas con el descenso moderado del peso, junto con la disminución de la insulinorresistencia, se asocian con la disminución del RC y de la apoB. Los antidiabéticos que actúan sobre la sensibilidad a la insulina, como la pioglitazona y el liraglutide, reducen el RCV porque disminuyen los remanentes de colesterol y apoB. En cuanto a los nuevos hipolipemiantes, se destaca el etilo de icosapento a dosis altas, ya que disminuye el RCV, vía reducción del RC y la apoB.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Hussain A, Ballantyne CM, Saeed A, Virani SS. Triglycerides and ASCVD risk reduction: recent insights and future directions. Curr Atheroscler Rep. 2020;22:25.
2. Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, Martin SS, Toth PP. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. Trends Cardiovasc Med. 2022;32:181-94.
3. Verges B. Intestinal lipid absorption and transport in type 2 diabetes. Diabetologia 2022;65:1587-600.
4. Sturzebecher PE, Katzmann JL, Laufs U. What is 'remnant cholesterol'? Eur Heart J. 2023;44(16):1446-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehac783.
5. Quispe R, Martin SS, Michos ED, Lamba I, Blumenthal RS, Saeed A, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. Eur Heart J. 2021;42:4324-32.
6. Chilazi M, Zheng W, Park J, Marvel FA, Khoury S, Jones SR, Martin SS. Quantifying the contribution of lipoprotein(a) to all apoB containing particles. J Clin Lipidol 2022;16:220-6.
7. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, Ference BA. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. JAMA Cardiol. 2019;4:1287-95.
8. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022;28:528-62.
9. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. Mol Metab. 2020;42:101092.
10. Hansen CD, Gram-Kampmann EM, Hansen JK, Hugger MB, Madsen BS, Jensen JM, et al. Effect of calorie-unrestricted low-carbohydrate, high-fat diet versus high-carbohydrate, low-fat diet on type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Ann Intern Med. 2023;176:10-21.
11. van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, Tsung A, Huang H. The effects of physical exercise on fatty liver disease. Gene Expr. 2018;18:89-101.

12. Maraninchi M, Padilla N, Beliard S, Berthet B, Nogueira JP, Dupont-Roussel J, et al. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. J Clin Lipidol. 2017;11:495-506 e493.
13. Nagashima K, Lopez C, Donovan D, Ngai C, Fontanez N, Bensadoun A, et al. Effects of the PPARgamma agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 2005;115:1323-32.
14. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al, Investigators IT. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2016;374:1321-31.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al, Investigators LT. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.
16. Verges B, Duvillard L, Pais de Barros JP, Bouillet B, Baillot-Rudoni S, Rouland A, et al. Liraglutide reduces postprandial hyperlipidemia by increasing ApoB48 (apolipoprotein b48) catabolism and by reducing apob48 production in patients with type 2 diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38:2198-206.
17. Verges B, Duvillard L, Pais de Barros JP, Bouillet B, Baillot-Rudoni S, Rouland A, et al. Liraglutide increases the catabolism of apolipoprotein B100-containing lipoproteins in patients with type 2 diabetes and reduces proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression. Diabetes Care. 2021;44:1027-37.
18. Ginsberg HN, Hounslow NJ, Senko Y, Suganami H, Bogdanski P, Ceska R, et al. Efficacy and safety of K-877 (Pemafibrate), a selective PPARalpha modulator, in european patients on statin therapy. Diabetes Care. 2022;45:898-908.
19. Bhatt DL, Steg PG, Miller M. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl. reply. N Engl J Med. 2019;380:1678.
20. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Boren J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021;42:4791-806.
21. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. ApoB and non-HDL cholesterol versus LDL cholesterol for ischemic stroke risk. Ann Neurol. 2022;92:379-89.
22. Zhang Y, Wu NQ, Li S, Zhu CG, Guo YL, Qing P, et al. Non-HDL-C is a better predictor for the severity of coronary atherosclerosis compared with LDL-C. Heart Lung Circ. 2016;25:975-81.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., Group ESCSD. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111-88.
24. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e285-e350.
25. Hernandez-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Diaz A, Mantilla T, et al., Grupo de trabajo sobre dislipidemia aterogénica SEdA. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. Clin Investig Arterioscler. 2019;31:75-88.
26. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease-executive summary (complete appendix to guidelines available at http://journals.aace.com). Endocr Pract. 2017;23:479-97.
27. Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, Tietge UJ, Maugeais C, Usher D, et al. Lipoprotein [a] is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein [a]. J Lipid Res. 2005;46:2681-91.
28. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. J Clin Lipidol. 2018;12:1313-23.
29. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. J Lipid Res. 2021;62:100053.
30. Ellis KL, Perez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of measuring lipoprotein(a) during cascade testing for familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1029-39.
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. European Atherosclerosis Society Consensus P. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010;31:2844-53.
32. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res. 2016;57:1953-75.