

Hipertrigliceridemia e dislipidemia pós-prandial

RAUL DIAS DOS SANTOS FILHO, RAUL C. MARANHÃO

As lipoproteínas ricas em triglicerídeos, quilomícrons, VLDL e seus respectivos remanescentes são as responsáveis pelo transporte das gorduras originadas na dieta e no fígado. Após sua síntese, as lipoproteínas ricas em triglicerídeos são secretadas no plasma, adquirem apolipoproteínas (apo) como as apo C-II, C-III e apo E e sofrem ação da lipase lipoprotéica. Após a hidrólise dos triglicerídeos, são formados os remanescentes, que podem se transformar em outras lipoproteínas, como no caso das VLDL, que originam as IDL e LDL, ou se ligar aos receptores que reconhecem a apo E como o receptor para a LDL e o receptor LRP e serem removidas principalmente pelo fígado. As hipertrigliceridemias diagnosticadas no jejum podem ser de origem endógena (acúmulo de VLDL ou IDL), exógena (acú-

mulo de quilomícrons) ou podem apresentar acúmulo das VLDL e quilomícrons. Mesmo quando não há acúmulo dos quilomícrons no período de jejum, a hipertrigliceridemia causada pelo excesso de VLDL prejudica, por competição pelas vias metabólicas comuns, a remoção plasmática dos quilomícrons. Essa é a chamada dislipidemia pós-prandial. O acúmulo de quilomícrons e remanescentes parece ser um fator de risco para aterosclerose, independentemente dos níveis de LDL-colesterol. O uso de fibratos, como o genfibrozil, reduz significativamente a lipemia pós-prandial.

Palavras-chave: hipertrigliceridemia, lipemia pós-prandial, aterosclerose.

HiperAtivo 1999;2:152-7

Instituto do Coração — HC-FMUSP e Faculdade de Ciências Farmacêuticas — USP

Endereço para correspondência:

Rua Peixoto Gomide, 1526 — ap. 13 — CEP 01409-002 — São Paulo — SP

Recebido para aprovação: 22/1/1999. Aceito para publicação: 15/4/1999.

INTRODUÇÃO

A determinação do perfil lipídico no jejum é utilizada para discriminar indivíduos com risco de aterosclerose. Apesar de fornecer dados importantes, devemos lembrar que o jejum é um estado passageiro, e que permanecemos a maior parte do dia no período pós-prandial. A hiperlipidemia pós-prandial está associada à aterosclerose e é exacerbada pela hipertrigliceridemia. Esta revisão tem como objetivo discutir sobre o metabolismo das lipoproteínas no estado pós-prandial, sua correlação com a hipertrigliceridemia endógena e a doença aterosclerótica, e avaliar o uso dos fibratos como terapêutica para esse processo.

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

As lipoproteínas plasmáticas têm como função básica o

transporte dos lípidos para os órgãos onde estes serão metabolizados: tecidos periféricos e fígado. Basicamente, existem três sistemas de transporte lipídico atuando no plasma ao mesmo tempo: o dos lípidos originários da dieta, o dos lípidos sintetizados pelo fígado e o sistema de transporte reverso. Os dois primeiros levam os lípidos do intestino e do fígado para os tecidos periféricos, e o último carrega principalmente o colesterol dos tecidos para o fígado. O sistema de transporte dos lípidos originários da dieta é formado pelos quilomícrons e remanescentes; o dos lípidos originados no fígado, pelas VLDL, remanescentes e LDL; e o sistema de transporte reverso, pelas HDL⁽¹⁾.

As lipoproteínas ricas em triglicerídeos são os quilomícrons, as VLDL e seus respectivos remanescentes. Os quilomícrons são formados no intestino a partir das gorduras da dieta. Cerca de 85% a 90% de sua composição lipídica são formados pelos triglicerídeos, sendo o restante composto por

fosfolípidos e colesterol. Além dos lípidos, os quilomícrons contêm as apolipoproteínas (apos) B-48, A-I e A-IV. Após entrar na circulação sanguínea, os quilomícrons recebem das HDL as apos C-II, C-III e E. Em troca, as HDL ganham fosfolípidos, colesterol não-esterificado e as apos A-I e A-IV. Ao entrar em contato com o endotélio capilar, a apo C-II presente na superfície dos quilomícrons ativará a lipase lipoprotéica. Essa enzima hidrolisa os triglicerídeos dos quilomícrons, transformando-os em lipoproteínas proporcionalmente mais ricas em colesterol, que são os remanescentes dos quilomícrons. Os remanescentes dos quilomícrons entram no espaço de Disse, lá ligam-se aos proteoglicanos, sendo enriquecidos em apo E e sofrem ação da lipase hepática. Após esse processo, os remanescentes serão removidos por meio da ligação da apo E com os receptores hepáticos específicos, possivelmente o receptor da LDL e o receptor LRP (proteína relacionada ao receptor da LDL).

As VLDL são um grupo heterogêneo de partículas sintetizadas pelo fígado, cuja composição é de cerca de 50% a 65% de triglicerídeos e de 15% a 25% de colesterol. A porção protéica das VLDL é formada inicialmente pelas apos B-100, apo A-I e apo A-IV. Da mesma maneira que os quilomícrons, as VLDL recebem das HDL as apolipoproteínas C-II e E. As VLDL podem ser subdivididas, de acordo com sua densidade, em VLDL1 (grande, boiante, rica em triglicerídeos) e VLDL2 (pequena e densa, rica em ésteres de colesterol)⁽²⁾. As VLDL são secretadas pelo fígado para prover os tecidos com uma fonte de triglicerídeos na ausência dos quilomícrons. Classicamente, as VLDL são deslipidadas em IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e posteriormente em LDL (lipoproteína de baixa densidade). Estudos recentes demonstram que a VLDL1 e a VLDL2 aparentemente têm destinos metabólicos diferentes. Primeiro, a VLDL1 é deslipidada por ação da lipase lipoprotéica⁽³⁾. Posteriormente, grande parte de suas partículas é removida diretamente da circulação por processo ainda desconhecido. Esse processo pode envolver o receptor LRP, o receptor da LDL⁽⁴⁾ ou mesmo um receptor específico para a VLDL⁽⁵⁾. Menos de 20% dos remanescentes originados da deslipidação da VLDL1 contribuem para a formação das IDL e LDL^(6, 7). Cerca de 35% do "pool" das VLDL2 é deslipidado e eventualmente transforma-se em LDL. Uma porcentagem variável das LDL, podendo chegar até a 50%, é sintetizada diretamente pelo fígado⁽⁸⁾. A conversão de VLDL2 em IDL e LDL parece ser independente da ação da lipase lipoprotéica⁽⁹⁾; já a transformação da IDL em LDL parece depender da lipase hepática⁽⁶⁾. A LDL, por sua vez, será removida por seu receptor específico no fígado.

As HDL são originadas no fígado, intestino e possivelmente dos componentes superficiais das lipoproteínas ricas em triglicerídeos⁽¹⁰⁾. Suas principais apolipoproteínas são a apo A-I e a apo A-II. Como foi citado anteriormente, as HDL seriam as responsáveis pelo transporte reverso do colesterol.

Além das trocas dos componentes superficiais, as HDL trocam ésteres de colesterol por triglicerídeos com os quilomícrons e VLDL por intermédio da CETP (proteína de transferência de ésteres de colesterol).

HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Níveis de triglicerídeos acima de 200 mg/dl são denominados hipertrigliceridemia⁽¹¹⁾. As hipertrigliceridemias ocorrem por acúmulo de quilomícrons (hipertrigliceridemias exógenas), VLDL e IDL (hipertrigliceridemias endógenas) ou por acúmulo de lipoproteínas dos dois sistemas de transporte (VLDL e quilomícrons). Apesar de ter sido publicada há mais de 30 anos, a classificação de Fredrickson e colaboradores⁽¹²⁾, adotada pela Organização Mundial de Saúde, ainda é amplamente utilizada para se avaliar as hipertrigliceridemias: na dislipidemia tipo I, há acúmulo de quilomícrons; na IIB, acúmulo de VLDL e LDL; na tipo III, acúmulo de IDL; na tipo IV, VLDL; e na tipo V, VLDL e quilomícrons. Na dislipidemia IIA há acúmulo de LDL, não havendo aumento de triglicerídeos.

As hipertrigliceridemias podem ser de origem genética, como nos casos de deficiência da lipase lipoprotéica, hipertrigliceridemia familiar ou da hiperlipidemia familiar combinada ou ser secundária a outras doenças, como diabetes melito, doenças renais e hipotireoidismo. Alguns fármacos como etanol, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores sem atividade simpatomimética intrínseca podem elevar os níveis dos triglicerídeos. Uma causa freqüente de hipertrigliceridemia é a síndrome X⁽¹³⁾. Esta é caracterizada por resistência à insulina e/ou diabetes melito tipo II, obesidade padrão androgênico, hipertensão arterial e LDL pequena e densa. Muitos desses indivíduos também apresentam hiperlipidemia pós-prandial.

HIPERLIPIDEMIA PÓS-PRANDIAL

A condição clássica em que há acúmulo de quilomícrons no plasma é a dislipidemia tipo I, decorrente da deficiência da lipase lipoprotéica ou de sua ativadora, a apo C-II. Embora acredite-se que essa rara situação não cause aterosclerose, já que nos portadores os níveis de LDL-colesterol são muito baixos, estudo prospectivo recente de Benlian e colaboradores⁽¹⁴⁾ colocou em dúvida esse conceito. Nessa casuística, foi encontrado o aparecimento de aterosclerose precoce. Esse estudo mostrou possível ligação entre o acúmulo de quilomícrons e aterosclerose.

Como visto anteriormente, as VLDL competem com os quilomícrons pelo mecanismo lipolítico e possivelmente por receptores hepáticos. Estudos recentes demonstram que a lipemia alimentar que se segue a uma refeição gordurosa é apenas parcialmente de origem intestinal^(15, 16). Há evidência de que, no período pós-prandial, 80% do número de partícu-

las ricas em triglicerídeos são compostos pelas VLDL, embora a maior parte dos triglicerídeos circulantes nesse período encontre-se nos quilomícrons e remanescentes⁽¹⁶⁾. Esse fato decorre da maior afinidade da lipase lipoprotéica pelos quilomícrons que pelas VLDL. Apesar disso, quando há excesso de VLDL na circulação ocorre acúmulo de quilomícrons e remanescentes no plasma^(17, 18). Níveis elevados de triglicerídeos em jejum explicam cerca de 40% a 60% do aumento dos triglicerídeos dos quilomícrons no período pós-prandial; os outros determinantes ainda permanecem desconhecidos⁽¹⁹⁾.

HIPERLIPIDEMIA PÓS-PRANDIAL E ATEROSCLEROSE

Na área de pesquisa da aterosclerose, o estudo do metabolismo dos quilomícrons tem sua importância devido a essas lipoproteínas, mais especificamente seus remanescentes, poderem ser aterogênicas⁽²⁰⁾. Estudos demonstram que em portadores de doença aterosclerótica os quilomícrons e seus remanescentes permanecem por períodos prolongados na circulação sanguínea, mesmo quando o perfil lipídico é normal⁽²¹⁻²³⁾. Esse fato também foi constatado utilizando-se a emulsão de quilomícrons artificiais em indivíduos normolipidêmicos portadores de doença arterial coronariana⁽²⁴⁾. Quando há hipertrigliceridemia de origem endógena, o acúmulo de quilomícrons e remanescentes é exacerbado.

Os remanescentes dos quilomícrons podem ser captados por macrófagos sem necessidade de modificação, como ocorre com a LDL, levando à formação de células espumosas^(25, 26). Dessa forma, os remanescentes poderiam desencadear o processo aterosclerótico de maneira independente dos níveis de LDL no plasma. Nesse sentido, Karpe e colaboradores⁽²⁷⁾ encontraram correlação entre concentração de remanescentes de quilomícrons e progressão da doença coronariana. Acredita-se que o prolongamento da permanência dos remanescentes na circulação facilitaria esse processo. Por outro lado, evidências recentes sugerem que uma resposta pós-prandial exagerada dos quilomícrons poderia predispor à aterosclerose por meios indiretos que não o depósito dos remanescentes nas artérias. Um dos mecanismos seria a troca de ésteres de colesterol por triglicerídeos, via CETP, o que enriqueceria as LDL e as VLDL, ao mesmo tempo que diminuiria o HDL-colesterol⁽¹⁰⁾. Isso colocaria o colesterol no circuito aterogênico, removendo-o do circuito antiaterogênico, representado pelo processo de transporte reverso. Além da diminuição de seu conteúdo de colesterol, há maior catabolismo das HDL na hipertrigliceridemia. A competição pela via lipolítica comum entre quilomícrons e VLDL⁽²⁸⁾ levaria ao acúmulo destas últimas no plasma, que, por sua vez, ao invés dos remanescentes dos quilomícrons, causaria depósitos lipídicos nas artérias. Segundo Karpe e colaboradores⁽²⁹⁾, a vida média dos

quilomícrons no plasma seria insuficiente para haver captação pelos macrófagos. Entretanto, esse fato não está totalmente esclarecido, merecendo ser avaliado mais adequadamente. Em estudo recente de nosso grupo⁽³⁰⁾, que estudou a cinética de quilomícrons artificiais em hipertrigliceridêmicos com dislipidemia tipo IV e IIB, alguns indivíduos hipertrigliceridêmicos apresentaram tempos de residência plasmáticos de quilomícrons artificiais e remanescentes de algumas horas. Ao contrário, nos controles normolipidêmicos, esses tempos foram de apenas alguns minutos. Em nossa casuística, 33% dos hipertrigliceridêmicos apresentavam doença arterial coronariana, o que sugere direta ou indiretamente que essas lipoproteínas participam da aterogênese.

Embora os grandes estudos epidemiológicos requeiram os níveis de triglicerídeos medidos no jejum a segundo plano quando o HDL-colesterol é considerado nas análises multivariadas⁽³¹⁾, estudos recentes têm posto em dúvida esse ponto de vista⁽³²⁾. Atualmente, acredita-se que a hipertrigliceridemia seja um marcador de alterações metabólicas e clínicas associadas com a aterosclerose, dentre elas níveis reduzidos de HDL-colesterol, LDL pequena densa^(33, 34), acúmulo plasmático de quilomícrons e remanescentes, aumento da concentração de fatores de coagulação, diminuição da fibrinólise, resistência à insulina⁽¹³⁾ e obesidade do tipo central⁽³⁵⁾.

EFEITOS DOS FIBRATOS NA HIPERLIPIDEMIA PÓS-PRANDIAL

Os fibratos reduzem os níveis de triglicerídeos do plasma, aumentam a densidade das LDL, aumentam o HDL-colesterol e melhoram o perfil de coagulação de indivíduos hipertrigliceridêmicos⁽³⁶⁾. Estudos que avaliaram a lipemia pós-prandial demonstraram que os fibratos diminuem também a resposta da lipemia pós-prandial em hipertrigliceridêmicos^(17, 37). Esse fato foi encontrado também quando estudamos os efeitos do genfibrozil na cinética de quilomícrons artificiais em hipertrigliceridêmicos⁽³⁰⁾. Após tratamento por 30 dias, o genfibrozil, além de normalizar o perfil lipídico, normalizou a cinética de remoção dos quilomícrons artificiais e remanescentes. Houve melhora na lipólise e na remoção das partículas remanescentes (Tabela I).

A melhora da lipemia pós-prandial pode contribuir para os efeitos antiaterogênicos do genfibrozil. O estudo LOCAT demonstrou que esse fármaco inibiu a progressão da placa de atheroma nas artérias e em enxertos de veia safena de maneira similar às estatinas⁽³⁸⁾, apesar de reduções discretas do LDL-colesterol, que é um marcador importante de regressão de placas. Mais recentemente, no Congresso da Associação Americana do Coração, de 1998, foram divulgados os resultados do estudo VA-HIT (comunicação pessoal). Numa população de homens infartados com níveis moderadamente elevados de triglicerídeos e alta prevalência de resistência à insulina, o

Tabela I. Comparação da cinética plasmática de quilomícrons artificiais entre normolipidêmicos e hipertrigliceridêmicos antes e após tratamento com genfibrozil.

Tempos de residência no plasma (min)	¹⁴ C-OC	³ H-TO	p "versus" normolipidêmicos
Normolipidêmicos	18,0 (14,5; 33,0)	5,7 (3,4; 23,0)	—
Hipertrigliceridêmicos antes do tratamento	47,0 (34,0; 75,0)*	13,0 (9,5; 22,0)*	< 0,05
Hipertrigliceridêmicos após o tratamento	20,0 (16,0; 30,0)	7,5 (5,0; 9,0)	n.s.

* p < 0,05 "versus" após o tratamento.
A cinética do ¹⁴C-OC (oleato de colesterol) avalia a remoção das partículas de quilomícrons e remanescentes. A cinética do ³H-TO (trioleína) avalia o mecanismo lipolítico.

genfibrozil diminuiu em 22% o risco de eventos cardiovasculares quando comparado ao placebo. Esses efeitos benéficos ocorreram sem alteração significativa do LDL-colesterol, sugerindo que outros mecanismos, como possivelmente a melhora da lipemia pós-prandial, poderiam estar atu-

ando. Estudos prospectivos são necessários para demonstrar que a melhora da dislipidemia pós-prandial correlaciona-se com a diminuição da progressão e/ou regressão da aterosclerose e principalmente à prevenção de eventos clínicos.

Hyperlipidemia and post-prandial dyslipidemia

RAUL DIAS DOS SANTOS FILHO, RAUL C. MARANHÃO

Triglyceride-rich lipoproteins i.e. chylomicrons, VLDL, and their remnants are responsible for the transport of fats of dietetic and hepatic origin in the plasma. These lipoproteins are secreted into the plasma, acquire apolipoproteins (apo) like apo C-II, C-III and E, and are metabolized by lipoprotein lipase. After hydrolysis of triglycerides, they may originate other lipoproteins, e.g. VLDL that originates IDL and LDL, or may bind to receptors that recognize apo E (LDL and LRP receptors) and be removed from plasma mainly by the liver. Fasting hypertriglyceridemias may be due to accumulation of chylomicrons, VLDL, IDL or of accumulation of both VLDL and chylomicrons. Even when there is no fasting accumulation of chylomicrons, hypertriglyceridemic states due to plasma VLDL excess impair the metabolism of chylomicrons due to competition for common metabolic pathways. The accumulation of chylomicrons and remnants at the postprandial state is called postprandial dyslipidemia. Postprandial dyslipidemia may predispose to atherogenesis independently of LDL-C levels. The use of fibrates like genfibrozil reduces postprandial dyslipidemia.

Key words: hypertriglyceridemia, postprandial dyslipidemia, atherosclerosis.

HiperAtivo 1999;2:152-7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A20-A23.
2. Packard CJ. Plasma lipid and lipoprotein metabolism in the 1990s — what we know and what we need to know. In: Betteridge DJ. *Lipids: current perspectives*. St. Louis: Mosby; 1996. p.1-20.
3. Demant T, Bedford D, Packard CJ, et al. Influence of apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein B-100 metabolism in normolipidemic subjects. *J Clin Invest* 1991;88:1490-501.
4. Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, et al. The LDL-receptor related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature* 1989;341:162-4.
5. Sakai JA, Hoshino S, Takahashi S, et al. Structure, chromosome location, and expression of the human very low density lipoprotein receptor gene. *J Biol Chem* 1994;269:2173-82.
6. Demant T, Carlson LA, Holmquist L, et al. Lipoprotein metabolism in hepatic lipase deficiency: studies on the turnover of apolipoprotein B and on the effect of hepatic lipase on high-density lipoprotein. *J Lipid Res* 1988;29:1603-11.
7. Packard CJ, Gaw A, Demant T, et al. Development and application of a multicompartmental model to study very low-density lipoprotein subfraction metabolism. *J Lipid Res* 1995;36:1872-6.
8. Demant T, Packard CJ. In vivo studies of VLDL metabolism and LDL heterogeneity. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl H):H7-H10.
9. Demant T, Bedford D, Packard CJ, et al. Influence of apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein B-100 metabolism in normolipidemic subjects. *J Clin Invest* 1991;88:1490-501.
10. Tall AR. Plasma high-density lipoproteins. Metabolism and relation to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990;86:379-84.
11. II Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia. Detecção, avaliação e tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:1-16.
12. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276(Part 1-5):34-44, 94-103, 148-56, 215-23, 273-81.
13. Reaven GM. Insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Circulation* 1989;7:10-4.
14. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagné SE, Hayden M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996;335:848-54.
15. Karpe F, Steiner G, Olivecrona T, Carlson LA. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins during alimentary lipemia. *J Clin Invest* 1993;91:748-59.
16. Cohn JS, Johnson EJ, Millar JS, et al. Contribution of apo B-48 and apo B-100 triglyceride-rich lipoproteins (TRL) to postprandial increases in the plasma concentration of TRL triglycerides and retinyl esters. *J Lipid Res* 1993;34:2033-40.
17. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III, and type IV hyperlipoproteinemic individuals. Effects of treatment with cholestyramine and gemfibrozil. *J Clin Invest* 1987;79:1110-9.
18. Cortner JA, Coates PM, Le NA, et al. Kinetics of chylomicron remnant clearance in normal and in hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1987;28:195-206.
19. Syvanne M, Talmud PJ, Humphries SE, Fisher RM, Rousseneu M, Hilden H, et al. Determinants of postprandial lipemia in men with coronary artery disease and low levels of HDL cholesterol. *J Lipid Res* 1997;38:1463-72.
20. Zilverman DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-85.
21. Groot PHF, Van Stiphout WAHJ, Krauss XH, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:653-62.
22. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-45.
23. Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, Oatin CC, Patsch W, et al. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid artery atherosclerosis in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2122-19.
24. Maranhão RC, Feres MC, Martins MT, et al. Plasma kinetics of a chylomicron-like emulsion in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996;126:15-25.
25. Van Lenten BJ, Fogelman AM, Jackson RL, Shapiro S, Haberland ME, Edwards PA. Receptor-mediated uptake of remnant lipoproteins by cholesterol-loaded human monocyte-macrophages. *J Biol Chem* 1985;260:8783-8.
26. Proctor SD, Mamo JCL. Arterial fatty lesions have increased uptake of chylomicron remnants but not low-density lipoproteins. *Cor Art Dis* 1996;7:239-45.
27. Karpe F, Steiner G, Uffelman F, et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106:83-97.
28. Brunzel JD, Hazzard WR, Porte D, Bierman EL. Evidence for a common, saturable triglyceride removal mechanism for chylomicron and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973;52:1578-85.
29. Karpe F, Bell M, Bjoekgren J, Hamsten A. Quantification

- of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by retinyl ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteins B-48 and B-100. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:199-207.
30. Santos R, Mesquita C, Vinagre C, Ventura L, Maranhão R. Gemfibrozil increases the removal from plasma of chylomicrons and its remnants in patients with combined hyperlipidaemia: study with artificial emulsions. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl):380.
31. Miller M. Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease? *Eur Heart J* 1998;19(Suppl):H18-H22.
32. Jeppesen J, Hein HO, Suaducani P, Gyntelberg. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
33. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-21.
34. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of different density and particle size. *Arterioscler Thromb* 1992;11:189-99.
35. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997;95:1-4.
36. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998;81:912-7.
37. Gaw A, Packard CJ, Caslake MJ, et al. Effects of ciprofibrate on LDL metabolism in man. *Atherosclerosis* 1994;108:137-48.
38. Frick MH, Syvanne M, Nieminem MS, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997;96:2137-43.