

e risco cardiovascular

cardiolípides

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 7 - nº2

ISSN 2238-1341

Atualização

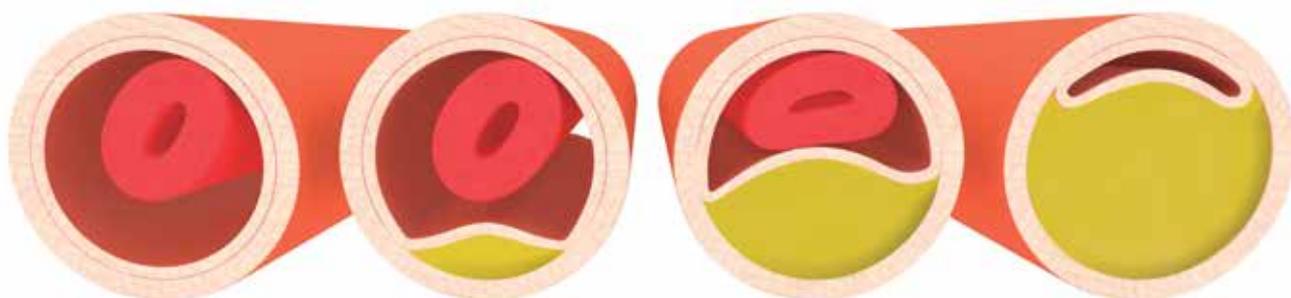
Epigenética e as doenças cardiometabólicas

Em debate

A importância dos níveis de colesterol e triglicérides ao longo da vida:
uma análise de estudos de randomização Mendeliana

Destaque

Água: um bem precioso para o organismo



Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:



Indapen[®] SR

indapamida

**Potência e proteção cardiovascular
no tratamento da hipertensão** ^{1,2,3,4}

**A Indapamida é mais potente
do que a HCTZ em doses
habituais (reduz a PAS até
54% mais do que a HCTZ)¹**

Proteção para o paciente Hipertenso e Diabético:

- **Redução da microalbuminúria²**
- **Neutralidade para o perfil glicídico e lipídico^{3,4}**



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Interação Medicamentosa: antiarrítmicos de Classe I.

INDAPEN[®] SR (indapamida). Registro MS nº 1.0525.0017. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência. USO ORAL. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE. **Composição, Forma farmacêutica e Apresentação:** cada comprimido contém 1,5mg de indapamida. Embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada. **Indicações:** hipertensão arterial essencial. **Contraindicações:** hipersensibilidade às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula; insuficiência hepática ou renal grave; encefalopatia hepática; hipocalcemia. É contraindicado para crianças. **Precauções e advertências:** contém lactose. Em caso de insuficiência hepática, o diurético deve ser suspenso imediatamente. O risco de hipocalcemia deve ser previsto em idosos e/ou desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos portadores de edemas e de ascite, coronarianos, portadores de insuficiência cardíaca e portadores de QT prolongado. Os diuréticos tiazídicos podem causar hipercalcemia transitória e hiponatremia. Nos pacientes hiperuricêmicos, a tendência do ocorrer crises de gota pode aumentar. Se reações de fotossensibilidade ocorrerem, é recomendável suspender o tratamento. Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas pode estar diminuída se houver queda da pressão arterial. Pode dar reação positiva em exame antidoping. **Gravidez e Lactação:** a administração de diuréticos deve ser evitada durante a gravidez e nunca ser utilizado para o tratamento de edemas fisiológicos da gravidez. O aleitamento é desaconselhado. **Interações medicamentosas:** lítio e medicamentos antiarrítmicos e causadores de "torsades de pointes" (astemizol, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sultoprida, terfenadina, vincamina), alguns antipsicóticos, inibidores da ECA, AINEs e salicilatos, diuréticos hipercalémiantes, metformina, contraste iodado, antidepressivos tricíclicos, sais de cálcio, ciclosporina e tacrolimus, anfotericina B (via IV), glicó e mineralocorticóides, tetracosactídeo, laxativos. **Reações adversas:** as mais comuns são: afecções cutâneas de hipersensibilidade, alterações gastrintestinais, hipocalcemia, hiponatremia, hiperuricemia, hiperglicemia e hipotensão ortostática; muito raramente pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, aplasia de medula e anemia hemolítica. Alterações cardíacas e encefalopatia hepática podem ocorrer. **Posologia:** 1 comprimido ao dia, preferencialmente de manhã. O aumento da dose não aumenta seu efeito anti-hipertensivo, mas aumenta a ação diurética. É eficaz apenas quando a função renal é normal ou minimamente aumentada. Em idosos monitorar função renal e eletrólitos, ajustar a dose se necessário. **(Mai 15). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências: 1- Roush GC, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension. 2015;65:1041-1046. 2- Marre M et al. "Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study". J Hypertens 2004; 22: 1613-1622 3-Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ, Hsieh AT, Wu LY, Hsieh CH, He CT, Yang TC, Lian WC. "Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes". Am J Hypertens 2003 Aug;16(8):623-8. 4- Ambrosini E et al. "Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. European study group". J Hypertens 1998; 16(11): 1677-84.



Atualização

4



Dr. Henrique Tria Bianco

Epigenética e as doenças
cardiometabólicas

Em debate

8



Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

A importância dos níveis de
colesterol e triglicérides ao longo
da vida: uma análise de estudos
de randomização Mendeliana

Destaque

11



Ana Carolina de Assis

Água: um bem precioso para o
organismo

Um dos objetivos da **Revista Cardiolípidos**, Órgão Oficial do Departamento de Aterosclerose da *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, é contribuir com informações científicas atualizadas, além de levar assuntos úteis do cotidiano aos nossos leitores.

Agradecemos o apoio do Laboratório Torrent para a realização desta edição. Esperamos abrir um novo canal de comunicação com nossos colegas, proporcionando agradáveis momentos de leitura. A revista está aberta a todos que quiserem enviar artigos e sugestões.

Boa leitura!

Diretoria do Departamento de Aterosclerose
da Sociedade Brasileira de Cardiologia

DIRETORIA

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dr. André Arpad Faludi**

Vice-presidente - **Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar**

Diretor Científico – **Dr. José Francisco Kerr Saraiva**

Diretor Financeiro - **Dr. Henrique Tria Bianco**

Diretora Administrativa - **Dra. Ana Paula Marte Chacra**

Coordenação editorial, criação e diagramação  Atha Comunicação e Editora - 1atha@uol.com.br



Epigenética e as doenças cardiometabólicas



Dr. Henrique Tria Bianco

Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular
Disciplina de Cardiologia da UNIFESP.

Epigenética é o estudo das mudanças hereditárias que ocorrem na expressão dos genes durante os processos de divisão celular e que não são causadas por alterações na sequência do DNA (ácido desoxirribonucleico). Os eventos epigenéticos estão associados a adaptações estruturais de regiões cromossômicas, com intenção de registrar, sinalizar ou perpetuar a atividade da expressão gênica, os quais, em última análise, estão envolvidos na diferenciação celular, no desenvolvimento embrionário e em todo ciclo da vida.

Referem-se a todas as mudanças reversíveis e herdáveis no genoma, incluindo o estudo de como os padrões de expressão são passados para os descendentes, como ocorre a mudança de expressão espaçotemporal dos genes durante a diferenciação de um tipo de célula e como os fatores ambientais podem mudar a maneira como os genes são expressos. Em 1865, quando Mendel anunciou as leis da

hereditariedade, os genes eram considerados a única forma pela qual as características biológicas seriam transmitidas por sucessivas gerações. Entretanto, há evidências atuais da presença de herança não-genética, como as variações adquiridas durante a vida, que podem ser transmitidas¹. A partir da possibilidade de o genótipo prover diferentes fenótipos em diferentes condições ambientais, a base conceitual do paradigma das origens convergiu para o papel da plasticidade do desenvolvimento em resposta aos sinais do ambiente. A plasticidade do desenvolvimento seria evocada por alterações do meio ambiente no início da vida e geraria respostas fenotípicas e adaptativas cujas vantagens se manifestariam apenas em fases mais tardias². Dessa forma, a plasticidade fenotípica pode conferir vantagens para o enfrentamento de ambientes hostis, como por exemplo, a restrição nutricional. A “resposta preditiva” significará ganho adaptativo

quando a “previsão” sobre o ambiente estiver correta (*match*) ou poderá determinar desvantagem quando estiver equivocada (*mismatch*)³. Os principais componentes dos eventos epigenéticos e os mais estudados são a metilação do DNA e as modificações pós-traducionais em histonas (proteínas que compõem a estrutura da cromatina). Os estigmas epigenéticos são marcas pontuais que marcam ou desmarcam o começo ou o fim dos genes em sentenças providas do cromossomo. Dependendo da pontualidade da marca, pode expressar (ativar) ou não expressar (silenciar) o gene. As principais alterações epigenéticas são:

1) **Metilação do DNA:** Ocorre metilação nas ilhas CpG feitas por metiltransferase. Os dinucleotídeos CpG contêm vários elementos curtos de DNA. CpG são frequentemente regiões promotoras de genes (promotor está no início do gene, onde ocorre a ligação com a maquinaria de transcrição). A metilação nas ilhas CpG faz o silenciamento da expressão gênica.

2) **Modificações pós-tradução de histonas:** As histonas podem sofrer metilações, ubiquitinação, fosforilação e acetilação de resíduos na calda N-terminal. 3) **Remodelação da cromatina:** Fator epigenético ATP-dependente, que utiliza a energia da hidrólise do ATP para mover o nucleossoma, promovendo alterações na compactação da cromatina.

4) **Histonas variantes:** Existem diferentes histonas variantes. Cada variante apresenta propriedades específicas, usadas para diferentes funções.

5) **Noncoding RNAs:** Existem várias classes de pequenos, médios e longos *noncoding RNAs*, com alguns em destaque.

5.1) **MicroRNAs (miRNAs):** Têm um papel importante no silenciamento de genes pós-transcrição.

5.2) **Piwi-interacting RNAs (piRNAs):** Controla elementos transponíveis e direciona a metilação do DNA.

5.3) **Long non-coding RNAs (lncRNAs):** Parecem agir diretamente na “maquinaria epigenética” e estabelecer diferentes estados epigenéticos.

Desde a descoberta do genoma humano, os avanços tecnológicos permitiram o estudo detalhado do genoma e sua implicação nos processos fisiopatológicos. No início da década de 1960, estimava-se que o genoma humano consistia em dois milhões de genes codificadores de proteínas. No entanto, a apresentação do Projeto Genoma Humano, em 1990, identificou 20.500 de genes codificados em uma parcela de apenas 2% do genoma. Os outros 98% consistem de genes não codificantes, considerados à época como “ruídos de transcrição” ou “lixo genético”. Entretanto, estudos posteriores identificaram estas regiões não codificantes como importantes reguladoras de processos celulares, com implicações cruciais para o surgimento de algumas doenças. A metilação do DNA é uma reação que envolve a adição do radical metil (CH₃) à citosina do DNA, especialmente em regiões promotoras de

genes, que pode silenciar a sua expressão enquanto estiver metilada e retornar sua expressão quando não metilada. Essa reação é catalisada por uma família de DNA metiltransferases (DNMTs), que utiliza a S-adenosilmetionina (SAM) como doadora do radical metil⁴. A SAM é uma molécula gerada no ciclo da metionina e a sua disponibilidade é diretamente influenciada pela dieta. O folato, as vitaminas B12 e B6, a colina e a betaína são chamados de doadores de grupo metil e estão metabolicamente relacionados na formação da metionina e na sua conversão em SAM. Assim, os eventos epigenéticos são diretamente influenciados por esses compostos dietéticos⁵. (Figura 1)

A atividade das histonas também pode ser alterada por componentes dietéticos, através de sua atuação na desacetilase de histona (HDAC). Compostos bioativos de alimentos que possuem atividade “quimiopreventiva”, como o butirato (ácido graxo proveniente da fermentação das fibras solúveis), dialil dissulfeto (fitoquímico presente no alho e cebola) e sulforafano (presente nos brócolis), possuem atividade inibitória da HDAC⁶. Assim, torna-se cada vez mais clara a ideia de que a dieta possui diferentes substâncias que, dependendo do tempo e das concentrações, são capazes de modular os eventos epigenéticos.

A divulgação dos resultados do Encode é uma demonstração da importância cada vez maior que os estudos da área ganham⁷. O genoma carrega as informações necessárias para criar todas as estruturas que compõem o organismo. E cada gene possui, de forma codificada, a receita para produzir uma determinada proteína. Nos genes “ativados”, a produção da proteína correspondente ocorre normalmente. Isto é chamado de expressão gênica. Os genes “desativados” não se expressam, portanto, não conseguem reproduzir a proteína cujas informações estão codificadas.

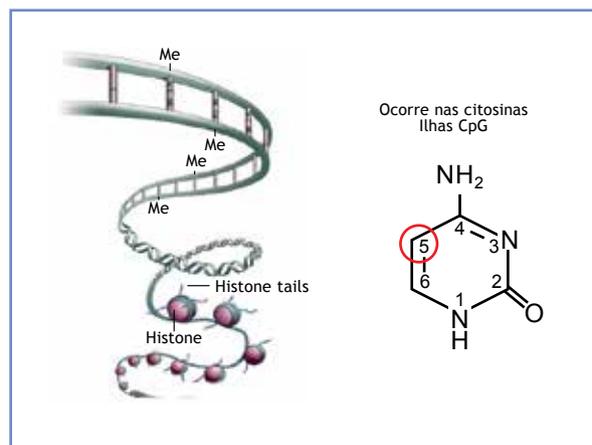


Figura 1. Processo de metilação do DNA e das histonas

Estudos epigenéticos experimentais sugerem a associação entre a composição nutricional materna durante a gravidez e os padrões epigenéticos da prole no nascimento⁸. A figura 2 é representativa desta associação.

Atualmente existem fortes evidências ligando fatores epigenéticos a distúrbios metabólicos, como a diabetes e a dislipidemia. Os fatores epigenéticos parecem intermediar a relação entre os genes e o meio ambiente, resultando em uma ativação ou repressão da transcrição gênica.

A síndrome metabólica (SM) é uma constelação de fatores de risco inter-relacionados, definida como a presença, em um mesmo indivíduo, de um conjunto de fatores de risco cardiovascular resultante de anormalidades metabólicas frequentemente associadas à resistência insulínica e à distribuição visceral de gordura. Destaca-se a importância desta definição pelo incremento nas taxas de letalidade geral e cardiovascular em específico⁹. Ambos os fatores (genéticos e ambientais) desempenham papel fundamental na patogênese. Interessante estudo recente evidenciou a associação de hipometilação do DNA em indivíduos com SM^{10,11}. Dados do estudo ELSA-Brasil, um estudo longitudinal na população adulta composta por funcionários de universidades brasileiras, revelam a elevada prevalência de componentes da SM, em particular das dislipidemias¹².

Interessante estudo experimental com camundongos demonstrou que determinadas características da síndrome

me metabólica podem ser adquiridas pela prole cujas progenitoras foram submetidas à dieta rica em gordura, sugerindo, desta forma, uma “resposta adaptativa”. Estas observações fornecem um forte subsídio para as origens do desenvolvimento da doença do adulto¹³.

O colesterol tem importante papel metabólico para o desenvolvimento fetal¹⁴. Baixos níveis séricos em gestantes estão associados à prole prematura e ao baixo peso ao nascimento¹⁵.

Dados obtidos de descendentes da coorte de Framingham apoiam a hipótese da contribuição epigenética para os níveis lipídicos. Concentrações maternas elevadas de colesterol, prévias ao nascimento de seus filhos, estiveram associadas a níveis também elevados de colesterol em seus descendentes na vida adulta^{16,17}. Sendo assim, a epigenética está intimamente relacionada com o aumento de variabilidade fenotípica dos indivíduos, resultando em relevante importância para a evolução. A epigenética desponta como uma fronteira a ser alcançada e transposta no cenário científico.

Portanto, pode-se inferir que a incorporação e compreensão dos mecanismos epigenéticos podem apoiar atitudes preventivas e talvez tratativas. Identificar quais são, quando e como atuam esses mecanismos é provavelmente a melhor forma de evitar que as doenças se instalem.

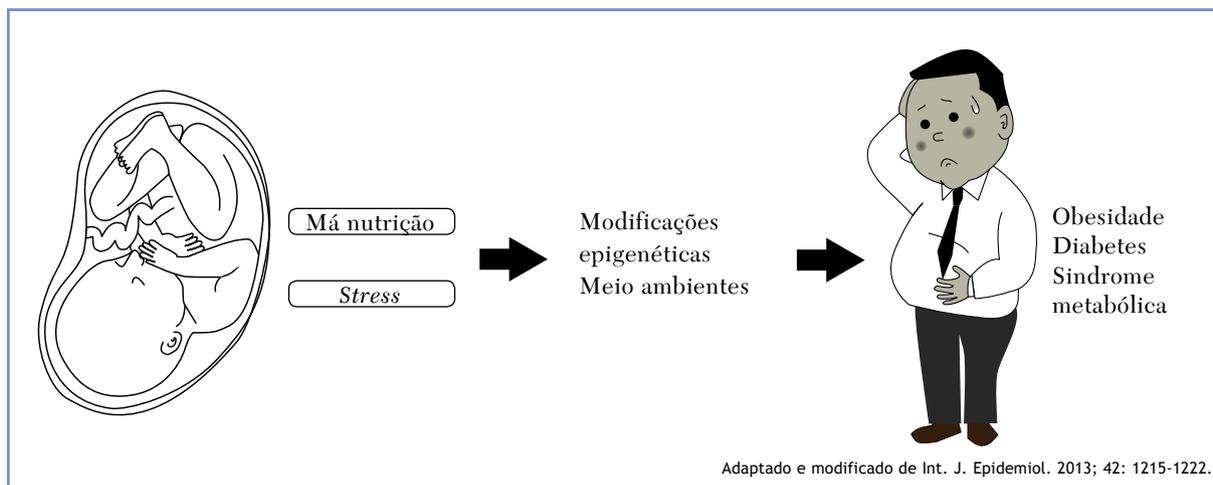


Figura 2. Inter-relação entre genes e fatores ambientais na diabetes tipo 2

Referência

1. Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science*. 1999 Oct 15; 286(5439): 481-6.
2. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. *J Intern Med*. 2007 May; 261(5): 461-71.
3. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Ver* 2005; 85: 571–633.
4. Hsiao K, Zegzouti H, Goueli SA. Epigenomics. Methyltransferase-Glo: a universal, bioluminescent and homogenous assay for monitoring all classes of methyltransferases. *Epigenomics*. 2016. [Epub ahead of print].
5. Khot V, Kale A, Joshi A, Chavan-Gautam P, Joshi S. Expression of genes encoding enzymes involved in the one carbon cycle in rat placenta is determined by maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega-3 fatty acids. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 613078.
6. Huang Z, Cai L, Tu BP. Dietary control of chromatin. *Curr Opin Cell Biol*. 2015 Jun; 34: 69-74.
7. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. ENCODE Project Consortium. *Nature*. 2012 Sep 6; 489(7414): 57-74.
8. Geraghty AA, Lindsay KL, Alberdi G, McAuliffe FM, Gibney ER. Nutrition during pregnancy impacts offspring's epigenetic status-evidence from human and animal studies. *Nutr Metab Insights*. 2016 Feb 16; 8: 41-7.
9. Hulmán A, Tabák AG, Nyári TA, et al. Effect of secular trends on age-related trajectories of cardiovascular risk factors: the Whitehall II longitudinal study. *Int J Epidemiol*. 2014 Jun; 43(3):866-77.
10. Das M, Sha J, Hidalgo B, Aslibekyan S, Do AN, Zhi D, Sun D, Zhang T, et al. Association of DNA Methylation at CPT1A Locus with Metabolic Syndrome in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN) Study. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1).
11. Irvin MR, Zhi D, Joehanes R, Mendelson M, Aslibekyan S, Claas SA, et al. Epigenome-wide association study of fasting blood lipids in the Genetics of Lipid-lowering Drugs and Diet Network study. *Circulation*. 2014 Aug 12; 130(7):565-72.
12. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015 Feb; 44(1):68-75.
13. Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson MA, Poston L, et al. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 Jan; 288(1):R127-33.
14. Woollett LA. Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. *Am J Clin Nutr* 2005 Dec; 82(6):1155-61.
15. Edison RJ, Berg K, Remaley A, Kelley R, Rotimi C, Stevenson RE, Muenke M. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics*. 2007 Oct; 120(4):723-33.
16. Michael M Mendelson, Asya-Lyass, Christopher J O'Donnell et al. Association of maternal pregnancy dyslipidemia with adult offspring dyslipidemia in excess of anthropometric, lifestyle, and genetic factors in the Framingham Heart Study. *JAMA Cardiol* 2016.
17. Halfon N, Larson K, Lu M, Tullis E, Russ S. Lifecourse health development: past, present, and future. *Matern Child Health J*. 2014; 18:344-65.

A importância dos níveis de colesterol e triglicérides ao longo da vida:

uma análise de estudos de randomização Mendeliana



Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Professora Afiliada, Livre Docente da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo.

A relação causal entre concentrações de colesterol e a aterosclerose coronária está muito bem estabelecida. Informações de 61 estudos prospectivos observacionais, a maioria oriundos da Europa Ocidental e América do Norte, que incluíram 900.000 participantes adultos, sem doença cardiovascular prévia e que dispunham de valores de pressão arterial e de concentrações de colesterol basais, foram analisadas. Entre 12 milhões de pessoas/ano sob risco, com idades entre 40 e 89 anos, ocorreram 55.000 mortes cardiovasculares, sendo 34.000 por doença isquêmica do coração, 12.000 por acidente vascular cerebral e 10.000 mortes por outras causas vasculares. O colesterol total associou-se positivamente à mortalidade por doença isquêmica do coração em indivíduos de meia-idade e nos mais idosos. Os achados desse estudo demonstraram, ainda, que cada 1 mmol/L mais baixo de colesterol (cerca de 38,7 mg/dL) se associava com um risco de 0,44 [IC 95% 0,42-0,48], de um terço (0,66 [0,65-0,68]) e de um sexto (0,83 [0,81-0,85]) menor de ocorrência de mortalidade por doença isquêmica do coração em ambos os sexos dos 40-49,

50-59 e 60-69 anos, respectivamente, em todos os níveis de colesterol, na maioria dos países participantes¹ (Figura 1).

Como a doença aterosclerótica coronária é um processo crônico, progressivo, que começa cedo na vida de um indivíduo e se desenvolve lentamente e de forma assintomática durante décadas, até que surjam as manifestações clínicas, é muito interessante a hipótese de que reduções de LDL-c a partir de uma idade mais precoce previnam ou retardem a progressão da aterosclerose e possam ampliar o benefício das terapias hipolipemiantes²⁻⁴.

Embora intuitivo, é desconhecido o benefício da exposição a concentrações mais baixas de LDL-c desde cedo na vida. Idealmente, o benefício no longo prazo no risco de doença coronária deveria ser estudado de forma controlada em ensaios clínicos randomizados e controlados. Porém, devido ao custo e à complexidade logística, o seguimento de uma amostra muito grande de pessoas jovens assintomáticas por várias décadas em um ensaio clínico não seria prático. É possível

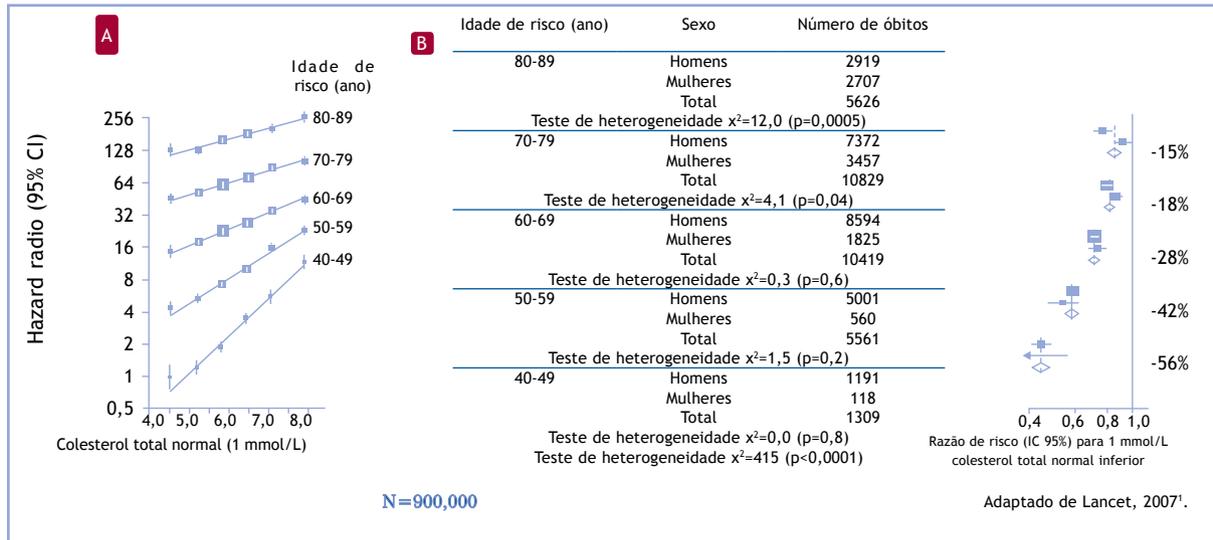


Figura 1. Associação entre colesterol e mortalidade por doença do coração.

avaliar o efeito da exposição aleatória a baixos níveis de LDL-c no risco de doença aterosclerótica utilizando-se o princípio de randomização Mendeliana. Múltiplos polimorfismos genéticos de um único nucleotídeo associam-se a pequenas diferenças no LDL-c⁵. Cada um desses polimorfismos é aleatoriamente alocado, desde a concepção, por meio da randomização Mendeliana⁶. Herdar um alelo associado a baixos níveis de LDL-c equivale a ser alocado para uma terapia hipolipemiente, só que ao longo da vida, enquanto herdar o outro alelo equivale a ser alocado para o grupo de cuidado usual. Satisfeitos esses pressupostos, a associação entre um determinado polimorfismo e o risco de doença arterial coronária (DAC) poderia dar uma boa

estimativa do efeito da exposição de longo prazo a baixos níveis de LDL-c no risco de DAC, de maneira análoga ao observado nos ensaios clínicos randomizados de longo prazo, entretanto, comparando terapias que reduzem o LDL-c iniciadas cedo na vida ao cuidado usual. Herdar o alelo 46L do gene PCSK9, por exemplo, associa-se à exposição a menores concentrações de LDL-c ao longo da vida e a um menor risco de DAC⁷. Outros polimorfismos que reduzem o LDL-c foram também identificados, com magnitudes de redução variáveis. Ference et al. avaliaram prospectivamente estudos longitudinais com 9 polimorfismos genéticos que afetam as concentrações de LDL-c e demonstraram os efeitos de cada um na redução do LDL-c⁷ (Figura 2). Houve correspondência

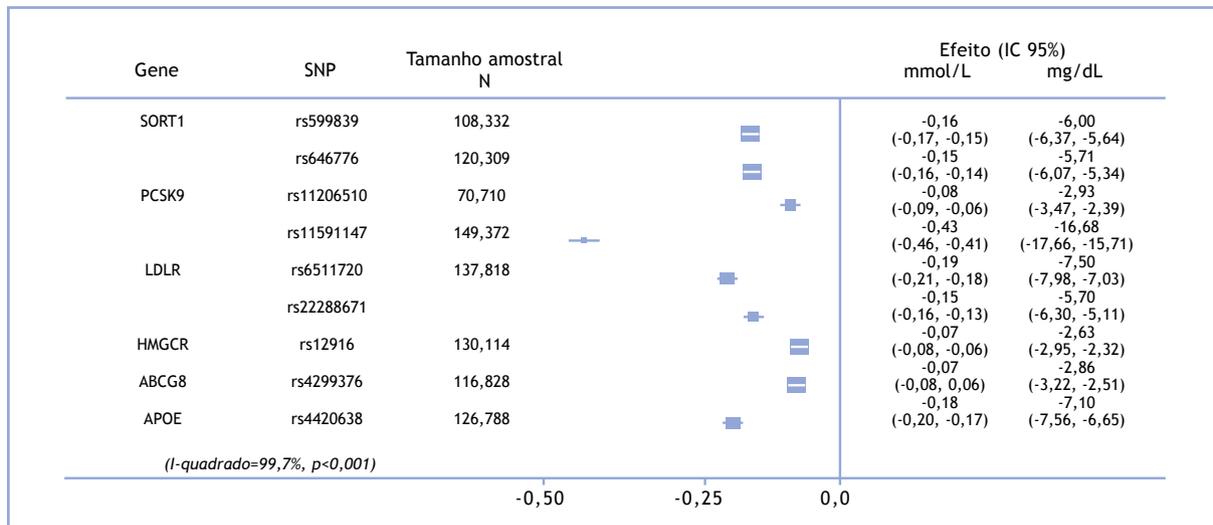


Figura 2. Associação entre a exposição a alelos e concentrações de LDL-c mensurados em mmol/L e mg/dL. Adaptado de Ference et al.⁷ SNP - do inglês polimorfismo de um único nucleotídeo.

entre a redução das taxas de eventos cardiovasculares e o grau de redução de LDL-c causado pelo polimorfismo em questão (Figura 3). Os dados ajustados demonstram que existe uma proporcionalidade entre os valores de LDL-c e o risco de DAC. Comparando-se os dados de randomização Mendeliana aos dados oriundos de ensaios clínicos randomizados com estatinas, observamos que as reduções de risco obtidas pelas estatinas são muito inferiores àquelas obtidas pela exposição de longo prazo ao LDL-c mais baixo. Observou-se, ainda, que, quanto maior a redução de LDL-c ao longo da vida nos estudos Mendelianos, maior a redução de risco⁷. Os dados são

robustos, incluem 312.321 participantes, e mostram que, para uma unidade de LDL-c mais baixa (em mmol/L), há uma redução dos eventos três vezes maior do que a obtida quando a redução de LDL-c é iniciada mais tardiamente (Figura 4).

Em outro trabalho desse mesmo autor, ficou evidenciado que o efeito de menores concentrações de LDL-c no risco de DAC mediado por polimorfismos nos genes NPC1L1 e HMGCR, ou em ambos, é aproximadamente o mesmo por unidade de LDL-c mais baixa e guarda uma proporcionalidade com a exposição absoluta ao LDL-c mais baixo⁸.

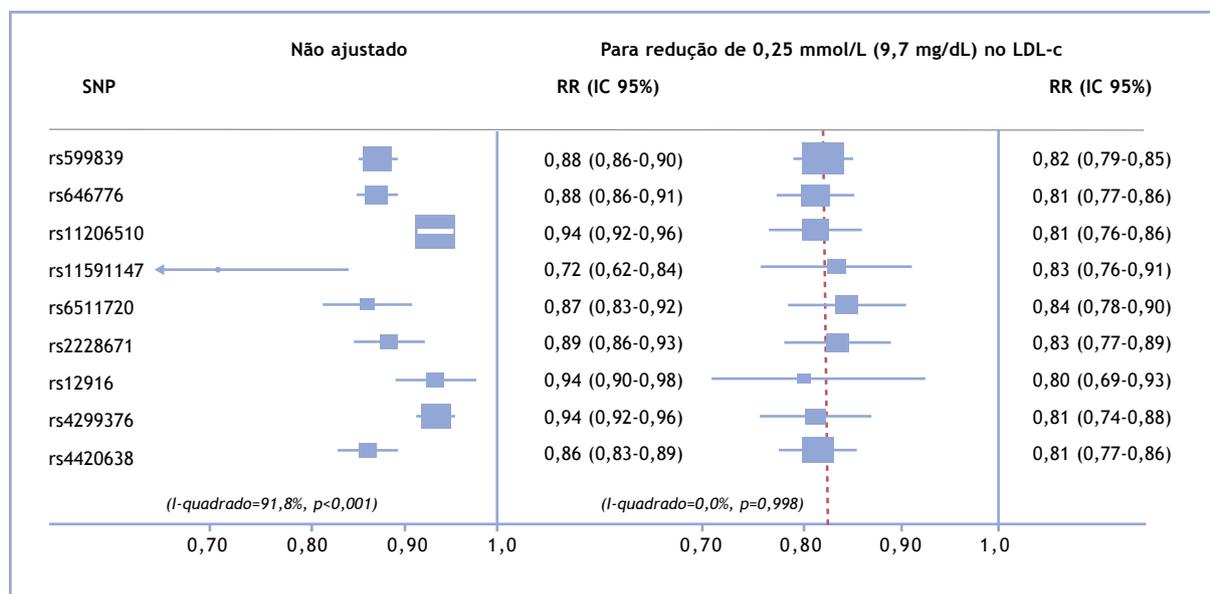


Figura 3. Correspondência entre a redução das taxas de eventos cardiovasculares e o grau de redução de LDL-c. SNP - do inglês polimorfismo de um único nucleotídeo.

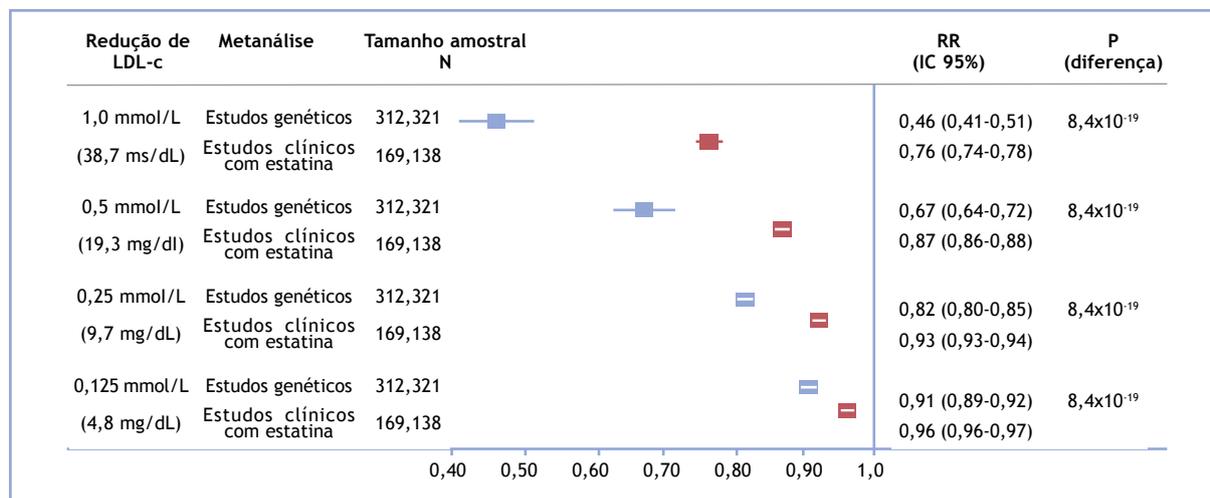


Figura 4. Redução comparativa entre o risco de DAC e a redução precoce ou tardia do LDL-c. Dados de metanálises de ensaios clínicos randomizados com estatinas (em vermelho) e de estudos de randomização Mendeliana (em azul).

Importância dos níveis de triglicérides ao longo da vida

Grandes estudos observacionais também demonstram que tanto triglicérides (TG) elevados (com ou sem jejum) como o HDL-c baixo se associam com o risco aumentado de eventos cardiovasculares⁹⁻¹¹. No entanto, existem divergências oriundas de dados de formas genéticas graves de hipertrigliceridemias, como a disbetalipoproteinemia ou hiperlipidemia remanescente (na qual há acúmulo de Apo E e de remanescentes ricos em colesterol) e da quilomicronemia familiar (na qual existe deficiência da lipoproteína lipase), a primeira associada com aterosclerose prematura e a segunda em que, apesar da exposição a concentrações extremamente elevadas de TG, não ocorre aterosclerose acelerada¹². No entanto, por serem doenças muito raras, essas observações não podem ser extrapoladas para outras formas de hipertrigliceridemia. No *Copenhagen City Heart Study*¹¹, o risco de infarto do miocárdio, AVC isquêmico e mortalidade ficou evidenciado para concentrações elevadas de TG, porém, esses dados não foram ajustados para o HDL-c (Figura 5).

No *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC)¹³, houve associação entre o HDL-c, não-HDL-c e Apo B (estes últimos refletindo o número de partículas ricas em triglicérides e não o valor absoluto dos TGs), e o risco de DAC, sugerindo que o risco associado aos triglicérides possa ser explicado por serem os TG marcadores de um maior número de partículas remanescentes, o que equivale à combinação de HDL-c baixo e TG elevado. Já os

dados de ensaios clínicos randomizados em que houve redução de TG com fibratos demonstraram benefício no risco cardiovascular apenas quando em presença da dislipidemia aterogênica (HDL-c < 34 mg/dL e TG > 204 mg/dL)¹⁴. Conclui-se, assim, que os triglicérides plasmáticos são biomarcadores das lipoproteínas ricas em triglicérides circulantes e de seus remanescentes, que são aterogênicos.

Os estudos genéticos não fornecem informações contundentes sobre a associação entre TG elevado e o risco cardiovascular. Desordens monogênicas não se associaram ao risco de DAC, embora exista evidência inequívoca de aterosclerose acelerada e de DCV na disbetalipoproteinemia, em que há homozigose para o alelo E2 da Apo E (E2E2), resultando em elevadas concentrações de remanescentes de lipoproteínas ricas em TG (TRL) e ricas em Apo E¹². Já os SNPs comuns, polimorfismos que afetam a atividade da LPL, elevando o TG e reduzindo a HDL-c, e uma variante da APOAV (-1131T>C), que tem um papel regulador dos TG, associaram-se ao risco aumentado de DAC, sugerindo uma relação causal entre os passos mediados pelos TG (especialmente concentrações elevadas de lipoproteínas remanescentes e HDL-c baixo) e o risco de DAC.

Assim, a análise de estudos prospectivos observacionais, de randomização Mendeliana e terapêuticos, não apenas mostra a associação entre marcadores lipídicos e o risco de DCV, mas pode também evidenciar moléculas que sejam alvos terapêuticos no tratamento de dislipidemias e na redução do risco de eventos cardiovasculares.

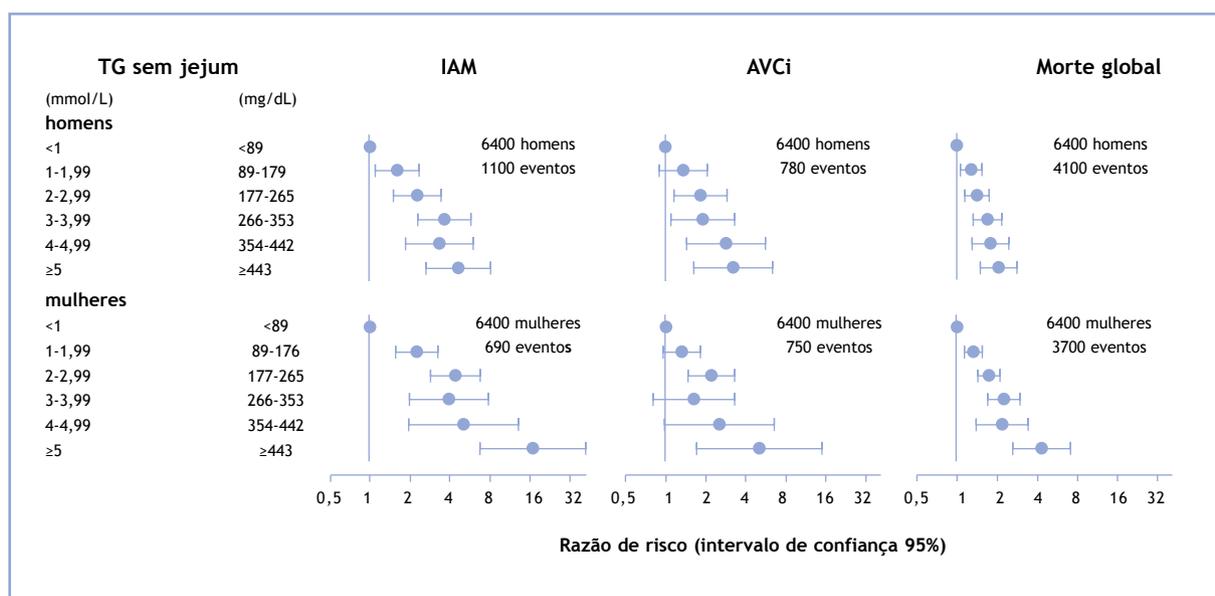


Figura 5. Relação dos níveis de triglicérides sem jejum e risco de infarto do miocárdio, AVC e morte. Adaptado de Nordestgaard *et al*¹¹.

Referências

1. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007; 370(9602):1829-39.
2. Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL—not only how low, but how long? *Science* 2006; 311:1721-3.
3. Domanski M, Lloyd-Jones D, Fuster V, Grundy S. Can we dramatically reduce the incidence of coronary heart disease? *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:721-5.
4. Steinberg D. Earlier intervention in the management of hypercholesterolemia: what are we waiting for? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:627-9.
5. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466:707-13.
6. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med* 2008; 27:1133-63.
7. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60:25.
8. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: A 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *JACC* 2015; 65:1552-61.
9. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:2-14.
10. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213-9.
11. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298:299-308.
12. Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2001, p. 2705-960.
13. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302:1993-2000.
14. Sacks F M, Carey Vincent J, Fruchart J. Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes. *NEJM*, 2010; 363:692-4.
15. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. A systematic review and metaanalysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. *J Lipid Res* 2006; 47:1908-14.
16. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375:1634-39.



Água: um bem precioso para o organismo

Ana Carolina de Assis

Jornalista

Quando o copo está cheio reduzimos-na a uma matéria-prima disponível para nos servir. Mas, sob qualquer sinal de sua escassez, lembramos que é um elemento vital. Vida, no sentido supremo da palavra, é o significado que associamos a ela, quando acusamos sua falta em nós. A água é fundamental para a Terra, e para aqueles que a habitam. O líquido mais puro representa cerca de 70% da composição do corpo humano e 70% da superfície do planeta. Números tão conhecidos que não deixam de impressionar. Afinal, não é simples reconhecer que somos todos água.

Com tanta abundância, porque a palavra escassez hora ou outra salta aos ouvidos? Apenas uma pequena parcela da água no nosso planeta é doce, 3%. Somos 97% de puro oceano. Mas isso não é tudo. Desses 3%, mais da metade é água congelada, localizada nos polos; e a outra parte é principalmente água subterrânea, o que faz o custo para o seu aproveitamento se tornar elevado.

Dos 1,5 bilhão de km³ de águas superficiais, 60% estão concentrados em nove países. A boa notícia é que o Brasil está na lista. Cerca de 12% da água doce superficial disponível na Terra está aqui. O curioso é que onde a concentração populacional é maior, menor é o volume de água disponível. A região Norte, com 7% da população, tem 68% da água do Brasil;



enquanto o Nordeste, com 29% da população, possui 3%; e o Sudeste, com 43% da população, conta com apenas 6%. Só na Amazônia estão 80% da água brasileira. Apesar de a população ter triplicado no último século o consumo de água aumentou seis vezes. Segundo o Serviço Geológico do Brasil, cada pessoa necessita de 40 litros por dia, mas os brasileiros consomem 200 litros e os norte-americanos mais de 500. Se a água da Terra estivesse igualmente distribuída, haveria 6.500 m³/ano para cada pessoa, o que é 6,5 vezes mais do que o mínimo recomendado pelas Nações Unidas. Mas a distribuição



DESTAQUE

não é homogênea já que 29 países já têm problemas com a falta deste recurso. Apesar de a água ser um recurso natural renovável, que permanece na natureza mudando de estado físico no ciclo das águas, é essencial se atentar para a forma de consumo deste bem precioso.

Quando ingerimos um refrescante copo de água, o líquido é distribuído pelas células, como a chuva que passa pelas inúmeras folhas de grama, penetra pela terra de forma calma e contínua, nutrindo e trazendo vida. No corpo humano, ela representa 75% dos músculos, 95% do sangue, 14% da gordura, já os ossos têm 25% de água em sua composição. Cerca de 40% a 80% do peso total do seu corpo é apenas água. Não dá para viver sem, as funções vitais dos órgãos dependem dela. O corpo não possui reservas ou condições para armazenamento de água. Para manter a saúde plena e as funções básicas do organismo, é fundamental sua reposição permanente. O que mais sabemos sobre a água? É natural buscar conhecer mais para preservar a saúde e esse bem essencial para vida.



Considerando que 95% da composição do sangue é água, quando estamos desidratados, podemos apresentar menor volume de sangue que o normal, o que pode prejudicar a função cardíaca. Mucosa seca, elevação da temperatura corporal, dos batimentos cardíacos e da frequência respiratória são indicadores importantes. Sensação de sede já é um termômetro indicando que o corpo não está 100% hidratado. Ao beber água, o efeito de bem-estar é imediato. Escutar o seu corpo pode ser um verdadeiro laboratório.

Além de ingerir a quantidade diária indicada, oito copos, é importante considerar a qualidade da água mineral consumida. Normalmente, comparamos preços e embalagens para avaliar o custo/benefício. Mas há diferenças relevantes. No padrão estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), as empresas devem informar as oito principais substâncias presentes no líquido. Também é preciso estampar a classificação de acordo com o Código de Águas Minerais. São muitas peculiaridades que fazem a diferença nos rótulos e definem a qualidade química da bebida, como a região, fonte, temperatura e tipo de solo. Sim, uma inspeção antes de beber um gole d'água pode ser complicado. A dica é evitar os produtos com excesso de algum ingrediente, como a água "cloretada". O ideal é que a água seja equilibrada. Outro ponto importante para considerar na escolha é o pH, que deve estar acima de 7, mais alcalino. Conheça os componentes que devem ser observados para melhorar a qualidade da água potável e integrar ao seu dia-a-dia.

pH

A maioria apresenta pH entre 5 e 8. Porém o ideal é entre 7 e 9,5. Quando mais ácido o Ph, de 0 a 6, mais atrapalha o organismo em sua tarefa de anular os radicais livres.

Potássio

Mineral bom para os músculos, previne câibras e favorece o controle da pressão arterial.

Magnésio

Nutriente que pode auxiliar em dificuldades intestinais.

Cálcio

Famoso aliado na conservação dos ossos, protege contra a osteoporose.

Sódio

Eleva a pressão, opte pelo produto com menor teor desse mineral.

Bário e nitrato

Fazem parte do grupo de químicos prejudiciais ao organismo.

Fonte: Revista Saúde é Vital, Serviço Geológico do Brasil.

AZUKON[®] MR

gliclazida

A GLICLAZIDA QUE OFERECE BENEFÍCIOS ALÉM DA CARDIOPROTEÇÃO.^{1,2,3}



CONTROLE GLICÊMICO



**CURTO
PRAZO**

Redução
do nível
de HbA1C em
1,2% em
27 semanas.⁴

**LONGO
PRAZO**

Adiamento em
27,7 anos
da necessidade
de insulinização.²
(após o início do DM2)

Apresentação 30 mg x 30 comprimidos.

CONTRAINDICAÇÃO: INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: BETABLOQUEADORES.

AZUKON[®] MR (gliclazida). Registro MS n.º 1.0525.0019. USO ORAL. USO ADULTO. Composição, Forma farmacêutica e apresentação: cada comprimido contém 30 mg de gliclazida. Embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada. **Indicações:** tratamento de diabetes não insulino dependente, diabetes no obeso, diabetes no idoso e diabetes com complicações vasculares. **Contraindicações:** cetoacidose diabética, coma e pré-coma diabético, insuficiência hepática ou renal grave, em associação ao miconazol oral, diabetes tipo 1, em pacientes com conhecida sensibilidade às sulfamidas e a outros componentes da fórmula e na amamentação. **Precauções e advertências:** risco de ocorrer hipoglicemia quando administrada em diabéticos com insuficiência renal e/ou hepática graves e na superdose do produto. No caso de intervenção cirúrgica, deve-se considerar o uso da insulina. A ingestão conjunta com álcool pode potencializar o efeito hipoglicêmico. **Interações medicamentosas:** miconazol oral, fenilbutazona sulfamidas antibacterianas, álcool, cumarínicos, IMAOs, betabloqueadores, diazepam, tetraciclina, cloranfenicol, clofibrato, álcool, barbitúricos, corticoides, diuréticos, estroprogestativos e outros antidiabéticos. **Reações adversas:** hipoglicemia, reações cutâneas que regrediram após a interrupção do medicamento. Distúrbios digestivos do tipo: náuseas, vômitos, gastralgias, diarreia e constipação são raros. Estes efeitos diminuem tomando **AZUKON[®] MR** no café da manhã. **Posologia:** somente em adultos; a dose diária pode variar de 30 a 120 mg em uma única tomada diária. Recomenda-se a sua tomada juntamente com o café da manhã. A dose deverá ser ajustada conforme a resposta individual de cada paciente. **Posologia inicial:** 30 mg/dia. Se necessário, os ajustes posológicos serão feitos em escalas de 30 mg, em função da resposta glicêmica e deverão obedecer um intervalo de, pelo menos, 2 semanas entre si. A dose diária não deve ultrapassar 120 mg, sempre em tomada única no café da manhã. A posologia para o idoso é a mesma que para o adulto com menos de 65 anos. Nos pacientes portadores de insuficiência renal leve ou moderada a posologia será a mesma da dos pacientes com função renal normal. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. (Mar 16). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências: 1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72. 2. Satoh J *et al.* Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract;70(3):291-7, 2005 3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre aspectos específicos de Diabetes (tipo 2) relacionados à Cardiologia. Vol. 102, nº 5, supl 1, maio 2014. 4. Schernthaner G *et al.* Guide study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest; 34(8):535-42, 2004.

rosucor®

rosuvastatina cálcica

A ROSUVASTATINA DO CORAÇÃO COM EFICÁCIA COMPROVADA NA REDUÇÃO DE LDL-c.^{1,2,3}

A **Rosuvastatina** tem **menor interação** medicamentosa do que a **Atorvastatina**.^{3,4}

A **Rosuvastatina** é a estatina **mais potente** na redução de LDL-c.^{2,5,6}



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **Interação Medicamentosa:** antagonista da vitamina K.

ROSUCOR® (rosuvastatina cálcica). Registro MS nº 1.0525.0043. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência. USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS. Composições, Forma farmacêutica e Apresentações: Rosucor® 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina; embalagem com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos e sulcados. Rosucor® 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de rosuvastatina; embalagem com 30 ou 60 comprimidos revestidos. Indicações: como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios for inadequada. Em pacientes adultos: com hipercolesterolemia é indicado para: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb). ROSUCOR® também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/ HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes. Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose. Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade: é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). **Contraindicações:** para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; com doença hepática ativa; durante a gravidez, na lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **Precauções e advertências:** cautela em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool, com história de doença hepática, com mialgia, miopatia ou rabdomiólise, que estejam recebendo ciclosporina, genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos (do grupo azóis) e macrolídeos, em pacientes com insuficiência renal, com hipotireoidismo e em idosos. Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado aumento dos níveis de HbA1c e da glicose sérica e em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de desenvolvimento do diabetes mellitus. Deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose. **Interações medicamentosas:** varfarina/antagonistas da vitamina K, inibidores da protease, ciclosporina, fenofibratos e genfibrozila, antiácidos. **Reações Adversas:** geralmente é bem tolerado e as reações geralmente são leves e transitórias. As mais comuns são: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náuseas e dor abdominal. Foram observados, em pequeno número, casos de aumento de transaminases hepáticas, CK, HbA1c e proteínaúria. **Posologia:** pode ser ingerido a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação. Comprimidos de 10 mg podem ser partidos, os de 20 mg não devem ser partidos. A faixa de dose recomendada é de 10 mg a 40 mg, administrados por via oral, em dose única diária, a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. Adultos: Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose: a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou aqueles que necessitem meta agressiva de redução de LDL-c, pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg. Hipercolesterolemia familiar homozigótica: recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos: para hipercolesterolemia familiar heterozigótica, dose de 5 a 20 mg ao dia, e a dose deve ser apropriadamente titulada. Para hipercolesterolemia familiar homozigótica a experiência é limitada a um pequeno número de pacientes (idade igual ou maior que 8 anos). Populações Especiais: - Idosos: a faixa de doses habitual. - Pacientes com insuficiência renal: a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 10 mg uma vez ao dia. - Pacientes com insuficiência hepática: a faixa habitual de doses se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado. Raça: tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em asiáticos, devendo ser considerada uma dose inicial de 5 mg. O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg. Terapia concomitante: O risco de miopatia é maior quando rosuvastatina é administrada concomitantemente com medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina, por exemplo, a ciclosporina e alguns inibidores da protease. Em situações que a coadministração é inevitável, o benefício, o risco e o ajuste de posologia devem ser cuidadosamente considerados. (Ago 15) **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências: 1. Strandberg TE, et al. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label, comparison of the effects of rosuvastatin 10mg/d and atorvastatin 10mg/d in high-risk adults: A DISCOVERY Study. Clinical Therapeutics. 2004; 26(11): 1821-34. 2. Jones PH, et al. STELLAR Study Group. "Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses" (STELLAR Trial). Am J Cardiol. 2003;93(2):152-160. 3. Fonseca FAH. Farmacocinética das Estatinas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005;85(Supl V):9-14. 4. Rabbani SA, Mahtab S. Rosuvastatin: a review of pharmacodynamics and pharmacokinetic properties. Br J Med Health Res. 2014; 2(4):1-20. 5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. "V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose." Arq Bras Cardiol 2013; 101 (4 Supl. 3):1-22. 6. Stone NJ, et al. "2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol 2013.