

Riesgo cardiovascular residual: nuevos enfoques

Riesgo residual. Conclusiones

Ángel Cequier^{a,*} y José Luis Zamorano^{b,c}^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.^cCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España**Palabras clave:**

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Icosapento de etilo

Lipoproteínas de baja densidad

Riesgo residual

Triglicéridos

RESUMEN

Aunque se dispone de una variedad de tratamientos hipolipemiantes, la incidencia de eventos isquémicos continúa siendo elevada en los pacientes con dislipemia, incluso entre aquellos que reciben adecuadamente los tratamientos prescritos y muestran reducciones muy marcadas en sus valores lipídicos.

Estudios epidemiológicos, genéticos y clínicos han demostrado de manera constante que los pacientes con altas concentraciones plasmáticas de triglicéridos tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (CV). Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPO-3) reducen los triglicéridos y podrían producir una disminución de las tasas de eventos isquémicos. Se ha demostrado que los AGPO-3 alteran la estructura y la función de las membranas celulares y tienen efectos favorables electrofisiológicos, antioxidantes, antiinflamatorios y antitrombóticos. De entre los AGPO-3, el icosapento de etilo es un éster etílico purificado del ácido eicosapentaenoico (EPA) que tiene una estructura más estable y con un efecto adicional en la placa aterosclerótica. El tipo de población incluida, la variabilidad en el uso de estatinas, la duración del seguimiento, las tasas de eventos y las dosis y formulaciones utilizadas pueden influir en la heterogeneidad de los resultados observados en los distintos estudios con AGPO-3. En el estudio REDUCE-IT, realizado en pacientes tratados con estatinas y altas concentraciones de triglicéridos, el icosapento de etilo ha mostrado reducciones significativas en las tasas de eventos isquémicos CV con un impacto marcadamente beneficioso en los subgrupos de pacientes con un mayor riesgo basal.

El riesgo residual se define como el riesgo estimado que persiste en los pacientes con enfermedad establecida después de los cambios en el estilo de vida y el tratamiento de los factores de riesgo CV. Por lo tanto, hay una necesidad clínica de nuevos agentes que, junto con la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, sean eficaces frente a otros mecanismos aterogénicos, inflamatorios o protrombóticos.

Residual risk. Conclusions**ABSTRACT**

Although a variety of lipid-lowering treatments are available, the incidence of ischaemic events continues to be high in patients with dyslipidaemia, even among those who adequately take their prescribed treatments and show very marked reductions in their lipid levels.

Epidemiological, genetic and clinical studies have consistently shown that those with elevated plasma triglyceride levels have an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce triglyceride levels and can potentially result in decreased rates of ischaemic events. Omega-3 polyunsaturated fatty acids have been shown to alter the structure and function of cell membranes, and to have favourable electrophysiological, antioxidant, anti-inflammatory and antithrombotic effects. Among the Omega-3 polyunsaturated fatty acids, icosapent ethyl is a purified ethyl ester of eicosapentaenoic acid which has a more stable structure and an additional effect on atherosclerotic plaques. The doses and formulation of Omega-3 polyunsaturated fatty acids, the type of population included, the variability in the use of statins, the duration of follow-up, and the event rates during follow-up may influence the heterogeneity in the results from the different studies carried out. In the REDUCE-IT study, conducted in patients with elevated triglyceride levels treated with statins, icosapent ethyl showed significant reductions in the rates of cardiovascular ischaemic events, with a markedly beneficial impact in subgroups of patients with a higher baseline risk.

Residual risk is defined as the estimated risk that persists in patients with established disease after lifestyle changes and treatment of cardiovascular risk factors. Therefore, there is a clinical need for new agents which, together with the reduction of low density lipoprotein cholesterol levels, are effective against other atherogenic, inflammatory or prothrombotic mechanisms.

Keywords:

Omega-3 polyunsaturated fatty acids

Icosapent ethyl

Low density lipoproteins

Residual risk

Triglycerides

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acequier@bellvitgehospital.cat. (Á. Cequier).

Twitter: @AngelCequier

Abreviaturas

AGPO-3: ácidos grasos poliinsaturados omega-3
 cLDL: colesterol unido a LDL
 CV: cardiovascular
 DHA: ácido docosahexaenoico
 EPA: ácido eicosapentaenoico
 IPE: icosapento de etilo
 LDL: lipoproteínas de baja densidad

INTRODUCCIÓN

La hiperlipemia se asocia con un incremento significativo de la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular (CV)¹, en la que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son un reconocido factor causal. El objetivo del tratamiento de la dislipemia es reducir este riesgo cardiovascular (RCV) mediante una serie de fármacos que se utilizan para disminuir la concentración plasmática de colesterol unido a LDL (cLDL). Un importante número de estudios clínicos han demostrado que las estatinas tienen un beneficio consistente en la reducción del RCV en prevención tanto primaria como secundaria², y se recomienda administrarlas a todos los pacientes en prevención secundaria, los pacientes con hipercolesterolemia familiar y los adultos con diabetes o RCV aumentado y altas concentraciones de cLDL^{3,4}.

En los últimos años, se ha producido una innovación muy relevante en fármacos que pueden conseguir reducciones adicionales de las concentraciones lipídicas⁵. La ezetimiba, que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol, consigue reducciones de un 20% en los valores de cLDL. Los anticuerpos monoclonales inhibidores de los receptores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) alirocumab y evolocumab condicionan un incremento del número de receptores de LDL, con posterior disminución del cLDL plasmático de un 45-70%, y se ha demostrado una significativa reducción de las tasas de eventos CV. Actualmente se recomienda administrarlos a pacientes con alto riesgo de enfermedad CV que ya reciben las dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba y siguen con concentraciones plasmáticas cLDL elevadas^{3,6}. El inclisiran es un ARN atenuado de interferencia sintético que inhibe los receptores de PCSK9 y reduce el cLDL en un 48-52%. Parece que en los primeros estudios exploratorios ha reducido las tasas de eventos CV. Un estudio fase 3 que actualmente está en desarrollo ayudará a clarificar su potencial beneficio en la reducción de eventos CV. El ácido bempedoico es una pequeña molécula que actúa como antagonista selectivo de la ATP-citrato liasa, que es crucial para la biosíntesis del colesterol. Condiciona un incremento en el número de receptores de LDL que reduce el colesterol plasmático en aproximadamente un 18-21%. Se está realizando un estudio de fase 3 en pacientes con intolerancia a las estatinas.

RIESGO RESIDUAL EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. TRIGLICÉRIDOS

Sin embargo, aunque se dispone de la variedad de tratamientos hipolipemiantes comentados, la incidencia de eventos isquémicos continúa siendo sustancialmente elevada en los pacientes con dislipemia, incluso entre aquellos que reciben adecuadamente los tratamientos prescritos y muestran reducciones muy marcadas en sus valores lipídicos. Por ejemplo, las cifras de cLDL conseguidas en los estudios con los inhibidores de la PCSK9 fueron de 30-53 mg/dl^{7,8} y, sin embargo, las tasas de eventos CV a los 3-4 años de seguimiento fueron del 12-14% en valores absolutos. Además, aproximadamente el 25% de los eventos isquémicos se producen en sujetos con una baja carga de factores de riesgo, por lo que se deduce la existencia de un

riesgo que no se explica por la presencia de factores de riesgo clásicos. Esto ha hecho que más recientemente se investiguen nuevos factores de riesgo que intentarían explicar, al menos en parte, la existencia de este riesgo residual.

Esta situación particular se ha definido como el riesgo residual de enfermedad CV^{9,10}. Las guías y consensos sobre prevención de la enfermedad CV definen el riesgo residual como el riesgo estimado en pacientes con enfermedad establecida después de los cambios realizados en el estilo de vida y del tratamiento de los factores de RCV. Por lo tanto, hay una necesidad clínica de nuevos agentes que, junto con la reducción del cLDL, sean eficaces frente a otros mecanismos aterogénicos, inflamatorios o protrombóticos¹¹.

Triglicéridos y enfermedad cardiovascular

Estudios epidemiológicos, genéticos y clínicos han demostrado de manera coincidente que los pacientes o individuos con valores elevados de triglicéridos plasmáticos tienen un riesgo aumentado de enfermedad CV aterosclerótica¹²⁻¹⁴. Se ha establecido una relación causal entre triglicéridos, lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes y un mayor riesgo de aterosclerosis y eventos CV. Sin embargo, como muchas células en el organismo degradan los triglicéridos, estos se acumulan en las placas ateroscleróticas. Por lo tanto, es muy improbable que los triglicéridos por sí solos causen aterosclerosis. Por el contrario, las lipoproteínas que son ricas en triglicéridos sí que pueden penetrar la íntima arterial y contribuir a la formación de la placa aterosclerótica e incrementar el riesgo de enfermedad CV¹⁵. Aunque los fibratos han sido clásicamente los fármacos de primera línea para disminuir los triglicéridos, diferentes estudios aleatorizados han demostrado resultados inconcluyentes en la reducción del riesgo de enfermedad CV, particularmente entre los pacientes que ya están en tratamiento con estatinas¹⁶⁻¹⁸.

ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3

Existen recomendaciones generales de distintos organismos o instituciones sobre el potencial beneficio de los suplementos dietéticos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPO-3) en la mejora de la salud CV. Aunque en diferentes estudios se ha observado un beneficio CV limitado, puede estar justificado añadir regularmente los AGPO-3 a la dieta en prevención secundaria¹⁹⁻²¹ y para reducir los triglicéridos en adultos con hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl). Los ácidos grasos poliinsaturados difieren de los saturados y de los monoinsaturados en que contienen 2 o más dobles enlaces entre los átomos de carbono en la cadena del ácido graso. Los tres AGPO-3 que se han estudiado en la enfermedad CV son el ácido linoleico, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). El icosapento de etilo (IPE) es un éster etílico purificado estable de EPA.

Mecanismo de acción de los AGPO-3

¿Por qué los AGPO-3 que reducen los triglicéridos pueden producir una reducción sustancial de las tasas de eventos isquémicos? Dosis altas de EPA y DHA típicamente disminuyen los triglicéridos un 20-30%, con reducciones más importantes en los pacientes con hipertrigliceridemia más grave. El mecanismo por el que los AGPO-3 disminuyen los triglicéridos refleja, en parte, una captación aumentada en los fosfolípidos celulares²². Además, el EPA y el DHA interfieren en la formación y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad y promueven la degradación de la apolipoproteína B.

Se ha demostrado que los AGPO-3 alteran la estructura y la función de las membranas celulares y que tienen efectos favorables electrofisiológicos, vasculares y antioxidantes. En las células endoteliales se ha demostrado que el EPA tiene la capacidad de revertir la disfunción endotelial, reducir la excitabilidad eléctrica de los cardiomiocitos e incrementar la adaptación sistémica arterial. Además, los AGPO-3

previenen la agregación plaquetaria y la adhesión de leucocitos^{23,24} generando tromboxano A y disminuyendo la producción de tromboxano A2, que es un potente agente aterotrombótico. Los AGPO-3 también están implicados en la producción de eicosanoides, prostaglandinas y leucotrienos que condicionan un efecto antiinflamatorio. Además, al incrementar la producción de óxido nítrico y de prostanoïdes antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores, los AGPO-3 también previenen el vasoespasmo²⁵. El EPA también ha mostrado que revierte la disfunción endotelial en vasos aislados y en endotelio humano en condiciones de hiperglucemia y dislipemia.

Sin embargo, el EPA y el DHA interactúan de forma diferente con las membranas celulares. El EPA tiene una estructura más inalterable que condiciona una mayor estabilización de la membrana y una mayor inhibición de la inflamación con prevención de la oxidación lipídica. El EPA también tiene un efecto adicional en las lipoproteínas y la placa aterosclerótica que puede contribuir a sus propiedades antiaterogénicas. Los datos del estudio EVAPORATE²⁶, realizado con tomografía computarizada, mostraron que, a los 18 meses y en comparación con el grupo de control, los pacientes tratados con IPE mostraban una reducción significativa de los volúmenes de placa de baja atenuación, un enlentecimiento en la progresión de los volúmenes de placa total y de placas no calcificadas, fibrolipídicas y fibrosas. Por lo tanto, analizadas conjuntamente, es factible hipotetizar que todas estas características pueden ofrecer múltiples efectos cardioprotectores.

EVIDENCIA GENERADA CON LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3 EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Diferentes estudios aleatorizados han evaluado el efecto de los AGPO-3 en el pronóstico CV en prevención primaria y secundaria, con resultados discordantes. Estudios realizados con suplementos de dosis bajas de AGPO-3 en prevención primaria (ASCEND, VITAL) y en prevención secundaria en pacientes ancianos (OMEMI) no mostraron beneficios en la reducción de eventos CV adversos²⁷⁻²⁹, aunque, en algunos subgrupos de pacientes, determinados componentes del objetivo primario mostraron reducciones significativas entre los asignados a AGPO-3^{27,28}. El estudio STRENGTH³⁰, con el 56% de la población incluida por prevención secundaria, valoró una combinación de AGPO-3 (EPA 2.200 mg/día + DHA 800 mg/día) en una población con alto riesgo de enfermedad CV e hipertrigliceridemia (180-500 mg/dl) en tratamiento con estatinas (cLDL > 100 mg/dl). A los 42 meses de seguimiento, no hubo diferencias significativas en el objetivo primario combinado entre el grupo de pacientes que recibieron AGPO-3 y el grupo a placebo. Por el contrario, en el estudio JELIS³¹, realizado en pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que ya estaban tratados con estatinas de baja intensidad a los que se aleatorizó a estatinas solas o EPA + estatinas, los pacientes asignados al tratamiento doble mostraron una reducción significativa de los eventos coronarios mayores comparados con los que recibieron solo estatinas.

ESTUDIO REDUCE-IT CON ICOSAPENTO DE ETILO

El estudio REDUCE-IT³² evaluó el potencial beneficio del IPE en comparación con placebo en pacientes con enfermedad CV. Se aleatorizó a un total de 8.179 pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida o diabetes y al menos 1 factor de RCV adicional a recibir 4 g/día de IPE o placebo. Los pacientes estaban con dosis estables de estatinas con unos cifras de cLDL de 41-100 mg/dl y triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl. Los resultados del estudio mostraron reducciones significativas en las tasas de eventos isquémicos con IPE³², con una menor incidencia del objetivo compuesto principal (muerte cardiovascular, infarto no mortal, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o angina inestable con necesidad de hospitalización) frente a placebo (el 17,2 frente al 22,0%; *hazard ratio* [HR] = 0,75; p <

0,001). También se documentó una reducción significativa del objetivo secundario (muerte cardiovascular, infarto no mortal o accidente cerebrovascular) entre los pacientes tratados con IPE (el 11,2 frente al 14,8%; HR = 0,74; p < 0,001). Las reducciones del riesgo relativo (el 25% en el objetivo primario y el 26% en el secundario) y en el riesgo absoluto (el 4,8 y el 3,6% respectivamente) fueron también favorables al IPE. Hubo una tendencia a una mayor tasa de sangrado mayor en el grupo de pacientes aleatorizados a IPE, con un número de hospitalizaciones por fibrilación auricular que se incrementó ligeramente³².

El beneficio del IPE respecto a placebo fue relativamente precoz y continuó acentuándose durante el seguimiento, con unas curvas de eventos de evolución divergente³³. Los individuos con valores basales de triglicéridos más elevados (≥ 200 mg/dl) experimentaron la mayor reducción absoluta de eventos isquémicos, aunque las reducciones del riesgo relativo se observaron en todo el espectro de concentraciones basales de triglicéridos. Estos datos concuerdan con los del subgrupo de pacientes con hipertrigliceridemia y valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajos del estudio JELIS³¹. En el estudio REDUCE-IT no hubo diferencias significativas en el grado de beneficio entre los distintos tipos de estatinas utilizados en la población.

Distintos subanálisis del estudio REDUCE-IT han mostrado un impacto claramente beneficioso en determinados grupos de pacientes³⁴. Los pacientes de mayor riesgo basal fueron los que mostraron un mayor grado de beneficio. Se documentó una marcada reducción en la necesidad de revascularización coronaria y quirúrgica entre los pacientes tratados con IPE en comparación con placebo. Asimismo, los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio previo, antecedentes de revascularización coronaria, insuficiencia renal, vasculopatía periférica o diabéticos experimentaron las reducciones más relevantes en las tasas de eventos CV durante el seguimiento. Análisis secundarios del estudio mostraron que el IPE disminuye el riesgo de posteriores eventos isquémicos y procedimientos de revascularización coronaria.

¿Por qué distintos estudios con AGPO-3 muestran un impacto pronóstico diferente?

Aunque las comparaciones entre estudios deben realizarse con mucha prudencia, la heterogeneidad en el pronóstico de distintos estudios puede deberse a diferencias metodológicas, como el tipo de población incluida, la variabilidad en el uso de estatinas, la duración del seguimiento y la tasa de eventos durante los seguimientos³⁰.

Las dosis y la formulación de los AGPO-3 también pueden tener un papel importante en las diferentes reducciones de eventos CV. Los estudios más recientes que compararon AGPO-3 combinados (EPA + DHA) frente a placebo documentaron ausencia de efecto beneficioso en el pronóstico CV, mientras que los estudios que investigaron el EPA puro^{31,32} objetivaron un claro beneficio. Además, mientras que en esos últimos 2 estudios las dosis de EPA se asociaron inversamente con el pronóstico cardiovascular, no se observó este hallazgo en el estudio STRENGTH. Aunque en el estudio REDUCE-IT³² se planteó como un posible mecanismo explicativo que el grupo de control estaba penalizado por el tipo de placebo utilizado, análisis exploratorios posteriores de la FDA concluyeron que los efectos beneficiosos del IPE no podían explicarse por un potencial efecto perjudicial producido por el placebo.

RIESGO RESIDUAL. CONSIDERACIONES

Aunque se dispone de una variedad de tratamientos hipolipemiantes, la incidencia de eventos isquémicos continúa siendo elevada en los pacientes con dislipemia, incluso entre aquellos que reciben adecuadamente los tratamientos prescritos y muestran reducciones muy marcadas en sus concentraciones lipídicas. El riesgo residual se define como el riesgo estimado que persiste en los pacientes con enfermedad establecida después de los cambios realizados en el estilo de vida

y el tratamiento de los factores de RCV. Por lo tanto, hay una necesidad clínica de nuevos agentes que, junto con la reducción del cLDL, sean eficaces frente a otros mecanismos aterogénicos, inflamatorios o protrombóticos.

Los AGPO-3 tienen efectos favorables electrofisiológicos, antioxidantes, antiinflamatorios y antitrombóticos. Diferentes estudios aleatorizados han evaluado el efecto de los AGPO-3 en el pronóstico, con resultados discordantes. El IPE, un éster etílico purificado del EPA, tiene una estructura más estable y con un efecto adicional en la placa aterosclerótica. En el estudio REDUCE-IT, realizado en pacientes tratados con estatinas y altas concentraciones de triglicéridos, el IPE ha mostrado reducciones significativas en las tasas de eventos isquémicos CV con un impacto marcadamente beneficioso en los subgrupos de pacientes con un mayor riesgo basal. Las dosis y la formulación de los AGPO-3, el tipo de población incluida, la variabilidad en el uso de estatinas, la duración del seguimiento y las tasas de eventos durante los seguimientos pueden influir en la heterogeneidad de los resultados observada en distintos estudios realizados con AGPO-3.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores han participado en la redacción del manuscrito y la revisión de forma proporcional y aceptan su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

Á. Cequier ha recibido honorarios por la redacción del presente artículo y por presentaciones científicas por Amarin.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado “Riesgo cardiovascular residual: nuevos enfoques”, el cual ha sido financiado por la sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología.

BIBLIOGRAFÍA

- Hill MF, Bordon B. Hyperlipidemia. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;37:1670-1681.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-3209.
- Hur KY, Moon MK, Park JS, et al. 2021 Clinical practice guidelines for diabetes mellitus of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J*. 2021;45:461-481.
- Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J*. 2015;39:87-94.
- Cequier A, Arrarte V, Campuzano R, et al. Tratamiento hipolipemiente en los pacientes con enfermedad cardiovascular de riesgo muy elevado. Documento de consenso SEC sobre las indicaciones de los iPCSK9 en la práctica clínica. *REC: CardioClinics*. 2021;56:39-48.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
- Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:1-10.
- Wong ND, Zhao Y, Quek RG, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1223-1233.
- Kim K, Ginsberg HN, Choi SH. New, Novel Lipid-Lowering Agents for Reducing Cardiovascular Risk: Beyond Statins. *Diabetes Metab J*. 2022;46:517-532.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-219.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-1361.
- Arca M, Veronesi C, D'Erasmo L, et al. Association of hypertriglyceridemia with all-cause mortality and atherosclerotic cardiovascular events in a low-risk Italian population: the TG-REAL retrospective cohort analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e01.
- Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016;118:547-563.
- Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-27.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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.
- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-1574.
- Hu Y, Hu FB, Manson E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127477 participants. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013543.
- Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;135:e867-e884.
- An P, Wan S, Luo Y, et al. Micronutrient Supplementation to Reduce Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2269-2285.
- Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, et al. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e35-e47.
- Mason P, Eckel RH. Mechanistic Insights from REDUCE-IT STRENGTHen the Case Against Triglyceride Lowering as a Strategy for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Am J Med*. 2021;134:1085-1090.
- Mason P, Dawoud H, Jacoba RF, Sherratt SCR, Malinskic T. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:1231-1237.
- Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:1135-1147.
- Budoff MJ, Muhlestein JB, Bhatt DL, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: a prospective, placebo-controlled randomized trial (EVAPORATE): interim results. *Cardiovasc Res*. 2021;117:1070-1077.
- The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540-1550.
- Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.
- Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2021;143:528-539.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363:2015-2026.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet N Am Ed*. 2007;369:1090-1098.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
- Olshansky B, Bhatt DL, Miller M, et al. REDUCE-IT INTERIM: accumulation of data across prespecified interim analyses to final results. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:e61-e63.
- Gaba P, Bhatt DL, Mason RP, et al. Benefits of icosapent ethyl for enhancing residual cardiovascular risk reduction: A review of key findings from REDUCE-IT. *J Clin Lipidol*. 2022;16:389-402.