

Prevenção das doenças cardiovasculares associadas à síndrome metabólica

Prevention of cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome

Prevención de enfermedades cardiovasculares asociadas con el síndrome metabólico

Marcos Martins Ornelas Junior¹  
Tatiane Faustino de Moraes¹  
Christian Gonçalves Sasaki²  
Julia Kay²  
Letícia Tiozzi Lopes²  
Maria Laura Ferreira Lima²  
Rhamon Bueno Silva²  
Tulio Toshio Hamasaki da Cunha²  
Marcus Vinicius de Oliveira³  
Wagner Alves de Souza Júdice^{1*}  

Tipo de Publicação: Artigo Completo

Área do Conhecimento: Área Saúde Coletiva

¹Centro Interdisciplinar de Investigação Bioquímica, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil. *E-mail: wagnerjudice@gmail.com; orcid: 0000-0002-1608-9105.

²Graduandos da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil.

³ Docente do curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Este estudo analisa a síndrome metabólica e suas implicações cardiovasculares, enfatizando abordagens preventivas e terapêuticas. **Métodos:** Realizou-se revisão integrativa nas bases de dados PUBMED e SCIELO com os termos "metabolic syndrome" e "cardiovascular disease," resultando em 860 registros. Dez artigos relacionados à síndrome metabólica e doenças cardiovasculares foram selecionados. **Resultados:** A síndrome metabólica aumenta o risco de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Com 12,4% de prevalência global, a MetS eleva a mortalidade cardiovascular e causa aterosclerose, hipertensão, hipertrofia do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca. A síndrome também afeta pacientes pediátricos em longo prazo. Medidas preventivas, como sono de qualidade, dieta balanceada e atividade física, reduzem riscos. A alimentação restrita no tempo também é eficaz. Em casos de prevenção malsucedida, medicamentos como estatinas e antidiabéticos podem ser necessários. **Conclusão:** A síndrome metabólica representa ameaça à saúde individual e sistemas de saúde. Prevenção, mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas são cruciais para reduzir morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e diabetes. A abordagem multidisciplinar é essencial para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento, enfatizando pesquisa contínua e conscientização sobre a síndrome metabólica.

Palavras chave: Síndrome metabólica, Doenças cardiovasculares, Hipertensão arterial, Doença arterial coronariana.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to analyze the relationship between Metabolic Syndrome (MetS) and cardiovascular diseases, emphasizing the importance of prevention and treatment. **Methods:** An integrative literature review was conducted by searching the PUBMED and SCIELO databases, resulting in 860 publications related to MetS and cardiovascular diseases. Ten articles exploring causes, diagnosis, treatment, and cardiovascular implications of MetS were selected. **Results:** MetS, defined as a combination of risk factors, significantly increases the risk of cardiovascular diseases such as atherosclerosis and heart failure. Prevention strategies, including quality sleep, a balanced diet, and physical activity, demonstrate efficacy in reducing risks. Lifestyle changes, such as Time-Restricted Eating, have shown promise. In cases of unsuccessful prevention, the use of medications, such as statins and antidiabetic drugs, may be necessary. **Conclusion:** MetS poses a serious health threat with significant implications for the healthcare system. Prevention, focusing on lifestyle changes, is fundamental to reducing morbidity and mortality from cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Addressing MetS requires a multidisciplinary approach, emphasizing ongoing research and awareness to develop more effective prevention and treatment strategies.

Keywords: Metabolic syndrome, Cardiovascular diseases, High blood pressure, Coronary artery disease.

RESUMEN

Objetivos: Este estudio tiene como objetivo analizar la relación entre el Síndrome Metabólico (MetS) y las enfermedades cardiovasculares, enfatizando la importancia de la prevención y el tratamiento. **Métodos:** Se realizó una revisión integrativa de la literatura mediante la búsqueda en las bases de datos PUBMED y SCIELO, lo que resultó en 860 publicaciones relacionadas con MetS y enfermedades cardiovasculares. Se seleccionaron diez artículos que exploraban causas, diagnóstico, tratamiento e implicaciones cardiovasculares del MetS. **Resultados:** El MetS, definido como una combinación de factores de riesgo, aumenta significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca. Las estrategias de prevención, incluido un sueño de calidad, una dieta equilibrada y la actividad física, demuestran su eficacia en la reducción de riesgos. Los cambios en el estilo de vida, como la Alimentación con Restricción Temporal, han mostrado ser prometedores. En casos de prevención no exitosa, puede ser necesario el uso de medicamentos, como estatinas y medicamentos antidiabéticos. **Conclusión:** El MetS representa una seria amenaza para la salud con implicaciones significativas para el sistema de atención médica. La prevención, centrándose en cambios en el estilo de vida, es fundamental para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Abordar el MetS requiere un

enfoque multidisciplinar, enfatizando a investigação contínua e a consciência para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais efetivas.

Palavras chave: Síndrome metabólica; Doenças cardiovasculares; Hipertensão arterial; Doença coronária.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (MetS) é definida como a combinação de fatores de risco que aumentam a probabilidade de indivíduos desenvolverem diabetes tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV), predominando como principais ameaças à saúde. A definição mais amplamente aceita para a síndrome foi estabelecida pela Definição Harmonizada, elaborada conjuntamente pela Federação Mundial do Coração e a Associação Internacional para o Estudo da Obesidade em 2006. Essa definição requer a presença de três dos cinco seguintes fatores de risco: obesidade abdominal, níveis elevados de triglicérides, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertensão e elevação da glicose em jejum, incluindo pacientes que fazem uso de medicamentos para controlar hipertrigliceridemia ¹⁻³.

Globalmente, a incidência e a prevalência de pessoas com sobrepeso e obesidade estão em ascensão, o que, por sua vez, aumenta a ocorrência da síndrome metabólica, pois esses fatores estão intimamente relacionados ⁴. Nos Estados Unidos, por exemplo, a prevalência da MetS é de 30%, e a maioria desses indivíduos é obesa ⁵. Essa tendência é preocupante, uma vez que a MetS aumenta o risco de desenvolver diabetes tipo 2 em até cinco vezes e duplica o risco de DCV.

Assim, é crucial compreender a gravidade da MetS e suas sérias consequências para o organismo ⁵. Importante ressaltar que, embora a síndrome afete diversos sistemas do corpo, o sistema cardiovascular é o mais impactado. A MetS aumenta significativamente o risco de desenvolver doenças cardiovasculares ateroscleróticas, acidentes vasculares cerebrais, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia do ventrículo esquerdo, doença vascular periférica, cardiomiopatia e doença arterial coronariana ^{6,7}.

Além disso, é relevante destacar que o aumento do risco cardiovascular, devido à persistência da síndrome, afeta principalmente os pacientes pediátricos. Eles enfrentam preocupações adicionais, uma vez que convivem com a MetS por um período mais longo, aumentando sua probabilidade de desenvolver DCV a longo prazo na vida adulta ⁸.

Portanto, a síndrome metabólica representa uma ameaça substancial à saúde individual e resulta em altos custos para o sistema de saúde pública, já que frequentemente as ações se concentram no tratamento das consequências da MetS, como obesidade, níveis elevados de triglicérides e hipertensão, que são condições mais graves e dispendiosas para o sistema de saúde. Assim, é fundamental enfatizar a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento, pois essas medidas reduzem a mortalidade e morbidade por DCV e DM2 em indivíduos que possuem ou apresentam fatores de risco para o desenvolvimento da MetS ⁵.

A principal abordagem nesse sentido é a mudança nos hábitos e estilo de vida, incluindo uma dieta com baixo teor calórico e reduzida em gordura, além do aumento da atividade física para aumentar o gasto

calórico⁹. No entanto, em muitos casos, essas mudanças por si só podem não ser suficientes para controlar ou reverter a MetS, tornando necessária a utilização de medicamentos para tratar diretamente os sinais clínicos, como hipertensão, obesidade, dislipidemia e hiperglicemia. Além disso, a adoção de uma alimentação restrita no tempo tem sido proposta como uma estratégia eficaz para reduzir a pressão arterial, regular os níveis de lipídios e glicose, prevenindo e revertendo a MetS^{5,10}.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi analisar e relacionar a síndrome metabólica e doenças cardiovasculares e ações que reduzam os riscos dessas doenças.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de revisão integrativa de literatura, utilizando buscas nos bancos de dados PUBMED e SCIELO utilizando os termos "metabolic syndrome" e "cardiovascular disease", resultando em 34.678 registros. Destes, foram filtrados artigos gratuitos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre 2004 e 2023, reduzindo o conjunto para 860 publicações. Foram excluídos os artigos que não exploraram a relação entre síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, bem como aqueles que abordavam outras condições de saúde. Os artigos selecionados abordavam causas, diagnóstico, tratamento e implicações cardiovasculares da síndrome metabólica. Após minuciosa análise e organização dos dados, 10 artigos foram escolhidos para compor este estudo. A coleta de dados ocorreu no mês de abril de 2023.

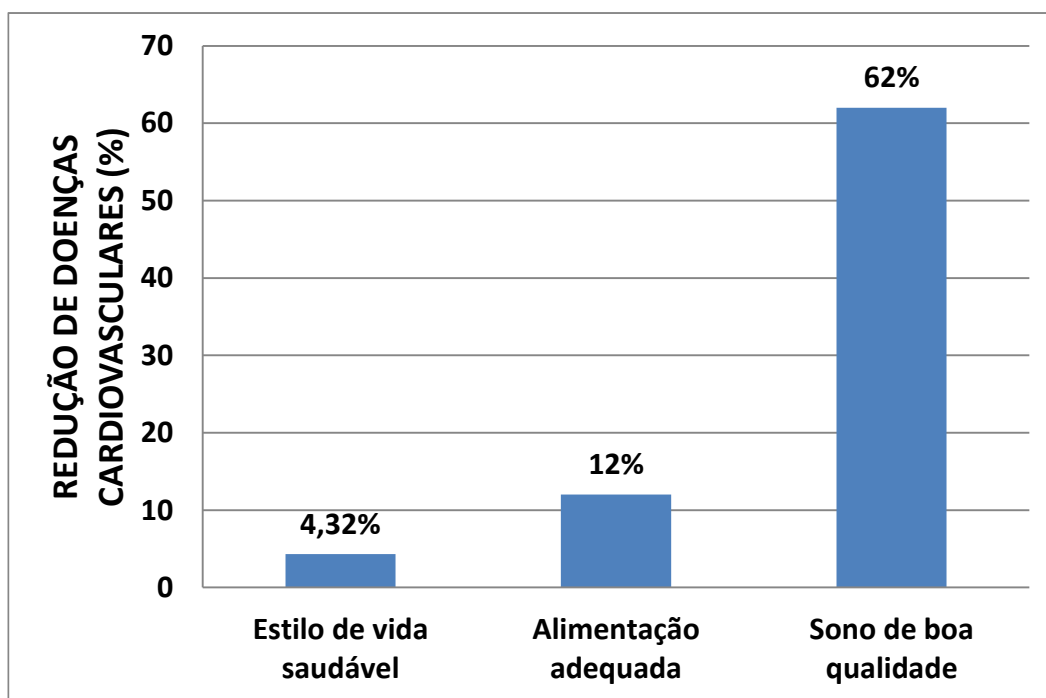
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome Metabólica (MetS) requer atenção especial, uma vez que apresenta uma alta prevalência na sociedade, que se aproxima de 12,4% globalmente, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS). Essa condição aumenta em 5 vezes o risco de mortalidade cardiovascular e em 3 vezes o risco de doença arterial coronariana (DAC). Em outras palavras, tem sido responsável pela maioria dos eventos cardiovasculares e óbitos¹¹. Tais complicações ocorrem devido ao fato de que os portadores de MetS possuem vários fatores de risco, como hipertensão, obesidade (principalmente na região abdominal), inflamação, dislipidemia (com níveis elevados de triglicerídeos e baixo HDL-colesterol) e hiperglicemia associada à resistência à insulina¹². Esses fatores predis põem o paciente a uma série de distúrbios, principalmente relacionados ao sistema cardiovascular, tornando a síndrome um fator determinante para desfechos majoritariamente ateroscleróticos^{6,13}.

Além disso, observou-se um aumento no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) em pacientes que apresentam a síndrome. Estabeleceu-se que a resistência à insulina (DM2) leva a uma progressão mais acelerada da IC. A associação da MetS com a diabetes tipo 2 mostra uma incidência de 1,3 a 5 vezes maior para desfechos cardiorrenais, incluindo óbitos por complicações cardiovasculares, principalmente devido ao risco elevado de desenvolvimento de nefropatias causadas pela progressão da albuminúria e piora da função renal devido à síndrome¹⁴.

De acordo com os artigos analisados, a **FIGURA 1** revela a eficácia das ações de prevenção contra doenças cardiovasculares. É evidente que a qualidade do sono foi altamente eficaz, reduzindo em 59% o risco de complicações cardiovasculares, uma vez que regula o ciclo circadiano, reduz o cansaço e o estresse provocados por longas jornadas de trabalho ^{15,16}. Em contrapartida, a alimentação e o estilo de vida saudável demonstraram eficácias menores nos estudos analisados, com reduções de 12% e 4,32%, respectivamente (**FIGURA 1**). No entanto, é amplamente reconhecido e recomendado pela comunidade médica que todas essas ações reduzem o risco de desenvolvimento da doença metabólica e de complicações cardiovasculares ¹⁰.

Figura 1: Relação entre as medidas adotadas e redução do risco de doenças cardiovasculares em porcentagem



Fonte: Zheng X, et al., ¹; Wilkinson MJ, et al., ⁵; Hege A, et al., ¹⁹;

Além disso, o desenvolvimento da síndrome metabólica é influenciado tanto por características intrínsecas dos indivíduos, como predisposição genética, quanto por fatores relacionados à qualidade de vida, tais como inatividade física, má qualidade do sono, tabagismo e alimentação inadequada ^{6,17,18}, como ilustrado na **FIGURA 1**. Portanto, o comportamento do paciente desempenha um papel fundamental no surgimento da síndrome e, por conseguinte, em seus desdobramentos cardiovasculares ¹⁸.

Os efeitos de um estilo de vida saudável nas intervenções relacionadas ao risco cardiovascular decorrente da síndrome metabólica foram analisados durante três meses em dois grupos: intervenção e controle. Observou-se uma redução de 21,12% para 16,8% no grupo intervenção e de 22,51% para 18,9% no grupo controle. Portanto, a redução no grupo intervenção foi de 2,1% superior à do grupo controle,

indicando que a adoção de um estilo de vida saudável desempenha um papel crucial na prevenção dos riscos cardiovasculares associados à síndrome metabólica¹. Além disso, constatou-se que longas e extenuantes jornadas de trabalho, como no caso dos caminhoneiros, aumentam o risco de síndrome metabólica e doenças cardiovasculares devido ao estilo de vida. Como ilustrado na **FIGURA 1**, uma boa qualidade de sono reduz o risco de síndrome metabólica em 62% (OR=0,38) e de doenças cardiovasculares em 59% (OR=0,41)¹⁹.

A prática regular de exercícios físicos e a regulação da dieta do paciente desempenham um papel crucial na prevenção da síndrome metabólica. Recomenda-se pelo menos 30 minutos de atividade física leve a moderada de 3 a 5 vezes por semana, com ênfase em exercícios aeróbicos em detrimento dos exercícios resistidos. Quanto à dieta saudável, como ilustrado na **FIGURA 1**, sua adoção reduz a probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares em 12% quando acompanhada por prática regular de atividade física e boa qualidade do sono, sem o consumo de tabaco e álcool, denominado pela comunidade médica como "mudança de estilo de vida", pois, foi verificado que a mudança de estilo de vida foi responsável por uma redução de 4,32% nos riscos de doenças cardiovasculares^{6,13,19}.

É consenso entre os profissionais de saúde que a adoção de uma dieta saudável é o principal fator na prevenção da síndrome metabólica, uma vez que a alimentação tem grande influência nos níveis de HDL, triglicerídeos, glicose sanguínea e na obesidade. A elaboração de uma dieta individualizada, considerando o perfil metabólico e as necessidades fisiológicas do indivíduo, é essencial na prevenção da síndrome metabólica. A dieta geralmente envolve o consumo de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, pois fornecem nutrientes essenciais para uma dieta saudável. A ingestão de gordura é inversamente associada à sensibilidade à insulina e deve ser indicada pelo nutricionista^{3,6}.

Entretanto, em casos em que as medidas de prevenção mencionadas acima não são eficazes, a síndrome pode se estabelecer no indivíduo, e o tratamento torna-se necessário para evitar a progressão da doença para estágios mais graves e de difícil controle⁶. O tratamento inicial é semelhante às medidas de prevenção primária mencionadas anteriormente e envolve uma dieta hipocalórica mais rigorosa, a interrupção completa do consumo de álcool e a adoção de atividades físicas intensas e regulares. Essas medidas resultam na perda de peso e na melhora do funcionamento metabólico. Foi comprovado que, em apenas 2 anos de restrição calórica, os indivíduos podem reduzir significativamente os fatores de risco associados à síndrome metabólica para doenças cardíacas e metabólicas^{20,21}.

Dessa forma, é possível tratar diretamente os cinco fatores que levam à síndrome metabólica: obesidade, triglicerídeos elevados, HDL baixo, hipertensão e glicemia em jejum elevada⁶.

Os pacientes devem aderir ao tratamento proposto pelo profissional de saúde, que provavelmente incluirá medidas para promover uma perda de peso saudável, juntamente com a redução dos fatores de risco mencionados anteriormente. É importante notar que uma perda de peso de apenas 5% a 10% pode melhorar a glicemia, o perfil lipídico e a pressão arterial⁵. Para alcançar esse objetivo, uma metodologia sugerida é a Restrição Alimentar no Tempo (TRE), que auxilia no tratamento da síndrome metabólica^{22,23}. Esta abordagem envolve uma dieta em que o indivíduo limita o período do dia em que se alimenta a 10 horas, mantendo um ciclo circadiano consistente e regular de alimentação e jejum. Isso é importante porque a interrupção de um ciclo circadiano adequado, caracterizado por um padrão alimentar errático com um período superior a 10

horas, aumenta os riscos de componentes da síndrome metabólica, como hipertensão, resistência à insulina, inflamação e dislipidemia, além de aumentar o risco de complicações mais graves ^{24,25}.

Os resultados após 12 meses dessa dieta incluíram uma redução nos níveis de glicose, triglicerídeos e marcadores de inflamação (hs-CRP), bem como uma diminuição do peso corporal que resultou em uma redução da circunferência da cintura e reduções significativas na pressão sistólica e diastólica ⁵. A técnica TRE promoveu uma redução de 12% no risco cardiovascular, correlacionando-se com a porcentagem de gordura corporal (r 0,62, n 64, p 0,001) e a porcentagem de massa magra (r 0,74, n 64, p 0,001) ⁵. Outra evidência que reforça a importância do ciclo circadiano na síndrome metabólica é a observação de casos em caminhoneiros, que têm horários irregulares e muitas vezes permanecem acordados por longos períodos sem se alimentar adequadamente, desregulando assim o ciclo e contribuindo para as complicações da síndrome ^{19,26}.

Há casos em que os pacientes não apresentam melhora em determinados sintomas e requerem o uso de medicamentos para o tratamento específico. Isso pode incluir anti-hipertensivos, uma vez que 75% dos pacientes necessitam de tratamento para controlar a hipertensão, antidiabéticos para lidar com a resistência à insulina e fármacos para tratar a dislipidemia, como estatinas ^{6,27}. No entanto, no caso de pacientes que possuem síndrome metabólica e também doenças cardiovasculares, mesmo quando já em tratamento com estatinas de alta intensidade, ainda apresentam um risco muito elevado de desenvolver eventos cardiovasculares adversos graves, definidos como "MACE" (Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores) ^{28, 29, 30}.

As diretrizes de colesterol multi-sociedade dos EUA de 2018 identificaram a síndrome metabólica como um fator importante de risco para o desenvolvimento de MACE devido à dislipidemia gerada pela síndrome (com altos níveis de triglicerídeos e LDL e baixo HDL), o que aumenta a mortalidade e morbidade desses pacientes devido a doenças cardiovasculares ⁴. Portanto, o uso de Evolocumabe, um anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9, juntamente com terapia intensiva com estatina, demonstrou eficácia na redução dos níveis de LDL-C e outras lipoproteínas aterogênicas ³¹⁻³³.

Isso é especialmente importante, uma vez que a preocupação com a utilização desses tratamentos em pacientes com síndrome metabólica envolve a predisposição ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 devido à resistência à insulina e, portanto, à hiperglicemia. Essa combinação de tratamento conseguiu reduzir o risco cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica e doenças cardiovasculares ⁵. Quanto ao uso de antidiabéticos, estudos demonstraram que a Empagliflozina produziu desfechos significativamente positivos em comparação com um grupo placebo, melhorando os resultados cardiovasculares e renais em pacientes com e sem síndrome metabólica ¹⁴.

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, a síndrome metabólica é uma condição de extrema relevância devido à sua alta prevalência na sociedade atual, bem como à sua associação significativa com morbimortalidade, principalmente por meio de complicações cardiovasculares. A abordagem eficaz para mitigar esses riscos

envolve uma combinação de estratégias, incluindo a promoção de um estilo de vida saudável, que compreende a prática regular de exercícios físicos, a adoção de uma dieta equilibrada e o cultivo de uma boa qualidade do sono. Os profissionais de saúde desempenham um papel crucial ao oferecer orientações personalizadas e terapias farmacológicas quando necessário, como estatinas e antidiabéticos, para indivíduos com síndrome metabólica. Essas medidas não apenas previnem a síndrome, mas também contribuem para uma sociedade mais saudável e resiliente.

Nesse contexto, é imperativo que se continue a pesquisa e a conscientização sobre a síndrome metabólica, a fim de desenvolver estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento. As evidências destacam a importância das ações preventivas na redução do risco de complicações cardiovasculares. Em última análise, a síndrome metabólica é um desafio de saúde pública que exige esforços multidisciplinares para enfrentar suas implicações cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

W.A.S.J. é bolsista da Fundação de Amparo ao Ensino e Pesquisa (FAEP) da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC).

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Eles são os únicos responsáveis pelo conteúdo e pela redação do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Zheng X, Yu H, Qiu X, Chair SY, Wong EM, Wang Q. The effects of a nurse-led lifestyle intervention program on cardiovascular risk, self-efficacy and health promoting behaviours among patients with metabolic syndrome: Randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2020; 109, 103638.
2. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27, 1235–42.
3. Chattu VK, Chattu SK, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Interlinked Rising Epidemic of Insufficient Sleep and Diabetes Mellitus. *Healthcare (Basel).* 2019; 7(1): 37.
4. Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, Badariene J, Pineda AL, Honarpour N, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER. *Jama Cardiol.* 2021; 6(2), 139-47.
5. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell MetAB.* 2020; 31(1), 92-104.e5.
6. Brandão AP, Brandão AA, Nogueira AR, Guimaraes JI, Oliveira JEP, Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84(1), 3-28.
7. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care.* 2005; 28, 385–90.
8. Oliveira CL, Mello MT, Cintraand IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência, *Revista de Nutrição.* 2004; 17(2), 237–45.
9. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020; 12(10), 2983.
10. Kim HL, Chung J, Kim KJ, Kim HJ, Seo WW, Jeon KH, et al. Lifestyle Modification in the Management of Metabolic Syndrome: Statement From Korean Society of CardioMetabolic Syndrome (KSCMS). *Korean Circ J.* 2022; 52(2), 93-109.
11. Muammer K, Mutluay F, Demir R, Özkan AA. Effects of peripheral and different inspiratory muscle training methods in coronary artery disease patients with metabolic syndrome: A randomized-controlled trial. *Respir Med,* 2020; 172, 106119.
12. Chattu VK, Chattu SK, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Interlinked Rising Epidemic of Insufficient Sleep and Diabetes Mellitus. *Healthcare (Basel).* 2019; 7(1), 37.
13. Schroder JD, Falqueto H, Mânica A, Zanini D, de Oliveira T, de Sá CA. Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. *J Trasl med.* 2021; 19(1), 3.
14. Ferreira JP, Verma S, Fitchett D, Ofstad AP, Lauer S, Zwiener I, et al. Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analyses of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 26; 19(1), 200.
15. Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: Linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience.* 2014; 264, 76–87.
16. Stenvers DJ, Scheer FA, Schrauwen P, La Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15, 75–89.
17. Ford ES, Kohl HW III, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among US adults. *Obes. Res.* 2005; 13(3), 608–14.
18. Rennie K, McCarthy N, Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E. Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32(4), 600–6.
19. Hege A, Lemke MK, Apostolopoulos Y, Sönmez S. (2018) Occupational health disparities among U.S. long-haul truck drivers: the influence of work organization and sleep on cardiovascular and metabolic disease risk. *PLoS One.* 2018; 13(11), e0207322.
20. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(9), 673–83.

21. Yun HR, Su Joo Y, Ik Chang T, Wha Kang E, Son NH, Woo Kim H, et al. Association of short-term and long-term weight loss with the risk of major adverse cardiovascular disease: Community-based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 195, 110193.
22. Adafer R, Messaadi W, Meddahi M, Patey A, Haderbache A, Bayen S, et al. Food Timing, Circadian Rhythm and Chrononutrition: A Systematic Review of Time-Restricted Eating's Effects on Human Health. *Nutrients.* 2020; 12(12), 3770.
23. Moon S, Kang J, Kim SH, Chung HS, Kim YJ, Yu JM, et al. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12(5),1267.
24. Parr EB, Devlin BL, Lim KHC, Moresi LNZ, Geils C, Brennan L, Hawley JA. Time-Restricted Eating as a Nutrition Strategy for Individuals with Type 2 Diabetes: A Feasibility Study. *Nutrients.* 2020; 12(11), 3228.
25. Adlouni A, Ghalim N, Benslimane A, Lecerf JM, Saile R. Fasting during Ramadan induces a marked increase in high-density lipoprotein cholesterol and decrease in low-density lipoprotein cholesterol. *Ann Nutr Metab.* 1997; 41(4), 242-9.
26. Crnko S, Du Pré BC, Sluijter JP, Van Laake LW. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16(7), 437-47.
27. Liu HT, Deng NH, Wu ZF, Zhou ZY, Tian Z, Liu XY, Wang YX, Zheng HY, Ou YS, Jiang ZS. Statin's role on blood pressure levels: Meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2023; 25(3), 238-50.
28. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol.* 1989; 63(16), 42H-47H.
29. Aksungar FB, Eren A, Ure S, Teskin O, Ates G. Effects of intermittent fasting on serum lipid levels, coagulation status and plasma homocysteine levels. *Ann NutrMetab.* 2005; 49 (2), 77-82.
30. Martinez-Sanchez FD, Medina-Urrutia AX, Jorge-Galarza E, Martínez-Alvarado MDR, Reyes-Barrera J, Osorio-Alonso H, et al. Effect of metabolic control on recurrent major adverse cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with premature coronary artery disease: Results of the Genetics of Atherosclerotic Disease study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32(9), 2227-37.
31. Huang YT, Ho LT, Hsu HY, Tu YK, Chien KL. Efficacy and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors as Adjuvant Treatments for Patients with Hypercholesterolemia Treated with Statin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 13, 832614.
32. Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol.* 2020; 878, 173114.
33. Filippatos TD, Kei A, Rizos CV, Elisaf MS. Effects of PCSK9 Inhibitors on Other than Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lipid Variables. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018; 23(1), 3-12.