

Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3

Emilio Ros^a y Juan C. Laguna^b

^aUnidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bUnidad de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Por ser un componente del síndrome metabólico y de la diabetes, entidades que en la actualidad son epidémicas, la hipertrigliceridemia (HTG) asociada con valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) es la dislipidemia de presentación clínica más frecuente. Además, es la alteración lipídica característica de pacientes con enfermedad cardíaca coronaria. La HTG se debe a un aumento de la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en general por un exceso de grasa visceral, o a un defecto en el aclaramiento de VLDL por hipoactividad de la lipoproteinlipasa (LPL) de causa genética o adquirida, y con frecuencia hay un defecto doble. Además del cHDL bajo, la HTG se asocia con la formación de partículas LDL densas y pequeñas, que son muy aterogénicas. Esto justifica que la HTG sea un factor de riesgo cardiovascular independiente y deba tratarse con la misma intensidad que la hipercolesterolemia. Actualmente, se recomiendan como deseables unas cifras de triglicéridos (TG) <150 mg/dl. El tratamiento conservador de la HTG con dieta y normalización del peso es muy eficaz, pero difícil de realizar en la práctica. El tratamiento farmacológico convencional de la HTG son los fibratos, agentes que activan el factor de transcripción PPAR- α . Esto promueve la oxidación de ácidos grasos y estimula la actividad LPL, lo que reduce los TG, y aumenta la síntesis de apoproteínas de las HDL, lo que incrementa las cifras de cHDL. En promedio, los fibratos reducen los TG un 36% y aumentan el cHDL un 8%. En dosis de 2-4 g/día, los ácidos grasos n-3 (AGn-3) de origen marino son tan eficaces como los fibratos en la reducción de TG y carecen de efectos secundarios. Los AGn-3 también son ligandos de PPAR- α , pero reducen la síntesis de ácidos grasos por mecanismos independientes, lo cual justifica que su efecto de reducción de los TG sea complementario del de los fibratos. La eficacia de los AGn-3 en la reducción de TG se ha demostrado en monoterapia y en tratamiento combinado con estatinas. En la HTG grave del síndrome de quilomicronemia, los AGn-3 añaden su efecto al de los fibratos, con lo que se consiguen reducciones adicionales de los TG de hasta un 50% y se minimiza el riesgo de pancreatitis. Por tanto, los fibratos y los AGn-3 no están enfrentados, sino que son complementarios.

Palabras clave: Triglicéridos. Hipertrigliceridemia. Síndrome metabólico. Fibratos. Ácidos grasos omega-3.

Correspondencia: Dr. E. Ros.
Unidad de Lípidos. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: eros@clinic.ub.es

Treatment of Hypertriglyceridemia: Fibrates Versus Omega-3 Fatty Acids

Hypertriglyceridemia (HTG) combined with a low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level is the characteristic lipid abnormality in two prevalent conditions: the metabolic syndrome and diabetes. Moreover, it is also the commonest dyslipidemia in patients with coronary heart disease. HTG is caused by increased hepatic synthesis of very-low-density lipoprotein (VLDL), usually due to excess visceral fat, or to defective VLDL clearance secondary to genetic or acquired impairment of lipoprotein lipase activity (LPL). Frequently, there is both excess VLDL input to the circulation and reduced clearance. In addition to a low HDL cholesterol level, HTG is also associated with the formation of small dense low-density lipoprotein (LDL) particles that are particularly atherogenic. This explains why HTG is an independent cardiovascular risk factor that must be treated as intensively as hypercholesterolemia. At present, a triglyceride concentration < 150 mg/dL is regarded as desirable. Conservative treatment of HTG by lifestyle modification involving diet and weight loss is very effective but difficult to implement. Fibrates are the conventional pharmacological treatment for HTG. These agents are activators of transcription factor PPAR- α , and consequently promote fatty acid oxidation and enhance LPL. This, in turn, reduces the serum level and stimulates synthesis of HDL apolipoproteins, thereby increasing the HDL cholesterol level. On average, fibrates reduce the level by 36% and increase HDL cholesterol by 8%. Given at a dose of 2-4 g/day, marine omega-3 fatty acids are as effective as fibrates in lowering the triglyceride level. Moreover, they are devoid of side effects. In addition, omega-3 fatty acids also interact with PPAR- α , although they decrease fatty acid synthesis by alternative mechanisms. This explains why the lowering effect of omega-3 fatty acids is complementary to that of fibrates. Omega-3 fatty acids have been found to be effective in lowering the triglyceride level when given either as monotherapy or in combination with statins. In the severe HTG found with chylomicronemia syndromes, the effect of omega-3 fatty acids is additive to that of fibrates, resulting in an additional reduction in levels of up to 50% beyond that induced by fibrates alone, thereby minimizing the risk of acute pancreatitis. Consequently, fibrates and omega-3 fatty acids do not have opposing actions. Instead, they complement each other when used for the treatment of hypertriglyceridemia.

Key words: Triglycerides. Hypertriglyceridemia. Metabolic syndrome. Fibrates. Omega-3 fatty acids.

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia (HTG) aislada, en ausencia de hipercolesterolemia (fenotipo IV), es una dislipidemia muy frecuente, que prácticamente siempre se asocia con una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), un hecho conocido desde hace tiempo¹. En la población general, las cifras de triglicéridos (TG) aumentan en los varones a partir de los 20 años de edad, mientras que las mujeres muestran prácticamente las mismas cifras hasta la menopausia. En el rango de edad de 30-50 años, alrededor de 1 de cada 4 varones pero sólo 1 de cada 20 mujeres presenta cifras de TG > 200 mg/dl². Esta dependencia de los TG con respecto al sexo y la edad está claramente relacionada con el depósito de grasa abdominal, que predomina en el varón y al menos a partir de la menopausia en la mujer. Por esto, la asociación de HTG moderada con cHDL bajo, también llamada «dislipidemia aterogénica», es característica del síndrome metabólico (SM) y de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), entidades epidémicas actualmente en el mundo occidental cuyo alto riesgo cardiovascular es en gran parte atribuible a esta alteración lipídica³.

Para comprender los mecanismos de desarrollo de la HTG, su aterogenicidad y cómo actúan los fibratos y los ácidos grasos omega-3 o n-3 (AGn-3) para reducir las cifras de TG, es útil revisar brevemente el metabolismo de los TG y las consecuencias fisiopatológicas del aumento de sus concentraciones sanguíneas.

Metabolismo de los triglicéridos

El transporte de los lípidos entre los lugares de absorción, depósito, utilización y eliminación puede agruparse en dos grandes vías, la exógena y la endógena⁴⁻⁶ (fig. 1). La vía exógena transporta la grasa dietética en forma de quilomicrones desde el intestino a los tejidos periféricos y al hígado durante los períodos posprandiales. La lipoproteinlipasa (LPL), localizada en el endotelio capilar, hidroliza los TG de los quilomicrones y permite la captación de los ácidos grasos libres resultantes por las células musculares y los adipocitos. Los remanentes de los quilomicrones, que contienen el colesterol de origen intestinal, son captados por receptores hepáticos gracias a la interacción con la apo E. La vía endógena proporciona la energía necesaria a los tejidos en forma de TG durante los períodos interdigestivos y depende de la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TG (LPRTG), las (VLDL), que también son deslipidadas por la LPL y eventualmente se convierten en lipoproteínas de baja densidad (LDL), las partículas que transportan el colesterol a los tejidos. Las HDL vehiculizan el colesterol desde los tejidos al hígado para su eliminación por la bilis (transporte reverso del colesterol). Es importante destacar que, cuanto más eficiente es la lipólisis de las LPRTG, más altas son las cifras de cHDL; esto explica la relación inversa entre la trigliceridemia y el cHDL.

La tasa de síntesis hepática de VLDL por ensamblaje de TG, colesterol y apo B es muy variable y depende de la cantidad de ácidos grasos de que dispone el hígado, suma de los de síntesis propia (lipogénesis) y los procedentes del tejido adiposo (lipólisis). En la circulación, las VLDL son objeto de la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP),

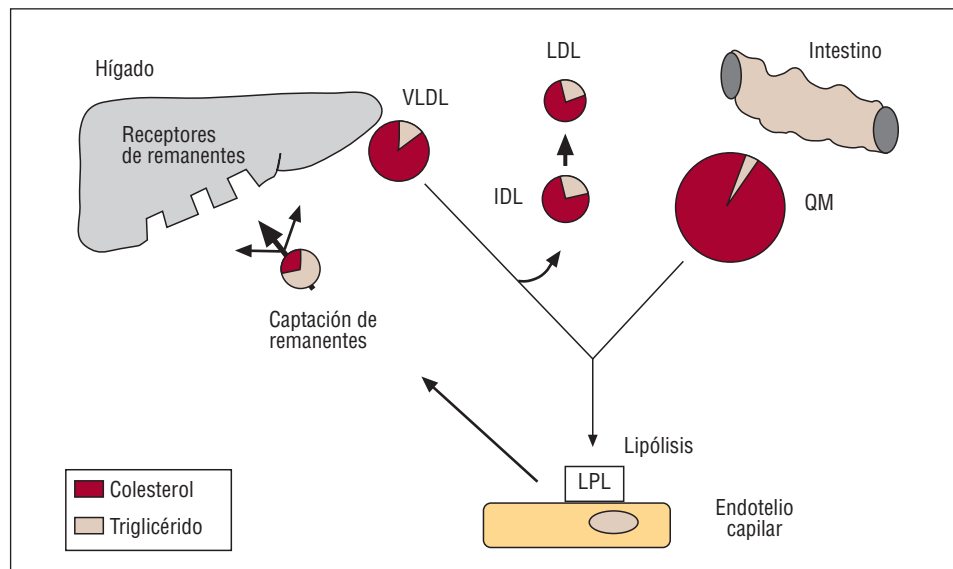


Fig. 1. Esquema del metabolismo de los triglicéridos.

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; QM: quilomicrones; LPL: lipoproteinlipasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

que permite el intercambio de TG por ésteres de colesterol con las LDL y las HDL. Este intercambio de lípidos ocurre también entre las propias VLDL, proceso que, en concertación con la LPL, permite la disminución progresiva del tamaño de estas partículas y su conversión en LDL.

Cuando el proceso de deslipidación de las LPRTG (VLDL de origen hepático, quilomicrones de origen intestinal y remanentes resultantes) es eficiente, se mantienen una trigliceridemia y un cHDL normales, además de unas LDL con una composición adecuada para su captación por los receptores celulares específicos. Sin embargo, en condiciones de aumento de la lipogénesis (por exceso de grasa saturada, azúcares simples o alcohol en la dieta, o bien tratamiento estrogénico) o de aporte excesivo de ácidos grasos al hígado por una lipólisis periférica acentuada (como en la obesidad y la DMNID), la síntesis y la secreción de VLDL aumentan, lo que puede causar HTG. Otra causa es una lipólisis deficiente por hipoactividad de la LPL, sea de causa genética (defectos de la LPL) o adquirida (diabetes descompensada, insuficiencia renal). Finalmente, la captación hepática de remanentes depende de una actividad apo E normal, asociada al genotipo habitual apo E3, pero hay variantes genéticas de la apo E (apo E2) que dificultan la unión con los receptores, mientras que otras la aceleran (apo E4). Es concebible que la coexistencia de 2 o más de estas alteraciones puede conducir a HTG grave y síndrome de quilomicronemia.

Consecuencias del catabolismo ineficiente de los triglicéridos

Como se ha descrito, la CETP es una enzima del plasma que actúa intercambiando lípidos entre las lipoproteínas ricas en colesterol y las LPRTG: sustrae colesterol de las LDL y HDL y lo transfiere a las VLDL a cambio de TG. Esto contribuye al correcto transporte de lípidos a sus lugares de destino cuando el metabolismo lipídico es normal. Sin embargo, cuando hay un retraso del aclaramiento de las LPRTG, la permanencia prolongada de estas partículas en el plasma favorece el intercambio, lo que tiene varias consecuencias adversas⁷:

1. Las LDL se enriquecen en TG, lo que las convierte en un buen sustrato para la lipasa hepática, que hidroliza los TG, formando LDL «densas y pequeñas», con un aumento relativo del contenido de apo B respecto al de colesterol; estas LDL anómalas penetran fácilmente en la pared arterial y son muy susceptibles a la oxidación, por lo que son captadas con avidez por los macrófagos y son, en definitiva, más aterogénicas que las LDL «normales».

2. Las HDL también pierden colesterol y adquieren TG, que son hidrolizados por la lipasa hepática, con

reducción de HDL₂, las partículas eficientes en el transporte reverso del colesterol, y aumento de HDL₃, partículas pequeñas y pobres en colesterol con escasa capacidad antiaterogénica.

3. Las LPRTG enriquecidas en colesterol resultantes de este aumento del intercambio lipídico también son aterogénicas, ya que no se captan bien por los receptores hepáticos y sí por los macrófagos de la pared arterial.

La suma de estas alteraciones justifica la aterogenicidad de la HTG y el concepto de que debe tratarse con la misma energía que la hipercolesterolemia para reducir el riesgo cardiovascular^{8,9}.

Formas de presentación de la hipertrigliceridemia

La HTG más frecuente en la práctica clínica es la que conforma, junto con un cHDL bajo, la dislipidemia aterogénica del SM. Se trata de una HTG que suele ser adquirida y está fuertemente relacionada con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina³. Hay también formas relativamente infrecuentes de HTG primaria de origen genético, la HTG familiar, que suele cursar con un aumento moderado o grave de TG, y el déficit familiar de LPL o apo CII, que se manifiestan siempre con HTG grave (síndromes de quilomicronemia), cuyo riesgo principal no es cardiovascular sino de pancreatitis aguda^{4,5}.

La HTG asociada con hipercolesterolemia (hiperlipemia mixta o fenotipo IIb) es también habitual en la práctica clínica y es característica de 2 entidades altamente aterogénicas, la hiperlipemia familiar combinada (HFC) y la hiperlipemia tipo III o disbetalipoproteinemia. La HFC es la dislipidemia genética más frecuente en pacientes con enfermedad coronaria prematura⁵ y su diagnóstico clínico se basa en la agregación familiar y en la presentación en el caso índice de un fenotipo lipídico cambiante (IIb, IV o IIa, pero predominando el primero), junto con un aumento de apo B que refleja el incremento de partículas aterogénicas ricas en apo B (VLDL y LDL densas)^{10,11}. La HFC con frecuencia se asocia a SM, con lo que se potencia el riesgo cardiovascular inherente a cada entidad por separado¹². La disbetalipoproteinemia es una alteración genética infrecuente que se presenta como una hiperlipemia mixta grave y se debe a un aumento de lipoproteínas con movilidad beta en la electroforesis, denominadas beta-VLDL (de ahí el nombre); se trata de LPRTG, que se acumulan por poseer la variante E2 de la apo E en forma homocigótica, que interfiere con su captación hepática¹³.

Algunas entidades clínicas (insuficiencia renal, síndrome nefrótico, alcoholismo) y el tratamiento con ciertos fármacos (estrógenos, diuréticos, bloqueadores beta, corticoides, tamoxifeno, retinoides, interferón e

TABLA 1. Cifras de triglicéridos indicativas de normalidad y de hipertrigliceridemia según el NCEP-ATP III

	Triglicéridos séricos (mg/dl)
Normales	< 150
Cifras límite	150-200
Elevados	200-500
Muy elevados	> 500
Riesgo de pancreatitis aguda	> 1.500

Modificada de NCEP-ATP III¹⁴.

inhibidores de las proteasas en el sida) se asocian con aumentos variables de TG (HTG secundarias), que es importante descartar en la evaluación diagnóstica de toda HTG⁴. En personas con TG normales, estos fármacos suelen tener un efecto irrelevante, pero pueden agravar notablemente la HTG en personas predispuestas, sobre todo cuando hay un síndrome de quilomicronemia.

Cifras deseables de triglicéridos y definición de hipertrigliceridemia

El documento del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)¹⁴ definió 4 categorías de trigliceridemia (tabla 1). En reconocimiento de las evidencias crecientes de la asociación directa entre la concentración de TG y la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria^{8,9}, estos valores de decisión de tratamiento de TG son notablemente más bajos que los apuntados en ediciones anteriores de este documento. En el NCEP-ATP III también se consideran los TG > 150 mg/dl como uno de los componentes del SM¹⁴. Dada la incidencia creciente de SM y DMNID y el riesgo cardiovascular asociado, es más que probable que en un futuro próximo las cifras umbral de «normalidad» de TG para personas con un alto riesgo cardiovascular se estipulen en cifras tan bajas como 100 mg/dl, igual que en la misma situación las cifras deseables de cLDL se han rebajado hasta los 70 mg/dl¹⁵. Esto sería lógico, puesto que cuanto más activa es la cascada lipolítica (fig. 1), más baja es la trigliceridemia y más elevado está el cHDL, con un riesgo cardiovascular menor.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Tratamiento conservador

La mayoría de los casos de HTG, tanto los detectados en la población como los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, son debidos a un estilo de vida desfavorable, con un desequilibrio entre el ingreso y el gasto energético que resulta en una acumulación exce-

siva de grasa, particularmente en el tejido adiposo visceral, que muchas veces se asocia con un SM florido. Esto es característico de varones adultos, si bien cada vez se presenta más en niños y jóvenes, pero también es muy frecuente en mujeres posmenopáusicas, y se ha denominado acertadamente «cintura hipertrigliceridémica»¹⁶. Lógicamente, la base de su tratamiento es el cambio del estilo de vida, con dieta hipolipidemiante e hipocalórica, aumento de la actividad física y recuperación del peso ideal, tal como recomienda el NCEP-ATP III¹⁴. Es muy importante limitar los azúcares simples y el alcohol. En la mujer, sea fértil o menopáusica, está contraindicado cualquier tipo de tratamiento estrogénico. Hay que hacer hincapié en la importancia de la pérdida ponderal, que puede lograr un excelente control de la dislipidemia y de las otras anomalías metabólicas del SM. Conseguir unos objetivos escalonados de pérdida progresiva del 5% del peso inicial, después del 10% y finalmente acercarse al peso ideal suele requerir una notable modificación conductual y un cambio permanente del estilo de vida, muy difícil de conseguir en la práctica. Con respecto a los lípidos, un metaanálisis de 70 estudios de pérdida de peso con dieta sola (sin incremento de la actividad física)¹⁷ revela que, por cada reducción de 1 kg de peso corporal, se observa un descenso medio de 1 mg/dl, tanto del cLDL como de triglicéridos. Una vez estabilizada la pérdida de peso, hay un aumento del cHDL de unos 0,40 mg/dl por cada kilogramo de menos con respecto al peso inicial. En nuestra experiencia, los efectos hipotrigliceridemiates de una dieta saludable de tipo mediterráneo, con limitación de grasas saturadas, azúcares simples y alcohol, pueden ser llamativos aun en ausencia de pérdida de peso, con reducciones medias del 25% de los TG en pacientes con hiperlipidemia mixta¹⁸. Si a la dieta hipolipidemiante se asocia una pérdida de peso de hasta el 10% del peso inicial, el descenso de los TG puede superar el 50%.

Tratamiento farmacológico

En caso de HTG grave, elevado riesgo cardiovascular global o fallo del tratamiento conservador, pueden usarse varios fármacos para controlar la dislipidemia y reducir el riesgo cardiovascular: fibratos, AGn-3, estatinas, niacina y tiazolidinadionas^{4,14}. A continuación revisaremos brevemente la utilidad de los 3 últimos, para después comentar con más detalle los 2 primeros.

Las estatinas tienen un moderado efecto reductor de los TG. En pacientes con TG normales, el efecto no es apreciable, mientras que en presencia de HTG la reducción de TG oscila entre el 10 y el 20% con las estatinas menos potentes o con dosis bajas y entre el 20 y el 30% con las más potentes o en dosis altas¹⁹. El mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante de las estatinas no es bien conocido. Un posible mecanismo es la

profunda reducción que inducen del colesterol intrahepático; ya que la síntesis y secreción al plasma de VLDL por los hepatocitos requiere el ensamblaje intracitosólico de triglicéridos con moléculas de apo B y de colesterol, la carencia de colesterol conduciría a una reducción de la producción de VLDL, que se ha observado incluso en individuos normolipidémicos²⁰. Aun cuando la alteración lipídica predominante en los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva previa o diabetes sea la HTG, los objetivos actuales en estos pacientes de cLDL < 100 mg/dl¹⁴, o < 70 mg/dl si el riesgo es muy alto¹⁵, hacen que muchos autores consideren las estatinas como el fármaco de primera elección, independientemente del tipo de dislipidemia y de las cifras basales de cLDL. Lo mismo se ha propuesto para el tratamiento de la dislipidemia del SM²¹.

El ácido nicotínico (niacina) es una vitamina hidrosoluble del grupo B que, en dosis farmacológicas de 1 a 5 g al día, presenta un efecto vasodilatador junto con importantes efectos sobre el perfil lipídico derivados de la inhibición del transporte de ácidos grasos libres desde los tejidos periféricos al hígado, lo cual se traduce en una disminución de la producción y secreción hepática de VLDL. Su administración tiene el triple efecto de reducir el cLDL y los TG, y aumentar el cHDL²², lo cual lo hace un fármaco muy atractivo en la dislipidemia aterogénica del SM y la diabetes. Un reciente metaanálisis de estudios clínicos indica que, en promedio, el ácido nicotínico reduce los TG un 20% y aumenta el cHDL un 16%²³. Sin embargo, en España, tanto la niacina como sus derivados sólo se encuentran en especialidades farmacéuticas que asocian distintos principios activos en dosis fijas e insuficientes, lo que impide su utilización racional.

Las tiazolidindionas, usadas en el tratamiento de la diabetes, son fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, un efecto que se asocia con un discreto descenso de los TG, un aumento del cHDL y una disminución de LDL densas y pequeñas³. Actualmente se considera la conveniencia de su administración en pacientes con SM en ausencia de diabetes.

FIBRATOS

Los fibratos poseen un notable efecto de regulación lipídica, ya que pueden reducir los TG hasta un 50% y aumentar el cHDL hasta un 20%; su efecto sobre el cLDL es variable, aunque siempre modifican el patrón de LDL circulantes hacia formas menos densas con menor aterogenicidad. El metaanálisis comentado²³ indica que, en promedio, el tratamiento con fibratos reduce los TG un 36% y aumenta el cHDL un 8%. Por ello, los fibratos están especialmente indicados en el tratamiento de la HTG aislada, la hiperlipidemia mixta y, especialmente, la dislipidemia aterogénica del SM y la diabetes²⁴.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos

En roedores, la administración de fibratos induce la proliferación de peroxisomas en los hepatocitos, por lo que también se les conoce con el nombre genérico de proliferadores peroxisómicos. El primer receptor nuclear activado por proliferadores peroxisómicos, el PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor) (NR1C1) se identificó hace 15 años²⁵. Posteriormente se han identificado los receptores PPAR- β/δ (NR1C2) y PPAR- γ (NR1C3). Los receptores PPAR son receptores nucleares que se caracterizan por actuar en forma de heterodímeros con el receptor del ácido 9-*cis*-retinoico, unirse al ADN por un elemento de respuesta a PPAR con una secuencia fija e interactuar con proteínas corepresoras y coactivadoras de la expresión génica. No todos los ligandos de PPAR reclutan por igual el mismo conjunto de proteínas coactivadoras, de modo que, aunque haya efectos comunes, cada ligando individual puede presentar efectos diferenciados del resto²⁶.

El PPAR- α se expresa mayoritariamente en el hígado y, en menor medida, en otros órganos, y está implicado en el control de la expresión de genes que codifican proteínas y enzimas clave en el metabolismo lipídico, especialmente el de los ácidos grasos. Los ligandos endógenos del PPAR- α son ácidos grasos o derivados metabólicos de éstos, mientras que los ligandos exógenos son principalmente los fibratos hipolipidémicos (clofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, etc.). La actividad transcripcional de PPAR- α en el tejido hepático es la causante de los efectos lipídicos de los fibratos^{27,28}:

1. Incrementan la expresión de genes que codifican enzimas limitantes de los procesos de oxidación de ácidos grasos, reduciendo la síntesis de TG y la producción de VLDL.
2. Aumentan la expresión de la LPL y reducen la expresión de la apo CIII, un inhibidor de la LPL, acelerando de este modo la lipólisis de la LPRTG, lo cual se asocia con la formación de LDL grandes y poco densas, escasamente aterogénicas.
3. Estimulan la expresión de apo-AI y apoAII y de transportadores de colesterol, lo que se asocia con un aumento del cHDL y del transporte reverso de colesterol.

Además, el PPAR- α se expresa en diversas estirpes celulares y su modulación por los fibratos ejerce efectos «pleiotrópicos» antiinflamatorios mediante la inhibición de la expresión de genes que codifican citocinas inflamatorias y reactantes de fase aguda²⁹.

Farmacocinética e interacciones

Los fibratos tienen una buena biodisponibilidad oral, se metabolizan en el hígado por glucurononju-

gación y se eliminan por vía renal³⁰. Es importante señalar que el gemfibrozilo compite con las estatinas por el catabolismo hepático en mayor medida que otros fibratos, lo que determina un potencial superior de interacciones farmacocinéticas³¹.

El fenómeno de proliferación peroxisómica se asocia con carcinogénesis hepática en roedores, pero no hay evidencias de un aumento de cánceres en humanos tratados con fibratos²³. Los datos disponibles indican que el hombre es resistente al fenómeno de proliferación peroxisómica³². Por otra parte, el tratamiento con fibratos se ha asociado con efectos adversos, en general leves, como molestias gastrointestinales, erupciones cutáneas, incremento variable del riesgo de litiasis biliar y aumentos reversibles de las transaminasas²³. El riesgo de miotoxicidad grave en tratamientos combinados con estatinas es mínimo, excepto en el caso del gemfibrozilo, por su interacción a través de la vía metabólica de la glucuronidación, común para ambos fármacos³¹. Los casos de miopatía más grave, asociada con rhabdomiólisis y grados variables de fallo renal, han ocurrido preferentemente en pacientes susceptibles que recibían dosis altas de estatinas junto con gemfibrozilo, pero se han observado raramente con la combinación estatina-fenofibrato³³.

Otra interacción que cabe destacar de los fibratos es el desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas de los anticoagulantes cumarínicos, que puede potenciar su efecto anticoagulante. Este efecto puede agravarse por el hecho de que los fibratos reducen el fibrinógeno plasmático³⁴.

Reducción del riesgo cardiovascular con fibratos

Puesto que los fibratos se utilizan ampliamente en la práctica clínica como fármacos hipotrigliceridémicos con el objetivo final de reducir el riesgo cardiovascular, es importante saber si su utilización terapéutica reduce la incidencia de accidentes isquémicos. Se

han efectuado diversos estudios clínicos a largo plazo en los que se han comparado dosis fijas de varios fármacos de esta clase (clofibrato, gemfibrozilo, bezafibrato y fenofibrato) con placebo en pacientes con alto riesgo cardiovascular, casi siempre en prevención secundaria, con variables finales de episodios clínicos de enfermedad cardíaca coronaria o progresión de lesiones angiográficas. El metaanálisis ya citado sobre los efectos lipídicos de los fibratos²³ también analiza su eficacia en prevención cardiovascular, con la conclusión de que su administración consigue una reducción del 25% del riesgo relativo de enfermedad cardíaca coronaria (tabla 2). En esta y otras revisiones del tema³⁵ se hace hincapié en que el beneficio del tratamiento parece ser mayor en los subgrupos de pacientes con SM o DMNID. Sin embargo, en la mayoría de los estudios estas evidencias se obtuvieron a partir de análisis *post hoc*, lo que permitía dudar de su fiabilidad.

El recientemente publicado estudio FIELD pretendía aclarar definitivamente este tema al evaluar el efecto preventivo cardiovascular del fenofibrato en casi 10.000 pacientes con DMNID y una edad media de 61 años³⁶. Sin embargo, los resultados del FIELD han sido decepcionantes, incluso con respecto a la eficacia en el control lipídico, y no apoyan la noción de un efecto protector significativo del fenofibrato en la diabetes. Cabe destacar que el análisis de subgrupos reveló que la edad era un factor predictivo del beneficio clínico, que sólo se observó en los pacientes con edad < 65 años al inicio del estudio. Estudios recientes de nuestro laboratorio en un modelo experimental de envejecimiento en ratas indican que la edad avanzada reduce la expresión y la actividad hepática del receptor PPAR- α , con lo que aparece resistencia al efecto de los fibratos³⁷. Aunque por ahora estos resultados no son extrapolables a humanos, son una posible explicación de la escasa eficacia clínica del fenofibrato en la cohorte de edad avanzada del FIELD.

TABLA 2. Reducción del riesgo de episodios coronarios mayores en los estudios clínicos con fibratos

Estudio, año	N.º eventos		Reducción del RR, % (IC del 95%)	Reducción del RA por 1.000 (IC del 95%)
	Control	Fibrato		
CDP, 1975	839	309	9 (-3 a 20)	20 (10 a 50)
HHS, 1987	84	56	30 (5 a 48)	10 (0 a 30)
BECAIT, 1997	11	3	25 (16 a 92)	210 (50 a 370)
LOCAT, 1997	7	7	-1 (-181 a 64)	0 (-40 a 40)
BIP, 2000	232	211	9 (-8 a 24)	10 (-10 a 40)
VA-HIT, 2001	275	219	20 (6 a 32)	40 (10 a 70)
LEADER, 2002	111	49	56 (39 a 68)	80 (50 a 110)
DAIS, 2003	50	38	21 (-16 a 45)	50 (-30 a 130)
Total	1609	892	25 (10 a 38)	30 (10 a 50)

IC: intervalo de confianza; MRA: riesgo absoluto; RR: riesgo relativo.

Adaptada de Robins²⁴ (consultar para las referencias originales de los estudios cuyas siglas aparecen en la primera columna).

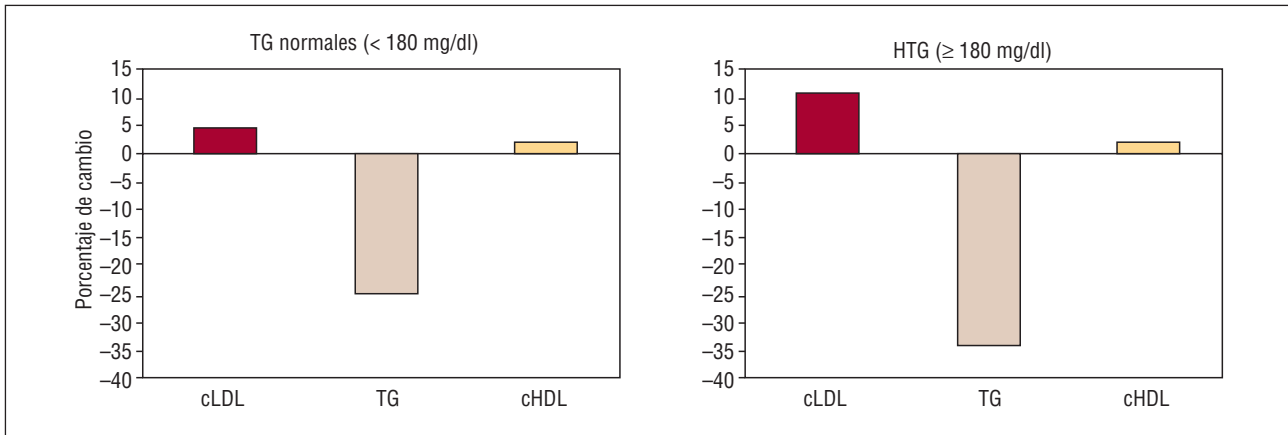


Fig. 2. Resumen de los resultados de un metaanálisis de 65 estudios aleatorizados de los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre el perfil lipídico (adaptada de Harris⁴⁰).
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HTG: hipertrigliceridemia; TG: triglicéridos.

ÁCIDOS GRASOS N-3

En la década de los setenta, investigadores daneses describieron que los esquimales de Groenlandia tenían unas tasas muy bajas de morbimortalidad cardiovascular y un perfil lipídico peculiar, con cifras notablemente más bajas de TG y un cHDL más alto que daneses emparejados por sexo y edad, a pesar de que la dieta esquimal era mucho más alta en grasa que la danesa³⁸. Sin embargo, la dieta esquimal también era peculiar, porque la mayor parte de esta grasa procedía del consumo de pescado y mamíferos marinos, fuentes importantes de AGn-3, con lo que se estableció por primera vez el nexo entre estos ácidos grasos muy poliinsaturados y la reducción de TG, aparte de la protección cardiovascular. Desde entonces se han realizado numerosos estudios que han confirmado que la ingesta de AGn-3 con pescado azul, aceite de pescado o cápsulas de aceite concentrado de pescado, tiene la capacidad de reducir los TG, y éste es uno de sus efectos biológicos más estudiados y mejor conocidos^{39,40}.

En una detallada revisión de 65 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo en humanos, Harris⁴⁰ concluyó que la ingesta de un promedio de 3-4 g de AGn-3 de origen marino reducía las cifras de TG un promedio de 25-35%, lo cual se asociaba con aumentos del cLDL de un 5 a 10% y del cHDL de un 1-3%. La dosis mínima que inducía una reducción significativa de TG era de 1,5 g/día, había una relación dosis-respuesta y el efecto hipotrigliceridemiante era mayor en los individuos con HTG que en los normolipidémicos (fig. 2). El efecto reductor de los TG de los AGn-3 se ha confirmado en todos los estudios hasta el momento⁴¹. La hiperlipidemia posprandial, un importante factor aterogénico al prolongar el tiempo de residencia de la LPRTG en la circulación y favorecer el intercambio lipídico perjudicial para las HDL y las

LDL, es especialmente sensible al consumo de AGn-3, con reducciones importantes incluso con dosis tan bajas como 1 g/día⁴². La respuesta lipídica a los AGn-3 es similar en pacientes diabéticos que en individuos no diabéticos⁴³, lo cual es importante porque señala la dislipidemia diabética como una importante diana terapéutica de los AGn-3. La mayoría de los estudios se han efectuado con aceite de pescado, cuyos componentes principales son los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA). En cualquier caso, la administración por separado de EPA o DHA purificados tiene un efecto hipotrigliceridemiante similar^{44,45}.

Mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante de los ácidos grasos omega-3

Al revisar el metabolismo de los TG en la figura 1, está claro que la reducción inducida por los AGn-3 puede ser debida a una reducción de la síntesis endógena de TG (VLDL), a un catabolismo acelerado a través de la LPL, o a una combinación de ambos efectos. En estudios cinéticos con VLDL radiomarcados se ha demostrado que los AGn-3 reducen la síntesis de VLDL⁴⁶. Ya que las VLDL y los quilomicrones compiten por el mismo mecanismo de deslipidación dependiente de la actividad LPL, es obvio que la disminución de VLDL promoverá el catabolismo de quilomicrones, reduciendo así la respuesta lipídica posprandial⁴⁵. Ya se demostró hace unas 2 décadas que la presencia de AGn-3 en una comida de prueba aceleraba el aclaramiento de las LPRTG de la circulación⁴⁷. Además, estudios en humanos han demostrado que los AGn-3 incrementan la actividad de la LPL⁴⁵ y promueven la expresión del ARN mensajero de la LPL en tejido adiposo⁴⁸. En definitiva, el mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante de los AGn-3 radica en una menor entrada a la circulación y un mayor aclaramiento de VLDL.

¿Cuál es el mecanismo molecular de estos efectos? Como los fibratos, los ácidos grasos poliinsaturados controlan la expresión génica actuando como ligandos de diversos tipos de receptores nucleares⁴⁹, entre ellos los PPAR. El efecto inhibitorio de la síntesis de TG y secreción de VLDL de las dosis supra-fisiológicas de AGn-3 es atribuible a 2 mecanismos distintos: inhibición de la síntesis de ácidos grasos, que no depende de la activación del PPAR- α ⁵⁰, y estimulación de su oxidación en los hepatocitos, que sí es mediado por PPAR- α ⁵¹. Por esto, el efecto hipotrigliceridemiante de los AGn-3 se manifiesta también en ratones PPAR- α -/-⁵². Por otra parte, la aceleración del aclaramiento de TG por estimulación de la actividad LPL sí sería mediada por PPAR- α , como en el caso de los fibratos⁴⁹. Por tanto, la reducción de TG por los AGn-3 se produce por un mecanismo molecular compartido en parte con el de los fibratos, pero que no es exactamente el mismo, de lo cual se deduce que la asociación de ambos principios activos es compatible y tiene un efecto complementario en la reducción de TG.

La activación de PPAR- α por derivados oxidados de los AGn-3 también activa su capacidad de transrepresión. De esta forma se inhibe la actividad de factores de transcripción proinflamatorios, como NF- κ B⁵³. Por tanto, la activación de PPAR- α estaría implicada en las propiedades antiinflamatorias de los AGn-3.

Seguridad de los AGn-3

Para conseguir un efecto cardioprotector en prevención secundaria, basta con dosis de 1 g/día de AGn-3, que pueden obtenerse de la dieta o de suplementos y son inocuas. En cambio, para un tratamiento eficaz de la HTG se necesitan dosis de 2-4 g/día, que sólo pueden obtenerse a partir de suplementos. La American Heart Association⁵⁴ recomienda que estas dosis supra-fisiológicas se tomen bajo supervisión médica por su potencial antitrombótico que podría conducir a problemas de sangrado en individuos susceptibles. Sin embargo, hay pocos datos de que esto ocurra, incluso en pacientes que reciben tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes⁵⁵.

El pescado graso y los aceites derivados pueden estar contaminados con mercurio y otros compuestos tóxicos, pero esto no ocurre con concentrados de alta calidad que han sido previamente purificados. Éstos han de mostrar siempre la información de las cantidades de EPA y DHA que contiene cada unidad de presentación (en general, cápsulas) y, además, deben tener antioxidantes añadidos, habitualmente vitamina E. Esto último es importante, dada la susceptibilidad a la peroxidación de los ácidos grasos muy poliinsaturados como los AGn-3. De todos modos, no hay evidencias de que el consumo de dosis altas de AGn-3 aumente los marcadores de estrés oxidativo en humanos⁵⁵.

Un presunto efecto adverso de las dosis altas de AGn-3 que ha suscitado bastante polémica es el aumento del 5-10% del cLDL, que suele asociarse con el descenso de TG (fig. 2). Sin embargo, ya se ha comentado que hay una relación inversa entre la concentración sérica de TG y el tamaño de las LDL, de modo que cuando se reduce la trigliceridemia se generan LDL grandes y ricas en colesterol, que son menos aterogénicas que las LDL densas y pequeñas asociadas a la HTG⁷. Por tanto, el aumento de cLDL asociado a la remisión de una HTG indica que las VLDL se transforman más eficientemente en LDL de composición normal. Se trata de un fenómeno que se ha comprobado en estudios clínicos con AGn-3⁵⁶ y que se observa también cuando los TG se reducen con dieta o con fibratos, por lo que en absoluto debe ser un motivo de preocupación.

En algunos estudios clínicos con AGn-3 en pacientes diabéticos se observaron aumentos de la glucemia, un efecto adverso potencial que también fue muy discutido. En todo caso, un metaanálisis de 26 estudios clínicos que utilizaron AGn-3 en pacientes diabéticos concluyó que su administración en dosis medias de 3 g/día aumentaba discretamente la glucemia, pero no tenía ningún efecto sobre las concentraciones de hemoglobina glicada, lo que indica que las dosis altas de AGn-3 no empeoran el control metabólico de la diabetes⁵⁷. Este metaanálisis confirmó que los efectos beneficiosos de los AGn-3 sobre los TG eran similares en los paciente diabéticos y no diabéticos.

Finalmente, los efectos inmunomoduladores de los AGn-3 indicaban que podían tener efectos pro o anticarcinogénicos, pero una reciente revisión sistemática de la bibliografía concluye que su consumo a largo plazo no se asocia con ningún riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, pero tampoco con su prevención⁵⁸.

¿Fibratos frente o asociados a AGn-3 en el tratamiento de la HTG?

Como se ha comentado, hay una indicación terapéutica de los AGn-3 en la HTG, en dosis efectivas de entre 2 y 4 g al día. Si bien el tratamiento de elección de la HTG son los fibratos, si éstos se sustituyen por AGn-3 puede esperarse una eficacia similar en la regulación lipídica, como lo demuestra un reciente estudio clínico que comparó gemfibrozilo (1.200 mg/día) con AGn-3 (4 g/día) en pacientes con HTG primaria grave⁵⁹. Una indicación clara de los AGn-3 es el síndrome de quilomicronemia, con TG > 1000 mg/dl y alto riesgo de pancreatitis aguda, con frecuencia difícil de controlar y resistente a los fibratos. Varios estudios han demostrado que los AGn-3 en dosis de alrededor de 4 g/día inducen reducciones medias de TG cercanas al 50% en estos pacientes, con lo que se minimiza el riesgo de pancreatitis⁶⁰⁻⁶². La experiencia de los auto-

res en pacientes con HTG grave o síndrome de quilomicronemia tratados pero no controlados con fibratos es que estas dosis de AGn-3 son muy eficaces y causan una reducción adicional de los TG de un 50% sin ningún efecto secundario, lo que confirma lo antes señalado respecto a los distintos mecanismos de acción de estos 2 principios activos. Por tanto, está claro que los fibratos y los AGn-3 no están enfrentados, sino que son complementarios.

Dado el incremento del SM, hay una demanda clara de tratamientos efectivos para la dislipidemia asociada, sea HTG aislada o hiperlipidemia combinada. Por su alto riesgo, muchos de estos pacientes requieren tratamiento con estatinas para alcanzar las cifras diana de cLDL, pero ya se ha comentado que su efecto sobre los TG es limitado, por lo que con frecuencia debe asociarse un fármaco hipotriglicéridemiante. La elección de los fibratos aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas, mientras que los AGn-3 están prácticamente desprovistos de interacciones y efectos adversos. La eficacia del tratamiento combinado con estatinas y AGn-3 se ha examinado en varios estudios, que han demostrado con claridad tanto sus efectos aditivos como su inocuidad⁶³⁻⁶⁵.

En conclusión, los AGn-3 son una alternativa altamente eficaz e inocua a los fibratos para la reducción de los TG, en monoterapia en la HTG aislada o en combinación con estatinas en la hiperlipidemia combinada. Además, los fibratos y los AGn-3 tienen efectos complementarios, por lo que su asociación terapéutica proporciona una herramienta muy útil en el tratamiento de la HTG grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Schaefer EJ, Levy RI, Anderson DW, Danner RN, Brewer HB Jr, Blackwelder WC. Plasma triglycerides in the regulation of HDL. *Lancet*. 1978;2:391-3.
- Jaros W, Assmann G, Bergmann S, DRECAN Team. Comparison of risk factors for coronary heart disease in Dresden and Munster. *Eur J Epidemiol*. 1994;10:307-15.
- Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Am J Med*. 2003;115:S24-8.
- Carmena R, Ordovás JM. Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento. Barcelona: Doyma; 1999.
- Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J Inher Metab Dis*. 2003;26:267-87.
- Havel RJ, Kane JP. Structure and metabolism of plasma lipoproteins. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1841-51.
- Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol*. 2000;86 Suppl:L5-10.
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;81:B7-12.
- Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergency of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl:M8-14.
- Ribalta J, Castro-Cabezas M, Plana N, Masana L. Visión actualizada de la hiperlipemia familiar combinada aplicada a la mejora de su diagnóstico. *Clin Invest Arterioscler*. 2005;17:35-47.
- Veerkamp MJ, De Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation*. 2004;109:2980-5.
- Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2601-7.
- Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res*. 1999;40:1933-49.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. NCEP Report. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-84.
- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:320-8.
- Zambón D, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Bertomeu A, Campero I. Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:141-48.
- Stein E, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 1998;81 Suppl 4A:B66-9.
- Watts GF. Inhibition of cholesterologenesis decreases hepatic secretion of apo B-100 in normolipidemic subjects. *Am J Physiol*. 1997;273:E462-70.
- Xydakis AM, Ballantyne CM. Management of metabolic syndrome: statins. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:509-23.
- McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med*. 2004;164:697-7.
- Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:185-97.
- Robins SJ. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: should statins or fibrates be first line of therapy? *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:575-83.
- Isseman I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990;347:645-50.
- Vázquez M, Laguna JC. Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. *Endocrinol Nutr*. 2000;47:301-10.
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
- Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:28-40.
- Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Pleiotropic effects of fibrates. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:396-401.
- Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (Fibrates). *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:156-62.
- Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl K:44-9.

32. Roglans N, Bellido A, Rodríguez C, Cabrero A, Novell F, Zambón D, et al. Fibrate treatment does not modify the expression of acyl coenzyme A oxidase in human liver. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:692-701.
33. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol.* 2005;95:120-2.
34. Maison P, Mennen L, Sapinho D, Balkau B, Sigalas J, Chesnier MC et al, DESIR Study Group. A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration. *Atherosclerosis.* 2002;160:155-60.
35. Steiner G. Fibrates and coronary risk reduction. *Atherosclerosis.* 2005;182:199-207.
36. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
37. Sanguino E, Ramón M, Michalik L, Wahli W, Alegret M, Sánchez RM, et al. Lack of hypotriglyceridemic effect of gemfibrozil and age-related changes in rat liver PPAR α . *Biochem Pharmacol* 2004;67:157-66.
38. Dyerberg J, Jorgensen KA. Marine oils and thrombogenesis. *Progr Lipid Res.* 1982;21:255-69.
39. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res.* 1989;30:785-807.
40. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65 Suppl:S1645-54.
41. Hooper L, Thompson R, Harrison R, Summerbell C, Moore H, Worthington H, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD003177.
42. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 Suppl:S232-7.
43. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care.* 2000;23:1407-15.
44. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, Nordoy A. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:649-59.
45. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res.* 2003;44:455-63.
46. Harris WS, Connor WE, Illingworth RD, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res.* 1990;31:1549-58.
47. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. *J Clin Invest.* 1988;82:1884-93.
48. Khan S, Minihane AM, Talmud PJ, Wright JW, Murphy MC, Williams CM, et al. Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res.* 2002;43:979-85.
49. Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B, Demeure O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr.* 2005;135:2503-6.
50. Ren B, Thelen AP, Peters JM, González FJ, Jump DB. Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem.* 1997;272:26827-32.
51. Power GW, Newsholme EA. Dietary fatty acids influence the activity and metabolic control of mitochondrial carnitine palmitoyl-transferase I in rat heart and skeletal muscle. *J Nutr.* 1997;127:2142-50.
52. Dallongeville J, Baugé E, Tailleux A, Peters JM, González FJ, Fruchart JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α is not rate-limiting for the lipoprotein-lowering action of fish oil. *J Biol Chem.* 2001;276:4634-9.
53. Mishra A, Chaudhary A, Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF κ B activation via a PPAR γ -dependent pathway. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1621-7.
54. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:2747-57.
55. Schmidt EB, Arnesen H, De Caterina R, Rasmussen LH, Kristensen SD. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. *Thromb Res.* 2005;115:163-70.
56. Griffin BA. The effect of n-3 fatty acids on low density lipoprotein subfractions. *Lipids.* 2001;36 Suppl:S91-7.
57. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 1998;21:494-500.
58. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk. A systematic review. *JAMA.* 2006;295:403-15.
59. Stalenhoef AFH, De Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJH, Demacker PNM, Kastelein JJP. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 2000;153:129-38.
60. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Schwandt P. Treatment of primary chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by ω -3 fatty acids. *Metabolism.* 1992;10:1100-5.
61. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-91.
62. Rouis M, Dugi KA, Previato L, Patterson AP, Brunzell JD, Brewer HB, et al. Therapeutic response to medium-chain triglycerides and ω -3 fatty acids in a patient with the familial chylomicronemia syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17: 1400-6.
63. Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11:7-16.
64. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart.* 2001;85:544-8.
65. Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PH, Beilin LJ, Redgrave TG. Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:429-36.