

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde**

**Área de Concentração em Geriatria**

**Dissertação de Mestrado**

**RELAÇÃO ENTRE O EFEITO DA DIETA NA DISTRIBUIÇÃO DE  
SUBFRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS E NÍVEIS BASAIS DE  
TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS**

Aluna: Laura Maria Arieta Barcellos

Orientador: Prof. Dr. José Luiz da Costa Vieira

Co-orientador: Prof. Dr. Emílio H. Moriguchi

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da  
Saúde, Área de Concentração em Geriatria, da  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do  
Sul, para obtenção do título de Mestre em Medicina.**

**Porto Alegre**

**2006**

**B242r Barcellos, Laura Maria Arieta**

Relação entre o efeito da dieta na distribuição de subfrações de lipoproteínas e níveis basais de triglicérides plasmáticos / Laura Maria Arieta Barcellos; orient. José Luiz da Costa Vieira; co-orient. Emílio H. Moriguchi. Porto Alegre: PUCRS, 2006.

78f.: táb.

Dissertação(Mestrado)-Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Geriatria.

1. DIETA/utilização. 2. LIPOPROTEINAS. 3. LÍPIDEOS. 4. HIPERLIPIDEMIA/dietoterapia. 5. HIPERTRIGLICERIDEMIA. 6. CORONARIOPATIA. 7. INTERVENÇÃO DIETÉTICA. 8. TRIGLÍCIDOS/sangue. I. Vieira, José Luiz da Costa. II. Moriguchi, Emílio H. III. Título.

C.D.D. 618.9761  
C.D.U. 615.398:616.12(043.3)  
N.L.M. QY 465

Dedico ao meu pai e a minha mãe pelo exemplo de amor e de afeto,  
sentimentos estes indispensáveis para se obter todo e qualquer mérito nessa  
vida...

## **AGRADECIMENTOS**

Sem dúvida uma série de pessoas importantes fizeram parte dessa conquista de forma direta ou indireta...mas gostaria de agradecer especialmente a uma delas que, ao longo de toda essa jornada, desde a seleção para a entrada no mestrado, passando pela elaboração do projeto, pela aquisição do banco de dados e por mais uma série de outras coisas que a vida me fez passar nesses últimos meses...estive sempre do meu lado...me orientando e dando apoio não só do ponto de vista científico, que norteia esse trabalho, mas também e tão mais importante, me orientando quanto à vida... que nem sempre é fácil mas que, com certeza, fica muito mais suportável quando se tem pessoas especiais por perto. Obrigada, Dr. Vieira, por tudo.

## SUMÁRIO

<b>I - BASE TEÓRICA .....</b>	<b>3</b>
DISLIPIDEMIAS E RISCO CARDIOVASCULAR: DO METABOLISMO LIPÍDICO E SUBFRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS AO TRATAMENTO DIETÉTICO .....	3
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2. LIPÍDIOS, LIPOPROTEÍNAS E ATEROGÊNESE .....</b>	<b>9</b>
<b>3. METABOLISMO LIPÍDICO .....</b>	<b>11</b>
3.1 CICLO EXÓGENO .....	11
3.2 CICLO ENDÓGENO.....	13
3.2.1 <i>Transporte de Lipídios de Origem Hepática</i> .....	13
3.2.2 <i>Transporte Reverso do Colesterol – O Papel das HDL</i> .....	15
<b>4. DISLIPIDEMIA COMO FATOR DE RISCO.....</b>	<b>17</b>
<b>5. SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS .....</b>	<b>19</b>
5.1 MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DE SUBCLASSES .....	19
5.2 SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS E RISCO PARA DAC .....	21
5.2.1 <i>Subclasses de LDL</i> .....	21
5.2.2 <i>Subclasses de HDL</i> .....	22
5.2.3 <i>Subclasses de VLDL</i> .....	22
5.3 DISTRIBUIÇÃO DOS PADRÕES DE SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS E RISCO PARA DAC .....	23
5.4 TG E RISCO PARA DAC .....	26
5.5 TRIGLICERÍDEOS E SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS .....	27
<b>6. TRATAMENTO DIETÉTICO PARA A DISLIPIDEMIA.....</b>	<b>29</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>34</b>
<b>II - ARTIGO .....</b>	<b>45</b>
RELAÇÃO ENTRE O EFEITO DA DIETA NA DISTRIBUIÇÃO DE SUBFRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS E NÍVEIS BASAIS DE TRIGLICERÍDEOS .....	45

<b>1. RESUMO</b> .....	<b>47</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>49</b>
<b>3. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>4. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>53</b>
4.1 PACIENTES.....	53
4.2 ESTUDO .....	54
4.3 INTERVENÇÃO DIETÉTICA.....	54
4.4 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS .....	55
4.5 TESTES LABORATORIAIS E ANÁLISE.....	55
4.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS .....	56
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>57</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS .....	57
5.2 EFEITOS DA DIETA.....	59
5.2.1 <i>Perfil Lipídico</i> .....	59
5.2.2 <i>Diâmetro Médio das Partículas de Lipoproteínas</i> .....	60
5.2.3 <i>Subfrações de lipoproteínas e concentração de partículas de LDL</i> .....	60
5.2.4 <i>Padrão de Subclasses de Lipoproteínas</i> .....	61
5.2.5 <i>Correlação da mudança de vários parâmetros de lipoproteínas com mudança nos níveis de triglicerídeos</i> .....	62
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>62</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>69</b>

## **I - BASE TEÓRICA**

### **DISLIPIDEMIAS E RISCO CARDIOVASCULAR: DO METABOLISMO LIPÍDICO E SUBFRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS AO TRATAMENTO DIETÉTICO**

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo (1). Nos últimos anos, a doença cardiovascular (DCV) vem sendo responsável por um terço de todas as causas de morte globalmente e por cerca de 10% e 18% de perda de anos de vida ajustados para a idade em países em desenvolvimento e desenvolvidos, respectivamente (2). No Brasil, dentre as doenças cardiovasculares com maior prevalência e que determinam as maiores taxas de morbimortalidade, encontram-se a doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC) (3).

Vários estudos epidemiológicos conduzidos nas últimas décadas têm demonstrado a relação entre uma série de fatores de risco e o desenvolvimento de doença cardíaca e cerebrovascular. O estudo de *Framingham* (4), uma das primeiras coortes que evidenciou a importância desta relação, demonstrou que valores de colesterol total (CT) e de LDL-colesterol (LDL-C) são indicadores diretos de risco para desenvolvimento de eventos clínicos da doença aterosclerótica e, mais tarde, que o HDL-colesterol (HDL-C) é indicador inverso deste risco (5, 6). Resultados semelhantes também foram evidenciados em outros estudos, dentre os quais estão: o Estudo dos Sete Países (7), o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) (8) e o *Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM) (9).

Recentemente foi publicado o estudo *INTERHEART* (10), o qual analisou a presença de fatores de risco em 15.152 casos incidentes de infarto agudo do

miocárdio (IAM) e 14.820 controles em 262 centros participantes em 52 países de 5 continentes. Como resultados, demonstrou que nove fatores de risco estavam fortemente associados à DAC e que, juntos, correspondiam à cerca de 90% do risco atribuível para IAM. Dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), sedentarismo, obesidade, diabetes melito, consumo de álcool, fatores psicossociais e hábitos dietéticos inadequados representam estes fatores, sendo que os dois primeiros são responsáveis por mais de dois terços deste risco.

Desta forma, nas últimas décadas, diversos estudos clínicos e epidemiológicos revolucionaram o entendimento sobre a base metabólica da doença vascular confirmando a “hipótese do colesterol”, ou seja, quanto maior o nível de colesterol plasmático, maior o risco para eventos coronarianos. Níveis plasmáticos elevados de LDL-C e de triglicerídeos (TG), bem como níveis séricos reduzidos de HDL-C, ou mesmo suas combinações, caracterizam as dislipidemias e risco aumentado de DCV.

No entanto, embora essa visão seja preditiva de DAC, o nível de risco também varia entre indivíduos com perfis lipídicos similares, sendo que as variações individuais específicas nas subclasses de lipoproteínas podem ser responsáveis por essas diferenças (11).

Resultados de muitos estudos conduzidos durante os últimos 15 anos mostraram que, num mesmo nível de LDL-C, homens com partículas predominantemente pequenas e densas de LDL, comumente referidos como portadores do perfil de subclasses de lipoproteínas classificado como padrão B, têm um risco aproximadamente três vezes maior de desenvolverem DCV se

comparados ao risco daqueles com predomínio de partículas grandes e flutuantes de LDL, conhecidos como portadores do padrão A (12), o qual é mais freqüentemente encontrado nos indivíduos saudáveis (13).

Em relação ao HDL-C, embora se saiba que níveis plasmáticos elevados estejam relacionados com menor risco de DCV, quando analisadas as subclasses de HDL, observa-se que o efeito protetor está mais ligado às partículas grandes de HDL se comparadas às menores (14-16).

Sabe-se que há uma maior prevalência de partículas pequenas e densas de LDL, bem como uma menor prevalência de partículas grandes de HDL, em indivíduos com níveis plasmáticos de TG acima de 150 mg/dL, fato este que os expõe a um maior risco para DAC. Além disso, esse perfil de distribuição de subfrações de lipoproteínas, padrão B, classificado com altamente aterogênico, está associado a uma série de outras alterações metabólicas pró-aterogênicas, dentre as quais aumento das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), níveis reduzidos de HDL-C (13) e redução da sensibilidade à insulina (17).

Atualmente não há dúvidas que ações visando à detecção e ao tratamento de pacientes com hipercolesterolemia são válidas para diminuir a incidência de DAC na comunidade (18-20). Dietas com restrição de gordura, bem como outras medidas não farmacológicas tais como cessação do tabagismo, redução do peso, realização de exercícios físicos regulares e gerenciamento de estresse, somadas à terapia com drogas hipolipimiantes quando indicada, fazem parte do arsenal terapêutico disponível.

Diretrizes atuais sobre dietas enfatizam a importância da redução da gordura dietética, particularmente da gordura saturada, para o controle das

lipoproteínas plasmáticas e, conseqüentemente, para diminuição do risco cardiovascular (21). Essa recomendação é baseada nas inúmeras evidências científicas que mostram que dietas hipolipídicas reduzem o colesterol plasmático, particularmente o LDL-C.

Estudos realizados nos últimos 15 anos têm demonstrado que há uma marcada variação interindividual na resposta às alterações dietéticas. Dentre os fatores que podem influenciar estão o índice de massa corporal (IMC), a quantidade da ingestão dietética prévia de gorduras e de colesterol, os níveis basais de lipídios, idade, sexo, polimorfismos nos genes de apolipoproteínas e, também, o padrão basal de distribuição das subclasses de LDL (22, 23). Mais recentemente, demonstrou-se que outros fatores também são responsáveis pela variabilidade individual na resposta dos lipídios e lipoproteínas plasmáticas à dieta hipolipídica, entre os quais a presença da resistência à insulina como um fator limitador da resposta favorável à redução de gorduras da dieta (24).

Há dados consistentes na literatura que indivíduos com perfil basal de distribuição de subclasses de LDL menos aterogênico denominado padrão A (com partículas de LDL grandes) não respondem à dieta hipolipídica de forma tão significativa e positiva se comparados aos indivíduos com perfil mais aterogênico, conhecido como padrão B (com predomínio de partículas de LDL pequenas e densas, geralmente associado com menores níveis de HDL-C e mais prevalente em indivíduos com níveis séricos de TG acima de 150mg/dL) (25). Mais ainda, que muitas vezes a resposta das subclasses de lipoproteínas à redução da gordura da dieta nestes indivíduos determina a alteração do padrão basal de subclasses de LDL de A para B, ou seja, a mudança de um padrão menos aterogênico para um padrão mais aterogênico, de maior risco. Além

disso, sabe-se que os indivíduos com padrão B sofrem uma influência muito forte de fatores modificadores na expressão das subclasses de lipoproteínas, com o tamanho das partículas de LDL sendo influenciado por fatores metabólicos que estão intrinsecamente ligados aos níveis de TG plasmáticos, incluindo, entre outros, adiposidade abdominal e resistência à insulina (26, 27).

Na medida que há evidências consistentes na literatura que a presença do padrão B pode ser um bom marcador de resposta à dieta e como esse padrão está mais presente em indivíduos que têm níveis plasmáticos de TG mais elevados, o objetivo deste estudo foi analisar se os níveis séricos basais de TG poderiam, da mesma forma que o padrão de distribuição de subclasses de LDL, corresponder a um bom marcador de resposta à dieta em pacientes dislipidêmicos, tanto em relação ao efeito hipolipimiente da dieta, quanto em relação à sua influência sobre o padrão de distribuição de subclasses de lipoproteínas.

## **2. LIPÍDIOS, LIPOPROTEÍNAS E ATEROGÊNESE**

Os dois principais lipídios encontrados no sangue são colesterol e TG, ambos com importantes funções celulares. Os TG constituem 90% do material potencialmente energético do organismo e são importantes na transferência de energia proveniente da dieta para dentro das células. O colesterol é um elemento essencial das membranas biológicas, responsável por funções estruturais e funcionais das mesmas, tendo, também, participação na síntese de alguns hormônios circulantes. Pelo fato de não serem hidrossolúveis e, por isso, não capazes de circular livremente no plasma, os lipídios são transportados na circulação sanguínea na forma de complexos hidrossolúveis de alto peso molecular - as lipoproteínas.

As lipoproteínas apresentam diferentes densidades conforme a quantidade de proteínas e lipídios que as compõem, sendo constituídas por um núcleo apolar de TG e ésteres de colesterol que é envolto por uma capa com superfície externa polar, composta por fosfolipídeos, colesterol livre e componentes protéicos, estes últimos denominados apoproteínas (Apo).

De acordo com suas densidades, as lipoproteínas podem ser separadas por diversos métodos físicos e classificadas em cinco tipos principais: quilomicra (QM), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL).

A primeira referência da relação entre colesterol e aterosclerose surgiu na metade do século XIX quando foi identificada a presença de colesterol na constituição da placa aterosclerótica e, mais tarde, levantada a hipótese de que a reação dos componentes do subendotélio à presença de colesterol seria responsável pela aterogênese (28).

Embora haja uma importante contribuição do processo inflamatório em todos os eventos celulares durante a aterogênese, sem dúvidas a base para a doença aterosclerótica é o aumento da retenção de lipoproteínas aterogênicas na parede arterial resultante do desequilíbrio entre os transportes direto e reverso do colesterol (29). Isto ocorre na medida que há excesso dos níveis de LDL-C na circulação que, progressivamente, vai se acumulando dentro das paredes das grandes artérias. Desta forma, a partir do depósito das partículas de LDL na parede do vaso, dá-se o início da lesão aterosclerótica propriamente dita, a qual, por fim, põe o indivíduo em maior risco de desenvolvimento de DCV. Somado a estes conceitos, sabe-se ainda que, em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida, a retenção de LDL no vaso está aumentada, independente dos níveis séricos de LDL-C.

O motivo pelo qual os lipídios são depositados dentro das paredes das artérias de médio e grande calibres – um evento com conseqüências potencialmente fatais – não é conhecido. Porém, a consistência dessa associação tem sido cada vez mais evidenciada e, por isso, o conhecimento do metabolismo das lipoproteínas é fundamental para melhor compreensão da fisiopatologia da aterosclerose.

### 3. METABOLISMO LIPÍDICO

Para fins didáticos, o metabolismo dos lipídios pode ser dividido em dois ciclos: exógeno e endógeno. O ciclo exógeno inclui o transporte de ácidos graxos e de colesterol provenientes da dieta e da bile que inicia na luz intestinal e vai até os tecidos periféricos e fígado através das QM. Já o ciclo endógeno subdivide-se em dois: no transporte dos lipídios de origem hepática através das VLDL e LDL para os tecidos periféricos e no transporte reverso do colesterol proveniente dos tecidos periféricos, realizado principalmente pelas partículas de HDL (30) (31) (32) .

#### 3.1 CICLO EXÓGENO

Compostas predominantemente de TG, que representa cerca de 90% do peso das partículas, e tendo seu conteúdo de colesterol em torno de 1 à 2% do peso, as QM são responsáveis pelo transporte dos TG da dieta para os sítios de metabolismo e armazenamento. Assim como toda partícula de lipoproteína, as QM são formadas por um núcleo lipídico apolar envolto por uma superfície com camada externa polar constituída de fosfolípidos, colesterol livre e apoproteínas, sendo estas últimas Apo B 48, Apo A I, A II e A IV.

Recém formadas no enterócito e carreando o colesterol e os TG provenientes da dieta e da bile, as QM passam através da linfa, via ducto torácico, para a circulação sanguínea, local onde adquirem as apoproteínas

denominadas Apo E, Apo CII e Apo B48 . Na superfície endotelial dos capilares, ligam-se às moléculas da enzima lipase lipoprotéica (LPL), ligação esta ativada pela Apo CII. A partir desta ligação, dá-se o início da hidrólise dos TG em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol, os quais são absorvidos pelas células de tecidos como o muscular e o adiposo, reesterificadas como TG e estocados no citoplasma da célula. Uma vez armazenados, constituem o principal estoque de energia do organismo, podem ser mobilizados a qualquer momento pela ação da enzima lipase hormônio-sensível.

Durante o processo de hidrólise dos TG pela LPL, a partícula de QM é debilitada da maior parte do seu conteúdo de TG, o que a deixa cada vez menor. Conseqüentemente, parte de sua capa constituída por fosfolipídios, colesterol livre, Apo C II e C III é liberada passando a constituir uma superfície redundante, a qual se desprende da partícula e dá origem às partículas de HDL nascentes.

Esses produtos de delipidação das QM são chamados de “remanescentes de QM” (rQM), os quais podem se ligar novamente à LPL ou serem captados pelos hepatócitos através de um processo mediado por receptores, aos quais se ligam numa reação facilitada pela presença de Apo E.

Nos hepatócitos os rQM liberam seu conteúdo restante, isto é, TG, ésteres de colesterol, fosfolipídios e apoproteínas, que podem posteriormente serem reagrupados com os TG e ésteres de colesterol endógenos, dando origem às VLDL. Uma vez formadas, essas partículas são liberadas para a circulação dando início à fase de transporte de lipídios para os tecidos periféricos. Em comparação às partículas de QM, as partículas de VLDL são

menores, carregam menos TG e contêm Apo 100 no lugar da Apo 48 em sua capa.

## 3.2 CICLO ENDÓGENO

### 3.2.1 *Transporte de Lipídios de Origem Hepática*

Na fase de jejum, a principal fonte de ácidos graxos é o tecido adiposo que, através da lipase hormônio sensível, hidrolisa TG e libera AGL, os quais são secretados para o plasma. Essa secreção é variável e depende da atividade de outras enzimas, tais como a lecitina-acil-transferase (LCAT), LPL e lipase hepática (LH). Todas estas enzimas contribuem no conteúdo de ácidos graxos hepáticos que sintetizam TG e VLDL.

As partículas de VLDL, ricas em Apo CII, Apo E e Apo B-100, após serem liberadas para a circulação, sofrem ação da LPL liberando AGL para os tecidos periféricos, os quais são transportados no plasma ligados, principalmente, à albumina. Durante o processo de delipidação, a partícula de VLDL vai perdendo TG e ficando progressivamente menor, mais densa e mais rica em colesterol dando origem às VLDL remanescentes, também denominadas de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). Pela ação da LH, a partícula de IDL sofre hidrólise de seu conteúdo de TG, convertendo-se em LDL, que é a principal carreadora de colesterol no plasma. As VLDL remanescentes ou IDL podem, também, ser removidas da circulação pelo receptor hepático de LDL (r-LDL) ou pelos receptores B/E, os quais reconhecem a apoE e apo B100 da sua superfície. Em geral, cerca de um terço das VLDL são captadas pelo r-LDL, enquanto dois terços progredem para a formação de LDL.

Desde a secreção pelo fígado até a remoção pelo fígado ou conversão em LDL, as VLDL, sofrem um outro processo de remodelação pela proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP), cedendo TG e recebendo um conteúdo adicional de colesterol esterificado das HDL. Esse processo de troca de TG por colesterol da HDL mediado pela CEPT não é exclusivo das VLDL, ocorrendo também com outras lipoproteínas ricas em TG (QM e r-QM).

A remoção das LDL do plasma é determinada principalmente pela atividade dos r-LDL. A LDL liga-se ao r-LDL na superfície da membrana dos hepatócitos formando uma vesícula que se liga ao lisossomo da célula, onde são hidrolisadas em colesterol livre, ácidos graxos e aminoácidos. Assim que há a formação da vesícula, a LDL é liberada dos receptores, os quais voltam para a membrana da célula. Se houver excesso de colesterol livre, o mesmo é convertido em ésteres de colesterol novamente pela enzima acil-colesterol acil-transferase (ACAT) e armazenado no citoplasma do hepatócito. No retículo endoplasmático o colesterol livre regula a produção do r-LDL e da enzima hidróxi-metil-glutaril Coa redutase (HMGCoA redutase) através da associação do colesterol com a proteína que regula a transcrição genômica (SREBPs), a qual altera a expressão dos genes que codificam tanto o receptor de LDL quanto a enzima HMGCoA redutase conforme as necessidades do organismo. Esta regulação permite à célula a manutenção da homeostase do colesterol.

No indivíduo normal 60% a 80% das LDL são removidas via r-LDL. Outras formas de remoção das LDL do plasma são: endocitose através da ligação dos fosfolípidios com os proteoglicanos da superfície celular; ligação com outros receptores como receptor relacionado à proteína (LRP) e receptores de

varredura (*scavenger*). Na presença de grande quantidade de LDL oxidada no plasma há um incremento da captação via outros receptores que não os r-LDL. Quanto maior a remoção da LDL pelos r-LDL, menor vai ser a deposição de colesterol através dessas partículas na parede arterial.

### *3.2.2 Transporte Reverso do Colesterol – O Papel das HDL*

As partículas de HDL são formadas no plasma a partir da ligação da apo A I, sua principal apoproteína, com componentes lipídicos proveniente da lipólise das VLDL e QM. Na verdade, as lipoproteínas ricas em TG, ao ter reduzido o conteúdo lipídico de seu núcleo, ficam com parte de sua capa redundante, a qual acaba se desprendendo. Essas HDL nascentes recém formadas, no plasma, recebem colesterol e fosfolipídeos de células periféricas, caracterizando a primeira etapa do transporte reverso do colesterol. O colesterol transferido sofre ação da LCAT, a qual o esterifica permitindo que a partícula receba progressivamente mais colesterol livre, tornando-se HDL madura, que acabará sendo captada pelo fígado, onde o colesterol poderá então ser removido e excretado na bile.

No meio intracelular, o colesterol é removido através de duas vias. A primeira se dá a partir da interação de componentes lipídicos com a membrana celular, permitindo que o colesterol se difunda em regiões da membrana celular denominadas cavéolas, as quais são ricas em colesterol livre e esfingomiélin. A transferência do colesterol livre da membrana para as partículas que o aceitam, como a HDL, é facilitada pelos receptores SR-B1 pertencentes da família dos receptores de varredura. Esses receptores, cuja principal atividade se dá a nível

hepático, promovem no fígado, nas gônadas e nas supra-renais a remoção do colesterol éster das partículas de HDL e, nas células periféricas, facilitam a entrada de colesterol para o meio intracelular. A segunda via de remoção é decorrente da interação da apo AI, principal componente protéico da HDL, a uma proteína transportadora de membrana denominada ABCA-1.

A regulação dos níveis séricos da fração HDL é feita através da interação de fatores genéticos e ambientais. O conteúdo lipídico e de apoproteínas da HDL também exerce influência sobre a regulação das partículas de HDL, tanto na sua taxa de remoção da corrente circulatória, quanto na sua interação com a LCAT. Por exemplo, a fração HDL<sub>3</sub> é o substrato preferencial da LCAT, que, gerando ésteres de colesterol, permite a captação de mais colesterol e a formação de partículas HDL<sub>2</sub>. Através da CETP pode ocorrer a troca de colesterol presente nas HDL por TG das VLDL, fazendo com que o colesterol previamente removido da periferia pelas HDL retorne às partículas de LDL e, caso não seja removido pelos r-LDL a nível hepático, se deposite novamente na parede arterial, aumentando o risco de aterogênese.

#### 4. DISLIPIDEMIA COMO FATOR DE RISCO

Nos últimos 50 anos, um grande número de estudos clínicos e epidemiológicos tem confirmado a “hipótese do colesterol”, isto é, quanto maior o nível de colesterol plasmático, maior o risco para eventos coronarianos (4, 33-35).

O estudo de *Framingham*, iniciado em 1948, ao estudar prospectivamente uma coorte de indivíduos saudáveis, demonstrou que os valores de CT e LDL-C são indicadores diretos de risco para desenvolvimento de eventos clínicos da doença aterosclerótica. Posteriormente, também demonstrou associação inversa entre níveis plasmáticos de HDL-C e risco cardiovascular (5, 6, 36).

Já está consagrado na literatura que, quanto maior o nível de LDL-C, maior o risco de DAC e que níveis elevados de HDL-C têm um efeito protetor. Pelo fato da maior parte do colesterol plasmático estar contido nas partículas de LDL, níveis elevados de CT também estão associados com maior risco de DCV. Níveis plasmáticos de HDL-C e VLDL-C são inversamente relacionados entre si, de forma que o aumento dos níveis de VLDL está intimamente ligado com a diminuição dos níveis de HDL-C, colocando, assim, o indivíduo com esse padrão lipídico num risco aumentado de DCV.

Desde a confirmação da “hipótese do colesterol”, postula-se que a diminuição do colesterol, seja por medidas de mudança de estilo de vida ou associadas a medicações hipolipimiantes, tenha um impacto significativo na

redução do risco de DAC. No entanto, foi apenas na última década que grandes ensaios clínicos randomizados em nível de prevenção primária (37-42), secundária (43-47) e mista (48) demonstraram de forma clara e segura que o risco para eventos coronarianos pode ser reduzido com a diminuição dos níveis de colesterol (19, 49). Mais recentemente, novas evidências demonstraram, inclusive, que diminuições do LDL-C além dos níveis previamente considerados ideais podem ainda trazer benefícios clínicos adicionais, fortalecendo a idéia de que “*lower-is-better*”, ou seja, quanto mais baixo, melhor em relação ao colesterol (46).

Porém, apesar destas evidências, cerca de 30% dos pacientes que apresentam IAM o fazem com níveis considerados normais de CT e LDL-C (13, 19, 20), indicando que, em alguns casos, a dosagem do perfil lipídico comumente realizada na prática clínica pode não ser suficiente para detecção de pacientes sob risco. Esse fato incita que muitas vezes precisaríamos ir além da dosagem do perfil lipídico habitual para dimensionar tais riscos de forma mais acurada.

## 5. SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS

Cada uma das classes principais de lipoproteínas – LDL, HDL e VLDL – é composta por uma mistura de partículas heterogêneas que diferem entre si quanto suas densidades, tamanhos, composição, metabolismo e associação com risco para DAC (50). As diferentes densidades entre as subclasses de lipoproteínas resultam basicamente das diferenças no conteúdo lipídico do centro da partícula, na medida que a camada externa de fosfolípidios e apoproteínas têm uma espessura constante (51, 52).

Embora esteja bem estabelecido que níveis plasmáticos elevados de LDL-C, isoladamente ou em combinação com níveis reduzidos de HDL-C, caracterizem as dislipidemias e risco aumentado de DAC, a extensão desse risco varia amplamente entre indivíduos com perfis lipídicos similares (53, 54). Evidências indicam que alterações específicas individuais nas subclasses de lipoproteínas podem ser responsáveis por estas variações (11, 55).

### 5.1 MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DE SUBCLASSES

As técnicas tradicionalmente utilizadas para a determinação das subclasses incluem ultracentrifugação, eletroforese por gradiente em gel, precipitação química e cromatografia – todas muito onerosas, demandando

tempo prolongado para execução e com graus variáveis de limitação quanto à precisão e acurácia em relação a determinadas subclasses de lipoproteínas.

Na segunda metade da última década, foi validado um novo método que emprega espectroscopia por ressonância nuclear magnética de prótons (RNM), uma técnica mais rápida, menos onerosa e com adequada precisão no processo de separação de todas subclasses de lipoproteínas (56-58). A espectroscopia por RNM fornece de forma simultânea e direta a medida das subclasses de LDL, HDL e VLDL, bem como a medição do número de partículas.

De forma sucinta, o método baseia-se no fato de que cada partícula de subclasse de lipoproteína no plasma possui um grupo metil que transmite um sinal próprio característico de acordo ao seu diâmetro, o qual é proporcional em intensidade à concentração de massa lipídica de colesterol ou de TG contida na partícula (56, 59). Desta forma, esse método quantifica diretamente as próprias partículas de lipoproteínas com base no total de sua massa lipídica, possibilitando determinar, além da distribuição de subclasses, o tamanho e o número de partículas de cada lipoproteína. Em adição à concentração de subclasses, a RNM fornece também valores médios do diâmetro das partículas de VLDL, LDL e HDL.

Apesar da diferença metodológica entre a RNM e outros métodos usados até então para quantificar as lipoproteínas, estudos iniciais demonstraram uma grande proximidade entre o tamanho das partículas medidas por RNM e eletroforese por gradiente em gel.

## 5.2 SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS E RISCO PARA DAC

### 5.2.1 Subclasses de LDL

Sabe-se que, na verdade, é a partícula de LDL, não o colesterol de dentro dela, que interage com a parede da artéria para ativar as séries complexas de eventos que conduzem à lesão aterosclerótica (60). Dessa forma, quanto maior o número de partículas de LDL, maior a chance de interações com a parede da artéria e, conseqüentemente, maior será sua participação no processo da lesão (61).

Por uma simples questão de praticidade e por manter em grandes populações uma boa correlação com o risco de DAC, a estimativa do LDL-C a partir dos níveis plasmáticos de CT, HDL-C e TG (62) tem sido atualmente utilizada como o marcador de risco utilizado como base para orientação diagnóstica e terapêutica de hipercolesterolemia. De fato, em jejum, as partículas de LDL carregam grande parte do colesterol na circulação sanguínea e, a nível populacional, o LDL-C mantém correlação com o número de partículas de LDL circulantes. Porém, a nível individual, as concentrações séricas de LDL-C podem não refletir com precisão o número de partículas de LDL realmente aterogênicas devido à variabilidade de colesterol levado por cada partícula.

Por muito tempo acreditou-se que a partícula de LDL não apresentava variações quanto ao seu tamanho e densidade. Krauss e Burke foram os primeiros a identificar que essas partículas variavam quanto às suas características, conseguindo caracterizar partículas de LDL maiores e menos densas, partículas intermediárias e partículas menores e mais densas (63). Posteriormente, diversos estudos demonstraram que partículas de LDL de

menor tamanho (e mais densas porque contém menos lipídios por unidade de volume) estão associadas com DAC em muito maior escala do que as partículas de LDL grandes e flutuantes.

### *5.2.2 Subclasses de HDL*

Assim como as partículas de LDL, as de HDL também apresentam diferentes subclasses que se diferem quanto a seus tamanhos, densidades e características metabólicas. As subpopulações de HDL são metabolicamente dinâmicas e relacionadas de forma muito próxima com o metabolismo das lipoproteínas ricas em TG (64). As partículas de HDL podem ser divididas em 5 subclasses – HDL<sub>2b</sub>, HDL<sub>2a</sub>, HDL<sub>3a</sub>, HDL<sub>3b</sub> e HDL<sub>3c</sub>.

Apesar de, há décadas, estar bem definido que há uma relação inversa e independente entre os níveis séricos de HDL-C e o risco de DAC (65), vários estudos têm demonstrado que as características metabólicas e cardioprotetoras diferem-se entre as subpopulações de HDL. As subclasses HDL<sub>2</sub>, maiores e menos densas, são as que estão mais relacionadas à redução do risco de DAC, sendo também correlacionadas com menores níveis plasmáticos de TG (66).

### *5.2.3 Subclasses de VLDL*

As subclasses de VLDL também podem ser divididas em subpopulações de partículas maiores (e menos densas), intermediárias e pequenas (e mais densas). O significado das subclasses de VLDL ficou mais claro na medida que se observou que a variação dos níveis plasmáticos de TG se dá, principalmente,

em função da alteração das partículas maiores de VLDL (67). Estas, uma vez aumentadas, estão relacionadas a um maior nível plasmático de TG e, conseqüentemente, a um maior risco de DAC. Além disso, níveis altos de VLDL correlacionam-se, também, com níveis baixos de HDL, fator este determinante de um maior risco para eventos cardiovasculares.

Há associação, também, entre as partículas de VLDL e LDL. Na presença de concentrações elevadas de lipoproteínas ricas em TG, há uma troca do conteúdo de TG destas partículas por colesterol das LDL através da CETP (32). Na medida que a partícula grande de LDL fica enriquecida de TG, torna-se um bom substrato para a ação da enzima HL e pode, como resultado de hidrólise de TG do núcleo, sofrer remodelação estrutural, transformando-se em LDL pequena e densa.

### 5.3 DISTRIBUIÇÃO DOS PADRÕES DE SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS E RISCO PARA DAC

Austin e colaboradores, a partir de um estudo populacional, identificaram dois diferentes padrões de distribuição de subclasses de lipoproteínas ao estudar as subclasses da partícula de LDL que, mais tarde, revelaram ter diferentes associações com risco de DAC (68).

O padrão A, encontrado na maior parte dos indivíduos saudáveis, é caracterizado por apresentar predomínio de partículas grandes e flutuantes de LDL, o que confere a seus portadores um menor risco de DAC.

O padrão B caracteriza-se basicamente por conter um predomínio de partículas de LDL pequenas e densas, também sendo associado ao aumento

dos níveis plasmáticos de TG e a outras alterações metabólicas pró-aterogênicas, incluindo aumento das lipoproteínas de densidade intermediária, níveis diminuídos de HDL-C (13) e diminuição da sensibilidade à insulina (17). Além disso, as LDL pequenas e densas apresentam características peculiares que lhe conferem maior risco de DCV na medida que penetram com mais facilidade na parede arterial (69), ligam-se avidamente aos proteoglicanos (70), são facilmente oxidadas (71) e têm pouca afinidade com os receptores hepáticos de LDL, o que permite com que permaneçam mais tempo na circulação, ficando mais suscetíveis à oxidação e exercendo maior ação aterogênica (72).

O padrão B também tem sido reconhecido como uma das características da síndrome metabólica (73), sendo característico dos estados de resistência à insulina e na diabetes melito tipo II (74). Todas estas características, somadas às evidências clínicas e epidemiológicas de grandes estudos, conferem a este fenótipo a designação de fenótipo de lipoproteínas altamente aterogênicas.

No *Quebec Cardiovascular Study*, mais de 2000 homens foram estudados por cinco anos para determinar a suscetibilidade ao desenvolvimento do primeiro episódio de doença cardiovascular em relação ao número e ao tamanho de partículas de LDL. Resultados demonstraram que homens com número aumentado de partículas de LDL que tinham predomínio de partículas pequenas de LDL apresentavam um risco três vezes maior de doença se comparados aos participantes com partículas grandes de LDL. Desta forma, concluíram que o risco de DCV depende fortemente do número e do tamanho das partículas de LDL, os quais seriam preditores mais acurados de risco do que os níveis plasmáticos isolados de LDL-C (12).

Em estudos posteriores confirmaram-se as evidências que suportam a idéia que a quantificação do número e do tamanho das partículas de LDL são de maior valor para quantificação do risco de DCV do que os fatores de risco tradicionais. Dentre eles, um sub-estudo do *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*, publicado em 2000, traz como achados relevantes que o número de partículas de LDL, quantificado a partir da mensuração dos níveis plasmáticos de apo B, foi o preditor isolado mais consistente e significativo para primeiros eventos coronarianos agudos, mostrando, também, que os níveis de LDL-C falharam em predizer o risco de DAC (75).

Desta forma, embora possamos fazer inferência quanto à quantidade de partículas das classes das diferentes lipoproteínas com a determinação do perfil lipídico clássico, não podemos determinar o número de partículas e suas características quanto à densidade e tamanho – fatores que, como exposto acima, determinam maior ou menor agressão à parede arterial. Isso explica o fato de um paciente com doença aterosclerótica estabelecida continuar tendo um risco elevado de sofrer novos eventos mesmo atingindo níveis teoricamente adequados de LDL-C, risco este explicado pela manutenção de um número aumentado de partículas de LDL predominantemente pequenas e densas.

Assim, cada vez mais tem sido dada importância à possível influência do padrão da distribuição das subclasses de cada classe de lipoproteínas na avaliação do risco cardiovascular.

#### 5.4 TRIGLICERÍDEOS E RISCO PARA DAC

Há evidências crescentes na literatura mostrando a existência de uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos de TG e DAC (76-80). A hipertrigliceridemia está relacionada a uma série de fatores aterogênicos e vários estudos indicam que deva ser considerada como um marcador de risco independente para DAC. Esses fatores aterogênicos ligados à hipertrigliceridemia incluem concentrações elevadas de lipoproteínas ricas em TG, fenótipo de lipoproteínas altamente aterogênicas (predomínio de partículas de LDL pequenas e densas e diminuição de partículas grandes de HDL) e síndrome metabólica (81).

Diretamente associada com os fatores acima, outras correlações metabólicas importantes são a relação inversa entre os níveis plasmáticos de TG e de HDL-C (9, 82) e a associação entre altos níveis plasmáticos de TG no jejum com atraso no *clearance* da QM e seus remanescentes no estado pós-prandial. Isso faz com que estes remanescentes, ao ficarem mais tempo na circulação e, conseqüentemente, em contato mais prolongado com a parede arterial, tornem-se mais aterogênicos (16).

Níveis plasmáticos elevados de TG também estão associados ao conteúdo de colesterol das partículas de LDL (83, 84) e há evidências na literatura que o aumento da concentração plasmática de TG determina reações metabólicas que levam à produção de LDL de composição anormal, ocasionando a formação de partículas pequenas e densas.

Desta forma, em indivíduos com níveis plasmáticos de TG acima de 150 mg/dL, sugerido pelo Programa Americano de Educação em Colesterol (NCEP

III) como limite ideal (20), a presença de partículas de LDL pequenas e densas é mais prevalente e as partículas grandes de HDL são menos prevalentes, o que os expõe a um maior risco de DCV (85).

## 5.5 TRIGLICERÍDEOS E SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS

Resultados de estudos realizados na última década demonstraram que há uma prevalência maior do padrão A, de baixo risco, quando níveis de TG são <100 mg/dL, e uma prevalência maior do padrão B, de risco mais alto, quando os níveis são  $\geq 250$  mg/dL (78). Com a RNM o espectro inteiro de partículas de cada subclasse, incluindo VLDL, é direta e eficazmente medido, o que ajuda a entender ainda melhor a origem das relações entre TG e risco de DAC.

Já está bem demonstrado que, com aumento dos níveis de TG no plasma, há diminuição do tamanho médio das partículas de LDL. A RNM consegue esclarecer que esta redução de tamanho é o resultado de uma diminuição no nível de partículas grandes de LDL (L3) que ocorre preferencialmente quando os níveis plasmáticos de TG ultrapassam 100 mg/dL. Concomitantemente, há aumento das concentrações de IDL e dos níveis de partículas de LDL pequenas e densas (L1), sabidamente mais aterogênicas (58).

Também há mudanças relacionadas com os TG nos níveis de subclasses da HDL (86). Na medida que os níveis plasmáticos de TG aumentam, o tamanho e o número das partículas de HDL diminuem (87). Esta mudança é explicada quase completamente pela resposta dos níveis de subclasses maiores de HDL, as quais perdem ésteres de colesterol trocados por TG através da CETP para as lipoproteínas ricas em TG (88). Quando os níveis plasmáticos de

TG ultrapassam 200 mg/dL, as subclasses maiores de HDL, as principais responsáveis pela proteção contra DAC, não são mais as espécies predominantes. Ao contrário, há o predomínio de partículas pequenas, menos antiaterogênicas, o que reduz a proteção do risco conferido pelas HDL (86, 89).

O mesmo mecanismo ocorre em relação às partículas de LDL, as quais, na presença de concentrações elevadas de lipoproteínas ricas em TG, têm seu conteúdo de colesterol trocado por TG através da CETP (32). Na medida que as LDL grandes estão enriquecidas de TG, tornam-se um bom substrato para a ação da enzima lipase hepática e podem, como resultado de hidrólise de TG do núcleo, sofrer remodelação estrutural, transformando-se em LDL pequenas e densas.

O tamanho médio das partículas de VLDL também é fortemente dependente dos níveis plasmáticos de TG (90). Acima de um nível de 100 mg/dL, o número de partículas maiores de VLDL aumenta de forma mais abrupta do que as demais subclasses.

## 6. TRATAMENTO DIETÉTICO PARA A DISLIPIDEMIA

Embora a última década tenha consagrado o tratamento medicamentoso com estatinas para redução de risco de DCV em pacientes com dislipidemia, a dieta continua sendo a base do tratamento.

A hipercolesterolemia é o principal fator de risco modificável para DCV (39, 43, 45) e alterações dietéticas que visem à diminuição dos níveis de LDL-C constituem a primeira estratégia que deve ser utilizada a nível populacional para redução do risco cardiovascular (91).

As diretrizes atuais sobre intervenção dietética para prevenção e tratamento da doença cardiovascular aterosclerótica baseiam-se em dietas hipolipídicas que limitem, sobretudo, a ingestão de gorduras saturadas e colesterol na tentativa de reduzir o LDL-C e atingir as metas recomendadas.

Segundo o Programa Americano de Educação em Colesterol, (NCEP - *National Cholesterol Education Program*), a restrição de gorduras saturadas deve ser o primeiro passo para manejo de pacientes com dislipidemia e deve ser realizada em duas etapas, a primeira com limitação da ingestão de gorduras saturadas abaixo de 10% das calorias totais e, a segunda, abaixo de 7%.

Especificamente em relação à segunda etapa da dieta preconizada pelo NCEP e aceita pela *American Heart Association* (AHA), atualizada em maio de 2001 com o ATPIII e utilizada tanto a nível de prevenção primária quanto

secundária, as recomendações dietéticas incluem um total de calorias ajustado a nível individual para a atingir o peso desejável ou para prevenir ganho de peso. Preconiza-se uma ingestão de carboidratos entre 50 a 60%, de proteínas em torno de 15%, de gorduras totais entre 25 e 35% e de gorduras saturadas em quantidades menores do que 7% das calorias totais, com consumo diário de colesterol abaixo de 200mg. Acrescenta-se às recomendações dietéticas as modificações terapêuticas de estilo de vida, como aumento da atividade física, entre outras (92).

Essas recomendações são baseadas em evidências científicas consolidadas na literatura que demonstram que dietas pobres em gorduras reduzem o colesterol plasmático, sobretudo o LDL-C (93). Uma recente metanálise avaliou os efeitos da dieta hipolipídica sobre os principais fatores de risco cardiovasculares em 37 estudos de intervenção dietética e, de uma forma geral, ficou demonstrado que a intervenção dietética hipolipídica apresenta múltiplos efeitos benéficos sobre o perfil lipídico e padrão de distribuição de lipoproteínas (94). No entanto, a magnitude da resposta à dieta e a possível melhora do perfil lipídico obtida com a mesma varia substancialmente entre os indivíduos (95). Esta variação individual da resposta à dieta pode estar associada a fatores genéticos, como a presença da apo E4 (95, 96), que sabidamente está ligada a um menor efeito hipolipimiente das dietas com teor reduzido de gorduras, e a outros fatores, como o padrão basal de distribuição de subclasses de LDL (25, 97).

Dreon et al propuseram-se a fazer um estudo delineado justamente para comparar a resposta das subclasses da partícula de LDL à dieta hipolipídica em indivíduos com fenótipo A e B (25). Ambos tiveram redução dos níveis de LDL-

C; no entanto, os indivíduos com fenótipo B tiveram redução 2 vezes maior. Além disso, em ambos os grupos houve redução dos níveis circulantes de CT, HDL-C, apoA1, bem como aumento dos TG plasmáticos. Pacientes com fenótipo A não tiveram alterações no nível de apoB circulante, ao passo que os pacientes com padrão B tiveram redução significativa. Pelo fato das características basais dos dois grupos serem distintas em relação ao IMC e aos níveis plasmáticos de HDL-C, apoB e TG, os autores examinaram o quanto essas variáveis, ao invés das subclasses apenas, poderiam estar influenciando nos resultados. Para as três primeiras variáveis foram feitas análises pareadas para compará-las entre os grupos e os resultados demonstraram que não havia diferenças estatisticamente significativas entre estas variáveis nos dois grupos. Porém, pela diferença significativa entre os níveis basais de TG plasmáticos entre os dois grupos (maiores nos pacientes com padrão B), não houve como compará-los. Partindo da idéia de que os níveis dessa variável eram amplos entre os indivíduos com padrão A, os autores limitaram-se a testar apenas nesse padrão se os altos níveis plasmáticos de TG prediziam melhores taxas de diminuição do LDL-C com a dieta. Não encontraram diferenças significativas. No entanto, a análise não foi feita comparando com os pacientes dos dois grupos e, provavelmente, os níveis plasmáticos médios de TG no grupo com padrão A estudado eram muito mais baixos do que seriam no outro grupo.

Em um estudo posterior de curta duração (98), cuja intervenção consistiu na redução da gordura saturada da dieta durante 10 dias em homens saudáveis, constatou-se que muitos indivíduos classificados como portadores do padrão A no início do trabalho converteram-se para o padrão B após o período do estudo. Nestes pacientes, não houve redução significativa dos níveis séricos de LDL-C,

mas sim, um aumento significativo dos níveis de TG e apo B, bem como maior redução dos níveis de HDL-C, quando comparados àqueles que permaneceram no padrão A. Assim, indivíduos com padrão A responderam menos à dieta e tiveram seus perfis de distribuição de subclasses de lipoproteínas alterados para um padrão mais aterogênico com a restrição da ingestão de gorduras, o que, inclusive, poderia determinar aumento no risco cardiovascular.

Com o estudo DELTA (99), delineado para verificar o efeito da diminuição do teor de gorduras da dieta nas subclasses das partículas de HDL, evidenciou-se que a redução das gorduras da dieta resultou numa concomitante redução dos níveis das concentrações séricas de HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub>. Houve, também, uma alteração na distribuição do tamanho das partículas das subclasses de HDL, com redução da percentagem de HDL<sub>2b</sub> e aumento da de HDL<sub>3a</sub>, HDL<sub>3b</sub> e HDL<sub>3c</sub>, sugerindo, assim, que a dieta pobre em gorduras determinaria um perfil de subclasses de HDL menos antiaterogênico. No entanto, com base em outros estudos que avaliaram o importante papel da redução das partículas pequenas e densas de LDL com a dieta, os autores acreditam que, teoricamente, o benefício obtido com a diminuição do número de partículas pequenas e densas de LDL supere o efeito negativo da alteração na distribuição das subclasses de HDL.

O estudo beFIT (100), delineado para comparar a resposta das lipoproteínas à dietas hipolipídicas entre homens e mulheres, mostrou que, após 6 meses de intervenção com a dieta passo 2 preconizada pelo *NCEP/AHA*, tanto homens quanto mulheres tiveram redução nos níveis de LDL-C e HDL-C,

mas as mulheres tiveram maior redução deste último, particularmente das subfrações HDL<sub>2</sub>.

A partir destes estudos ficou claro que dietas pobres em gorduras podem determinar uma redução dos níveis de LDL-C devido à transformação das partículas grandes de LDL, ricas em colesterol, em partículas menores, depletadas de lipídios. Mais ainda, que pacientes com fenótipo B, ou seja, com predomínio de partículas pequenas e densas de LDL, além de terem maior redução dos seus níveis séricos de LDL-C, têm, também, uma maior diminuição do número de partículas pequenas e densas de LDL, o que lhes conferem menor risco cardiovascular.

Desta forma e com todas as evidências científicas de que o padrão B pode ser um bom marcador de resposta à dieta considerando os efeitos no perfil de distribuição de lipoproteínas, o objetivo do presente estudo, partindo do pressuposto que o padrão B está mais presente em indivíduos que têm níveis plasmáticos de TG mais elevados, foi avaliar se os níveis plasmáticos de TG – de fácil acesso e mensuração - poderiam, da mesma forma que o padrão de distribuição basal de subclasses de lipoproteínas, corresponder a um bom marcador de resposta à dieta em pacientes dislipidêmicos, tanto em relação ao efeito hipolipimiente da dieta, quanto em relação à sua influência sobre o padrão de distribuição de subclasses de lipoproteínas.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274(5288):740-3.
2. World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Life. Geneva. World Health Organization. <http://www.who.int/whr/2002/en>. 12 nov 2005.
3. DATASUS. Informações de Saúde. Ministério da Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2003/c04.def>. 12 mar 2006.
4. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74(1):1-12.
5. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama* 1986;256(20):2835-8.
6. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988;4 Suppl A:5A-10A.
7. Coronary heart disease in seven countries. XV. Prognosis of coronary heart disease found at entry. *Circulation* 1970;41(4 Suppl):1148-53.
8. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama* 1986;256(20):2823-8.
9. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992;70(7):733-7.

10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
11. Rajman I, Maxwell S, Cramb R, Kendall M. Particle size: the key to the atherogenic lipoprotein? *Qjm* 1994;87(12):709-20.
12. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95(1):69-75.
13. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82(2):495-506.
14. Skinner ER. High-density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol* 1994;5(3):241-7.
15. Tornvall P, Karpe F, Proudler A, Bavenholm P, Landou C, Olivecrona T, et al. High-density lipoprotein: relations to metabolic parameters and severity of coronary artery disease. *Metabolism* 1996;45(11):1375-82.
16. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Barboriak JJ, Anderson AJ, Walker JA. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(7):1046-53.
17. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92(1):141-6.
18. Santos RD. [III Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Guideline of Atherosclerosis Prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol* 2001;77 Suppl 3:1-48.
19. Rifkind BM. Clinical trials of reducing low-density lipoprotein concentrations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(3):585-95, viii-ix.

20. Executive Summary of The 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). *Jama* 2001;285(19):2486-97.
21. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *Bmj* 2001;322(7289):757-63.
22. Cobb MM, Teitlebaum H. Determinants of plasma cholesterol responsiveness to diet. *Br J Nutr* 1994;71(2):271-82.
23. Katan MB, van Gastel AC, de Rover CM, van Montfort MA, Knuiman JT. Differences in individual responsiveness of serum cholesterol to fat-modified diets in man. *Eur J Clin Invest* 1988;18(6):644-7.
24. Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT, Rood JC, Most MM. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2005;82(5):957-63; quiz 1145-6.
25. Dreon DM, Fernstrom HA, Miller B, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *Faseb J* 1994;8(1):121-6.
26. Krauss RM, Williams PT, Lindgren FT, Wood PD. Coordinate changes in levels of human serum low and high density lipoprotein subclasses in healthy men. *Arteriosclerosis* 1988;8(2):155-62.
27. McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, Peterson J, Wilson PW, Schaefer EJ. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis* 1987;7(5):483-90.
28. (Giannini SD. Aterosclerose e Dislipidemias. In: Aterosclerose e Dislipidemias. São Paulo: BG editora e produções culturais ltda; 1998. p. p. 15-20.
29. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(5):551-61.

30. Moriguchi EH. Metabolismo das Lipoproteínas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* 2001;12-8.
31. Gotto AM PH. In: *Manual of Lipid Disorders*. 2nd ed. ed. Philadelphia;; 1998.
32. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(3):503-19.
33. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979;90(1):85-91.
34. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320(14):904-10.
35. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study. *Jama* 1971;215(10):1617-25.
36. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *Jama* 1987;257(16):2176-80.
37. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *Jama* 1984;251(3):365-74.
38. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317(20):1237-45.
39. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
40. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Jama* 1998;279(20):1615-22.

41. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
42. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
43. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
44. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-57.
45. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
46. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
47. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
48. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.

49. Cannon CP, McCabe CH, Belder R, Breen J, Braunwald E. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. *Am J Cardiol* 2002;89(7):860-1.
50. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23(1):97-104.
51. Packard CJ, Shepherd J, Joerns S, Gotto AM, Jr., Taunton OD. Very low density and low density lipoprotein subfractions in type III and type IV hyperlipoproteinemia. Chemical and physical properties. *Biochim Biophys Acta* 1979;572(2):269-82.
52. Sata T, Havel RJ, Jones AL. Characterization of subfractions of triglyceride-rich lipoproteins separated by gel chromatography from blood plasma of normolipemic and hyperlipemic humans. *J Lipid Res* 1972;13(6):757-68.
53. Freedman DS, Croft JB, Anderson AJ, Byers T, Jacobsen SJ, Gruchow HW, et al. The relation of documented coronary artery disease to levels of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol. *Epidemiology* 1994;5(1):80-7.
54. Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *Jama* 1995;274(10):801-6.
55. Fievet C, Fruchart JC. HDL heterogeneity and coronary heart disease. *Diabetes Metab Rev* 1991;7(3):155-62.
56. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW, Krauss RM. Development of a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic method for determining plasma lipoprotein concentrations and subspecies distributions from a single, rapid measurement. *Clin Chem* 1992;38(9):1632-8.
57. Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab* 2002;48(3-4):171-80.
58. Otvos J. Measurement of triglyceride-rich lipoproteins by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Cardiol* 1999;22(6 Suppl):II21-7.

59. Lounila J, Ala-Korpela M, Jokisaari J, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Effects of orientational order and particle size on the NMR line positions of lipoproteins. *Physical Review Letters* 1994;72(25):4049-4052.
60. Beisiegel U, St Clair RW. An emerging understanding of the interactions of plasma lipoproteins with the arterial wall that leads to the development of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1996;7(5):265-8.
61. Weissberg P RJ. Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. In: Wilkins LW, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed ed. Philadelphia; 2002.
62. Friedwald W LR, Fredrickson D,. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972(18):499-502.
63. Krauss RD B. Identification of multiple subclasses of plasma lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1981(23):97-104.
64. Tall AR. Metabolic and genetic control of HDL cholesterol levels. *J Intern Med* 1992;231(6):661-8.
65. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321(19):1311-6.
66. Miller NE. Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1987;113(2 Pt 2):589-97.
67. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984;25(10):1017-58.
68. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama* 1988;260(13):1917-21.
69. Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis* 1999;143(2):229-43.
70. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density

lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis* 1996;124(2):261-71.

71. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993;94(4):350-6.
72. Campos H, Genest JJ, Jr., Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12(2):187-95.
73. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106(3):286-8.
74. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135(6):447-59.
75. Gotto AM, Jr., Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101(5):477-84.
76. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11(1):2-14.
77. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996;77(14):1179-84.
78. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):7B-12B.
79. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(2):213-9.
80. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97(11):1029-36.

81. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):18B-25B.
82. Deckelbaum RJ, Granot E, Oschry Y, Rose L, Eisenberg S. Plasma triglyceride determines structure-composition in low and high density lipoproteins. *Arteriosclerosis* 1984;4(3):225-31.
83. Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein, and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin North Am* 1994;78(1):99-115.
84. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PW, Schaefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 1992;12(11):1284-90.
85. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106(2):241-53.
86. Johansson J, Carlson LA, Landou C, Hamsten A. High density lipoproteins and coronary atherosclerosis. A strong inverse relation with the largest particles is confined to normotriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb* 1991;11(1):174-82.
87. Johansson J, Walldius G, Carlson LA. Close correlation between high-density lipoprotein and triglycerides in normotriglyceridaemia. *J Intern Med* 1992;232(1):43-51.
88. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S27-30.
89. Sweetnam PM, Bolton CH, Yarnell JW, Bainton D, Baker IA, Elwood PC, et al. Associations of the HDL2 and HDL3 cholesterol subfractions with the development of ischemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1994;90(2):769-74.
90. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *Jama* 1990;264(23):3047-52.

91. Sempos CT, Cleeman JI, Carroll MD, Johnson CL, Bachorik PS, Gordon DJ, et al. Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *Jama* 1993;269(23):3009-14.
92. 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* 2002;106(25):3143-421.
93. Stone NJ, Nicolosi RJ, Kris-Etherton P, Ernst ND, Krauss RM, Winston M. AHA conference proceedings. Summary of the scientific conference on the efficacy of hypocholesterolemic dietary interventions. American Heart Association. *Circulation* 1996;94(12):3388-91.
94. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69(4):632-46.
95. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM, Ordovas JM, Clevidence BA, Judd JT, et al. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 1997;65(3):823-30.
96. Krauss RM. Understanding the basis for variation in response to cholesterol-lowering diets. *Am J Clin Nutr* 1997;65(3):885-6.
97. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Stefanick ML, Wood PD, Lindgren FT. Associations of lipoproteins and apolipoproteins with gradient gel electrophoresis estimates of high density lipoprotein subfractions in men and women. *Arterioscler Thromb* 1992;12(3):332-40.
98. Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999;69(3):411-8.
99. Berglund L, Oliver EH, Fontanez N, Holleran S, Matthews K, Roheim PS, et al. HDL-subpopulation patterns in response to reductions in dietary total and saturated fat intakes in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70(6):992-1000.

100. Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, Wallick S, McCann BS, Knopp RH. Differential effect of National Cholesterol Education Program (NCEP) Step II diet on HDL cholesterol, its subfractions, and apoprotein A-I levels in hypercholesterolemic women and men after 1 year: the beFIT Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1580-7.

## **II - ARTIGO**

# **RELAÇÃO ENTRE O EFEITO DA DIETA NA DISTRIBUIÇÃO DE SUBFRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS E NÍVEIS BASAIS DE TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS**

**RELAÇÃO ENTRE O EFEITO DA DIETA NA DISTRIBUIÇÃO DE  
SUBFRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS E NÍVEIS BASAIS DE  
TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS**

**DIFFERENCES IN THE EFFECTS OF DIET ON LIPOPROTEIN SUBCLASS  
DISTRIBUTION ARE RELATED TO PLASMA TRIGLYCERIDE LEVELS**

Laura Maria Barcellos <sup>1</sup>  
José Luiz Vieira <sup>1</sup>  
Vera Lúcia Portal <sup>2</sup>  
Emílio H. Moriguchi <sup>1\*</sup>

**Correspondência para:**

Dra. Laura Barcellos, Avenida Ipiranga, 6690 cj. 814, Porto Alegre, RS  
90610-000 Brasil.

Tel: +55 51 9963 5664; Email: laurabarcellos@yahoo.com

---

<sup>1</sup> Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul

\* Posição atual: Pós-Graduação Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## RELAÇÃO ENTRE O EFEITO DA DIETA NA DISTRIBUIÇÃO DE SUBFRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS E NÍVEIS BASAIS DE TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS

### 1. RESUMO

**Introdução e Objetivo** - Alguns estudos demonstram heterogeneidade na resposta à dieta hipolipídica ligada ao perfil de distribuição de subclasses de lipoproteínas. Indivíduos portadores de um padrão de subclasses de LDL mais aterogênico, representado pelo predomínio de partículas pequenas e densas de LDL, comumente apresentam níveis plasmáticos de triglicerídeos (TG) mais elevados. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos de uma dieta hipolipídica no perfil lipídico e na distribuição das subclasses de lipoproteínas em uma população de pacientes com doença arterial coronariana, relacionando-os com níveis basais de TG.

**População e Métodos** - O estudo incluiu 36 participantes, todos com níveis de LDL-colesterol (LDL-C) acima de 130mg/dL e sem orientação dietéticas prévias. Os pacientes foram agrupados conforme os níveis séricos basais de TG: < 150 mg/dL (grupo TG<150 = 10 pacientes) e  $\geq$  150 mg/dL (grupo TG $\geq$ 150 = 26 pacientes). Durante 4 semanas foram submetidos à dieta hipolipídica com ingestão diária de gordura saturada abaixo de 7% das calorias totais. O perfil lipídico e o perfil de distribuição das subclasses de lipoproteínas foram determinados nas semanas basal e final do estudo, através do método de espectroscopia por ressonância nuclear magnética.

**Resultados:** Em relação às características basais, os dois grupos apresentavam diferenças significativas apenas entre os níveis de TG e HDL-

colesterol (HDL-C). Os grupos TG<150 e TG≥150 apresentaram diferenças em relação a variações entre as semanas basal e final dos níveis médios de CT, LDL-C e TG (p respectivamente 0,001, 0,002 e <0.001), havendo redução apenas no grupo TG≥150. Houve também diferença nos dois grupos em relação às alterações no tamanho médio das VLDL, LDL e HDL (p respectivamente 0,002, 0,05 e <0.001), com aumento do diâmetro médio das LDL e HDL e redução do diâmetro médio das VLDL apenas no grupo TG≥150. Houve também diferenças entre os dois grupos na variação dos níveis de partículas grandes de VLDL partículas pequenas e densas de LDL e concentração de partículas de LDL (p respectivamente 0,01, 0,007 e 0,002), que reduziram apenas no grupo TG≥150, As partículas grandes de HDL aumentaram apenas no grupo TG≥150.

**Conclusões:** Nessa população de pacientes cardiopatas isquêmicos, após um período de 4 semanas de ingestão de dieta hipolipídica com a ingestão diária de gordura saturada < 7% das calorias totais, houve melhora do perfil lipídico e mudança para um perfil de subclasses menos aterogênico somente nos pacientes com TG acima de 150 mg/dL.

## DIFFERENCES IN THE EFFECTS OF DIET ON LIPOPROTEIN SUBCLASS DISTRIBUTION ARE RELATED TO PLASMA TRIGLYCERIDE LEVELS

### 2. ABSTRACT

**Background & Aims:** The highly atherogenic small/dense LDL particles are more prevalent in those with triglyceride levels above 150 mg/dL. The aim of the present study was to evaluate the effects of 4 weeks of NCEP step II diet on lipoprotein particle size and subclass distribution relating them to basal triglyceride levels.

**Methods:** The study included 36 coronary heart disease patients with LDL-cholesterol levels above 130 mg/dL. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of plasma was used to assess the concentrations of lipids and lipoproteins subclasses. Statistical methods: 2-factor repeated measure ANOVA. The patients were separated into 2 groups depending on baseline triglyceride levels: below or above 150 mg/dL.

**Results:** The low and high triglyceride groups presented differences in changes in lipid levels after the 4 week diet in mean levels of total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride (p respectively 0.001, 0.002 and <0.001), with reduction only in the high triglyceride group. The changes in the mean VLDL, LDL and HDL size were also different in both groups (p respectively 0.002, 0.05 and <0.001), with the high triglyceride group showing increase in the LDL and HDL and decrease in the VLDL mean diameter. There were also differences in changes in lipoprotein subclasses in both groups, with large VLDL particles, small and dense LDL particles and LDL particle concentration decreasing and

large HDL particles increasing only in the high but not in the low triglyceride groups (p respectively 0.01, 0.007, 0.002 and 0.001).

**Conclusion:** In this population of coronary heart disease patients after a period of four weeks of NCEP step II diet there were changes for a better and less atherogenic lipid and lipoprotein subclass profile only in patients with triglyceride levels above 150mg/dL.

### 3. INTRODUÇÃO

Embora a última década tenha consagrado o tratamento medicamentoso com estatinas para redução de risco de doença cardiovascular em pacientes com dislipidemia, a dieta continua sendo a base do tratamento. As diretrizes atuais sobre orientação alimentar para prevenção e tratamento da doença cardiovascular aterosclerótica baseiam-se em dietas hipolipídicas que limitam sobretudo a ingestão de gorduras totais, saturadas e de colesterol na tentativa de reduzir o LDL-colesterol (LDL-C) e atingir as metas recomendadas (1).

Essas recomendações são baseadas em evidências científicas consolidadas na literatura que demonstram que dietas pobres em gorduras saturadas reduzem o colesterol plasmático, principalmente o LDL-C, o que determina diminuição do risco cardiovascular (2). Uma recente metanálise avaliou os efeitos da dieta hipolipídica sobre os principais fatores de risco cardiovasculares em 37 estudos de intervenção dietética e, de uma forma geral, demonstrou que a intervenção dietética hipolipídica apresenta múltiplos efeitos benéficos sobre o perfil lipídico (3). As dietas hipolipídicas, além de alterarem níveis plasmáticos de LDL-C, de HDL-colesterol (HDL-C) e de triglicerídeos (TG), também interferem em outros parâmetros adicionais, como no padrão de distribuição de subclasses de lipoproteínas que, entre outros, também pode exercer um impacto direto no resultado terapêutico dessa intervenção.

Estudos realizados nos últimos 15 anos têm demonstrado que a magnitude da melhora do perfil lipídico obtida com a dieta varia substancialmente entre os indivíduos (4, 5). Dentre os fatores que podem influenciar na resposta à esta

intervenção estão o índice de massa corporal (IMC), a quantidade da ingestão dietética prévia de gorduras e de colesterol, os níveis basais de lipídios, a idade, o sexo, os polimorfismos nos genes de apolipoproteínas e também o padrão basal de distribuição das subclasses de LDL (6, 7).

Há dados consistentes na literatura que indivíduos com perfil de distribuição de subclasses de LDL mais aterogênico, conhecido como padrão B (com predomínio de partículas de LDL pequenas e densas), respondem à dieta hipolipídica de forma mais significativa e positiva do que indivíduos com perfil menos aterogênico, denominado padrão A (com predomínio de partículas de LDL grandes) (8, 9). Mais ainda, a redução da gordura associada ao aumento de carboidratos na dieta nos indivíduos com padrão A pode, algumas vezes, determinar a alteração para o padrão B, ou seja, a mudança de um padrão menos aterogênico para um padrão mais aterogênico e de maior risco (8).

Sabe-se que há uma maior prevalência de partículas pequenas e densas de LDL, bem como uma menor prevalência de partículas grandes de HDL, em indivíduos com níveis plasmáticos de TG acima de 150 mg/dL, assim como, de forma oposta, indivíduos com níveis de TG abaixo de 150 mg/dL têm predomínio de partículas grandes tanto de LDL quanto de HDL.

Com todas as evidências científicas de que o padrão B pode ser um bom marcador de resposta à dieta considerando os efeitos no perfil de distribuição de lipoproteínas, o objetivo do presente estudo, partindo do pressuposto que o padrão B está mais presente em indivíduos que têm níveis séricos de TG mais elevados, foi avaliar se os níveis séricos de TG – de fácil acesso e mensuração – poderiam, da mesma forma que o perfil basal de distribuição de subfrações de

lipoproteínas, corresponder a um bom marcador de resposta à dieta em pacientes dislipidêmicos, tanto em relação ao efeito hipolipimiente da dieta, quanto em relação à sua influência sobre o padrão de distribuição de subclasses de lipoproteínas.

## **4. PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 PACIENTES**

Os participantes do estudo foram selecionados a partir de uma amostra de pacientes ambulatoriais com doença arterial coronariana (DAC) documentada angiograficamente, com idade entre 35 e 75 anos, com níveis plasmáticos de LDL-C acima 130mg/dL e que não haviam recebido orientação dietética formal prévia.

Os critérios de exclusão incluíram a presença de dislipidemia secundária, história de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral dentro dos últimos 3 meses, insuficiência cardíaca severa (classe III ou IV NYHA), fibrilação atrial aguda, dependência alcoólica, doença hepática (níveis de transaminases ou bilirrubinas acima de duas vezes o limite superior da normalidade), doença renal (creatinina >1.5 mg/dL), doença gastrointestinal severa, obesidade mórbida (>140% do peso corporal ideal), uso prévio de medicação hipolipimiente nas últimas 12 semanas ou dificuldade de seguir o acompanhamento.

## 4.2 ESTUDO

O estudo foi conduzido entre Julho de 1998 e Junho de 1999 no Ambulatório de Dislipidemia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Brasil, na fase de pré-randomização do estudo FLAS (Fluvastatin Antioxidant Study), tendo o projeto sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP - Comissão Nacional de Saúde - Ministério de Saúde (MS). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado antes de ingressarem no estudo.

O estudo incluiu 36 participantes que foram divididos em dois grupos: grupo TG<150, com concentrações plasmáticas de TG abaixo de 150 mg/dL e grupo TG≥150, com concentrações iguais ou acima de 150 mg/dL.

Uma nutricionista treinada coletou as características da dieta prévia dos participantes e após os orientou quanto às recomendações sobre hábitos de vida saudáveis e quanto à dieta da intervenção. Todos os pacientes receberam, por 4 semanas, a dieta passo 2 preconizada pelo Programa Americano de Educação em Colesterol (NCEP II) e adotada pela American Heart Association (10). A aderência à dieta foi monitorada semanalmente através de questionários alimentares.

## 4.3 INTERVENÇÃO DIETÉTICA

As recomendações dietéticas incluíram um total de calorias ajustado a nível individual para atingir o peso desejável ou para prevenir ganho de peso a partir da ingestão de carboidratos entre 50 a 60%, de proteínas em torno de

15% e de gorduras totais entre 25 e 35%, com gorduras saturadas em quantidades menores do que 7% das calorias totais e consumo diário de colesterol abaixo de 200mg.

#### 4.4 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Os lipídios e as subclasses de lipoproteínas plasmáticas, bem como dados antropométricos, foram determinados em todos os participantes no início e no final do estudo. Dados da história clínica dos participantes foram coletados no início do estudo.

#### 4.5 TESTES LABORATORIAIS E ANÁLISE

As amostras sanguíneas foram coletadas após jejum de 12h e imediatamente centrifugadas por 15 minutos a 1600 G para separação do plasma, congeladas em freezer a menos 80° Celsius e enviadas, no final do estudo, para análise do perfil lipídico e das subclasses de lipoproteínas no Laboratório LipoScience Inc. em Raleigh, Carolina do Norte, Estados Unidos.

As lipoproteínas plasmáticas e suas subclasses foram determinadas em um espectrômetro Burker WM 250, através de Ressonância Nuclear Magnética por emissão de Prótons (RNM), um método validado pelo Centers of Disease Control (11), que mede as concentrações de subclasses das partículas de VLDL, LDL e HDL. A base de análise através deste método é fundamentada no princípio que cada partícula de lipoproteína dentro de um determinado diâmetro emite um sinal na RNM, com frequência e formas diferentes, que é proporcional em intensidade à concentração da massa lipídica (11, 12) A quantificação é obtida em um processo constituído de três etapas: medida do espectro lipídico

de RNM do plasma, seguido por desdobramento e cálculo realizados por computador através de um software especial.(11) Todo o processo leva cerca de um minuto. A comparação dos dados da amostra obtidos com o espectro de referência das subclasses de lipoproteínas acaba determinando as concentrações de subclasses de VLDL, LDL e HDL simultaneamente. Para determinação das subfrações de VLDL foi utilizada a dosagem de seu conteúdo de triglicerídeos e, das subfrações de LDL e HDL, a dosagem do conteúdo de colesterol.

#### 4.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para análise das variações de lipídios e subclasses de lipoproteínas antes e após a dieta nos dois grupos foi utilizada ANOVA para 2 fatores para medidas repetidas. As diferenças basais entre os grupos em relação às variáveis demográficas e bioquímicas foram analisadas pelo teste t de Student para amostras independentes, no caso de variáveis contínuas, e por teste de chi-quadrado para variáveis categóricas. Valores de  $p < 0,05$  em teste bicaudal foram considerados estatisticamente significativos. Testes de Wilcoxon ou Mann-Whitney foram utilizados quando apropriados. Foi utilizado a Correlação de Pearson para análise da correlação da mudança de vários parâmetros de lipoproteínas com a mudança nos níveis de triglicerídeos.

Como não houve diferença dos resultados com o ajuste pelos níveis basais de LDL-C, esses não foram incluídos no modelo final.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS

Dos 36 participantes, de acordo com seus níveis de TG basais, 10 pertenceram ao grupo TG<150 e 26 ao grupo TG≥150.

Em relação à dieta basal da amostra, em média cerca de 33% das calorias totais da dieta eram provenientes de gorduras e, destas, 14,4% eram saturadas, 11,2% monoinsaturadas e 7,3% poliinsaturadas. Aproximadamente 48% da energia total da dieta era oriunda de carboidratos. A ingestão diária de colesterol era em torno de 700mg/ dia.

As características basais dos dois grupos relacionadas à idade, dados antropométricos, história clínica, perfil lipídico e de subclasses de lipoproteínas encontram-se na Tabela 1. Não houve diferenças estatisticamente significativas basais entre os grupos em relação à idade, etnia, IMC, história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, diabetes, uso de álcool e níveis plasmáticos de colesterol total (CT) e LDL-C. Conforme esperado, houve diferença significativa em relação aos níveis basais de TG e HDL-C nos dois grupos, sendo mais altas as concentrações plasmáticas de HDL-C nos pacientes com TG abaixo de 150mg/dL.

Houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto ao perfil basal de distribuição de subfrações de lipoproteínas, sendo que no grupo TG<150 apenas um paciente (10%) apresentava padrão B enquanto que, no grupo TG≥150, dezenove (73%) apresentavam esse padrão. O diâmetro médio das lipoproteínas LDL, HDL e VLDL foi também significativamente diferente nos

grupos TG<150 e TG≥150, sendo que o primeiro grupo apresentava partículas maiores tanto de LDL quanto de HDL bem como partículas menores de VLDL.

Tabela 1 – Características basais da população do estudo

<b>Características basais</b>	<b>Grupo TG &lt;150 n=10</b>	<b>Grupo TG ≥150 n=26</b>	<b>p</b>
Idade (anos, média ± DP)	59,9 ± 7,6	59,0 ± 9,5	0,79
Raça negra (n, %)	0	2 (8%)	1,00
Índice de massa corpórea (Kg/m <sup>2</sup> , média ± DP)	27,0 ± 5,6	28,4 ± 3,8	0,38
Hipertensão tratada com medicação (n, %)	6 (60%)	14 (54%)	1,00
Fumante atual (n, %)	1(10%)	3 (11,5%)	1,00
Diabetes (n, %)	0	3 (11,5%)	0,54
Perfil lipídico (mg/dL, média ± DP)			
Colesterol total	238 ± 43	239 ± 32	0,97
LDL-colesterol	174 ± 42	168 ± 30	0,60
HDL-colesterol	40 ± 6	33 ± 9	0,049
Triglicerídeos	111 ± 23	229 ± 74	<0,001
Diâmetro médio de lipoproteínas (nm, média ± DP)			
LDL	21,0 ± 0,5	20,0 ± 0,7	<0,001
HDL	8,8 ± 0,2	8,4 ± 0,2	< 0,001
VLDL	41,4 ± 3,7	55,2 ± 12,3	0,002
Subfrações de lipoproteínas (mg/dL, média ± DP)			
LDL pequenas e densas <sup>1</sup>	26 ± 38	91 ± 52	0,001
HDL grandes <sup>1</sup>	18 ± 5	9 ± 7	0,001
VLDL grandes <sup>2</sup>	5 ± 7	77 ± 84	0, 01
Partículas de LDL (nmol/L, média ± DP)	1889 ± 468	2141 ± 467	0,16
Padrão de distribuição de lipoproteínas (n, %)			0,002
Padrão A	9 (90%)	7 (27%)	
Padrão B	1 (10%)	19 (73%)	

<sup>1</sup> Medido pelo seu conteúdo de colesterol; <sup>2</sup> Medido pelo seu conteúdo de triglicerídeos; DP - desvio padrão.

Em relação às subfrações de lipoproteínas, o nível de partículas grandes de VLDL (V6 e V5) e de partículas pequenas e densas de LDL (L1) era maior no grupo TG $\geq$ 150, sendo o nível de partículas grandes de HDL (H5 e H4 correspondentes a HDL<sub>2b</sub> e HDL<sub>2a</sub>) maior no grupo TG<150.

## 5.2 EFEITOS DA DIETA

### 5.2.1 Perfil Lipídico

Os níveis plasmáticos dos lipídios nos dois grupos antes e após a intervenção dietética estão demonstrados na Tabela 2. Na comparação do efeito da dieta no perfil lipídico nos dois grupos, houve diferença significativa em relação ao efeito no CT, LDL-C e TG. Houve redução nos níveis de CT e LDL-C e aumento nos níveis de HDL-C apenas nos pacientes do grupo TG $\geq$ 150, não havendo modificação significativa nos pertencentes ao grupo TG<150. Em relação às variações das concentrações plasmáticas de TG antes e após a dieta, os pacientes do grupo TG $\geq$ 150 tiveram redução, enquanto os pacientes do grupo TG<150 tiveram aumento significativo.

Tabela 2 – Efeito da dieta nos níveis médios de lipídios nos dois grupos

Dosagem plasmática (mg/dL, média $\pm$ DP)	Grupo TG<150 n=10		Grupo TG $\geq$ 150 n=26		p*
	Sem. 0	Sem.4	Sem. 0	Sem. 4	
Colesterol total	238 $\pm$ 43	239 $\pm$ 41	239 $\pm$ 32	213 $\pm$ 32**	0,001
HDL- colesterol	40 $\pm$ 6	40 $\pm$ 7	33 $\pm$ 9	35 $\pm$ 9 **	0,23
LDL-colesterol	174 $\pm$ 42	175 $\pm$ 38	168 $\pm$ 30	145 $\pm$ 30**	0,002
Triglicerídeos	111 $\pm$ 23	125 $\pm$ 32**	229 $\pm$ 74	174 $\pm$ 82**	<0,001

\* - comparação do efeito da dieta entre os dois grupos; \*\* - p< 0,05 para comparação da semana 4 e semana 0 no mesmo grupo; DP - desvio padrão.

### 5.2.2 Diâmetro Médio das Partículas de Lipoproteínas

O efeito da dieta no diâmetro médio das lipoproteínas foi diferente nos dois grupos. O diâmetro médio das partículas de LDL e HDL antes e depois da intervenção dietética não mudou significativamente nos pacientes do grupo TG<150, enquanto que no grupo TG≥150 houve aumento significativo do diâmetro médio de ambas partículas. Em relação ao diâmetro médio das partículas de VLDL, houve variação significativa nos dois grupos, havendo aumento no grupo TG<150 e, no grupo TG≥150, diminuição. Essas variações são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3- Efeito da dieta no diâmetro médio das lipoproteínas nos dois grupos.

Diâmetro médio (nm, média ± DP)	Grupo TG<150 n=10		Grupo TG≥150 n=26		p*
	Sem. 0	Sem. 4	Sem. 0	Sem. 4	
LDL	21,0 ± 0,5	21,0 ± 0,7	20,0 ± 0,7	20,4 ± 0,8**	0,05
HDL	8,8 ± 0,2	8,7 ± 0,2	8,4 ± 0,3	8,6 ± 0,3**	<0,001
VLDL	41,4 ± 3,7	45,8 ± 5,2**	55,2 ± 12,3	49,0 ± 12,0**	0,002

\* – comparação do efeito da dieta entre os dois grupos; \*\* - p< 0,05 para comparação da semana 4 e semana 0 no mesmo grupo; DP - desvio padrão.

### 5.2.3 Subfrações de lipoproteínas e concentração de partículas de LDL

No grupo TG≥150, houve diminuição na concentração de partículas de LDL após a dieta, ao passo que não houve alterações significativas nos pacientes do grupo TG<150. O nível plasmático de partículas pequenas e densas de LDL (L1) diminuiu de forma significativa no grupo TG≥150, não havendo variação significativa no grupo TG<150 antes e após a dieta. Não houve modificação significativa das partículas grandes de HDL no grupo

TG<150, havendo aumento significativo dessas partículas no grupo TG≥150. Quanto às alterações nas partículas grandes de VLDL, houve diminuição significativa apenas no grupo TG≥150. Esses resultados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Efeito da dieta na concentração de subclasses de LDL, HDL e VLDL e de partículas de LDL.

Dosagem plasmática (média ± DP)	Grupo TG<150 n=10		Grupo TG≥150 n=26		p*
	Sem. 0	Sem. 4	Sem. 0	Sem. 4	
LDL pequenas e densas (mg/dL)	26 ± 38	28 ± 36	91 ± 52	52 ± 60 *	0,007
HDL grandes (mg/dL)	18 ± 5	18 ± 4	9 ± 7	12 ± 7*	0,001
VLDL grandes (mg/dL)	5 ± 7 to	11 ± 13	77 ± 84	43 ± 72*	0,01
Partículas de LDL (nmol/L)	1889 ± 468	1908 ± 298	2141± 467	1735 ± 517*	0,002

\* – comparação do efeito da dieta entre os dois grupos; \*\* - p< 0,05 para comparação da semana 4 e semana 0 no mesmo grupo; DP - desvio padrão.

#### 5.2.4 Padrão de Subclasses de Lipoproteínas

No grupo TG<150, um paciente classificado como portador do padrão A quanto à distribuição das subclasses de LDL antes da dieta tornou-se portador de padrão B após a intervenção, ao passo que, no grupo TG≥150, nove pacientes com padrão B passaram a apresentar padrão A, ou seja, 47% dos pacientes que apresentavam um padrão de distribuição de lipoproteínas mais aterogênico tiveram alteração para um padrão de menor risco, enquanto os sete pacientes que apresentavam um padrão menos aterogênico mantiveram-no inalterado.

### 5.2.5 Correlação da mudança de vários parâmetros de lipoproteínas com mudança nos níveis de triglicerídeos

As mudanças dos níveis de LDL pequenas e densas, HDL grandes, VLDL grandes, diâmetro médio de LDL, HDL, VLDL e concentração de partículas de LDL somente se correlacionaram com mudanças nos níveis de TG ( $\Delta$  TG) no grupo TG $\geq$ 150, não havendo correlação com nenhum desses parâmetros no grupo TG<150 (Tabela 5).

Tabela 5 – Relação de mudanças nas subfrações e diâmetro médio das lipoproteínas com mudanças nos níveis de triglicerídeos, expressa pela Correlação de *Pearson*.

Parâmetro das lipoproteínas*	Grupo TG<150 n=10		Grupo TG $\geq$ 150 n=26	
	r	p	r	p
Diâmetro médio de lipoproteínas				
LDL	0,185	0,61	-0,584	0,002
HDL	0,083	0,82	-0,559	0,003
VLDL	0,163	0,65	0,679	<0,001
Subfrações de lipoproteína				
LDL pequenas e densas	-0,267	0,46	0,641	<0,001
HDL grandes	0,253	0,48	-0,454	0,02
VLDL grandes	0,357	0,31	0,813	<0,001
Partículas de LDL	-0,194	0,59	0,683	<0,001

\* – correlação entre mudanças ( $\Delta$ ) nos níveis de triglicerídeos com mudanças ( $\Delta$ ) nos diversos parâmetros.

## 6. DISCUSSÃO

Já está bem consolidado na literatura que alterações dietéticas que visem à diminuição dos níveis de LDL-C constituem a primeira estratégia que deve ser utilizada a nível populacional para a redução do risco cardiovascular (2). Essas recomendações são baseadas em evidências científicas que demonstram que

dietas pobres em gorduras reduzem o colesterol plasmático, sobretudo o LDL-C (13). A nível populacional, estima-se que uma diminuição de 10% dos níveis de CT diminuiriam a incidência de doença cardiovascular em torno de 30% e da mortalidade em cerca de 13% (14-16).

Diversos estudos realizados nos últimos anos têm demonstrado que há uma marcada variação interindividual na resposta às alterações dietéticas e que entre os potenciais fatores determinantes está o perfil basal de distribuição de subfrações de lipoproteínas e os níveis basais de lipídios plasmáticos (6, 17). Sabe-se, que os níveis de TG plasmáticos estão fortemente relacionados a uma série de fatores aterogênicos, tais como concentrações elevadas de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, padrão de distribuição de lipoproteínas altamente aterogênico (predomínio de partículas de LDL pequenas e densas e diminuição de partículas grandes de HDL) e síndrome metabólica (18).

No presente estudo ficou clara a diferença da resposta à dieta entre indivíduos portadores de DAC com e sem hipertrigliceridemia e, conseqüentemente, com diferentes padrões de distribuição de subclasses de lipoproteínas. Conforme esperado, os pacientes do grupo  $TG \geq 150$  tinham um padrão de distribuição de subfrações mais aterogênico, com predomínio de partículas pequenas e densas de LDL, de partículas menores de HDL e maiores de VLDL, padrão este que tende a melhorar com a intervenção dietética de forma mais acentuada do que o padrão menos aterogênico (9). Além disso, houve redução significativa nas concentrações de CT, LDL-C e TG, respectivamente, de 11%, 13% e 24%, apenas nos pacientes do grupo  $TG \geq 150$ , indicando também uma melhor resposta do perfil lipídico à dieta nestes pacientes.

Sabe-se que dietas pobres em gorduras, quando têm o teor de carboidratos aumentado na sua composição, podem resultar em diminuição dos níveis plasmáticos de HDL-C e/ou aumento dos níveis de TG. No presente estudo, esses achados foram evidenciados apenas no grupo TG<150, o que nos leva a acreditar que essas alterações não benéficas talvez possam ocorrer mais nos pacientes que têm um perfil basal menos aterogênico.

Níveis plasmáticos mais elevados de HDL-C são relacionados com menor risco de doenças cardiovasculares, mas as características metabólicas e cardioprotetoras das partículas de HDL diferem-se entre suas subfrações. As subclasses maiores e menos densas (HDL2b e HDL2a medidas por eletroforese que correspondem a H5 e H4 medidas por RNM) são as que estão mais relacionadas ao efeito cardioprotetor da classe e seus níveis são inversamente correlacionados com níveis plasmáticos de TG (19-21). Resultados do estudo DELTA (22), o qual comparou a resposta do padrão de distribuição de subclasses de HDL em três dietas diferentes em relação à composição de gorduras, demonstraram maior diminuição dos níveis de HDL2 em relação à diminuição de HDL3 na medida que o teor de gorduras da dieta era reduzido.

No presente estudo, os pacientes pertencentes ao grupo TG≥150 tinham seus níveis basais de HDL-C mais baixos, o que foi revertido com a dieta hipolipídica, havendo o aumento do diâmetro médio das partículas de HDL pelo maior aumento das subclasses maiores, consideradas mais antiaterogênicas.

Sabe-se que as partículas de HDL têm uma relação metabólica complexa com o metabolismo das QM, VLDL e LDL (23). Níveis elevados de TG plasmáticos e baixas concentrações de HDL-C geralmente coexistem, havendo

uma troca de colesterol e triglicerídeos entre as partículas de HDL e as lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Acredita-se que dietas pobres em gorduras e com aumento do teor de carboidratos induzem o aumento da secreção de VLDL hepático (24), potencializando a estimulação da troca de ésteres de colesterol das HDL por triglicerídeos das partículas ricas em triglicerídeos através da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP).

Níveis altos de TG também estão associados ao conteúdo de colesterol das partícula de LDL (25, 26), havendo evidências na literatura que o aumento da concentração plasmática de TG determina reações metabólicas que levam à produção de LDL de composição anormal, ocasionando a formação de partículas pequenas e densas, o que os expõe o indivíduos a um maior risco de doença cardiovascular (27).

No grupo  $TG \geq 150$ , o qual possuía partículas de LDL com diâmetro médio menor, maior concentração de partículas de LDL e níveis mais elevados de LDL pequenas e densas, houve aumento significativo do diâmetro médio das partículas de LDL, diminuição da concentração das partículas de LDL e redução significativa da concentração de partículas de LDL pequenas e densas, o que apresentou forte correlação com a redução dos níveis de TG. Pacientes pertencentes ao grupo  $TG < 150$ , que de início já possuíam um perfil mais favorável, não tiveram variações significativas quanto a estes aspectos, sugerindo, mais uma vez, a melhor resposta dos pacientes hipertrigliceridêmicos à dieta com restrição de gorduras.

Dreon et al (8), ao analisar a resposta das subclasses da LDL à dieta hipolipídica em indivíduos com padrão A e B demonstrou, além de outros

achados relevantes, que apesar de haver redução dos níveis de LDL-C nos dois grupos, essa redução foi 2 vezes maior nos indivíduos com padrão B. Foram analisados possíveis fatores de confusão e neste estudo já surge a hipótese de que os níveis plasmáticos de TG pudessem estar exercendo alguma influência nos resultados, o que, diferentemente do nosso estudo, não se confirmou nas análises estatísticas utilizadas. Porém, tendo em vista que havia diferenças significativas entre os níveis de TG entre os dois grupos, a comparação foi feita apenas entre os níveis de TG nos pacientes com padrão A, nos quais, conforme esperado, os níveis eram menores e, por isso, possivelmente menos influentes.

Em um estudo de curta duração (9), cuja intervenção consistiu na redução da gordura saturada da dieta durante 10 dias em homens saudáveis, constatou-se que muitos indivíduos classificados como portadores do padrão A no início do trabalho converteram-se para o padrão B após o período do estudo. Nestes pacientes, não houve redução significativa dos níveis séricos de LDL-C, mas sim, um aumento significativo dos níveis de TG e apo B, bem como maior redução dos níveis de HDL-C, quando comparados àqueles que permaneceram no padrão A.

Acredita-se que a dieta pobre em gorduras possa em alguns pacientes com padrão A ocasionar uma diminuição das partículas grandes de LDL pela diminuição de seu conteúdo lipídico, o que as tornam menores e mais densas, ocorrendo uma alteração na sua composição sem que haja alterações significativas no seu número (28). Talvez por essa razão alguns pacientes portadores de um padrão menos aterogênico possam passar a ter um padrão de distribuição de subclasses de LDL mais aterogênico após a dieta, o que foi

observado em um paciente do grupo TG<150 em nosso estudo. Ao contrário, indivíduos com predomínio de partículas pequenas e densas, teriam melhor benefício porque a redução do LDL-C se relacionaria à diminuição do número de partículas de LDL pequenas e densas circulantes.

No presente estudo os pacientes pertencentes ao grupo TG<150 apresentavam, predominantemente, padrão de distribuição de subfrações de lipoproteínas menos aterogênico (90%) ao passo que os participantes do grupo TG≥150 apresentavam predomínio do padrão mais aterogênico (73%). Após a intervenção dietética, entre os dezenove indivíduos com padrão B pertencentes ao grupo TG≥150, nove passaram a ter um padrão A, ou seja, 47% desses pacientes passaram a ter um padrão de distribuição de subfrações de lipoproteínas de menor risco.

Nossos resultados corroboram com achados relatados previamente na literatura de que indivíduos com padrão A não só não respondem à dieta hipolipídica de forma tão significativa se comparados aos indivíduos com padrão B, mas também podem ter seu padrão basal de subclasses de LDL modificado de A para B, ou seja, podem sofrer a mudança de um padrão menos aterogênico para um padrão mais aterogênico, de maior risco.

Possíveis limitações para a generalização dos resultados desse estudo para uma população maior são o tempo curto da utilização da dieta e os participantes serem todos cardiopatas isquêmicos. No entanto, estudos prévios sugerem que o maior efeito da resposta das lipoproteínas à dieta ocorre nas primeiras 4 semanas de sua implementação (29, 30). O fato de termos analisado somente pacientes com DAC estabelecida fez que nosso estudo

apresentasse uma maior proporção de pacientes com TG acima de 150 e com padrão B, ambas condições associadas a esta patologia. Essa diferente resposta da dieta associada aos níveis basais de TG necessita confirmação em estudos posteriores numa população sem DAC.

A partir dos nossos resultados que mostram que níveis de TG plasmáticos elevados têm relação com uma melhor resposta à dieta hipolipídica, vislumbramos a perspectiva de considerar na prática clínica a importância dos níveis plasmáticos de TG como um possível preditor de um maior ou menor efeito benéfico da dieta sobre o padrão de distribuição das subclasses de lipoproteínas e, conseqüentemente, sobre o risco cardiovascular.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. 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* 2002;106(25):3143-421.
2. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *Bmj* 2001;322(7289):757-63.
3. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69(4):632-46.
4. Katan MB, Beynen AC. Characteristics of human hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol. *Am J Epidemiol* 1987;125(3):387-99.
5. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM, Ordovas JM, Clevidence BA, Judd JT, et al. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 1997;65(3):823-30.
6. Cobb MM, Teitlebaum H. Determinants of plasma cholesterol responsiveness to diet. *Br J Nutr* 1994;71(2):271-82.
7. Katan MB, van Gastel AC, de Rover CM, van Montfort MA, Knuiman JT. Differences in individual responsiveness of serum cholesterol to fat-modified diets in man. *Eur J Clin Invest* 1988;18(6):644-7.
8. Dreon DM, Fernstrom HA, Miller B, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *Faseb J* 1994;8(1):121-6.
9. Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a

- predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999;69(3):411-8.
10. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Jama* 1993;269(23):3015-23.
  11. Otvos JD. Measurement of Lipoprotein Subclass Profiles by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. In: Rifai IV WG, Dominiczak MH, editor. *Handbook of Lipoprotein Testing*. Washington DC: AACC Press; 2000. p. 609-23.
  12. Otvos JD. Measurement of Triglyceride-Rich Lipoproteins by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Clin Cardiol* 1999;22 (suppl II):II-21-7.
  13. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Stroke* 2000;31(11):2751-66.
  14. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;91(8):2274-82.
  15. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Bmj* 1994;308(6925):367-72.
  16. Oster G, Thompson D. Estimated effects of reducing dietary saturated fat intake on the incidence and costs of coronary heart disease in the United States. *J Am Diet Assoc* 1996;96(2):127-31.
  17. Katan MB. Effect of low-fat diets on plasma high-density lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3 Suppl):573S-576S.
  18. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):18B-25B.
  19. Silverman DI, Ginsburg GS, Pasternak RC. High-density lipoprotein subfractions. *Am J Med* 1993;94(6):636-45.

20. Tornvall P, Karpe F, Proudler A, Bavenholm P, Landou C, Olivecrona T, et al. High-density lipoprotein: relations to metabolic parameters and severity of coronary artery disease. *Metabolism* 1996;45(11):1375-82.
21. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Barboriak JJ, Anderson AJ, Walker JA. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(7):1046-53.
22. Berglund L, Oliver EH, Fontanez N, Holleran S, Matthews K, Roheim PS, et al. HDL-subpopulation patterns in response to reductions in dietary total and saturated fat intakes in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70(6):992-1000.
23. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984;25(10):1017-58.
24. Melish J, Le NA, Ginsberg H, Steinberg D, Brown WV. Dissociation of apoprotein B and triglyceride production in very-low-density lipoproteins. *Am J Physiol* 1980;239(5):E354-62.
25. Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein, and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin North Am* 1994;78(1):99-115.
26. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PW, Schaefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 1992;12(11):1284-90.
27. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106(2):241-53.
28. Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J Nutr* 2001;131(2):340S-3S.
29. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Gualtieri LJ, Jenner JL, Ordovas JM, et al. Rice bran oil consumption and plasma lipid levels in

moderately hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb* 1994;14(4):549-56.

30. Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Vilella-Bach M, Jauhiainen M, McGladdery S, et al. Efficacy of a Therapeutic Lifestyle Change/Step 2 diet in moderately hypercholesterolemic middle-aged and elderly female and male subjects. *J Lipid Res* 2002;43(2):264-73.