



LIPIDEMIA PÓS-PRANDIAL E RISCO DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Dr. Raul D. Santos¹, Dr. Andrei C. Spósito¹ e Dr. Raul C. Maranhão^{1,2}

¹Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

RESUMO

As lipoproteínas ricas em triglicérides – 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 triglicérides 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 triglicérides, são formados os remanescentes que podem se transformar em outras lipoproteínas, como no caso das VLDLs que originam as IDLs e LDLs, 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. A dislipidemia pós-prandial – acúmulo dos quilomícrons e seus remanescentes – pode ocorrer mesmo na ausência de hipertrigliceridemia ou de hipercolesterolemia de jejum. O acúmulo de quilomícrons e remanescentes parece ser um fator de risco para aterosclerose independente dos níveis de LDL-colesterol. O uso de fibratos e de vastatinas reduz significativamente o acúmulo de quilomícrons e remanescentes no plasma.

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, enquanto permanecemos a maior parte do dia no período pós-prandial. A lipidemia pós-prandial está associada à aterosclerose, sendo exacerbada pela hipertrigliceridemia. O presente trabalho tem como objetivo discorrer sobre o metabolismo das lipoproteínas no estado pós-prandial, sua correlação ou não com a hipertrigliceridemia endógena e

com a doença aterosclerótica e avaliar o uso dos fibratos e de vastatinas 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. Existem basicamente 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 transporta 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 VLDLs remanescentes e LDLs; e o sistema de transporte reverso se dá por meio das HDLs¹.

As lipoproteínas ricas em triglicérides são os quilomícrons, as VLDLs e seus respectivos remanescentes.

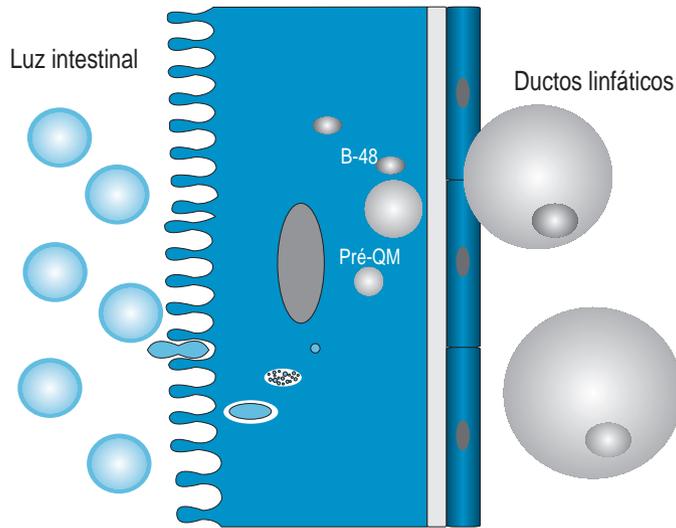
Os quilomícrons são formados no intestino a partir das gorduras da dieta. Cerca de 85%–90% da sua composição lipídica é formada pelos triglicérides, sendo o restante composto por fosfolípidios e colesterol. Além dos lípidos, os quilomícrons contêm as apolipoproteínas (apos) B-48, A-I e A-IV. Após entrarem na circulação sanguínea, os quilomícrons recebem das HDLs as apos C-II, C-III e E. Em troca, as HDLs ganham fosfolípidios, 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, ativa a lipase lipoprotéica. Essa





Figura 1

Transformação das micelas intestinais em pré-quilomícrons, nos enterócitos, e, em seguida, em quilomícrons, com a adição da apo B-48



enzima hidrolisa os triglicérides 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 (espaço da célula hepática e da parede do vaso), onde se ligam aos proteoglicanos, sendo enriquecidos em apo E, sofrendo a ação da lipase hepática. Após esse processo, os remanescentes são removidos através da ligação da apo E com receptores hepáticos específicos, possivelmente o receptor da LDL e o receptor LRP (proteína relacionada ao receptor da LDL)^{1,2}.

A seqüência do metabolismo dos quilomícrons no plasma encontra-se nas figuras 1 a 4.

VLDLS – ESTRUTURA BÁSICA

As VLDLs (“Very Low Density Lipoproteins” – Lipoproteínas de densidade muito baixa) são um grupo heterogêneo de partículas sintetizadas pelo fígado. Sua composição inclui cerca de 50%–65% de triglicérides e 15%–25% de colesterol.

A porção protéica das VLDLs é formada inicialmente pelas apo B-100, apo A-I e apo A-IV. Da mesma maneira que os quilomícrons, as VLDLs recebem das HDLs as apolipoproteínas C-II e E.

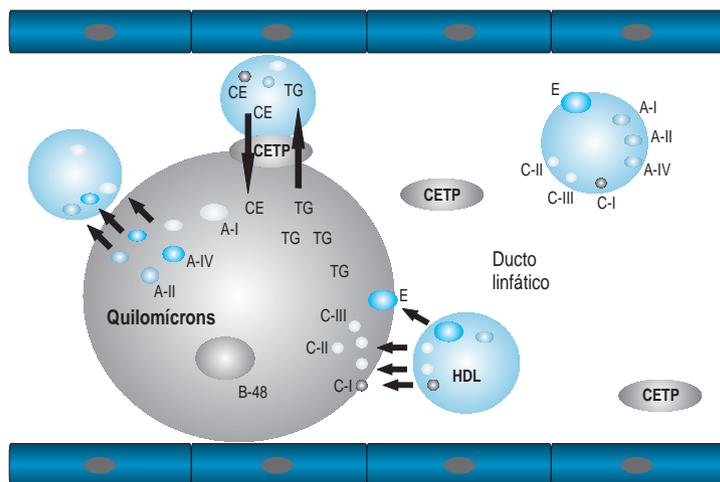
As VLDLs podem ser subdivididas de acordo com a sua densidade em VLDL₁ (grande, boiante, rica em triglicérides) e VLDL₂ (pequena e densa, rica em ésteres de colesterol)².

As VLDLs são secretadas pelo fígado para prover os tecidos com uma fonte de triglicérides na ausência dos quilomícrons. Classicamente, as VLDLs são deslipidadas em IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e posteriormente em LDL (lipoproteína de baixa densidade).

Estudos recentes demonstram que a VLDL₁ e VLDL₂ aparentemente têm destinos metabólicos diferentes. Primeiro, a VLDL₁ é deslipidada por ação da lipase lipoprotéica³. Posteriormente, uma grande parte de suas partículas é removida diretamente da circulação por processo ainda desconhecido. Esse mecanismo pode envolver o receptor LRP, o receptor da LDL⁴ ou mesmo um receptor específico para a VLDL₁⁵. Menos de 20% dos remanescentes originados da deslipidação da VLDL₁ contribuem para a formação das IDLs e LDLs⁶⁻⁷. Cerca de 35% do “pool” das VLDLs₂ é deslipidado e eventualmente se transforma em LDL. Uma percentagem variável das LDLs, que pode chegar até 50%, é sintetizada diretamente pelo fígado⁸. A conversão de VLDL₂ em IDL e LDL

Figura 2

Interação de HDL e quilomícrons nos ductos linfáticos



Nessa interação, os quilomícrons adquirem da HDL as apos C-I, C-II, C-III e E. Em contrapartida, as HDL recebem dos quilomícrons as apos A-I, A-II e A-IV. Nesse momento, inicia-se a troca de triglicérides dos quilomícrons por colesterol éster das HDL através da proteína de transporte de colesterol éster (CETP).





parece ser independente da ação da lipase lipoprotéica, enquanto a transformação da IDL em LDL parece depender da lipase hepática⁶. A LDL, por sua vez, será removida por seu receptor específico no fígado.

HDL-C: CONSTITUIÇÃO FUNDAMENTAL

As HDLs são originadas no fígado, intestino e possivelmente nos componentes superficiais das lipoproteínas ricas em triglicérides⁹. Suas principais apolipoproteínas são a apo A-I e A-II. Como foi citado anteriormente, as HDLs seriam as responsáveis pelo transporte reverso do colesterol. Além das trocas dos componentes superficiais, as HDLs trocam ésteres de colesterol por triglicérides com os quilomícrons e VLDL por intermédio da CETP (proteína de transferência de ésteres de colesterol) (figura 2).

HIPERLIPIDEMIA PÓS-PRANDIAL

A doença 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 se acredite que essa rara doença não cause aterosclerose, já que em seus portadores os níveis de LDL-colesterol são muito baixos, estudo prospectivo recente de Benlian et al.¹⁰ colocou em dúvida esse conceito, pois em sua casuística foi encontrado o aparecimento de aterosclerose precoce. Suas conclusões levaram então a uma possível ligação entre acúmulo de quilomícrons e aterosclerose.

As VLDLs competem com os quilomícrons pelo mecanismo lipolítico e talvez por receptores hepáticos¹.

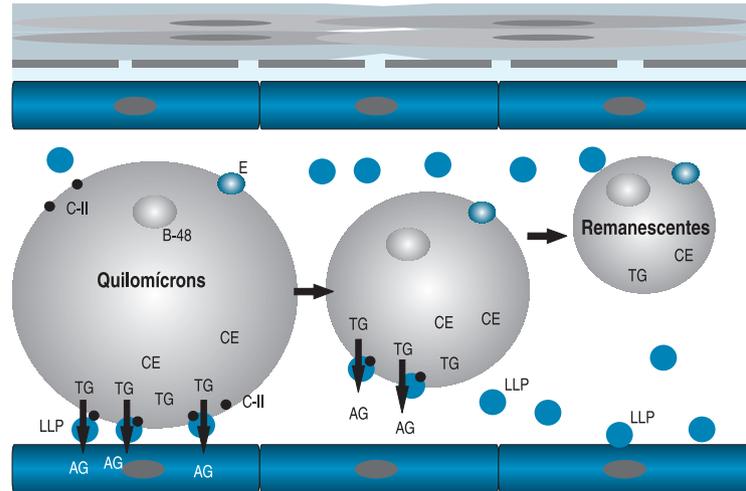
Estudos recentes mostram que a lipemia alimentar que se segue a uma refeição gordurosa é apenas parcialmente de origem intestinal^{11,12}. Há evidência de que no período pós-prandial 80% do número de partículas ricas em triglicérides é composto pelas VLDLs, embora a maior parte dos triglicérides circulantes nesse período encontra-se nos quilomícrons e remanescentes¹². Esse fato decorre de maior afinidade da lipase lipoprotéica pelos quilomícrons do que pelas VLDL.

Apesar disso, quando há excesso de VLDL na circulação ocorre acúmulo de quilomícrons e remanescentes no plasma^{13,14}.

Níveis elevados de triglicérides em jejum explicam cerca de 40%–60% do aumento dos triglicérides dos quilomícrons no período pós-prandial, mas os outros determinantes ainda permanecem desconhecidos¹⁵.

Figura 3

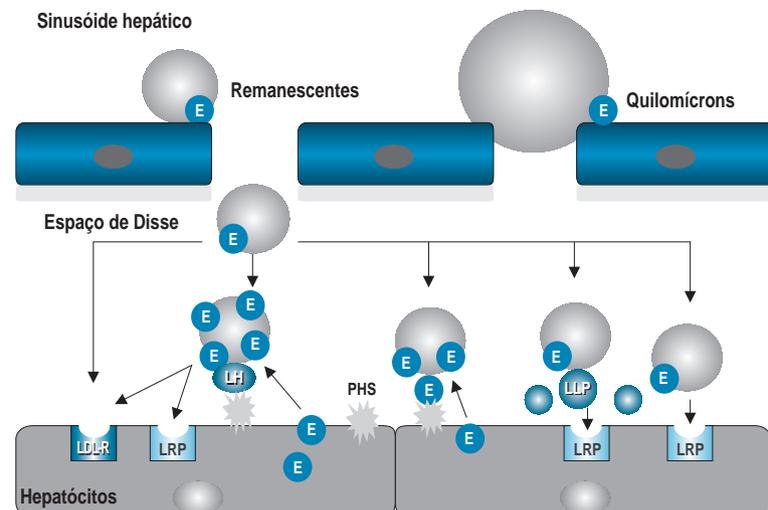
Hidrólise dos quilomícrons pela lipase lipoprotéica (LLP) nos capilares, transformando-os em remanescentes



A apo C-II presente nos quilomícrons ativa a LLP que, então, transforma os triglicérides dos quilomícrons em ácidos graxos (AG) liberados no plasma e nas células endoteliais. Dessa forma, os quilomícrons vão perdendo triglicérides, reduzindo os seus diâmetros, transformando-se em remanescentes.

Figura 4

Passagem dos remanescentes para o espaço de Disse e a subsequente captação hepática



Essa captação é iniciada pelos proteoglicanos sulfato de heparana (PHS) através da apo E ou lipase hepática (LH) e, após enriquecimento da partícula com apo E, as lipoproteínas aderidas são então captadas pelos receptores de LDL (LDL-R) ou pelos receptores da proteína relacionada ao LDL (LRP). A remoção pelos receptores pode ocorrer diretamente através da apo E ou através da lipase lipoprotéica para o LRP.





HIPERLIPIDEMIA PÓS-PRANDIAL E ATEROSCLEROSE

Na área de pesquisa da aterosclerose, o estudo do metabolismo dos quilomícrons tem sua importância devido às lipoproteínas citadas e mais especificamente ao fato de que seus remanescentes podem ser aterogênicos¹⁶. Algumas pesquisas mostram que, em portadores de doença aterosclerótica, os quilomícrons e seus remanescentes permanecem por períodos prolongados na circulação sanguínea, mesmo quando o perfil lipídico é normal¹⁷⁻¹⁹. Esse dado também foi constatado utilizando-se a emulsão de quilomícrons artificiais em indivíduos normolipidêmicos com doença arterial coronária²⁰. Quando há hipertrigliceridemia de origem endógena, o acúmulo de quilomícrons e remanescentes torna-se exacerbado¹³.

ACREDITA-SE ATUALMENTE QUE A HIPERTRIGLICERIDEMIA SEJA UM MARCADOR DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS E CLÍNICAS ASSOCIADAS COM A ATEROSCLEROSE

Os remanescentes dos quilomícrons podem ser captados por macrófagos sem necessidade de modificação, como ocorre com a LDL, levando à formação de células espumosas^{21,22}. Dessa forma, os remanescentes poderiam desencadear o processo aterosclerótico de maneira independente dos níveis de LDL no plasma. Nesse sentido, Karpe et al.²³ 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 triglicérides, via CETP, o que enriqueceria as LDLs e VLDLs, ao mesmo tempo que diminuiria o HDL-C⁹

(figura 2). Isso colocaria o colesterol no circuito aterogênico, removendo-o do circuito antiaterogênico que seria representado pelo processo de transporte reverso. Além da diminuição do seu conteúdo de colesterol, há maior catabolismo das HDLs na hipertrigliceridemia. A competição pela via lipolítica comum entre quilomícrons e VLDLs²⁴ levaria ao acúmulo dessas últimas no plasma, as quais, por sua vez, ao invés dos remanescentes dos quilomícrons, causariam depósitos lipídicos nas artérias.

Segundo Karpe et al.²⁵, a vida média dos quilomícrons no plasma seria insuficiente para que houvesse captação pelos macrófagos. Entretanto, esse fato não está totalmente esclarecido, merecendo ser avaliado mais adequadamente.

Em estudo recente de nosso grupo²⁶, que avaliou 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 tais tempos foram de apenas alguns minutos. Em nossa casuística, 33% dos hipertrigliceridêmicos apresentava doença arterial coronária, o que sugere direta ou indiretamente que essas lipoproteínas participam da aterogênese.

Embora os grandes estudos epidemiológicos requeiem os níveis de triglicérides medidos no jejum a um segundo plano quando o HDL-C é considerado nas análises multivariadas²⁷, estudos recentes têm posto em dúvida esse ponto de vista²⁸. Acredita-se atualmente que a hipertrigliceridemia seja um marcador de alterações metabólicas e clínicas associadas com a aterosclerose, dentre elas, níveis reduzidos de HDL-colesterol, LDL de pequena densidade^{29,30}, acúmulo plasmático de quilomícrons e remanescentes, aumento da concentração de fatores de coagulação, diminuição da fibrinólise, resistência à insulina¹² e obesidade do tipo central³¹.

EFEITOS DOS FIBRATOS E DAS VASTATINAS NA HIPERLIPIDEMIA PÓS-PRANDIAL

Os fibratos reduzem os níveis de triglicérides do plasma, aumentam a densidade das LDLs, aumentam o HDL-colesterol e melhoram o perfil de coagulação de indivíduos hipertrigliceridêmicos³². Estudos que avaliaram a lipemia pós-prandial demonstraram que os fibratos diminuem também a resposta da lipemia pós-prandial em hipertrigliceridêmicos^{16,33}. Esse fato foi encontrado também quando estudamos os efeitos da genfibrozila na cinética de



quilomícrons artificiais em hipertrigliceridêmicos²⁶. Após tratamento por 30 dias, a genfibrozila, além de normalizar o perfil lipídico, normalizou a cinética de remoção dos quilomícrons artificiais e remanescentes. A melhora da lipemia pós-prandial pode contribuir para os efeitos antiaterogênicos da genfibrozila. O estudo “LOCAT – Lopid Coronary Angiography Trial” mostrou que esse fármaco inibiu a progressão da placa de ateroma nas artérias e em enxertos de veia safena de maneira similar às vastatinas³⁴, apesar de reduções discretas do LDL-colesterol, que é um marcador importante de regressão de placas. O estudo “VA-HIT– Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group”³⁵ mostrou que, numa população de homens infartados com níveis moderadamente elevados de triglicérides, níveis baixos de

Acreditamos que as vastatinas aumentam a remoção dos remanescentes de quilomícrons por atuar em dois mecanismos:

- aumento da expressão dos receptores B/E no fígado;
- redução dos níveis de VLDL e remanescentes.

HDL-colesterol e LDL-colesterol e alta prevalência de resistência à insulina, a genfibrozila diminuiu em 22% o risco de eventos cardiovasculares quando comparada ao placebo. Esses efeitos benéficos ocorreram sem alteração significativa do LDL-colesterol, sugerindo que outros mecanismos, como possivelmente a melhora da remoção de quilomícrons e remanescentes encontrada em nosso estudo, poderiam estar atuando²⁶.

Apesar de a hiperlipidemia pós-prandial estar exacerbada em hipertrigliceridêmicos, foi demonstrado acúmulo de quilomícrons e remanescentes em indivíduos portadores de aterosclerose sem alterações significativas do perfil lipídico^{18,20}. Em recente estudo de nosso grupo, o uso do etofibrato aumentou a remoção de quilomícrons artificiais em indivíduos coronarianos sem hipertrigliceridemia³⁶. Houve normalização da cinética dos quilomícrons artificiais injetados no jejum.

Além dos fibratos, as vastatinas também aumentam a remoção plasmática dos quilomícrons e re-

ALÉM DOS FIBRATOS, AS VASTATINAS TAMBÉM AUMENTAM A REMOÇÃO PLASMÁTICA DOS QUILOMÍCRONS E REMANESCENTES EM PORTADORES DE HIPERLIPIDEMIA MISTA

manescentes em portadores de hiperlipidemia mista, como no caso da sinvastatina³⁷, ou em portadores de elevações da apo B, como no caso da lovastatina³⁸. Em dois estudos recentes de nosso grupo, pudemos demonstrar efeitos favoráveis tanto da pravastatina³⁹ como da atorvastatina⁴⁰ em aumentar a remoção dos quilomícrons artificiais em portadores de doença arterial coronária sem hipertrigliceridemia. A remoção dos remanescentes teve correlação inversa com os níveis de LDL-colesterol e apo B.

Acreditamos que as vastatinas tenham aumentado a remoção dos remanescentes de quilomícrons por atuar em dois mecanismos: aumento da expressão dos receptores B/E no fígado e redução dos níveis de VLDL e remanescentes⁴¹. No primeiro caso, o aumento da expressão dos receptores – que, além da LDL, também removem os remanescentes de quilomícrons devido à presença da apo E na superfície destes – aumentaria a remoção dos remanescentes. No segundo caso, a diminuição da concentração das VLDLs e seus remanescentes reduziram a competição dessas VLDLs e dos remanescentes de quilomícrons pela via de remoção comum¹. Os resultados sugerem que as vastatinas, além de diminuir o LDL-C, podem ter efeitos antiaterogênicos por aumentarem a remoção plasmática de quilomícrons e remanescentes.

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 com a prevenção de eventos clínicos. ■



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998; 19 suppl. A: A20-23.
2. Packard CJ. Plasma lipid and lipoprotein metabolism in the 1990s-what we know and what we need to know. In: *Lipids: current perspectives*. Betteridge DJ, Mosby, St. Louis, 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: 1490-1501.
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; 19suppl H H7-H10.
9. Tall AR. Plasma high-density lipoproteins. Metabolism and relation to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 86: 379-84.
10. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagné S E, 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.
11. Karpe F, Steiner G, Olivecrona T, Carlson LA, Hamstem A. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins during alimentary lipemia. *J Clin Invest* 1993; 91: 748-59.
12. 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.
13. 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: 1110-19.
14. 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.
15. Syvanne M, Talmud PJ, Humphries SE, Fisher RM, Rousseneu M, Hilden H, Taskinem MR. Determinants of postprandial lipemia in men with coronary artery disease and low levels of HDL cholesterol. *J Lipid Res* 1997; 38: 1463-72.
16. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-85.
17. 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.
18. 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.
19. Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, Paton 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.
20. Maranhão RC, Feres MC, Martins M T et al. Plasma kinetics of a chylomicron-like emulsion in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996; 126: 15-25.
21. 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.
22. 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.
23. Karpe F, Steiner G, Uffelman F et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 83-97.
24. 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.
25. Karpe F, Bell M, Bjoekgren J, Hamstem 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.
26. 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.
27. Miller M. Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease? *Eur Heart J* 1998; 19 suppl: H18-H22.
28. Jeppesen J, Hein HO, Suaducani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: An eight-year follow up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998; 97:1029-36.
29. 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.
30. 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.
31. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95: 1-4.
32. 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.
33. Gaw A, Packard CJ, Caslake MJ et al. Effects of ciprofibrate on LDL metabolism in man. *Atherosclerosis* 1994; 108: 137-48.
34. Frick MH, Syvanne M, Nieminen M S 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.
35. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-18.
36. Spósito AC, Maranhão RC, Vinagre C, Santos RD, Ramires JAF. Effects of etofibrate upon metabolism of chylomicron-like emulsions in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000 "in press".
37. Castro Cabezas M, de Bruin TWA, Kock LAW, Kortlandt W, Trip MVLS, Jansen H, Erkelens DW. Simvastatin improves chylomicron remnant removal in familial combined hyperlipidemia without changing chylomicron conversion. *Metabolism* 1993; 42: 497-503.
38. Cianflone K, Bilodeau M, Davignon J, Sniderman AD. Modulation of chylomicron remnant metabolism by an hepatic hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor. *Metabolism* 1990; 39: 274-80.
39. Santos RD, Spósito AC, Ventura LI, César LAM, Ramires JAF, Maranhão RC. Pravastatin increases the plasma removal of chylomicrons-like emulsions in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1663-6.
40. Spósito AC, Santos-Filho RD, Amâncio R, Maranhão RC. Plasma chylomicron-like emulsion removal is related to the plasma LDL cholesterol in patients with type IIa dyslipidemia. *Circulation* 1999; 100 suppl I-257.
41. Aguilar-Salinas CA, Barret H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998; 141: 203-7.