

Fabiano de Almeida Brito

**METAS TERAPÊUTICAS DO COLESTEROL NÃO-HDL BASEADAS
NO PERCENTIL POPULACIONAL DAS METAS DO COLESTEROL
LDL: CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO
ADULTO (ELSA-BRASIL)**

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-Graduação em Patologia

Belo Horizonte - MG

2018

Fabiano de Almeida Brito

**METAS TERAPÊUTICAS DO COLESTEROL NÃO-HDL BASEADAS NO PERCENTIL
POPULACIONAL DAS METAS DO COLESTEROL LDL: CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Guatimosim Vidigal

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte - MG

2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFMG

Brito, Fabiano de Almeida

METAS TERAPÊUTICAS DO COLESTEROL NÃO-HDL BASEADAS NO PERCENTIL POPULACIONAL DAS METAS DO COLESTEROL LDL: CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL) [manuscrito] / Fabiano de Almeida Brito. - 2018.

61 p. : il.

Orientador: Pedro Guatimosim Vidigal.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1.Colesterol não-HDL. 2.Colesterol LDL. 3.Metas Terapêuticas. 4.Percentis populacionais. I.Vidigal, Pedro Guatimosim. II.Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III.Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

UFMG

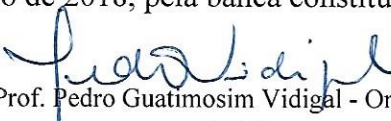
FOLHA DE APROVAÇÃO

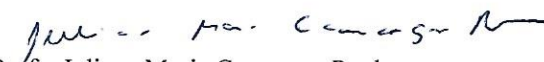
METAS TERAPÊUTICAS DO COLESTEROL NÃO-HDL BASEADA NO PERCENTIL POPULACIONAL DAS METAS DO COLESTEROL LDL: CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

FABIANO DE ALMEIDA BRITO

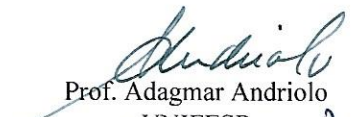
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em PATOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em PATOLOGIA, área de concentração PATOLOGIA INVESTIGATIVA.

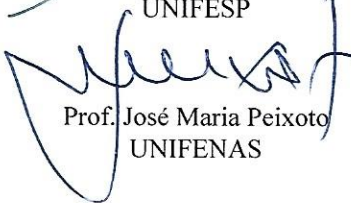
Aprovada em 18 de dezembro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Pedro Guatimosim Vidigal - Orientador
UFMG


Profa. Juliana Maria Camargos Rocha
UFMG


Profa. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz
UFMG


Prof. Adagmar Andriolo
UNIFESP


Prof. José Maria Peixoto
UNIFENAS

Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2018.

APRESENTAÇÃO

A presente Tese de Doutorado está em formato alternativo de acordo com a Resolução do Colegiado No. 01/2013, de 14 de janeiro de 2013, que regulamenta a defesa de dissertações e teses no Programa de Pós-Graduação em Patologia. Todos os requisitos da referida resolução foram contemplados:

- ✓ O tema abordado pertence à linha de pesquisa do professor orientador;
- ✓ O tema está relacionado ao projeto de pesquisa proposto pelo aluno;
- ✓ Os resultados foram publicados em periódico classificado Qualis A, na área de avaliação Medicina II, de acordo com a Classificação de Periódicos do Quadriênio 2013 – 2016 da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Capes.

Vale destacar que um resumo com os resultados preliminares do estudo foi apresentado sob a forma de pôster, no *69th AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo* realizado entre 30 de julho e 3 de agosto de 2017, em San Diego, CA, USA, sendo vencedor do *2017 Abstract Awards* da *Lipoprotein and Vascular Diseases Division* da *American Association for Clinical Chemistry – AACC* (anexo). Adicionalmente, o referido artigo foi citado no editorial publicado no mesmo volume da revista (anexo).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Pedro Guatimosim Vidigal, orientador competente, dedicado e presente, que faz jus aos atributos necessários para esta nobre missão.

Aos colaboradores Chams Maluf e William Pedrosa, cujas contribuições foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao ELSA-Brasil, por ter proporcionado a concretização do estudo.

RESUMO

Antecedentes: As metas terapêuticas para o colesterol não-HDL (não-HDL-C) são definidas como 30 mg/dL (0,78 mmol/L) maiores do que as respectivas metas para o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). Esta definição, no entanto, não considera a distribuição populacional do não-HDL-C, que poderia representar meta individual mais apropriada quando ambos os marcadores são discordantes. O objetivo deste estudo é estabelecer metas para o não-HDL-C correspondentes aos mesmos percentis populacionais do LDL-C.

Métodos: Foram atribuídos valores para o não-HDL-C situados nos mesmos percentis correspondentes aos alvos terapêuticos de LDL-C para 14.837 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) com níveis de triglicérides ≤ 400 mg/dL (4,52 mmol/L). Adicionalmente, a frequência de reclassificação de categoria terapêutica foi avaliada, definida como o número de indivíduos com níveis de LDL-C na categoria terapêutica recomendada, mas com níveis não-HDL-C acima ou abaixo desta categoria.

Resultados: Os valores de não-HDL-C correspondentes aos percentis populacionais das metas de LDL-C, foram 92 (2,38), 122 (3,16), 156 (4,04), 191 (4,95) e 223 mg/dL (5,78 mmol/L). Entre os participantes com LDL-C < 70 mg/dL (1,81 mmol/L), 22,8% foram reclassificados em categoria terapêutica superior de acordo com as metas de não-HDL-C derivado das diretrizes e 30,1% de acordo as metas derivadas dos percentis populacionais; para os participantes com concentração de triglicérides entre 150-199 mg/dL (1,69-2,25 mmol/L), as frequências de reclassificação foram 25,6% e 64,1%, respectivamente.

Conclusões: Nossos resultados demonstraram que as metas de não-HDL-C baseadas nos percentis foram até 8 mg/dL (0,21 mmol/L) menores do que as recomendadas pelas diretrizes e tiveram um impacto profundo na reclassificação dos participantes, principalmente quando o LDL-C foi < 100 mg/dL (2,56 mmol/L), a meta terapêutica a meta terapêutica para pacientes de alto risco. Portanto, as metas para o não-HDL-C devem ser modificadas para redução do risco residual.

ABSTRACT

Background and aims: Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) goals are defined as 30 mg/dL (0.78 mmol/L) higher than the respective low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals. This definition, however, do not consider the population distribution of non-HDL-C, which could represent a more appropriate individual goal when both markers are discordant. The aim of this study is to establish non-HDL-C goals at the same population percentiles of LDL-C.

Methods: Non-HDL-C values were assigned at the same percentiles correspondent to the LDL-C treatment goals for 14,837 participants from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) with triglycerides levels ≤ 400 mg/dL (4.52 mmol/L). We, also, assessed the frequency of treatment reclassification, defined as the number of subjects with LDL-C levels in the recommended treatment category, but with non-HDL-C levels above or below the category.

Results: The non-HDL-C values, based in correspondent LDL-C population percentiles, were 92 (2.38), 122 (3.16), 156 (4.04), 191 (4.95), and 223 mg/dL (5.78 mmol/L). Among participants with LDL-C < 70 mg/dL (1.81 mmol/L), 22.8% were reclassified in a higher category according to the guidelines-based non-HDL-C cut-off and 30.1% according to the population percentile-based cut-off; 25.6% and 64.1%, respectively, if triglycerides concurrently 150-199 mg/dL (1.69-2.25 mmol/L).

Conclusions: Our results demonstrated that non-HDL-C percentiles-based goals were up to 8 mg/dL (0.21 mmol/L) lower than the guidelines recommended goal and had a profound impact in the reclassification of participants, notably when LDL-C was < 100 mg/dL (2.56 mmol/L), the treatment goal for high risk patients. Therefore, non-HDL-C goals should be changed for reduction of residual risk.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1: O modelo resposta à retenção (<i>response-to-retention</i>) de início e progressão da aterosclerose.....	15
Figura 2: Lipoproteínas separadas de acordo com a densidade e tamanho e seus marcadores laboratoriais representativos medidos em uma amostra de sangue.....	18
Figura 3: Composição heterogênea de partículas de VLDL e LDL.....	23
Figura 4: Tamanho e número relativo de partículas de LDL e remanescentes de colesterol (Remnant-C) em 3 pacientes com LDL-C (LDLC) baixo idêntico, mas com nHDL-C (Non-HDLC) e apoB discordantes em relação aos alvos de tratamento desejáveis de alto risco.....	24
Figura 5: Relação entre colesterol não-HDL (non-HDL-C) e número de partículas LDL.....	27
Figura 6: Relações entre LDL-C e LDL-P entre 5598 participantes do estudo MESA.....	29
Figura 7: Discordância individual entre os percentis de LDL-C e nHDL-C no estudo VLDL-2.....	32
Figura 8: Razões de risco reais para nHDL-C e apoB em diferentes concentrações em toda a população americana, provenientes do <i>Emerging Risk Factors Collaboration Study</i> (ERFC).....	32
Tabela 1: Metas terapêuticas absolutas e redução porcentual do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e do colesterol não-HDL para pacientes com ou sem uso de estatina.....	19
Tabela 2: Metas terapêuticas para prevenção da doença cardiovascular.....	20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AACC: do inglês *American Association for Clinical Chemistry*

AACE: do inglês *American Association of Clinical Endocrinologists*

ACC: do inglês *American College of Cardiology*

AHA: do inglês *American Heart Association*

apo: apolipoproteína

apoA-I: apolipoproteína A-I

apoB: apolipoproteína B

apoB-48: apolipoproteína B-48

apoB-100: apolipoproteína B-100

ATP = do inglês *Adult Treatment Panel*

CE: ésteres de colesterol

CETP: do inglês *cholesterol ester transfer protein*

CI: centro de investigação

CLSI: do inglês *Clinical and Laboratory Standards Institute*

C-RIDL: do inglês *Committee on Reference Intervals and Decision Limits*

DCA: doença cardiovascular aterosclerótica

DM: diabetes mellitus

DRC: doença renal crônica

EAS: do inglês *European Atherosclerosis Society*

EFLM: do inglês *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

ELSA: Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto

ERFC: do inglês *Emerging Risk Factors Collaboration*

ERG: escore de risco global

ESC: do inglês *European Society of Cardiology*

HDL: do inglês *high-density-cholesterol*

HR: do inglês Hazard Ratio

IC: intervalo de confiança

IDL: do inglês *Intermediate density lipoprotein*

IFCC: do inglês *International Federation of Clinical Chemistry*

IR: intervalo de referência

ITB: índice tornozelo-braquial

LDL: do inglês *low-density-lipoprotein*

LDL-C: colesterol LDL

LDL-P: partículas LDL

LPs: lipoproteínas

Lp(a): lipoproteína(a)

LPL: lipase lipoproteica

LUNAR: do inglês *Limiting UNDertreatment of lipids in ACS With Rosuvastatin*

MESA: do inglês *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*

NCEP: do inglês *National Cholesterol Education Program*

nHDL-C: do inglês *non high-density-cholesterol*

NICE: do inglês *National Institute for Health and Care Excellence*

NLA: do inglês *National Lipid Association*

PCSK-9: do inglês *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*

Remanescente-C: remanescente de colesterol

RRRs: do inglês *Relative Risk Ratios standardized*

SMCs: células musculares lisas

sPLA2: fosfolipase A2 secretória

S-SMase: esfingomielinase secretória

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada

TG: triglicérides

VAP: do inglês *Vertical Auto Profile*

VLDL: do inglês *Very low density lipoprotein*

VLDL-2: do inglês *Very Large Database of Lipids*

WHI: do inglês *Women's Health Initiative*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 ESTUDO ELSA-BRASIL	12
1.2 DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA E HIPERCOLESTEROLEMIA.....	13
1.2.1 ESTRUTURA, CLASSIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DAS LIPOPROTEÍNAS ..	15
1.2.2 ALVOS TERAPÊUTICOS PARA TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA	18
1.2.3 COLESTEROL NÃO-HDL	21
1.2.4 DISCORDÂNCIA ENTRE nHDL-C E LDL-C: DEFINIÇÃO, PREVALÊNCIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	26
1.2.5 META TERAPÊUTICA PARA nHDL-C	30
2. JUSTIFICATIVA	34
3. ARTIGO	36
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFRÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	52
ANEXO A.....	53
ANEXO B.....	55
ANEXO C.....	57
ANEXO D.....	59

1. INTRODUÇÃO

1.1 ESTUDO ELSA-BRASIL

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) tem como objetivo a identificação do risco de doenças cardiovasculares e do diabetes mellitus em população aparentemente saudável, focando na identificação de biomarcadores na fase inicial do processo aterosclerótico.^{1,2} Além disso, visa identificar biomarcadores envolvidos no processo da rede causal que se inicia com o ganho de peso corpóreo e se cristaliza com o desenvolvimento do diabetes tipo 2.

Trata-se de estudo de coorte multicêntrica inédito no Brasil, envolvendo mulheres e homens de 35 a 74 anos, servidores públicos de seis instituições de ensino e pesquisa das regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil. A linha de base do estudo foi realizada entre 2008 e 2010, a segunda onda de coleta de dados entre 2012 e 2014 e a terceira onda iniciada em 2017. Os dados gerados terão impacto na definição de políticas públicas do Sistema Único de Saúde, ao descreverem a situação dos principais fatores de risco cardiovascular como hipertensão, diabetes e dislipidemia e ao se caracterizar prevalência, conhecimento da situação por parte do sujeito de pesquisa, tratamento e controle do fator de risco.

Do ponto de vista operacional, o ELSA-Brasil optou desde o seu início pela visita do voluntário ao centro de investigação (CI) para realização de exames clínicos, aplicação de questionários sobre hábitos de vida e antecedentes clínicos, além da coleta de material biológico para exames, seguindo modelo de coortes como *Framingham* e *Aric*.^{1,2} Para tanto, constituiu-se um laboratório central responsável pela realização de todos os exames de sangue e urina do estudo e pela padronização da metodologia de extração de DNA.³

O laboratório central escolhido, o Laboratório do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, possui Sistema de Gestão da Qualidade implantado, com certificação ISO 9001/2000 desde 11/4/2006, acreditado pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos em 18/12/2009 (2005) e participa de programa de Proficiência Interlaboratorial. Conta ainda com Programa de Controle de Qualidade Interno com, pelo menos, dois níveis de controle para cada analito, com equipamentos automatizados de alto desempenho e equipe de

profissionais qualificados que garantem a qualidade dos exames realizados.³

Em um estudo com as características do ELSA-Brasil a realização de exames em um único laboratório traz várias vantagens, como a diminuição da variabilidade interlaboratorial e a utilização dos mesmos insumos e consumíveis para a realização das dosagens bioquímicas.³

Toda a sistemática de coleta, transporte e armazenamento das amostras biológicas foi desenhada de forma a minimizar as interferências pré-analíticas e estão de acordo com as recomendações do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. CLSI document C28-A3c) e do Committee on Reference Intervals and Decision Limits of International Federation of Clinical Chemistry (C-RIDL, IFCC).^{4,5}

1.2 DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA E HIPERCOLESTEROLEMIA

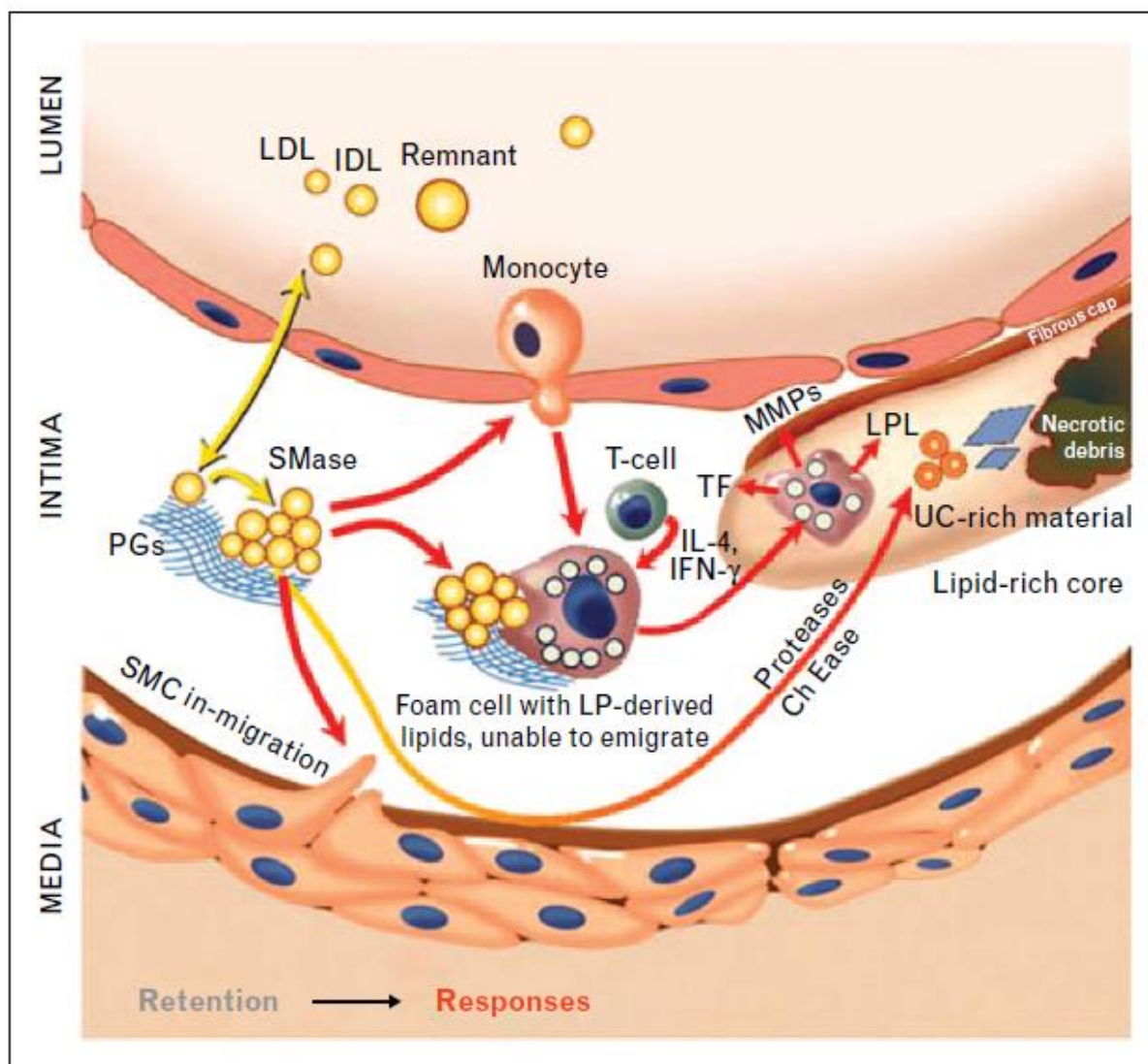
A doença cardiovascular aterosclerótica (DCA) é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo atual, incluindo o Brasil. Em 2011, a DCA foi responsável por 31% de todas as mortes no Brasil, proporção que chega a 42% considerando-se as mortes atribuídas às doenças não comunicáveis, sendo a doença cardíaca isquêmica (31%) e a doença cerebrovascular (30%) as formas mais prevalentes de DCA.⁶

A hipercolesterolemia é considerada um fator de risco causal para a DCA pelos motivos enumerados a seguir, dentre outros: (1) evidências experimentais comprovam que a lipoproteína de baixa densidade ou *low density lipoprotein* (LDL) e as apolipoproteínas (apo) B estão diretamente implicadas no processo de início e progressão da DCA; (2) estudo de pacientes com doenças monogênicas do metabolismo lipídico evidenciam uma associação dose-dependente, log-linear, entre a magnitude absoluta da exposição ao LDL e o risco de DCA; (3) estudos de randomização Mendeliana e ensaios clínicos randomizados de intervenção confirmam que a associação entre LDL e DCA é independente da presença de outros fatores de risco; (4) mais de 30 ensaios clínicos randomizados para a avaliação de terapias destinadas à redução do LDL, incluindo mais de 200.000 participantes e 30.000 eventos secundários à

DCA, demonstraram, de maneira consistente, que a redução do risco de DCA é proporcional à redução absoluta da concentração do colesterol LDL (LDL-C).^{7,8}

A Figura 1 ilustra o modelo resposta à retenção (response-to-retention) de início e progressão da aterosclerose.^{7,9} As setas são identificadas por cores para indicar os mecanismos cruciais responsáveis pela retenção das lipoproteínas apolipoproteína-B aterogênicas rica em colesterol na parede arterial, que é o principal evento iniciador da aterogênese (amarelo), seguida pelo desencadeamento de respostas locais às lipoproteínas retidas e modificadas, culminando com o crescimento e evolução da placa (vermelho). A aterogênese é iniciada pela retenção focal das lipoproteínas (LP) apoB nas moléculas da matriz extracelular subendotelial, particularmente proteoglicanos (PGs). A retenção é provavelmente facilitada pela ação de enzimas, como a lipase lipoproteica (LPL) e esfingomielinase secretória (SMase). As LP retidas sofrem modificações, como agregação e oxidação, e provocam uma série de eventos biológicos que desencadeiam uma resposta inflamatória mal adaptativa. Em particular, os monócitos penetram no subendotélio, diferenciam-se em macrófagos e ingerem a proteína retida e LP modificadas, para se tornarem células espumosas repletas de colesterol (*foam cell*). Eventualmente, células T e outras células inflamatórias entram nas lesões e, juntamente com os macrófagos, contribuem para a resposta inflamatória mal adaptativa. O processo é acelerado pela retenção amplificada das LP nas lesões estabelecidas. As células musculares lisas (SMCs) migram para a íntima e promovem a formação de um colágeno tampão fibroso, provavelmente representando uma resposta semelhante à cicatriz para afastar a lesão. No entanto, à medida que a lesão progride, os macrófagos morrem e dão origem a áreas de necrose preenchidas com restos extracelulares, cristais de colesterol, proteases e pró-coagulantes/trombóticos. Estas placas avançadas podem sofrer afinamento da capa fibrosa, ruptura ou erosão, culminando com o desencadeamento de eventos vasculares trombóticos agudos como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

Figura 1: O modelo resposta à retenção (*response-to-retention*) de início e progressão da aterosclerose.



Legenda: ChEase, colesterol-esterase; LP, lipoproteína; LPL, lipase lipoproteica; MMPs, metaloproteínas da matriz; PGs, proteoglicanos; Remnants, lipoproteínas apo-B remanescentes ricas em colesterol e triglicérides; SMase, esfingomielinase; SMC, célula muscular lisa, incluindo SMCs imaturas; TF, fator tecidual; UC, colesterol não esterificado.

Fonte: Borén e Williams, 2016 p. 475.

1.2.1 Estrutura, classificação e quantificação das lipoproteínas

Lipoproteínas são macromoléculas responsáveis pela solubilização e transporte dos lipídeos no plasma. São constituídas por uma fração lipídica (triglicérides, fosfolípidos, colesterol) e outra

proteica (apolipoproteínas). As lipoproteínas podem ser classificadas de acordo com o tamanho e a densidade das partículas, que são função do conteúdo relativo de colesterol e triglicérides, ou pelo tipo de apo.¹⁰

Considerando a fração lipídica, são descritas cinco classes principais de lipoproteínas:

- Quilomícrons - partículas muito grandes, responsáveis pelo transporte de triglicérides provenientes da dieta.
- Lipoproteína de densidade muito baixa - *Very low density lipoprotein* (VLDL), partícula composta por triglicérides de origem endógena (45 a 60%) e, em menor proporção, ésteres de colesterol (16 a 22%).
- Lipoproteína de densidade intermediária - *Intermediate density lipoprotein* (IDL), partícula composta por ésteres de colesterol e triglicérides.
- Lipoproteína de baixa densidade - *Low density lipoprotein* (LDL), partícula composta predominantemente por ésteres de colesterol (45 a 50%).
- Lipoproteína de alta densidade - *High density lipoprotein* (HDL), partícula composta por ésteres de colesterol (15 a 20%).

Em relação ao tipo de apo presente, são descritas duas classes de lipoproteínas: (1) cada partícula de VLDL, IDL, LDL, contém uma única molécula de apoB-100, enquanto cada partícula de quilomicron contém uma única molécula de apoB-48. Quilomícrons, VLDL, IDL e LDL são denominadas lipoproteínas apoB ou lipoproteínas aterogênicas. Também parte dessas lipoproteínas, a lipoproteína(a) [Lp(a)] possui estrutura e densidade semelhante ao LDL, mas com uma molécula de apo(a) covalentemente ligada à apoB-100; (2) cada partícula de HDL contém uma única molécula de apoA-I, sendo denominado lipoproteína A-I ou lipoproteína antiaterogênica. Imunoensaios comerciais imunoturbidimétricos ou imunonefelométricos específicos para a detecção das lipoproteínas apoB-100/B-48 ou apoA-I possibilitam a quantificação do número de partículas apoB ou apoA-I.^{10,11}

Como mais de 90% das partículas apoB são formadas por LDL e, sendo estas compostas predominantemente por colesterol, a dosagem plasmática do colesterol LDL (LDL-C), seja por métodos diretos ou indiretos, é utilizada como correlato da concentração das lipoproteínas aterogênicas apoB e como principal alvo terapêutico lipídico no manejo do risco cardiovascular.¹¹

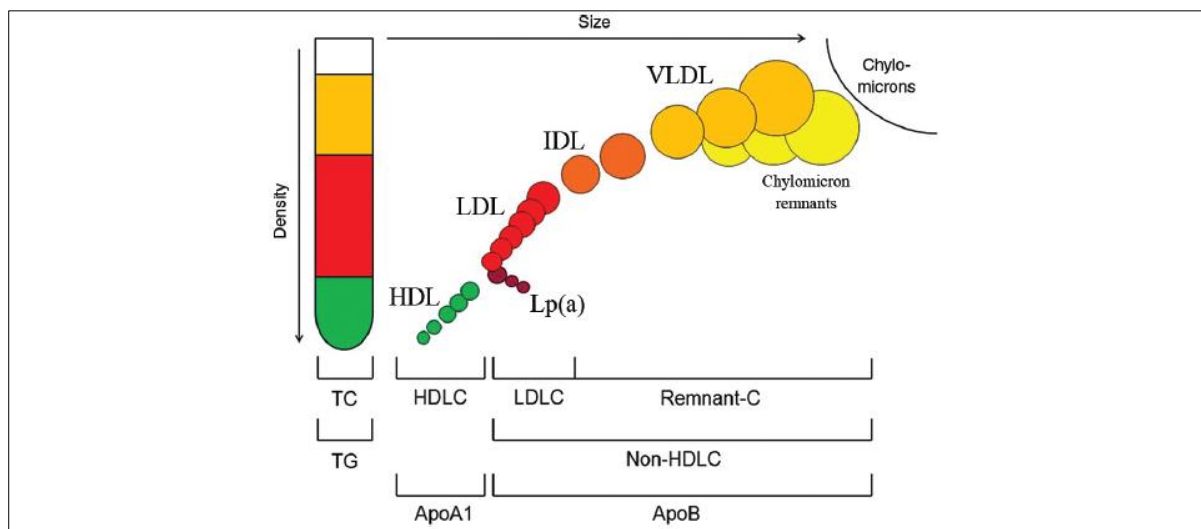
A estimativa do LDL-C pela equação de Friedewald ($\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - \text{HDL-C} - \text{triglicérides}/5$), é o método mais utilizado para quantificação desta lipoproteína na prática clínica. O resultado obtido por esse método incorpora o colesterol das partículas LDL, IDL e

Lp(a), mas não o colesterol de todas as partículas remanescentes ricas em triglicérides e colesterol. As partículas ricas em triglicérides compreendem tanto os remanescentes de quilomícrons, presentes no sangue primariamente no período pós-prandial, quanto os remanescentes de VLDL e IDL, presentes durante o jejum, e são consideradas importantes lipoproteínas aterogênicas. O remanescente de colesterol (Remanescente-C) corresponde, portanto, ao colesterol presente em outras lipoproteínas que não LDL e HDL e são estimados pela equação ($\text{Remanescente-C} = \text{colesterol total} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C}$). Assim, o Remanescente-C inclui todas lipoproteínas ricas em triglicérides (TG): VLDL, IDL e, no estado de não jejum, remanescentes de quilomícrons.¹¹

O colesterol não HDL-C (nHDL-C), calculado como a diferença entre o colesterol total e o colesterol HDL (HDL-C), representa a massa de colesterol contida em todas as lipoproteínas aterogênicas (LDL, VLDL, IDL, Lp(a) e remanescentes). Por incorporar o colesterol das partículas remanescentes ricas em triglicérides, o nHDL-C é considerado um marcador de risco cardiovascular mais inclusivo que o LDL-C.¹¹

Em síntese, as lipoproteínas aterogênicas podem ser avaliadas por meio do perfil lipídico padrão, que inclui a dosagem do colesterol total, HDL-C e triglicérides por métodos enzimáticos, e o cálculo do LDL-C, nHDL-C e Remanescente-C a partir desses parâmetros. As dosagens de apoB e apoA1 por método imunoquímico podem ser usadas como alternativas ao nHDL-C e HDL-C, respectivamente. O teor de colesterol de Lp(a), correspondente a aproximadamente 30% da massa total de Lp(a), é incluído nas medições de CT, nHDL-C e LDL-C e seu conteúdo de apoB na medição da apoB. A Figura 2 apresenta de forma esquemática a relação entre os diversos marcadores laboratoriais do perfil lipídico.

Figura 2: Lipoproteínas separadas de acordo com a densidade e tamanho e seus marcadores laboratoriais representativos medidos em uma amostra de sangue.



Fonte: Langlois et al., 2018, p. 1010.

1.2.2 Alvos terapêuticos para tratamento da dislipidemia

A estimativa do risco de DCA resulta da somatória do risco associado a cada um dos fatores de risco mais a potenciação causada por sinergismos entre alguns fatores. A Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017, recomenda a utilização do Escore de Risco Global, que estima o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou insuficiência cardíaca, fatais ou não fatais, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos. Ele deve ser utilizado na avaliação inicial, ou mesmo em pacientes em uso de estatinas, entre os indivíduos que não foram enquadrados nas condições de muito alto ou alto risco.¹²

Uma vez estratificado o risco cardiovascular do paciente, tratamento visando atingir metas terapêuticas específicas para redução absoluta ou porcentual do LDL-C e nHDL-C deve ser iniciado, ainda que tais metas sejam derivadas de subanálises de ensaios randomizados e controlados, que não testaram diretamente o benefício de se alcançarem diferentes metas de LDL-C (Tabela 1).

Tabela 1: Metas terapêuticas absolutas e redução porcentual do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e do colesterol não-HDL para pacientes com ou sem uso de estatinas.¹²

Categoria	Crítérios de Inclusão	Meta LDL – C (mg/dl)	Meta nHDL-C (mg/dL)
Muito alto risco	Doença aterosclerótica (mesmo se assintomática) Obstrução arterial $\geq 50\%$	< 50	< 80
Alto risco	ERG $\geq 20\%$ (homem) ou 10% (mulher) + LDL-C 70-189 mg/dl Aterosclerose subclínica* Aneurisma aorta abdominal DRC (TFGe < 60 ml/min) LDL-C ≥ 190 mg/dl Diabetes 1 ou 2 + fatores de risco** ou aterosclerose subclínica	< 70	< 100
Risco intermediário	ERG 5-20% (homem) ou 5-10% (mulher) + LDL-C 70-189 mg/dl DM 1 ou 2 que não preencham critérios de alto risco	< 100	< 130
Baixo risco	ERG < 5% (homem) ou < 5% (mulher) + LDL-C 70-189 mg/dl	< 130	< 160

Legenda: ERG: escore de risco global; LDL-C: colesterol LDL; DRC: doença renal crônica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; DM: diabetes mellitus.

*Aterosclerose subclínica: placas na carótida e/ou espessamento médio-intimal; escore de cálcio > 100; índice tornozelo-braquial (ITB) < 0,9 e/ou placas ateroscleróticas na angioTC coronárias.

**Fatores de risco no DM: idade ≥ 48 anos (homem) ou 54 anos (mulher); DM ≥ 10 anos; história familiar cardiopatia prematura; tabagismo; hipertensão; síndrome metabólica; retinopatia; microalbuminúria e/ou TFGe < 60 ml/min.

As diretrizes para prevenção e tratamento da dislipidemia e da DCA atribuem ao LDL-C papel central como meta terapêutica primária para redução do risco cardiovascular, enquanto o nHDL-C é considerado meta terapêutica co-primária associada ao LDL-C ou como meta secundária em pacientes com hipertrigliceridemia, obesidade, síndrome metabólica, ou

diabetes mellitus.¹²⁻¹⁹

A Tabela 2 apresenta as principais metas terapêuticas preconizadas pelas diretrizes internacionais e nacionais para avaliação e tratamento das dislipidemias.

Tabela 2: Metas e alvos terapêuticos para prevenção da doença cardiovascular das diretrizes nacionais e internacionais, de acordo com a categoria de risco.

Diretriz	Meta Primária	Meta Secundária
ATP III¹³	LDL-C: < 70 mg/dL (alto), < 100 mg/dL (alto), < 130 mg/dL (intermediário) e < 160 mg/dL (baixo)	nHDL-C: LDL-C + 30 mg/dL
NICE 2015¹⁴	nHDL-C: > 50% redução	-
NLA 2015¹⁵	LDL-C: < 70 mg/dL (muito alto), < 100 mg/dL (alto); < 130 mg/dL (intermediário e baixo, terapia medicamentosa se LDL-C \geq 130 ou não-HDL-C \geq 160 mg/dL para risco intermediário, e LDL-C \geq 160 ou não-HDL-C > 190 mg/dL para risco baixo); não-HDL-C: LDL-C + 30 mg/dL	-
Canadense 2016¹⁶	LDL-C: < 70 mg/dL ou redução de 50% para pacientes com indicação para estatinas	nHDL-C: LDL-C + 30 mg/dL
ESC 2016¹⁷	LDL-C: baseadas nos resultados do score de risco cardiovascular SCORE, < 70 mg/dL, < 100 mg/dL, < 155 mg/dL e < 190 mg/dL	nHDL-C: LDL-C + 30 mg/dL
AACE 2017¹⁸	LDL-C: < 55 mg/dL (extremo), < 70 mg/dL (muito alto), < 100 mg/dL (alto), < 100 mg/dL (intermediário) e < 130 mg/dL (baixo)	nHDL-C: LDL-C + 30 mg/dL ou 25 mg/dL (extremo)
VI Brasileira 2017¹²	LDL-C: < 50 mg/dL ou redução > 50% (muito alto), < 70 mg/dL ou redução > 50% (alto), < 100 mg/dL (intermediário) ou redução de 30-50% e < 130 mg/dL ou redução > 30% (baixo)	nHDL-C: LDL-C + 30 mg/dL
AHA/ACC 2018¹⁹	LDL-C: \geq 50% redução e < 70 mg/dL (prevenção secundária), \geq 50% redução e < 100 mg/dL (LDL-C > 190 mg/dL), \geq 50% redução (prevenção primária com alto risco ou diabetes com agravantes), 30-49% redução (prevenção primária com risco intermediário ou borderline com agravantes ou diabetes sem agravantes)	

Legenda: ATP = Adult Treatment Panel; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NLA = National Lipid Association; ESC = European Society of Cardiology; AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; AHA = American Heart Association; ACC = American College of Cardiology.

1.2.3 Colesterol não-HDL

A dosagem do LDL-C é um dos pilares da avaliação do risco cardiovascular e tratamento da dislipidemia.²⁰⁻²¹ Evidências de ensaios clínicos randomizados demonstram que para cada redução de 39,7 mg/dL na concentração de LDL-C, há queda proporcional de 25% na frequência de eventos cardiovasculares maiores (morte por doença coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e revascularização miocárdica) por ano, a partir do primeiro ano após início do uso de estatinas.^{8,22} Considerando-se um cenário em que 10.000 pacientes em uso de estatinas apresentam redução persistente da concentração do LDL-C em 79,4 mg/dL por cinco anos, eventos cardiovasculares maiores serão prevenidos em cerca de 1000 (10%) pacientes de alto risco e 500 (5%) pacientes de baixo risco (prevenção primária).²² Apesar das evidências robustas de que tratamento hipolipemiante centrado no LDL-C é uma forma eficiente de redução do risco cardiovascular, essa estratégia possui algumas limitações.

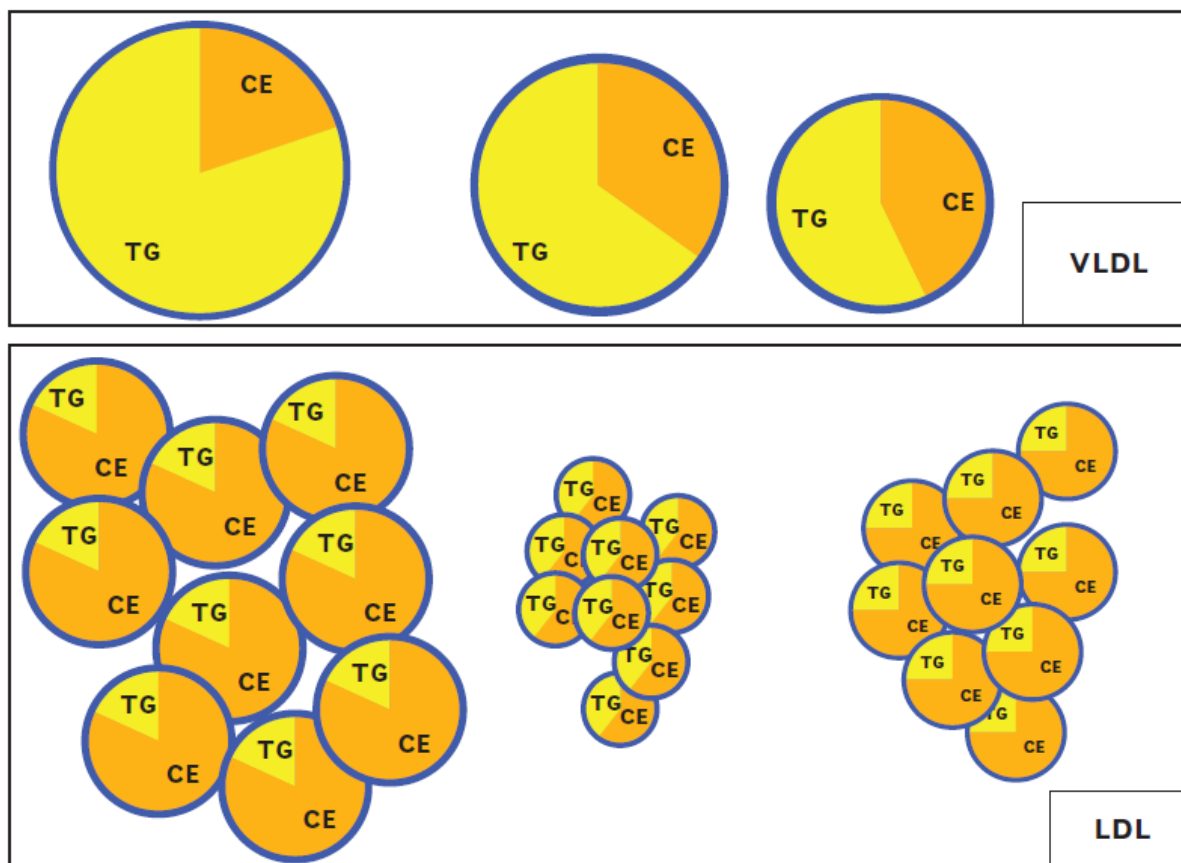
Em primeiro lugar, alguns pacientes com risco cardiovascular muito alto ou alto continuam a experimentar eventos vasculares ainda que a concentração de LDL-C esteja dentro da meta preconizada para essa categoria de risco.^{11,24} Nesse sentido, estudos recentes indicam que concentrações elevadas de remanescentes de colesterol também são um fator causal da doença cardiovascular aterosclerótica. Varbo e colaboradores demonstraram que aumento geneticamente determinado de 39 mg/dL nos níveis pós-prandiais de remanescentes de colesterol está associado com risco 2,8 vezes maior de doença cardíaca isquêmica, independente dos níveis de HDL-C, indicando que o colesterol das lipoproteínas ricas em triglicérides é um fator causal para aterosclerose coronária.²⁵ As lipoproteínas ricas em triglicérides contêm 5 a 20 vezes mais colesterol por partícula que o LDL, podem atravessar o endotélio e são fagocitadas diretamente pelos macrófagos subendoteliais via receptor *scavenger*, na ausência de oxidação.²⁶ Devido à necessidade de ser realizada em jejum, a dosagem de LDL-C pela equação de Friedewald não inclui o colesterol das partículas remanescentes, podendo subestimar o risco cardiovascular em pacientes com aumento de remanescentes, como pacientes com hipertrigliceridemia e obesidade.^{11,25}

Em segundo lugar, o advento de novos agentes hipolipemiantes como os inibidores da PCSK-9 (do inglês, *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*), possibilitou a redução adicional de 50 a 60% do LDL-C além dos níveis máximos possíveis atingidos com a terapia com estatinas.²⁷ Uma meta-análise recente constatou que a diminuição no LDL-C de 38,7 mg/dL a

partir de níveis basais tão baixos quanto 63 mg/dL e atingindo platô de até 20 mg/dL, promove redução relativa consistente de 21% no risco de eventos vasculares, sem aumento de efeitos colaterais adversos.²⁸ Na maioria dos laboratórios clínicos, o LDL-C é estimado pela equação de Friedewald, cuja imprecisão analítica e bias aumentam quanto menor for a concentração de LDL-C, e mais elevados os níveis de triglicérides.¹¹ Mais precisamente, a equação de Friedewald subestima os níveis de LDL-C quando comparada ao método direto VAP (do inglês *Vertical Auto Profile*). Pacientes com LDL-C calculado < 70 mg/dL e triglicérides entre 150 e 199 mg/dL apresentaram média de LDL-C, medido pelo método direto, 9 mg/dL (percentil 5 a 95, 1,8 a 15,4 mg/dL) mais alta, e 18 mg/dL (percentil 5 a 95, 6,6 a 36,04 mg/dL) mais alta se triglicérides entre 200 e 399 mg/dL. Entre 23 e 59% dos pacientes com LDL-C calculado < 70 mg/dL apresentou LDL-C direto \geq 70 mg/dL, na dependência dos níveis de triglicérides acima descritos.²⁹

Apesar de todas as partículas LDL serem aterogênicas, existe grande variação interindividual no conteúdo de colesterol (razão colesterol/triglicérides) das partículas LDL. Dependendo do conteúdo relativo de colesterol, em alguns pacientes a concentração de colesterol plasmático pode subestimar ou superestimar o número de partículas LDL e, por conseguinte, o risco cardiovascular.³⁰⁻³² A Figura 3 ilustra a composição heterogênea das partículas VLDL e LDL. As partículas VLDL e LDL diferem na composição lipídica: as partículas de VLDL contêm quantidades variáveis de triglicérides ou ésteres de colesterol (quadrante superior), enquanto as partículas de LDL podem conter massa normal de colesterol (quadrante inferior direito), podem ser pobres em colesterol (quadrante inferior central) ou podem ser ricas em colesterol (quadrante inferior esquerdo). A razão média do número de partículas de LDL versus VLDL no plasma é de 9:1. Apolipoproteína B (círculo azul) é igual à soma do número de partículas de VLDL e LDL no plasma.³¹

Figura 3: Composição heterogênea de partículas de VLDL e LDL.



Legenda: CE = ésteres de colesterol; TG = triglicérides.

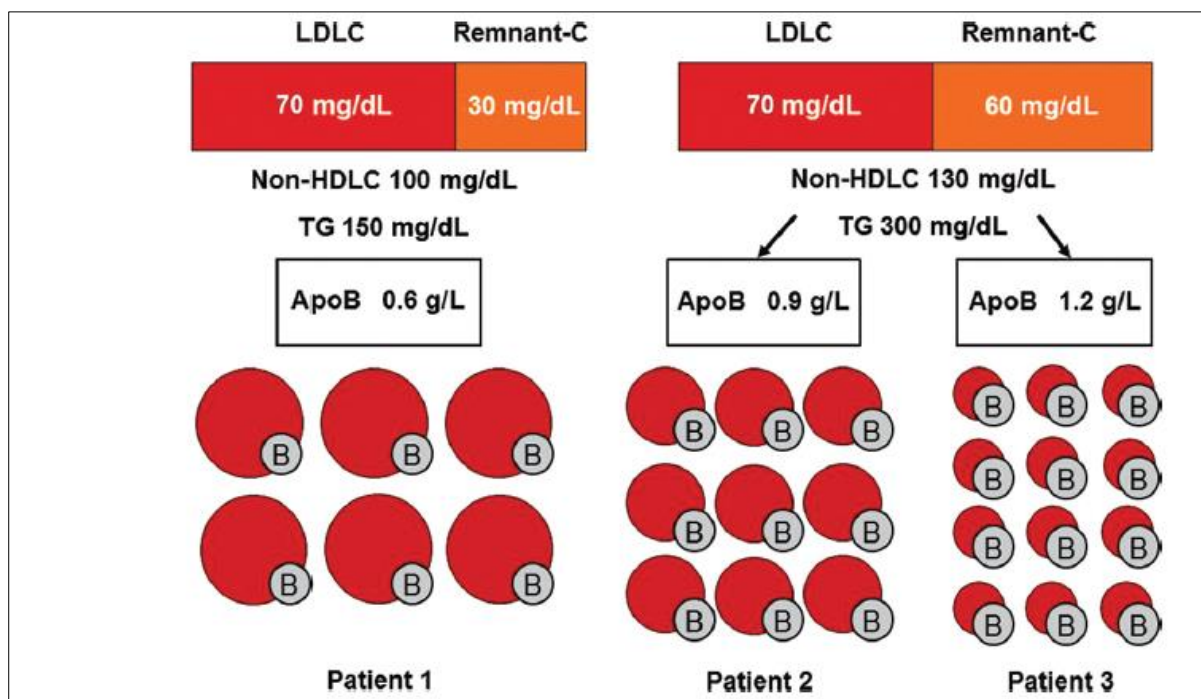
Fonte: Sniderman et al., 2014, p. 463.

Pacientes com diabetes mellitus, síndrome metabólica, obesidade ou hipertrigliceridemia, desenvolvem um padrão de alteração da concentração dos lípides, denominado dislipidemia aterogênica, caracterizada por baixos níveis de HDL-C, alta concentração de lipoproteínas ricas em triglicérides e de partículas apoB, especialmente LDL pequenas e densas depletadas de colesterol.³³

Quando a composição de colesterol das partículas de LDL é normal, as concentrações de LDL-C ou nHDL-C são concordantes, dessa forma fornecendo a mesma informação quanto ao risco cardiovascular. No entanto, quando as partículas LDL são depletadas de colesterol, a concentração de LDL-C pode estar normal ou diminuída, a despeito do número aumentado de lipoproteínas aterogênicas, como ocorre na dislipidemia aterogênica. Sobretudo nessas circunstâncias, o nHDL-C reflete melhor o potencial aterogênico que o LDL-C, dado que o mesmo representa o colesterol presente em todas as lipoproteínas aterogênicas, incluindo as partículas remanescentes, e possui maior correlação com os níveis séricos de apoB que o LDL-C.^{31,32} A Figura 4 ilustra o tamanho e número relativo de partículas de LDL e remanescentes

de colesterol (Remanescente-C) em 3 pacientes com concentração idêntica de LDL-C baixo (70 mg/dL), mas com nHDL-C e apoB discordantes em relação às metas desejáveis para pacientes de alto risco. O paciente 1 tem todos os 3 alvos na meta e números normais de partículas de LDL (predominantemente maiores). O paciente 2, com hipertrigliceridemia moderada, tem nHDL-C discordante acima da meta (100 mg/dL) devido ao aumento de Remanescente-C. O paciente 3 também tem hipertrigliceridemia moderada e aumento de Remanescente-C, associados à concentração maior de apoB do que o paciente 2, devido ao número elevado de partículas LDL pequenas e densas não detectadas pela dosagem padrão de LDL-C.¹¹

Figura 4: Tamanho e número relativo de partículas de LDL e remanescentes de colesterol (Remnant-C) em 3 pacientes com LDL-C (LDL-C) baixo idêntico, mas com nHDL-C (Non-HDL-C) e apoB discordantes em relação aos alvos de tratamento desejáveis de alto risco.



Legenda: TG = triglicérides.

Fonte: Langlois et al., 2018, p. 1022.

Diversos estudos observacionais demonstraram associação positiva entre os níveis de nHDL-C e a incidência de eventos cardiovasculares. No que diz respeito à predição do risco cardiovascular, o nHDL-C apresenta desempenho clínico semelhante ou superior ao LDL-C. Na metanálise realizada pelo *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC), que incluiu dados de mais de 300.000 participantes, a Hazard Ratio (HR) para aumento correspondente a um desvio-padrão do LDL-C foi similar à do nHDL-C: 1,38 (IC95% 1,09 a 1,73) e 1,42 (IC95% 1,06 a 1,91), respectivamente.³⁴ Outra metanálise de 12 estudos incluindo 233.455

participantes e 22.950 eventos cardiovasculares isquêmicos não fatais, constatou risco relativo padronizado (*Relative Risk Ratios standardized*, RRRs) de 1,34 (IC95% 1,24 a 1,44) para nHDL-C e de 1,25 (IC95% 1,18 a 1,33) para LDL-C. Uma estratégia terapêutica tendo como alvo nHDL-C poderia levar à redução adicional da incidência de 300.000 eventos cardiovasculares no período de 10 anos, comparada à estratégia baseada no LDL-C.³⁵

Estudos de intervenção terapêutica também confirmaram uma relação direta entre a magnitude da redução do nHDL-C e a queda no risco de doença cardíaca coronariana. Uma metanálise incluindo 49 estudos com estatinas e outros agentes hipolipemiantes demonstrou que cada redução de 39 mg/dL na concentração do nHDL-C resulta em diminuição de 20% no risco de doença cardiovascular, semelhante ao alcançado pelo LDL-C (23%).³⁶ Metanálise de oito ensaios randomizados com um total de 38.153 pacientes tratados com estatinas constatou que os níveis de nHDL-C foram mais fortemente associados a eventos cardiovasculares maiores, comparados a apoB e LDL-C, com HR para cada aumento correspondente a um desvio-padrão de 1,16 (IC95% 1,12 a 1,19) 1,14 (IC95% 1,11 a 1,18) e 1,13 (IC95% 1,106 a 1,17), respectivamente, com pacientes no alvo terapêutico do LDL-C de 100 mg/dL e acima do alvo do nHDL-C de 130 mg/dL, permanecendo sob risco residual elevado.³⁷

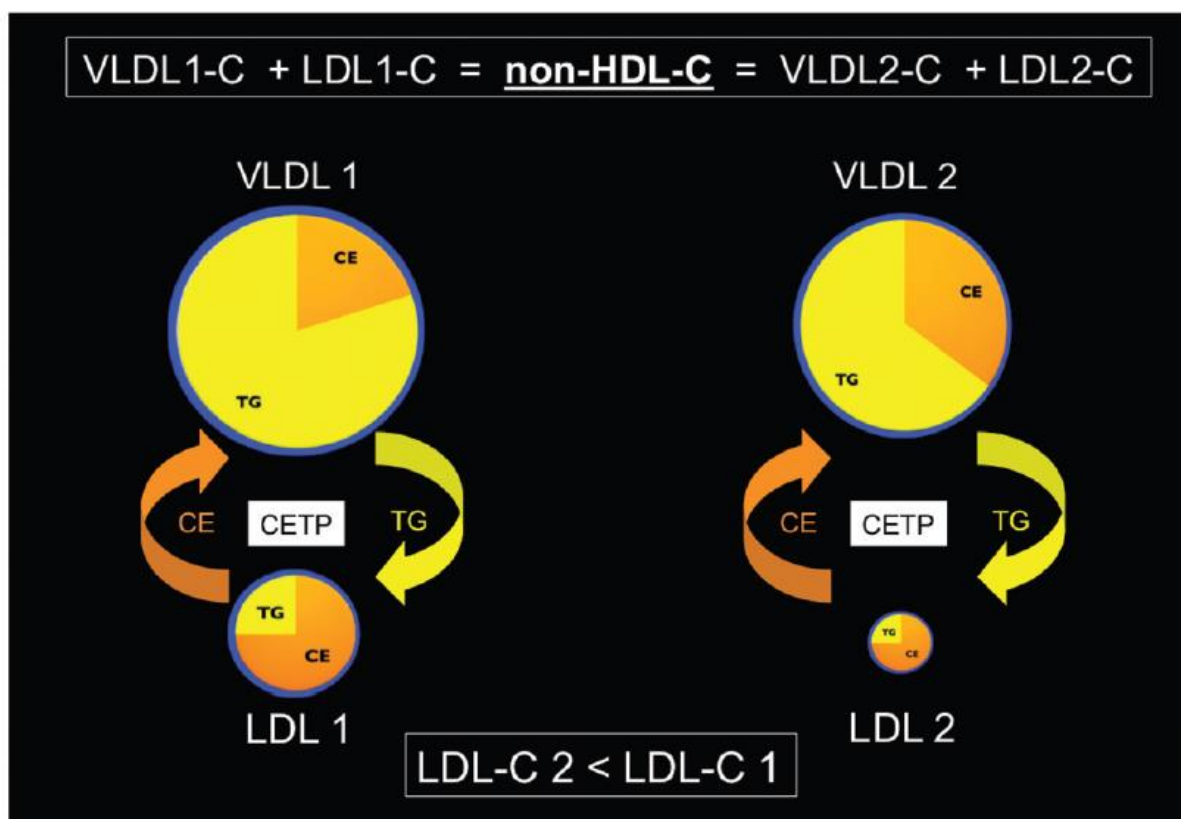
Do ponto de vista analítico, o nHDL-C pode ser calculado na ausência de jejum e em amostras com TG > 400 mg/dL. Comparado ao LDL-C calculado pela equação de Friedewald e a oito métodos comerciais diretos, o nHDL-C possui melhor concordância com a ultracentrifugação para classificação do risco cardiovascular segundo as categorias do NCEP (do inglês *National Cholesterol Education Program*), em pacientes com concentração normal e, especialmente, elevada de TG (200 a 399 mg/dL).³⁸ As propriedades biológicas e analíticas descritas acima tornam o nHDL-C uma alternativa ao LDL-C para a estimativa do risco cardiovascular e monitorização terapêutica nas situações nas quais o LDL-C não pode ser utilizado ou é impreciso, como na hipertrigliceridemia, sem implicar em nenhum custo adicional, já que pode ser obtido por meio do perfil lipídico convencional.^{11,38}

1.2.4 Discordância entre nHDL-C e LDL-C: definição, prevalência e implicações clínicas

A maioria dos estudos populacionais e de intervenção terapêutica indica que nHDL-C, LDL-C e apoB são medidas de risco cardiovascular altamente correlacionadas e equivalentes, fenômeno que pode ser explicado pelo fato de que mais de 90% das lipoproteínas apoB são compostas por partículas LDL, de tal forma que alterações no número de partículas apoB são acompanhadas por alterações paralelas na massa de colesterol e, portanto, de nHDL-C e LDL-C.^{11,31,32}

Embora correlacionadas, nHDL-C, LDL-C e apoB não são medidas de risco idênticas, visto que a massa de colesterol das partículas apoB pode variar significativamente do ponto de vista individual.³⁹ Assim, a dosagem de colesterol pode superestimar ou subestimar o número de partículas apoB, quando as partículas LDL são ricas ou pobres em colesterol, respectivamente. Na vigência de discordância entre o número de partículas apoB e a concentração de colesterol, o risco cardiovascular é determinado pelo primeiro parâmetro.³⁹ Além de incorporar o colesterol das partículas remanescentes, o nHDL-C apresenta maior correlação com o número de partículas apoB que o LDL-C, particularmente no caso de aumento do número de LDL pequenas e depletadas de colesterol.¹¹ A Figura 5 demonstra porque o nHDL-C é um marcador mais preciso do número de partículas de LDL do que o LDL-C. Esta figura demonstra como pequenas partículas de LDL depletadas de colesterol são criadas quando ésteres de colesterol (EC) e triglicérides (TG) são trocados entre partículas de VLDL e LDL pela proteína de transferência de éster de colesterol (CETP, do inglês, *Cholesterol Ester Transfer Protein*). À esquerda estão as partículas VLDL1 e LDL1 antes da transferência, e à direita as partículas VLDL2 e LDL2 após a transferência. A quantidade de EC em VLDL2 é maior do que a quantidade de EC em VLDL1 devido à transferência de EC de LDL1 para VLDL1. Da mesma forma, o montante de EC em LDL2 é menor que a quantidade de EC em LDL1 devido à transferência de EC de LDL1 para VLDL1 gerando VLDL2. LDL2 é agora depletado de colesterol e não equivale ao número de partículas de LDL. No entanto, nHDL-C2 (=VLDL2-C+LDL2-C) é igual a nHDL-C1 (=VLDL1-C+LDL1-C). Assim, a relação entre o nHDL-C e o número de partículas de LDL (um) é a mesma. E é assim que o nHDL-C compensa o erro no LDL-C na estimativa do número de partículas pequenas depletadas de colesterol.³⁹

Figura 5: Relação entre colesterol não-HDL (non-HDL-C) e número de partículas LDL.



Legenda: CE = ésteres de colesterol; CETP = proteína de transferência de éster de colesterol; TG = triglicérides.
 Fonte: Nijs et al., 2013, p. 167.

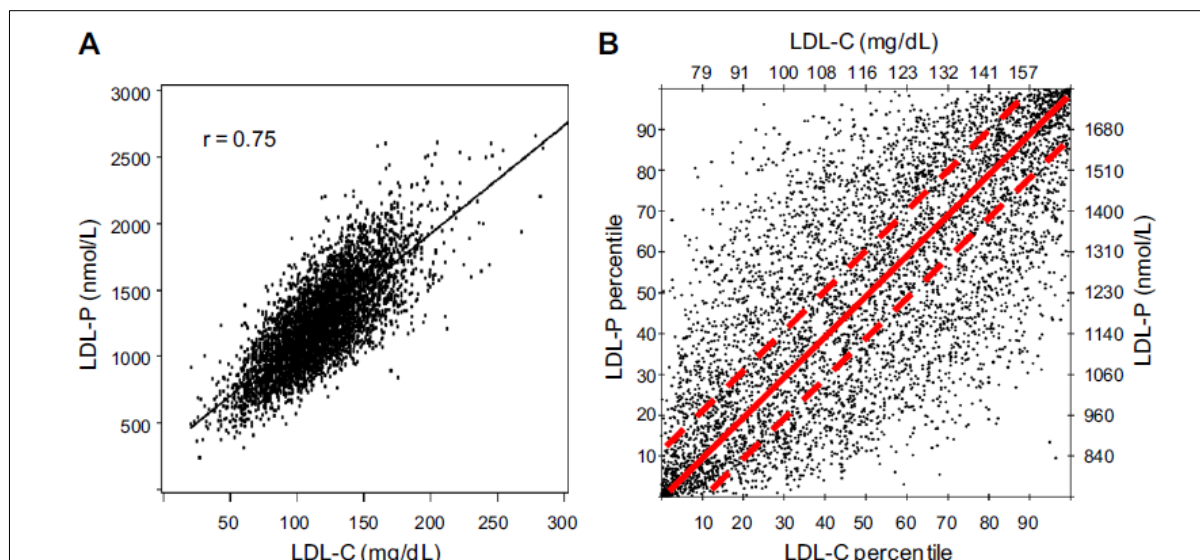
A análise da discordância consiste em um método analítico baseado na comparação entre fatores de risco quando eles divergem quanto à predição de determinado evento, comparado à quando são concordantes. Não existe uma definição consensual de discordância entre lipoproteínas aterogênicas porque na escala de variação da massa de colesterol por partícula LDL não há um valor que categoricamente defina partícula rica ou depletada em colesterol, assim como não há um valor específico que estipule nHDL-C e LDL-C baixo ou elevado.

- Otvos e colaboradores, no estudo MESA (do inglês *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), dosaram LDL-C (Friedewald) e número de partículas LDL (LDL-P) em 6.814 indivíduos de ambos os sexos. A distribuição das concentrações de cada lipoproteína foi representada como percentis populacionais e a discordância foi definida como a diferença na concentração das lipoproteínas igual ou superior a 12 unidades percentis, de forma que 50% dos participantes foram classificados como concordantes e 50% como discordantes, sendo 25% com LDL-C > LDL-P e 25% com LDL-P > LDL-C (Figura 6).³⁰
- Sniderman e colaboradores, no estudo INTERHEART, avaliaram as concentrações de

nHDL-C e apoB em 9.345 pacientes com infarto agudo do miocárdio e 12.120 controles de 52 países. A distribuição das concentrações de cada lipoproteína foi representada como percentis populacionais. Participantes com nHDL-C e apoB variando até 5 unidades percentis foram considerados concordantes (50%), ao passo que participantes com nHDL-C > 5 percentis e apoB < 5 unidades percentis ou vice-versa (25% cada), foram considerados discordantes.⁴⁰

- Mora e colaboradores estipularam as medianas de LDL-C, nHDL-C, número de partículas LDL e apoB em 27.533 mulheres saudáveis, no estudo *Women's Health Initiative* (WHI). Valores de cada marcador acima da mediana foram considerados aumentados e abaixo da mediana diminuídos, resultando em dois grupos concordantes, nHDL-C baixo e LDL-C baixo ou nHDL-C alto e LDL-C alto, e dois grupos discordantes, nHDL-C baixo e LDL-C alto ou nHDL-C alto e LDL-C baixo, os últimos correspondendo a 11,2% dos participantes.⁴¹
- deGoma e colaboradores avaliaram 6.814 participantes do estudo MESA, e definiram valores para nHDL-C e partículas LDL (LDL-P) correspondentes aos percentis dos alvos terapêuticos do LDL-C propostos pelo NCEP (70, 100, 130 e 160 mg/dL), derivados da coorte de Framingham. Foram criadas 5 categorias terapêuticas para nHDL-C e LDL-P baseadas nos percentis 2, 20, 50 e 80, sendo considerado discordante o resultado de LDL-P consistente com determinada categoria terapêutica, por exemplo entre os percentis 2 a 20, e nHDL-C abaixo ou acima dessa categoria, por exemplo abaixo do percentil 2 ou acima do percentil 20. A prevalência de discordância entre nHDL-C e LDL-P foi de 40%.⁴²

Figura 6: Relações entre LDL-C e LDL-P entre 5598 participantes do estudo MESA.



Legenda: (A) Correlação entre as concentrações de LDL-C e LDL-P. (B) Relação dos níveis de LDL-C e LDL-P em unidades percentuais. As linhas tracejadas delimitam os valores concordantes de LDL-C e LDL-P, definidos como aqueles variando até ± 12 unidades percentis.

Fonte: Otvos et al., 2011, p. 107.

Os estudos citados acima empregaram definições distintas de discordância, como percentis, medianas e classificação de categoria terapêutica, mas chegaram às mesmas conclusões: (1) apesar de serem altamente correlacionados, as concentrações de LDL-C, nHDL-C, LDL-P e apoB são discordantes em proporção significativa dos participantes; (2) na vigência de discordância, o risco cardiovascular é determinado pelo número de partículas (LDL-P ou apoB) e não pela massa de colesterol (LDL-C e nHDL-C). No entanto, nenhum comparou diretamente a frequência e significado clínico da discordância entre LDL-C e nHDL-C.

A análise da discordância realizada por Mora e colaboradores representa a investigação mais abrangente comparando LDL-C com lipoproteínas aterogênicas alternativas como LDL-P, nHDL-C e apoB, em 28.345 mulheres saudáveis do *Women's Health Study* acompanhadas durante 17 anos quanto à incidência de eventos coronarianos, incluindo morte por doença coronariana, infarto do miocárdio, angioplastia coronariana percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica. Na análise da discordância entre LDL-C, nHDL-C e apoB, mulheres com níveis de LDL-C abaixo da mediana e níveis de nHDL-C e apoB acima da mediana apresentaram risco coronariano aumentado, com HR de 2,92 (IC 95% 2,33-3,67) para nHDL-C e HR de 2,48 (IC 95,0% 2,01-3,07) para apoB. Por sua vez, mulheres com níveis de LDL-C acima da mediana e níveis de nHDL-C e apoB abaixo da mediana apresentaram risco coronariano diminuído, com HR de 0,40 (IC 95% 0,29-0,57) para nHDL-C e HR de 0,34 (IC 95,0% 0,26-0,46) para apoB. Em mulheres com nHDL-C discordantemente alto, o LDL-C

subestimou o risco coronariano em três vezes, quando comparado com mulheres com ambos os marcadores concordantes. Participantes com LDL-C baixo e nHDL-C alto possuíam fenótipo caracterizado por maior frequência de hipertrigliceridemia, HDL-C baixo, proteína C reativa elevada e índice de massa corporal aumentado.⁴¹

1.2.5 Meta terapêutica para nHDL-C

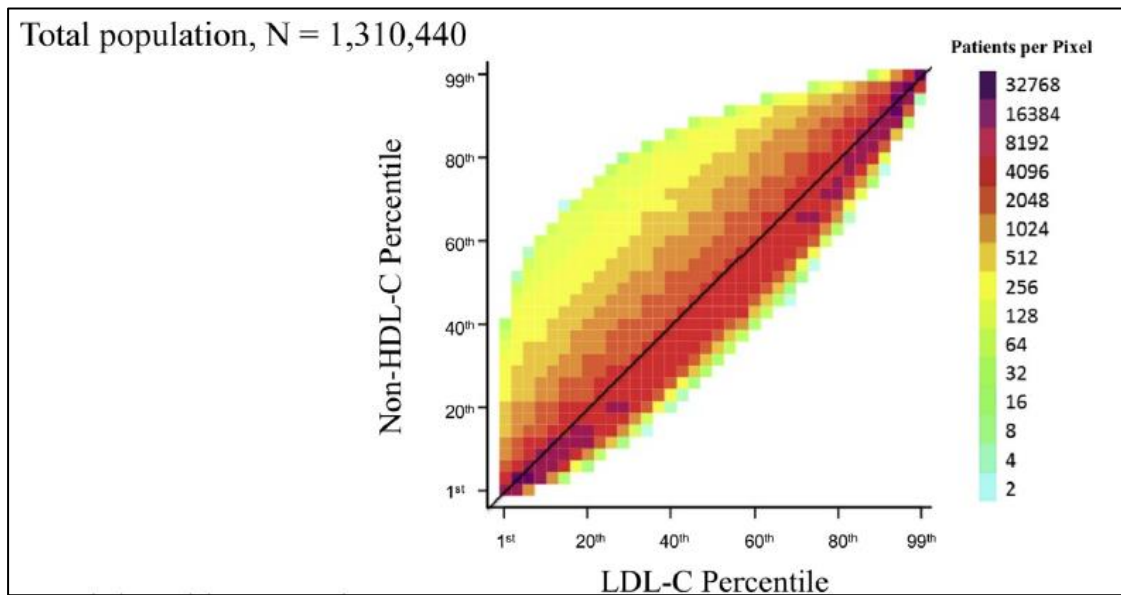
A meta terapêutica proposta para o nHDL-C é a meta de LDL-C específica para a categoria de risco cardiovascular do paciente acrescida de 30 mg/dL, arbitrariamente definido como o valor de colesterol VLDL calculado como triglicérides/5 conforme equação de Friedewald, considerando-se 150 mg/dL como o valor de referência para triglicérides.⁴³

No entanto, o valor de 30 mg/dL como meta para o nHDL-C tem sido questionado pelos seguintes motivos:

- A média geométrica da concentração de triglicérides na população americana adulta é 103,5 mg/dL, indicando que uma proporção significativa de indivíduos apresenta níveis de triglicérides inferiores a 150 mg/dL.⁴⁴
- Existe uma alta variabilidade interindividual na composição das partículas VLDL e, conseqüentemente, na razão triglicérides/VLDL-C. Os percentis 5 e 95 da razão podem variar entre 3,6 a 7,2 e 3,7 a 8,0, quando o perfil lipídico é determinado em jejum ou sem jejum respectivamente, na dependência da concentração de triglicérides e nHDL-C.⁴⁵
- Embora LDL-C, nHDL-C e apoB sejam biomarcadores altamente correlacionados do ponto de vista populacional e possuam razão de risco similares, do ponto de vista individual eles podem diferir com relação à predição do risco cardiovascular como consequência da variabilidade interindividual da massa de colesterol das partículas apoB. O HR representa o aumento no risco de um evento clínico devido ao aumento de um desvio-padrão na concentração de LDL-C, nHDL-C ou apoB na população.⁴⁶ Segundo análise do *The Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC) envolvendo 302.430 participantes de 68 estudos prospectivos, os HR dos três marcadores aterogênicos para doença cardíaca coronariana (infarto do miocárdio ou cardiopatia isquêmica fatal) são semelhantes: 1,38 (LDL direto), 1,42 (nHDL-C) e 1,49 apoB.³⁴ No

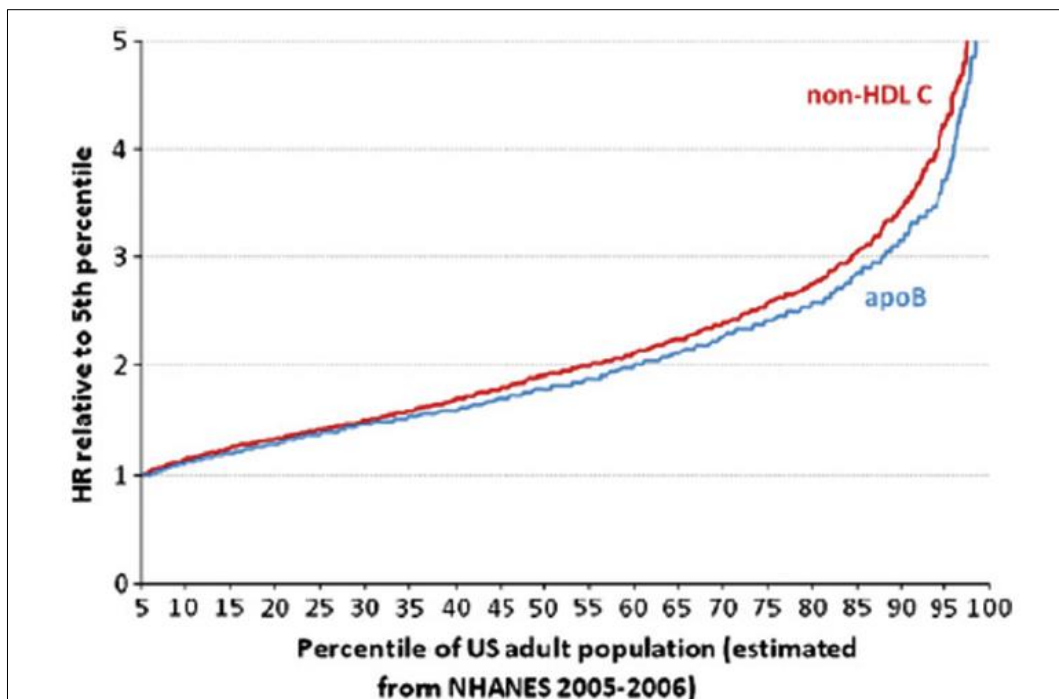
entanto, a questão crítica é se os três marcadores predizem o risco de forma semelhante em todos os indivíduos. Esse seria o caso apenas da massa de colesterol por partículas apoB fosse fixa, o que não corresponde à realidade. A análise da Figura 7, que representa a distribuição das concentrações de LDL-C como percentis versus as concentrações de nHDL-C em 1.310.440 participantes adultos do estudo VLDL-2 (*Very Large Database of Lipids*), demonstra a existência de considerável dispersão em torno da linha de identidade, indicando que os níveis das duas lipoproteínas são discordantes em uma proporção significativa de participantes.⁴⁷ Em pacientes com partículas LDL pequenas e depletadas de colesterol, o percentil populacional de LDL-C (percentil 30 por exemplo) é inferior ao percentil da concentração de apoB e de nHDL-C (percentil 50 por exemplo). Mesmo que o HR de LDL-C, nHDL-C e apoB sejam idênticos, o risco predito pelo primeiro para esse paciente é inferior ao risco predito pelos últimos, visto que a concentração de nHDL-C e apoB permanecem mais elevadas em comparação ao restante da população, e o risco predito por determinado marcador depende não apenas do HR, mas também da concentração desse marcador no indivíduo (Figura 8).⁴⁶ Considerando-se que o principal objetivo da terapia hipolipemiante é a redução do colesterol para níveis associados a risco cardiovascular populacional mais baixo, uma das formas de reduzir o risco cardiovascular residual é estabelecer metas para o nHDL-C equivalentes às concentrações situadas nos percentis populacionais equivalentes às metas terapêuticas de LDL-C.^{47,48}

Figura 7: Discordância individual entre os percentis de LDL-C e nHDL-C no estudo VLDL-2.



Fonte: Elshazly et al., 2013, p. 1962

Figura 8: Hazard Ratio (HR) reais para nHDL-C e apoB em diferentes concentrações em toda a população americana, provenientes do Emerging Risk Factors Collaboration Study (ERFC).



Legenda: nonHDL-C = Colesterol não-HDL; apoB = apolipoproteína B.

Fonte: Sinderman et al., 2016, p. 1251.

Nesse sentido merecem ser mencionados os resultados do estudo VLDL-2, no qual Elshazly e colaboradores determinaram valores de nHDL-C correspondentes aos mesmos percentis populacionais das metas de LDL-C preconizadas pelo NCEP (70, 100, 130, 160, and 190 mg/dL), e a frequência de discordância entre LDL-C e nHDL-C na classificação da categoria terapêutica, definida com base nos percentis correspondentes às metas de LDL-C. As metas de LDL-C foram situadas nos percentis 15°, 44°, 72°, 90° e 97°, os quais corresponderam aos valores nHDL-C 93, 125, 157, 190 e 223 mg/dL. Os autores observaram frequência elevada de discordância entre LDL-C e nHDL-C, principalmente na vigência de níveis baixos de LDL-C e elevados de triglicérides: dos pacientes com LDL-C < 70 mg/dL, 15% apresentaram nHDL-C \geq 100 mg/dL (meta das diretrizes) e 25% \geq 93 mg/dL (meta derivada do percentil); 22% e 50% dos pacientes com LDL-C < 70 mg/dL e triglicérides entre 150 a 199 mg/dL, apresentaram nHDL-C \geq 100 mg/dL e \geq 93 mg/dL, respectivamente.⁴⁷ A análise *post hoc* do estudo LUNAR (do inglês *Limiting UNdertreatment of lipids in ACS With Rosuvastatin*), que avaliou pacientes com síndrome coronariana aguda em uso de estatinas, demonstrou que, durante o tratamento, o valor de LDL-C e nHDL-C correspondente à concentração de apoB de 80 mg/dL, foi 74 mg/dL e 92 mg/dL, respectivamente. Apesar de metodologicamente distintos, ambos os estudos sugerem que a meta para o nHDL-C de pacientes com risco cardiovascular muito alto deve ser reduzida em 7 a 8 mg/dL em relação à preconizada pelas diretrizes.⁴⁹

2. JUSTIFICATIVA

O nHDL-C é um fator de risco para doença cardiovascular aterosclerótica e alvo terapêutico para prevenção primária e secundária. Estudos realizados em outras populações demonstraram que uma frequência elevada dos indivíduos apresenta nHDL-C e LDL-C discordantes e que, nessa situação, o risco cardiovascular é determinado pelo primeiro marcador. Alguns autores recomendam que a meta terapêutica do nHDL-C deve ser definida como concentrações equivalentes aos mesmos percentis populacionais das metas de LDL-C.⁴⁷⁻⁴⁸ O único estudo realizado com essa finalidade demonstrou que as metas de nHDL-C baseadas em percentis são mais baixas que as propostas pelas diretrizes, implicando em uma frequência mais elevada de indivíduos com LDL-C na meta e nHDL-C acima da meta terapêutica, principalmente quando a concentração de TG é elevada e a de LDL-C baixa, equivalente às metas dos pacientes com risco cardiovascular alto ou muito alto.⁴⁷ Portanto, a avaliação da reprodutibilidade desses achados em outras populações é importante, tendo em vista as repercussões terapêuticas e potencial redução do risco residual que metas mais adequadas de nHDL-C poderiam proporcionar para pacientes com risco cardiovascular alto.

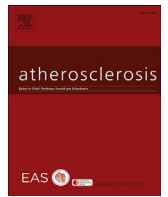
O estudo ELSA-Brasil constitui base de dados ideal para (1) a construção de intervalos de referência específicos para a população brasileira e (2) para a determinação da distribuição das concentrações de LDL-C e nHDL-C e, por conseguinte, de metas terapêuticas específicas para o último parâmetro nessa população, pelos seguintes motivos:

- Participantes bem categorizados com relação às características sócio-demográficas, de estilo de vida, história patológica, uso de medicamentos e suplementos, de tal forma que é possível aplicar os critérios de inclusão e exclusão recomendados pelo C-RIDL;
- Condições pré-analíticas, incluindo condições para o preparo do participante, coleta e armazenamento da amostra biológica, atendem às recomendações do CLSI e IFCC;
- Representantes de seis grandes centros das três regiões mais populosas do País (Sul, Sudeste e Nordeste);
- Exames realizados em um único laboratório clínico central de referência, desta forma eliminando o impacto analítico secundário à variabilidade de resultados entre kits de fabricantes diferentes sobre o intervalo de referência final.

O presente estudo tem como objetivos:

1. Determinar, nos participantes do estudo ELSA-Brasil, os percentis equivalentes às metas terapêuticas de LDL-C e os valores de nHDL-C correspondentes a esses percentis;
2. Avaliar a discordância entre os dois marcadores levando-se em consideração categorias de metas terapêuticas baseadas no LDL-C e no nHDL-C, incluindo tanto as metas de nHDL-C derivadas das diretrizes terapêuticas quanto as derivadas dos percentis populacionais do ELSA-Brasil, e estratificando a análise segundo as concentrações de triglicérides.

3. ARTIGO



Non-HDL-C goals based on the distribution of population percentiles in ELSA-Brasil: Is it time to change?



Fabiano A. Brito^{a, b}, William Pedrosa^b, Chams B. Maluf^a, Rodrigo C.P. dos Reis^d, Ligia M.G. Fedeli^e, Cristina Castilhos^f, Sandhi M. Barreto^c, Pedro G. Vidigal^{a, *}

^a Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Hermes Pardini Laboratory, Vespasiano, MG, Brazil

^c Department of Social & Preventive Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Department of Statistics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^e Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^f Clinical Hospital, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 February 2018

Received in revised form

20 March 2018

Accepted 6 April 2018

Available online 12 April 2018

Keywords:

Cardiovascular disease

LDL cholesterol

Non-HDL cholesterol

Population percentiles

Treatment goals

ABSTRACT

Background and aims: Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) goals are defined as 30 mg/dL (0.78 mmol/L) higher than the respective low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals. This definition, however, do not consider the population distribution of non-HDL-C, which could represent a more appropriate individual goal when both markers are discordant. The aim of this study is to establish non-HDL-C goals at the same population percentiles of LDL-C.

Methods: Non-HDL-C values were assigned at the same percentiles correspondent to the LDL-C treatment goals for 14,837 participants from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) with triglycerides levels ≤ 400 mg/dL (4.52 mmol/L). We also assessed the frequency of reclassification, defined as the number of subjects with LDL-C levels in the recommended therapeutic category, but with non-HDL-C levels above or below the category.

Results: The non-HDL-C values, based on correspondent LDL-C population percentiles, were 92 (2.38), 122 (3.16), 156 (4.04), 191 (4.95), and 223 mg/dL (5.78 mmol/L). Among participants with LDL-C < 70 mg/dL (1.81 mmol/L), 22.8% were reclassified in a higher category according to the guidelines-based non-HDL-C cut-off and 30.1% according to the population percentile-based cut-off; 25.6% and 64.1%, respectively, if triglycerides concurrently 150–199 mg/dL (1.69–2.25 mmol/L).

Conclusions: Our results demonstrated that non-HDL-C percentiles-based goals were up to 8 mg/dL (0.21 mmol/L) lower than the guidelines recommended goal and had a profound impact on the reclassification of participants, notably when LDL-C was < 100 mg/dL (2.56 mmol/L), the treatment goal for high risk patients. Therefore, non-HDL-C goals should be changed for reduction of residual risk.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) is a measure of cardiovascular disease risk (CVD) equivalent to or even more robust than low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) [1–4]. Current guidelines recommend non-HDL-C as a co-primary therapeutic target associated with LDL-C or as a secondary target

when triglycerides (TG) are > 200 mg/dL (2.26 mmol/L) [5–10].

Recent studies have demonstrated that patient-level discordances between LDL-C and non-HDL-C are common [11–13]. Patients at goal levels of LDL-C, but with high non-HDL-C levels, still have increased CVD risk [13,14]. Non-HDL-C tends to be discordantly higher in patients with excess triglyceride-rich lipoproteins (TRL), as occurs in atherogenic dyslipidemia (AD) [11–13].

AD is a condition characterized by increased levels of triglycerides (TG), decreased levels of HDL-C, and normal or moderately increased levels of LDL-C [15–19]. Non-HDL-C, calculated as the difference between total cholesterol and HDL-C, represents the cholesterol mass contained in all atherogenic lipoproteins (LDL and

* Corresponding author. Department of Clinical Pathology, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Sala 403, Belo Horizonte, MG, CEP 30130-100, Brazil.

E-mail address: pedrovidigal@ufmg.br (P.G. Vidigal).

TRL). Since non-HDL-C also captures TRL, it represents an important target of therapy, as epidemiological and experimental evidence indicates that TRL is atherogenic and an important marker of residual risk [15–18].

One strategy to reduce the residual CVD risk is to use percentile-based non-HDL-C goals [11,20]. The guidelines proposed therapeutic goal for non-HDL-C is the same as for LDL-C, plus 30 mg/dL (0.78 mmol/L) [6–10]. However, the non-HDL-C values with percentile equivalence to LDL-C goals for high risk patients may be 7–9 mg/dL (0.18–0.23 mmol/L) lower than the guidelines proposed goal [11,20]. Lowering the non-HDL-C goals for these patients could potentially reduce residual risk.

The present study aimed to determine non-HDL-C values corresponding to the same population percentiles of LDL-C treatment goals in the participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) and to calculate the prevalence of discordance between non-HDL-C and LDL-C, using the guideline and percentile-based non-HDL-C goals, at different LDL-C and triglyceride levels.

2. Materials and methods

2.1. Study subjects

ELSA-Brasil is a multicenter cohort study involving 15,105 civil servants aged 35–74 years, from six cities in Brazil [Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo and Vitória] [21,22]. The ELSA-Brasil protocol was approved by the National Commission for Research Ethics (CONEP), with the letter of approval No. 976/2006, and by the Research Ethics Committees from the participating centers. All participants signed a consent form.

The present study excluded participants with no known results for total cholesterol, HDL-C or triglycerides ($n = 9$) and triglycerides levels > 400 mg/dL (4.52 mmol/L, $n = 259$). A total of 14,837 participants were included in our analyses.

2.2. Data collection

Information on age, gender, smoking, diagnosis of diabetes mellitus, systemic arterial hypertension and use of oral hypolipidemic agents was obtained by interviewing the participants, according to a specific protocol developed for the ELSA-Brasil study. The body mass index (BMI) was calculated as the ratio between the weight (kg) and the square of the height (meters).

2.3. Blood sampling and transport

Blood samples were collected after a 12-h fast in a tube with an activator gel. The serum was separated within 30 min and stored in cryotubes at -80 °C. Subsequently, the cryotubes were transported to the Laboratory of the University Hospital of the University of São Paulo, where they remained stored at -80 °C until the biochemical analyzes were performed.

2.4. Lipid profile analysis

Total cholesterol was measured by the enzymatic colorimetric cholesterol oxidase method (ADVIA Chemistry Cholesterol₂, Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA). HDL-C was measured by the non-precipitated homogeneous colorimetric method (ADVIA Chemistry Direct-HDL Cholesterol, Siemens) and the triglycerides levels were assessed by the colorimetric enzymatic method of glycerol phosphate peroxidase, according to Trinder (ADVIA Chemistry Triglycerides, Siemens). LDL-C was calculated by the Friedewald equation ($\text{LDL-C} = \text{total cholesterol} - \text{HDL-C} - \text{triglycerides}/5$), when triglycerides were

≤ 400 mg/dL (4.52 mmol/L) [23]. Non-HDL-C was calculated as the difference between total cholesterol and HDL-C. All tests were performed using the ADVIA 1200 equipment (Siemens).

2.5. Statistical analysis

Variable distribution was presented as frequencies, mean and standard deviation, or median and interquartile range. Mann–Whitney U test was used for comparison of medians and Chi-squared test was used for comparison of categorical variables. We consider $p < 0.05$ statistically significant. Initially, we established population percentiles for the LDL-C values 70, 100, 130, 160, 190 mg/dL (1.81, 2.59, 3.36, 4.14, 4.92 mmol/L), corresponding to the therapeutic goals proposed by 2004 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update (NCEP-ATPIII), as well as the non-HDL-C values equivalent to these LDL-C percentiles [10]. This was done for each city individually and for all participants of ELSA-Brasil.

As non-HDL-C is a secondary therapeutic target, we next evaluated the participant-level discordance between LDL-C and non-HDL-C, stratified by LDL-C and TG concentration. For this purpose, we used the LDL-C goals defined by NCEP-ATPIII to create five therapeutic categories, < 70 , 70–99, 100–129, 130–159, ≥ 160 mg/dL (< 1.81 , 1.81–2.56, 2.59–3.34, 3.37–4.12, ≥ 4.14 mmol/L). Identical non-HDL-C therapeutic categories were also created with the goals suggested by the guidelines (LDL-C + 30 mg/dL), as well as the values derived from the population percentile equivalent to the LDL-C goals. Discordance was defined as the non-HDL-C based reclassification of therapeutic category, that is, the percentage of participants with LDL-C concentration within a specific therapeutic category, but with non-HDL-C concentration lower (non-HDL-C $<$ LDL-C) than or higher (non-HDL-C $>$ LDL-C) than the proposed goal for this category. For example, based on the non-HDL-C guideline derived goals, participants with LDL-C levels between 70 and 99 mg/dL (1.81–2.56 mmol/L) and non-HDL-C levels < 100 mg/dL (2.59 mmol/L), were reclassified in a lower category. Conversely, participants with identical LDL-C levels but with non-HDL-C levels > 129 mg/dL (3.34 mmol/L), were reclassified in a higher category.

Statistical analysis was performed using the MedCalc statistical package for Windows, version 16.8.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

3. Results

Participants in this study were aged 35–74 years (median age of 52.1 years), most were women (55%), 13% smoked and 22.6% had a BMI that exceeded 30 kg/m². Prevalence of hypertension and diabetes was 35.4% and 19.2%, respectively.

Women presented a more favorable lipid profile than men, with higher median HDL-C [60.0 vs. 49.0 mg/dL (1.55 vs. 1.27 mmol/L); $p < 0.0001$], lower median non-HDL-C [151 vs. 158 mg/dL (3.91 vs. 4.09 mmol/L); $p < 0.0001$] and lower median TG [103 vs. 129 mg/dL (1.16 vs. 1.46 mmol/L); $p < 0.0001$]. Characteristics of the study population are shown in Table 1.

The population percentiles of LDL-C and equivalent non-HDL-C values are shown in Table 2.

The non-HDL-C values, recorded for each city of the study, ranged 87–92 mg/dL (2.25–2.30 mmol/L), 120–125 mg/dL (3.11–3.24 mmol/L), 155–158 mg/dL (4.01–4.09 mmol/L), 190–193 mg/dL (4.92–5.00 mmol/L) and 223–228 mg/dL (5.78–5.91 mmol/L), respectively, for the percentiles 3, 18, 52, 82 and 95. The highest variation in non-HDL-C concentration among different cities was 5 mg/dL (0.13 mmol/L), corresponding to a coefficient of variation (CV) of 5.4% at the 3rd percentile, lower than

Table 1
Characteristics of the participants of ELSA-Brasil included in this study.^a

Characteristics	All participants n = 14,837	Women n = 8161	Men n = 6676	p-value
Age, years (SD)	52.1 (9.1)	52.0 (8.9)	52.2 (9.4)	= 0.9675
Smoking status (%)				<0.0001
Now	13.0	12.0	14.1	
Before	29.8	25.5	35.1	
BMI (%)				=0.0059
Overweight (≥ 25 - <30 kg/m ²)	40.2	36.1	45.3	
Obesity (≥ 30 kg/m ²)	22.6	24.6	20.1	
SAH (%)	35.4	32.0	39.7	<0.0001
Diabetes mellitus (%)	19.2	16.4	22.6	<0.0001
Hypolipidemic agents (%)				
Statins	12.1	12.1	12.1	= 1.00
Others	2.1	1.6	2.7	= 0.0008
Total cholesterol, mg/dL, median (IQ) ^b	211.0 (186.0–239.0)	213.0 (188–241)	208 (183–236)	<0.0001
LDL-C, mg/dL, median (IQ)	129.0 (107.0–152.0)	128 (107–152)	129 (108–151)	0.8088
HDL-C, mg/dL, median (IQ)	54.0 (46.0–65.0)	60.0 (51–70)	49.0 (43–57)	<0.0001
non-HDL-C, mg/dL, median (IQ)	154.0 (130.0–180.0)	151 (128–178)	158 (133–184)	<0.0001
Triglycerides, mg/dL, median (IQ)	113.0 (81.0–162.0)	103 (75–143)	129 (92–185)	<0.0001

SD, standard deviation; BMI, body mass index; IQ, interquartile range; SAH, systemic arterial hypertension; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; non-HDL-C, non-HDL cholesterol.

^a To convert mg/dL to mmol/L multiply by 0.02586 for cholesterol and by 0.01129 for triglycerides.

Table 2
Population percentiles and corresponding values of LDL-C (mg/dL) and non-HDL-C (mg/dL) in ELSA-Brasil study.^a

Percentile	LDL-C	non-HDL-C	non-HDL-C	non-HDL-C	non-HDL-C	non-HDL-C	non-HDL-C	non-HDL-C
		BA	ES	MG	RJ	RS	SP	ELSA
		n = 1989	n = 1029	n = 3071	n = 1760	n = 2022	n = 4966	n = 14,837
		W, 59.5%	W, 53.2%	W, 53.1%	W, 52.8%	W, 57.6%	W, 54.5%	W, 55.0%
3 ^o	70	87	92	90	91	92	90	92
18 ^o	100	122	125	120	123	124	123	122
52 ^o	130	157	158	156	155	158	156	156
82 ^o	160	191	193	190	190	191	191	191
95 ^o	190	223	228	226	227	229	226	224

BA, Bahia State; ES, Espírito Santo State; MG, Minas Gerais State; RJ, Rio de Janeiro State; RS, Rio Grande do Sul State; SP, São Paulo State; W, women.

^a To convert mg/dL to mmol/L multiply by 0.02586 for cholesterol.

the total error permitted in the determination of total cholesterol (<9.0%) and HDL-C (<13.0%), based on the specifications for analytical quality deriving from the components of biological variation [25].

Using the non-HDL-C reference value of LDL-C + 30 mg/dL (0.78 mmol/L) proposed by current guidelines, 2068 participants (14.0%) were moved into a higher therapeutic category, and 3957 (26.7%) were allocated into a lower therapeutic category. In contrast, applying the non-HDL-C values from population percentiles, 2305 participants (15.5%) were reclassified into a higher therapeutic category and 2410 (16.2%) were moved to a lower therapeutic category. The number of participants reclassified in either higher or lower therapeutic categories was related to higher or lower serum triglyceride levels, respectively (Fig. 1).

Because the guidelines recommend using non-HDL-C as a therapeutic target only after the LDL-C goal is reached, and considering that the Friedewald equation used to calculate the LDL-C underestimates its actual concentration when the calculated value is < 100 mg/dL (2.59 mmol/L) and triglyceride levels are >150 mg/dL (1.69 mmol/L), we next focused on the frequency of reclassification into a higher therapeutic category for participants with low LDL-C levels [24]. Indeed, when we reclassified the therapeutic category of participants with LDL-C <100 mg/dL (2.59 mmol/L) using non-HDL-C and we stratified them by serum

triglyceride concentration, a higher reclassification was most frequent in the group with triglycerides levels >150 mg/dL (1.69 mmol/L). The reference values for non-HDL-C based on population percentiles reclassified a higher number of participants than the guidelines derived reference values, particularly at triglycerides levels between 150 mg/dL (1.69 mmol/L) and 199 mg/dL (2.25 mmol/L) (Figs. 2 and 3).

4. Discussion

We have established non-HDL-C goals equivalent to the same population percentiles of LDL-C therapeutic goals in a sample of the ELSA-Brasil cohort. These new values were up to 8.0 mg/dL (0.21 mmol/L) lower than the current guidelines-based non-HDL-C goal, mainly when LDL-C concentrations were less than 100 mg/dL (2.59 mmol/L).

We also demonstrated pronounced patient level discordance between LDL-C and non-HDL-C percentiles-based goals. The highest frequency of reclassification into a higher therapeutic category based on percentile-measured non-HDL-C occurred in patients with low LDL-C and hypertriglyceridemia, precisely those for whom the Friedewald formula underestimates the real concentration of LDL-C, leading to the risk of subtherapeutic treatment [24].

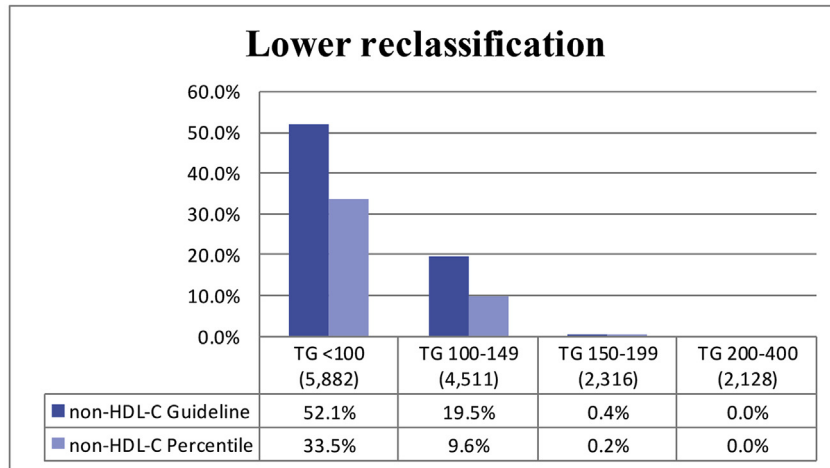
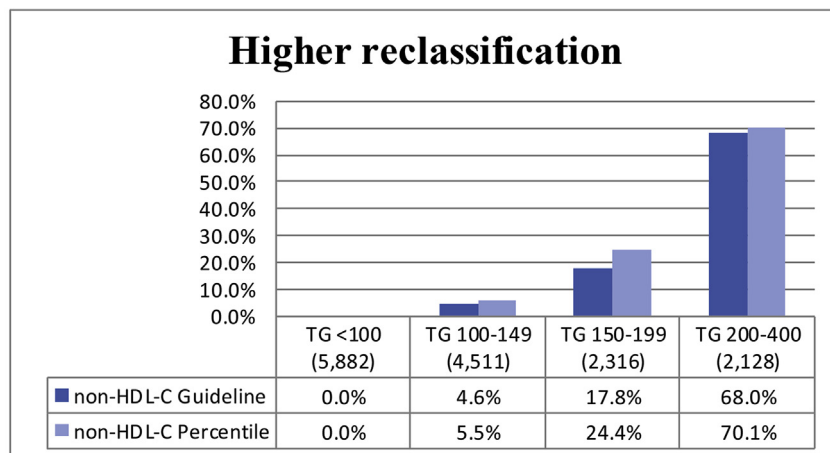
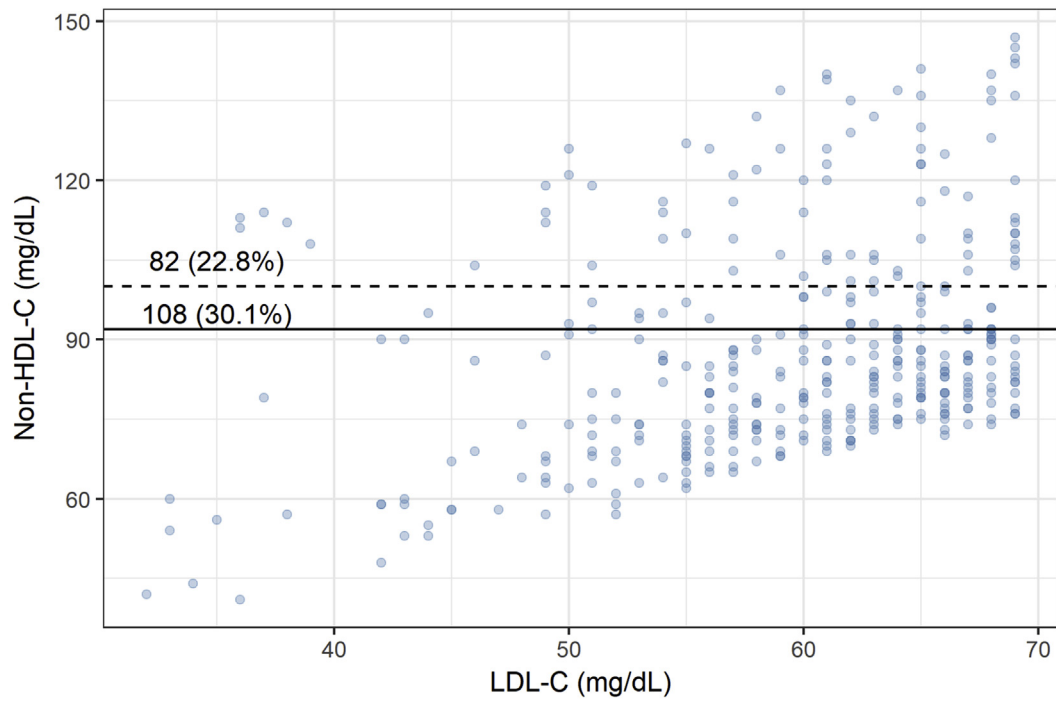
A**B**

Fig. 1. Reclassification of the therapeutic category based on non-HDL-C goals.

The participants were reclassified according to non HDL-C goals derived from current guidelines and ELSA-Brasil population percentiles, and stratified by triglyceride concentration (TG, mg/dL). ^a (A) Lower reclassification: 3957 participants (26.7%) were reclassified according to the guidelines, and 2410 participants (16.2%) were reclassified according to the population percentiles. (B) Higher reclassification: 2068 participants (14.0%) were reclassified according to the guidelines, and 2305 participants (15.5%) were reclassified according to the population percentiles. ^aTo convert mg/dL to mmol/L multiply by 0.01129 for triglycerides.

A



B

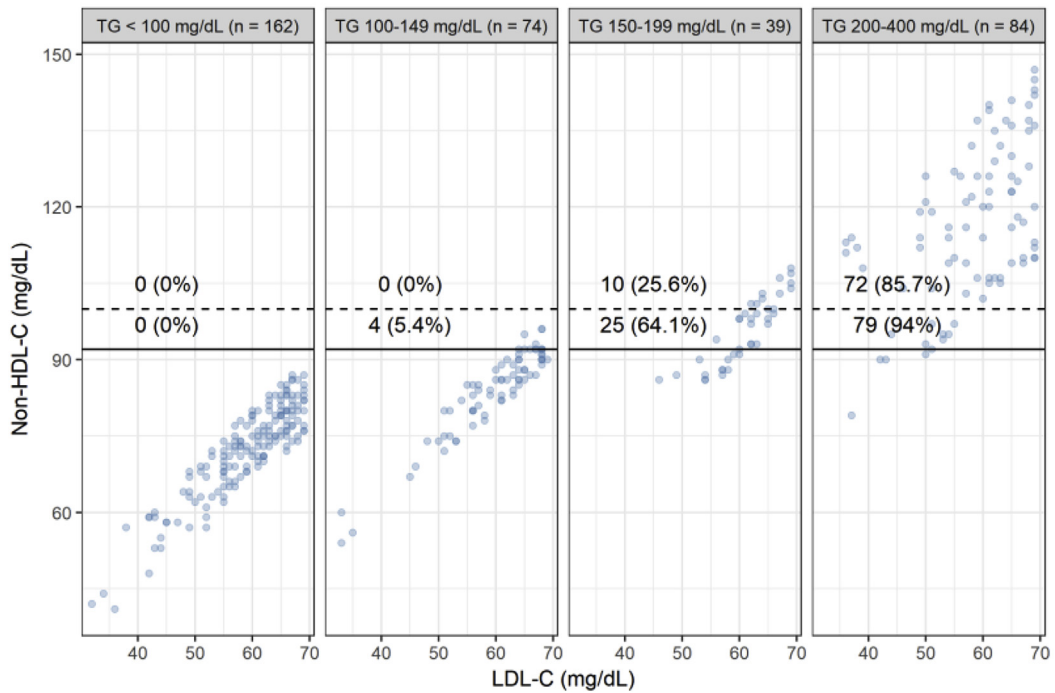
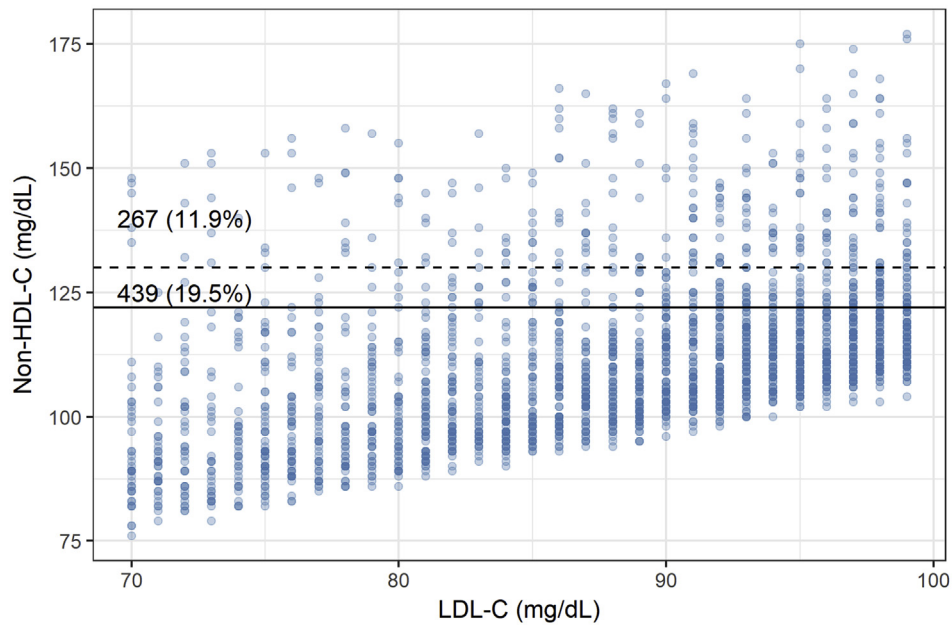


Fig. 2. Reclassification of study participants with LDL-C <70 mg/dL.

The reclassification was based on non-HDL-C (mg/dL) values derived from guidelines (dashed line) and population percentiles of ELSA-Brasil (continuous line). Above each line are the patients moved to a higher therapeutic category according to the corresponding criterion. ^a (A) Of the 359 participants with LDL-C <70 mg/dL, 82 (22.8%) and 108 (30.1%) were reclassified according to the guidelines and population percentiles, respectively. (B) Reclassification, according to either guidelines or population percentiles, stratified by triglyceride concentration (TG, mg/dL). ^aTo convert mg/dL to mmol/L multiply by 0.02586 for cholesterol and by 0.01129 for triglycerides.

A



B

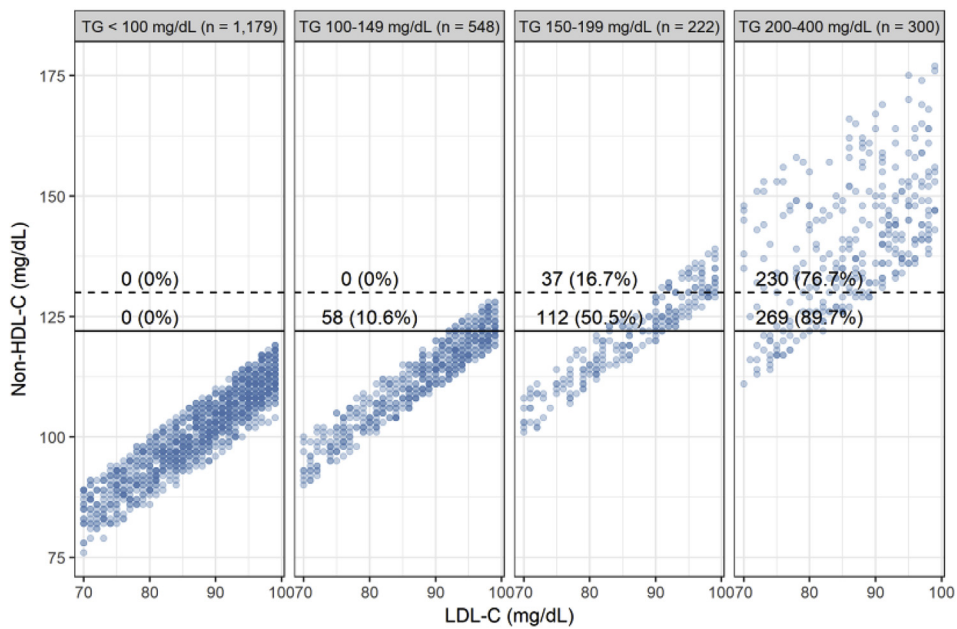


Fig. 3. Reclassification of study participants with LDL-C values 70–99 mg/dL. The reclassification was based on non-HDL-C values (mg/dL) derived from guidelines (dashed line) and population percentiles of ELSA-Brasil (continuous line). Above each line are the patients moved to a higher therapeutic category according to the corresponding criterion. ^a (A) Of the 2249 participants with LDL-C 70–99 mg/dL, 267 (11.9%) were reclassified according to the guidelines and 439 (19.5%) were classified according to the population percentiles. (B) Reclassification, according to either guidelines or population percentiles, stratified by triglyceride concentration (TG, mg/dL). ^aTo convert mg/dL to mmol/L multiply by 0.02586 for cholesterol and by 0.01129 for triglycerides.

Adopting the non-HDL-C goals derived from population-based percentiles for individuals with LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L) or <100 mg/dL (2.59 mmol/L) and triglyceride levels of 150–199 mg/dL (1.69–2.25 mmol/L) increased by two to three times the percentage of these individuals reclassified into a higher therapeutic category compared with reclassification based on the 30 mg/dL (0.78 mmol/L) guideline. This reinforces the relevance of measuring non-HDL-C, even at TG levels of 150–199 mg/dL (1.69–2.25 mmol/L), and of having the appropriate populational reference value.

The rationale for the 30 mg/dL (0.78 mmol/L) gap between LDL-C and non-HDL-C goals is based on the assumption that very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), estimated as triglycerides/5 by the Friedewald formula, is the principal atherogenic lipoprotein after LDL-C. Since an optimal triglycerides level is less than 150 mg/dL (1.69 mmol/L), the optimal level of VLDL-C is less than 30 mg/dL (0.78 mmol/L) [26]. However, according to the non-HDL-C distribution among the participants of the ELSA-Brasil study, for individuals with very high and high cardiovascular risk the correct reference value would be 22 mg/dL (0.57 mmol/L).

Considering the linear relationship between serum lipid concentrations and the risk of CVD, these results suggest that adding 30 mg/dL (0.78 mmol/L) to LDL-C value to determine the non-HDL-C goal underestimates the risk attributed to non-HDL-C for an important fraction of the patients, and that the reference value for non-HDL-C should be defined as the equivalent to the LDL-C population percentile.

We showed that the higher the TG levels were, more pronounced was the non-HDL-C based reclassification to a higher category. This could be explained because non-HDL-C concentrations increase steadily with TG levels, and from a certain level of TG, this increase is determined primarily due to an increase in TRL, and not due to higher LDL-C or lower HDL-C concentration [27].

The strategy of estimating the non-HDL-C reference values based on the distribution of population percentiles seems to be reproducible. Using the same methodology, the non-HDL-C values obtained in the ELSA-Brasil study were similar to the values proposed by Elshazly et al. [93 (2.41), 125 (3.24), 157 (4.07), 190 (4.92) and 223 mg/dL (5.78 mmol/L)], and Sniderman et al. [91 (2.36), 125 (3.24), 158 (4.09) and 191 mg/dL (4.95 mmol/L)] [11,20]. In the LUNAR trial, which examined the relation of apoB with LDL-C and non-HDL-C in patients with acute coronary syndrome, the LDL-C and non-HDL-C levels equivalents of an apoB goal of 80 mg/dL (8.0 g/L), during treatment with intensive statin therapy, were 74 mg/dL (1.92 mmol/L) and 92 mg/dL (2.38 mmol/L) [28]. Despite using different populations or methodologies, these studies suggest that the goal for non-HDL-C in patients with very high cardiovascular risk should be reduced by 7–9 mg/dL (0.18–0.23 mmol/L) in relation to the current guidelines.

The discordance between lipid parameters has implications to the clinical practice because non-HDL-C performs better than LDL-C in CVD risk prediction, both on- and off-treatment, which, from an individual point of view, could allow a better cardiovascular risk assessment and treatment, as observed for patients with atherogenic dyslipidemia [1–4,13,14]. As an example, Mora et al. compared various lipid measures among 27,533 healthy women, and found 11.6% of them with discordant LDL-C and non-HDL-C levels [13]. In women with LDL-C levels below the median, and discordant non-HDL-C levels above the median, coronary risk was underestimated by three-fold with an adjusted HR of 2.92 (95% CI 2.33–3.67).

Limitations of this study include the fact that ELSA-Brasil is not a

population-based study. However, the distribution of participants, regarding occupational category, ethnicity and age, is representative of the various socioeconomic, ethnic-racial and cultural segments of the Brazilian population [21]. Consistent with this, the population distribution of non-HDL-C among the different cities was less than the total error considered for total and HDL-C cholesterol, suggesting that the reference values may be generalized to the rest of the population. Also, the lipid profile of the study participants was determined on only one occasion, which may have resulted in an error in the stratification of the participants into different therapeutic classes due to analytical and biological variability. This was, however, similar to other studies that have also analyzed a single dosage of the lipid profile [11,12,28].

Despite these limitations, the ELSA-Brasil study included a significant number of participants, representing a rich database collected in a standardized way and with laboratory parameters obtained with rigorous pre-analytical and analytical protocols, including examinations in a single laboratory. This guaranteed the uniformity of the methodology and reduced the clinical impact of inter-laboratory analytical variability [22].

In this large cohort of free living Brazilians, we observed a high frequency of discordance between non-HDL-C and LDL-C based therapeutic categories, with non-HDL-C percentile-based goals leading to substantial reclassification of individuals into a higher therapeutic category, especially in the presence of low LDL-C levels and hypertriglyceridemia. As the Friedewald equation tends to underestimate the LDL-C in these conditions, non-HDL-C becomes a key contributor for cardiovascular risk management, particularly for reducing residual risk in high-risk patients. This indicates that the recommended goal for non-HDL-C should be changed to match the same population percentile of LDL-C goals.

Conflicts of interest

The authors declared they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.

Financial support

The ELSA-Brasil baseline study was supported by the Brazilian Ministry of Health (Science and Technology Department) and the Brazilian Ministry of Science and Technology (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq, National Research Council), grants 01 06 0010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00SP, 01 06 0071.00 RJ.

Author contributions

F.A.B., C.B.M., S.M.B. and P.G.V. contributed to the study design; F.A.B., W.P., C.B.M., R.C.R., L.M.G.F., C.C., S.M.B. and P.G.V. performed research, analyzed and interpreted data; F.A.B., C.B.M., P.G.M. wrote the manuscript. All authors reviewed drafts and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

The authors thank the staff and participants of the ELSA study for their important contributions.

References

- [1] A.D. Sniderman, K. Williams, J.H. Contois, H.M. Monroe, M.J. McQueen, et al., A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4 (2011) 337–345.
- [2] E. Di Angelantonio, N. Sarwar, P. Perry, S. Kaptoge, K.K. Ray, et al., Major lipids,

- apolipoproteins, and risk of vascular disease, *J. Am. Med. Assoc.* 302 (2009) 1993–2000.
- [3] R. Verbeek, G.K. Hovingh, S.M. Boekholdt, Non-high-density lipoprotein cholesterol: current status as cardiovascular marker, *Curr. Opin. Lipidol.* 26 (2015) 502–510.
- [4] H.E. van Deventer, W.G. Miller, G.L. Myers, I. Sakurabayashi, L.M. Bachmann, et al., Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population, *Clin. Chem.* 57 (2011) 490–501.
- [5] N.J. Stone, J.G. Robinson, A.H. Lichtenstein, C.N. Bairey Merz, C.B. Blum, et al., 2013ACC/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, *Circulation* 24 (2014) 129 (25 Suppl 2):S1–45.
- [6] T.J. Anderson, J. Grégoire, G.J. Pearson, A.R. Barry, P. Couture, et al., 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult, *Can. J. Cardiol.* 32 (2016) 1263–1282.
- [7] A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M.J. Chapman, et al., 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias, *Eur. Heart J.* 37 (2016) 2999–3058.
- [8] H.T. Xavier, M.C. Izar, J.R. Faria Neto, M.H. Assad, V.Z. Rocha, et al., V Brazilian guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis, *Arq. Bras. Cardiol.* 101 (4 Suppl 1) (2013) S1–S20.
- [9] T.A. Jacobson, M.K. Ito, K.C. Maki, C.E. Orringer, H.E. Bays, et al., National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report, *J Clin Lipidol* 9 (2015) 129–169.
- [10] S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz, H.B. Brewer Jr., L.T. Clark, et al., National heart, lung, and blood institute, American college of cardiology foundation, American heart association: implications of recent clinical trials for the National cholesterol education Program adult treatment Panel III guidelines, *Circulation* 110 (2004) 227–239.
- [11] M.B. Elshazly, S.S. Martin, M.J. Blaha, P.H. Joshi, P.P. Toth, et al., Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults: the VLDL-2 study [very large database of lipids], *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 1960–1965.
- [12] M. Kilgore, P. Muntner, J.M. Woolley, P. Sharma, V. Bittner, et al., Discordance between high non-HDL cholesterol and high LDL-cholesterol among US adults, *J Clin Lipidol* 8 (2014) 86–93.
- [13] S. Mora, J.E. Buring, P.M. Ridker, Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events, *Circulation* 129 (2014) 553–561.
- [14] S.M. Boekholdt, B.J. Arsenaault, S. Mora, T.R. Pedersen, J.C. LaRosa, et al., Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis, *J. Am. Med. Assoc.* 307 (2012) 1302–1309.
- [15] M.J. Chapman, H.N. Ginsberg, P. Amarengo, F. Andreotti, J. Borén, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel, Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management, *Eur. Heart J.* 332 (2011) 1345–1361.
- [16] R. Ferrari, C. Aguiar, E. Alegria, R.C. Bonadonna, F. Cosentino, et al., Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidemia, *Eur. Heart J. Suppl.* 18 (Suppl C) (2016) C2–C12.
- [17] Z. Reiner, Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update, *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.* 23 (2013) 799–807.
- [18] Z. Reiner, Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease, *Nat. Rev. Cardiol.* 14 (2017 Jul) 401–411.
- [19] M.R. Taskinen, J. Borén, New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes, *Atherosclerosis* 239 (2015) 483–495.
- [20] A.D. Sniderman, J. De Graaf, P. Couture, Low-density lipoprotein-lowering strategies: target versus maximalist versus population percentile, *Curr. Opin. Cardiol.* 27 (2012) 405–411.
- [21] E.M. Aquino, S.M. Barreto, I.M. Bensenor, M.S. Carvalho, D. Chor, et al., Brazilian longitudinal study of adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design, *Am. J. Epidemiol.* 175 (2012) 315–324.
- [22] L.G. Fedeli, P.G. Vidigal, C.M. Leite, C.D. Castilhos, R.A. Pimentel, et al., Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil, *Rev. Saude Publica* 47 (Suppl 2) (2013) 63–71.
- [23] W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge, *Clin. Chem.* 18 (1972) 499–502.
- [24] S.S. Martin, M.J. Blaha, M.B. Elshazly, E.A. Brinton, P.P. Toth, et al., Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 732–739.
- [25] J.H. Contois, G.R. Warnick, A.D. Sniderman, Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement, *J Clin Lipidol* 5 (2011) 264–272.
- [26] M.J. Blaha, R.S. Blumenthal, E.A. Brinton, T.A. Jacobson, National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol, the importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management, *J Clin Lipidol* 2 (2008) 267–273.
- [27] L. Mark, A.J. Vallejo-Vaz, I. Reiber, G. Paragh, S.R. Kondapally Seshasai, et al., Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary, *Atherosclerosis* 241 (2015) 62–68.
- [28] C.M. Ballantyne, B. Pitt, J. Loscalzo, V.A. Cain, J.S. Raichlen, Alteration of relation of atherogenic lipoprotein cholesterol to apolipoprotein B by intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome (from the Limiting Undertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin [LUNAR] Trial), *Am. J. Cardiol.* 111 (2013) 506–509.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo propôs que o valor de referência preconizado pelas diretrizes para o nHDL-C deve ser equiparado ao mesmo percentil populacional equivalente às metas de LDL-C. Esta mudança resultou em redução das metas de nHDL-C em 8 mg/dL para pacientes com risco cardiovascular muito alto e alto, com consequente aumento da frequência de reclassificação dos pacientes para categoria terapêutica superior, principalmente na presença de baixa concentração de LDL-C e hipertrigliceridemia. Como a equação de Friedewald subestima o real valor do LDL-C nesta situação, as metas terapêuticas baseadas nos percentis de nHDL-C assumem importância fundamental no manejo destes pacientes, potencialmente minimizando o risco cardiovascular residual dos mesmos.²⁹

O fato de os nossos achados terem sido semelhantes aos de outros estudos, associado à pequena variabilidade dos valores de nHDL-C por percentil entre os centros participantes do ELSA-Brasil, sugerem que os valores do nHDL-C baseados nos percentis têm comportamento semelhante em diferentes grupos populacionais.⁴⁷⁻⁴⁹

O recente Consenso para Quantificação de Lipoproteínas Aterogênicas, da European Atherosclerosis Society (EAS) e European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM), define que o biomarcador ideal deve ser validado quanto ao desempenho analítico e clínico, à eficiência clínica e a custo-efetividade, em diferentes cenários clínicos como triagem, diagnóstico e acompanhamento das dislipidemias.¹¹

No momento atual, o colesterol não-HDL é a lipoproteína aterogênica que melhor preenche esses requisitos. Do ponto de vista analítico, é considerado um biomarcador preciso, não influenciado pelo estado de jejum e acessível, já que é parte integrante do perfil lipídico liberado pelos laboratórios clínicos sem nenhum custo adicional. Do ponto de vista do desempenho clínico, possui associação comprovada com doença cardiovascular incidente, e fornece informação adicional em relação ao LDL-C, por incorporar o colesterol das lipoproteínas ricas em triglicérides. Do ponto de vista da eficiência clínica, além de ser um fator de risco modificável inquestionável (alvo terapêutico), também apresenta como atributos prováveis o fato de ser um biomarcador superior ao LDL-C que, enquanto meta terapêutica, leva à redução do risco cardiovascular.¹¹

No entanto, a principal limitação do nHDL-C como biomarcador é a ausência de limites de decisão clinicamente validados. Os estudos de discordância sugerem o potencial do nHDL-C

como marcador de risco cardiovascular residual, mas é preciso ter em mente que as metas de nHDL-C preconizadas pelas diretrizes foram arbitrariamente definidas por consenso, ainda sendo necessária a avaliação do seu desempenho diagnóstico como teste complementar ao LDL-C, para identificação e tratamento de indivíduos com risco residual.

Para atingir tais objetivos, devem ser delineados estudos que comparem a redução de eventos cardiovasculares resultante da adoção das metas de LDL-C, das metas de nHDL-C preconizadas pelas diretrizes e das metas de nHDL-C derivadas dos percentis populacionais. Apesar de o ELSA-Brasil não constituir um estudo de intervenção terapêutica, devido à alta prevalência de discordância entre LDL-C e nHDL-C entre os participantes do estudo, a coorte oferece uma oportunidade para o acompanhamento prospectivo e avaliação da incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos com nHDL-C discordantemente alto, seja de acordo com as metas definidas pelas diretrizes ou segundo os percentis populacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHMIDT, M. I. et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**, [S.L], v. 44, n. 1, p. 68-75, jun. 2013.
2. AQUINO, E. M. et al. Participants recruitment in ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study for Adult Health). **Revista de Saúde Pública**, [S.L], v. 47, n. Suppl 2, p. 10-18, jun. 2013.
3. FEDELI, L. G. et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. **Revista Saúde Pública**, [S.L], v. 47, supl. 2, p. 63-71, jun. 2013.
4. CLSI. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. CLSI document C28-A3c, Wayne, PA, v. 28, n. 30, p. 1-76, out. 2010.
5. OZARDA, Y. et al. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, [S.L], v. 51, n. 5, p. 1027-1040, jun. 2013.
6. RIBEIRO, A. L. et al. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. **Circulation**, [S.L], v. 133, n. 4, p. 422-433, jan. 2016.
7. BOREN, J; K J Williams. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. **Current Opinion in Lipidology**, [S.L], v. 27, n. 5, p. 473-483, out. 2016.
8. FERENDELY, B. A. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. **European Heart Journal**, [S.L], v. 38, n. 32, p. 2459-2472, ago. 2017.
9. TABAS, I; WILLIAMS, K J; BOREN, J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. **Circulation**, [S.L], v. 116, n. 16, p. 1832-1844, out. 2007.
10. MCPHERSON, R A; PINCUS, M R. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 23 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017. 1584 p.
11. LANGLOIS, M. R. et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. **Clinical Chemistry**, [S.L], v. 64, n. 7, p. 1006-1033, jul. 2018.

12. FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L], v. 109, n. (2Supl.1), p. 1-76, jul. 2017.
13. GRUNDY, S. M. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.L], v. 44, n. 3, p. 720-732, ago. 2004.
14. RABAR, S. et al. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. **BMJ**, [S.L], v. 349, p. g4356, jul. 2014.
15. BAYS, H. E. et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. **Journal of Clinical Lipidology**, [S.L], v. 8, supl. 6, p. S1-36, nov./dez. 2014.
16. ANDERSON, T. J. et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. **Canadian Journal of Cardiology**, [S.L], v. 32, n. 11, p. 1263-1282, ago. 2016.
17. CATAPANO, A. L. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. **European Heart Journal**, [S.L], v. 37, n. 39, p. 2999-3058, out. 2016.
18. JELLINGER, P. S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. **Endocrine Practice**, [S.L], v. 23 (Suppl 2), p. 1-87, abr. 2017.
19. GRUNDY, S. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. **Circulation**, v. 000, n. 000, p. 000-000, nov. 2018 [Epub ahead of print].
20. COLLINS, R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. **Lancet**, [S.L], v. 388, p. 2532-2561, nov. 2016.
21. TOTH, P. et al. The Risk-Benefit Paradigm vs the Causal Exposure Paradigm: LDL as a primary cause of vascular disease. **J Clin Lipidol**, [S.L], v. 8, n. 6, p. 594-605, nov./dez. 2014.
22. SILVERMAN, M. G. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, [S.L], v. 316, n. 12, p. 1289-1297, set. 2016.
23. SNIDERMAN, A. D. et al. A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein b as markers of cardiovascular risk. **Circulation Cardiovascular Quality Outcomes**, [S.L], v. 4, n. 3, p. 337-345, mai. 2011.

24. FRUCHART, J. C. et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? **Cardiovascular Diabetology**, [S.L], v. 13, n. 26, p. 1-17, jan. 2014.
25. VARBO, A. et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.L], v. 61, n. 4, p. 427-436, jan. 2013.
26. MCPHERSON, Ruth. Remnant Cholesterol: “Non-(HDL-C + LDL-C)” as a Coronary Artery Disease Risk Factor. **Journal of the American College of Cardiology**, Volume 61, Issue 4, 29 January 2013, Pages 437-439, [S.L], v. 61, n. 4, p. 437-439, jan. 2013.
27. ROBINSON, J. G. et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial. **JAMA**, [S.L], v. 311, n. 18, p. 1870-1882, mai. 2014.
28. SABATINE, M. S. et al. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels A Meta-analysis. **JAMA Cardiology**, [S.L], v. Published online August 01, 2018, ago. 2018.
29. MARTIN, S. S. et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.L], v. 62, n. 8, p. 732-739, ago. 2013.
30. OTVOS, J. D. et al. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. **Journal of Clinical Lipidology**, [S.L], v. 5, n. 2, p. 105-113, mar./abr. 2011.
31. SNIDERMAN, A. D. et al. Discordance analysis and the Gordian Knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. **Current Opinion in Lipidology**, [S.L], v. 25, n. 6, p. 461-467, dez. 2014.
32. SNIDERMAN, A. et al. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? **Journal of Clinical Lipidology**, [S.L], v. 4, n. 3, p. 152-155, mai./jun. 2010.
33. AVERNA, M; STROES, E. How to assess and manage cardiovascular risk associated with lipid alterations beyond LDL. **Atherosclerosis Supplement**, [S.L], v. 26, p. 16-24, abr. 2017.
34. ANGELANTONIO, E. D. et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. **JAMA**, [S.L], v. 302, n. 18, p. 1993-2000, nov. 2009.
35. SNIDERMAN, A. D. et al. A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein b as markers of cardiovascular risk. **Circulation Cardiovascular Quality Outcomes**, [S.L], v. 4, n. 3, p. 337-345, mai. 2011.

36. SILVERMAN, M. G. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, [S.L], v. 316, n. 12, p. 1289-1297, set. 2016.
37. BOEKHOLDT, S. M. et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. **JAMA**, [S.L], v. 307, n. 12, p. 1302-1309, mar. 2012.
38. DEVENTER, H. E. V. et al. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. **Clinical Chemistry**, [S.L], v. 57, n. 3, p. 490-4501, mar. 2009.
39. NIJS, T. D. et al. ApoB versus non-HDL-cholesterol: Diagnosis and cardiovascular risk management. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, [S.L], v. 50, n. 6, p. 163-171, nov. 2013.
40. SNIDERMAN, A. D. et al. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. **Atherosclerosis**, [S.L], v. 225, n. 2, p. 444-449, dez. 2012.
41. MORA, S. et al. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. **Circulation**, [S.L], v. 129, n. 5, p. 553-561, fev. 2014.
42. DEGOMA, E. M. et al. Discordance between non-HDL-cholesterol and LDL-particle measurements: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Atherosclerosis**, [S.L], v. 229, n. 2, p. 517-523, ago. 2013.
43. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, [S.L], v. 106, n. 25, p. 3143-3421, dez. 2002.
44. BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, [S.L], v. 135, n. 10, p. 143-603, mar. 2017.
45. SATHIYAKUMAR, V. et al. Fasting Versus Nonfasting and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Accuracy. **Circulation**, [S.L], v. 137, n. 1, p. 10-19, jan. 2018.
46. SNIDERMAN, A. D. et al. An evidence-based analysis of the National Lipid Association recommendations concerning non-HDL-C and apoB. **Journal of Clinical Lipidology**, [S.L], v. 10, n. 5, p. 1248-1258, set./out. 2016.
47. ELSHAZLY, M. B. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults: the VLDL-2

- study (very large database of lipids). **Journal of the American College of Cardiology**, [S.L], v. 62, n. 21, p. 1960-1965, nov. 2013.
48. SNIDERMAN, A. D. et al. Low-density lipoprotein-lowering strategies: target versus maximalist versus population percentile. **Current Opinion in Cardiology**, [S.L], v. 27, n. 4, p. 405-411, jul. 2012.
49. BALLANTYNE, C. M. et al. Alteration of relation of atherogenic lipoprotein cholesterol to apolipoprotein B by intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome (from the Limiting UNDertreatment of lipids in ACS With Rosuvastatin [LUNAR] Trial). **American Journal of Cardiology**, [S.L], v. 111, n. 4, p. 506-509, fev. 2013.

ANEXOS

ANEXO A

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

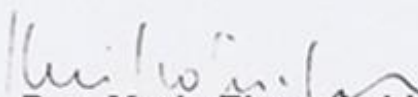
Parecer nº. ETIC 186/06

**Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

pi 
Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO B

Poster 69th AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo

laborious and time-consuming. We have developed a simple fully-automated direct homogeneous measurement method of sd LDL-C. With our assay kit, it has been revealed that the rise of sd LDL-C is a risk factor for coronary heart disease (CHD) independent from LDL-C. However, the significance as a risk factor in the secondary prevention of CHD has been unexplained yet. Method: Subjects were 356 male and 73 female patients aged of 65 years and older with stable coronary artery disease (CAD) who did or did not develop major cardiovascular events (MACEs) during 5-year follow-up period. MACEs were defined as all cause death, onset of acute coronary syndrome, need for coronary and peripheral arterial revascularization, hospitalization for heart failure, surgical procedure for any cardiovascular diseases, and/or requiring hospitalization for stroke. Besides sd LDL-C with our assay kit, the following biomarkers were measured or calculated, and then analyzed: LDL-C, lb LDL-C, non-HDL-C, RLP-C, apoA1, apoB, glucose, HbA1c, BNP, and eGFR. Result: First-time MACEs were observed in 141 patients. Male patients with MACEs had significantly higher levels of LDL-C, lb LDL-C, sd LDL-C, non HDL-C, apoB, RLP-C, fasting plasma glucose, HbA1c, BNP, and high-sensitive CRP, and significantly lower levels of HDL-C, apoA1, and eGFR were observed in the patients. Multivariate Cox regression analysis results showed that all of biomarkers except lb LDL-C and eGFR were significantly associated with MACEs. Among lipid biomarkers, only sd LDL-C had a significant association with MACEs in male patients treated with statins (Hazard ratio (HR) 1.022, 95% confidence interval (CI) 1.003-1.042) and diabetic male patients (HR 1.019, 95% CI 1.001-1.036). Kaplan-Meier MACE-free survival curve analysis was conducted for 2 groups dichotomized by sd LDL-C 25 mg/dL, which is the median of whole subject. Significantly decreased MACE-free survival ratio was observed in high sd LDL-C group. Conclusion: These results confirm that sd LDL-C is the most important residual risk to predict future MACEs in stable CAD patients including patients treated with statins.

B-151

Stability of fatty acids in serum stored at -20°C for up to 5 years

C. D. Powers¹, M. R. Sternberg¹, S. S. Momin¹, E. C. Pendergrast², D. C. Scully³, R. L. Schleicher¹. ¹CDC, Atlanta, GA, ²Battelle, Columbus, OH, ³ORISE, Oak Ridge, TN

In a pilot study, we saw up to 45% degradation of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in plasma stored for 6 months at -20°C. It is known that PUFA are highly sensitive to oxidative degradation. This study evaluates the stability of a panel of fatty acids in serum stored with and without butylated hydroxytoluene (BHT) at -20°C ≤ 5 years. The panel includes 11 saturated (SFA), 6 monounsaturated (MUFA), and 13 PUFA fatty acids. A modification of Lagerstedt *et al.* (2001) was used to quantitate unfractionated serum fatty acids. Briefly, total fatty acids were hydrolyzed, hexane-extracted, derivatized to pentafluorobenzyl bromide esters, and detected using electron capture negative-ion gas chromatography-mass spectrometry.

Serum pools were prepared (±)BHT (3.33 g/L methanol). The serum pools (±) BHT were stored at -70°C or -20°C for up to 5 years. All vials were kept frozen and analyzed at designated times, (3 months, 1.5 years, and 5 years). To assess assay performance, serum quality control pools (+)BHT were used. Serum was measured in duplicate at each time point except one storage condition, serum (-)BHT stored at -70°C for 5 years was measured in singlicate due to availability.

For each time period and fatty acid in the panel, concentrations were log transformed and a separate two-way analysis of variance was performed using pool and storage condition as the main effects. The reference condition was storage at -70°C (+)BHT for the specified length of time (3 months, 1.5 years, or 5 years). Relative percent changes for storage at -20°C (±)BHT compared to the reference condition for a given time period were calculated from a two-way ANOVA model with no interaction. However, interactions between the storage conditions and pools were noted if the pool-by-storage-condition interaction was both statistically significant and a > 5% difference existed between any of the pools.

The average percent difference for SFA in serum (±)BHT stored at -20°C ranged from -2% to 0.2% at 3 months and 1.5 years ($p \leq 0.05$); MUFA were ≤ 4% different at 3 months ($p \leq 0.05$). PUFA with ≥ 3 double bonds decreased from 0.4% to 9% (+)BHT and from 16% to 36% (-)BHT in serum stored at -20°C for up to 5 years ($p \leq 0.05$). Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid were particularly unstable in the absence of BHT, losing 34% and 35%, respectively, after 5 years at -20°C ($p \leq 0.05$). Serum fatty acids stored for 5 years at -70°C (±)BHT were on average < 1% different across all classes compared to the reference condition.

In conclusion, SFA and MUFA in unfractionated serum are relatively stable when stored at -20°C (±)BHT. However, PUFA degrade when stored without BHT at -20°C for longer than 3 months; generally, greater numbers of double bonds were associated with lower stability. To prevent substantial PUFA degradation, BHT should be added to the serum prior to storage at -20°C or preferably serum should be stored at ≤ -70°C.

B-152

Non-HDL cholesterol secondary therapeutic goals based on LDL cholesterol population percentiles: Contribution of Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

F. A. Brito¹, W. Pedrosa², C. B. Maluf¹, P. G. Vidigal¹. ¹Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ²Hermes Pardini Laboratory, Belo Horizonte, Brazil

Background: Current international guidelines consider non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a goal for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. These guidelines established non-HDL-C targets 30 mg/dL higher than the respective low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) cut-off points, considering the very-low-density lipoprotein (VLDL-C), estimated by the Friedewald equation, when the triglyceride concentration is 150 mg/dL. These definitions do not consider the population distribution of the non-HDL-C values, and recent studies in different populations have shown that they were lower than the guidelines cut-off points. The aim of this study is to establish cut-off points for non-HDL cholesterol (non-HDL-C) at the same population percentiles of LDL-C. The frequency of reclassification of therapeutic category using current guideline-based non-HDL-C and population percentiles-based cut-off points were also assessed.

Methods: A total of 14,837 participants from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), aged from 35 to 74 years old and with triglycerides levels < 400 mg/dL were included. Total cholesterol, HDL-C, and triglycerides were measured in the ADVIA Chemistry system after 12 hours of fasting and LDL-C was calculated with the Friedewald equation. Initially, population percentiles were established for the LDL-C values corresponding to the therapeutic goals, and non-HDL-C values equivalent to the respective LDL-C percentiles were assigned. Next, we assessed the reclassification of therapeutic category based on non-HDL-C, defined as the frequency of subjects with LDL-C levels in the recommended treatment category, but non-HDL-C levels higher than the recommended treatment goal.

Results: The LDL-C values of 70, 100, 130 and 160 mg/dL corresponded to the population percentiles 3, 18, 52 and 82, respectively. The non-HDL-C cut-off points for the same percentiles were 92, 122, 156 and 191 mg/dL. When using the latter non-HDL-C cut-off points, 2305 (15.5%) participants were reclassified upwards and 2410 (16.2%) downward. Using current guidelines-based cut-off points, 2068 (14.0%) participants were reclassified upwards and 3957 (26.7%) downward. Among participants with triglycerides between 150 and 199 mg/dL and with concurrently LDL-C level < 70 mg/dL, 26.3% were reclassified upward according to the guideline-based non-HDL-C cut-off point (≥ 100 mg/dL), and 65.8% according to the population percentile-based cut-off point (non-HDL-C ≥ 92 mg/dL). Of participants with LDL-C level between 70 and 99 mg/dL, 14.3% were reclassified upward according to the guideline-based cut-off point (non-HDL-C ≥ 130 mg/dL), and 48.9% according to the population percentile-based cut-off point (non-HDL-C ≥ 122 mg/dL).

Conclusion: In this large cohort of free living Brazilians, our results indicate that the recommended target value for non-HDL-C should be reduced to match the same population percentile equivalent to LDL-C goals. This change resulted in a significant increase in the frequency of reclassification of patients to a higher therapeutic category, especially in the presence of low LDL-C level and hypertriglyceridemia.

B-153

RNASE L regulates the expression of fatty acid synthase in the mouse liver

R. Wei, A. Zhou. Cleveland State University, Cleveland, OH

Background:

Interferons (IFNs) are cytokines that participate in the innate immunity against viruses and other microbial pathogens. In addition, they also display anti-tumor, anti-proliferative and immuno-regulatory activities. The function of IFNs is mediated through proteins encoded by IFN-stimulated genes (ISGs). Ribonuclease L (RNase L) is a type of ISGs. Studies have shown that RNase L contributes to anti-viral infection, apoptosis and anti-cell proliferation. RNase L knockout mice are significantly larger than wild type mice in terms of body weight, and have more oil droplets in the organ tissues such as liver and kidney, suggesting that RNase L may be involved in lipid metabolism.

Method and Results:

To determine if RNase L regulates the expression of any genes in the liver, liver tissue extracts from RNase L knockout and wild type mice were subjected to SDS-polyacrylamide electrophoresis and Coomassie blue staining. The differentially

ANEXO C

Certificado 2017 Abstract Awards da Lipoprotein and Vascular Diseases Division da American Association for Clinical Chemistry – AACC

LIPOPROTEINS AND
VASCULAR DISEASES
DIVISION



2017 Abstract Award

Outstanding Research in Lipoproteins and Vascular Diseases

Pedro Vidigal

for

Non-HDL cholesterol secondary therapeutic goals based on LDL cholesterol population percentiles: Contribution of Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

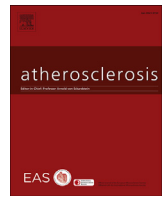
A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Janet B. Kreizman'. The signature is fluid and cursive.

Janet B. Kreizman, CEO, AACC

Amar Sethi, Division Chair

ANEXO D

Editorial Atherosclerosis



Editorial

Non-HDL-C levels and residual cardiovascular risk: Do population-specific precision approaches offer any advantages?



Keywords:

Cardiovascular risk
Lipids
Atherosclerosis
HDL cholesterol
Populations

Since the initial discovery of the links between dietary fats, blood lipids and coronary heart disease (CHD) risks nearly eight decades ago [1,2], extensive research has been conducted in this area and the risk factor role of blood lipids and lipoproteins in the development of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) is firmly established. Significant improvements in our understanding of the physiological role, function, regulation and metabolism of each lipoprotein class during health and disease have permitted the establishment of reference values for normal (optimal or desirable) and pathological concentrations for both pro- and anti-atherogenic lipoprotein classes. These values provide guidance to clinicians when assessing an individual patient's risk of developing CVD and have also been used in guidelines to monitor treatment effects and to establish therapeutic goals. It is increasingly appreciated that lipid and lipoprotein traits differ between population (ethnic/racial) groups and/or geographical locations. For example, at a population level, African-Americans have higher levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and lower levels of triglycerides compared to Caucasians [3,4]. These population-specific characteristics in lipid profile may become important in evaluating the dynamic interplay between multiple risk factors, leading to the development of CVD [3].

Based on the findings of a large number of epidemiological, population-based as well as mechanistic and experimental studies, effective lifestyle- and pharmacological-based interventions for reducing circulating levels of atherogenic lipoproteins have been developed. These include, but are not limited to, lifestyle modifications (reducing dietary saturated fat intake, increasing dietary fiber and plant sterols/stanols intakes, staying physically active and exercising regularly) as the corner stone of treatment [5,6] as well as use of lipid-lowering medications such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (i.e., statins). Due to these seminal works and developments as well as the increasing public

awareness regarding the importance of maintaining a healthy lifestyle to reduce cardiovascular risk, age-adjusted prevalence of elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) among U.S. adults aged 40–74 years has decreased from 59% to 27% from the late 1970s through 2007–2010 [7]. Accordingly, the percentage of U.S. adults using lipid-lowering medication increased from 5% to 23% from the late 1980s through 2007–2010 [7]. These shifts have contributed to reduce heart disease and stroke mortality over the last decades [8].

Although LDL-C is well established as a CVD risk factor, dyslipidemia is frequently characterized by a more complex pattern with elevated levels of triglycerides, remnant lipoproteins, lipoprotein(a) and a lipoprotein subfraction pattern considered unfavorable in addition to low levels of HDL-C. Notably, a low level of HDL-C is the most commonly observed type in patients with premature CVD [9] and it has been shown to be a strong independent predictor of incident cardiovascular events [10–12]. Therefore, assessment of an individual's risk of CVD based on LDL-C level alone, a snap shot of a steady-state pool size of a single class of atherogenic lipoproteins, may not always accurately reflect a person's global risk for CVD development. Given these complexities, non-HDL-C, calculated as the difference between HDL-C and total cholesterol concentrations, has been identified as a useful tool to capture a more complex dyslipidemic pattern. Measurement of non-HDL-C concentration may be particularly useful in individuals with high levels of triglycerides, reflecting those in triglyceride-rich lipoproteins such as lipoprotein remnants and VLDL-C. It has been suggested that the non-HDL-C concentration, a sum of all apolipoprotein (apo)-B-containing atherogenic lipoprotein populations, predicts CVD risk at least equivalent to or even more robustly than LDL-C concentration [13–15].

In this context, the study by Brito et al., published in this issue of *Atherosclerosis* [18], offers opportunities for additional population-specific insights into the use of non-HDL-C treatment goals in detecting and reducing residual CVD risk. Their study included about 15,000 subjects, participating in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). The ELSA-Brasil recruited civil servants aged between 35 and 74 years in a spectrum of regions across Brazil (six cities: Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo and Vitória). The cohort consisted of approximately equal number of men and women with on average a relatively normal lipid profile. All laboratory parameters were measured in a single laboratory, reducing the potential impact of inter-laboratory variability. First, the authors systematically determined non-HDL-C values corresponding to the same population percentiles of LDL-C treatment goals. Then, using the 2004 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.007>.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.010>
0021-9150/© 2018 Published by Elsevier B.V.

guideline [16] and percentile-based non-HDL-C goals, they estimated the prevalence of discordance between non-HDL-C and LDL-C, while also taking LDL-C and triglyceride levels into account. The study demonstrated that percentiles-based goals for non-HDL-C were lower (up to 8 mg/dL) than the guideline goals and, in addition, that there was a significant treatment category discordance between LDL-C and non-HDL percentiles with a more pronounced effect noted for low LDL-C (<100 mg/dL) and high triglycerides (>150 mg/dL) levels.

The findings of this study have several clinical implications. First, the recommended method to determine non-HDL-C treatment goals (LDL-C plus 30 mg/dL) in persons with relatively normal triglyceride-rich lipoproteins under fasting conditions may not always accurately reflect real-life situations and could fail to identify a significant number of individuals who are at a residual risk of CVD. Second, the application of non-HDL-C population percentile-based goals reclassified a smaller portion of individuals into a lower therapeutic category compared with guideline-based goals (16% vs. 27%). Third, the performance of reclassification of individuals into a higher therapeutic category was dependent on LDL-C and triglyceride levels. Among individuals with a low LDL-C level (<70 mg/dL or 70–99 mg/dL) and a moderately elevated triglyceride level (150–199 mg/dL), a greater proportion of individuals met criteria for a higher therapeutic category based on population percentiles rather than by applying guideline recommendations (64% vs. 26% for the group with LDL-C level of <70 mg/dL; 51% vs. 17% for the group with LDL-C level of 70–99 mg/dL). This suggests that using population-specific percentiles might offer advantages in identifying individuals potentially benefiting from continued treatment to prevent future CVD incidents. Fourth, use of population-specific non-HDL goals, matched to the same population percentile of LDL-C goals, may help reduce misclassification risks due to the use of the Friedewald equation for LDL-C level (e.g., underestimation) and therefore help identify all individuals at residual risk for CVD across categories. The study also adds to the ongoing discussion whether to use lipoprotein goal levels or aim for a relative reduction of atherogenic lipoprotein levels as a guiding tool, the latter being a central theme in the recently published American College of Cardiology/American Heart Association guidelines [6]. The findings further illustrate the need to evaluate therapeutic goals among different population groups and the results highlight the importance of using a population-specific model compared to a more generalized model for establishing treatment goals to reduce CVD risk across populations. These approaches are well-aligned with the precision medicine concept and with the 2020 Impact Goals of the American Heart Association to improve the cardiovascular health of all Americans by 20%, while reducing CVD and stroke deaths by 20% by the year of 2020 [17].

Conflict of interest

The authors declared they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.

Financial support

We gratefully acknowledge partial support from the UC Davis Clinical and Translational Science Center (UL1 TR001860) and the NIH Building Interdisciplinary Research Careers in Women's Health/K12 Program (2K12HD051958).

References

- [1] A. Keys, Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels, *Lancet* 1 (1965) 318–319.
- [2] A. Keys, C. Aravanis, H.W. Blackburn, F.S. Van Buchem, R. Buzina, B.D. Djordjevic, et al., Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40–59 in seven countries, *Acta Med. Scand. Suppl.* 460 (1966) 1–392.
- [3] R. Zoratti, A review on ethnic differences in plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol: is the lipid pattern the key factor for the low coronary heart disease rate in people of African origin? *Eur. J. Epidemiol.* 14 (1998) 9–21.
- [4] E. Anuurad, A. Chiem, T.A. Pearson, L. Berglund, Metabolic syndrome components in african-americans and European-american patients and its relation to coronary artery disease, *Am. J. Cardiol.* 100 (2007) 830–834.
- [5] Scientific Report of the 2015, Dietary Guidelines Advisory Committee, US Department of Agriculture, Washington, DC, 2015. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>.
- [6] R.H. Eckel, J.M. Jakicic, J.D. Ard, J.M. de Jesus, N. Houston Miller, V.S. Hubbard, et al., 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines, *Circulation* 129 (2014) S76–S99.
- [7] E.V. Kuklina, M.D. Carroll, K.M. Shaw, R. Hirsch, Trends in high LDL cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and dietary saturated-fat intake: United States, 1976–2010, *NCHS data brief* (2013) 1–8.
- [8] National Center for Health Statistics, Health, United States, 2016: with Chartbook on Long-term Trends in Health, 2017. Hyattsville, MD.
- [9] J.J. Genest Jr., S.S. Martin-Munley, J.R. McNamara, J.M. Ordovas, J. Jenner, R.H. Myers, et al., Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease, *Circulation* 85 (1992) 2025–2033.
- [10] P.M. Ridker, M.J. Stampfer, N. Rifai, Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease, *J. Am. Med. Assoc.* 285 (2001) 2481–2485.
- [11] W.A. van der Steeg, I. Holme, S.M. Boekholdt, M.L. Larsen, C. Lindahl, E.S. Stroes, et al., High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies, *J. Am. Coll. Cardiol.* 51 (2008) 634–642.
- [12] P.S. Yeh, C.M. Yang, S.H. Lin, W.M. Wang, P.S. Chen, T.H. Chao, et al., Low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic stroke: a prospective cohort study, *Atherosclerosis* 228 (2013) 472–477.
- [13] A.D. Sniderman, K. Williams, J.H. Contois, H.M. Monroe, M.J. McQueen, J. de Graaf, et al., A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk, *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 4 (2011) 337–345.
- [14] R. Verbeek, G.K. Hovingh, S.M. Boekholdt, Non-high-density lipoprotein cholesterol: current status as cardiovascular marker, *Curr. Opin. Lipidol.* 26 (2015) 502–510.
- [15] H.E. van Deventer, W.G. Miller, G.L. Myers, I. Sakurabayashi, L.M. Bachmann, S.P. Caudill, et al., Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population, *Clin. Chem.* 57 (2011) 490–501.
- [16] S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz, H.B. Brewer Jr., L.T. Clark, D.B. Hunninghake, et al., Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education Program adult treatment Panel III guidelines, *Circulation* 110 (2004) 227–239.
- [17] D.M. Lloyd-Jones, Y. Hong, D. Labarthe, D. Mozaffarian, L.J. Appel, L. Van Horn, et al., Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond, *Circulation* 121 (2010) 586–613.
- [18] F.A. Brito, W. Pedrosa, C.B. Maluf, Rodrigo .C.P. dos Reis, Ligia .M.G. Fedeli, C. Castilhos, S.M. Barreto, P.G. Vidigal, Non-HDL-C goals based on the distribution of population percentiles in ELSA-Brasil: Is it time to change? *Atherosclerosis* 274 (2018) 243–250.

Byambaa Enkhmaa, Nishant Prakash, Lars Berglund*
Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of California, Davis, CA, USA

* Corresponding author.
E-mail address: lberglund@ucdavis.edu (L. Berglund).

25 April 2018
Available online 5 May 2018