



Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть II: первичные и вторичные гипертриглицеридемии, возможности терапии

Семенкин А. А.¹, Мешков А. Н.², Ежов М. В.³

Гипертриглицеридемии представляют собой гетерогенную группу патологий, отличающихся по механизмам повышения богатых триглицеридами липопротеидов, составу липопротеидов и рискам, с ними ассоциированным. В данной обзорной статье представлена информация о спектре и патогенезе различных форм первичных и вторичных гипертриглицеридемий, описаны современные возможности генетической диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: гипертриглицеридемии, богатые триглицеридами липопротеиды, первичные гипертриглицеридемии, вторичные гипертриглицеридемии, генетическая диагностика, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Семенкин А. А. * — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-3786-9995, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
asemyonkin@mail.ru

апоВ — аполипопротеин В, апоЕ — аполипопротеин Е, апоС3 — аполипопротеин С3, БТГЛП — богатые триглицеридами липопротеиды, ГТГ — гипертриглицеридемии

лигидеридемия, ДГК — докозагексаеновая жирная кислота, ДПЛ — дефицит печеночной липазы, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПЛ — липопротеин липаза, МС — метаболический синдром, МХ — многофакторная хиломикронемия, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СГТГ — семейная гипертриглицеридемия, СД — сахарный диабет, СДБЛ — семейная дисбеталипопротеинемия, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ССР — сердечно-сосудистый риск, СХ — семейная хиломикронемия, ТГ — триглицериды, ЭПК — эйкозапентаеновая жирная кислота.

Рукопись получена 13.11.2024

Рецензия получена 02.12.2024

Принята к публикации 06.12.2024



Для цитирования: Семенкин А. А., Мешков А. Н., Ежов М. В. Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть II: первичные и вторичные гипертриглицеридемии, возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6240. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6240. EDN SGIPHE

Данные о предыдущей публикации: Семенкин А. А., Мешков А. Н., Ежов М. В. Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть I: риски, физиология и патофизиологические аспекты, классификация и проблемы диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6179. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6179. EDN EAZOZO

Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part II: primary and secondary hypertriglyceridemias, treatment options

Semenkin A. A.¹, Meshkov A. N.², Yezhov M. V.³

Hypertriglyceridemias are a heterogeneous group of pathologies differing in the mechanisms of triglyceride-rich lipoprotein increase, the composition of lipoproteins and related risks. This review article presents information on the profile and pathogenesis of various primary and secondary hypertriglyceridemias, as well as describes current potential of genetic diagnostics, drug and non-drug correction.

Keywords: hypertriglyceridemias, triglyceride-rich lipoproteins, primary hypertriglyceridemia, secondary hypertriglyceridemia, genetic diagnostics, treatment.

Relationships and Activities: none.

¹Omsk State Medical University, Omsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Semenkin A. A. * ORCID: 0000-0002-3786-9995, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Yezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Corresponding author:
asemyonkin@mail.ru

Received: 13.11.2024 **Revision Received:** 02.12.2024 **Accepted:** 06.12.2024

For citation: Semenkin A. A., Meshkov A. N., Yezhov M. V. Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part II: primary and secondary hypertriglyceridemias, treatment options. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6240. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6240. EDN SGIPHE

Data about a previous publication: Semenkin A. A., Meshkov A. N., Yezhov M. V. Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part I: risks, physiology and pathophysiological aspects, classification and diagnostic problems. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6179. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6179. EDN EAZOZO

Ключевые моменты

- Гипертриглицеридемии ассоциируются с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и острого и хронического панкреатита.
- Повышение уровня триглицеридов может быть обусловлено первичными генетическими нарушениями, вторичными факторами, либо их сочетанием, широко распространенными в популяции.
- Первичные и вторичные гипертриглицеридемии различаются по патогенезу липидных нарушений, спектру богатых триглицеридами липопротеидов, что требует дифференцированных подходов к диагностике и лечению.

Key messages

- Hypertriglyceridemia is associated with an increased risk of cardiovascular events and acute and chronic pancreatitis.
- Increased triglyceride levels can be caused by primary genetic disorders, secondary factors, or a combination of both, which are widespread in the population.
- Primary and secondary hypertriglyceridemia differ in the pathogenesis of lipid disorders, the profile of triglyceride-rich lipoproteins, which requires differentiated approaches to diagnosis and treatment.

Гипертриглицеридемии (ГТГ) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии и риском острого и хронического панкреатита [1, 2]. Повышение уровня триглицеридов (ТГ) в крови в отличие от холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) является следствием вариабельного избытка различных богатых триглицеридами липопротеидов (БТГЛП), таких как хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП), ремнанты хиломикронов и ЛОНП, отличающихся по размеру, содержанию холестерина и ТГ, способности проникать в сосудистую стенку и влиять на реологию крови [1]. Различие в рисках, патогенезе и составе липопротеидов при ГТГ обуславливает определенные сложности в унификации подходов к их коррекции.

Целью обзора является дать современное представление о спектре и патогенетических особенностях первичных и вторичных ГТГ и возможностях и перспективах медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Первичные ГТГ

Исходя из патогенеза липидных нарушений и вовлеченных генов, первичные ГТГ можно условно разделить на 3 типа: обусловленные отсутствием или снижением активности липопротеин липазы (ЛПЛ) — семейная хиломикронемия (СХ) (I тип по Фридериксону), многофакторная хиломикронемия (МХ) (V тип по Фридериксону), семейная ГТГ (СГТГ) (IV тип по Фридериксону); обусловленную комбинированным дефектом генов, отвечающих за активность ЛПЛ и метаболизм ЛНП, — семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) (IIb тип по Фридериксону); обусловленные нарушением элиминации ремнантов хиломикронов и ЛОНП из кро-

вотока — семейная дисбеталипопротеинемия (СДБЛ) (III тип по Фридериксону) и дефицит печеночной липазы (ДПЛ) (III тип по Фридериксону) [3-10].

Изменения активности ЛПЛ могут быть вызваны биаллельными патогенными вариантами канонических генов, кодирующих белки, участвующие в липолитическом процессе, сборке и транспорте ЛПЛ (*LPL*, *APOCII*, *APOAV*, *GPIIIBP1*, *LMF1*), определяющими аутосомно-рецессивный тип наследования (СХ); редкими гетерозиготными вариантами с большим эффектом в генах *LPL*, *APOCII*, *APOB*, *GCKR*, *APOAV*, *LMF1*, *GPIIIBP1* и *CREBH1* и многочисленными вариантами с малым эффектом в большом числе различных генов (МХ, СГТГ, СКГЛ) [4-7, 11].

Различная степень снижения активности ЛПЛ может приводить к значительному повышению в крови хиломикронов (полное или практически полное отсутствие активности, характерное для СХ), хиломикронов и ЛОНП (значительное снижение активности, характерное для МХ) или ЛОНП (умеренное снижение, характерное для СГТГ и СКГЛ) [7, 12, 13].

ГТГ, связанные со снижением активности ЛПЛ (за исключением СХ), чаще манифестируют во взрослом возрасте, и во многом провоцируются наличием вторичных факторов, повышающих уровни БТГЛП в крови, таких как диета богатая жирами и простыми углеводами, снижение физической активности, ожирение, метаболический синдром (МС), избыток алкоголя, неконтролируемый диабет и др. [7, 14, 15]. Клинические проявления, включающие абдоминальные боли, тошноту, рвоту, психические и когнитивные нарушения, ксантомы, ретиальную липемию, гепатоспленомегалию, характерны для стойкого экстремального повышения БТГЛП, в основном хиломикронов [12, 16, 17].

Риски этих ГТГ (сердечно-сосудистая патология, острый панкреатит) зависят от спектра и уровня ли-

Таблица 1

Основные характеристики первичных ГТГ

Тип	Название	Частота	Степень повышения ТГ	Риск ИБС	Риск панкреатита	Гены
I	СХ	1:1000000	экстремальная	?	+++	<i>LPL, APOCII, APOAV, LMF1, GPIHBP1</i>
IIb	СКГЛ	1:100-200; 1:8-9 у лиц с ранней ИБС	умеренная	+++	+/-	ПГ
III	СДБЛ	1:125-500; 1:29-1:37 у лиц с ранней ИБС	умеренная-тяжелая-экстремальная	+++	+	<i>APOE</i>
III	ДПЛ	единичные случаи	умеренная-тяжелая-экстремальная	+++	+	<i>HL</i>
IV	СГТГ	1:10-20	умеренная-тяжелая	+	+	ПГ
V	МХ	1:600	тяжелая-экстремальная	+	+++	ПГ

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДПЛ — дефицит печеночной липазы, МХ — многофакторная хиломикронемия, ПГ — полигенный тип наследования, СДБЛ — семейная дисбеталипопротеинемия, СГТГ — семейная гипертриглицеридемия, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, СХ — семейная хиломикронемия, ТГ — триглицериды, *LPL* — ген липопротеин липазы, *APOAV* — ген аполипопротеина A5, *APOCII* — ген аполипопротеина C2, *APOE* — ген аполипопротеина E, *GPIHBP1* — ген гликозилфосфатидилинозитол-прикрепленного белка, связывающего ЛВП 1, *LMF1* — ген фактора созревания ЛПЛ 1, *HL* — ген печеночной липазы.

попротеидов крови. Так, при СХ и МХ, характеризующихся тяжелой и экстремальной ГТГ, преобладает риск острого и хронического панкреатита [16]. В свою очередь, существенная роль вторичных факторов в реализации генетической предрасположенности и повышение ЛОНП при МХ и СГТГ в определенной мере повышает риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [7, 14, 18]. И, наконец, сочетание вторичных факторов с ГТГ и повышением ЛНП при СКГЛ приводит к значительному повышению сердечно-сосудистого риска (ССР), сравнимому с семейной гиперхолестеринемией [18, 19].

Механизмы развития ГТГ, связанных с нарушением элиминации ремнантных частиц, различаются. Развитие СДБЛ обусловлено наличием особых вариантов в гене *APOE*. Имеется три основных аллеля гена *APOE* ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$) [20]. Примерно в 90% случаев СДБЛ связана с $\epsilon 2\epsilon 2$ генотипом, встречаемость которого в популяции составляет 0,6-0,8% [9, 21, 22]. В остальных случаях она может быть обусловлена наличием редкого патогенного варианта *APOE* и имеет аутосомно-доминантный тип наследования [3]. Изоформа аполипопротеина E (апоЕ) $\epsilon 2$ обладает сниженной способностью связываться с рецептором ЛНП (<2% в сравнении с апоЕ $\epsilon 3$) и с гепарансульфат протеогликаном (~60% в сравнении с апоЕ $\epsilon 3$), приводя к нарушению клиренса ремнантов через рецептор ЛНП и гепарансульфат протеогликанов [23, 24]. При СДБЛ ЛНП обычно снижаются либо вообще не определяются [25]. При соответствующем генотипе СДБЛ развивается примерно у 10-36% носителей и ассоциируется с наличием вторичных факторов, которые повышают продукцию ЛОНП и ремнантных частиц и нарушают их клиренс (ожирение, МС, инсулинорезистентность, беременность, полиморфизм генов других белков, отвечающих за липолиз, старший возраст, менопауза) [21, 25-29].

ДПЛ описан лишь у нескольких семей в мире, в связи с чем патогенез липидных нарушений точно не изучен [10, 30, 31]. Накопление в крови ремнантных частиц при данной патологии может быть связано с нарушением их конверсии в ЛПП и ЛНП, либо рецептор-опосредованной элиминации [32, 33].

Клиническим проявлением при СДБЛ и ДПЛ могут быть внешние признаки, такие как туберозные, тубероэруптивные, эруптивные ксантомы, однако патогномичным признаком является пальмарная ксантома (ксантома ладонных линий), которая при СДБЛ встречается примерно в 20% случаев [31, 34]. СДБЛ и ДПЛ ассоциируются с высоким коронарным риском, а СДБЛ дополнительно с риском периферического атеросклероза [31, 35]. Риск сердечно-сосудистых событий при СДБЛ сравним с таковым, а риск симптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей почти в 4 раза выше, чем при семейной гиперхолестеринемии [35]. При обеих патологиях описаны случаи острого панкреатита, связанные со значительно повышенным уровнем ТГ [28, 30].

Суммарно основные характеристики генетически опосредованных ГТГ представлены в таблице 1 [4, 7, 10, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 22, 30, 31, 36-41].

Генетическая диагностика первичных ГТГ

Генетическая диагностика при нарушениях липидного обмена в настоящее время обычно проводится с применением таргетного, экзомного или полногеномного секвенирования методом NGS с последующим анализом генов, связанных с моногенными формами дислипидемий [42]. Также возможно определение значений шкал полигенного генетического риска, для оценки вклада полигенного компонента в развитие дислипидемий [43].

Генетическая диагностика позволяет установить молекулярную природу ГТГ и выделить СХ, МХ и СДБЛ [5]. В 2020г эксперты the National Lipid

Таблица 2

Причины вторичных ГТГ

Заболевания	сахарный диабет 2 типа, ХБП, нефротический синдром, липодистрофии, неконтролируемый гипотиреоз, синдром Кушинга, болезни накопления гликогена, острый гепатит, ревматоидный артрит, псориаз, СКВ, миеломная болезнь, сепсис
Питание/образ жизни	избыточное потребление алкоголя, избыток жиров, сахара или продуктов с высоким гликемическим индексом, малоподвижный образ жизни, парентеральное питание эмульгированными жирами
Метаболические нарушения	избыточная масса тела и ожирение, метаболический синдром/инсулинорезистентность, прибавка веса после похудения, беременность (особенно третий триместр)
Препараты для анестезии	пропофол
Кардиологические препараты	бета-блокаторы, тиазидные диуретики, секвестранты желчных кислот
Препараты в эндокринологии	глюкокортикоиды, анаболические стероиды, пероральные эстрогены (ралоксифен, тамоксифен, кломифена цитрат, эстрадиол, этинил эстрадиол, конъюгированные эстрогены)
Дерматологические препараты	ретиноиды
Препараты при инфекциях	антиретровирусные препараты при ВИЧ
Препараты в онкологии	L-аспарагиназа, бексаротин, циклофосфомид
Препараты в психиатрии	атипичные антипсихотики (оланзапин, миртазапин, клозапин), тетрациклические антидепрессанты
Иммунодепрессанты	такролимус, сиролимус, циклоспорин, интерфероны

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СКВ — системная красная волчанка, ХБП — хроническая болезнь почек.

Association рекомендовали проведение генетической диагностики у пациентов с выраженной ГТГ только при подозрении на наличие CX [44]. Однако результаты, полученные в этой области за последние несколько лет, позволяют сформулировать дополнительные показания: оценка риска развития панкреатита и ИБС. Так, в исследовании D'Erasmo L, et al. при анализе генетических данных риск развития острого панкреатита был в 5,1 раза выше у лиц с CX, чем у лиц с MX [45]. В свою очередь, Guay SP, et al. показали, что пациенты с MX при сочетании редкого патогенного варианта и высокого значения шкал полигенного генетического риска имели максимальный риск острого панкреатита (в 11,9 раз выше), эквивалентный риску у лиц с CX [46]. Как приводилось выше, больные СДБЛ имеют значительно повышенный ССР, а часть из них могут иметь уровни ТГ >10 ммоль/л, и их следует выделять из когорты лиц с CX и MX [17, 35, 37, 47].

Определенные с помощью генетической диагностики лица с очень высоким риском острого панкреа-

тита или с очень высоким ССР могут нуждаться в различных медикаментозных подходах к лечению ГТГ.

Липодистрофии

Липодистрофии являются редкой патологией, проявляющейся частичной либо генерализованной потерей жировой ткани вследствие ее неспособности накапливать жир, и могут быть первичными (генетически опосредованными) либо приобретенными [48-50]. Распространенность липодистрофий составляет 1,3-4,7 случаев на миллион [51]. Семейные формы липодистрофий и приобретенная генерализованная форма, реже приобретенная частичная форма, сопровождаются выраженными метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД), ГТГ, низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП), жировую болезнь печени [49, 52]. Уровни ТГ у отдельных пациентов могут достигать экстремальных значений с хиломикронемией, характерными внешними проявлениями

Таблица 3

Роль инсулина в метаболизме БТГЛП и инсулинорезистентности в развитии ГТГ [адаптировано из 66, 69, 71, 72]

Метаболические механизмы	Инсулин	ИР	Последствия ИР
Активность ГЧЛ и поступление СЖК в печень и кишечник	↓	↑	повышение секреции ЛОНП и хиломикронов
<i>de novo</i> липогенез в печени и кишечнике	↑	↑	увеличение размера ЛОНП и секреции хиломикронов
Внутриклеточная деградация ароВ	↑	↓	повышение секреции ЛОНП и хиломикронов
Уровень микросомального белка транспортера триглицеридов	↓	↑	стимуляция сборки ЛОНП и хиломикронов
Активность липопротеинлипазы	↑	↓	снижение катаболизма ЛОНП и хиломикронов
Синтез апоС3	↓	↑	снижение катаболизма ЛОНП и хиломикронов

Сокращения: ГЧЛ — гормон-чувствительная липаза, ИР — инсулинорезистентность, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, СЖК — свободные жирные кислоты.

(туберозные, эруптивные ксантомы, ксантомы ладонных линий, ретиальная липемия) и высоким риском развития острого панкреатита [49, 53, 54]. Роль липодистрофий в развитии атеросклеротических заболеваний изучена недостаточно в связи с редкой встречаемостью данной патологии, однако наличие дислипидемии, СД и имеющиеся в литературе описания клинических случаев позволяют предполагать, что у отдельных пациентов ССР может быть значительно повышенным [49, 55]. Несмотря на то, что при семейных липодистрофиях имеются нарушения липидного обмена, их, скорее, можно отнести к вторичным формам дислипидемий, т.к. первичный генетический дефект заключается в нарушении метаболизма жировой ткани.

Вторичные ГТГ

Ряд поведенческих особенностей, заболеваний, метаболических нарушений, лекарственных препаратов может приводить к варибельному повышению уровня ТГ в крови. Причины вторичных ГТГ представлены в таблице 2 [56].

Различная выраженность ГТГ при воздействии одинаковых вторичных факторов может свидетельствовать о влиянии генетических особенностей пациента на вероятность развития и степень липидных нарушений. Более того, вторичные факторы могут способствовать реализации генетических дефектов характерных для семейных ГТГ (СГТГ, МХ, СКГЛ, СДБЛ), что было описано выше.

Дислипидемия при инсулинорезистентности

Инсулинорезистентность — один из наиболее частых механизмов формирования ГТГ. Многие вторичные факторы могут приводить к ее развитию (малоподвижный образ жизни, абдоминальное ожирение, синдром Кушинга, липодистрофии, беременность, кортикостероиды, бета-блокаторы, тиазидные диуретики, оральные контрацептивы, атипичные антипсихотики, тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы протеаз, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и др.), либо являются ее следствием (МС, СД 2 типа) [48, 57–62]. Масштабы проблемы можно оценить, учитывая, что 6,28% насе-

ления планеты страдают СД 2 типа, 12,5–31,4% (в зависимости от определения) имеют МС, 45,1% — абдоминальное ожирение [63, 64].

В таблице 3 показана роль инсулина в метаболизме БТГЛП и инсулинорезистентности в развитии ГТГ. В условиях инсулинорезистентности увеличивается количество субстрата для синтеза ТГ в печени за счет липолиза ТГ в адипоцитах под действием гормон-чувствительной липазы с повышенным поступлением в кровоток свободных жирных кислот и последующим захватом их печенью; увеличения поступления ТГ ремнантов хиломикронов в связи с увеличением продукции хиломикронов в кишечнике и ремнантов ЛОНП; *de novo* синтеза свободных жирных кислот в гепатоцитах [65–67]. Избыток субстрата с одновременным снижением деградации аполипопротеина В (апоВ) и повышением уровня микросомального белка транспортера ТГ (МТТР) приводит к повышенному образованию и секреции в кровоток крупных ЛОНП I [68]. Сходные механизмы реализуются и в кишечнике, приводя к постпрандиальной гиперхиломикронемии [69–71]. Снижение активности ЛПЛ и повышение продукции ее ингибитора — аполипопротеина С3 (апоС3) ведет к нарушению катаболизма БТГЛП [72]. Наличие в крови большого количества крупных БТГЛП приводит к формированию атерогенного липидного фенотипа, характеризующегося повышением уровня ТГ в сочетании с низким уровнем ЛВП и накоплением ЛНП с измененной структурой (мелких плотных ЛНП) [73]. В исследовании FIELD у пациентов с СД 2 типа повышенный уровень ТГ выявлялся в 52% случаев и сочетался с низким уровнем холестерина ЛВП в 38% случаев [74].

Терапевтические аспекты

На сегодняшний день очевидно, что повышение в крови БТГЛП, таких как ЛОНП, ЛПП, ремнанты хиломикронов и ЛОНП, увеличивает риск атеросклероз-ассоциированных заболеваний [1]. Стандартная гиполипидемическая терапия, направленная на снижение холестерина ЛНП, в малой степени влияет на метаболизм БТГЛП, и на ССР с ними

Таблица 4

Немедикаментозная терапия ГТГ

Вмешательство	Умеренная	Тяжелая	Экстремальная
Легко усваиваемые углеводы (% калорий)	<6%	<5%	исключить
Жиры (% калорий)	30-35%	20-25%	10-15%
Алкоголь	ограничить	исключить	исключить
Аэробные нагрузки	как минимум 150 мин в нед. умеренной интенсивности или 75 мин в нед. интенсивных аэробных физических нагрузок		
Снижение массы тела	снижение массы тела на 5-10% для всех пациентов		

связанные, о чем свидетельствуют результаты исследований, подтверждающих наличие повышенного резидуального риска у пациентов на эффективной липид-снижающей терапии при сохраняющейся ГТГ [75, 76]. Данные крупного метаанализа демонстрируют, что снижение ТГ независимо от холестерина ЛНП ведет к дополнительному снижению ССР [77]. Еще одним важным аспектом является значительно повышенный риск острого и хронического панкреатита при тяжелых и экстремальных ГТГ при отсутствии или невысоком ССР, для снижения которого ЛНП ориентированные стратегии лечения неэффективны [78].

Проблема выработки универсального подхода к коррекции ГТГ осложняется тем, что они представляют собой разнородную группу патологий, различающихся по патогенезу, спектру провоцирующих факторов, составу липопротеидов, уровню ТГ и степени риска панкреатита или атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Учитывая существенную роль вторичных факторов в развитии ГТГ, коррекция образа жизни и устранение не поведенческих причин является важным, а в случае СХ — основным, инструментом для снижения БТГЛП. Мероприятия, представленные экспертами Американского колледжа кардиологии, включающие ограничение потребления жиров, легко усваиваемых углеводов, алкоголя, повышение физической активности и снижение массы тела (табл. 4), позволяют снизить уровень ТГ крови более чем на 70% [56].

Для медикаментозной коррекции ГТГ на сегодняшний день в Российской Федерации доступны фибраты — фенофибрат, препарат омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омега-3 ПНЖК) — Омакор и статины.

Фибраты

Фибраты — производные фиброевой кислоты модифицируют экспрессию ключевых генов, отвечающих за метаболизм липидов, активируя ядерные рецепторы PPAR α . Суммарно эти изменения заключаются в снижении синтеза ЛОНП в печени, ускорении делипидации БТГЛП с их конверсией в ремнантные частицы, ЛПП и ЛНП и последующим удалением из кровотока, улучшении выведения избытка холестерина из макрофагов и периферических тканей и ускоре-

ние его печеночной элиминации за счет повышения количества и улучшения функции ЛВП, уменьшении атерогенности ЛНП за счет увеличения их размера и облегчения элиминации из кровотока [79-81].

Фибраты могут снижать уровень ТГ на 30-50% [82]. Ранние исследования с монотерапией фибратами продемонстрировали значимое снижение сердечно-сосудистых конечных точек [83, 84]. Исследования по комбинированной терапии фибратами и статинами показали противоречивые результаты. Субанализ исследования ACCORD у пациентов с СД и ТГ >2,3 ммоль/л, данные когортного исследования в общей популяции, проведенного в Корее, включившего >500 тыс. участников с уровнями ТГ >1,7 ммоль/л, и его субисследований у лиц с МС и СД показали, что комбинированная терапия фенофибратом и статином снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [85-88]. С другой стороны, добавление пемафибрата к терапии статином в исследовании PROMINENT у пациентов с СД и ГТГ не привело к снижению первичных сердечно-сосудистых точек [89]. Кроме того, при терапии пемафибратом в этом исследовании в отличие от терапии фенофибратом в исследовании ACCORD было выявлено повышение холестерина ЛНП, а также уровня апоВ, что, по-видимому, и определило его результат [85, 89]. Приведенные данные позволяют предполагать, что фибраты могут различаться по влиянию на липиды крови и сердечно-сосудистый прогноз и, по крайней мере, фенофибрат может быть использован в дополнение к терапии статинами у лиц с высоким уровнем ТГ.

Имеется мнение экспертов Международного общества по атеросклерозу и Американского колледжа кардиологии, что использование фибратов обосновано у лиц с тяжелой и экстремальной ГТГ для снижения риска панкреатита¹ [56].

Омега-3 ПНЖК

Механизмы эффекта Омега-3 ПНЖК по снижению ТГ связывают с повышением экспрессии ЛПЛ,

¹ Aggarwal R, Bursill C, Figtree GA, et al. Triglycerides Revisited: A contemporary perspective on the assessment and management of cardiovascular risk due to elevated triglycerides. A Consensus Statement of the International Atherosclerosis Society. 2024. https://athero.org/wp-content/uploads/2024/07/IAS_Triglycerides-Revisited-Consensus_Aug2024.pdf.

снижением экспрессии ее ингибитора апоС3, *de novo* синтеза свободных жирных кислот в печени и повышением деградации апоВ, что ведет к уменьшению продукции ЛОНП, обеднению их ТГ и ускорению делипидации БТГЛП с конверсией в ремнантные частицы, ЛПП и ЛНП [90, 91]. Препараты Омега-3 ПНЖК могут содержать различные пропорции докозагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой (ЭПК) кислот. Единственный препарат Омега-3 ПНЖК в нашей стране — Омакор содержит в своем составе ЭПК и ДГК в соотношении 1,2/1. Независимо от состава эти препараты снижают ТГ на 20-50% [82].

Исследование REDUCE-IT продемонстрировало, что добавление ЭПК в дозе 4 г в день к терапии статинами у пациентов с уровнями ТГ 1,7-5,6 ммоль/л и высоким ССР достоверно снижает вероятность неблагоприятных исходов [92]. Последующие метаанализы, включившие исследования с комбинацией ЭПК и ДГК, подтвердили дополнительную эффективность больших доз Омега-3 ПНЖК в сочетании с терапией статинами в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [93, 94]. Комбинация препарата Омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) в дозе 4 г в день и фенофибрата у лиц с тяжелой и экстремальной ГТГ позволяет снизить уровень ТГ до 70%, что обосновывает использование подобной терапии у данной категории пациентов для снижения риска панкреатита [95].

Статины

Точные механизмы влияния статинов на уровень ТГ до конца не изучены и связаны со снижением секреции ЛОНП и ускорением элиминации продуктов их делипидации [96, 97].

Прямые исследования по использованию статинов для коррекции ГТГ отсутствуют. Было отмечено, что назначение статинов дополнительно к основному эффекту ведет к снижению уровня ТГ в пределах 10-30%, и что в отдельных исследованиях эффективность статинов по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений выше у пациентов с высокими уровнями ТГ [82]. Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что терапия статинами может скорректировать риски ГТГ у пациентов с невысоким уровнем ТГ при условии достижения их целевых значений.

Новые направления в медикаментозной терапии ГТГ

В последнее время широко изучаются таргетные препараты, целью которых являются ингибиторы ЛПП — апоС3 и ангиопоэтин подобные протеины (ANGPTL) [98, 99]. Так, антисмысловой нуклеотид, направленный против матричной РНК апоС3, воланесорсен продемонстрировал способность снижать уровни ТГ >70% у пациентов с тяжелой и экстремальной ГТГ (СХ и МХ) и в 10 раз риск острого панкреатита, и был одобрен в Европейском союзе

и Великобритании, однако подобная терапия сопровождалась значительно повышенным риском тромбоцитопении, что привело к отказу от применения препарата в США [99]. В свою очередь, эвинакумаб — моноклональное антитело к ANGPTL3, значительно снижал холестерин ЛНП у лиц с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией на максимальной липидснижающей терапии на 49%, и был одобрен FDA как орфанный препарат при данной патологии, и ТГ у лиц с МХ (на 60-80%), но не с СХ, что делает перспективным его применение при тяжелых ГТГ, но на сегодняшний день исследования с ним в этом направлении приостановлены [99]. В ближайшие годы ожидаются результаты продолжающихся исследований 1, 2, 3 фазы с таргетными препаратами, которые, можно надеяться, позволят ответить на вопрос о перспективности этого направления.

Заключение

Генетические нарушения метаболизма БТГЛП и вторичные факторы ведут к формированию различных по патогенезу, уровню и составу липопротеидов дислипидемий. Соответственно, ГТГ представляют собой разнородную группу патологий, отличающихся не только по спектру липид-содержащих частиц, но и рискам, ассоциированным с ними (сердечно-сосудистая патология, панкреатит).

Современные ЛНП-ориентированные стратегии снижения ССР достаточно полно и всесторонне разработаны и широко используются, однако остается проблема резидуального риска, в связи с чем вопросы диагностики и лечения ГТГ приобретают все большую важность с учетом их дополнительного влияния на прогрессирование и развитие осложнений атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Не менее серьезной проблемой при тяжелых и экстремальных ГТГ является высокий риск панкреатита, требующий специальных терапевтических подходов. Появление новых таргетных триглицерид-снижающих препаратов, таких как ингибиторы апоС3 и ANGPTL3, активно изучающихся в настоящее время, в ближайшем будущем вряд ли позволит полноценно решить проблему, учитывая неоднозначные результаты исследований и высокую распространенность данного нарушения липидного обмена в популяции. Таким образом, традиционные подходы к терапии ГТГ остаются актуальными и должны более активно и разумно использоваться в широкой клинической практике с учетом преобладающих рисков и вариантов нарушения обмена БТГЛП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, 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(47):4791–806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551.
- Kiss L, Fur G, Pisipati S, et al. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023;237(3):e13916. doi:10.1111/apha.13916.
- Koopal C, Marais AD, Westerink J, Visseren FL. Autosomal dominant familial dysbetalipoproteinemia: A pathophysiological framework and practical approach to diagnosis and therapy. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):12–23.e1. doi:10.1016/j.jacl.2016.10.001.
- Alves M, Laranjeira F, Correia-da-Silva G. Understanding Hypertriglyceridemia: Integrating Genetic Insights. *Genes (Basel)*. 2024;15(2):190. doi:10.3390/genes15020190.
- Dron JS, Hegele RA. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:455. doi:10.3389/fendo.2020.00455.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655–66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- Paquette M, Bernard S. The Evolving Story of Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:886266. doi:10.3389/fcvm.2022.886266.
- Gill PK, Hegele RA. Familial combined hyperlipidemia is a polygenic trait. *Curr Opin Lipidol*. 2022;33(2):126–32. doi:10.1097/MOL.0000000000000796.
- Hegele RA. Illuminating the full spectrum of APOE variation. *Atherosclerosis*. 2023;385:117311. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117311.
- Ruel IL, Couture P, Gagne C, et al. Characterization of a novel mutation causing hepatic lipase deficiency among French Canadians. *J Lipid Res*. 2003;44(8):1508–14. doi:10.1194/jlr.M200479-JLR200.
- Gill PK, Dron JS, Berberich AJ, et al. Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):79–87. doi:10.1016/j.jacl.2020.11.006.
- O'Dea LS, MacDougall J, Alexander VJ, et al. Differentiating Familial Chylomicronemia Syndrome From Multifactorial Severe Hypertriglyceridemia by Clinical Profiles. *J Endocr Soc*. 2019;3(12):2397–410. doi:10.1210/je.2019-00214.
- Quispe R, Hendrani AD, Baradaran-Noveiry B, et al. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: the Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7. *Arch Med Sci*. 2019;15(5):1195–202. doi:10.5114/aoms.2019.87207.
- Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem*. 2009;326(1–2):35–43. doi:10.1007/s11010-008-0005-1.
- Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(2):131–40. doi:10.1097/MOL.0000000000000270.
- Bashir B, Ho JH, Downie P, et al. Severe Hypertriglyceridaemia and Chylomicronaemia Syndrome—Causes, Clinical Presentation, and Therapeutic Options. *Metabolites*. 2023;13(5):621. doi:10.3390/metabo13050621.
- Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia — current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352–62. doi:10.1038/nrendo.2015.26.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation*. 2003;108(5):519–23. doi:10.1161/01.CIR.0000081777.17879.85.
- Trinder M, Vikulova D, Pimstone S, et al. Polygenic architecture and cardiovascular risk of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2022;340:35–43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.032.
- Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. 2007;298(11):1300–11. doi:10.1001/jama.298.11.1300.
- Paquette M, Trinder M, Guay SP, et al. Prevalence of Dysbetalipoproteinemia in the UK Biobank According to Different Diagnostic Criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;dgae259. doi:10.1210/clinem/dgae259.
- Blokhina AV, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Applicability of Diagnostic Criteria and High Prevalence of Familial Dysbetalipoproteinemia in Russia: A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13159. doi:10.3390/jms241713159.
- Wilson C, Mau T, Weisgraber KH, et al. Salt bridge relay triggers defective LDL receptor binding by a mutant apolipoprotein. *Structure*. 1994;2(8):713–8. doi:10.1016/s0969-2126(00)00072-1.
- Ji ZS, Fazio S, Mahley RW. Variable heparan sulfate proteoglycan binding of apolipoprotein E variants may modulate the expression of type III hyperlipoproteinemia. *J Biol Chem*. 1994;269(18):13421–8.
- Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res*. 1999;40(11):1933–49.
- Koopal C, van der Graaf Y, Asselbergs FW, et al. Influence of APOE-2 genotype on the relation between adiposity and plasma lipid levels in patients with vascular disease. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(2):265–9. doi:10.1038/ijo.2014.105.
- de Beer F, Stalenhoef AF, Hoogerbrugge N, et al. Expression of type III hyperlipoproteinemia in apolipoprotein E2 (Arg158/Cys) homozygotes is associated with hyperinsulinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(2):294–9. doi:10.1161/hq0202.102919.
- Chuang TY, Chao CL, Lin BJ, Lu SC. Gestational hyperlipidemic pancreatitis caused by type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/E2 homozygote. *Pancreas*. 2009;38(6):716–7. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ac6dc1.
- Henneman P, van der Sman-de Beer F, Moghaddam PH, et al. The expression of type III hyperlipoproteinemia: involvement of lipolysis genes. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(5):620–8. doi:10.1038/ejhg.2008.202.
- Balanescu L, Cardoneanu A, Stanciu G, et al. Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis Caused by a Novel LIPC Gene Variant in a Pediatric Patient. *Children (Basel)*. 2022;9(2):188. doi:10.3390/children9020188.
- Connelly PW, Hegele RA. Hepatic lipase deficiency. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1998;35(6):547–72. doi:10.1080/10408369891234273.
- Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, et al. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(10):1750–4. doi:10.1161/01.ATV.0000140818.00570.2d.
- Dichek HL, Brecht W, Fan J, et al. Overexpression of hepatic lipase in transgenic mice decreases apolipoprotein B-containing and high density lipoproteins. Evidence that hepatic lipase acts as a ligand for lipoprotein uptake. *J Biol Chem*. 1998;273(4):1896–903. doi:10.1074/jbc.273.4.1896.
- Blom DJ, Jones S, Marais AD. Dysbetalipoproteinemia — clinical and pathophysiological features. *S Afr Med J*. 2002;92(11):892–7.
- Paquette M, Bernard S, Baass A. Dysbetalipoproteinemia Is Associated With Increased Risk of Coronary and Peripheral Vascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):184–90. doi:10.1210/clinem/dgac503.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, Drapkina OM. Familial dysbetalipoproteinemia: highly atherogenic and underdiagnosed disorder. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2893. (In Russ.) Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2893. doi:10.15829/1728-8800-2021-2893.
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1973;52(7):1544–68. doi:10.1172/JCI107332.
- Vikulova DN, Trinder M, Mancini GBJ, et al. Familial Hypercholesterolemia, Familial Combined Hyperlipidemia, and Elevated Lipoprotein(a) in Patients With Premature Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol*. 2021;37(11):1733–42. doi:10.1016/j.cjca.2021.08.012.
- Pallazola VA, Sathiyakumar V, Park J, et al. Modern prevalence of dysbetalipoproteinemia (Fredrickson-Levy-Lees type III hyperlipoproteinemia). *Arch Med Sci*. 2019;16(5):993–1003. doi:10.5114/aoms.2019.86972.
- Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1003–12. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.062.
- Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):50–67. doi:10.1016/S2213-8587(19)30264-5.
- Drapkina OM, Limonova AS, Garbuzova EV, et al. Personalized prevention: possibilities and limitations of polygenic risk assessment. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(5):14–21. (In Russ.) Драпкина О.М.; Лимонова А.С.; Гарбузова Е.В. и др. Персонализированная профилактика: возможности и ограничения оценки полигенного риска. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(5):14–21. doi:10.18705/2782-3806-2023-3-5-14-21.
- Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2020;14(4):398–413. doi:10.1016/j.jacl.2020.04.011.
- D'Erasmus L, Di Costanzo A, Cassandra F, et al. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(12):2531–41. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313401.
- Guay SP, Paquette M, Taschereau A, et al. Acute pancreatitis risk in multifactorial chylomicronemia syndrome depends on the molecular cause of severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2024;392:117489. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117489.
- Boot CS, Luvai A, Neely RDG. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(7):458–69. doi:10.1080/10408363.2020.1745142.
- Cortez VA, Fernandez-Galliea M. Lipodystrophies: adipose tissue disorders with severe metabolic implications. *J Physiol Biochem*. 2015;71(3):471–8. doi:10.1007/s13105-015-0404-1.

49. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):202-12. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.004.
50. Knebel B, Muller-Wieland D, Kotzka J. Lipodystrophies-Disorders of the Fatty Tissue. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8778. doi:10.3390/ijms21228778.
51. Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:375-83. doi:10.2147/DMSO.S130810.
52. Bagias C, Xiarchou A, Bargiota A, Tigas S. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1531-44. doi:10.2147/DMSO.S206053.
53. Simha V, Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(4):300-8. doi:10.1097/MOL.0b013e32832d4a33.
54. Prieur X, Le May C, Magre J, Cariou B. Congenital lipodystrophies and dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):437. doi:10.1007/s11883-014-0437-x.
55. Kountouri A, Korakas E, Maratou E, et al. Familial Partial Lipodystrophy: Clinical Features, Genetics and Treatment in a Greek Referral Center. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12045. doi:10.3390/ijms241512045.
56. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960-93. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.011.
57. Salas-Gonzalez MD, Bermejo LM, Gonzalez-Rodriguez LG, et al. Adherence to 24-h movement guidelines in Spanish schoolchildren and its association with insulin resistance: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2023;11:1146580. doi:10.3389/fpubh.2023.1146580.
58. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607. doi:10.2337/diab.37.12.1595.
59. Beaupere C, Liboz A, Fève B, et al. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):623. doi:10.3390/ijms22020623.
60. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):938-48. doi:10.1097/GRF.0b013e31815a5494.
61. Lagathu C, Bereziat V, Gorwood J, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(9):829-40. doi:10.1080/14740338.2019.1644317.
62. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-68. doi:10.1007/s40264-015-0339-z.
63. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-11. doi:10.2991/jege.k.191028.001.
64. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109924. doi:10.1016/j.diabres.2022.109924.
65. Taskiran MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):483-95. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.
66. Duez H, Lamarche B, Valéro R, et al. Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. *Circulation*. 2008;117(18):2369-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107739888.
67. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res*. 2005;36(3):232-40. doi:10.1016/j.arcmed.2005.01.005.
68. Blasiole DA, Davis RA, Attie AD. The physiological and molecular regulation of lipoprotein assembly and secretion. *Mol Biosyst*. 2007;3(9):608-19. doi:10.1039/b700706j.
69. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New Insights into the Regulation of Chylomicron Production. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:265-94. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034338.
70. Gugliucci A. The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1322869. doi:10.3389/fendo.2023.1322869.
71. Stahel P, Xiao C, Nahmias A, Lewis GF. Role of the Gut in Diabetic Dyslipidemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:116. doi:10.3389/fendo.2020.00116.
72. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):771-82. doi:10.5551/jat.RV17023.
73. Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):595-604. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.007.
74. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. 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(3):493-8. doi:10.2337/dc08-1543.
75. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased Cardiovascular Risk in Hypertriglyceridemic Patients With Statin-Controlled LDL Cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3019-27. doi:10.1210/je.2018-00470.
76. Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(24):3031-41. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.059.
77. Marston NA, Giugliano RP, Im K, 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(16):1308-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998.
78. Patel RS, Pasea L, Soran H, et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):102. doi:10.1186/s12933-022-01525-5.
79. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):145-56. doi:10.1038/ncpendmet0397.
80. Lamas Bervejillo M, Ferreira AM. Understanding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: From the Structure to the Regulatory Actions on Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1127:39-57. doi:10.1007/978-3-030-11488-6_3.
81. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(4):227-47. doi:10.2165/11207690-000000000-00000.
82. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333. doi:10.1161/CIR.0b013e3182160726.
83. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-45. doi:10.1056/NEJM198711123172001.
84. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, et al.; VA-HIT Study Group. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*. 2001;103(23):2828-33. doi:10.1161/01.cir.103.23.2828.
85. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
86. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Fenofibrate add-on to statin treatment is associated with low all-cause death and cardiovascular disease in the general population with high triglyceride levels. *Metabolism*. 2022;137:155327. doi:10.1016/j.metabol.2022.155327.
87. Kim NH, Han KH, Choi J, et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2019;366:15125. doi:10.1136/bmj.15125.
88. Hong S, Kim KS, Han K, Park CY. Fenofibrate's impact on cardiovascular risk in patients with diabetes: a nationwide propensity-score matched cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):263. doi:10.1186/s12933-024-02353-5.
89. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923-34. doi:10.1056/NEJMoa2210645.
90. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12):e673-e691. doi:10.1161/CIR.0000000000000709.
91. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):149. doi:10.1186/s12944-017-0541-3.
92. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
93. Rodriguez D, Lavie CJ, Elagizi A, Milani RV. Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2022;14(23):5146. doi:10.3390/nu14235146.
94. Irfan A, Haider SH, Nasir A, et al. Assessing the Efficacy of Omega-3 Fatty Acids + Statins vs. Statins Only on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40,991 Patients. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(2):102245. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102245.
95. Roth EM, Bays HE, Forker AD, et al. Prescription omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54(3):196-203. doi:10.1097/FJC.0b013e3181b0cf71.
96. Moon JH, Kang SB, Park JS, et al. Up-regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a possible novel mechanism of antiatherogenic activity of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor Atorvastatin and hepatic LRP1 expression. *Metabolism*. 2011;60(7):930-40. doi:10.1016/j.metabol.2010.08.013.
97. Myerson M, Ngai C, Jones J, et al. Treatment with high-dose simvastatin reduces secretion of apolipoprotein B-lipoproteins in patients with diabetic dyslipidemia. *J Lipid Res*. 2005;46(12):2735-44. doi:10.1194/jlr.M500335-JLR200.
98. Gouni-Berthold I, Schwarz J, Berthold HK. Updates in Drug Treatment of Severe Hypertriglyceridemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(10):701-9. doi:10.1007/s11883-023-01140-z.
99. Filtz A, Parihar S, Greenberg GS, et al. New approaches to triglyceride reduction: Is there any hope left? *Am J Prev Cardiol*. 2024;18:100648. doi:10.1016/j.ajpc.2024.