



## Triglyceride and Cardiovascular Disease

Myung-A Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Boramae Medical Center, Seoul, Korea

### 중성지방과 심혈관질환

김명아

서울대학교 의과대학 보라매병원 순환기내과

Hypercholesterolemia is a well-known risk factor for cardiovascular disease. However, cardiovascular risk still remains even after achieving target goals for total and low density lipoprotein (LDL) cholesterol. There is a controversy whether triglyceride (TG) is directly related with atherosclerosis and/or cardiovascular disease. Some studies demonstrate that hypertriglyceridemia is associated with cardiovascular disease, especially in patients with insulin resistance or metabolic syndrome. Triglyceride level below 100 mg/dL is considered as metabolically healthy state. Nonfasting TG level can be used to detect incident cardiovascular disease. Fasting lipid panel should be checked if nonfasting TG level is equal or greater than 200 mg/dL. Target goals of TG are <200 mg/dL in nonfasting state, and <150 mg/dL (normal) or <100 mg/dL (optimal) in fasting state. Overall treatment of hypertriglyceridemia is intensive life style modification including reducing body weight, decreasing carbohydrate intake, increasing n-3 fatty acid intake, reducing alcohol intake, and increasing aerobic exercise. Pharmacological therapy focuses on reducing LDL-cholesterol with statin. Drug therapy for reducing TG seems to have less evidence of reducing cardiovascular events. If TG level is equal or higher than 500 mg/dL, TG lowering therapy is recommended in addition to life style modification to prevent pancreatitis.

**Key Words:** Triglyceride, Atherosclerosis, Cardiovascular disease

### 서론

고콜레스테롤혈증, 특히 low density lipoprotein (LDL)-콜레스테롤이 높은 경우 심혈관질환의 위험이 증가한다는 것은 매우 잘 알려진 사실이다. 그러나 스타틴 치료로 콜레스테롤을 충분히 낮추어도 심혈관질환 위험은 여전히 존재한다. 이는 대사증후군 및 이와 관련된 고중성지방혈증이 관련된 것으로 알려져 있다. 고중성지방혈증이 죽상경화나 심혈관질환과 관련이 있다는 것에

대하여 아직 논란이 있으나 현재는 인슐린저항증이나 당뇨병과 동반된 경우는 위험이 증가한다. 이에 심혈관질환의 위험인자로서 중성지방의 역할과 치료에 대하여 살펴보고자 한다.

### 본론

#### 1. 고중성지방혈증의 정의

일반적으로 150 mg/dL 미만을 정상으로 정의한다. 혈중 수치

**Received:** April 22, 2013  
**Revised:** April 25, 2013  
**Accepted:** May 2, 2013

**Corresponding Author:** Myung-A Kim, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Boramae Medical Center, 20, Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea  
 Tel: +82-2-870-2213, Fax: +82-2-870-3866, E-mail: kma@brm.co.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

가 150-199 mg/dL인 경우는 경계성 고중성지방혈증으로, 200-499 mg/dL이면 고중성지방혈증, 500 mg/dL 이상이면 매우 높은 고중성지방혈증으로 분류한다.<sup>1,2</sup>

## 2. 중성지방과 죽상경화

중성지방이 죽상경화와 관련이 있는가에 대하여는 아직도 논란이 있다. 그러나 초저밀도 지단백(very low density lipoprotein, VLDL), VLDL remnants, chylomicron 등 중성지방이 풍부한 지단백(TG-rich lipoprotein, TRL)들은 LDL과는 별개로 죽상경화를 촉진하는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 고중성지방혈증은 VLDL 생성 증가, 대사 지연과 관련이 있어 죽상경화의 위험을 증가시킨다.

중성지방은 혈관에 작용하여 내피세포와 혈관평활근세포의 손상을 일으킨다. 또 포만세포(foam cell)를 형성하고 산화스트레스를 증가시키며 혈관치유과정에 장애를 일으킨다.<sup>4,5</sup> 여러 연구에 의하면 중성지방을 많이 함유한 지단백일수록 산화 과정을 쉽게 일으키며 혈관내피세포의 기능저하를 더 잘 일으키는 것으로 보고되었다.<sup>6,7</sup>

TRL은 관동맥의 죽상경화와 관련 있으며<sup>8</sup> 동물실험 연구에 의하면 TRL이 혈관내피세포와 대식세포에서 분비되는 여러 가지 염증유발 인자들에 의한 단핵구의 동원(recruitment)과 부착(attachment)을 증가시키므로 여러 동맥경화 유발 반응을 증가시킨다. 이에 관련된 염증 유발 인자에는 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), inter-cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) 등이 있다.<sup>9</sup>

TRL은 단핵구나 대식세포의 스테롤 방출을 차단함으로써 high density lipoprotein (HDL)의 죽상경화 보호효과와 항염증효과를 억제하여 죽상경화 형성을 촉진한다.<sup>10,11</sup>

## 3. 중성지방과 심혈관질환의 위험도

고중성지방혈증과 심혈관질환 위험도에 대하여는 아직도 논란이 있다. 이는 콜레스테롤과 같은 비교적 안정적인 다른 인자들에 비해 동일인에서도 변화가 매우 심하여 분명한 연관성을 증명하기 어렵기 때문이다.<sup>12,13</sup> 관동맥질환이 있는 환자에서 고중성지방혈증의 빈도는 80-88%로, 관동맥질환이 없는 age-matched 대조군이 40-48%인 것에 비해 매우 높은 수치이다.<sup>14,15</sup> Carrey 등의 보고에 의하면 중성지방이 23 mg/dL 증가할 때마다 관동맥질환

이 20% 증가하고, HDL이 7.5 mg/dL 감소할 때마다 관동맥질환이 40% 증가한다.<sup>16</sup> 또 4000명 이상을 대상으로 한 Helsinki Heart study 보고에 의하면 고중성지방혈증을 관동맥질환의 예후 판정인자로 HDL, LDL과 같이 사용하면 더욱 의미가 커진다. 관동맥질환의 이차예방에 대한 연구에서<sup>16-18</sup> 고강도 스타틴 치료로 LDL이 낮은 환자에서 중성지방이 150 mg/dL 미만일 경우 관동맥질환 위험도가 낮았다. PROBE IT-TIMI 22 연구에 의하면 중성지방이 150 mg/dL를 넘을 경우 관동맥질환 재발 위험과 관련된 독립적 인자이며 이는 LDL을 보정하고도 의미가 있었다.<sup>19</sup> 그러나 이와 반대되는 연구결과도 있다. IDEAL과 TNT 연구에 의하면 나이, 성별을 보정하고도 중성지방이 높았던 상위 20% 군은 심혈관사고 발생 위험도가 63% 높았으나, 이는 당뇨, 체질량지수, 혈당, 고혈압 흡연 등의 변수를 추가하면 그 의미가 없어진다.<sup>19</sup> 결국 중성지방은 LDL이 낮은 환자에서 HDL과 같이 사용하였을 때 관동맥질환의 추가 위험인자로 의미가 커진다.

## 4. 공복 중성지방과 식후 중성지방

현재는 공복 중성지방을 검사한다. 그러나 중성지방은 식후 갑자기 오르기 때문에 공복 수치가 위험도 예측에 좋은 지표라고 하기 어렵다. 그래서 식후 수치가 공복 수치보다 심장사건을 예측하는데 우수하다는 의견이 대두 되었다. Copenhagen 연구에서는 식후 콜레스테롤과 식후 중성지방 수치가 심근경색 발생과 관련이 있다고 보고하였다.<sup>20</sup> 이 연구에서는 특히 식후 중성지방은 여성에서, 식후 콜레스테롤은 남성에서 더 우수한 지표로 분석되었다. 다른 한편으로는 여러 변수를 보정한 결과 공복 중성지방이나 식후 중성지방 모두 심혈관사망이나 입원과 관련이 없다는 보고도 있어<sup>21</sup> 아직도 논란이 있다. 그러나 이미 심혈관질환이 있거나 내당능장애가 있는 경우는 공복 중성지방, 식후 중성지방 모두 심혈관사건을 예측할 수 있는 지표로 받아들여지며,<sup>1</sup> 식후 중성지방은 심혈관질환을 발견하는데 공복 중성지방보다 우수한 것으로 생각된다.<sup>22,23</sup> 2011년 American Heart Association (AHA)에서는 우선 식후 중성지방을 검사하여 200 mg/dL를 넘을 경우 공복 중성지방 등 추가적 검사를 하도록 하며, 공복 중성지방이 100 mg/dL 미만일 경우 대사질환이 없는 건강한 상태로 인정한다.

## 5. 고중성지방혈증과 성별차이

남녀의 생리적 차이로 혈중 중성지방의 농도에 차이가 있다.

Table 1. Effects of lifestyle modification on triglyceride level reduction

Life style modification	TG reduction (%)
Weight loss (5-10% total body weight)	20
Diet	10-15
Aerobic exercise (dependent on baseline TG level)	
- TG >150 mg/dL	15-20
- coupled with weight loss	20-30

TG: triglyceride

신생아 때는 여아에서 수치가 높다.<sup>25</sup> 그러나 이 차이는 소년기에 없어지고, 사춘기에 이르면 여자는 중성지방 수치가 감소하는 반면 남자는 증가한다.<sup>25</sup> 어른이 되면 여성이 남성보다 낮은 수치를 유지하나 노년기에 들어서면 여성이 더 높다.<sup>26</sup> 여러 대규모 연구에서 고중성지방혈증은 여성에서 심혈관사건 및 사망과 관련 있음이 밝혀졌다.<sup>27-29</sup> 이 중 한 연구에 의하면 여성에서 중성지방이 높은 상위 25%는 하위 25%군에 비하여 심혈관사망이 2.5배 증가한다. 이는 기존 심혈관질환, 당뇨, 비만, 음주 등 모든 변수를 보정하고 얻은 결과이다. 여기에 HDL-콜레스테롤까지 낮다면 위험도는 3.8배로 증가한다.<sup>29</sup>

### 6. 중성지방과 호르몬 효과

여성의 생리 주기 및 임신에 따른 호르몬 수치의 변화에 따라 지단백과 중성지방이 변한다. 생리주기에 따른 변화는 차이가 적어 보정하지 않는다.<sup>30</sup>

다낭성난소증이 있는 여성은 체질량지수를 보정한 후에도 정상 여성에 비해 중성지방 수치가 높다.<sup>31</sup>

경구용 피임약의 효과는 에스트로겐이나 프로게스테론 함량에 따라 효과가 다르다.<sup>32,33</sup> 경구용 피임약을 쓰는 여성은 쓰지 않는 여성에 비해 중성지방이 20-30% 상승한다. 이는 피임약을 사용하는 여성이 공복혈당이 더 낮고, 당뇨발생 위험이 더 낮음에도 생기는 차이이다.<sup>34</sup> 에스트로겐을 복용하면 중성지방이 증가한다. 프로게스테론은 용량이나 타입에 따라 에스트로겐이 중성지방을 상승시키는 효과를 억제한다.<sup>35,36</sup> 이 모두 경구용 피임약으로 인한 변화이며, 경피용 에스트로겐은 중성지방을 높이지 않는다.<sup>36,37</sup> 선택적 에스트로겐 수용체 변형인자는 환자가 고중성지방 혈증이 없다면 혈중지질에 미치는 영향이 경구용 복용제보다 덜하다.<sup>38</sup> 그러나 Tamoxifen은 드물게 중성지방을 심하게 증가시켜

Table 2. Effect of lipid-lowering therapies on triglyceride reduction

Drug	TG reduction (%)*
Fibrate	30-50
Niacin	
- immediate-release	20-50
- extended-release	10-30
Omega-3	
- 1g/d	5-10
- high dose (3-4 g/d)	25-30
Statin	
- low intensity	10-15
- high intensity	15-30
Ezetimibe	5-10

TG: triglyceride

\*% TG reduction after drug therapies.<sup>2,4</sup>

급성췌장염을 유발하기도 한다.<sup>39</sup>

임신 시에는 정상적으로 지방분해 활동이 증가하며, 임신말기에는 중성지방 수치가 2배 이상 증가한다.<sup>40</sup> 인슐린저항성과 고에스트로겐혈증으로 인해 임신 말기에 고중성지방혈증이 생긴다.

### 7. 고중성지방혈증의 치료

2011년 발표된 AHA 안에 의하면 공복 중성지방은 100 mg/dL 미만(정상) 또는 150 mg/dL 미만(적정한 수준), 비공복 중성지방이 200 mg/dL 미만이 되도록 권한다.<sup>2</sup>

#### 1) 생활습관개선

중성지방 수치는 과체중과 체지방, 특히 내장지방에 크게 영향을 받기 때문에<sup>41</sup> 체중조절에 초점을 맞춘다. 체중을 5-10% 감소하면 혈중 중성지방이 약 20% 감소한다. 탄수화물 섭취를 낮추면 중성지방을 낮출 수 있다. 식사 중 탄수화물 섭취를 불포화지방산으로 바꾸는 것이 중성지방 수치를 낮추는 데 가장 효과적이다.

일반적으로 하루 30 mL의 알콜 섭취는 혈중 중성지방에 큰 영향이 없다고 알려져 있다. 그러나 Rimm 등은 하루 30 mL의 알코올 섭취도 비음주자에 비해 중성지방이 5-10% 증가한다고 보고하였다.<sup>42</sup> 과량의 알콜 섭취는 중성지방 수치를 증가시키므로<sup>43,44</sup> 고중성지방혈증 환자는 금주해야 한다.

유산소 운동은 일반적으로 중성지방을 감소시킨다. 그러나 이는 기저 중성지방 수치와 관련이 있어 수치가 >150 mg/dL을 넘을 경우는 15-20% 감소시키거나, 100 mg/dL 미만일 경우에는

별 효과가 없다.<sup>45</sup> 현재는 중등도 이상의 운동과 식사조절 및 체중조절을 병행할 것을 권한다.

## 2) 약물치료

### (1) 스타틴(Statin)

스타틴은 LDL-콜레스테롤과 apolipoprotein (apo) B를 낮추는 데 탁월한 효과가 있다. 그러나 중성지방을 낮추는 데는 효과가 다소 떨어진다. 스타틴은 HDL-apoB의 생산을 감소시키나, VLDL-apoB의 간 생산(hepatic output)을 감소시키지는 못한다. 또 스타틴 치료로 LDL-콜레스테롤을 낮춘다 해도 심혈관위험도는 여전히 남아있는데, 이는 스타틴으로 완전히 교정되지 않는 TRL과 HDL-콜레스테롤 이상 때문으로 생각된다.<sup>18,19</sup> 이러한 이상 소견은 고용량 스타틴으로 추가적인 개선이 가능하나 치료 효과는 부분적이며, 근골격계 부작용 등의 위험이 증가한다. 이 경우 Ezetimibe, fibrate, niacin, 오메가-3 지방산(n-3 fatty acid)을 추가하여 사용할 수 있다.

### (2) Ezetimibe

Ezetimibe은 LDL-콜레스테롤을 약 10-20% 낮춘다. 그러나 중성지방이나 HDL-콜레스테롤에 대한 효과는 미미하다. 이 약은 간수용체를 상향조절(upregulation)하여 LDL과 LDL-apoB의 분해를 증가시킨다. 또 장에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 간내 콜레스테롤 함량을 낮춘다. 콜레스테롤 흡수와 합성에 작용하는 이중효과는 고용량 스타틴 단독요법보다 효과가 크고<sup>46</sup> 고용량 스타틴의 근골격계 부작용을 줄일 수 있다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 추가감소 효과는 있으나 이로 인해 심혈관위험을 줄인다는 직접적 근거는 아직 부족하다.<sup>47</sup> 병용요법을 할 경우 경동맥 내막중막두께(intima-media thickness, IMT)를 줄인다는 보고가 있으나 이는 LDL-콜레스테롤 감소에 의한 것이며 중성지방 감소에 의한 것을 아닌 것으로 판단된다.<sup>48</sup>

### (3) Fibrate

Fibrate는 Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\alpha$ 의 합성 촉진제로 중성지방을 최대 50%, LDL-콜레스테롤을 최대 20% 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 20% 증가시킨다. 또 large, less dense LDL-콜레스테롤 합성을 증가시킨다.<sup>49</sup> Fenofibrate는 VLDL, LDL, LDL-apoB의 분해를 증가시키며, 여러 연구에서 심혈관질환 보호 효과가 있는 것으로 확인되었으나 불행히도 참여환자들이 죽상경화성 이상지질혈증이 있었는지 확인되지 않았다. 여러 연구 중 하나인 FIELD 연구는 당뇨병성 이상

지질혈증(중성지방 >200 mg/dL, HDL-콜레스테롤 <40 mg/dL)이 있는 하위군 분석에서 심혈관사건을 27% 감소시켰다.<sup>13</sup> ACCORD-Lipid 연구에서도 당뇨병환자에서 심장병이나 심혈관위험 인자가 2개 이상 있는 경우, 당뇨병성 이상지질혈증이 있는 하위군에서 fenofibrate가 심혈관사건을 32% 낮추었다.<sup>49</sup>

스타틴과 fibrate를 같이 쓸 경우 근육병증이나 횡문근융해증의 위험을 생각하지 않을 수 없다.<sup>50</sup> 이 부작용은 gemfibrozil이 가장 큰데 이 약은 fenofibrate와 약동학이 다르며, 스타틴과 직접 작용하기 때문인 것으로 생각된다.<sup>50</sup> 스타틴과 fenofibrate를 병용 투여한 ACCORD-Lipid 연구에서는 정맥혈전증, 간수치 상승, 췌장염, 심장병 이외의 사망 등의 위험도를 증가시키지 않는 것으로 확인되었다.<sup>49,51</sup>

### (4) 나이아신(Niacin)

나이아신은 중성지방은 35%까지, LDL-콜레스테롤은 15% 낮추는 효과가 있다. 나이아신 효과는 용량 의존적이며 1.5 g/d가 가장 효과적이면서도 견딜 만한(tolerable) 용량이다. Coronary Drug Project (CDP)에 의하면 나이아신 단독 치료만으로도 심혈관사건/사망을 줄일 수 있으며<sup>52</sup> 스타틴과 병용 치료 시 죽상경화 진행을 억제한다고 알려져 있다.<sup>53</sup> 안면 홍조는 나이아신의 가장 흔한 부작용으로 용량 의존적이며, 서방형 나이아신으로 발생을 줄일 수 있다. 또 아스피린이나 prostaglandin D2 억제제인 laropiprant와 병용투여 함으로 줄일 수 있다.<sup>54</sup> 나이아신 사용 시 혈당조절에 문제가 있을 수 있다는 것을 고려해야한다.<sup>56</sup>

### (5) 오메가-3 지방산(n-3 fatty acid)

n-3 fatty acid는 용량 의존적으로 중성지방을 낮춘다. 이는 중성지방 대사를 개선시키며, 간에서 큰 크기의 VLDL 분비를 감소시키며 VLDL을 LDL로 변환시킨다.<sup>55</sup> GISSI-P 연구에 의하면 하루 1g 복용으로 심근경색 환자에서 총사망률과 돌연사를 감소시켰으나,<sup>3,56</sup> 이는 중성지방 수치 강화와 무관한 것으로 알려져 있다. JELIS 연구는 스타틴을 쓰고 있는 환자에서 저용량 n-3 fatty acid를 사용한 연구로 심혈관사건을 30% 감소시키는 효과를 보였다.<sup>57</sup>

정리하면 고중성지방혈증의 경우 LDL 치료가 도움이 되는 상황이면 우선 스타틴 단독요법을 시행한다. 중성지방이 높거나, HDL-콜레스테롤이 낮은 경우, 또는 이 두 가지가 모두 있으면 fibrate를 시작한다. 특히 중성지방이 500 mg/dL보다 높으면 췌장염 예방을 위해서 중성지방 낮추는 약을 사용한다. 이미 스타틴을 사용하

고 있는 고위험군에서 중성지방이 높은 것은 복합 대사질환의 결과일 가능성이 높다. 스타틴에 2차 약을 추가하면 중성지방 수치를 낮출 수 있으나 이것이 심혈관질환 예방에 직접적인 이익이라는 근거는 아직 확립되어 있지 않다.

## 결론

오랜 기간 중성지방에 대한 논란이 끊임없었으나 현재 중성지방은 심혈관위험을 예측하는 중요한 독립적 위험인자로 생각된다. 중성지방을 낮추면 심혈관사망/사건을 줄일 수 있을 것으로 기대되며, 이런 효과는 당뇨나 대사증후군 환자에서 더 뚜렷하다. 그러나 현재의 권고기준은 아직 중성지방 자체는 1차 교정대상이 아니며, non-HDL cholesterol에 포함되어 2차 교정대상으로 되어 있다.

고중성지방혈증의 스크리닝 방법으로 우선 식후 검사를 시행하여 200 mg/dL이 넘으면 공복 중성지방을 검사한다. 식후 중성지방은 200 mg/dL 미만, 공복 중성지방이 150 mg/dL 미만을 유지하도록 한다. 중성지방이 100 mg/dL 미만이면 대사 상 매우 건강한 상태로 간주된다. 대사증후군 진단이나 LDL-콜레스테롤 계산 때는 반드시 공복중성지방 수치를 사용한다.

고중성지방혈증의 치료의 기본은 생활습관개선이다. 체중조절, 식사조절(탄수화물 섭취 감소와 오메가-3 지방산이 풍부한 해산물 섭취), 유산소 운동 등을 종합하여 고강도 생활습관개선을 하면 최대 50%까지 낮출 수 있다. 중성지방이 500 mg/dL이 넘으면 생활습관개선에 더하여 중성지방을 낮추는 약을 사용한다.

## 참고문헌

1. Kohli P, Cannon CP. Triglycerides: how much credit do they deserve? *Med Clin North Am* 2012;96:39-55.
2. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-2333.
3. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:544-552.
4. Thorin E. Vascular disease risk in patients with hypertriglyceridemia: endothelial progenitor cells, oxidative stress, accelerated senescence, and impaired vascular repair. *Can J Cardiol* 2011;27:538-540.
5. Yu KC, Cooper AD. Postprandial lipoproteins and atherosclerosis. *Front Biosci* 2001;6:D332-D354.
6. Greene DJ, Skeggs JW, Morton RE. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). *J Biol Chem* 2001;276:4804-4811.
7. Skeggs JW, Morton RE. LDL and HDL enriched in triglyceride promote abnormal cholesterol transport. *J Lipid Res* 2002;43:1264-1274.
8. Colhoun HM, Otvos JD, Rubens MB, Taskinen MR, Underwood SR, Fuller JH. Lipoprotein subclasses and particle sizes and their relationship with coronary artery calcification in men and women with and without type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1949-1956.
9. Van Eck M, Zimmermann R, Groot PH, Zechner R, Van Berkel TJ. Role of macrophage-derived lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E53-E62.
10. Palmer AM, Murphy N, Graham A. Triglyceride-rich lipoproteins inhibit cholesterol efflux to apolipoprotein (apo) A1 from human macrophage foam cells. *Atherosclerosis* 2004;173:27-38.
11. Patel S, Puranik R, Nakhla S, Lundman P, Stocker R, Wang XS, Lambert G, Rye KA, Barter PJ, Nicholls SJ, Celermajer DS. Acute hypertriglyceridaemia in humans increases the triglyceride content and decreases the anti-inflammatory capacity of high density lipoproteins. *Atherosclerosis* 2009;204:424-428.
12. Phillips AN, Smith GD. How independent are "independent" effects? Relative risk estimation when correlated exposures are measured imprecisely. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1223-1231.
13. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; Fenofibrate

- Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32:493-498.
14. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, Negri E, Nobili A, Ledda A, Pietropaolo F, Franzosi MG, La Vecchia C, Feruglio GA. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 1992;85:2065-2072.
  15. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, Silberman SR, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85:2025-2033.
  16. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol* 2010;106:757-763.
  17. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, Furberg CD, Braunwald E. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002;105:1424-1428.
  18. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724-730.
  19. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, LaRosa JC, Larsen ML, Lindahl C, Olsson AG, Tikkanen MJ, Waters DD, Pedersen TR; Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104:459-463.
  20. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med* 2011;270:65-75.
  21. Laufs U. The correlation of triglyceride and glucose tolerance with cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease: the Homburg Cream and Sugar study (HCS). 2011 European Society of Cardiology (ESC) Congress; 2011 Aug 28; Paris, France. Sophia Antipolis, France: ESC Press Office; 2011.
  22. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
  23. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298:309-316.
  24. Bansal N, Cruickshank JK, McElduff P, Durrington PN. Cord blood lipoproteins and prenatal influences. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:400-408.
  25. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Steffen LM, Pankow JS, Hong CP, Sinaiko AR. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation* 2008;117:2361-2368.
  26. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, Grundy SM, Johnson CL. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA* 2005;294:1773-1781.
  27. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432-437.
  28. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993;153:2209-2216.
  29. Mazza A, Tikhonoff V, Schiavon L, Casiglia E. Triglycerides+high-density-lipoprotein-cholesterol dyslipidaemia, a coronary risk factor in elderly women: the Cardiovascular Study in the ELderly. *Intern Med J* 2005;35: 604-610.
  30. Reed RG, Kris-Etherton P, Stewart PW, Pearson TA. Variation of lipids and lipoproteins in premenopausal women compared with men and postmenopausal women. DELTA (Dietary Effects on Lipoproteins and

- Thrombogenic Activity) Investigators. *Metabolism* 2000; 49:1101-1105.
31. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-826.
  32. Greenlund KJ, Webber LS, Srinivasan S, Wattigney W, Johnson C, Berenson GS. Associations of oral contraceptive use with serum lipids and lipoproteins in young women: the Bogalusa Heart Study. *Ann Epidemiol* 1997;7:561-567.
  33. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990;323:1375-1381.
  34. Kim C, Siscovick DS, Sidney S, Lewis CE, Kiefe CI, Koepsell TD; CARDIA Study. Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women: the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Diabetes Care* 2002;25: 1027-1032.
  35. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
  36. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75:898-915.
  37. Seed M, Sands RH, McLaren M, Kirk G, Darko D. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *Fam Pract* 2000;17:497-507.
  38. Reid IR, Eastell R, Fogelman I, Adachi JD, Rosen A, Netelenbos C, Watts NB, Seeman E, Ciaccia AV, Draper MW. A comparison of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on bone and lipids in healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164:871-879
  39. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1633-1635.
  40. Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:59-64.
  41. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39-48
  42. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-1528.
  43. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Toutouza M, Papaioannou I, Toutouzas PK, Stefanadis C. Effects of chronic alcohol consumption on lipid levels, inflammatory and haemostatic factors in the general population: the 'ATTICA' Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:355-361.
  44. Foerster M, Marques-Vidal P, Gmel G, Daeppen JB, Cornuz J, Hayoz D, Pécard A, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P, Paccaud F, Rodondi N. Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption. *Am J Cardiol* 2009;103:361-368.
  45. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1226-1232.
  46. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55: 767-772.
  47. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-1356.
  48. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ,

- Ratner RE, Silverman A, Galloway JM, Henderson JA, Weir MR, Wilson C, Stylianou M, Howard WJ. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2198-2205.
49. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
50. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
51. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; 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;366:1849-1861.
52. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-1255.
53. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-1592.
54. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-1576.
55. Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:13-30.
56. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-455.
57. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.