



Hipertrigliceridemia em Adultos: Abordagem para Avaliação

Gabriela Nairana Pedroso Mrozinski¹, Gabriel Lucena Diniz², Fernando Souza Sampaio³,
Fernanda Dias Pinheiro⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p908-931>

Artigo recebido em 19 de Agosto e publicado em 09 de Outubro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A hipertrigliceridemia é uma condição clínica comum mais comumente identificada em indivíduos que tiveram um perfil lipídico obtido como parte da avaliação de risco cardiovascular. Classificamos os níveis de TG séricos (ou plasma) em jejum de acordo com os seguintes critérios: Normal – <150 mg/dL; Hipertrigliceridemia moderada – 150 a 499 mg/dL; Hipertrigliceridemia moderada a grave - 500 a 999 mg/dL; Hipertrigliceridemia grave – >1000 mg/dL. Na maioria dos pacientes com níveis elevados de TG, genético (primário) e distúrbios adquiridos (secundários) coexistem. A hipertrigliceridemia resulta do desequilíbrio na produção de lipoproteínas ricas em TG do fígado (VLDL) e intestino (quilomicrons) e da remoção lipolítica de TG dessas lipoproteínas e de seus remanescentes. A superprodução de VLDL frequentemente contribui. A produção de quilomicros reflete a ingestão de gordura na dieta. **Objetivos:** discutir a avaliação da hipertrigliceridemia em adultos. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores "Hypertriglyceridemia", "Adults" AND "Assessment". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 117), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** As seguintes condições e fatores adquiridos aumentam o risco de hipertrigliceridemia (em indivíduos com ou sem fatores de risco genético): resistência à insulina é um fenótipo comum e inclui obesidade, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, gravidez, insuficiência renal crônica, HIV; doença renal (proteinúria, uremia ou glomerulonefrite); hipotireoidismo; dieta com excesso de calorias, alta carga glicêmica e/ou bebidas contendo sacarose ou frutose; consumo de álcool acima de duas bebidas por dia para homens e uma bebida por dia para mulheres. Pacientes com hipertrigliceridemia geralmente não apresentam sintomas ou sinais, com as seguintes exceções: xanthomas e síndrome da quilomicronemia. As manifestações deste distúrbio incluem perda de memória de curto prazo, hepatosplenomegalia, dor abdominal e/ou pancreatite, dispneia, rubor com álcool, lipemia retinial e xanthomas. A hipertrigliceridemia é geralmente diagnosticada em jejum com um nível de TG sérico (ou plasma) de ≥ 150 mg/dL, pois o risco cardiovascular começa a aumentar significativamente acima de um nível de TG de 150 mg/dL. Para pacientes com um nível de TG em jejum de ≥ 150 mg/dL, sugerimos repetir o nível, pois os níveis de TG em jejum flutuam em resposta a uma variedade de condições (incluindo

consumo de álcool, refeição noturna antes do jejum e exercício). Se a elevação do TG for detectada no cenário de uma condição temporária que cause hipertrigliceridemia (por exemplo, sepse ou com nutrição parenteral total com emulsões lipídicas), a medição deve ser repetida após a resolução da condição. Para todos os pacientes que têm um nível elevado de TG, deve-se tentar identificar fatores contribuintes. Causas secundárias (incluindo diabetes mellitus, síndrome nefrótica e hipotireoidismo) devem ser excluídas. Após a história e o exame físico, os seguintes testes são realizados conforme garantido pelo julgamento clínico: glicose no sangue sérico ou hemoglobina A1c, creatinina e hormônio estimulante da tireoide (TSH) e um exame de urina (ou seja, albumina/proteína). Embora um TSH seja um importante teste de triagem para causas adquiridas de hipercolesterolemia, o hipotireoidismo tem um impacto muito mais limitado no TG do plasma. Se nenhuma causa secundária for evidente, o paciente provavelmente tem uma causa hereditária. **Conclusão:** A hipertrigliceridemia é geralmente diagnosticada em jejum com um nível de TG sérico (ou plasma) de ≥ 150 mg/dL, pois o risco cardiovascular começa a aumentar significativamente nesse nível. A avaliação inclui a identificação de fatores contribuintes, complicações e testes genéticos seletivos

Palavras-chave: Hipertrigliceridemia; Adultos; Avaliação.

Hypertriglyceridemia in Adults: Approach to Assessment

ABSTRACT

Introduction: Hypertriglyceridemia is a common clinical condition most commonly identified in individuals who have had a lipid profile obtained as part of cardiovascular risk assessment. We classified fasting serum (or plasma) TG levels according to the following criteria: Normal – <150 mg/dL; Moderate hypertriglyceridemia – 150 to 499 mg/dL; Moderate to severe hypertriglyceridemia - 500 to 999 mg/dL; Severe hypertriglyceridemia – >1000 mg/dL. In most patients with elevated TG levels, genetic (primary) and acquired (secondary) disorders coexist. Hypertriglyceridemia results from an imbalance in the production of TG-rich lipoproteins from the liver (VLDL) and intestine (chylomicrons) and the lipolytic removal of TG from these lipoproteins and their remnants. Overproduction of VLDL often contributes. Chylomicron production reflects dietary fat intake. **Objectives:** discuss the evaluation of hypertriglyceridemia in adults. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors "Hypertriglyceridemia", "Adults" AND "Assessment". Articles from 2019-2024 (total 117) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results and Discussion:** The following acquired conditions and factors increase the risk of hypertriglyceridemia (in individuals with or without genetic risk factors): insulin resistance is a common phenotype and includes obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, pregnancy, chronic renal failure, HIV; kidney disease (proteinuria, uremia or glomerulonephritis); hypothyroidism; diet with excess calories, high glycemic load and/or drinks containing sucrose or fructose; alcohol consumption above two drinks per day for men and one drink per day for women. Patients with



hypertriglyceridemia generally have no symptoms or signs, with the following exceptions: xanthomas and chylomicronemia syndrome. Manifestations of this disorder include short-term memory loss, hepatosplenomegaly, abdominal pain and/or pancreatitis, dyspnea, alcohol flush, retinal lipemia, and xanthomas. Hypertriglyceridemia is usually diagnosed in a fasting state with a serum (or plasma) TG level of ≥ 150 mg/dL, as cardiovascular risk begins to increase significantly above a TG level of 150 mg/dL. For patients with a fasting TG level of ≥ 150 mg/dL, we suggest repeating the level, as fasting TG levels fluctuate in response to a variety of conditions (including alcohol consumption, evening meal before fasting, and exercise). If TG elevation is detected in the setting of a temporary condition causing hypertriglyceridemia (e.g., sepsis or with total parenteral nutrition with lipid emulsions), the measurement should be repeated after the condition has resolved. For all patients who have an elevated TG level, an attempt should be made to identify contributing factors. Secondary causes (including diabetes mellitus, nephrotic syndrome and hypothyroidism) must be excluded. After the history and physical examination, the following tests are performed as warranted by clinical judgment: serum blood glucose or hemoglobin A1c, creatinine, and thyroid-stimulating hormone (TSH), and a urinalysis (i.e., albumin/protein). Although a TSH is an important screening test for acquired causes of hypercholesterolemia, hypothyroidism has a much more limited impact on plasma TG. If no secondary cause is evident, the patient likely has a hereditary cause. **Conclusion:** Hypertriglyceridemia is usually diagnosed in a fasting state with a serum (or plasma) TG level of ≥ 150 mg/dL, as cardiovascular risk begins to increase significantly at this level. Assessment includes identification of contributing factors, complications, and selective genetic testing

Keywords: Hypertriglyceridemia; Adults; Assessment.

Instituição afiliada -1 -Médica, UFN - Universidade Franciscana; 2 -Médico, UNIFAI - Centro Universitário de Adamantina; 3- Médico, UNOESTE - Presidente Prudente; 4- Médica, Universidade de Itaúna – UIT.

Autor correspondente: Gabriela Nairana Pedroso Mrozinski - cmaganhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A hipertrigliceridemia é uma condição clínica comum mais comumente identificada em indivíduos que tiveram um perfil lipídico obtido como parte da avaliação de risco cardiovascular.

Classificamos os níveis séricos (ou plasmáticos) de TG em jejum de acordo com os seguintes critérios (para converter de mg/dL para mmol/L, dividir por 88,5):

- Normal – <150 mg/dL (<1,7 mmol/L)
- Hipertrigliceridemia moderada – 150 a 499 mg/dL (1,7 a 5,6 mmol/L)
- Hipertrigliceridemia moderada a grave – 500 a 999 mg/dL (5,65 a 11,3 mmol/L)
- Hipertrigliceridemia grave – >1000 mg/dL (>11,3 mmol/L)

Diretrizes e comitês de especialistas têm usado uma variedade de sistemas de classificação para hipertrigliceridemia. Embora o consenso desses comitês seja que um nível normal é <150 mg/dL, os comitês têm usado terminologia e critérios diferentes para classificar a gravidade da hipertrigliceridemia [1-4]. Embora os sistemas de classificação de hipertrigliceridemia forneçam uma estrutura para diagnóstico e tratamento, esses pontos de corte não capturam totalmente as diferenças nos perfis de lipoproteína entre os indivíduos, conforme refletido pelas observações a seguir. Na hipertrigliceridemia moderada, há aumentos na lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Quando os níveis de TG sérico ou plasmático em jejum são >500 mg/dL, mas <1000 mg/dL, alguns, mas não todos, os pacientes têm quilomícrons presentes. Quando os níveis de TG em jejum são >1000 mg/dL, quase todos os pacientes têm quilomícrons presentes, além de aumentos no VLDL.

A hipertrigliceridemia é comum entre adultos, com prevalência variando entre diferentes populações. As Pesquisas Nacionais de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) dos EUA de 2007 a 2014 descobriram que as porcentagens de adultos não tratados com estatinas com níveis de TG >150 mg/dL, >200 mg/dL, >500 mg/dL e >1000 mg/dL foram 24,7, 10,9, 1 e <1 por cento, respectivamente [5]. Valores séricos de TG >1000 mg/dL ocorrem em menos de 1 em 5000 indivíduos. Diferenças raciais e étnicas foram observadas, com afro-americanos não hispânicos tendo níveis de TG em jejum mais baixos do que brancos não hispânicos e mexicanos-americanos [6]. A prevalência é maior entre indivíduos com doença cardiovascular estabelecida [7].

Na maioria dos pacientes com níveis elevados de TG, coexistem distúrbios genéticos (primários) e adquiridos (secundários) [8]. A hipertrigliceridemia resulta do desequilíbrio na produção de lipoproteínas ricas em TG do fígado (VLDL) e intestino (quilomícrons) e da remoção lipolítica de TG dessas lipoproteínas e seus remanescentes. A superprodução de VLDL frequentemente contribui. A produção de quilomícrons reflete a ingestão de gordura na dieta. A maior parte da lipólise de lipoproteínas ricas em TG circulantes é mediada pela lipoproteína lipase (LPL). Quase todos os pacientes com hipertrigliceridemia grave têm uma predisposição genética mais uma condição ou fator adicional conhecido por aumentar os TGs séricos (por exemplo, diabetes mellitus, abuso de álcool ou terapia oral com estrogênio) que levam à cinética de saturação da lipoproteína lipase (LPL) [9-11]. A LPL media a lipólise de TG em lipoproteínas ricas em TG, quilomícrons e VLDL.

As seguintes condições e fatores adquiridos aumentam o risco de hipertrigliceridemia (em indivíduos com ou sem fatores de risco genéticos) [12,13]:

- A resistência à insulina é um fenótipo comum e inclui obesidade, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, gravidez, insuficiência renal crônica, HIV, doença hepatocelular e doenças inflamatórias crônicas [21,22]. As condições de resistência à insulina levam a um aumento na distribuição de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado e à superprodução de VLDL-TG com defeitos variáveis na depuração secundários a reduções na LPL.
- Doença renal (proteinúria, uremia ou glomerulonefrite). Com a síndrome nefrótica, a hipertrigliceridemia é frequentemente associada à hipercolesterolemia [24].
- O hipotireoidismo é mais frequentemente associado à hipercolesterolemia, mas a associação com hipertrigliceridemia também foi descrita.
- Dieta com excesso de calorias, alta carga glicêmica e/ou bebidas contendo sacarose ou frutose. A ingestão total de gordura também pode contribuir em pacientes com TG ≥ 500 mg/dL.
- Consumo de álcool acima de duas doses por dia para homens e uma dose por dia para mulheres.
- Gravidez (particularmente no terceiro trimestre).
- Mieloma múltiplo

- Lúpus eritematoso sistêmico
- Medicamentos.

Entre pacientes com hipertrigliceridemia, determinantes poligênicos (causando suscetibilidade genética complexa) são muito mais comuns do que distúrbios monogênicos; algumas síndromes clínicas são causadas pelos efeitos combinados de suscetibilidade genética complexa e mutações monogênicas.

Ressalta-se o objetivo em discutir a avaliação da hipertrigliceridemia em adultos.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre avaliação da hipertrigliceridemia em adultos, com os seguintes descritores: "Hypertriglyceridemia", "Adults" AND "Assessment", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a endocrinologia, com referências teóricas na em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês "Hypertriglyceridemia", "Adults" AND "Assessment", e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 117 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Um nível normal de triglicerídeos em jejum é definido como <150 mg/dL. Classificamos os níveis de TG em jejum de 150 a 499 mg/dL como hipertrigliceridemia moderada, 500 a 999 mg/dL como hipertrigliceridemia moderada a grave e >1000 mg/dL como grave.

- Manifestações Clínicas

Sintomas e sinais - Pacientes com hipertrigliceridemia geralmente não apresentam sintomas ou sinais, com as seguintes exceções:

- **Xantomas** – Alguns pacientes com hipertrigliceridemia moderada ou grave têm xantomas. O tipo de xantoma varia entre os diferentes tipos de distúrbio de lipoproteína.

- **Síndrome de quilomicronemia**

Pacientes com hipertrigliceridemia grave (poligênica ou monogênica) podem desenvolver síndrome de quilomicronemia. Manifestações desse distúrbio incluem perda de memória de curto prazo, hepatoesplenomegalia, dor abdominal e/ou pancreatite, dispneia, rubor com álcool, lipemia retinalis e xantomas [45,46].

A aparência de uma amostra de plasma refrigerada durante a noite pode sugerir a presença de níveis muito altos de VLDL e/ou quilomícrons. O plasma em pacientes com hipertrigliceridemia grave pode parecer opalescente devido a um aumento de VLDL; em níveis mais altos, pode ser leitoso devido à hiperquilomicronemia.

Na síndrome de quilomicronemia monogênica (anteriormente conhecida como fenótipo de hiperlipoproteinemia tipo 1), o sobrenadante parece cremoso devido aos quilomícrons e o infranadante é claro. Na hiperlipoproteinemia tipo 5 (quilomícrons e VLDL), o sobrenadante parece leitoso devido aos quilomícrons e o infranadante é turvo devido às partículas de VLDL.

Perfil lipídico - A hipertrigliceridemia é comumente acompanhada por outras anormalidades nos níveis séricos de lipídios:

- **LDL-C** – A maioria dos pacientes com hipertrigliceridemia tem concentrações elevadas de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) séricas (e níveis correspondentemente altos de apolipoproteína B). Altos níveis de TG estão associados a partículas de LDL pequenas e densas, depletadas de colesterol, que podem não ser capturadas pela medição do LDL-colesterol (LDL-C) [47-50]. Os níveis de LDL-C podem, portanto, sub-representar o risco cardiovascular nessa população. Terapias que reduzem os TGs também reduzem o LDL-C.

- **Não-HDL-C e apolipoproteína B** – Em pacientes com hipertrigliceridemia, os níveis de colesterol não-lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C) e apolipoproteína B são

elevados. Essas são melhores medidas de concentrações excessivas de lipoproteínas aterogênicas do que o LDL-C em pacientes com hipertrigliceridemia [13].

- **HDL-C** – A maioria dos pacientes com hipertrigliceridemia tem níveis baixos de HDL-C [51-59]. A lipoproteína lipase (LPL) é importante na geração de partículas de HDL mais flutuantes e enriquecidas com colesterol, e quando a atividade da LPL é reduzida, os TGs plasmáticos aumentam e a produção dessas partículas de HDL é reduzida [60]. Além disso, quando a hipertrigliceridemia está presente, as partículas de HDL são mais enriquecidas com TG, substituindo o éster de colesterol por TG no núcleo da lipoproteína, e os HDLs enriquecidos com TG são mais rapidamente catabolizados por enzimas de processamento de lipídios e eliminados [61, 62].

Embora as alterações nos níveis plasmáticos de TG e HDL-C sejam geralmente inversamente relacionadas, as seguintes condições são exceções: consumo moderado de álcool (aumenta ambos), hormônios esteroides sexuais (por exemplo, estrogênio oral aumenta ambos), perda de peso ativa (ambos podem diminuir) e doença da tireoide (por exemplo, hipotireoidismo pode aumentar ambos).

Síndromes clínicas de causas primárias — As seguintes síndromes clínicas estão associadas a causas primárias (poligênicas e/ou monogênicas) de hipertrigliceridemia. A nomenclatura para essas síndromes variou, conforme observado.

- **Hipertrigliceridemia moderada ou moderada a grave** - A maioria dos pacientes com hipertrigliceridemia moderada (150 a 499 mg/dL) ou moderada a grave (500 a 999 mg/dL) tem determinantes poligênicos juntamente com influências ambientais [12,13]. A suscetibilidade genética complexa na hipertrigliceridemia moderada resulta dos efeitos cumulativos de variantes comuns e raras em múltiplos dos 30 ou mais genes relacionados ao metabolismo de TG que têm efeitos modestos, mas aditivos, nos níveis plasmáticos de TG [63,64].

A hipertrigliceridemia multifatorial ou poligênica (também conhecida como hipertrigliceridemia primária, hiperlipoproteinemia tipo 4 ou hipertrigliceridemia familiar) tem uma prevalência estimada de 5 a 10 por cento. É causada por suscetibilidade genética complexa e está associada ao aumento da produção de

partículas VLDL ricas em TG. Os níveis séricos de TG podem variar de 200 a 1000 mg/dL (embora geralmente ≤ 885 mg/dL), e as concentrações de colesterol total e apolipoproteína B são normais.

A hiperlipoproteinemia combinada (também conhecida como hiperlipoproteinemia tipo 2B ou hiperlipidemia combinada familiar) tem uma prevalência estimada de 1 a 2 por cento. É causada por suscetibilidade genética complexa mais acúmulo de polimorfismos comuns de pequeno efeito de elevação do LDL-C e está associada ao aumento da produção de apolipoproteína B e lipoproteínas associadas. Uma variedade de critérios tem sido usada para definir esse distúrbio, que está associado ao nível elevado de apolipoproteína B (por exemplo, > 90º percentil) acompanhado por nível elevado de triglicerídeos (por exemplo, > 150 ou 200 mg/dL) e/ou níveis elevados de colesterol total (por exemplo, > 200 ou 240 mg/dL) [65]. Esse distúrbio é frequentemente associado ao diabetes mellitus tipo 2 e está associado a alto risco de ASCVD.

Disbetalipoproteinemia (também conhecida como hiperlipoproteinemia tipo 3) é uma causa rara de hipertrigliceridemia moderada. Esse distúrbio ocorre no contexto de suscetibilidade genética complexa mais um distúrbio monogênico (geralmente homozigose para apoE2 autossômico recessivo, com apenas 10 por cento dos casos causados por mutações apoE autossômicas dominantes) junto com uma causa adquirida de superprodução de VLDL, mais frequentemente distúrbios resistentes à insulina, como diabetes tipo 2 [66,67]. A proteína apoE2 causa depuração prejudicada de quilomícrons e remanescentes de VLDL devido à baixa afinidade de ligação ao receptor de LDL [68]. Essa condição está associada a níveis semelhantes de TG e colesterol total (ambos geralmente 300 a 500 mg/dL). Doença cardíaca coronária prematura e doença vascular periférica são comuns. Os achados físicos incluem xantomas tuberoeruptivos e xantomas das pregas palmares (ou seja, xanthoma palmare striatum)

- **Hipertrigliceridemia grave** - A maioria dos pacientes com hipertrigliceridemia grave (>1000 mg/dL; 11,3 mmol/L) tem determinantes poligênicos [63,64] juntamente com influências ambientais [12,13]; casos raros são causados por uma condição monogênica.

A quilomicronemia multifatorial (também conhecida como hiperlipoproteinemia tipo 5) é causada por suscetibilidade genética complexa, incluindo variantes genéticas raras heterozigotas de grande efeito para quilomicronemia monogênica e/ou polimorfismos acumulados comuns de pequeno efeito que elevam os TG, frequentemente junto com fatores adquiridos. Nessa condição, há elevação nos níveis de VLDL e quilomícrons, mas nenhuma deficiência em LPL ou seu ativador, apo C-II [69,70]. O defeito subjacente nesse distúrbio é incerto, mas apoE4, que é um ligante para o receptor hepático de quilomícron e VLDL remanescente, pode desempenhar um papel [70]. Alguns pacientes com essa condição apresentam características clínicas de quilomicronemia monogênica.

Essas formas primárias de hiperlipoproteinemia tipo 5 diferem da deficiência parcial de LPL, na qual o fenótipo tipo 5 é desencadeado por um dos fatores adquiridos agravantes discutidos acima.

A quilomicronemia monogênica (também conhecida como hiperlipoproteinemia tipo 1 ou quilomicronemia familiar) é caracterizada por níveis de TG acima do percentil 99 (885 mg/dL) [69-71]. Esta condição autossômica recessiva extremamente rara (prevalência estimada de um em um milhão) é mais frequentemente devida à deficiência de LPL [72]. A atividade da LPL é reduzida devido a mutações em ambos os alelos do gene LPL ou em ambos os alelos de outros genes que codificam proteínas que suportam sua atividade (apo C-II, fator de maturação da lipoproteína 1, apolipoproteína 5 ou proteína 1 de ligação à HDL ancorada em glicosilfosfatidilinositol) [73-75].

- **Condições associadas** - A hipertrigliceridemia é uma causa de pancreatite e está associada ao aumento do risco de ASCVD, embora a hipertrigliceridemia não tenha sido estabelecida como causa de ASCVD.

Pancreatite

O risco de pancreatite aguda aumenta progressivamente com níveis séricos de TG acima de 500 mg/dL (5,6 mmol/L) e acentuadamente com história recente de pancreatite aguda [76]. Em um estudo de banco de dados ambulatorial dos Estados Unidos de 7.119.195 pacientes com níveis de TG, a taxa de incidência anualizada de pancreatite aguda para níveis de TG de >500 a 880 mg/dL (>5,65 a 9,94 mmol/L) foi de

0,23 por cento e para TGs >11,29 mmol/L (>1000 mg/dL) foi de 1,21 por cento [77]. A taxa de incidência anualizada geral de pancreatite aguda entre indivíduos sem pancreatite aguda no ano passado foi baixa (0,7 por cento) e muito maior entre aqueles com um evento de pancreatite aguda no ano passado (10,16 por cento) e dois ou mais eventos de pancreatite aguda no ano passado (29,98 por cento).

Doença cardiovascular aterosclerótica

A hipertrigliceridemia está associada ao risco de ASCVD, mas uma relação causal não foi estabelecida [56,78-88]. Níveis elevados de TG plasmáticos em jejum estão associados à carga de ASCVD e eventos como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral [78,89-98]. O risco de eventos de ASCVD aumenta com níveis de TG acima de 150 mg/dL (1,7 mmol/L) [99-101]. No entanto, quando os níveis de TG são ajustados para outras variáveis relacionadas (por exemplo, componentes da síndrome metabólica), a relação é enfraquecida, se não ausente. Assim, os níveis de TG geralmente não são incluídos nos modelos de previsão de risco de ASCVD.

Estudos de randomização mendeliana sugerem, mas não provam, uma relação causal entre TG e ASCVD [78]. Conforme descrito acima, algumas causas primárias (genéticas) de hipertrigliceridemia estão associadas à ASCVD, mas algumas não.

A hipertrigliceridemia está associada a uma série de condições que predis põem à aterosclerose ou estão associadas ao aumento do risco de doença cardiovascular. Elas incluem:

- Anormalidades lipídicas (níveis altos de LDL-C e baixos de HDL-C) associadas ao risco de DCVA.
- Resistência à insulina.
- Estados protrombóticos, incluindo aumento da agregação plaquetária, aumento do fibrinogênio, inibidor do ativador do plasminogênio-1 e viscosidade [104-106]. A hiperviscosidade mediada por TG pode contribuir para a disfunção endotelial, isquemia tecidual e síndrome de quilomicronemia
- Inflamação, um importante contribuinte para o estado aterosclerótico.

O desenvolvimento de ASCVD em indivíduos com hipertrigliceridemia provavelmente está mais intimamente relacionado ao conteúdo de colesterol de

lipoproteínas ricas em TG e seus remanescentes (por exemplo, lipoproteínas de densidade intermediária, remanescentes de quilomícrons e remanescentes de VLDL) do que ao seu conteúdo de TG [111,112]. Nem todas as lipoproteínas contendo TG são aterogênicas, pois grandes partículas ricas em TG, como quilomícrons secretados pelo intestino, são incapazes de penetrar na parede do vaso. VLDL e quilomícrons nascentes são categorizados como lipoproteínas ricas em TG porque a maior parte de seu núcleo é TG, não colesterol. Os núcleos de TG dessas partículas grandes são hidrolisados pela LPL para produzir remanescentes [113]. A ação da LPL reduz acentuadamente o conteúdo de TG de VLDL e quilomícrons, de modo que seus remanescentes são enriquecidos com colesterol e carregam mais colesterol por partícula do que LDL. As lipoproteínas que acessam o espaço subintimal (VLDL, remanescentes de quilomícrons e LDL) são retidas após a entrada e servem como fonte de colesterol para esterificação na placa aterosclerótica [114,115]. A placa aterosclerótica rica em lipídios na parede arterial é principalmente éster de colesterol, não TG [116]. Isso fornece uma explicação para o motivo pelo qual alguns pacientes com hipertrigliceridemia grave (por exemplo, pacientes com síndrome de quilomicronemia familiar) não apresentam ASCVD [117].

Esta hipótese é apoiada pela fisiopatologia e pelo curso clínico da disbetalipoproteinemia (anteriormente hiperlipoproteinemia tipo 3), na qual há comprometimento da depuração remanescente e ASCVD prematura.

- Diagnóstico e Avaliação

As indicações mais comuns para medir os níveis de TG em jejum incluem:

- Como um componente da triagem para distúrbios lipídicos. Um painel lipídico inicial pode ser obtido em jejum ou não. Se um perfil lipídico não em jejum revelar um nível de TG sérico (ou plasmático) ≥ 400 mg/dL (4,5 mmol/L), um perfil repetido deve ser realizado para avaliar o nível de TG em jejum e LDL-C [1].
- Um painel lipídico em jejum, incluindo o nível de TG, é um componente da avaliação de pacientes com xantomas cutâneos (exceto xantomas verruciformes).
- Triagem de familiares para formas familiares de hipertrigliceridemia. Um nível de TG em jejum é sugerido em parentes de primeiro grau de pacientes com níveis de TG > 500

mg/dL (5,7 mmol/L) sem um distúrbio conhecido por elevar os níveis séricos de TG (como obesidade, diabetes ou hipotireoidismo).

- Estabelecendo a etiologia da pancreatite aguda.
- Monitoramento do tratamento da hipertrigliceridemia.

- Avaliação diagnóstica

A avaliação da hipertrigliceridemia inclui a identificação de fatores contribuintes, avaliação de complicações e testes genéticos seletivos (para pacientes com suspeita de quilomicronemia familiar e avaliação de indivíduos com hipertrigliceridemia com parentes de primeiro grau com pancreatite induzida por hipertrigliceridemia).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hipertrigliceridemia é uma condição em que os níveis de triglicerídeos no sangue estão elevados. A classificação da hipertrigliceridemia é baseada na gravidade dos níveis de triglicerídeos e se é primária ou secundária. Quando há excesso de triglicerídeos circulando no sangue, damos o nome de hipertrigliceridemia, quadro que está muito relacionado ao risco de doenças cardiovasculares. É importante realizar exames de check-up periodicamente para garantir a saúde e prevenir doenças. As principais causas de hipertrigliceridemia são: excesso de carboidratos, como massas, açúcares e bebidas alcoólicas; falta de atividade física e resistência à insulina, como ocorre em pacientes com diabetes mellitus.

A hipertrigliceridemia pode levar a doenças como: aterosclerose (placas de gordura nos vasos sanguíneos), esteatose hepática (gordura no fígado), pancreatite (inflamação do pâncreas), derrame cerebral (AVC).

O tratamento da hipertrigliceridemia começa com modificação do estilo de vida e controle de fatores secundários. Terapias adicionais podem incluir estatinas, fibratos e ácidos ômega-3 de prescrição.

REFERÊNCIAS



1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Diretriz sobre o gerenciamento do colesterol no sangue: um relatório da Força-Tarefa do Colégio Americano de Cardiologia/Associação Americana do Coração sobre Diretrizes de Prática Clínica. *Circulação* 2019; 139:e1082.
2. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Avaliação e tratamento da hipertrigliceridemia: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2969.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 Diretrizes ESC/EAS para o Gerenciamento de Dislipidemias. *Eur Heart J* 2016; 37:2999.
4. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 Caminho de decisão de consenso de especialistas do ACC sobre o gerenciamento da redução de risco de ASCVD em pacientes com hipertrigliceridemia persistente: um relatório do Comitê de supervisão do conjunto de soluções do American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:960.
5. Fan W, Philip S, Granowitz C, et al. Hipertrigliceridemia em adultos dos EUA tratados com estatina: Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição. *J Clin Lipidol* 2019; 13:100.
6. Sumner AE, Cowie CC. Diferenças étnicas na capacidade dos níveis de triglicerídeos de identificar resistência à insulina. *Atherosclerosis* 2008; 196:696.
7. Toth PP, Fazio S, Wong ND, et al. Risco de eventos cardiovasculares em pacientes com hipertrigliceridemia: Uma revisão de evidências do mundo real. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:279.
8. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. A natureza poligênica da hipertrigliceridemia: implicações para definição, diagnóstico e tratamento. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:655.
9. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hiperlipidemia e diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:969.
10. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, Tracy T. Hipertrigliceridemia grave e pancreatite quando a terapia de reposição de estrogênio é administrada a mulheres hipertrigliceridêmicas. *J Lab Clin Med* 1994; 123:59.

11. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Efeito do tamoxifeno no metabolismo lipídico sérico. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1633.
12. Simha V. Gestão da hipertrigliceridemia. *BMJ* 2020; 371:m3109.
13. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Revisão clínica sobre triglicerídeos. *Eur Heart J* 2020; 41:99.
14. Laws A, Stefanick ML, Reaven GM. Resistência à insulina e hipertrigliceridemia em parentes não diabéticos de pacientes com diabetes mellitus não dependente de insulina. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:343.
15. Bjornstad P, Eckel RH. Patogênese de Distúrbios Lipídicos na Resistência à Insulina: uma Breve Revisão. *Curr Diab Rep* 2018; 18:127.
16. Hermans MP, Valensi P. Triglicerídeos elevados e baixo nível de colesterol de lipoproteína de alta densidade como marcadores de risco muito alto em diabetes tipo 2. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25:118.
17. Ghio A, Bertolotto A, Resi V, et al. Metabolismo dos triglicerídeos na gravidez. *Adv Clin Química* 2011; 55:133.
18. Appel G. Anormalidades lipídicas na doença renal. *Kidney Int* 1991; 39:169.
19. Feeney ER, Mallon PW. HIV e dislipidemia associada à HAART. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5:49.
20. Su TC, Lee YT, Cheng TJ, et al. Infecção crônica pelo vírus da hepatite B e dislipidemia. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:286.
21. Munera-Campos M, Balleca F, Richarz N, et al. Reação eczematosa paradoxal ao ixequizumabe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:e40.
22. Zaragoza-García O, Navarro-Zarza JE, Maldonado-Anicacio JY, et al. A cintura hipertrigliceridêmica está associada à hiperuricemia e à síndrome metabólica em pacientes com artrite reumatoide. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13:722.
23. Pavlic M, Valéro R, Duez H, et al. A produção de apolipoproteína C-III associada à lipoproteína rica em triglicerídeos é estimulada por ácidos graxos livres plasmáticos em humanos. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1660.
24. Wheeler DC, Bernard DB. Anormalidades lipídicas na síndrome nefrótica: causas, consequências e tratamento. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:331.
25. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hiperlipidemia em pacientes com hipotireoidismo primário e secundário. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:860.

26. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, et al. Função tireoidiana e síndrome metabólica prevalente e incidente em adultos mais velhos: o Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:911.
27. Rahman S, Kumar P, Mahto SK, et al. Mieloma de cadeia leve induz hipertrigliceridemia grave. *J Clin Diagn Res* 2017; 11:OD01.
28. Aviram M, Carter A, Brook JG, Tatarsky I. Quilomicronemia em mieloma múltiplo. *Scand J Haematol* 1985; 34:436.
29. Szabó MZ, Szodoray P, Kiss E. Dislipidemia no lúpus eritematoso sistêmico. *Immunol Res* 2017; 65:543.
30. Malick WA, Do R, Rosenson RS. Hipertrigliceridemia grave: Terapias existentes e emergentes. *Pharmacol Ther* 2023; 251:108544.
31. Ames R. Hiperlipidemia da terapia diurética. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998; 91 Suppl:23.
32. Bagdade JD, Yee E, Albers J, Pykalisto OJ. Glicocorticoides e transporte de triglicerídeos: efeitos nas taxas de secreção de triglicerídeos, lipoproteína lipase e lipoproteínas plasmáticas no rato. *Metabolism* 1976; 25:533.
33. Shepherd J. Mecanismo de ação de sequestrantes de ácidos biliares e outros fármacos hipolipemiantes. *Cardiologia* 1989; 76 Supl 1:65.
34. Miller J, Brown D, Amin J, et al. Um estudo randomizado, duplo-cego de gemfibrozil para o tratamento de hipertrigliceridemia associada a inibidor de protease. *AIDS* 2002; 16:2195.
35. Meyer JM, Koro CE. Os efeitos da terapia antipsicótica em lipídios séricos: uma revisão abrangente. *Schizophr Res* 2004; 70:1.
36. Lehtonen A. Efeito dos betabloqueadores no perfil lipídico do sangue. *Am Heart J* 1985; 109:1192.
37. Sivendran S, Agarwal N, Gartrell B, et al. Complicações metabólicas com o uso de inibidores de mTOR para terapia de câncer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:190.
38. Sanada M, Tsuda M, Kodama I, et al. Substituição de estradiol transdérmico durante terapia oral de estrogênio-progestina em mulheres na pós-menopausa: efeitos na hipertrigliceridemia. *Menopausa* 2004; 11:331.

39. Kataria PSC, Kendre PP, Patel AA, et al. Pancreatite induzida por tamoxifeno: uma complicação incomum de medicamento comumente usado. *J Clin Diagn Res* 2017; 11:XD05.
40. Carr MC, Knopp RH, Brunzell JD, et al. Efeito do raloxifeno nos triglicerídeos séricos em mulheres com histórico de hipertrigliceridemia durante terapia oral com estrogênio. *Diabetes Care* 2005; 28:1555.
41. Castro MR, Nguyen TT, O'Brien T. Hipertrigliceridemia grave e pancreatite induzidas por clomifeno. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:1125.
42. Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, et al. Alterações em lipídios e lipoproteínas plasmáticas durante terapia com isotretinoína para acne. *N Engl J Med* 1985; 313:981.
43. Chan BC, Reid N, Armour K, et al. Hipertrigliceridemia com uso de acitretina: uma proposta para seu gerenciamento no contexto do risco cardiovascular geral. *Br J Dermatol* 2014; 171:665.
44. Maminakis C, Whitman AC, Islam N. Hipertrigliceridemia induzida por bexaroteno: um relato de caso. *Case Rep Oncol* 2018; 11:234.
45. Santamarina-Fojo S. Síndrome de quilomicronemia familiar. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:551.
46. Chait A, Eckel RH. A Síndrome de Quilomicronemia é Mais Frequentemente Multifatorial: Uma Revisão Narrativa de Causas e Tratamento. *Ann Intern Med* 2019; 170:626.
47. Miller BD, Alderman EL, Haskell WL, et al. Predominância de partículas densas de lipoproteína de baixa densidade prevê benefício angiográfico da terapia no Stanford Coronary Risk Intervention Project. *Circulation* 1996; 94:2146.
48. Brunzell JD. Prática clínica. Hipertrigliceridemia. *N Engl J Med* 2007; 357:1009.
49. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. Um estudo prospectivo do nível de triglicerídeos, diâmetro de partículas de lipoproteína de baixa densidade e risco de infarto do miocárdio. *JAMA* 1996; 276:882.
50. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, et al. Níveis de insulina e apolipoproteína B em jejum e tamanho de partícula de lipoproteína de baixa densidade como fatores de risco para doença cardíaca isquêmica. *JAMA* 1998; 279:1955.



51. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutações da lipoproteína lipase, lipídios e lipoproteínas plasmáticas e risco de doença cardíaca isquêmica. Uma meta-análise. *Circulation* 1999; 99:2901.
52. Sprecher DL, Harris BV, Stein EA, et al. Triglicerídeos mais altos, colesterol de lipoproteína de alta densidade mais baixo e pressão arterial sistólica mais alta em heterozigotos deficientes em lipoproteína lipase. Um relatório preliminar. *Circulation* 1996; 94:3239.
53. Hipertrigliceridemia e risco vascular. Relatório de uma reunião de médicos e cientistas, University College London Medical School. *Lancet* 1993; 342:781.
54. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Níveis normais de triglicerídeos e eventos de doença arterial coronária: o Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1252.
55. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Triglicerídeos em jejum, lipoproteína de alta densidade e risco de infarto do miocárdio. *Circulation* 1997; 96:2520.
56. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Efeitos conjuntos de concentrações de triglicerídeos séricos e colesterol LDL e colesterol HDL no risco de doença cardíaca coronária no Helsinki Heart Study. Implicações para o tratamento. *Circulation* 1992; 85:37.
57. Horowitz BS, Goldberg IJ, Merab J, et al. Aumento da depuração plasmática e renal de um pool trocável de apolipoproteína AI em indivíduos com baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade. *J Clin Invest* 1993; 91:1743.
58. Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, et al. O enriquecimento de triglicerídeos de HDL aumenta a depuração metabólica in vivo de HDL apo AI em homens saudáveis. *J Clin Invest* 1999; 103:1191.
59. Föger B, Ritsch A, Doblinger A, et al. Relação da proteína de transferência de éster de colesterol plasmático com o colesterol HDL. Estudos em normotrigliceridemia e hipertrigliceridemia moderada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:1430.
60. Eisenberg S. Lipoproteínas e metabolismo de lipoproteínas. Uma avaliação dinâmica do sistema de transporte de gordura plasmática. *Klin Wochenschr* 1983; 61:119.

61. Deckelbaum RJ, Granot E, Oschry Y, et al. Triglicerídeos plasmáticos determinam estrutura-composição em lipoproteínas de baixa e alta densidade. *Arteriosclerose* 1984; 4:225.
62. Goldberg IJ, Blaner WS, Vanni TM, et al. Papel da lipoproteína lipase na regulação do metabolismo da apolipoproteína de lipoproteína de alta densidade. Estudos em macacos normais e inibidos pela lipoproteína lipase. *J Clin Invest* 1990; 86:463.
63. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Determinantes genéticos de triglicerídeos plasmáticos. *J Lipid Res* 2011; 52:189.
64. Brahm A, Hegele RA. Hipertrigliceridemia. *Nutrientes* 2013; 5:981.
65. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, et al. HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR: CONHECIMENTOS ATUAIS, PERSPECTIVAS E CONTROVÉRSIAS. *Rev Invest Clínica* 2018; 70:224.
66. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Mortalidade por doença cardiovascular em formas familiares de hipertrigliceridemia: Um estudo prospectivo de 20 anos. *Circulation* 2000; 101:2777.
67. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Patogênese da hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia). Perguntas, dilemas e paradoxos. *J Lipid Res* 1999; 40:1933.
68. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Disbetalipoproteinemia familiar: um distúrbio lipídico subdiagnosticado. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24:133.
69. Greenberg BH, Blackwelder WC, Levy RI. Hiperlipoproteinemia primária tipo V. Um estudo descritivo em 32 famílias. *Ann Intern Med* 1977; 87:526.
70. Ghiselli G, Schaefer EJ, Zech LA, et al. Aumento da prevalência de apolipoproteína E4 na hiperlipoproteinemia tipo V. *J Clin Invest* 1982; 70:474.
71. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. A hipertrigliceridemia grave é primariamente poligênica. *J Clin Lipidol* 2019; 13:80.
72. Fojo SS, Brewer HB. Hipertrigliceridemia devido a defeitos genéticos na lipoproteína lipase e apolipoproteína C-II. *J Intern Med* 1992; 231:669.
73. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen e níveis de triglicerídeos na síndrome de quilomicronemia familiar. *N Engl J Med* 2019; 381:531.



74. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, et al. Aterosclerose prematura em pacientes com quilomicronemia familiar causada por mutações no gene da lipoproteína lipase. *N Engl J Med* 1996; 335:848.
75. Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittrup HH, et al. Deficiência de lipoproteína lipase heterozigótica: frequência na população em geral, efeito nos níveis de lipídios plasmáticos e risco de doença cardíaca isquêmica. *Circulation* 1997; 96:1737.
76. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Problemas na pancreatite hipertrigliceridêmica: uma atualização. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:195.
77. Sanchez RJ, Ge W, Wei W, et al. A associação dos níveis de triglicerídeos com a incidência de pancreatite aguda inicial e recorrente. *Lipids Health Dis* 2021; 20:72.
78. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, et al. Genética e causalidade de lipoproteínas ricas em triglicerídeos em doença cardiovascular aterosclerótica. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2525.
79. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium e Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: análise colaborativa de 101 estudos. *Lancet* 2010; 375:1634.
80. Pare G, Anand SS. Randomização mendeliana, triglicerídeos e CHD. *Lancet* 2010; 375:1584.
81. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Variantes inativadoras em ANGPTL4 e risco de doença arterial coronária. *N Engl J Med* 2016; 374:1123.
82. Genética do Infarto do Miocárdio e CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators, Stitzel NO, Stirrups KE, et al. Variação de codificação em ANGPTL4, LPL e SVEP1 e o risco de doença coronária. *N Engl J Med* 2016; 374:1134.
83. Kersten S. A genética da dislipidemia--Quando menos é mais. *N Engl J Med* 2016; 374:1192.
84. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Randomização mendeliana de lipídios sanguíneos para doença cardíaca coronária. *Eur Heart J* 2015; 36:539.
85. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglicerídeos e o risco de doença cardíaca coronária: 10.158 casos incidentes entre 262.525 participantes em 29 estudos prospectivos ocidentais. *Circulation* 2007; 115:450.

86. Tirosh A, Rudich A, Shochat T, et al. Alterações nos níveis de triglicerídeos e risco de doença cardíaca coronária em homens jovens. *Ann Intern Med* 2007; 147:377.
87. Haim M, Benderly M, Brunner D, et al. Níveis elevados de triglicerídeos séricos e mortalidade a longo prazo em pacientes com doença cardíaca coronária: o Registro de Prevenção de Infarto por Bezafibrato (BIP). *Circulação* 1999; 100:475.
88. Sprecher DL, Pearce GL, Cosgrove DM, et al. Relação dos níveis de triglicerídeos séricos com a sobrevivência após enxerto de bypass da artéria coronária. *Am J Cardiol* 2000; 86:285.
89. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Triglicerídeos em jejum comparados com triglicerídeos sem jejum e risco de eventos cardiovasculares em mulheres. *JAMA* 2007; 298:309.
90. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Triglicerídeos sem jejum e risco de acidente vascular cerebral isquêmico na população em geral. *JAMA* 2008; 300:2142.
91. Ginsberg HN. Hipertrigliceridemia: novos insights e novas abordagens para terapia farmacológica. *Am J Cardiol* 2001; 87:1174.
92. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hipertrigliceridemia e lipoproteína(a) elevada são fatores de risco para eventos coronários maiores em homens de meia-idade. *Am J Cardiol* 1996; 77:1179.
93. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, et al. Hiperlipidemia: perspectivas diagnósticas e terapêuticas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2089.
94. Hodis HN, Mack WJ. Lipoproteínas ricas em triglicerídeos e a progressão da doença arterial coronária. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:209.
95. Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN. Subclasses de lipoproteínas no Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Efeitos do tratamento e relação com a progressão angiográfica coronária. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:697.
96. Hodis HN, Mack WJ, Dunn M, et al. Lipoproteínas de densidade intermediária e progressão da espessura íntima-média da parede arterial da carótida. *Circulation* 1997; 95:2022.
97. Jukema JW, van Boven AJ, Groenemeijer B, et al. A mutação Asp9 Asn no gene da lipoproteína lipase está associada ao aumento da progressão da aterosclerose



- coronária. REGRESS Study Group, Interuniversity Cardiology Institute, Utrecht, Holanda. Regression Growth Evaluation Statin Study. *Circulation* 1996; 94:1913.
98. Thompson WG, Gau GT. Hipertrigliceridemia e seu tratamento farmacológico entre adultos dos EUA--comentário convidado. *Arch Intern Med* 2009; 169:578.
99. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Necessidade não atendida de prevenção primária em indivíduos com hipertrigliceridemia não elegíveis para terapia com estatina de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Europeia de Aterosclerose: um estudo populacional contemporâneo. *Eur Heart J* 2018; 39:610.
100. Boullart AC, de Graaf J, Stalenhoef AF. Triglicerídeos séricos e risco de doença cardiovascular. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821:867.
101. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Lipoproteínas ricas em triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de alta densidade em pacientes com alto risco de doença cardiovascular: evidências e orientação para o tratamento. *Eur Heart J* 2011; 32:1345.
102. DeFronzo RA, Ferrannini E. Resistência à insulina. Uma síndrome multifacetada responsável por NIDDM, obesidade, hipertensão, dislipidemia e doença cardiovascular aterosclerótica. *Diabetes Care* 1991; 14:173.
103. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Uso de marcadores metabólicos para identificar indivíduos com sobrepeso que são resistentes à insulina. *Ann Intern Med* 2003; 139:802.
104. Simpson HC, Mann JI, Meade TW, et al. Hipertrigliceridemia e hipercoagulabilidade. *Lancet* 1983; 1:786.
105. Humphries SE, Lane A, Green FR, et al. A atividade coagulante do fator VII e os níveis de antígeno em homens saudáveis são determinados pela interação entre o genótipo do fator VII e a concentração plasmática de triglicerídeos. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:193.
106. Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC. Hipertrigliceridemia e outros fatores associados à viscosidade plasmática. *Am J Med* 2001; 110:488.
107. Wang YI, Schulze J, Raymond N, et al. A inflamação endotelial se correlaciona com triglicerídeos e tamanho da cintura do indivíduo após uma refeição rica em gordura. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300:H784.

108. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. Hipertrigliceridemia pós-prandial prejudica a função endotelial por estresse oxidante aumentado. *Atherosclerosis* 2001; 155:517.
109. Ross R. Aterosclerose--uma doença inflamatória. *N Engl J Med* 1999; 340:115.
110. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. A síndrome metabólica e a inflamação. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2:82.
111. Peng J, Luo F, Ruan G, et al. Hipertrigliceridemia e aterosclerose. *Lipids Health Dis* 2017; 16:233.
112. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglicerídeos e doença cardíaca: ainda uma hipótese? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31:1716.
113. Nicoll A, Lewis B. Avaliação dos papéis da lipoproteína lipase e da lipase hepática no metabolismo da lipoproteína: estudos in vivo e in vitro no homem. *Eur J Clin Invest* 1980; 10:487.
114. Tada H, Nohara A, Inazu A, et al. Lipoproteínas remanescentes e doença cardiovascular aterosclerótica. *Clin Chim Acta* 2019; 490:1.
115. Proctor SD, Vine DF, Mamo JC. Retenção arterial de lipoproteínas contendo apolipoproteína B(48) e B(100) na aterogênese. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:461.
116. Kramsch DM, Franzblau C, Hollander W. A composição proteica e lipídica da elastina arterial e sua relação com o acúmulo de lipídios na placa aterosclerótica. *J Clin Invest* 1971; 50:1666.
117. Teramoto R, Tada H, Kawashiri MA, et al. Caracterização molecular e funcional da síndrome de quilomicronemia familiar. *Atherosclerosis* 2018; 269:272.