

Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular

Roselee Pozzan¹, Roberto Pozzan², Maria Eliane Campos Magalhães³,
Andréa Araujo Brandão⁴, Ayrton Pires Brandão⁵

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Dislipidemia, Síndrome metabólica, Risco cardiovascular

Resumo

Neste artigo discutem-se os mecanismos fisiopatológicos das alterações lipídicas associadas à síndrome metabólica e resumem-se as evidências existentes na literatura quanto à associação de cada uma delas com um maior risco cardiovascular. A elevada prevalência desta síndrome, o fato de que esta prevalência aumenta com o incremento da idade, o custo pessoal e social associado aos seus diversos componentes e complicações, e, finalmente, as observações de que o excesso de peso na infância e o ganho ponderal ao longo da vida estão associados ao risco de expressão clínica da mesma, reforçam a importância de que se estimulem a adoção precoce de hábitos alimentares e de atividade física saudáveis. Tais prioridades não devem se restringir a ações individuais, mas se constituir em políticas de governo.

Introdução

As mudanças no estilo de vida observadas a partir da segunda metade do século XX, que incluíam alterações nos hábitos alimentares e a adoção de um estilo de vida sedentário, contribuíram para a

epidemia crescente de doenças crônicas tais como a obesidade, o diabetes mellitus e a hipertensão arterial, condições que por sua vez frequentemente cursam com alterações lipídicas, hipercoagulabilidade e risco aumentado de doença cardiovascular¹.

A concomitância de todas estas alterações com um quadro subjacente de resistência insulínica compõe a chamada *síndrome metabólica*. Empregando-se os critérios do NCEP-ATPIII² e utilizando-se a base de dados do NHANES III, observou-se que 24% dos americanos entre 20 anos e 70 anos apresentavam esta condição, demonstrando-se, além disso, um aumento crescente da prevalência paralelo ao aumento da idade³.

Numa série de 2264 casos, com idades variando entre 4 anos e 93 anos, avaliada na cidade do Rio de Janeiro, observou-se que 21,2% da população apresentava critérios para a síndrome metabólica, havendo um aumento progressivo com o incremento da idade. Até os 30 anos, a prevalência não ultrapassava 10%, porém atingia mais de 30% quando se analisava o grupo com idade entre 51 e 70 anos⁴.

Em 281 adultos jovens, acompanhados longitudinalmente pelo Estudo do Rio de Janeiro⁵, com média de idade de 21,6 anos, foi observado que em 26 (9,3%) deles havia critérios diagnósticos para síndrome metabólica, sendo que este subgrupo já

1 Professor Adjunto do Serviço/Disciplina de Diabetes e Metabologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

2 Médico do Serviço/Disciplina de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3 Médica do Serviço/Disciplina de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

4 Professor Adjunto do Serviço/Disciplina de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

5 Professor Adjunto do Serviço/Disciplina de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Livre Docente em Medicina pela Universidade Federal Fluminense.

apresentava uma maior prevalência de indivíduos com percentil anormal da pressão arterial e sobrepeso 10 anos antes, quando comparados aos 255 sem a presença desta síndrome. A presença de pressão arterial elevada e sobrepeso na infância e na adolescência contribuíram, respectivamente, com possibilidades 3,23 e 3,07 vezes maiores de desenvolvimento de síndrome metabólica na idade adulta. O impacto destes achados em termos de custos para a população reforça a importância das abordagens preventivas em fases precoces da vida.

De Fronzo e Ferranini⁶ sugerem que a resistência insulínica seja uma condição endêmica na população, podendo ser de origem genética ou adquirida, como consequência de um ganho ponderal. Sugerem ainda que a expressão clínica da resistência insulínica pode variar na dependência da base genética específica do indivíduo. Ainda segundo os autores, na maior parte da população, a expressão fenotípica da resistência insulínica não seria observada, a menos que se aferisse a sua contraparte bioquímica: a hiperinsulinemia.

A exata natureza dos mecanismos implicados nas alterações lipoproteicas da síndrome de resistência insulínica não se encontra totalmente elucidada, porém a hiperinsulinemia certamente tem um papel marcante no processo, uma vez que está implicada na modulação de enzimas-chave do metabolismo lipídico⁷. Os agonistas de certos receptores nucleares (PPAR) são capazes de induzir melhora na resistência insulínica e na dislipidemia associada⁸, evidenciando o papel central destes receptores na regulação de diversas vias metabólicas relacionadas com a homeostase glicídica, a pressão arterial, a adipogênese e o metabolismo lipídico.

Perfil lipídico da síndrome metabólica

As condições que cursam com hiperinsulinemia, em geral estão associadas à chamada tríade lipídica²: aumento moderado de triglicerídeos, redução do HDL-colesterol e presença de níveis aumentados de LDL pequenas e densas, sendo que a determinação destas últimas requer meios laboratoriais mais complexos, não sendo empregada na prática médica habitual.

Lemieux e cols⁹ descreveram que a presença simultânea, em indivíduos do sexo masculino, de perímetro de cintura ≥ 90 cm e níveis de triglicerídeos ≥ 180 mg/dl, estava associada a um risco 3,5 vezes maior de coronariopatia, sendo,

além disso, marcadora de um perfil metabólico caracterizado por hiperinsulinemia, LDL pequena e densa e elevação de apo-proteína-B. Os autores denominaram esta condição de "Cintura Hipertrigliceridêmica", sugerindo que a sua determinação demandaria meios simples, sendo portanto uma alternativa de mais baixo custo.

No adipócito, a resistência insulínica causa um aumento na liberação de ácidos graxos livres, enquanto no fígado determina uma menor supressão na síntese de VLDL. O resultado do processo é a liberação de um excesso de partículas de VLDL grandes, ricas em triglicerídeos⁷, que por sua vez geram uma cascata de eventos de troca que culminam com a redução nos níveis de colesterol na HDL¹⁰. Outras alterações tais como a redução da ação da lipoproteína-lipase¹¹ e o aumento da ação da lipase hepática¹² são também necessárias para a completa expressão fenotípica da tríade lipídica, contribuindo para a transformação da LDL em partículas de menor diâmetro e maior densidade¹³, e ainda para a manutenção de um estado de lipemia pós-prandial¹⁴, com a circulação de lipoproteínas remanescentes ricas em colesterol.

Em diferentes populações descrevem-se incrementos nos níveis de triglicerídeos e redução nos níveis de HDL quando se analisam grupos com quintis mais elevados de insulina¹⁵⁻¹⁷. Também já se descreveu uma relação direta entre insulinemia e apo-proteína-B e inversa com a apo-proteína-A1¹⁶.

Numa série de 2264 casos na cidade do Rio de Janeiro⁴, observou-se que 64,3% dos indivíduos com quintil mais elevado de insulina apresentavam diagnóstico de dislipidemia, independente do lipídeo alterado e que os fenótipos lipídicos mais observados foram: HDL-colesterol alterado isoladamente em 30,0%; colesterol total alterado isoladamente em 19,4%; HDL-colesterol e triglicerídeos alterados concomitantemente em 16,3% e triglicerídeos alterados isoladamente em 10,6% dos indivíduos estudados.

Nos próximos tópicos, serão examinadas as evidências existentes quanto à associação entre as diferentes alterações lipídicas da síndrome metabólica e o risco cardiovascular. Deve-se considerar, entretanto, que a conjunção destas alterações entre si, bem como com os demais componentes das síndrome, implica num efeito multiplicativo sobre o risco cardiovascular global.

HDL-colesterol e risco cardiovascular

Os estudos epidemiológicos mostraram de forma consistente a correlação independente e negativa entre os níveis de HDL-colesterol e o risco de eventos coronarianos¹⁸, sendo a redução nos níveis de HDL de 1mg/dl associada ao aumento de 2% a 3% no risco de eventos.

Na população em geral, cerca de 50% da variabilidade nos níveis de HDL-colesterol decorrem de causa genética¹⁹. Além disso, em indivíduos com predisposição genética à redução do HDL, fatores adquiridos, como a obesidade, determinam reduções adicionais²⁰. No Estudo do Rio de Janeiro observou-se forte agregação familiar dos fatores de risco cardiovascular, sendo que níveis baixos de HDL-colesterol foram a alteração lipídica mais típica das famílias cujos filhos apresentaram, 10 anos antes, a pressão arterial nos percentis mais elevados (durante a fase escolar do estudo)²¹.

Em termos fisiopatológicos, a explicação para o efeito “protetor” do HDL-colesterol não está plenamente elucidada. Em parte ela é decorrente simplesmente da habilidade desta lipoproteína em promover a saída do colesterol das células e de realizar o transporte reverso do colesterol, permitindo a sua redistribuição no organismo e a sua excreção biliar²².

Também já foi descrita a propriedade antioxidante e antiinflamatória associada à HDL, que parece ser decorrente de enzimas e apolipoproteínas associadas à partícula de HDL, capazes de inativar ou prevenir a oxidação de fosfolípidos provenientes da LDL²².

As drogas hipolipemiantes geralmente afetam as diferentes classes de lipoproteínas, tornando difícil afirmar se a elevação do HDL de forma isolada implicaria na redução do risco cardiovascular. O *Veterans Affairs Cooperative Studies Program High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)*²³ procurou responder a esta questão. Este foi um ensaio clínico de prevenção secundária em homens com redução isolada de HDL-colesterol, em que o uso de gemfibrozil implicou numa redução do risco de eventos coronarianos fatais ou não. Neste estudo, os níveis de LDL não sofreram alterações, os níveis de HDL-colesterol sofreram um aumento de 6% e os níveis de triglicerídeos foram reduzidos em 31%. Na análise multivariada, o nível de HDL durante o tratamento foi a única variável significativamente associada à redução do risco, porém só explicava 23% do benefício obtido. Tal achado sugere ações do fibrato não-relacionadas a alterações nos níveis lipídicos, de forma que não se

pode afirmar que outras drogas desenvolvidas para aumentar os níveis de HDL trariam o mesmo benefício.

O JTT-705 é uma droga inibidora da proteína transportadora de éster de colesterol que, em coelhos, demonstrou ser capaz de aumentar em até 90% os níveis de HDL-colesterol, além de reduzir de 40% a 50% os níveis de colesterol não-HDL e em 70% a lesão aórtica²⁴. No mesmo estudo, a sinvastatina apresentou os seguintes resultados: 28% de elevação do HDL-colesterol, 50% a 70% de redução no colesterol não-HDL e 80% de redução na lesão aórtica.

Os consensos atuais aumentaram o ponto de corte de normalidade do HDL-colesterol para 40mg/dl²⁵, quando anteriormente o mesmo era de 35mg/dl. Uma vez que os estudos epidemiológicos não demonstraram a existência de um limiar de risco entre o HDL-colesterol e o risco coronariano²⁶, qualquer ponto de corte escolhido torna-se necessariamente arbitrário. Desta forma, o aumento do ponto de corte significa simplesmente o reconhecimento de que mesmo acima dos valores previamente aceitos como normais, ainda se encontravam indivíduos com risco aumentado.

Os últimos consensos também não distinguem entre o ponto de normalidade de homens e mulheres², ainda que seja conhecido o fato de que estas apresentam valores mais elevados que os primeiros. A escolha de um ponto de corte mais elevado para o sexo feminino traria, como conseqüência, a elegibilidade de muitas mulheres com baixo risco para o uso de medicamentos hipolipemiantes. De qualquer forma sugerem-se mudanças do estilo de vida naquelas com HDL <50mg/dl.

A intervenção medicamentosa visando a elevação dos níveis de HDL ainda não é recomendada, face à escassez de evidências científicas conclusivas e à carência de drogas adequadas²⁷. Até o momento, o ácido nicotínico é a droga com maior poder de elevação dos níveis de HDL, estando, entretanto, associada a efeitos colaterais limitantes²⁸.

Triglicerídeos, LDL pequenas e densas, partículas remanescentes e risco cardiovascular

A intrincada relação entre os níveis de triglicerídeos e o desenvolvimento de doença coronariana tem sido difícil de ser desvendada. A questão básica que tem sido colocada é se os triglicerídeos são a causa direta da aterosclerose, ou se são apenas marcadores de outras condições de risco²⁹.

Observações clínicas demonstraram que a combinação de níveis elevados de triglicerídeos e reduzidos de HDL-colesterol era um padrão freqüente em pacientes com infarto do miocárdio ou famílias com história importante da doença³⁰. Por outro lado, alguns indivíduos com níveis bastante elevados de triglicerídeos, como na hipertrigliceridemia familiar, cursavam sem qualquer evidência de doença cardiovascular³¹.

Diversos estudos observacionais demonstraram uma associação positiva entre a hipertrigliceridemia e a mortalidade coronariana. No *Prospective Cardiovascular Munster Study*³², no *Copenhagen Male Study*³³ e no *Stockholm Prospective Study*³⁴ a hipertrigliceridemia permaneceu como variável independente, mesmo após ajuste para outros fatores de risco. Já em outros estudos, a associação desapareceu na análise multivariada, ou se manteve apenas em alguns subgrupos³⁵⁻³⁷.

As dificuldades nesta questão parecem ser em parte derivadas do grande coeficiente de variação intra-individual observado nas dosagens de triglicerídeos, mas, principalmente, parecem ser decorrentes da forte associação da hipertrigliceridemia com outras variáveis de risco².

Austin e cols³⁸ realizaram uma meta-análise incluindo estudos de base populacional com 46413 homens e 10864 mulheres. A conclusão foi de que a elevação de 90mg/dl nos níveis de triglicerídeos estava associada a um aumento de 32% no risco de eventos em homens e 76% em mulheres. Após ajuste para as demais variáveis, aumentos menores, porém ainda significativos de risco, foram observados: 14% em homens e 37% em mulheres.

Embora no *Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial*³⁹, no *Helsinki Heart Study*⁴⁰ e no CARE⁴¹ os níveis basais de triglicerídeos tenham apresentado relação com o benefício obtido, as evidências existentes não permitem afirmar que a redução dos níveis de triglicerídeos esteja relacionada à redução na incidência de eventos coronarianos.

No Estudo de Helsinque⁴², dirigido para homens hipercolesterolêmicos sem doença coronariana, 80% do benefício do uso de gemfibrozil foi evidenciado no subgrupo que apresentava, no início do estudo, um relação LDL/HDL maior que 5 e níveis de triglicerídeos acima de 200mg/dl. Também no *Bezafibrate Infarction Prevention Study*⁴³, estudo de prevenção secundária em indivíduos com níveis médios de colesterol, o benefício obtido limitou-se àqueles com valores basais de triglicerídeos acima de 200mg/dl.

No Estudo 4S⁴⁴, os níveis basais de triglicerídeos não influenciaram os resultados, sendo esta observação oposta àquela registrada no estudo CARE⁴⁵. Talvez, em condições de hipercolesterolemia marcante, as alterações associadas à hipertrigliceridemia sejam menos relevantes. De qualquer forma, os resultados destes estudos sugerem que, após a redução dos níveis de colesterol, deva-se dar atenção aos níveis de triglicerídeos subjacentes, ou em outras palavras, quando os efeitos dos níveis de LDL-colesterol sobre o processo tiverem sido corrigidos ou minimizados, a atuação sobre os níveis de triglicerídeos possa resultar em benefício adicional². As lipoproteínas ricas em triglicerídeos são bastante heterogêneas do ponto de vista bioquímico e funcional, e esta diversidade se reflete no seu potencial aterogênico. A simples dosagem dos níveis de triglicerídeos em jejum é um meio insensível para a aferição da presença ou ausência das subfrações aterogênicas.

As partículas remanescentes de VLDL e quilomícrons apresentam uma relação colesterol/triglicerídeos maior que a das lipoproteínas originais e têm demonstrado potencial aterogênico⁴⁶. Além disso, os níveis de triglicerídeos têm relação direta com o aparecimento de LDL pequenas e densas⁴⁷. A partir de níveis de triglicerídeos de 100mg/dl, este tipo de LDL já é observado, tornando-se preponderante frente a valores de triglicerídeos de 150-200mg/dl ou acima. Em estudos angiográficos⁴⁸, tanto as partículas remanescentes como as LDL pequenas e densas mostraram relação com a progressão da lesão. Consideradas em conjunto, as evidências existentes sugerem que os valores de triglicerídeos aferidos em jejum por si só não identificam os indivíduos com risco de coronariopatia, porém podem ser marcadores de diferentes condições de risco lipídicas e não-lipídicas que merecem uma abordagem conjunta².

No consenso americano mais recente (NCEP-ATPIII 2001), o ponto de corte para a normalidade dos níveis de triglicerídeos foi reduzido para 150mg/dl. Considerou-se que abaixo deste ponto os níveis de colesterol na VLDL estariam normais (abaixo de 30mg/dl), não haveria excesso de partículas remanescentes de VLDL e quilomícrons e nem haveria excesso de partículas de LDL pequenas e densas². O mesmo consenso, entretanto, não estabelece objetivos terapêuticos para a hipertrigliceridemia, considerando que em presença desta condição, o colesterol não-HDL deveria ser considerado como alvo secundário da terapêutica.

Colesterol não-HDL e risco coronariano

Alguns autores sugeriram que o colesterol não-HDL poderia substituir o LDL-colesterol, não apenas como ferramenta de triagem inicial do risco cardiovascular, mas também no acompanhamento da resposta terapêutica⁴⁹. Tal sugestão é decorrente do fato de que o colesterol não-HDL inclui todo o colesterol existente nas partículas potencialmente aterogênicas (LDL e partículas remanescentes de VLDL) e exclui aquele presente na HDL, fração considerada protetora.

O colesterol não-HDL é calculado pela simples subtração dos valores do HDL-colesterol dos níveis de colesterol total. Seu cálculo, portanto, além de simples, envolve um baixo custo, não requer o jejum, nem é influenciado pelos níveis de triglicerídeos circulantes, como o é a estimativa do LDL-colesterol pela fórmula de Friedwald⁵⁰. Esta fórmula apresenta acurácia progressivamente menor quando aumentam os níveis de triglicerídeos e não pode ser empregada frente a valores maiores que 400mg/dl.

Alguns estudos sugerem que os valores de colesterol não-HDL basais ou o percentual de redução destes durante o tratamento possam prever o risco cardiovascular de forma semelhante ou superior aos valores de LDL-colesterol.

No *Lipid Research Clinics Program Follow-up Study*⁵¹, um estudo observacional de 19 anos, a mortalidade por doença coronariana em homens e mulheres foi melhor estimada pelos níveis basais de colesterol não-HDL do que pelos níveis de LDL-colesterol.

No *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*⁵², estudo desenhado para avaliar a importância da redução dos níveis pressóricos em idosos com hipertensão sistólica isolada, o colesterol não-HDL foi capaz de prever os eventos coronarianos observados na amostra. Além disso, os níveis de triglicerídeos basais mostraram-se associados ao risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, quando o modelo incluía apenas o HDL e LDL, porém não associados quando a análise incluía o colesterol não-HDL.

No *Strong Heart Study*⁵³, que analisa amostras populacionais de comunidades indígenas americanas, o colesterol não-HDL basal mostrou ser um melhor preditor de risco no subgrupo de diabéticos do que os valores de LDL-colesterol ou de triglicerídeos.

No Estudo 4S⁵⁴, os níveis basais do colesterol não-HDL foram capazes de prever melhor os eventos do que os níveis de LDL-colesterol. Além disso, a

redução percentual dos níveis de colesterol não-HDL decorrente do uso de sinvastatina estava relacionada à redução de eventos de forma semelhante ao observado para o LDL-colesterol.

De fato, atualmente, as evidências existentes não permitem distinguir o benefício advindo da redução do LDL-colesterol daquele advindo da redução do colesterol não-HDL⁵⁵, visto que as estatinas reduzem tanto o colesterol da LDL como o da VLDL (sendo que estas duas subfrações estão incluídas no colesterol não-HDL).

A dosagem da apo-proteína-B por métodos imunquímicos também tem sido sugerida como alternativa ao LDL-colesterol⁵⁶. Essencialmente, esta dosagem indica o número de partículas não-HDL circulantes e, em inúmeros estudos, tem sido capaz de prever o risco cardiovascular igual ou melhor do que a dosagem de LDL-colesterol⁵⁷. Como esperado, descreve-se uma correlação positiva entre os níveis de apo-proteína-B e os de colesterol não-HDL, sendo de 0,95 frente a valores de triglicerídeos <300mg/dl e 0,8 para valores de triglicerídeos acima deste limite⁵⁶. Entretanto, a dosagem da apo-proteína-B não é capaz de evidenciar as alterações lipídicas no interior das lipoproteínas que afetam o seu potencial aterogênico⁵⁸. Ressalta-se ainda a inexistência de uma padronização universal nos métodos de dosagem da apo-proteína-B⁵⁵, de forma que, do ponto de vista prático, o cálculo do colesterol não-HDL permanece sendo superior à dosagem da apo-proteína-B.

Os consensos mais recentes^{2,59} optaram por manter o LDL-colesterol como alvo primário da terapia, definindo o colesterol não-HDL como alvo secundário naqueles indivíduos com valores de triglicerídeos acima de 200mg/dl. A justificativa para tal fato é de que o LDL-colesterol já está incorporado à prática médica e que, frente a níveis de triglicerídeos abaixo de 200mg/dl, a correlação entre o LDL-colesterol e o colesterol não-HDL é praticamente igual a 1, de forma que não haveria nenhuma informação adicional decorrente de sua determinação.

Conclusão

O conceito de síndrome metabólica engloba um estado de anormalidades clínicas e laboratoriais associado a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O perfil lipídico clássico da síndrome se caracteriza por elevação dos triglicerídeos, elevação dos níveis de LDL pequenas e densas, bem como redução do HDL-colesterol, condições que se somam aos demais componentes para determinar um risco cardiovascular elevado².

As observações de que a síndrome metabólica apresenta prevalência elevada e crescente com o incremento da faixa etária³ são aspectos preocupantes, considerando o envelhecimento marcante da população em diferentes países³. As conseqüências deste quadro já se fazem sentir nos sistemas de saúde de todo o mundo, que hoje discutem como financiar as demandas crescentes impostas pelas doenças crônicas e suas complicações.

Recentemente, no seguimento da coorte do estudo IRAS⁶⁰, observou-se que o aumento do perímetro abdominal foi a variável com maior poder de prever o desenvolvimento futuro da síndrome. Tal observação reforça a importância das intervenções para reduzir ou prevenir a obesidade que devem ser introduzidas em fases precoces da vida.

As políticas públicas devem dar prioridade a tais necessidades, criando condições de vida nas cidades que viabilizem a implantação de hábitos saudáveis de vida, de forma a permitir que os mesmos possam ser incorporados precocemente no cotidiano das famílias e dos indivíduos.

Referências bibliográficas

- Burke GL, Bell RA. Trends in cardiovascular disease: incidence and risk factors. In: Wong ND, Black HR, Gardin JM (eds). Preventive Cardiology. New York: Mc-Graw-Hill; 2000:21-46.
- National Cholesterol Education Program [NCEP III]. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report 2002. Disponível em <<http://www.nhlbi.nih.gov>>
- Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002;8(11 suppl):S283-92.
- Pozzan R. Hiperinsulinemia e agregação de fatores de risco cardiovascular em uma série de casos da população da cidade do Rio de Janeiro. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002.
- Brandão AA, Pozzan R, Freitas EV, Pozzan R, Magalhães MEC, Brandão AP. Blood pressure and overweight in adolescence and their association with insulin resistance and metabolic syndrome after a 10 years-period in a Brazilian young population. The Rio de Janeiro Study. *Annals of the Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*. São Paulo (Brasil); 2004.
- DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin Resistance. A Multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and arteriosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
- Verges B. Insulin sensitivity and lipids. *Diabetes Metab* 2001;27:223-27.
- Puddu P, Puddu GM, Muscari A. Peroxisome proliferators-activated receptors : are they involved in atherosclerosis progression? *Int J Cardiol* 2003;90:133-40.
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després J-P. Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoprotein B, small dense LDL) in men? *Circulation* 2000;101:179-84.
- Brites FD, Bonavita CD, De Geitere C, Cloes M, Delfy B, Yael MJ, Fruchart J, Wikinski RW, Castro GR. Alteration in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low high density cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2000;152:181-92.
- Panarotto D, Remillard P, Bouffard L, Maheux P. Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific manner. *Eur J Clin Invest* 2002;32:84-92.
- Riemens SC, van Tol A, Scheek LM, Dullaart RP. Plasma cholesterol ester transfer and hepatic lipase activity are related to high-density lipoprotein cholesterol in association with insulin resistance in type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:1-9.
- Lahdenpera S, Syvane M, Kahri J, Taskinen M-R. Regulation of low density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: Importance of serum tryglicerides. *Diabetologia* 1996;39:453-61.
- Roche HM, Gibney MJ. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:317-24.
- Burchfiel CM, Curb JD, Sharp DS, Rodriguez BL, Arakaki R, Chyou PH, Yano K. Distribution and correlates of insulin in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2213-221.
- Chien KL, Lee YT, Sung FC, Hsu HC, Su TC, Lin RS. Hyperinsulinemia and related atherosclerotic risk factors in the population at cardiovascular risk: a community-based study. *Clin Chem* 1999;45:838-46.
- Kario K, Nago N, Kayaba K, Saegusa T, Matsuo H, Goto T, Tsutsumi A, Ishkawa S, Kuroda T, Miyamoto T, Matsuo T, Shimada K. Characteristics of the insulin resistance syndrome in a Japanese population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:269-74.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
- Steinmetz J, Boerwinkle E, Gueguen R, Visviks S, Henry J, Siest G. Multivariate genetic analysis of high-density lipoprotein particles. *Atherosclerosis* 1992;92:219-27.

20. Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Atherosclerosis* 1983;3:160-69.
21. Magalhães ME. Agregação familiar de fatores de risco cardiovascular em uma amostra populacional marcada pelo percentil de pressão arterial de crianças e adolescentes. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002.
22. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;14:285-301.
23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Shaefer EJ, Sackett G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-18.
24. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature* 2000;406:203-207.
25. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(supl III):1-48.
26. Wilson PWF, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 1988;8:737-41.
27. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost P, Haffner SM. Hyperlipidemia: Diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2089-111.
28. Guyton JR. Effect of niacin on atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1998;82:18U-23U.
29. Oberman A, Kreisberg RA. Hypertriglyceridemia and coronary heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2098-105.
30. Williams RR, Hopkins PN, Hunt SC, et al. Population-based frequency of dyslipidemia syndromes in coronary-prone families in Utah. *Arch Intern Med* 1990;150:582-88.
31. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, Brunzell JD, Motulsky AG. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777-782.
32. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;162:1441-447.
33. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-1036.
34. Carlson LA, Bottiger LE, Ahfelt PE. Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm Prospective Study. A 14-year follow-up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. *Acta Med Scand* 1979;206:351-60.
35. Criqui MH, Heiss G, Cowan LD, Suchindranan CM, Bangdwalla S, Kritchevsky S, Jacobs DR, O'Grady HT, David CE. Plasma triglyceride and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-225.
36. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992;70(suppl):3H-9H.
37. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimitière P, Thibault N, Warmet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-04.
38. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81(suppl 4A):7B-12B.
39. Ruotolo G, Erickson CG, Tettamanti C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the bezafibrate coronary atherosclerosis intervention trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1648-656.
40. Tenkaen L, Pietiä K, Manninen V, Mänttari. The triglyceride issue revisited findings from the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 1994;154:2714-720.
41. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica W, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996;14:1001-1009.
42. Frick MH, Elo O, Hapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpää H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkariainen J, Romo M, Sjoblom T, Nikkila EA. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-245.
43. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Secondary prevention by raising serum HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-27.
44. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-389.
45. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII and E and risk of recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102:1886-892.
46. Hodis HN. Triglyceride-rich lipoprotein remnant particles, and the risk of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:2852-854.

47. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposal genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
48. Watts GF, Mandalia S, Brunt J, Slavin B, Coltart D, Lewis B. Independent associations between plasma lipoprotein sub fraction levels and the course of coronary artery disease in the St. Thomas Atherosclerosis Regression Study. (STARS). *Metabolism* 1993;42:1461-467.
49. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 1998;81:26B-31B.
50. Friedwald WT, Levy IR, Friedrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
51. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413-419.
52. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, Curb JD, Guthrie GP, Isaacsohn JL, Wassertheil-Smoller S, Stamler J for the Systolic Hypertension in the Elderly Research Group. Serum lipids and incidence of coronary heart disease. Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Circulation* 1996;94:2381-388.
53. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard J, Robbins DC, Howard BV. Non-HDL cholesterol as predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
54. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgersson G, Pyorala K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Mustiner TA, Cook TJ for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoproteins change and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-460.
55. Grundy SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as potential risk predictor and therapy target. *Arch Int Med* 2001;161:1379-380.
56. Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management? *Atherosclerosis* 1990;10:668-71.
57. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Downs JR, Cani JS. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477-84.
58. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 1993;104:159-71.
59. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(supl III):1-48.
60. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004;27:788-93.