

Дислипидемия при ожирении: патогенез и цели лечения

Расширенный реферат статьи Klop B., Elte J.W.F., Cabezas M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets // *Nutrients*, 2013, 5, 1218–1240.

Подготовлен О.И. Виноградской

Во всем мире заболеваемость ожирением постоянно растет, что сопровождается снижением продолжительности жизни, увеличением медицинских и социальных расходов. Ожирение опасно развитием осложнений: ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, респираторными заболеваниями и дислипидемией. Увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении обусловлено увеличением уровня триглицеридов натощак, повышением уровня ЛПНП, низким уровнем ЛПВП, гипергликемией, гиперинсулинемией и артериальной гипертензией. Изменение липидного обмена, происходящее при ожирении, заключается в появлении мелких плотных частиц ЛПНП, развитии постпрандиальной гиперлипидемии с накоплением атерогенных ремнантов и гиперпродукции апоВ-содержащих липопротеинов в печени. Эти изменения характерны именно для метаболического синдрома и могут быть связаны с усилением синтеза в жировой ткани провоспалительных цитокинов, повреждающих эндотелий. Вероятно, фактом, объединяющим ожирение, метаболический синдром и дислипидемию, является периферическая инсулинорезистентность, приводящая к повышенному выбросу из печени жирных кислот, получаемых с пищей, внутрисосудистому липолизу и липолизу жировой ткани, резистентной к липогенетическому эффекту инсулина. Этот обзор посвящен различным аспектам липидного обмена при ожирении.

Введение

В настоящее время ожирение приобрело масштабы глобальной эпидемии. Особенно тревожно, что в последнее время среди людей, страдающих ожирением, растет число детей, преимущественно в развивающихся странах [1]. Висцеральное ожирение за счет адипокинов и свободных жирных кислот (СЖК) приводит к развитию инсулинорезистентности. Такие адипокины, как резистин и ретинол-связывающий белок 4-го типа уменьшают чувствительность к инсулину, а лептин и адипонектин — увеличивают. В этот процесс также вовлекаются цитокины — ФНО- α и ИЛ-6, выделяемые макрофагами жировой ткани [2]. Ожирение, особенно абдоминальное, является основной причиной метаболического синдрома (МС), который включает в себя инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, гипертензию, синдром обструктивного апноэ во сне, неалкогольную жировую болезнь пе-

чени (НЖБП) и дислипидемию, то есть все сердечно-сосудистые факторы риска [3, 4]. Несмотря на то что возникают сомнения о правомерности термина «метаболический синдром» в отношении сердечно-сосудистых осложнений, было высказано предположение, что выявление этого состояния будет стимулировать врача на поиск других факторов риска ССЗ, входящих в него [5].

Типичная дислипидемия при ожирении представлена повышением уровня триглицеридов (ТГ) и СЖК, уменьшением уровня ХС-ЛПВП, дисфункцией ЛПВП, нормальным или незначительно повышенным уровнем ХС-ЛПНП с увеличением числа мелких плотных частиц ЛПНП. Также повышена концентрация аполипопротеина-В (апоВ) вследствие избыточной продукции апоВ-содержащих липопротеинов печенью [6, 7]. В этом обзоре рассматриваются общие положения липидного обмена, патофизиологические изме-

нения липидного обмена при ожирении, постпрандиальная липемия, СЖК, медикаментозные и немедикаментозные способы лечения.

Метаболизм липопротеинов

В поглощении, транспортировке и хранении липидов задействованы многочисленные метаболические процессы. После приема жирной пищи в просвете кишечника происходит гидролиз ТГ с образованием СЖК и 2-моноацилглицеролов (МАГ), которые путем пассивной диффузии и специфических транспортеров (CD36) поступают в энтероциты [8]. Холестерол поступает в энтероциты посредством белка, транспортирующего холестерол (белка, похожего на белок Наймана-Пика С1 типа — NPC1L1) [9, 10]. В энтероцитах холестерол трансформируется в эфиры холестерола, а СЖК и МАГ ресинтезируются в ТГ. Образовавшиеся жиры вместе с фосфолипидами и аполипопротеином В48 образуют хиломикроны [8, 11], которые из энтероцитов поступают в лимфатическую систему и уже через грудной лимфатический проток попадают в кровь. В печени синтезируются ТГ-насыщенные липопротеины — липопрот-

Несмотря на то что возникают сомнения о правомерности термина «метаболический синдром» в отношении сердечно-сосудистых осложнений, было высказано предположение, что выявление этого состояния будет стимулировать врача на поиск других факторов риска ССЗ, входящих в него.

теины очень низкой плотности (ЛПОНП). Уровень ЛПОНП повышается после еды, когда ТГ и СЖК, полученные из пищи, поступают в печень [11]. Синтез ЛПОНП практически идентичен синтезу хиломикронов, однако их основным структурным белком является апоВ100, а не апоВ48 [11, 12].

Хиломикроны и ЛПОНП доставляют СЖК к сердцу, скелетным мышцам и жировой ткани для запасаения и образования энергии. Для высвобождения СЖК в кровь требуется липолиз ТГ-насыщенных липопротеинов. Этот процесс регулируется несколькими ферментами в присутствии специфических кофакторов — протеинов. В кровотоке липолиз ТГ осуществляется липопротеинлипазой (ЛПЛ). Этот фермент экспрессируется в тех органах, где требуется большое количество СЖК, то есть в сердце, скелетных мышцах и жировой ткани [13]. ЛПЛ служит стыковочной станцией для хиломикронов и ЛПОНП для присоединения их к эндотелию посредством гликозил-фосфатидилинозитол связывающего белка высокой плотности 1 (GPIHBP1), расположенного на обращенной в просвет сосуда (люминальной) поверхности эндотелия капилляров [14–16]. Хиломикроны конкурируют с эндогенными ЛПОНП за связь с ЛПЛ [20]. От ее активности зависит количество высвобожденных СЖК из хиломикронов и ЛПОНП. Инсулин усиливает активность ЛПЛ, а апоС-III ингибирует действие ЛПЛ и печеночной липазы [17, 18]. Концентрация апоС-III положительно коррелирует с уровнем плазменных триглицеридов [19]. Высвобожденные СЖК захватываются адипоцитами, где и депонируют-

Метаболизм липидов является динамичным процессом, зависящим от многих факторов, включая постпрандиальное состояние, концентрацию ТГ-насыщенных липопротеинов, уровень и активность ЛПВП, потребность в энергии, уровень инсулина и чувствительность к нему, функцию жировой ткани.

ся в виде ТГ. Белок, увеличивающий поступление жирных кислот в адипоциты за счет стимуляции внутриклеточного синтеза триглицеридов, называется белком, стимулирующим ацилирование (acylation-stimulating protein — ASP) [21, 22]. Переносчиком СЖК в клетки является CD36 — скэвенджер-рецептор, который в больших количествах содержится в мышцах, жировой ткани и эндотелии капилляров [23]. Инсулин и мышечные сокращения увеличивают экспрессию CD36, что облегчает поглощение СЖК [13].

Постпрандиальное повышение уровня инсулина является одним из наиболее важных регуляторных механизмов, участвующих в запасе энергии, поскольку инсулин ингибирует ключевой фермент гидролиза внутриклеточных липидов — гормон-чувствительную липазу. Часть СЖК, несмотря на поглощение адипоцитами и миоцитами, остается незахваченной. Эти СЖК связываются с альбумином и поступают в печень [24]. Если возникает ситуация, например при голодании, когда СЖК недостаточно, то происходит их мобилизация из жировой ткани для окисления там, где требуется энергия, например в кардиомиоцитах.

В мобилизации СЖК из жировой ткани важную роль играет инсулин [17]. Таким образом, инсулинорезистентность оказывает большое влияние на метаболизм ТГ-насыщенных липопротеинов и

СЖК. В конце концов, в процессе липолиза хиломикроны и ЛПОНП уменьшаются в размере с образованием ремнантов хиломикронов и плотных ЛПНП соответственно. Ремнанты хиломикроны попадают в гепатоциты, где подвергаются разрушению. Их захват и разрушение представляет собой сложный процесс с участием апоЕ, печеночной липазы, ЛПНП-рецептора, белка, связанного с рецептором ЛПНП, и гепарансульфата протеогликанов [25–30]. ЛПНП удаляются из кровотока путем взаимодействия с ЛПНП-рецепторами печени [31, 32]. В последнее десятилетие многочисленные исследования дополнили наши знания о процессе рециркуляции ЛПНП-рецепторов, который регулируется пропротеиновой конвертазой субтилизин-кексинного типа 9, или PCSK9 [32, 33]. После взаимодействия ЛПНП-рецептора с лигандом ЛПНП-рецептор уходит с поверхности гепатоцита и, связываясь с PCSK9, подвергается деградации в лизосомах. При отсутствии PCSK9 ЛПНП-рецептор возвращается к поверхности гепатоцита [33]. Блокирование PCSK9 приводит к повышению способности гепатоцитов захватывать ЛПНП, что сопровождается снижением уровня ХС-ЛПНП плазмы крови [33].

Не стоит забывать, что посредством синтеза ЛПВП кишечник и печень играют важную роль в обратном транспорте холестерина. ЛПВП забирают холестерин из тканей, в том числе и из артериальной стенки, и переносят его в печень. В энтероцитах и гепатоцитах синтезируется структурный белок ЛПВП — апоА-I. Насцентные (новообразованные) ЛПВП забирают свободный холестерин из периферических тканей. Затем под действием

Данные литературы о роли полиненасыщенных жирных кислот в развитии воспаления крайне противоречивы. Поскольку различные жирные кислоты цитотоксичны, то должен существовать механизм удаления их из той микросреды, где они образовались. В таком механизме периферического захвата СЖК важную роль играют инсулин и белок, стимулирующий ацилирование.

фермента лецитин-холестерол ацилтрансферазы (ЛХАТ) свободный холестерин эстерифицируется с образованием эфиров холестерина [23]. В кровеносном русле ЛПВП также обогащаются эфирами холестерина с помощью белка — переносчика эфиров холестерина (СЕТР — cholesterylester-transfer-protein) и белка — переносчика фосфолипидов (РЛТР — phospholipid transfer protein). Взаимодействуя с ТГ-насыщенными липопротеинами, ЛПВП под влиянием СЕТР отдают эфиры холестерина в обмен на ТГ [11]. В печени печеночная липаза гидролизует ТГ и фосфолипиды в составе ЛПВП, что приводит к образованию мелких частиц ЛПВП, которые снова принимают участие в обратном транспор-

те холестерина. Таким образом, метаболизм липидов является динамичным процессом, зависящим от многих факторов, включая постпрандиальное состояние, концентрацию ТГ-насыщенных липопротеинов, уровень и активность ЛПВП, потребность в энергии, уровень инсулина и чувствительность к нему, функцию жировой ткани.

Ожирение приводит к изменению метаболизма липидов и их атерогенных свойств
 Дислипидемия при ожирении характеризуется повышением уровня ТГ натощак и после приема пищи, увеличением числа мелких плотных частиц ЛПНП и снижением уровня ХС-ЛПВП (рис. 1).

Замедление клиренса ТГ-насыщенных липопротеинов [34–48] и образование мелких плотных ЛПНП при гипертриглицеридемии приводит к другим липидным нарушениям [48, 49].

При ожирении нарушается липолиз ТГ-насыщенных липопротеинов, поскольку в жировой ткани уменьшается экспрессия ЛПЛ [50], уменьшается активность ЛПЛ в скелетных мышцах и снижается конкурентное взаимодействие ЛПЛ с ЛПОНП и хиломикронами [11]. Постпрандиальная гиперлипемия сопровождается повышением уровня СЖК, что приводит к отщеплению ЛПЛ от эндотелиальной поверхности [51, 52]. Однако ЛПЛ может остаться прикрепленной к ЛПОНП и ЛППП, способствуя дальнейшему умень-

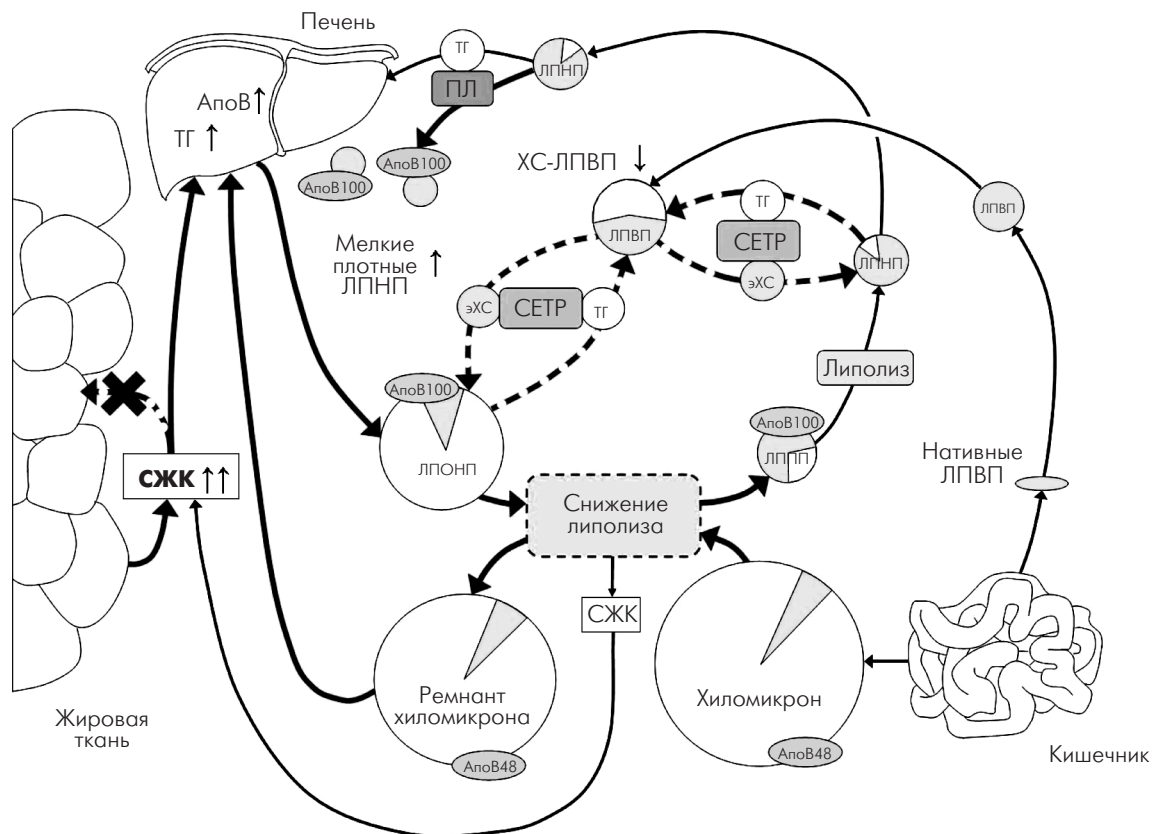


Рис. 1. Отличительной чертой дислипидемии при ожирении является гипертриглицеридемия, развивающаяся за счет увеличенного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, что приводит к накоплению в ней триглицеридов (ТГ). Это, в свою очередь, приводит к увеличению печеночного синтеза больших липопротеинов — липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), которые, конкурируя с хиломикронами за липопротеинлипазу (ЛПЛ), затрудняют их липолиз. Также при ожирении липолиз снижается за счет низкой экспрессии мРНК ЛПЛ в жировой ткани и снижения активности ЛПЛ в скелетных мышцах. За счет белка, переносящего эфиры холестерина (СЕТР-cholesterylester-transfer-protein), гипертриглицеридемия усиливает обмен эфиров холестерина (ЭХС) и ТГ между ЛПОНП, ЛПВП и липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), что приводит к снижению концентрации ХС-ЛПВП и уменьшению содержания ТГ в ЛПНП. Кроме того, удаляя ТГ и фосфолипиды из ЛПНП, печеночная липаза (ПЛ) способствует окончательному образованию ТГ-ненасыщенных мелких плотных частиц ЛПНП. На рисунке ярким цветом обозначено содержание холестерина, светлым — уровень ТГ. Процессы, усиливающиеся при ожирении, отмечены жирными стрелками, а уменьшающиеся — жирными пунктирными

Другой компонент системы комплемента, маннозо-связывающий лектин, также может быть вовлечен в физиологический метаболизм постпрандиальных липопротеинов. Таким образом, имеется достаточно доказательств того, что система комплемента является важным регулятором постпрандиального метаболизма жирных кислот и триглицеридов.

шению в них ТГ. Эти ремнанты обменивают ТГ на эфиры холестерина из ЛПВП под влиянием СЕТР, что при содействии печеночной липазы приводит к образованию мелких плотных частиц ЛПНП [48, 49]. При гипертриглицеридемии содержание эфиров холестерина в ЛПНП снижается, а содержание ТГ увеличивается. Повышенный уровень ТГ в ЛПНП гидролизуется печеночной липазой, что приводит к образованию мелких плотных частиц ЛПНП. Их появление не зависит от массы жировой ткани и объясняется повышением концентрации ТГ [53]. Мелкие плотные частицы ЛПНП метаболизируются достаточно медленно (до 5 дней), что приводит к повышению их атерогенности [54].

Ремнанты хиломикрон и ЛПНП могут проникать в субэндотелиальный слой сосудистой стенки и захватываться моноцитами/макрофагами [55–57]. Высокое сродство к протеогликанам артерий позволяет мелким плотным частицам ЛПНП надежно фиксироваться в субэндотелиальном слое [58]. Чтобы быть захваченными эсквенджер-рецепторами макрофагов, нативным ЛПНП требуется окисление, в отличие от ремнантов хиломикрон и ЛПОНП [59]. Известно, что из-за низкого содержания холестерина и антиоксидантных факторов мелкие плотные частицы ЛПНП легко подвергаются окислению [60]. Следует отметить, что размер липопротеинов является фактором, препятствующим их миграции через эндотелий, поэтому в отличие от ремнантов хиломикрон ЛПНП легко проникают в эндотелий. Количество депонированного холестерина не обязательно зависит от количества проникших частиц. Так, в рем-

нантах хиломикрон содержит в 40 раз больше холестерина (в каждой частице), чем в ЛПНП [57]. ЛПЛ-насыщенные ремнанты хиломикрон и ЛПОНП захватываются печенью, где, взаимодействуя с протеогликанами и рецепторами липопротеинов, разрушаются. Этот процесс является антиатерогенным, однако он может происходить и в других тканях, где холестерин удаляется не полностью, приводя к образованию атеросклеротической бляшки [56, 57, 61, 62].

Исследования с использованием стабильных изотопов показали снижение катаболизма ремнантов хиломикрон при ожирении. При этом соотношение окружности талии к окружности бедер является предиктором, показывающим уровень фракционного катаболизма [63]. В своей работе Taskinen M. выявил, что при ожирении повышенный уровень апоС-III приводит к нарушению клиренса ремнантов липопротеинов [64]. Повышенный уровень апоС-III при ожирении можно объяснить глюкозо-стимулированной транскрипцией апоС-III, так как у людей, страдающих ожирением, уровень апоС-III коррелирует с уровнем тощачковой глюкозы и уровнем глюкозы после орального глюкозотолерантного теста [65]. Кроме того, при ожирении снижается экспрессия ЛПНП-рецепторов [66].

Известно, что ремнанты хиломикрон и ЛПОНП принимают

участие в атерогенезе [67]. Так, некоторые исследователи продемонстрировали связь между уровнем ТГ-насыщенных липопротеинов и холестерина с атеросклерозом коронарных [34–36, 38–42, 68], церебральных артерий [37] и артерий нижних конечностей [69]. Помимо прямого негативного влияния на сосуды [59], ремнанты хиломикрон способствуют развитию эндотелиальной дисфункции после приема жирной пищи [70] и после инфузии ТГ-насыщенных липопротеинов [71]. Частично этот процесс объясняется повышенным уровнем СЖК [72], которые образуются в ходе ЛПЛ-опосредованного липолиза. К другим причинам ремнант-опосредованного атеросклероза относят постпрандиальную активацию лейкоцитов, усиление оксидативного стресса и образование цитокинов [55, 73, 74].

Как правило, постпрандиальная гиперлипидемия с накоплением атерогенных ремнантов связана с висцеральным ожирением [75, 76]. В некоторых исследованиях изучение постпрандиального метаболизма липидов проводилось с использованием нефизиологически высоких количеств жира [77]. Более физиологический метод исследования был разработан в нашей лаборатории, то есть пациенты самостоятельно в течение дня измеряли уровень ТГ в капиллярной крови [78, 79]. В результате было выявлено, что при ожирении суточный уровень ТГ не коррелирует с индексом массы тела, а коррелирует с окружностью талии [78, 80], что согласуется с гипотезой, что тип распределения жировой ткани влияет на постпрандиальную липемию [81]. Все эти механизмы объясняют высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении [82].

Большинство исследований сходятся в одном, что физические нагрузки и снижение массы тела приводят к уменьшению концентрации триглицеридов плазмы крови. Однако повышение уровня ХС-ЛПВП с помощью физических упражнений остается спорным, особенно у лиц с исходно высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем ХС-ЛПВП.

Увеличение количества ремнантов хиломикрон и ЛПОНП в сочетании с нарушением липолиза нарушает метаболизм ЛПВП. Увеличение ТГ-насыщенных липопротеинов приводит к увеличению активности СЕТР, который принимает непосредственное участие в обмене эфиров холестерина из ЛПВП на ТГ из ЛПОНП и ЛПНП [60]. Липолиз этих ТГ-насыщенных ЛПВП печеночной липазой приводит к образованию мелких ЛПВП со сниженным сродством к апоА-I и, следовательно, к уменьшению содержания апоА-I на ЛПВП. В конечном счете это приводит к снижению уровня ХС-ЛПВП, циркулирующих ЛПВП и ухудшению обратного транспорта холестерина [83].

Связь между метаболизмом СЖК и воспалением при ожирении: связь иммунитета и липидного обмена

Источниками поступления СЖК в плазму крови является липолиз ТГ-насыщенных липопротеинов крови и внутриклеточный липолиз в жировой ткани. Интересный обзор был представлен группой ученых из Оксфорда, описавших связь между концентрацией СЖК плазмы крови и инсулинорезистентностью при ожирении [17], что было подтверждено и другими исследователями [3, 84]. Хорошо известно, что у людей, страдающих ожирением, из-за усиленного высвобождения

жирных кислот из жировой ткани и снижения их клиренса уровень СЖК повышен [85–87]. Увеличение СЖК и воспаление, индуцированное ожирением, играют ключевую роль в развитии инсулинорезистентности [88].

Различные жирные кислоты обладают цитотоксическим действием, которое зависит от их типа [89, 90]. Насыщенные жирные кислоты (НЖК), арахидоновая и линолевая кислоты (обе являются полиненасыщенными жирными кислотами — ПНЖК) могут способствовать развитию воспаления, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), тогда как эйкозапентаеновая кислота, основным источником которой является рыбий

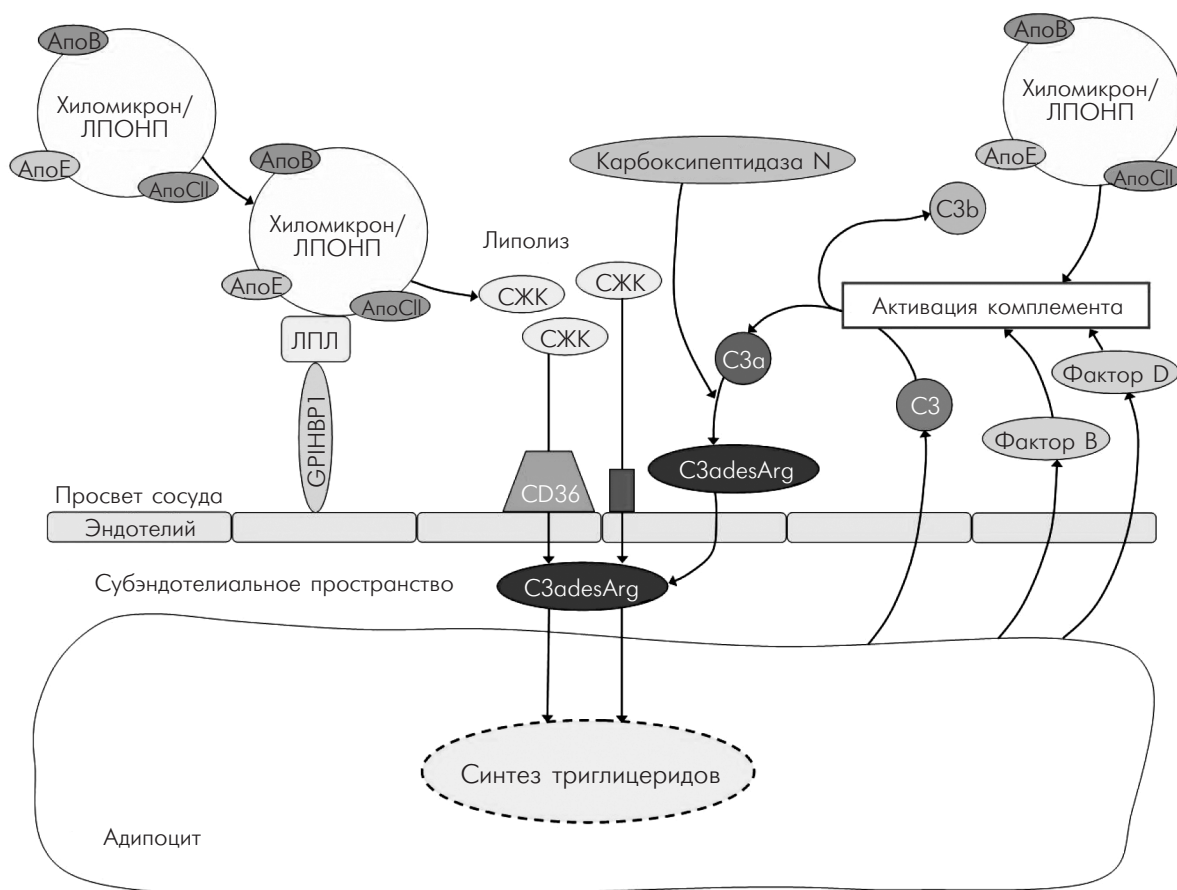


Рис. 2. Захват свободных жирных кислот (СЖК) и синтез из них триглицеридов в адипоцитах зависит от C3adesArg (белка, стимулирующего ацилирование, — ASP). Хиломикроны и ЛПОНП подвергаются липолизу посредством липопротеинлипазы (ЛПЛ), в результате чего в кровотоке поступают СЖК. Затем сквенджер-рецепторы CD36 транспортируют СЖК в субэндотелиальное пространство, в котором C3adesArg индуцирует трансмембранный транспорт СЖК в адипоциты и их внутриклеточную эстерификацию в ТГ. C3adesArg образуется из C3a-компонента комплимента под воздействием карбоксипептидазы N. C3a образуется из C3. Постпрандиальная липемия напрямую связана с активацией системы комплемента. Так, установлено, что адипоциты секретируют C3 при культивации с ТГ-насыщенными липопротеинами (хиломикронами или липопротеинами очень низкой плотности — ЛПОНП). Также они секретируют факторы В и D, тем самым вызывая активацию каскада реакций системы комплемента

жир, наоборот, обладает противовоспалительными свойствами [89–91]. Однако данные литературы о роли ПНЖК в развитии воспаления крайне противоречивы [89, 90]. Поскольку различные жирные кислоты цитотоксичны, то должен существовать механизм удаления их из той микросреды, где они образовались. В таком механизме периферического захвата СЖК важную роль играют инсулин и белок, стимулирующий ацилирование (ASP/C3adesArg).

Впервые участие ASP в периферическом захвате жирных кислот описал A. Sniderman [92]. В ответ на поступление жирных кислот адипоциты и фибробласты выделяют С3-компонент комплемента (С3) [93–96]. Под действием факторов В и D, которые также секретируются адипоцитами и фибробластами, от С3 отделяется небольшой активный фрагмент (С3а), который с помощью карбоксипептидазы N легко преобразуется в С3adesArg (также известный как ASP) (рис. 2) [97]. С3adesArg, являясь иммунологически неактивным, играет важную роль в депонировании жирных кислот в адипоцитах и других периферических клетках. Так же как и инсулин, С3adesArg индуцирует трансмембранный транспорт жирных кислот и их внутриклеточную эстерификацию в ТГ [21, 22]. Недавно было показано, что при ожирении, в том числе морбидном, вне зависимости от наличия инсулинорезистентности, экспрессия мРНК ASP в висцеральной жировой ткани на 40 % ниже, чем у людей с нормальной массой тела [50]. Кроме того, С3adesArg принимает участие в инсулиннезависимом трансмембранном транспорте глюкозы [98]. Следует отметить, что эти ASP-

К сожалению, зачастую для снижения массы тела изменения только образа жизни недостаточно. Недавно проведенный мета-анализ в отношении препаратов, снижающих массу тела, показал, что средняя потеря веса составляет 3,13 кг, однако это никак не отражается на дислипидемии.

опосредованные процессы происходят только в периферических клетках. В печени поступление жирных кислот и глюкозы является ASP-независимым.

В соответствии с ASP/C3adesArg-концепцией было проведено несколько исследований, в которых оценивалась роль системы комплемента в метаболизме липопротеинов. Наша и другие группы показали, что С3-компонент комплемента является одним из основных факторов, определяющих развитие МС [99–101] и постпрандиальную липемию как у лиц с инсулинорезистентностью, так и без нее [87, 102, 103]. В недавно проведенном мета-анализе исследований по изучению генома было показано, что С3 генетически связан с МС [104]. Кроме того, другой компонент системы комплемента, маннозо-связывающий лектин, также может быть вовлечен в физиологический метаболизм постпрандиальных липопротеинов [105]. Таким образом, имеется достаточно доказательств того, что система комплемента является важным регулятором постпрандиального метаболизма жирных кислот и ТГ [102, 106, 107].

Трудность оценки метаболизма жирных кислот заключается в точном установлении их перемещения между различными тканями. В своей последней работе группа исследователей из Оксфорда, используя артериовенозный забор крови в жировой ткани с меченым пальмитатом, выявила нарушение захвата жирных

кислот *in vivo* у тучных мужчин [18]. Назначение метформина для лечения инсулинорезистентности приводит к снижению концентрации СЖК в плазме. Однако метформин не влияет на катехоламин-опосредованный липолиз адипоцитов [108]. Более того, у мужчин с ожирением было выявлено снижение захвата пищевых жиров жировой тканью, что приводит к поступлению в печень большого числа ремнантов хиломикрон, а следовательно, и ТГ-насыщенных ЛПОНП к адипоцитам [18].

Изменение образа жизни для коррекции дислипидемии при ожирении

Лечение дислипидемии при ожирении должно быть направлено на изменение образа жизни, включающее снижение массы тела, расширение физической активности и переход на правильное питание. Изменение образа жизни приводит к снижению инсулинорезистентности и дислипидемии [59]. Количество потребленного жира и общее количество калорий являются наиболее важными факторами, которые приводят к ожирению и связанной с ним постпрандиальной липемии [109], что было продемонстрировано и у детей раннего возраста [110]. Снижение веса способствует значительному снижению тощакового уровня ТГ, ТГ в течение дня, что объясняется увеличением активности ЛПЛ при снижении уровня апоС-III [111], снижением активности СЕТР [112, 113] и увеличением катаболизма ТГ-насыщенных липопротеинов [114]. Кроме того, повышая активность ЛПНП-рецепторов, снижение веса приводит к небольшому снижению ХС-ЛПНП. Так, снижение

При уровне ТГ, превышающем 10 ммоль/л, для снижения риска развития острого панкреатита необходима медикаментозная терапия. Также необходимо помнить о проведении дополнительных диагностических тестов для исключения семейной гипертриглицеридемии или семейной дисбеталипопротеинемии.

До сих пор эффективность комбинированной терапии фибратами и статинами неясна. Так, исследование ACCORD не выявило дополнительных преимуществ в отношении конечных сердечно-сосудистых точек у пациентов с сахарным диабетом при добавлении фибратов к терапии статинами. Тем не менее в анализе подгрупп преимущества такой терапии были продемонстрированы у пациентов, у которых помимо сахарного диабета имелась дислипидемия с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем ХС-ЛПВП.

веса на 4–10 кг у людей, страдающих ожирением, сопровождается снижением ХС-ЛПНП на 12 % и увеличением экспрессии мРНК ЛПНП-рецепторов на 27 % [111, 115].

Тип употребляемых жиров также влияет на постпрандиальную липемию [109]. Исследования на крысах показали, что питание с высоким содержанием насыщенных жиров снижает ЛПЛ и ее активность в скелетных мышцах, при этом активность ЛПЛ в жировой ткани увеличивается, что приводит к переходу липидов из скелетных мышц в жировую ткань [116]. У мужчин, страдающих только ожирением, умеренное снижение массы тела (примерно на 10 %) с помощью питания с низким содержанием углеводов и НЖК и высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) приводит к снижению постпрандиального уровня ТГ на 27–46 % [117]. Еще один пример: у пациентов с МС длительный прием МНЖК сопровождался уменьшением постпрандиального воспаления в отличие от питания, богатого НЖК [118].

Недавно полногеномные исследования обнаружили более 95 локусов, связанных с уровнем липидов. Однако все вместе они объясняют только 10 % изменений липидов. Недавно были описаны взаимодействия между генами, ожирением, уровнем липидов и типом жира, поступающего с пищей [119–122]. Среди лиц с высоким потреблением НЖК, гомозиготных по С-аллелю полиморфизма АРОА2 –265Т > С, чаще развивалось ожирение, чем у

лиц с генотипом ТТ + ТС (ОШ 1,84 при 95 % ДИ 1,38–2,47) [120]. По результатам исследования испанцев, для которых характерно высокое потребление МЖК, носители минорного С-аллеля полиморфизма АРОА5 –1131Т > С, несмотря на употребление жиров, оказались более устойчивы к увеличению веса. Кроме того, среди них была выявлена обратная связь между потреблением жира и уровнем ТГ плазмы [122]. Однако в США у носителей С-аллеля питание с высоким содержанием ПНЖК приводило к повышению уровня ТГ и уменьшению размера ЛПНП [121]. Результаты этих исследований указывают на потенциальную пользу нутригеномного подхода в разработке диетических рекомендаций для профилактики или лечения ожирения и связанной с ней дислипидемии.

Известно, что физическая нагрузка стимулирует липолиз ТГ за счет увеличения активности ЛПЛ и печеночной липазы [123, 124], однако почему это происходит, до сих пор до конца не ясно. Предположительно, физическая нагрузка усиливает активность именно мышечной ЛПЛ [125]. Так, у пациентов с МС физические нагрузки в виде спортивной ходьбы в течение 12 недель с включением в ежедневный рацион питания рыбьего жира (1000 мг эйкозапентаеновой и 700 мг докозагексаеновой кислоты) привели к снижению тощачкового уровня ТГ, постпрандиального уровня ТГ и апоВ48 [126]. У пациентов с ожирением с НАЖБП физическая нагрузка продолжительностью порядка 16 недель привела к не-

большому снижению внутрипеченочного содержания ТГ, вне зависимости от динамики снижения веса [128], хотя уровень ЛПОНП-ТГ или апоВ100 не изменился [127]. Кроме того, у мужчин с избыточной массой тела внутрипеченочный уровень ТГ уменьшался при соблюдении трехнедельного питания с низким содержанием жиров, тогда как при питании с высоким содержанием жиров внутрипеченочная концентрация ТГ увеличивалась [129]. Большинство исследований сходятся в одном, что физические нагрузки и снижение массы тела приводят к уменьшению концентрации ТГ плазмы крови [130]. Однако повышение уровня ХС-ЛПВП с помощью физических упражнений остается спорным, особенно у лиц с исходно высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП [131].

Помимо снижения калорийности питания и типа употребляемых жиров, другие факторы питания также оказывают свое влияние на дислипидемию. Употребление крахмала, резистентного к действию пищеварительных ферментов, пищевых волокон улучшает всасывание питательных веществ и метаболизм инсулина. Однако в Северной и Южной Америке ежедневное употребление такого крахмала в виде хлеба, круп, овощей и макаронных изделий составляет не более 5 г, что крайне мало для получения положительных эффектов [132]. Результаты недавно проведенного рандомизированного исследования показали, что добавление резистентного крахмала (около 40 г/сут) пациентам с инсулинорезистентностью приводит к улучшению чувствительности к инсулину и метаболизму СЖК, снижению концентрации СЖК натошак, усилению липолиза ТГ за счет повышенной экспрессии определенных генов и усилению захвата СЖК скелетными мышцами [133]. Однако такая терапия не влияет на уровень ТГ и холестерина [132, 133].

К сожалению, зачастую для снижения массы тела изменение толь-

ко образа жизни недостаточно. Недавно проведенный мета-анализ в отношении препаратов, снижающих массу тела, показал, что средняя потеря веса составляет 3,13 кг, однако это никак не отражается на дислипидемии [134]. Орлистат, который уменьшает липолиз ТГ в желудочно-кишечном тракте, тем самым предотвращая всасывание жира из кишечника на 30 %, оказал незначительное влияние на уровень ХС-ЛПНП — снижение на 0,21 ммоль/л. Сибутрамин, увеличивающий ощущение сытости посредством воздействия на центральную нервную систему, привел к снижению уровня ТГ на 0,13 ммоль/л. Терапия римонабантом не оказала значимого влияния на уровень липидов [134], в то время как после проведенных бариатрических операций отмечалось снижение уровня ТГ и увеличение ХС-ЛПВП [135].

Целевые значения липидов и лекарственная терапия дислипидемии при ожирении

При ожирении EAS/ESC рекомендуют проводить исследование липидного профиля для оценки сердечно-сосудистого риска [136]. Однако наряду с изменением образа жизни необходимость в медикаментозной терапии зависит от наличия сопутствующих заболеваний, возможных первичных нарушений липидного обмена, сердечно-сосудистого риска [11, 136]. Пациентам из группы высокого риска с первичными нарушениями липидного обмена (семейной гиперхолестеринемией, семейной комбинированной гиперлипидемией), а также пациентам с сахарным диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями требуется медикаментозная терапия дислипидемии независимо от наличия ожирения [136, 137], хотя ожирение может повлиять на цели лечения, поскольку способствует увеличению ремнантов холестерина, ТГ и снижению ХС-ЛПВП. Таким образом, у пациентов с так называемой гипертриглицеридемической

талией второй целью лечения после ХС-ЛПНП рекомендовано использовать уровни апоВ или не-ХС-ЛПВП [111, 136, 138]. АпоВ отражает *общее количество* атерогенных частиц (хиломикроны, ремнанты хиломикронов, ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП), тогда как не-ХС-ЛПВП показывает *суммарное количество холестерина* в ТГ-насыщенных липопротеинах и ЛПНП. Проведенный недавно мета-анализ показал, что если первичной целью лечения поставить влияние на апоВ или не-ХС-ЛПВП, а не на ХС-ЛПНП, то это позволит дополнительно предотвратить 300–500 тыс. сердечно-сосудистых событий в США за 10 лет [139], хотя другие исследования такой связи не обнаружили [140–142]. Целевой уровень не-ХС-ЛПВП должен превышать целевое значение ХС-ЛПНП на 0,8 ммоль/л, что соответствует уровню не-ХС-ЛПВП, равному 3,8 ммоль/л для лиц с умеренным риском и 3,3 ммоль/л для лиц с высоким риском. Целевые значения апоВ составляют 0,8–1,0 г/л [136]. Точные целевые значения для ТГ не разработаны из-за его высокой вариабельности в течение суток [143]. Тем не менее при уровне ТГ, превышающем 10 ммоль/л, для снижения риска развития острого панкреатита необходима медикаментозная терапия [11, 144]. Также необходимо помнить о проведении дополнительных диагностических тестов для исключения семейной гипертриглицеридемии или семейной дисбеталипопротеинемии [11, 136, 138, 144].

В качестве средств первичной терапии для снижения ХС-ЛПНП, не-ХС-ЛПВП и/или апоВ назнача-

ются статины. Однако необходимо помнить, что, во-первых, статины практически не влияют (или влияют незначительно) на уровень ТГ, во-вторых, они не способны устранить все нарушения липидного обмена, возникающие при ожирении. Все это вносит вклад в остаточный риск после начала терапии статинами [145]. Статины ингибируют фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА), что приводит к блокированию ключевой стадии синтеза холестерина в печени, усилению катаболизма ЛПОНП и ЛПНП, небольшому снижению синтеза ЛПОНП в печени. Таким образом, статины снижают и уровень ремнантов холестерина, и ХС-ЛПНП [146].

В последнее время для еще большего снижения уровня холестерина назначается комбинированная гиполипидемическая терапия [145–150]. Например, можно комбинировать статины с эзетимибом, который, взаимодействуя с транспортером холестерина NPC1L1, приводит к уменьшению абсорбции холестерина из кишечника. При этом дополнительно к действию статинов уровень ХС-ЛПНП снижается на 20 %, а уровень ТГ и ХС-ЛПВП остается без изменений, тогда как фибраты, препараты первой линии при гипертриглицеридемии, снижают ТГ примерно на 30 %, ХС-ЛПНП — на 8 % и увеличивают ХС-ЛПВП в среднем на 9 % [149]. Фибраты являются агонистами α -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR α), который посредством регуляции экспрессии ряда генов оказывает влияние на метаболизм липидов. Фибраты снижа-

Исследований по оценке комбинированной терапии ниацином и статинами при ожирении проведено крайне мало. У лиц с инсулинорезистентностью омега-3 жирные кислоты снижают содержание триглицеридов на 25–30 % за счет уменьшения синтеза ЛПОНП в печени. Также омега-3 жирные кислоты усиливают конверсию ЛПОНП в ЛППП, что, вероятно, дает дополнительный положительный эффект при комбинации их со статинами.

ют сердечно-сосудистую смертность, особенно у лиц с МС при уровне ТГ > 2,2 ммоль/л [151–155]. Тем не менее до сих пор эффективность комбинированной терапии фибратами и статинами неясна. Так, исследование ACCORD не выявило дополнительных преимуществ в отношении конечных сердечно-сосудистых точек у пациентов с сахарным диабетом при добавлении фибратов к терапии статинами [156]. Тем не менее в анализе подгрупп преимущества такой терапии были продемонстрированы у пациентов, у которых помимо сахарного диабета имелась дислипидемия с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП [156]. Таким образом, фенофибраты могут применяться для лечения остаточной дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом, уже принимающих статины [145].

Препараты никотиновой кислоты блокируют липолиз адипоцитов, что приводит не только к снижению уровня СЖК и уменьшению синтеза ЛПОНП, но и небольшому увеличению синтеза ЛПВП и замедлению их катаболизма [146]. Уровень ТГ снижается на 15–35 %, а уровень ХС-ЛПВП увеличивается на 10–25 % [11, 146]. Несмотря на снижение тощакового уровня ТГ и повышение ХС-ЛПВП, добавление ниацина пациентам с ССЗ и дислипидемией, получающим терапию статинами, не приносит дополнительных преимуществ [157]. Однако исследований по оценке комбинированной терапии ниацином и статинами при ожирении проведено крайне мало. У лиц с инсулинорезистентностью омега-3 жирные кислоты снижают содержание триглицеридов на 25–30 % за счет уменьшения синтеза ЛПОНП в печени [146, 159]. Также омега-3 жирные кислоты усиливают конверсию ЛПОНП в ЛППП, что, вероятно, дает дополнительный положительный эффект при комбинации их со статинами [159].

При ожирении препараты, повышающие чувствительность к инсулину, такие как метформин

или тиазолидиндионы, не влияют [108] (или влияют незначительно) на липидный обмен [160]. Более того, тиазолидиндионы приводят к прибавке веса за счет увеличения подкожно-жировой клетчатки, что делает эти препараты еще менее привлекательными для лечения пациентов с ожирением [160].

Заключение

Патогенез дислипидемии при ожирении является многофакторным и включает в себя повышенный синтез ЛПОНП в печени, снижение липолиза ТГ в кровотоке, ухудшение периферического захвата СЖК, увеличение поступления СЖК из адипоцитов в печень и другие ткани и образование мелких плотных частиц ЛПНП. Также развитию дислипидемии способствует нарушение метаболизма ASP/С3adesArg. Лечение должно быть направлено на снижение массы тела посредством увеличения физической активности, изменения пищевых привычек со снижением общего калоража и уменьшением потребления НЖК. При неэффективности мероприятий по изменению образа жизни переходят к медикаментозной терапии. Основными гиполипидемическими препаратами являются статины, снижающие уровень ЛПНП и ремнантов холестерина. Добавление фибратов может рассматриваться в случае остаточной дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом, повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП. При ожирении выраженность атерогенности более точно отражает уровень апоВ и/или не-ХС-ЛПВП, а не ХС-ЛПНП, именно поэтому они и должны применяться в качестве цели лечения.

Литература

1. Knight, J.A. Diseases and disorders associated with excess body weight // *Ann. Clin. Lab Sci.* 2011, 41, 107–121.
2. Flock, M.R.; Green, M.H.; Kris-Etherton, P.M. Effects of adiposity on plasma lipid response to reductions in dietary saturated fatty acids and cholesterol // *Adv. Nutr.* 2011, 2, 261–274.

3. Boden, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr. Opin. Endocrinol // Diabetes Obes.* 2011, 18, 139–143.
4. Zalesin, K.C.; Franklin, B.A.; Miller, W.M.; Peterson, E.D.; McCullough, P.A. Impact of obesity on cardiovascular disease // *Med. Clin. North. Am.* 2011, 95, 919–937.
5. Castro Cabezas, M.; Elte, J.W. Farewell to the metabolic syndrome? Not too soon // *Atherosclerosis* 2009, 204, 348–349; author reply 350–351.
6. Franssen, R.; Monajemi, H.; Stroes, E.S.; Kastelein, J.J. Obesity and dyslipidemia // *Med. Clin. North. Am.* 2011, 95, 893–902.
7. Wang, H.; Peng, D.Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity // *Lipids Health Dis.* 2011, 10, doi:10.1186/1476-511X-10-176.
8. Pan, X.; Hussain, M.M. Gut triglyceride production // *Biochim. Biophys. Acta* 2011, 1821, 727–735.
9. Altmann, S.W.; Davis, H.R., Jr.; Zhu, L.J.; Yao, X.; Hoos, L.M.; Tetzloff, G.; Iyer, S.P.; Maguire, M.; Golovko, A.; Zeng, M.; et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption // *Science* 2004, 303, 1201–1204.
10. Davis, H.R., Jr.; Zhu, L.J.; Hoos, L.M.; Tetzloff, G.; Maguire, M.; Liu, J.; Yao, X.; Iyer, S.P.; Lam, M.H.; Lund, E.G.; et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 33586–33592.
11. Klop, B.; Jukema, J.W.; Rabelink, T.J.; Castro Cabezas, M. A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: The etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy // *Panminerva Med.* 2012, 54, 91–103.
12. Innerarity, T.L.; Young, S.G.; Poksay, K.S.; Mahley, R.W.; Smith, R.S.; Milne, R.W.; Marcel, Y.L.; Weisgraber, K.H. Structural relationship of human apolipoprotein B48 to apolipoprotein B100 // *J. Clin. Invest.* 1987, 80, 1794–1798.
13. Goldberg, I.J.; Eckel, R.H.; Abumrad, N.A. Regulation of fatty acid uptake into tissues: lipoprotein lipase and CD36-mediated pathways // *J. Lipid Res.* 2009, 50, S86–S90.
14. Dallinga-Thie, G.M.; Franssen, R.; Mooij, H.L.; Visser, M.E.; Hassing, H.C.; Peelman, F.; Kastelein, J.J.; Peterfy, M.; Nieuwdorp, M. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight // *Atherosclerosis* 2010, 211, 1–8.
15. Davies, B.S.; Beigneux, A.P.; Barnes, R.H., II; Tu, Y.; Gin, P.; Weinstein, M.M.; Nobumori, C.; Nyren, R.; Goldberg, I.; Olivecrona, G.; et al. GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries // *Cell Metab.* 2010, 12, 42–52.

16. Davies, B.S.; Beigneux, A.P.; Fong, L.G.; Young, S.G. New wrinkles in lipoprotein lipase biology // *Curr. Opin. Lipidol.* 2012, 23, 35–42.
17. Karpe, F.; Dickmann, J.R.; Frayn, K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: Time for a reevaluation // *Diabetes* 2011, 60, 2441–2449.
18. McQuaid, S.E.; Hodson, L.; Neville, M.J.; Dennis, A.L.; Cheeseman, J.; Humphreys, S.M.; Ruge, T.; Gilbert, M.; Fielding, B.A.; Frayn, K.N.; et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: A driver for ectopic fat deposition? // *Diabetes* 2011, 60, 47–55.
19. Ooi, E.M.; Barrett, P.H.; Chan, D.C.; Watts, G.F. Apolipoprotein C-III: Understanding an emerging cardiovascular risk factor // *Clin. Sci. (Lond.)* 2008, 114, 611–624.
20. Brunzell, J.D.; Hazzard, W.R.; Porte, D., Jr.; Bierman, E.L. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man // *J. Clin. Invest.* 1973, 52, 1578–1585.
21. Baldo, A.; Sniderman, A.D.; St-Luce, S.; Avramoglu, R.K.; Maslowska, M.; Hoang, B.; Monge, J.C.; Bell, A.; Mulay, S.; Cianflone, K. The adipisin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis // *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 1543–1547.
22. Germinario, R.; Sniderman, A.D.; Manuel, S.; Lefebvre, S.P.; Baldo, A.; Cianflone, K. Coordinate regulation of triacylglycerol synthesis and glucose transport by acylation-stimulating protein // *Metabolism* 1993, 42, 574–580.
23. Abumrad, N.A.; Davidson, N.O. Role of the gut in lipid homeostasis // *Physiol. Rev.* 2012, 92, 1061–1085.
24. Evans, K.; Burdge, G.C.; Wootton, S.A.; Clark, M.L.; Frayn, K.N. Regulation of dietary fatty acid entrapment in subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle // *Diabetes* 2002, 51, 2684–2690.
25. Mahley, R.W.; Ji, Z.S. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E // *J. Lipid Res.* 1999, 40, 1–16.
26. Mahley, R.W.; Huang, Y.; Rall, S.C., Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes // *J. Lipid Res.* 1999, 40, 1933–1949.
27. Sultan, F.; Lagrange, D.; Jansen, H.; Griglio, S. Inhibition of hepatic lipase activity impairs chylomicron remnant-removal in rats // *Biochim. Biophys. Acta* 1990, 1042, 150–152.
28. Kowal, R.C.; Herz, J.; Goldstein, J.L.; Esser, V.; Brown, M.S. Low density lipoprotein receptor-related protein mediates uptake of cholesteryl esters derived from apoprotein E-enriched lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 5810–5814.
29. Hussain, M.M.; Maxfield, F.R.; Mas-Oliva, J.; Tabas, I.; Ji, Z.S.; Innerarity, T.L.; Mahley, R.W. Clearance of chylomicron remnants by the low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor // *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 13936–13940.
30. Beisiegel, U.; Weber, W.; Bengtsson-Olivecrona, G. Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 8342–8346.
31. Goldstein, J.L.; Brown, M.S. The LDL receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009, 29, 431–438.
32. Lambert, G.; Sjouke, B.; Choque, B.; Kastelein, J.J.; Hovingh, G.K. The PCSK9 decade: Thematic Review Series: New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases // *J. Lipid Res.* 2012, 53, 2515–2524.
33. Raal, F.; Scott, R.; Somaratne, R.; Bridges, L.; Li, G.; Wasserman, S.M.; Stein, E.A. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial // *Circulation* 2012, 126, 2408–2417.
34. Patsch, J.R.; Miesenbock, G.; Hopperwieser, T.; Muhlberger, V.; Knapp, E.; Dunn, J.K.; Gotto, A.M., Jr.; Patsch, W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state // *Arterioscler. Thromb.* 1992, 12, 1336–1345.
35. Engelberg, H. Serum lipemia: An overlooked cause of tissue hypoxia. *Cardiology* 1983, 70, 273–279.
36. Simons, L.A.; Dwyer, T.; Simons, J.; Bernstein, L.; Mock, P.; Poonia, N.S.; Balasubramanian, S.; Baron, D.; Branson, J.; Morgan, J.; et al. Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: A case-control study // *Atherosclerosis* 1987, 65, 181–189.
37. Ryu, J.E.; Howard, G.; Craven, T.E.; Bond, M.G.; Hagan, A.P.; Crouse, J.R., III. Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects // *Stroke* 1992, 23, 823–828.
38. Karpe, F.; Steiner, G.; Uffelman, K.; Olivecrona, T.; Hamsten, A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis* 1994, 106, 83–97.
39. Meyer, E.; Westerveld, H.T.; de Ruyter-Meijstek, F.C.; van Greevenbroek, M.M.; Rienks, R.; van Rijn, H.J.; Erkelens, D.W.; de Bruin, T.W. Abnormal postprandial apolipoprotein B-48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70% stenotic coronary artery disease: A case-control study // *Atherosclerosis* 1996, 124, 221–235.
40. Groot, P.H.; van Stiphout, W.A.; Krauss, X.H.; Jansen, H.; van Tol, A.; van Ramshorst, E.; Chin-On, S.; Hofman, A.; Cresswell, S.R.; Havekes, L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb.* 1991, 11, 653–662.
41. Ginsberg, H.N.; Jones, J.; Blamer, W.S.; Thomas, A.; Karmally, W.; Fields, L.; Blood, D.; Begg, M.D. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995, 15, 1829–1838.
42. Sakata, K.; Miho, N.; Shirohata, M.; Yoshida, H.; Takada, Y.; Takada, A. Remnant-like particle cholesterol is a major risk factor for myocardial infarction in vasospastic angina with nearly normal coronary artery // *Atherosclerosis* 1998, 136, 225–231.
43. Ellsworth, J.L.; Fong, L.G.; Kraemer, F.B.; Cooper, A.D. Differences in the processing of chylomicron remnants and ?-VLDL by macrophages // *J. Lipid Res.* 1990, 31, 1399–1411.
44. Genest, J.; Sniderman, A.; Cianflone, K.; Teng, B.; Wacholder, S.; Marcel, Y.; Kwiterovich, P., Jr. Hyperapobetalipoproteinemia. Plasma lipoprotein responses to oral fat load // *Arteriosclerosis* 1986, 6, 297–304.
45. Castro Cabezas, M.; de Bruin, T.W.; Jansen, H.; Kock, L.A.; Kortlandt, W.; Erkelens, D.W. Impaired chylomicron remnant clearance in familial combined hyperlipidemia // *Arterioscler. Thromb.* 1993, 13, 804–814.
46. Castro Cabezas, M.; de Bruin, T.W.; de Valk, H.W.; Shoulders, C.C.; Jansen, H.; Willem Erkelens, D. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 160–168.
47. Castro Cabezas, M.; de Bruin, T.W.; Kock, L.A.; Kortlandt, W.; Van Linde-Sibenius Trip, M.; Jansen, H.; Erkelens, D.W. Simvastatin improves chylomicron remnant removal in familial combined hyperlipidemia without changing chylomicron conversion // *Metabolism* 1993, 42, 497–503.
48. Capell, W.H.; Zambon, A.; Austin, M.A.; Brunzell, J.D.; Hokanson, J.E. Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996, 16, 1040–1046.
49. Hokanson, J.E.; Krauss, R.M.; Albers, J.J.; Austin, M.A.; Brunzell, J.D. LDL physical and chemical properties in familial combined hyperlipidemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995, 15, 452–459.
50. Clemente-Postigo, M.; Queipo-Ortuno, M.I.; Fernandez-Garcia, D.; Gomez-Huelgas, R.; Tinahones, F.J.; Cardona, F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity // *PLoS One* 2011, 6, e24783; doi:10.1371/journal.pone.0024783.

51. Peterson, J.; Bihain, B.E.; Bengtsson-Olivecrona, G.; Deckelbaum, R.J.; Carpentier, Y.A.; Olivecrona, T. Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 909–913.
52. Karpe, F.; Olivecrona, T.; Walldius, G.; Hamsten, A. Lipoprotein lipase in plasma after an oral fat load: Relation to free fatty acids // *J. Lipid Res.* 1992, 33, 975–984.
53. Tchernof, A.; Lamarche, B.; Prud'Homme, D.; Nadeau, A.; Moorjani, S.; Labrie, F.; Lupien, P.J.; Despres, J.P. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men // *Diabetes Care* 1996, 19, 629–637.
54. Packard, C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein // *Biochem. Soc. Trans.* 2003, 31, 1066–1069.
55. Klop, B.; Proctor, S.D.; Mamo, J.C.; Botham, K.M.; Castro Cabezas, M. Understanding postprandial inflammation and its relationship to lifestyle behaviour and metabolic diseases. *Int. J. Vasc. Med.* 2012, 2012, 947417; doi:10.1155/2012/947417.
56. Proctor, S.D.; Mamo, J.C. Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B100- and apolipoprotein B48-containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 1595–1600.
57. Proctor, S.D.; Vine, D.F.; Mamo, J.C. Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)-containing lipoproteins in atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* 2002, 13, 461–470.
58. Tabas, I.; Williams, K.J.; Boren, J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications // *Circulation* 2007, 116, 1832–1844.
59. Klop, B.; Castro Cabezas, M. Chylomicrons: A key biomarker and risk factor for cardiovascular disease and for the understanding of obesity // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2012, 6, 27–34.
60. Subramanian, S.; Chait, A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes // *Biochim. Biophys. Acta* 2012, 1821, 819–825.
61. Pacifico, L.; Anania, C.; Osborn, J.F.; Ferraro, F.; Bonci, E.; Olivero, E.; Chiesa, C. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents // *Eur. J. Endocrinol.* 2011, 165, 603–611.
62. Proctor, S.D.; Vine, D.F.; Mamo, J.C. Arterial permeability and efflux of apolipoprotein B-containing lipoproteins assessed by in situ perfusion and three-dimensional quantitative confocal microscopy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, 2162–2167.
63. Watts, G.F.; Chan, D.C.; Barrett, P.H.; Martins, I.J.; Redgrave, T.G. Preliminary experience with a new stable isotope breath test for chylomicron remnant metabolism: A study in central obesity // *Clin. Sci. (Lond.)* 2001, 101, 683–690.
64. Taskinen, M.R.; Adiels, M.; Westerbacka, J.; Soderlund, S.; Kahri, J.; Lundbom, N.; Lundbom, J.; Hakkarainen, A.; Olofsson, S.O.; Orho-Melander, M.; et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011, 31, 2144–2150.
65. Caron, S.; Verrijken, A.; Mertens, I.; Samanez, C.H.; Mautino, G.; Haas, J.T.; Duran-Sandoval, D.; Prawitt, J.; Francque, S.; Vallez, E.; et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011, 31, 513–519.
66. Mamo, J.C.; Watts, G.F.; Barrett, P.H.; Smith, D.; James, A.P.; Pal, S. Postprandial dyslipidemia in men with visceral obesity: An effect of reduced LDL receptor expression? // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001, 281, E626–E632.
67. Castro Cabezas, M.; Erkelens, D.W. The direct way from gut to vessel wall: Atheroinitiation // *Eur. J. Clin. Invest.* 1998, 28, 504–505.
68. Jorgensen, A.B.; Frikke-Schmidt, R.; West, A.S.; Grande, P.; Nordestgaard, B.G.; Tybjaerg-Hansen, A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs431.
69. Senti, M.; Noguez, X.; Pedro-Botet, J.; Rubies-Prat, J.; Vidal-Barraquer, F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes // *Circulation* 1992, 85, 30–36.
70. Vogel, R.A.; Corretti, M.C.; Plotnick, G.D. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects // *Am. J. Cardiol.* 1997, 79, 350–354.
71. Lundman, P.; Eriksson, M.; Schenck-Gustafsson, K.; Karpe, F.; Tornvall, P. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease // *Circulation* 1997, 96, 3266–3268.
72. Steinberg, H.O.; Tarshoby, M.; Monestel, R.; Hook, G.; Cronin, J.; Johnson, A.; Bayazeed, B.; Baron, A.D. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation // *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 1230–1239.
73. Van Oostrom, A.J.; van Wijk, J.; Castro Cabezas, M. Lipaemia, inflammation and atherosclerosis: Novel opportunities in the understanding and treatment of atherosclerosis // *Drugs* 2004, 64, 19–41.
74. Alipour, A.; Elte, J.W.; van Zaanen, H.C.; Rietveld, A.P.; Castro Cabezas, M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis // *Atheroscler. Suppl.* 2008, 9, 39–44.
75. Couillard, C.; Bergeron, N.; Prud'homme, D.; Bergeron, J.; Tremblay, A.; Bouchard, C.; Mauriege, P.; Despres, J.P. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men // *Diabetes* 1998, 47, 953–960.
76. Taira, K.; Hikita, M.; Kobayashi, J.; Bujo, H.; Takahashi, K.; Murano, S.; Morisaki, N.; Saito, Y. Delayed post-prandial lipid metabolism in subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation // *Eur. J. Clin. Invest.* 1999, 29, 301–308.
77. Su, J.W.; Nzekwu, M.M.; Cabezas, M.C.; Redgrave, T.; Proctor, S.D. Methods to assess impaired post-prandial metabolism and the impact for early detection of cardiovascular disease risk // *Eur. J. Clin. Invest.* 2009, 39, 741–754.
78. Castro Cabezas, M.; Halkes, C.J.; Meijssen, S.; van Oostrom, A.J.; Erkelens, D.W. Diurnal triglyceride profiles: A novel approach to study triglyceride changes // *Atherosclerosis* 2001, 155, 219–228.
79. Van Oostrom, A.J.; Castro Cabezas, M.; Ribalta, J.; Masana, L.; Twickler, T.B.; Remijnse, T.A.; Erkelens, D.W. Diurnal triglyceride profiles in healthy normolipidemic male subjects are associated to insulin sensitivity, body composition and diet // *Eur. J. Clin. Invest.* 2000, 30, 964–971.
80. Halkes, C.J.; Castro Cabezas, M.; van Wijk, J.P.; Erkelens, D.W. Gender differences in diurnal triglyceridemia in lean and overweight subjects // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001, 25, 1767–1774.
81. Lean, M.E.; Han, T.S.; Morrison, C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management // *Br. Med. J.* 1995, 311, 158–161.
82. Van Gaal, L.F.; Mertens, I.L.; de Block, C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease // *Nature* 2006, 444, 875–880.
83. Deeb, S.S.; Zambon, A.; Carr, M.C.; Ayyobi, A.F.; Brunzell, J.D. Hepatic lipase and dyslipidemia: Interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet // *J. Lipid Res.* 2003, 44, 1279–1286.
84. Hill, M.J.; Metcalfe, D.; McTernan, P.G. Obesity and diabetes: Lipids, “nowhere to run to” // *Clin. Sci. (Lond.)* 2009, 116, 113–123.
85. Bjorntorp, P.; Bergman, H.; Varnauskas, E. Plasma free fatty acid turnover rate in obesity // *Acta Med. Scand.* 1969, 185, 351–356.
86. Mook, S.; Halkes, C.C.; Bilecen, S.; Castro Cabezas, M. In vivo regulation of plasma free fatty acids in insulin resistance // *Metabolism* 2004, 53, 1197–1201.
87. Van Oostrom, A.J.; van Dijk, H.; Verseyden, C.; Sniderman, A.D.; Cianflone, K.; Rabelink, T.J.; Castro Cabezas, M. Addition of glucose to an oral fat load reduces postprandial free fatty acids and prevents the postprandial increase in complement component 3 // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 510–515.
88. Capurso, C.; Capurso, A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids // *Vascul. Pharmacol.* 2012, 57, 91–97.
89. Lottenberg, A.M.; Afonso Mda, S.; Lavrador, M.S.; Machado, R.M.; Nakandakare, E.R. The role of dietary

- fatty acids in the pathology of metabolic syndrome // *J. Nutr. Biochem.* 2012, 23, 1027–1040.
90. Sears, B.; Ricordi, C. Role of fatty acids and polyphenols in inflammatory gene transcription and their impact on obesity, metabolic syndrome and diabetes // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012, 16, 1137–1154.
 91. Kopp, A.; Gross, P.; Falk, W.; Bala, M.; Weigert, J.; Buechler, C.; Neumeier, M.; Scholmerich, J.; Schaffler, A. Fatty acids as metabolic mediators in innate immunity // *Eur. J. Clin. Invest.* 2009, 39, 924–933.
 92. Sniderman, A.D.; Maslowska, M.; Cianflone, K. Of mice and men (and women) and the acylation-stimulating protein pathway // *Curr. Opin. Lipidol.* 2000, 11, 291–296.
 93. Cianflone, K.; Vu, H.; Walsh, M.; Baldo, A.; Sniderman, A. Metabolic response of Acylation Stimulating Protein to an oral fat load // *J. Lipid Res.* 1989, 30, 1727–1733.
 94. Cianflone, K.; Maslowska, M. Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes // *Eur. J. Clin. Invest.* 1995, 25, 817–825.
 95. Maslowska, M.; Scantlebury, T.; Germinario, R.; Cianflone, K. Acute in vitro production of acylation stimulating protein in differentiated human adipocytes // *J. Lipid Res.* 1997, 38, 1–11.
 96. Saleh, J.; Summers, L.K.; Cianflone, K.; Fielding, B.A.; Sniderman, A.D.; Frayn, K.N. Coordinated release of acylation stimulating protein (ASP) and triacylglycerol clearance by human adipose tissue in vivo in the postprandial period // *J. Lipid Res.* 1998, 39, 884–891.
 97. Skidgel, R.A. Basic carboxypeptidases: Regulators of peptide hormone activity // *Trends Pharmacol. Sci.* 1988, 9, 299–304.
 98. Maslowska, M.; Sniderman, A.D.; Germinario, R.; Cianflone, K. ASP stimulates glucose transport in cultured human adipocytes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997, 21, 261–266.
 99. Van Oostrom, A.J.; Alipour, A.; Plokker, T.W.; Sniderman, A.D.; Castro Cabezas, M. The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers // *Atherosclerosis* 2007, 190, 167–173.
 100. Volp, A.C.; Barbosa, K.B.; Bressan, J. Triacylglycerols and body fat mass are possible independent predictors of C3 in apparently healthy young Brazilian adults // *Nutrition* 2012, 28, 544–550.
 101. Hernandez-Mijares, A.; Banuls, C.; Bellod, L.; Jover, A.; Sola, E.; Morillas, C.; Victor, V.M.; Rocha, M. Effect of weight loss on C3 and C4 components of complement in obese patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2012, 42, 503–509.
 102. Meijssen, S.; van Dijk, H.; Verseyden, C.; Erkelens, D.W.; Castro Cabezas, M. Delayed and exaggerated postprandial complement component 3 response in familial combined hyperlipidemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002, 22, 811–816.
 103. Halkes, C.J.; van Dijk, H.; de Jaegere, P.P.T.; Plokker, H.W.M.; van der Helm, Y.; Erkelens, D.W.; Castro Cabezas, M. Postprandial increase of complement component 3 in normolipidemic patients with coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001, 21, 1526–1530.
 104. Kristiansson, K.; Perola, M.; Tikkanen, E.; Kettunen, J.; Surakka, I.; Havulinna, A.S.; Stancakova, A.; Barnes, C.; Widen, E.; Kajantie, E.; et al. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility Loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2012, 5, 242–249.
 105. Alipour, A.; van Oostrom, A.J.; Van Wijk, J.P.; Verseyden, C.; Plokker, H.W.; Jukema, J.W.; Rabelink, A.J.; Castro Cabezas, M. Mannose binding lectin deficiency and triglyceride-rich lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects // *Atherosclerosis* 2009, 206, 444–450.
 106. Meijssen, S.; Castro Cabezas, M.; Twickler, T.B.; Jansen, H.; Erkelens, D.W. In vivo evidence of defective postprandial and postabsorptive free fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia // *J. Lipid Res.* 2000, 41, 1096–1102.
 107. Halkes, C.J.; van Dijk, H.; Verseyden, C.; de Jaegere, P.P.; Plokker, H.W.; Meijssen, S.; Erkelens, D.W.; Castro Cabezas, M. Gender differences in postprandial ketone bodies in normolipidemic subjects and in untreated patients with familial combined hyperlipidemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 1875–1880.
 108. Castro Cabezas, M.; van Wijk, J.P.; Elte, J.W.; Klop, B. Effects of metformin on the regulation of free fatty acids in insulin resistance: A double-blind, placebo-controlled study // *J. Nutr. Metab.* 2012, 2012, doi:10.1155/2012/394623.
 109. Lopez-Miranda, J.; Williams, C.; Lairon, D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism // *Br. J. Nutr.* 2007, 98, 458–473.
 110. De Ruyster, J.C.; Olthof, M.R.; Seidell, J.C.; Katan, M.B. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children // *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 1397–1406.
 111. Patalay, M.; Lofgren, I.E.; Freake, H.C.; Koo, S.I.; Fernandez, M.L. The lowering of plasma lipids following a weight reduction program is related to increased expression of the LDL receptor and lipoprotein lipase // *J. Nutr.* 2005, 135, 735–739.
 112. Laimer, M.W.; Engl, J.; Tschoner, A.; Kaser, S.; Ritsch, A.; Tatarczyk, T.; Rauchenzauner, M.; Weiss, H.; Aigner, F.; Patsch, J.R.; et al. Effects of weight loss on lipid transfer proteins in morbidly obese women // *Lipids* 2009, 44, 1125–1130.
 113. Wang, Y.; Snel, M.; Jonker, J.T.; Hammer, S.; Lamb, H.J.; de Roos, A.; Meinders, A.E.; Pijl, H.; Romijn, J.A.; Smit, J.W.; et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases plasma CETP and increases apolipoprotein AI levels without improving the cholesterol efflux properties of HDL // *Diabetes Care* 2011, 34, 2576–2580.
 114. Chan, D.C.; Watts, G.F.; Barrett, P.H.; Mamo, J.C.; Redgrave, T.G. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity // *Clin. Chem.* 2002, 48, 278–283.
 115. James, A.P.; Watts, G.F.; Barrett, P.H.; Smith, D.; Pal, S.; Chan, D.C.; Mamo, J.C. Effect of weight loss on postprandial lipemia and low-density lipoprotein receptor binding in overweight men // *Metabolism* 2003, 52, 136–141.
 116. Roberts, C.K.; Barnard, R.J.; Liang, K.H.; Vaziri, N.D. Effect of diet on adipose tissue and skeletal muscle VLDL receptor and LPL: Implications for obesity and hyperlipidemia // *Atherosclerosis* 2002, 161, 133–141.
 117. Maraki, M.I.; Aggelopoulou, N.; Christodoulou, N.; Anastasiou, C.A.; Toutouza, M.; Panagiotakos, D.B.; Kavouras, S.A.; Magkos, F.; Sidossis, L.S. Lifestyle intervention leading to moderate weight loss normalizes postprandial triacylglycerolemia despite persisting obesity // *Obesity (Silver Spring)* 2011, 19, 968–976.
 118. Cruz-Teno, C.; Perez-Martinez, P.; Delgado-Lista, J.; Yubero-Serrano, E.M.; Garcia-Rios, A.; Marin, C.; Gomez, P.; Jimenez-Gomez, Y.; Camargo, A.; Rodriguez-Cantalejo, F.; et al. Dietary fat modifies the postprandial inflammatory state in subjects with metabolic syndrome: The LIPGENE study // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 854–865.
 119. Yin, R.X.; Wu, D.F.; Miao, L.; Aung, L.H.; Cao, X.L.; Yan, T.T.; Long, X.J.; Liu, W.Y.; Zhang, L.; Li, M. Several genetic polymorphisms interact with overweight/obesity to influence serum lipid levels // *Cardiovasc. Diabetol.* 2012, 11, doi:10.1186/1475-2840-11-123.
 120. Corella, D.; Peloso, G.; Arnett, D.K.; Demissie, S.; Cupples, L.A.; Tucker, K.; Lai, C.Q.; Parnell, L.D.; Coltell, O.; Lee, Y.C.; et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations // *Arch. Intern. Med.* 2009, 169, 1897–1906.
 121. Lai, C.Q.; Corella, D.; Demissie, S.; Cupples, L.A.; Adiconis, X.; Zhu, Y.; Parnell, L.D.; Tucker, K.L.; Ordovas, J.M. Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size: The Framingham Heart Study // *Circulation* 2006, 113, 2062–2070.
 122. Sanchez-Moreno, C.; Ordovas, J.M.; Smith, C.E.; Baraza, J.C.; Lee, Y.C.; Garaulet, M. APOA5 gene variation interacts with dietary fat intake to modulate obesity and circulating triglycerides in a Mediterranean population // *J. Nutr.* 2012, 141, 380–385.
 123. Thomas, T.R.; Horner, K.E.; Langdon, M.M.; Zhang, J.Q.; Krul, E.S.; Sun, G.Y.; Cox, R.H. Effect of exercise and medium-chain fatty acids on postprandial lipemia // *J. Appl. Physiol.* 2001, 90, 1239–1246.
 124. Ferguson, M.A.; Alderson, N.L.; Trost, S.G.; Essig, D.A.; Burke, J.R.; Durstine, J.L. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase // *J. Appl. Physiol.* 1998, 85, 1169–1174.

125. Harrison, M.; Moyna, N.M.; Zderic, T.W.; O'Gorman, D.J.; McCaffrey, N.; Carson, B.P.; Hamilton, M.T. Lipoprotein particle distribution and skeletal muscle lipoprotein lipase activity after acute exercise // *Lipids Health Dis* 2012, 11, doi:10.1186/1476-511X-11-64.
126. Slivkoff-Clark, K.M.; James, A.P.; Mamo, J.C. The chronic effects of fish oil with exercise on postprandial lipaemia and chylomicron homeostasis in insulin resistant viscerally obese men // *Nutr. Metab. (Lond)* 2012, 9, 9; doi:10.1186/1743-7075-9-9.
127. Sullivan, S.; Kirk, E.P.; Mittendorfer, B.; Patterson, B.W.; Klein, S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology* 2012, 55, 1738–1745.
128. Magkos, F. Exercise and fat accumulation in the human liver // *Curr. Opin. Lipidol.* 2010, 21, 507–517.
129. van Herpen, N.A.; Schrauwen-Hinderling, V.B.; Schaart, G.; Mensink, R.P.; Schrauwen, P. Three weeks on a high-fat diet increases intrahepatic lipid accumulation and decreases metabolic flexibility in healthy overweight men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 96, E691–E695.
130. Mestek, M.L. Physical activity, blood lipids, and lipoproteins // *Am. J. Lifestyle Med.* 2009, 3, 279–283.
131. Thompson, P.D.; Rader, D.J. Does exercise increase HDL cholesterol in those who need it the most? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001, 21, 1097–1098.
132. Maki, K.C.; Pelkman, C.L.; Finocchiaro, E.T.; Kelley, K.M.; Lawless, A.L.; Schild, A.L.; Rains, T.M. Resistant starch from high-amylose maize increases insulin sensitivity in overweight and obese men // *J. Nutr.* 2012, 142, 717–723.
133. Robertson, M.D.; Wright, J.W.; Loizon, E.; Debard, C.; Vidal, H.; Shojaaee-Moradie, F.; Russell-Jones, D.; Umpleby, A.M. Insulin-sensitizing effects on muscle and adipose tissue after dietary fiber intake in men and women with metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 3326–3332.
134. Zhou, Y.H.; Ma, X.Q.; Wu, C.; Lu, J.; Zhang, S.S.; Guo, J.; Wu, S.Q.; Ye, X.F.; Xu, J.F.; He, J. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One* 2012, 7, e39062; doi:10.1371/journal.pone.0039062.
135. Aron-Wisniewsky, J.; Julia, Z.; Poitou, C.; Bouillot, J.L.; Basdevant, A.; Chapman, M.J.; Clement, K.; Guerin, M. Effect of bariatric surgery-induced weight loss on SR-BI-, ABCG1-, and ABCA1-mediated cellular cholesterol efflux in obese women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 1151–1159.
136. Catapano, A.L.; Reiner, Z.; de Backer, G.; Graham, I.; Taskinen, M.R.; Wiklund, O.; Agewall, S.; Alegria, E.; Chapman, M.J.; Durrington, P.; et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Atherosclerosis* 2011, 217, 1–44.
137. Kushner, R.F. Clinical assessment and management of adult obesity // *Circulation* 2012, 126, 2870–2877.
138. Berglund, L.; Brunzell, J.D.; Goldberg, A.C.; Goldberg, I.J.; Sacks, F.; Murad, M.H.; Stalenhoef, A.F. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 2969–2989.
139. Sniderman, A.D.; Williams, K.; Contois, J.H.; Monroe, H.M.; McQueen, M.J.; de Graaf, J.; Furberg, C.D. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2011, 4, 337–345.
140. Mora, S.; Glynn, R.J.; Boekholdt, S.M.; Nordestgaard, B.G.; Kastelein, J.J.; Ridker, P.M. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (justification for the use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012, 59, 1521–1528.
141. Boekholdt, S.M.; Arsenault, B.J.; Mora, S.; Pedersen, T.R.; LaRosa, J.C.; Nestel, P.J.; Simes, R.J.; Durrington, P.; Hitman, G.A.; Welch, K.M.; et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis // *JAMA* 2012, 307, 1302–1309.
142. Robinson, J.G.; Wang, S.; Jacobson, T.A. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials // *Am. J. Cardiol* 2012, 110, 1468–1476.
143. Klop, B.; Cohn, J.S.; van Oostrom, A.J.; van Wijk, J.P.; Birnie, E.; Castro Cabezas, M. Daytime triglyceride variability in men and women with different levels of triglyceridemia // *Clin. Chim. Acta* 2011, 412, 2183–2189.
144. Brunzell, J.D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia // *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 1009–1017.
145. Watts, G.F.; Karpe, F. Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: Extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient // *Heart* 2011, 97, 350–356.
146. Chan, D.C.; Watts, G.F. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Pathogenesis, priorities, pharmacotherapies // *Expert Opin. Pharmacother.* 2011, 12, 13–30.
147. Watts, G.F.; Karpe, F. Why, when and how should hypertriglyceridemia be treated in the high-risk cardiovascular patient? // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011, 9, 987–997.
148. Dujovne, C.A.; Williams, C.D.; Ito, M.K. What combination therapy with a statin, if any, would you recommend? // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2011, 13, 12–22.
149. Rubenfire, M.; Brook, R.D.; Rosenson, R.S. Treating mixed hyperlipidemia and the atherogenic lipid phenotype for prevention of cardiovascular events // *Am. J. Med.* 2010, 123, 892–898.
150. Toth, P.P. Drug treatment of hyperlipidaemia: A guide to the rational use of lipid-lowering drugs // *Drugs* 2010, 70, 1363–1379.
151. Tenenbaum, A.; Motro, M.; Fisman, E.Z.; Tanne, D.; Boyko, V.; Behar, S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome // *Arch. Intern. Med.* 2005, 165, 1154–1160.
152. Tenkanen, L.; Manttari, M.; Manninen, V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study // *Circulation* 1995, 92, 1779–1785.
153. Tenkanen, L.; Manttari, M.; Kovanen, P.T.; Virkkunen, H.; Manninen, V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: An 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study // *Arch. Intern. Med.* 2006, 166, 743–748.
154. Rubins, H.B.; Robins, S.J.; Collins, D.; Nelson, D.B.; Elam, M.B.; Schaefer, E.J.; Faas, F.H.; Anderson, J.W. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT) // *Arch. Intern. Med.* 2002, 162, 2597–2604.
155. Scott, R.; O'Brien, R.; Fulcher, G.; Pardy, C.; D'Emden, M.; Tse, D.; Taskinen, M.R.; Ehnholm, C.; Keech, A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 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.
156. Ginsberg, H.N.; Elam, M.B.; Lovato, L.C.; Crouse, J.R., III; Leiter, L.A.; Linz, P.; Friedewald, W.T.; Buse, J.B.; Gerstein, H.C.; Probstfield, J.; et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 1563–1574.
157. Boden, W.E.; Probstfield, J.L.; Anderson, T.; Chaitman, B.R.; Desvignes-Nickens, P.; Koprowicz, K.; McBride, R.; Teo, K.; Weintraub, W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2255–2267.
158. Watts, G.F.; Chan, D.C.; Ooi, E.M.; Nestel, P.J.; Beilin, L.J.; Barrett, P.H. Fish oils, phytosterols and weight loss in the regulation of lipoprotein transport in the metabolic syndrome: Lessons from stable isotope tracer studies // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006, 33, 877–882.
159. Chan, D.C.; Watts, G.F.; Barrett, P.H.; Beilin, L.J.; Redgrave, T.G.; Mori, T.A. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia // *Diabetes* 2002, 51, 2377–2386.
160. Van Wijk, J.P.; de Koning, E.J.; Martens, E.P.; Rabelink, T.J. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 1744–1749.