

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

RAZÃO TRIGLICERÍDEOS / HDL-COLESTEROL
COMO PREDITOR DO PERFIL DE SUBCLASSES
DE LIPOPROTEÍNAS

Thatiana Dal Toé

Porto Alegre
2007

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

RAZÃO TRIGLICERÍDEOS / HDL-COLESTEROL
COMO PREDITOR DO PERFIL DE
SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS

Aluna: Thatiana Dal Toé

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

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D136r Dal Toé, Thatiana

Razão triglicérideos / HDL-colesterol como preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas / Thatiana Dal Toé. – Porto Alegre, 2007.

67 f.

Diss. (Mestrado em Medicina) – Fac. de Medicina, PUCRS.

Orientação: Prof. Dr. José Luiz da Costa Vieira.

1. Geriatria. 2. Doenças Cardiovasculares. 3. Doença Arterial Coronariana. 4. Lipoproteínas. 5. Triglicérideos. 6. HDL-Colesterol.
Vieira, José Luiz da Costa.

CDD 618.9761

CDU 616.1

**Ficha Catalográfica elaborada por
Vanessa Pinent
CRB 10/1297**

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. José Luiz da Costa Vieira sou grata por **TUDO**, por ter me guiado até aqui e por ter me ensinado como seguir a diante. A sua dedicação, carinho, perseverança, criatividade, paciência e principalmente sabedoria foram essenciais para que esta dissertação existisse. Devo esta conquista só á ti. Obrigada!

Ao meu amado marido, Fabio por me amar incondicionalmente e ser o meu grande parceiro. Amo tua infinita capacidade de me fazer feliz.

A minha querida amiga Ana Paula Zamboni, minha companheira de todas as horas. Eterna saudade de poder dividir meu dia contigo. A nossa amizade é maior que qualquer distância e mais eterna que o próprio tempo.

Ao meu querido e inestimável amigo Milton Santos. Meus agradecimentos a ti seriam maior que a minha dissertação.

Ao Dr. Emilio Moriguchi pela dedicação, orientação, carinho. É uma honra tê-lo como amigo.

A todos que de forma muito especial mudaram a minha vida: Beth; minha pupila, amiga, querida confidente, Laura Barcellos; por ficar feliz com a minha felicidade, César Diogo, por seus conselhos ponderados, Cláudio Veronese; pelo seu eterno bom humor, Renata Gonçalves minha grande incentivadora.

Aos meus pais, por todas as coisas que só um pai ou mãe é capaz de fazer pela felicidade de um filho,

A Deus, por ter colocado todos vocês na minha vida!

SUMÁRIO

I - BASE TEÓRICA	7
RELAÇÃO DO PERFIL DE SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS COM RISCO CARDIOVASCULAR E COM COMPONENTES DO PERFIL LIPÍDICO CLÁSSICO	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 LDL-COLESTEROL E RISCO CARDIOVASCULAR	12
2.2 SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS	15
2.2.1 Determinantes do Tamanho das Partículas e Fenótipo de LDL.....	16
2.2.2 Aterogenicidade das Partículas Pequenas e Densas de LDL	18
2.2.3 Métodos de Análise de Subclasses de Lipoproteínas.....	19
2.2.4 Significância Clínica das Subclasses de Lipoproteínas.....	21
2.3 TRIGLICERÍDEOS E RISCO CARDIOVASCULAR.....	24
2.3.1 Significância Clínica.....	24
2.3.2 Aterogenicidade das Partículas Ricas em Triglicerídeos.....	26
2.4 HDL-COLESTEROL E O RISCO CARDIOVASCULAR.....	28
2.4.1 Significância Clínica.....	28
2.4.2 Metabolismo das HDL e sua função na aterogênese.....	30
2.5 NÍVEIS DE TRIGLÍCIDOS E HDL-C E O FENÓTIPO ATEROGÊNICO.....	33
2.6 RAZÃO TRIGLÍCIDOS / HDL-C COMO PREDITOR DO PERFIL DE SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS	35
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
II - ARTIGO PORTUGUÊS.....	46
RAZÃO TRIGLICERÍDEOS / HDL-C COMO PREDITOR DO PERFIL DE SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS	47
RESUMO	48
ABSTRACT	50
INTRODUÇÃO.....	52
POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	54
Análise Estatística	55
RESULTADOS	57
DISCUSSÃO	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

I - BASE TEÓRICA

RELAÇÃO DO PERFIL DE SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS COM RISCO CARDIOVASCULAR E COM COMPONENTES DO PERFIL LIPÍDICO CLÁSSICO

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, desde 1990 a população mundial está morrendo mais de doença arterial coronariana (DAC) do que qualquer outra causa, tendência só ainda não verificada naqueles países com baixa expectativa de vida.(1, 2) Também no Brasil, segundo dados do DATASUS, as doenças cardiovasculares (DCV) foram as que mais mataram em 2004, ficando a frente de neoplasias, causas externas e doenças respiratórias.(3)

Se a tendência atual não for detida ou revertida mais de um bilhão de pessoas morrerão de doença cardiovascular na primeira metade do século 21. A grande maioria dessas mortes é prevista ocorrer nos países em desenvolvimento, com muitos anos de vida sendo perdidos na meia idade. Na verdade, esta tragédia seria evitável, uma vez que dados de pesquisas do final do século 20 mostraram que as doenças cardiovasculares são amplamente passíveis de prevenção.(4)

Os principais fatores de risco conhecidos para DAC são dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes, obesidade abdominal, dieta inadequada (pobre em vegetais e frutas, rica em gordura saturada), sedentarismo e história familiar. A intensidade de exposição a estes fatores, associados a condições socioeconômicas e ambientais, somadas a idade, sexo, raça e predisposição genética, em conjunto determinarão o grau de acometimento arterial coronariano.(5)

A identificação precoce, associada quando possível à modificação destes fatores de risco, teria grande influência sobre a incidência de DCV, reduzindo o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, causas de incapacidade e morte precoce. (6, 7)

Muitos estudos prospectivos têm mostrado que alta concentração sérica de LDL-C é um importante fator de risco para DAC. Um grande número de ensaios clínicos recentes tem documentado que a diminuição dos níveis de LDL-colesterol (LDL-C) reduz o risco de eventos coronarianos.(8) De acordo com o *Adult Treatment Panel III* (ATP III) as pessoas são classificadas em três categorias de risco: DAC estabelecida e riscos equivalentes de DAC; dois ou mais fatores de risco para DAC e um ou nenhum fator de risco. Os riscos equivalentes de DAC incluem formas de doença aterosclerótica não coronariana, diabetes e múltiplos fatores de risco que confirmam risco de desenvolver DAC de 20% ou mais em 10 anos. Todas as pessoas com DAC ou equivalentes de DAC podem ser consideradas de alto risco e sua meta de LDL-C é abaixo de 100 mg/dL. Para aqueles com múltiplos fatores de risco, mas sem risco equivalente de DAC, a meta é atingir um LDL-C abaixo de 130mg/dL, enquanto para os indivíduos com um ou nenhum fator de risco a meta é um LDL-C abaixo de 160mg/dL.(9)

Mesmo estando evidente a relação entre os níveis LDL-C e a incidência de DAC, muitos pacientes com níveis de LDL-C considerados normais apresentam eventos coronarianos. Isso levou a um aprofundamento dos estudos acerca da estrutura das LDL, com demonstração de que essa classe de lipoproteína na verdade é constituída de subfrações heterogêneas, não só em respeito ao tamanho, densidade e composição, mas também na sua força de associação com DAC. A análise dessas subfrações pode ser feita usando eletroforese por gradiente de densidade, ultracentrifugação analítica ou espectroscopia por ressonância nuclear magnética.(10-17) Através do uso da eletroforese por gradiente gel (EGG) foi descrita a existência de grupos de tamanhos diferentes de LDL. (13) Investigações posteriores delinearam uma regulação genética do tamanho das partículas de LDL

dividindo-as em dois fenótipos: um fenótipo com predomínio de partículas grandes (Fenótipo A) e outro com predomínio de partículas pequenas (Fenótipo B).(18)

Alguns trabalhos referem que as partículas pequenas e densas de LDL são mais prevalentes nos indivíduos com DAC do que naqueles saudáveis.(19, 20) Análises recentes do *Québec Cardiovascular Study* têm demonstrado que a tríade lipídica – níveis elevados de LDL-C e TG associados a níveis reduzidos de HDL-colesterol (HDL-C) – está associada ao aumento do risco cardiovascular em cinco anos. Foi sugerido que a hiperinsulinemia, a hiperapolipoproteinemia B e o predomínio das partículas pequenas e densas de LDL-C (Fenótipo B) são importantes preditores de DAC em homens quando considerados simultaneamente.(21, 22)

Os níveis de triglicerídeos séricos (TG) também são um parâmetro que pode prever o risco de DAC, com níveis elevados sendo fortemente associados ao risco elevado de DAC. A hipertrigliceridemia, definida no NCEP como nível sérico de TG acima de 150 mg/dL, é a segunda anormalidade lipídica mais comum, ficando atrás apenas do LDL-C elevado. Níveis elevados de TG podem conferir risco elevado de DAC mesmo quando presentes em indivíduos com níveis normais de LDL-C. Este aumento no risco de DAC está relacionado a inter-relações metabólicas entre níveis elevados de TG e outros fatores, como o perfil lipídico aterogênico (TG elevados, HDL-C baixo e níveis elevados de partículas pequenas e densas de LDL-C), resistência à insulina, propensão pró-trombótica, baixa resposta inflamatória sistêmica.(22-25)

Vários estudos demonstram que indivíduos com níveis de TG elevados estão mais propensos a ter um perfil lipídico de subclasses de lipoproteínas de maior risco aterogênico, pois as lipoproteínas ricas em TG além de conduzirem por reações

metabólicas a uma redução dos níveis de HDL-C, também levam a uma maior produção de partículas de LDL pequenas e densas.(26) A quantidade dessas partículas altamente aterogênicas de LDL não são estimadas pela mensuração convencional do perfil lipídico, com os métodos disponíveis para sua determinação sendo muito dispendiosos para a prática clínica diária.(27)

No intuito de melhorar a estratificação de risco de DAC de cada indivíduo, através da utilização de exames de baixo custo como a dosagem sérica dos TG e HDL-C, o presente estudo tem como objetivo avaliar se a razão TG / HDL-C pode servir como um preditor do fenótipo de distribuição de partículas de LDL: fenótipo A (predomínio de partículas grandes de LDL-C, menos aterogênico) ou fenótipo B (predomínio de partículas pequenas de LDL-C, mais aterogênico).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LDL-COLESTEROL E RISCO CARDIOVASCULAR

O termo *hiperlipidemia* foi amplamente usado na prática clínica, porém o mais adequado é que se denominem as alterações dos lipídeos e das lipoproteínas de transporte associadas à doença arterial como *dislipoproteinemia*, ou simplesmente *dislipidemia*. Por ser considerada um grande fator de risco para aterosclerose e DAC o seu diagnóstico precoce e tratamento podem reduzir os índices de mortalidade total e cardiovascular.(28)

O Estudo de *Framingham* iniciou em 1948 estudando prospectivamente uma grande coorte de indivíduos saudáveis, tendo demonstrado que os valores de CT e LDL-C são indicadores diretos de risco para desenvolvimento de eventos clínicos da doença aterosclerótica.(29) Posteriormente também demonstrou que o nível de HDL-C é indicador inverso deste risco.(30, 31) Estes resultados foram também evidenciados por outros estudos como o *Multiple Risk Factor Intervention trial* (MRFIT) (32), o Estudo dos Sete Países (33, 34) e o PROCAM.(35)

A demonstração de que o valor do perfil lipídico definia maior ou menor risco também em pacientes com DAC estabelecida levou à hipótese de que nestes pacientes a redução do perfil lipídico poderia influenciar a evolução da doença, o que foi comprovado com o estudo 4S, o primeiro grande ensaio clínico randomizado com estatina.(36) Posteriormente, vários outros estudos não só reafirmaram o benefício clínico da melhora do perfil lipídico com o uso de estatinas na redução de eventos cardiovasculares na prevenção secundária, mas estenderam este benefício para pacientes de prevenção primária de alto risco (37-46)

Dentre esses estudos, o HEART PROTECTION STUDY (HPS) (41) foi um estudo que avaliou a resposta terapêutica à estatina num grupo de pacientes com risco aumentado de doença vascular para os quais as diretrizes até aquele momento ainda não indicavam tratamento medicamentoso. Nos pacientes tratados com estatina, a mortalidade total e cardiovascular foram reduzidas respectivamente em 13% e 17%.(41)

Devido à progressiva maior longevidade da população, a incidência de DAC e doença cerebrovascular está aumentando. O estudo PROSPER (*Prospective Evaluation Of Pravastatin In The Elderly*) avaliou o impacto do tratamento com pravastatina em pacientes dislipidêmicos com idade de 70 a 82 anos e com história de doença vascular ou um perfil de alto risco (tabagistas, hipertensos e/ou diabéticos). Após o acompanhamento por três anos, houve uma redução do risco relativo de DAC de 24%, sugerindo que o uso de estatina deveria se estender aos idosos.(42)

O estudo ALLHAT foi primariamente desenhado para avaliar o tratamento anti-hipertensivo, mas com um braço de tratamento de dislipidemia, desenhado para comparar o efeito da pravastatina contra o tratamento usual (uso ou não de estatina a critério do médico assistente) na redução da mortalidade por todas as causas em indivíduos com hipercolesterolemia moderada, hipertensão arterial e com pelo menos um fator de risco para DAC adicional. Ao contrário dos outros estudos, o ALLHAT não demonstrou nenhum benefício do tratamento com pravastatina em relação ao tratamento usual. Isto provavelmente ocorreu porque a diferença final entre os níveis absolutos de CT e LDL-C do grupo tratado com pravastatina comparado com os do grupo com tratamento usual foi de apenas 9.6 %, o que foi aproximadamente a metade da redução encontrada nos outros estudos com estatina. Muitos pacientes

do grupo de tratamento usual (32%) já estavam usando estatina quando entraram no estudo.(47)

Originalmente planejado para terminar em 5 anos, o estudo ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) foi interrompido após um acompanhamento médio de 3,3 anos por ter sido evidenciado benefício clínico no grupo tratado. Houve uma redução no risco cardiovascular total de 21% no grupo tratado com atorvastatina em relação ao grupo controle.(43)

As evidências não deixam dúvidas a respeito do benefício de tratar pacientes com hipercolesterolemia visando diminuir a incidência de DAC. No entanto, até 30% dos pacientes que sofrem um infarto agudo do miocárdio têm níveis considerados normais de CT e LDL-C (9, 48, 49), o que nos leva a pensar que a dosagem do perfil lipídico não é suficiente para avaliar o risco destes pacientes.

2.2 SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma relação positiva entre as concentrações de CT e a mortalidade por doença arterial coronariana. Entretanto o CT não pode ser considerado o melhor preditor individual de risco para DAC para muitos pacientes, isto porque o CT é a soma do colesterol de lipoproteínas de potencial aterogênico diferentes como VLDL, LDL e lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e também de lipoproteínas anti-aterogênicas como o HDL. Por este motivo, a conduta de tratamento de hipercolesterolemia tem sido baseada nos valores de LDL-C.

Mesmo estando consolidado que quanto mais elevado o nível de LDL-C e menor o nível de HDL-C maior será o risco de DAC, sabe-se que o risco de DAC pode variar entre indivíduos com níveis de CT, LDL-C e mesmo HDL-C similares. Estudos têm demonstrado que as partículas de LDL, HDL e VLDL são heterogêneas, constituindo subclasses com diferenças não só em seu tamanho, densidade, composição química e função, mas também em sua associação com DAC.(10-16, 18)

Está havendo um aumento das evidências de que a determinação dessas subclasses poderia melhorar o poder do perfil lipidíco tradicional em classificar os indivíduos em relação ao risco de DAC. Dentre estas subclasses, sabe-se que as partículas de LDL pequenas e densas são mais prevalentes em pacientes cardiopatas isquêmicos do que em pacientes saudáveis.(19, 20, 22, 50)

Em 1990 foi descrito pela primeira vez o termo *Perfil Aterogênico de Lipoproteína*, que descrevia a presença de predomínio de LDL pequenas e densa com níveis reduzidos de HDL-C e elevados de TG.(48)

Análises recentes do estudo prospectivo Québec Cardiovascular Study demonstraram que a tríade dos lipídios (níveis elevados de LDL-C e TG associados a níveis reduzidos de HDL-C) está associada a um grande aumento do risco de DAC em cinco anos. Foi sugerido que a hiperinsulinemia, hiperapolipoproteinemia B e o predomínio das partículas pequenas e densas de LDL (Fenótipo B) são importantes ferramentas preditoras de DAC quando consideradas simultaneamente.(20)

2.2.1 Determinantes do Tamanho das Partículas e Fenótipo de LDL

A distribuição de partículas de LDL nos humanos demonstra um padrão bimodal, com classificação pelo tamanho do pico em dois fenótipos que diferem pelo tamanho, densidade, composição físico-química, comportamento metabólico e aterogenicidade das partículas. Estes fenótipos são classificados como Fenótipo A quando as partículas predominantes de LDL forem grandes e flutuantes, e Fenótipo B quando as partículas predominantes forem pequenas e densas.(51, 52)

Estudos iniciais demonstraram haver uma prevalência de aproximadamente 65 a 75% de predomínio de partículas grandes e flutuantes (fenótipo A) na população em geral, enquanto de 20 a 30% tem preponderância de partículas pequenas e densas (fenótipo B), e uma proporção variável de 15 a 20 % tem fenótipo indeterminado.(18)

A prevalência de fenótipo B modifica com a idade, sendo encontrado em aproximadamente 30% dos homens adultos, em 5 a 10% dos homens jovens com menos de 20 anos de idade e das mulheres na peri-menopausa e em 15 a 25% das mulheres na pós-menopausa.(48, 51, 52) O tamanho das partículas de LDL é geneticamente influenciado, com uma hereditariedade de 35 a 45%, baseada num

modelo autossômico dominante ou co-dominante com variações somatórias de efeitos poligênicos.(18, 51) Recentemente, a presença de fenótipo B tem sido geneticamente relacionada a um locus no cromossomo 19, próximo ao locus do gene receptor de LDL.(53)

Claramente fatores não genéticos e ambientais influenciam a expressão do fenótipo B.(54) A obesidade abdominal e uso de contraceptivos oral aumentam a prevalência do fenótipo B.(55, 56) Fatores dietéticos também são importantes. Tem se demonstrado que dieta pobre em gordura e rica em carboidrato pode induzir o aparecimento de fenótipo B em pessoas geneticamente predispostas a este fenótipo.(57) Além disto, o fenótipo B é comumente encontrado na hiperlipidemia combinada familiar, hiperapobetalipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia.(58-60)

As propriedades aterogênicas das partículas pequenas e densas de LDL, predominantes no fenótipo B, já descritas anteriormente, se somam ao perfil aterotrombótico associado à hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-C, resistência à insulina, obesidade abdominal e outras características da síndrome de resistência à insulina.

Numa das suas primeiras citações sobre os fenótipos aterogênicos das lipoproteínas, Austin *et al* descreveram que a presença do fenótipo B além de uma elevada quantidade de partículas pequenas de LDL está acompanhada por hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-C.(48) Como Fenótipo A, identificaram o predomínio de partículas grandes e menos densas de LDL, sempre na presença de níveis plasmáticos TG reduzidos.(48) Com níveis muito baixos de TG (< 45 mg/dL), o fenótipo A será sempre observado, enquanto com níveis elevados de TG estiverem (> 180 mg/dL), o fenótipo B estará geralmente presente.(61) Reaven e colaboradores mais tardiamente identificaram o fenótipo das partículas pequenas e densas de LDL

sendo um achado comum na síndrome de resistência à insulina.(62) A dislipidemia típica da síndrome de resistência a insulina (TG elevados e HDL-C reduzido) é também característica do DM tipo 2, implicando em uma grande possibilidade desses pacientes apresentarem o fenótipo B. (63, 64) Existem trabalhos sugerindo que o estado de diabetes *per si* pode contribuir para a redução do tamanho das partículas de LDL em pacientes com DM tipo 2 (65) havendo uma importante correlação inversa entre os níveis de TG e o diâmetro médio das partículas de LDL.(50, 66, 67)

2.2.2 Aterogenicidade das Partículas Pequenas e Densas de LDL

Muitos mecanismos apontam para uma maior aterogenicidade das partículas pequenas e densas de LDL. Elas penetram mais facilmente na parede arterial, são degradadas mais lentamente, entre outros fatores, por terem menor afinidade pelos receptores de LDL, além de disporem de um grande potencial para interação com os proteoglicanos da parede arterial.(68-72)

Vem sendo também demonstrado que há um aumento da susceptibilidade oxidativa e diminuição da concentração de antioxidantes com a diminuição do tamanho da LDL.(73) A alteração das propriedades da superfície lipídica associada com a redução do conteúdo do colesterol livre (74) e aumento de ácidos graxos polinsaturados (75) podem contribuir para essa maior susceptibilidade oxidativa das partículas pequenas e densas de LDL, acelerando a formação da placa aterosclerótica.

Com todas esses fatores podendo explicar, pelo menos em parte, a relação entre o tamanho e a densidade das partículas de LDL e o risco de desenvolver DAC, o interesse pela determinação das subclasses de lipoproteínas tem sido crescente, com vários métodos sendo desenvolvidos para esse fim.

2.2.3 Métodos de Análise de Subclasses de Lipoproteínas

A heterogeneidade das partículas de LDL já vem sendo descrita a quase quarenta anos através de estudos utilizando ultracentrifugação com análise das características dos níveis de flutuação das lipoproteínas (10). Diferentes subclasses de lipoproteínas podem ser caracterizadas por apresentarem diferentes propriedades físicas como tamanho, nível de flutuação e densidade. Sua determinação pode ser realizada por diferentes métodos de análise, dentro dos quais os principais são:

Análise por densidade - muitos métodos de preparação por Ultracentrifugação podem ser utilizados para identificar e caracterizar as subfrações através dos espectros de LDL. Entre outros, a ultracentrifugação por gradiente de densidade (UGD) releva a existência de quatro bandas de LDL (LDL-I a LDL-IV) em amostras normais, com características de densidade e flutuação diferentes.(13) A subpopulação de LDL-II é geralmente a espécie mais abundante entre as partículas de LDL nas amostras dos indivíduos normolipêmicos. Enquanto LDL-I (grandes e menos densas) e LDL-III (pequenas e densas), são encontradas em quantidades variáveis (13), as subfrações LDL-IV são dificilmente detectadas, pois elas são frequentemente confundidas pela presença de HDL ou Lp(a).(76)

Análise pelo tamanho - Eletroforese por gradiente gel (EGG) é comumente usada para caracterizar a distribuição pelo tamanho das partículas de LDL.(77) Pacientes com fenótipo A apresentam predominância das partículas grandes de LDL, enquanto pacientes com fenótipo B são caracterizados pela predominância das partículas pequenas de LDL.(78) A maioria (85% a 90%) das pessoas é classificada

como tendo fenótipos A ou B, entretanto algumas possuem um fenótipo intermediário.(48)

Análise por quantificação – Otvos *et al* foram os primeiros a descrever o método de análise de lipoproteína usando a espectroscopia por Ressonância Nuclear Magnética (RNM), que faz a mensuração através de um sinal natural emitido pelo grupo metil dos lipídios plasmáticos.(79) A maior vantagem deste método é ser capaz de mensurar o tamanho, a concentração e o conteúdo lipídico das subclasses de VLDL, LDL e HDL simultaneamente, dentre as quais as partículas de LDL pequena e densa. Por essa técnica, o diâmetro médio das partículas de LDL de 20.5 nm é utilizado como ponto de corte para distinguir os indivíduos com fenótipo A ou B. Estudos iniciais demonstraram boa concordância entre as subclasses de LDL e HDL mensuradas por RNM (17), mas recentemente, um estudo encontrou uma baixa concordância entre os dois métodos no diagnóstico de padrão B, com um coeficiente de correlação de apenas 0,39 para a determinação do tamanho médio das LDL pelos dois métodos, havendo discordância maior em subgrupos de pacientes, principalmente mulheres e diabéticos, sugerindo que os ambos não devam ser considerados intercambiáveis.(80) No entanto, em outro estudo, dentre os quatro métodos mais utilizados para análise de subfrações de lipoproteínas, a maior concordância na caracterização do fenótipo de LDL (padrão A ou B) ocorreu entre a RNM e a EGG, com concordância de 90% entre os casos analisados.(81) Apesar das vantagens da RNM, a realização desse exame requer um laboratório com equipamento especializado que envolve alto custo, inviabilizando seu uso na rotina.

2.2.4 Significância Clínica das Subclasses de Lipoproteínas

Muitos estudos avaliaram as diferenças entre o tamanho, densidade, e composição das partículas de LDL de pacientes com cardiopatia isquêmica (CI) e pessoas saudáveis, confirmando que os indivíduos com predomínio de partículas pequenas e densas de LDL possuíam um risco 2 a 5 vezes maior de desenvolver DAC do que os indivíduos com predomínio de partículas grandes e flutuantes de LDL.(19, 58, 82-84)

No geral, o risco aumentado de DAC associado a partículas pequenas e densas de LDL tem demonstrado que estas devem ser consideradas como fator de risco independente dos riscos tradicionais como idade, obesidade, tabagismo, sexo e hipertensão arterial. Como o tamanho e a densidade das partículas, geralmente não demonstram associação com a concentração plasmática de LDL-C, ajustes multivariados para as variações da concentração plasmática de LDL-C na maioria das vezes não atenuam a relação entre o tamanho da partícula de LDL e o risco de DAC.(20, 85) Estes resultados enfatizam a idéia que, devido à heterogeneidade das LDL, os níveis de LDL-C e o tamanho das partículas de LDL podem representar duas mensurações distintas, cada uma propiciando uma informação diferente, porém complementar, de relação com o risco de DAC. Por outro lado, ajustes multivariados para variações concomitantes de outros fatores de risco, como níveis séricos de TG e de HDL-C, atenuam significativamente a relação entre o tamanho das partículas de LDL e o risco de desenvolver DAC em estudos transversais.(64)

No *Québec Cardiovascular Study*, homens com partículas de LDL com tamanhos menores que 25,6 nm tiveram um aumento de risco de desenvolver DAC de 2,2 vezes quando comparado com homens que possuíam LDL de tamanho maiores que 25,6 nm. As partículas pequenas e densas de LDL foram preditores de

DAC independentemente dos níveis de LDL-C, TG, HDL-C, apo B e CT, sugerindo que o conhecimento do diâmetro do LDL pode apurar a avaliação do risco de desenvolver DAC além das variáveis lipídicas tradicionais.(86)

Em um estudo utilizando a RNM para quantificar os níveis das subclasses de VLDL, LDL e HDL em homens, foi demonstrado que a mensuração global da severidade de DAC estava positivamente associada com os níveis elevados de partículas de VLDL grandes e HDL pequenas e inversamente associado com as partículas de maior tamanho de HDL. Homens com níveis relativamente elevados (mais elevado que a média) de partículas pequenas de HDL ou grandes de VLDL eram 3 a 4 vezes mais propensos a ter DAC extensa do que aqueles com níveis baixos; homens com níveis elevados de ambas as partículas, VLDL grande e HDL pequenas, tinham uma probabilidade 15 vezes maior de possuir DAC extensa. Em contraste, ajustes para os níveis de TG ou HDL-C reduziram de forma gigantesca a relação entre as partículas pequenas e densas de LDL e DAC. Estes achados sugerem que as partículas pequenas de HDL e grande de VLDL podem possuir uma função importante no desenvolvimento de doença coronariana.(87)

A relação entre a incidência de DAC com as subclasses de lipoproteínas mensuradas por RNM foi também avaliada no *Cardiovascular Health Study*. Foi observado que as LDL pequenas, o tamanho das partículas de LDL e o maior número de partículas de LDL foram relacionados com doença arterial coronariana incidente em mulheres de mais idade, mas não em homens.(88)

Outro estudo, conduzido entre mulheres saudáveis de meia idade, teve o intuito de avaliar o tamanho e a concentração das partículas de LDL por RNM como fatores de risco potencial para IAM, acidente vascular cerebral e morte por DAC. A concentração basal de partículas de LDL foi mais elevada enquanto o tamanho médio

das partículas de LDL foi mais baixo entre as mulheres que apresentaram eventos cardiovascular subseqüentes quando comparado com mulheres que não apresentaram eventos. Baseado nestes dados, a concentração das partículas de LDL, mensurada por RNM, foi considerada um forte preditor de risco cardiovascular.(89)

Por outro lado, dados do *Physicians' Health Study* sugerem que as partículas pequenas e densas de LDL podem não ser um fator de risco independente. Este estudo demonstrou que casos que possuíam partículas como menor diâmetro do que os controles também possuíam em média níveis de TG mais elevados. O diâmetro das partículas de LDL teve uma alta relação inversa com os níveis de TG e direta com níveis de HDL-C. Após ajustes simultâneos para lipídeos e outros fatores de risco coronariano, o diâmetro das partículas de LDL não foi estatisticamente significativo como um preditor de risco. Entretanto os níveis de TG e CT se mantiveram como fatores de risco independentes, representando serem os níveis de TG um fator preditor forte e independente de risco de infarto do miocárdio no futuro, particularmente quando associado com níveis de CT elevado.(90)

Devido ao elevado custo para determinação do tamanho das partículas de LDL, a procura por métodos de menor valor que se correlacionassem com sua presença aumentou. A concentração plasmática dos TG demonstrou ser um bom preditor do tamanho das partículas de LDL.(50)

2.3 TRIGLICERÍDEOS E RISCO CARDIOVASCULAR

2.3.1 Significância Clínica

Anteriormente a relação entre hipertrigliceridemia e DAC era considerada incerta. A base para a afirmação que os TG seriam um fator de risco independente para DAC foi obtida através do estudo PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*) que fora realizado entre 1979 a 1985 envolvendo 19.698 pessoas, com idade entre 16 a 65 anos. Os participantes foram avaliados quanto aos seus fatores de risco e seu perfil lipídico quando entraram no estudo e após foram observados até a ocorrência de um evento coronariano maior (IAM fatal e não fatal, morte súbita de origem cardíaca). Numa análise multivariada, após 8 anos de acompanhamento, os TG emergiram como um fator de risco independente para eventos coronarianos maiores, mesmo após ajuste para LDL-C, HDL-C, idade, pressão arterial sistólica, tabagismo, DM, história de IAM e angina pectoris. Esta correlação foi mantida no grupo que tinha LDL-C elevado (>163 mg/dL) ou HDL-C reduzido (< 40 mg/dL). A maior ocorrência de eventos coronarianos após 8 anos foi também associada a níveis elevados de CT, LDL-C, TG e da razão LDL-C/HDL-C e níveis reduzidos de HDL-C. A hipertrigliceridemia persistiu como um potente fator de risco mesmo quando combinado com níveis elevados de LDL-C e reduzidos de HDL-C com uma relação LDL-C: HDL-C acima de 5,0.(91, 92)

Resultados prévios da análise de um seguimento do estudo de Framingham já corroboravam com os achados do PROCAM, revelando que tanto homens quanto às mulheres com níveis séricos elevados de TG e níveis baixos de HDL-C tinham risco aumentado de DAC. Muitos indivíduos com níveis elevados de TG e reduzidos de HDL-C possuíam níveis de CT considerados normais abaixo de 200 mg/dL e níveis

de LDL-C de cerca de 150mg/dL, sugerindo que uma relação de TG elevado/HDL-C reduzida pode conferir um aumento no risco de DAC mesmo diante de níveis considerados normais de CT e LDL-C.(93)

Outra comprovação sobre a relação positiva entre TG e DAC é derivada do *Helsinki Heart Study*, um estudo de 5 anos de prevenção primária que demonstrou uma redução no risco de eventos coronarianos de 34% com o uso de genfibrozil em homens com meia idade.(94) Assim como no PROCAM, havia uma interação clara entre a relação do LDL-C, HDL-C e TG com o risco de DAC. Os indivíduos que recebiam placebo e possuíam níveis de TG acima de 200 mg/dL e uma relação LDL-C/HDL-C acima de 5 tinham um risco de desenvolver DAC 4 vezes maior do que aqueles com níveis de TG abaixo de 200mg/dL e uma relação LDL-C/HDL-C menor do que 5. A redução de risco de DAC com ao uso de genfibrozil foi maior em pacientes com níveis de TG acima de 200mg/dL e relação LDL-C/HDL-C acima de 5.(95)

Uma meta-análise de 17 estudos populacionais prospectivos, incluindo 46.413 homens e 10.864 mulheres reafirmou que os TG são fator de risco independente para DAC. A média de acompanhamento dos homens foi de 8,4 anos enquanto que das mulheres foi 11,4 anos. Cada elevação de 88 mg/dL nos níveis de TG plasmático, em análise multivariada, estava relacionada com um aumento do risco relativo de doença cardiovascular de cerca de 30% em homens e 75% mulheres. Mesmo após ajuste para níveis de HDL-C, o aumento de risco, embora atenuado, foi estatisticamente significativo tanto em homens (aumento de 14%) quanto em mulheres (aumento de 37%).(96) Os TG também foram associados com risco de DAC no *Caerphilly Heart Disease Study* (CHDS), novamente de forma independente dos níveis de HDL-C e CT.(97)

Analisados conjuntamente, estes estudos sugerem que a combinação de níveis elevados de TG e baixos de HDL-C são potentes fatores de risco para eventos cardíacos ou morte por DAC, mesmo quando os níveis de LDL-C estão normais. Além disto, sugerem que níveis elevados de TG são fatores de risco para DAC, independente dos níveis de HDL-C e CT.

O escore de risco baseado nos dados do PROCAM inclui os TG como fator de risco maior independente.(9, 98) O NCEP ATP III, apesar de não incluir os TG como fatores de risco independente, dá uma grande ênfase nos TG elevados, com os TG servindo como marcador para níveis elevados de lipoproteínas ricas em TG (LPRTG) e para outros fatores de risco lipídicos e não lipídicos na síndrome metabólica.(9, 22, 98) Além do mais, o NCEP ATP III diminuiu o ponto de corte para a classificação dos níveis de TG, ficando definido como normais TG abaixo de 150mg/dL.

2.3.2 Aterogenicidade das Partículas Ricas em Triglicerídeos

Ainda não se sabe se as relações observadas entre os TG e DAC são primariamente diretas ou indiretas. A hipertrigliceridemia pode contribuir para a etiologia da DAC diretamente, através do efeito aterogênico das LPRTG (particularmente VLDL), pois a elevação dos níveis de TG frequentemente reflete numa elevação dos níveis de VLDL.(26) Outra alternativa seria a que a hipertrigliceridemia está associada a um perfil mais aterogênico de lipoproteínas, como níveis reduzidos de HDL-C, presença de partículas pequenas e densas de LDL – fenótipo B – e partículas de VLDL grandes enriquecidas com apolipoproteínas. Somando-se a estes fatores, a hipertrigliceridemia pode ainda estimular a trombogênese através de alterações anormais na coagulação e no mecanismo fibrinolítico.(99)

No sangue os TG são transportados através de 5 tipos diferentes de lipoproteínas, sendo cada uma delas com uma quantidade variável de TG: quilomicras (QM) compostas por 85 a 90% de TG; VLDL, com 50 a 60% de TG; IDL, com 20 a 25% de TG e LDL e HDL, ambos com 10% ou menos de TG. Dentre eles, as QM e as VLDL são considerados primariamente como sendo as LPRTG, mas na verdade esse grupo de lipoproteínas são compostas por uma variedade de subclasses de lipoproteínas modificadas metabolicamente, diferindo no tamanho, densidade e composição de lipídios e apolipoproteínas.(100)

Estudos laboratoriais sugerem uma relação inversa entre o tamanho das lipoproteínas e sua capacidade de atravessar a barreira endotelial e atingir a camada da íntima arterial. Dentro desse conceito, algumas LPRTG seriam diretamente aterogênicas – como as VLDL pequenas e as IDL que poderiam com mais facilidade penetrar a camada íntima arterial, enquanto outras não – como as QM e as VLDL grandes que possuiriam menor probabilidade de atravessar a parede arterial por seu maior tamanho.(100) No entanto, pelo menos em relação às subclasses de VLDL esse conceito passou a ser revisto com estudos envolvendo sua determinação por RNM e a análise de desfechos clínicos. Foi observado que as VLDL grandes, e não as pequenas, estão mais associadas à maior incidência de eventos coronarianos (87), o que talvez possa ser explicado não por efeito aterogênico direto dessas partículas, mas por elas estarem envolvidas na formação de LDL pequenas e densas.

2.4 HDL-COLESTEROL E O RISCO CARDIOVASCULAR

2.4.1 Significância Clínica

Numerosos e estudos clínicos e epidemiológicos demonstraram haver uma associação inversa e independente entre os níveis de HDL-C e o risco de DAC.(101) Mais de 40% dos pacientes com diagnóstico de IAM possuem reduzidos níveis de HDL-C como fator de risco cardiovascular.(102) Pelas diretrizes nacionais e internacionais, valores de HDL-C são considerados baixo quando menores do que 40 mg/dL.(6, 9, 103)

No *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study*, estudo prospectivo e multicêntrico, níveis reduzidos de HDL-C e de apoA-I foram considerados os fatores bioquímicos mais importantes para determinação de risco de evento cardíaco em pacientes com diagnóstico prévio de DAC por angiografia.(104) Apesar desta relação estreita entre os níveis de HDL-C e risco cardiovascular, para que haja desenvolvimento de DAC é necessária a presença de outros fatores concomitantes. Os estudos *Helsinki Heart Study* (95) e no *High-Density-Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial of Department of Veterans Affairs (VA- HIT)* demonstraram haver correlação entre o aumento de HDL-C, através do tratamento com Genfibrozil, e prevenção de DAC.(105)

Apesar dos níveis de HDL-C serem um importante componente a ser abordado na determinação de risco global de DAC, ainda não se tem convicção absoluta se a relação epidemiológica entre HDL-C e DAC é causal. Muitos argumentos quanto a esta relação causal devem ser considerados, como o fato da associação entre HDL-C e mortalidade cardiovascular não ser linear e sim uma curva em U, com os índices de morte sendo mais elevados nos indivíduos com níveis muito elevados de HDL-C do

que naqueles indivíduos com níveis intermediários.(106) Outro ponto relevante é que, em estudos ecológicos, consideráveis diferenças de níveis de HDL-C entre etnias não justificavam diferenças encontradas de morbi-mortalidade cardíaca, como por exemplo as diferenças entre alemães e israelenses.(107)

Em um estudo epidemiológico prospectivo, o estudo PROCAM, níveis reduzidos de HDL-C foram um fator de risco mais potente a curto prazo do que a longo prazo, com o risco relativo DAC associado a HDL-C abaixo de 35mg/dL sendo de 6,1 nos primeiros dois anos de acompanhamento (108) e somente 2,1 a 2,7 no período de acompanhamento subsequente.(92, 108) Também no estudo PROCAM o HDL-C teve uma associação significativa com a mortalidade por todas as causas e cardiovascular em fumantes, o que não se repetiu em não fumantes.

A elevação do HDL-C com fibratos foi correlacionada com redução de eventos coronarianos em alguns estudos como o *Helsinki Heart Study* e o VA- HIT, o que não ocorreu em outros estudos com fibratos – *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) e *Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial* (BECAIT), estatinas – 4S, CARE, WOSCOPS, AFCAPS/Tex-CAPES, e estrogênios – HERS.(95, 105, 109-113)

Recentemente, um grande estudo envolvendo um inibidor da CETP – torcetrapib, que eleva os níveis de HDL-C em até mais de 100%, foi interrompido precocemente por ter sido observado mais mortes no grupo tratado com o medicamento do que no grupo placebo, fato talvez associado a aumento dos níveis de pressão arterial.(114)

2.4.2 Metabolismo das HDL e sua função na aterogênese

A relação entre os níveis de LDL-C e HDL-C é uma determinante importante na formação das placas ateroscleróticas. De uma forma geral, quanto maior a proporção do LDL-C em relação ao HDL-C, mais colesterol será depositado na parede arterial, levando à progressão da aterosclerose e sua instabilização, resultando em mais eventos de DAC. Mas, se ao contrário, a proporção HDL-C for elevada em relação ao LDL-C, menor progressão ou até regressão da aterosclerose poderá ocorrer, juntamente com a sua estabilização, o que se traduzirá na redução de eventos de DAC.(115) Para compreender este balanço entre LDL e HDL, precisamos primeiramente entender como funciona o mecanismo de transporte reverso de colesterol, além dos outros efeitos anti-ateroscleróticos da HDL.

A remoção de excesso de colesterol das células e da periferia (colesterol livre nas placas de ateroma) é realizada pelas partículas de HDL, o que é conhecido como transporte reverso do colesterol. As partículas de HDL são formadas na circulação e no compartimento extravascular a partir de precursores lipídicos, na sua maior parte oriundos da lipólise de partículas ricas em TG, tais como VLDL e QM. O principal conteúdo protéico da HDL – a apoproteína A-I (apo A-I) – é sintetizado nos hepatócitos e enterócitos.(116) Após ser liberada na circulação, essa apoproteína liga-se aos componentes lipídicos provenientes das VLDL e QM, formando as HDL nascentes ou pré-beta HDL. Nos tecidos periféricos, os receptores ABC-1 dos macrófagos facilitam a remoção do colesterol das células e a sua entrada nas HDL. Na primeira etapa do transporte reverso do colesterol, as HDL nascentes recebem colesterol livre e fosfolipídios de células periféricas, dando origem às HDL₃. Esse colesterol livre recebido vai sendo esterificado por ação da lecitina-acil-transferase (LCAT), o que possibilita a entrada de mais colesterol no núcleo das partículas de

HDL maduras e permitindo a continuidade do processo, formando partículas maiores de HDL, as HDL₂. Dessa forma, as HDL constituem uma classe de lipoproteínas caracterizada por ser constituída por partículas heterogêneas em relação a seu conteúdo lipídico e densidade, com interconversão entre elas no plasma sendo um fenômeno contínuo.

A remoção do colesterol das HDL para o fígado pode ser realizada por duas vias. A primeira envolve a interação da apo A-I das partículas de HDL com os receptores hepáticos SR-B1, promovendo a entrega seletiva de colesterol éster para os hepatócitos.(117) A segunda via envolve a transferência do colesterol das HDL para as partículas ricas em TG através da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP), entrando no metabolismo das VLDL (118), que darão origem às LDL que, por fim, podem ser captadas pelo fígado através dos receptores de LDL (r-LDL).(119) Assim, parte do colesterol capturado das LDL pelos r-LDL é originário das HDL.(120) Na verdade, através da ação da CETP, ocorre a troca de colesterol das HDL por TG das lipoproteínas ricas em TG – QM, VLDL e remanescentes, e, desse modo, o colesterol removido da periferia pelas HDL pode acabar nas partículas de LDL, permanecendo na circulação, de onde pode ser levado de volta à periferia - parede arterial - ou para o fígado através da captação pelos r-LDL. Quanto maior a remoção das LDL pelos r-LDL, menor será a deposição do colesterol na parede arterial.(116, 121-123)

Os níveis plasmáticos do HDL-C são regulados por fatores genéticos e ambientais, como dieta, tabagismo e exercício físico. A composição protéica de apolipoproteína A da HDL também influencia a taxa de remoção da corrente circulatória, bem como sua interação com a LCAT e os receptores SR-B1. A fração

HDL₃ é o substrato preferencial da LCAT, gerando ésteres de colesterol e com a captação de mais colesterol livre a formação de partículas HDL₂.

Uma placa aterosclerótica coronariana com maior conteúdo lipídico e uma capa fibrosa mais delgada é mais vulnerável à ruptura e propensa a causar IAM. Se a elevação do HDL resultar na redução do conteúdo lipídico da placa, essa pode aumentar sua capa fibrosa e tornar-se mais estável, com menor chance de romper e desencadear um evento coronariano.(124) Resumindo, as HDL possuem um papel central no transporte reverso do colesterol, assim como também tem ação antioxidante, antiinflamatória, anti-trombótica, evitando a progressão e instabilização das lesões ateroscleróticas.(115)

2.5 NÍVEIS DE TRIGLÍCERÍDEOS E HDL-C E O FENÓTIPO ATEROGÊNICO

A obesidade, a predisposição genética e um estilo de vida sedentário promovem uma disfunção no tecido adiposo, levando à liberação de hormônios, moléculas de adesão, citocinas e enzimas pelas células adiposas que, no seu conjunto, contribuem para uma variedade de anormalidades metabólicas, incluindo dislipidemia, resistência à insulina e HAS. Os ácidos graxos livres liberados pelas células adiposas disfuncionais são captados pelo fígado e contribuem para o estabelecimento de hipertrigliceridemia com aumento das partículas de VLDL.

Nesse contexto de aumento das lipoproteínas ricas em TG, a CETP facilita a troca de TG das partículas de VLDL (ou QM) por colesterol das HDL. Na continuidade desse processo, após perderem colesterol, essas partículas de HDL sofrem delipidação de seu conteúdo enriquecido em triglicerídeos por ação da lipase hepática, tendo seu tamanho reduzido até uma forma pobre em lipídeos e assim tornando-se excretáveis pelos rins. O resultado final será a redução dos níveis séricos de HDL-C.(118)

A CETP ainda facilita a troca de TG das VLDL por colesterol das partículas de LDL. Estas partículas de LDL enriquecidas em TG sofrem metabolismo pela lipase hepática e por outras lipases, sendo transformadas em partículas de LDL pequenas e densas. É desta forma que a CETP contribui para a formação de um perfil lipídico aterogênico, que inclui hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-C e partículas pequenas e densas de LDL.(125)

Como já descrito anteriormente, o tamanho das partículas de LDL se relaciona com alterações na concentração sérica de TG: quanto mais alto os níveis de TG, maior será o predomínio de partículas pequenas e densas de LDL. Isso ocorre

porque TG séricos elevados significam aumento de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e assim mais substrato para a CETP iniciar a formação de LDL enriquecidas em TG, que irão se transformar em pequenas e densas quando delipidadas.(48, 61, 66)

Por outro lado, níveis baixos de HDL-C também são comuns na vigência de TG elevados e, de uma forma indireta, indicam a atividade da CETP, pois o processo de redução do HDL-C inicia pela ação dessa proteína facilitando a troca de TG das lipoproteínas ricas em triglicerídeos por colesterol das HDL.

Desse modo, um índice que envolvesse níveis séricos de TG e HDL-C talvez pudesse ser um melhor preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas que os TG isoladamente visto que, em vez de um, duas determinantes para a formação das LDL pequenas e densas estariam representadas – um indicando níveis elevados de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, e outro indicando atividade da CETP.

2.6 RAZÃO TRIGLÍCERÍDEOS / HDL-C COMO PREDITOR DO PERFIL DE SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS

Alguns estudos têm sugerido que a razão TG/HDL-C pode ser usada como um preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas e da presença do fenótipo B.(126-129)

Em um estudo pequeno realizado com 60 pacientes portadores de DM tipo 2 e níveis de HDL-C acima de 40mg/dL, o tamanho das partículas de LDL se correlacionou de forma mais forte com a razão TG/HDL-C do que com níveis de TG e de HDL-C isoladamente. Em 90% dos indivíduos com partículas pequenas de LDL, a razão TG/HDL-C encontrada foi $> 3,0$, enquanto foi acima desse valor em somente em 16,5% daqueles com partículas grandes. Esses achados sugeriram que uma razão TG/HDL-C $> 3,0$ seria um melhor preditor da presença de fenótipo B do que níveis de TG acima de 150 de mg/dL.(126)

Outro estudo, realizado com japoneses não-diabéticos demonstrou que enquanto 75% dos indivíduos com predomínio de LDL pequenas e densas tinham valores da razão TG/HDL-C acima de 2,0, somente 25% daqueles com padrão A tinham a razão acima desse valor.(127)

Hanak *et al* descrevem a razão TG/HDL-C com valores $\geq 3,8$ como um divisor da presença dos fenótipos A e B, com a presença de fenótipo B em 79% daqueles com a razão acima desse valor, enquanto fenótipo A estava presente em 81% dos que tinham valores abaixo de 3,8.(128) Esse ponto de corte foi baseado nas recomendações do ATP III, de valores normais de TG (<150 mg/dL) e HDL-C (>40 mg/dL).(9)

Recentemente, um estudo realizado com índios asiáticos, sugeriu que a razão TG/HDL-C está inversamente correlacionada com o tamanho e positivamente com a concentração das partículas de LDL, sendo valores $\geq 3,8$ um preditor preciso da presença de fenótipo B.(129)

Dessa forma, observamos que não há concordância de um valor de ponto de corte, nem a avaliação dessa razão em uma população mais variada. Um estudo que analisasse a associação da razão TG/HDL-C como preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas e do fenótipo de LDL em pacientes em diferentes níveis de risco cardiovascular poderia ajudar a definir melhor o valor dessa razão como preditor de risco cardiovascular.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996;274:740-3.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
3. Datasus. Informações de Saúde: Mortalidade - Brasil. Ministério da Saúde [Acesso 20 jan 2007]; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def>.
4. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, et al. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. *PLoS Med*. 2004;1:e27.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
6. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
7. Ezzati M. How can cross-country research on health risks strengthen interventions? Lessons from INTERHEART. *Lancet*. 2004;364:912-4.
8. Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;332:1115-24.
9. 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;285:2486-97.
10. Lindgren FT, Jensen LC, Wills RD, et al. Flotation rates, molecular weights and hydrated densities of the low-density lipoproteins. *Lipids*. 1969;4:337-44.
11. Lee DM, Alaupovic P. Studies of the composition and structure of plasma lipoproteins. Isolation, composition, and immunochemical characterization of low density lipoprotein subfractions of human plasma. *Biochemistry*. 1970;9:2244-52.
12. Shen MM, Krauss RM, Lindgren FT, et al. Heterogeneity of serum low density lipoproteins in normal human subjects. *J Lipid Res*. 1981;22:236-44.
13. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res*. 1982;23:97-104.
14. Krauss RM. Relationship of intermediate and low-density lipoprotein subspecies to risk of coronary artery disease. *Am Heart J*. 1987;113:578-82.
15. McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, et al. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis*. 1987;7:483-90.
16. Chapman MJ, Laplaud PM, Luc G, et al. Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of

discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res.* 1988;29:442-58.

17. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW, et al. 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;38:1632-8.

18. Austin MA, Krauss RM. Genetic control of low-density-lipoprotein subclasses. *Lancet.* 1986;2:592-5.

19. Campos H, Genest JJ, Jr., Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:187-95.

20. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, 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;95:69-75.

21. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *Jama.* 1998;279:1955-61.

22. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000;102:179-84.

23. Ginsberg HN. Identification and treatment of hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 1999;1:233-7.

24. Halle M, Berg A, Baumstark MW, et al. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis.* 1999;143:185-92.

25. Jonkers IJ, Smelt AH, van der Laarse A. Hypertriglyceridemia: associated risks and effect of drug treatment. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001;1:455-66.

26. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease. Implications for treatment. *Arch Intern Med.* 1992;152:28-34.

27. Otvos J. Measurement of triglyceride-rich lipoproteins by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Cardiol.* 1999;22:1121-7.

28. 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;308:367-72.

29. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1971;74:1-12.

30. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama.* 1986;256:2835-8.

31. 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.

32. 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;256:2823-8.
33. Coronary heart disease in seven countries. XV. Prognosis of coronary heart disease found at entry. *Circulation*. 1970;41:148-53.
34. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol*. 1986;57:5G-10G.
35. Assmann G, Schulte H. The importance of triglycerides: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Eur J Epidemiol*. 1992;8 Suppl 1:99-103.
36. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
37. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, 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;333:1301-7.
38. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, 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;335:1001-9.
39. 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;339:1349-57.
40. Downs JR, Clearfield M, Weis S, 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;279:1615-22.
41. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
42. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
43. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, 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;361:1149-58.
44. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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;364:685-96.
45. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.

46. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
47. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Jama*. 2002;288:2998-3007.
48. Austin M, King M, Vranizan K, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82:495-506.
49. Rifkind BM. Clinical trials of reducing low-density lipoprotein concentrations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27:585-95, viii-ix.
50. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. 1996;19:629-37.
51. Berneis K, Rizzo M. LDL size: does it matter? *Swiss Med Wkly*. 2004;134:720-4.
52. Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? *Int J Cardiol*. 2006;107:166-70.
53. Nishina PM, Johnson JP, Naggert JK, et al. Linkage of atherogenic lipoprotein phenotype to the low density lipoprotein receptor locus on the short arm of chromosome 19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:708-12.
54. Rizzo M, Barbagallo CM, Severino M, et al. Low-density-lipoprotein peak particle size in a Mediterranean population. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:126-33.
55. Terry RB, Wood PD, Haskell WL, et al. Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:191-9.
56. de Graaf J, Swinkels DW, Demacker PN, et al. Differences in the low density lipoprotein subfraction profile between oral contraceptive users and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:197-202.
57. Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, et al. LDL subclass patterns and lipoprotein response to a low-fat, high-carbohydrate diet in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:707-14.
58. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama*. 1988;260:1917-21.
59. Teng B, Thompson GR, Sniderman AD, et al. Composition and distribution of low density lipoprotein fractions in hyperapobetalipoproteinemia, normolipidemia, and familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80:6662-6.
60. Genest J, Jr., Bard JM, Fruchart JC, et al. Familial hypoalphalipoproteinemia in premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:1728-37.
61. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3542-56.
62. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*. 1993;92:141-6.

63. Tan KC, Cooper MB, Ling KL, et al. Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis*. 1995;113:273-87.
64. Austin MA, Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *Jama*. 1995;273:115.
65. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, et al. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:1496-502.
66. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:1284-90.
67. Lahdenpera S, Sane T, Vuorinen-Markkola H, et al. LDL particle size in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin resistance or diabetes. *Atherosclerosis*. 1995;113:227-36.
68. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, et al. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res*. 1991;32:1741-53.
69. Galeano NF, Milne R, Marcel YL, et al. Apoprotein B structure and receptor recognition of triglyceride-rich low density lipoprotein (LDL) is modified in small LDL but not in triglyceride-rich LDL of normal size. *J Biol Chem*. 1994;269:511-9.
70. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, et al. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res*. 1998;39:1263-73.
71. La Belle M, Krauss RM. Differences in carbohydrate content of low density lipoproteins associated with low density lipoprotein subclass patterns. *J Lipid Res*. 1990;31:1577-88.
72. Superko HR, Krauss RM. Differential effects of nicotinic acid in subjects with different LDL subclass patterns. *Atherosclerosis*. 1992;95:69-76.
73. Tribble DL, Rizzo M, Chait A, et al. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med*. 2001;110:103-10.
74. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, et al. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis*. 1992;93:189-99.
75. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:298-306.
76. Albers JJ, Chen CH, Aladjem F. Human serum lipoproteins. Evidence for three classes of lipoproteins in S fO-2. *Biochemistry*. 1972;11:57-63.
77. Rainwater DL, Andres DW, Ford AL, et al. Production of polyacrylamide gradient gels for the electrophoretic resolution of lipoproteins. *J Lipid Res*. 1992;33:1876-81.

78. La Belle M, Blanche PJ, Krauss RM. Charge properties of low density lipoprotein subclasses. *J Lipid Res.* 1997;38:690-700.
79. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW. Quantification of plasma lipoproteins by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Chem.* 1991;37:377-86.
80. Witte DR, Taskinen MR, Perttunen-Nio H, et al. Study of agreement between LDL size as measured by nuclear magnetic resonance and gradient gel electrophoresis. *J Lipid Res.* 2004;45:1069-76.
81. Ensign W, Hill N, Heward CB. Disparate LDL phenotypic classification among 4 different methods assessing LDL particle characteristics. *Clin Chem.* 2006;52:1722-7.
82. Coresh J, Kwiterovich PO, Jr. Small, dense low-density lipoprotein particles and coronary heart disease risk: A clear association with uncertain implications. *Jama.* 1996;276:914-5.
83. Tornvall P, Karpe F, Carlson LA, et al. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 1991;90:67-80.
84. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, 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;106:241-53.
85. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *Jama.* 1996;276:875-81.
86. Lamarche B, St-Pierre AC, Ruel IL, et al. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. *Can J Cardiol.* 2001;17:859-65.
87. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, et al. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1046-53.
88. Kuller L, Arnold A, Tracy R, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1175-80.
89. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, et al. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation.* 2002;106:1930-7.
90. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *Jama.* 1996;276:882-8.
91. 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;77:1179-84.
92. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl A:A2-11.
93. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J.* 1986;112:432-7.

94. Frick MH, Elo O, Haapa K, 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;317:1237-45.
95. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation.* 1992;85:37-45.
96. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213-9.
97. Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, et al. Do total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides act independently in the prediction of ischemic heart disease? Ten-year follow-up of Caerphilly and Speedwell Cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1340-5.
98. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105:310-5.
99. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985;313:1557-63.
100. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:III2-7.
101. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989;321:1311-6.
102. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, et al. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991;67:1185-9.
103. Santos RD, Giannini SD, Fonseca FH, et al. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77:S1-48.
104. Bolibar I, von Eckardstein A, Assmann G, et al. Short-term prognostic value of lipid measurements in patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Thromb Haemost.* 2000;84:955-60.
105. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410-8.
106. de Backer G, de Bacquer D, Kornitzer M. Epidemiological aspects of high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis.* 1998;137 Suppl:S1-6.
107. Bobak M, Hense HW, Kark J, et al. An ecological study of determinants of coronary heart disease rates: a comparison of Czech, Bavarian and Israeli men. *Int J Epidemiol.* 1999;28:437-44.

108. 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;70:733-7.
109. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation.* 1998;97:946-52.
110. Gotto AM, Jr., Whitney E, Stein EA, 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;101:477-84.
111. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1648-56.
112. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation.* 2000;102:21-7.
113. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama.* 1998;280:605-13.
114. O'Riordan M. Torcetrapib torpedoed: Increased risk of mortality, cardiovascular events ends development. *HeartWire - Theheart.org* 2007 [Acesso 18 jan 2007]; December 4, 2006:[Disponível em: <http://www.theheart.org/article/758623.do>].
115. Choi BG, Vilahur G, Viles-Gonzalez JF, et al. The role of high-density lipoprotein cholesterol in atherothrombosis. *Mt Sinai J Med.* 2006;73:690-701.
116. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* 1995;36:211-28.
117. Trigatti B, Rigotti A, Krieger M. The role of high-density lipoprotein receptor SR-BI in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11:123-32.
118. Moriguchi EH. Metabolismo das lipoproteínas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.* 2001;2:12-8.
119. Tall AR, Jiang X, Luo Y, et al. 1999 George Lyman Duff memorial lecture: lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1185-8.
120. Fidge NH. High density lipoprotein receptors, binding proteins, and ligands. *J Lipid Res.* 1999;40:187-201.
121. Wade DP, Owen JS. Regulation of the cholesterol efflux gene, ABCA1. *Lancet.* 2001;357:161-3.
122. Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest.* 1990;86:379-84.
123. Colvin P, Moriguchi E, Barrett H, et al. Production rate determines plasma concentration of large high density lipoprotein in non-human primates. *J Lipid Res.* 1998;39:2076-85.

124. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:7S-14S.
125. Tulenko TN, Sumner AE. The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol*. 2002;9:638-49.
126. Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, et al. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care*. 2000;23:1679-85.
127. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10:186-91.
128. Hanak V, Munoz J, Teague J, et al. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol*. 2004;94:219-22.
129. Bhalodkar NC, Blum S, Enas EA. Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians. *Am J Cardiol*. 2006;97:1007-9.

II - ARTIGO

RAZÃO TRIGLICERÍDEOS / HDL-C COMO PREDITOR DO PERFIL DE SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS

**RAZÃO TRIGLICERÍDEOS / HDL-C COMO PREDITOR DO PERFIL DE
SUBCLASSES DE LIPOPROTEÍNAS**

**TRIGLYCERIDE TO HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL RATIO AS A
PREDICTOR OF LIPOPROTEIN SUBCLASS PROFILE**

Thatiana Dal Toé ¹
José Luiz Vieira ¹
Emílio H. Moriguchi ²

Correspondência para:

Dra. Thatiana Dal Toé, Rua Coronel Pedro Benedit 505 /703. Criciúma, SC
88801-250 Brasil.

Tel: +55 48 99163938; Email: thatidaltoe@hotmail.com

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

² Posição atual: Serviço de Geriatria do Hospital Moinhos de Vento

RESUMO

Introdução - Pacientes com predominância de partículas pequenas e densas de LDL (altamente aterogênicas) são classificados como portadores de fenótipo B e freqüentemente possuem níveis plasmáticos de triglicerídeos (TG) elevados e níveis de HDL-colesterol (HDL-C) reduzidos. Um índice que envolvesse níveis séricos de TG e HDL-C talvez pudesse ser um melhor preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas que os TG isoladamente.

Objetivos - Avaliar o valor da relação TG / HDL-C como preditor da presença de fenótipo A ou B e sua relação com a distribuição de subclasses das lipoproteínas em uma população com amplo espectro de risco cardiovascular.

População e Métodos – Análise do fenótipo de LDL e do perfil de subclasses de lipoproteínas foi realizada por espectroscopia por ressonância magnética em 113 pacientes sob diferentes níveis de risco cardiovascular.

Resultados - Os 113 participantes foram alocados em três grupos, conforme faixas da razão TG / HDL-C: abaixo de 3,5 ($TG/HDL \leq 3,5$; $n=56$), entre 3,5 e abaixo de 5,0 ($3,5 < TG/HDL < 5,0$; $n=30$) e acima de 5,0 ($TG/HDL \geq 5,0$; $n=27$). Houve mais pacientes com doença arterial coronariana (63%) e com fenótipo B (78%) no grupo $TG/HDL \geq 5,0$ ($p=0,02$ e $<0,001$ respectivamente). Diferenças de perfis de subclasses de lipoproteínas persistiram entre os grupos após ajustes para diferenças basais (por ANCOVA), com padrões progressivamente mais aterogênicos observados nas faixas crescentes da razão TG/HDL-C. As maiores concentrações de VLDL grandes e médias e de LDL pequenas estavam presentes no grupo $TG/HDL \geq 5,0$, concomitantemente com as menores concentrações de LDL e HDL grandes,

enquanto, de forma oposta, o grupo $TG/HDL \leq 3,0$ apresentava as menores concentrações de VLDL grandes e médias e de LDL pequenas ao lado das maiores concentrações de LDL e HDL grandes ($p < 0,001$ para todas comparações). O maior tamanho médio de VLDL e menor tamanho médio de LDL e HDL estava presente no grupo $TG/HDL \geq 5,0$, e também, de forma oposta o menor tamanho médio das VLDL e maior tamanho das LDL e HDL estava presente no grupo $TG/HDL \leq 3,5$ ($p < 0,001$ para todas comparações). A razão de chances de possuir um fenótipo B utilizando o grupo $TG/HDL \leq 3,5$ como referência foi de 11 (IC 95%: 3 a 37) no grupo $3,5 < TG/HDL < 5,0$ e de 49 (IC 95%: 11 a 211) no grupo $TG/HDL \geq 5,0$. A correlação dos TG com o tamanho das partículas de LDL desapareceu enquanto a da razão TG/HDL-C se manteve quando ambos foram avaliados conjuntamente em um modelo de regressão linear múltipla ($r = 0,128$ com $p = 0,18$ e $r = -0,532$ com $p < 0,001$ respectivamente).

Conclusão – A razão TG/HDL-C é um excelente preditor independente do perfil de subclasses de lipoproteínas e do fenótipo de LDL em pacientes com diferentes níveis de risco cardiovascular, com potencial utilidade na prática clínica diária.

ABSTRACT

Background and aims – Patients with the atherogenic LDL phenotype B often have increased triglyceride and reduced HDL-cholesterol (HDL-C) levels. An index using both TG and HDL-C could be a better predictor of lipoprotein subclass profile than TG alone. The present study aimed to evaluate the TG/HDL-C ratio as a predictor of phenotype A or B and its relation with lipoprotein subclasses profile in a population with a wide range of cardiovascular risk.

Methods – LDL phenotype and lipoprotein subclasses profile analysis was performed by nuclear magnetic resonance spectroscopy in 113 patients under different levels of cardiovascular risk.

Results – The participants were allocated in three groups, according to levels of the TG/HDL-C ratio: less or equal 3.5 ($TG/HDL \leq 3.5$; $n=56$), greater than 3.5 and less than 5.0 ($3.5 < TG/HDL < 5.0$; $n=30$) and greater than 5.0 ($TG/HDL \geq 5.0$; $n=27$). There were more patients with coronary heart disease (63%) and LDL phenotype B (78%) in the group $TG/HDL \geq 5.0$ ($p=0.02$ and <0.001 respectively). The differences in the lipoprotein subclass profile persisted after adjustments for differences (by ANCOVA), with more atherogenic patterns occurring progressively with increases of TG/HDL-C ratio. The highest concentration of large and medium VLDL particles and small LDL particles were present in the $TG/HDL \geq 5.0$ group, concomitant with the lowest concentration of large LDL and HDL subclasses; otherwise, the $TG/HDL \leq 3.0$ group showed the lowest concentration of large and medium VLDL and small LDL particles together with the highest concentration of large LDL and HDL subclasses ($p < 0.001$ all comparisons). The $TG/HDL \geq 5.0$ group showed the highest mean VLDL diameter and the lowest mean LDL and HDL diameter, while the $TG/HDL \leq 3.5$ group presented the lowest

VLDL mean diameter and the highest LDL and HDL mean diameter ($p < 0.001$ for all comparisons). The odds ratio for presenting LDL phenotype B using the $TG/HDL \leq 3.5$ as reference, was 11 (CI 95%: 3 to 37) in the $3.5 < TG/HDL < 5.0$ group and 49 (CI 95%: 11 to 211) in the $TG/HDL \geq 5.0$ group. The correlation of TG with LDL particle size disappeared whereas the correlation of TG/HDL-C ratio remained present when both were evaluated conjointly in a model of multiple linear regression ($r = 0.128$ com $p = 0.18$ e $r = -0.532$ com $p < 0.001$ respectively).

Conclusion – The TG/HDL-C ratio is an excellent independent predictor of lipoprotein subclass profile and LDL phenotype in patients of a wide range of cardiovascular risk, with potential utility for use in daily clinical practice.

INTRODUÇÃO

Níveis plasmáticos elevados de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e reduzidos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) estão associados a um risco aumentado de doença arterial coronariana.(1-3) Tanto as LDL quanto as HDL e VLDL são grupos de partículas com diferentes subclasses variando em seu tamanho, densidade, distribuição e composição.(4, 5) A grande maioria dos indivíduos pode ser classificada em dois fenótipos, conforme a distribuição por tamanho e densidade das partículas de LDL. Indivíduos com predominância de partículas pequenas e densas de LDL (altamente aterogênicas) são classificados como portadores de fenótipo B, enquanto aqueles que possuem predomínio das partículas grandes e flutuantes de LDL (menos aterogênicas) são caracterizados como portadores de fenótipo A. Indivíduos com fenótipo B freqüentemente possuem níveis plasmáticos de triglicerídeos (TG) elevados, assim como níveis de HDL-C reduzidos, intolerância a glicose ou resistência à insulina e risco elevado de DAC.(6-9) O fenótipo B está associado a um risco quatro vezes maior de DAC (10) e, mesmo dentro desse fenótipo, quanto mais elevada a concentração de partículas pequenas e densas de LDL, maior será o risco de DAC. (11, 12) Em relação à HDL, quando comparado com o predomínio de partículas grandes de HDL, a preponderância de partículas pequenas, geralmente presente no fenótipo B, está associada a maior risco cardiovascular.(13-15)

O tamanho das partículas de LDL se relaciona com alterações na concentração sérica de TG: quanto mais alto os níveis de TG, maior será o predomínio de partículas pequenas e densas de LDL. Isso ocorre porque TG séricos elevados significam aumento de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e assim mais substrato para a CETP iniciar a formação de LDL enriquecidas em TG, que irão se

transformar em pequenas e densas quando delipidadas.(16-18) Por outro lado, níveis baixos de HDL-C também são comuns na vigência de TG elevados e, de uma forma indireta, indicam a atividade da CETP, pois o processo de redução do HDL-C inicia pela ação dessa proteína facilitando a troca de TG das lipoproteínas ricas em triglicerídeos por colesterol das HDL. Esta é uma das possíveis explicações para a associação entre o tamanho das partículas de LDL e HDL e a concentração plasmática de TG e HDL-C, ou seja, quanto maior os níveis de TG e menor de HDL-C maior a prevalência de partículas pequenas e densas de LDL e vice e versa.

Desse modo, um índice que envolvesse níveis séricos de TG e HDL-C talvez pudesse ser um melhor preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas que os TG isoladamente visto que, em vez de um, duas determinantes para a formação das LDL pequenas e densas estariam representadas – um indicando níveis elevados de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, e outro indicando atividade da CETP. Alguns estudos avaliando pacientes de populações sob riscos específicos e não no espectro de risco geral da população têm sugerido que a razão TG/HDL-C pode ser usada como um preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas e da presença do fenótipo B, no entanto não havendo consenso acerca do ponto de corte a ser utilizado.(19-22)

Como os métodos para determinação das partículas de LDL são caros e ainda não estão disponíveis para a prática clínica, o objetivo deste estudo é avaliar o valor da relação TG / HDL-C como preditor da presença de fenótipo A ou B e sua relação com a distribuição de subclasses das lipoproteínas em uma população com amplo espectro de risco cardiovascular.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

O estudo envolveu três subpopulações distintas, com diferentes níveis de risco cardiovascular. A primeira constou de 38 mulheres pós-menopáusicas atendidas no ambulatório de Climatério da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. A segunda amostra estudada foi de 35 pacientes dislipidêmicos (10 homens e 25 mulheres), idade entre 50 e 79 anos e que preenchiam critérios para iniciar estatina para prevenção primária ou secundária da DAC, em atendimento a nível primário em projeto desenvolvido em parceria pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e Prefeitura Municipal de Gravataí. A terceira amostra, constou de 39 pacientes dislipidêmicos (22 homens e 17 mulheres) entre 35 e 75 anos, com DAC comprovada angiograficamente e que estavam em tratamento no ambulatório de dislipidemia de uma instituição terciária, o Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Todos os pacientes tinham TG abaixo de 400 mg/dL, não apresentavam diabetes melito descompensado, tinham TSH abaixo de 10 μ UI/mL e não vinham em uso de drogas hipolipemiantes ou terapia de reposição hormonal nas últimas 12 semanas. Os protocolos de pesquisa foram aprovados pelos Comitês de ética de cada instituição e todos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As amostras de sangue foram obtidas de cada participante após um período noturno de 12 h de jejum em tubos contendo EDTA. O plasma foi separado nas primeiras 2 horas após a coleta e estocado a -80°C até o envio para análise conjunta no término de cada uma das três subpopulações. As amostras foram acondicionadas em uma caixa contendo gelo seco e enviadas do Brasil para análise em Raleigh, Carolina do Norte, EUA, por via aérea, tendo todas amostras chegado em menos de 24h e ainda congeladas. As concentrações de lipídios e lipoproteínas

foram realizadas por métodos previamente descritos (23-25), com as subclasses de lipoproteínas sendo determinadas utilizando espectroscopia de ressonância nuclear magnética (RNM) (Liposcience, Raleigh). Por esse método, os pacientes são classificados em relação ao fenótipo de LDL de acordo com o tamanho médio dessas partículas (padrão A de 20,6 a 22 nm, padrão B de 19 a 20,5 nm). A medida da amplitude do sinal de ressonância magnética emanado por cada subclasse de VLDL, LDL ou HDL pode ser convertida tanto em concentração de partículas como em concentração de sua massa lipídica. Nesse estudo, todos os resultados de subclasses são expressos pela concentração de sua massa lipídica. A metodologia tem sido descrita em detalhes.(5, 26) Níveis de lipoproteínas determinados por eletroforese por gradiente de gel e por espectroscopia de RNM guardam estreita correlação (5), com os dois métodos concordando na classificação do fenótipo de LDL em até 90% dos casos.(27) O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald.(28)

Análise Estatística

A relação TG / HDL-C dos 113 participantes foi dividida em quartis, sendo calculado a razão de verossimilhança (*likelihood ratio*) (LR) para o diagnóstico de padrão B para cada quartil, sendo que os dois quartis inferiores (TG / HDL-C de 1,1 até 3,49) apresentaram LR de 0,2, o terceiro quartil (TG / HDL-C de 3,5 a 4,8) apresentou uma LR de 1,6 e o quartil superior (TG / HDL-C de 4,9 a 12,4) uma LR de 6,2. A partir disso, foram criadas três categorias de relação TG / HDL-C para as várias análises, com os dois quartis inferiores sendo englobados em uma única categoria (por praticidade TG / HDL-C $\leq 3,5$ – “TG/HDL $\leq 3,5$ ”; TG / HDL-C $> 3,5$ e $< 5,0$ – “TG/HDL $> 3,5$ e $\leq 5,0$ ” e TG / HDL-C $\geq 5,0$ – “TG/HDL $> 5,0$ ”). Os dados categóricos

foram descritos por contagens e percentuais e os contínuos por média e desvio padrão ou, quando especificado, erro padrão. Comparações basais entre os sexos foram realizadas por teste de qui-quadrado e T de *Student*; comparações entre as três subpopulações envolvidas e entre os grupos "TG/HDL \leq 3,5", "TG/HDL $>$ 3,5 e \leq 5,0" e "TG/HDL $>$ 5,0" foram realizadas por teste de qui-quadrado e ANOVA seguida de teste de *post hoc* de Tukey. ANCOVA com médias ajustadas para idade, sexo, índice de massa corporal, diabetes melito, hipertensão, doença arterial coronariana e tabagismo foi utilizada para avaliar a associação da razão TG/HDL-C com o tamanho médio das partículas de VLDL, LDL e HDL e com a concentração de suas subclasses, sendo seguida de teste de *post hoc* de Sidak. Regressão logística foi utilizada para calcular a razão de chances do diagnóstico de fenótipo B de cada uma das três faixas da razão TG/HDL-C, em modelo ajustado para idade, sexo, índice de massa corporal, diabetes melito e doença arterial coronariana. Regressão linear múltipla foi utilizada para comparar a relação TG/HDL-C com os níveis plasmáticos isolados de TG como preditor do tamanho médio das partículas de LDL. Dados contínuos assimétricos receberam transformação logarítmica antes de serem analisados. O nível de significância utilizado foi definido em $\alpha=0,05$ bi-caudal. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS versão 13 (Chicago, IL).

RESULTADOS

Participaram do estudo 113 pacientes de três subpopulações diferentes, cada uma em um nível diferente de risco cardiovascular. As características clínicas e perfil lipídico de ambos os sexos encontram-se na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre os gêneros quanto à idade, IMC, presença de DM, tabagismo e fenótipo B. Foi observada diferença significativa entre a prevalência de doença arterial coronariana e hipertensão, respectivamente maior entre os homens ($p < 0,001$) e maior entre as mulheres ($p = 0,01$); nos níveis de HDL-C, menor entre os homens ($p < 0,001$) e na razão TG/HDL-C, maior entre os homens ($p = 0,02$).

Tabela 1. Características clínicas e perfil lipídico dos participantes de ambos sexos.

Característica*	Todos (n=113)	Homens (n=32)	Mulheres (n=81)	p**
Idade, anos	60 ±10	61 ±10	60 ±10	0,49
Índice de massa corporal ¹	27,6 ±4,9	27,9 ±4,7	27,4 ±5,0	0,65
Doença arterial coronariana	48 (43)	24 (75)	24 (30)	<0,001
Hipertensão	57 (50)	10 (31)	47 (58)	0,01
Diabete	11 (10)	3 (9)	8 (10)	1,00
Tabagismo	11 (10)	2 (6)	9 (11)	0,73
Perfil lipídico, mg/dL				
Colesterol	227 ±37	217 ±30	230 ±38	0,08
HDL-colesterol	46 ±15	38 ±9	50 ±15	<0,001
Triglicerídeos	161 ±62	165 ±76	160 ±55	0,71
LDL-colesterol	149 ±32	148 ±26	149 ±34	0,92
Razão triglicerídeos / HDL-colesterol	4,0 ±2,3	4,8 ±2,8	3,6 ±2,0	0,02
Fenótipo B	42 (37)	14 (44)	28 (35)	0,39

* Dados são expressos como média ±DP ou n (%); ** Dados contínuos assimétricos sofreram transformação logarítmica antes de serem analisados; ¹ Calculado como o peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros.

Os 113 participantes foram alocados em três grupos, conforme faixas da razão TG / HDL-C: abaixo de 3,5 (TG/HDL \leq 3,5; n=56), entre 3,5 e abaixo de 5,0 (TG/HDL $>$ 3,5 e $<$ 5,0; n=30) e acima de 5,0 (TG/HDL \geq 5,0; n=27) (tabela 2). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a idade, sexo e IMC e prevalência de HAS, DM, tabagismo. Houve mais pacientes com DAC (63%) no grupo TG/HDL \geq 5,0 (p=0,02). Em relação ao perfil lipídico, houve diferença significativa entre os grupos apenas quanto os níveis plasmáticos de HDL-C e TG, sendo o primeiro mais elevado no grupo TG/HDL \leq 3,5 (p <0,001), e o segundo mais elevado no grupo TG/HDL \geq 5 (p <0,001). A prevalência do fenótipo B foi diferente entre os grupos, sendo maior (78%) no grupo TG/HDL \geq 5 (p <0,001).

Tabela 2. Características clínicas e perfil lipídico dos participantes por faixas da razão triglicérides / HDL-colesterol.

Característica	Todos (n=113)	TG/HDL-C \leq 3,5 (n=56)	3,5<TG/HDL<5,0 (n=30)	TG/HDL-C \geq 5,0 (n=27)	p
Idade, anos	60 \pm 10	59 \pm 10	61 \pm 9	62 \pm 10	0,34
Sexo masculino	32 (28)	13 (23)	8 (27)	11 (41)	0,27
Índice de massa corporal ¹	27,6 \pm 4,9	26,7 \pm 4,2	27,7 \pm 5,8	29,2 \pm 5,0	0,09
Doença arterial coronariana	48 (43)	17 (30)	14 (47)	17 (63)	0,02
Hipertensão	57 (50)	24 (43)	16 (53)	17 (63)	0,21
Diabete	11 (10)	5 (9)	2 (7)	4 (15)	0,60
Tabagismo	11 (10)	5 (9)	4 (13)	2 (7)	0,77
Perfil lipídico, mg/dL					
Colesterol	227 \pm 37	225 \pm 38	230 \pm 40	229 \pm 30	0,78
HDL-colesterol	46 \pm 15	55 \pm 14 ^a	40 \pm 8 ^a	34 \pm 8 ^b	<0,001
Triglicérides	161 \pm 62	126 \pm 30 ^a	160 \pm 32 ^b	236 \pm 68 ^c	<0,001
LDL-colesterol	149 \pm 32	144 \pm 31	158 \pm 34	149 \pm 30	0,17
Fenótipo B	42 (37)	6 (11)	15 (50)	21 (78)	<0,001

Dados são expressos como média \pm DP ou n (%); ¹ Mulheres em atendimento em um ambulatório de climatério; ² Pacientes em atendimento primário de prevenção primária ou secundária de doença arterial coronariana ; ³ Pacientes com doença arterial coronariana estabelecida em atendimento em hospital terciário; ⁴ Calculado como o peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros; ^{a, b, c}: Letras índice não coincidentes representam diferenças significativas (p<0,05) no teste *pos hoc* de Tukey.

O tamanho médio (= diâmetro médio das partículas expresso em nm) e a distribuição das subclasses de lipoproteínas pelos grupos com diferentes faixas da razão TG/HDL-C pode ser observada na tabela 3. As partículas de VLDL, HDL e LDL apresentaram tamanho médio diferentes entre os três grupos. As VLDL tiveram tamanho médio maior no grupo $TG/HDL \geq 5,0$ em relação aos outros dois grupos ($p < 0,001$). O tamanho médio das LDL foi progressivamente menor nos grupos $3,5 < TG/HDL < 5,0$ e $TG/HDL \geq 5,0$ em relação ao grupo $TG/HDL \leq 3,5$ ($p < 0,001$). As partículas de HDL foram maiores no grupo $TG/HDL \leq 3,5$ quando comparada aos outros dois ($p < 0,001$). Em relação às subclasses de VLDL, houve uma maior concentração de partículas grandes e médias no grupo $TG/HDL \geq 5,0$ ($p < 0,001$, para ambas), o que não se observou com as partículas pequenas. Quanto à concentração das subclasses de LDL houve maior concentração de partículas de LDL grandes e menor de LDL pequenas no grupo $TG/HDL \leq 3,5$, enquanto o oposto, uma menor concentração de LDL grandes e maior de LDL pequenas foi observada no grupo $TG/HDL \geq 5,0$, com o grupo $3,5 < TG/HDL < 5,0$ tendo valores intermediários para ambas ($p < 0,001$ para as duas subclasses de LDL consideradas). A concentração total de partículas de LDL foi menor no grupo $TG/HDL \leq 3,5$ na comparação com os outros dois ($p < 0,001$). As partículas de HDL grandes mostraram progressivamente menor concentração nos grupos $3,5 < TG/HDL < 5,0$ e $TG/HDL \geq 5,0$ em relação ao grupo $TG/HDL \leq 3,5$ ($p < 0,001$). Não houve diferença na concentração de HDL pequenas entre os três grupos.

Tabela 3. Distribuição de subclasses de lipoproteínas por faixas da razão triglicerídeos / HDL-colesterol.

Variável	Todos (n=113)	TG/HDL-C≤3,5 (n=56)	3,5<TG/HDL<5,0 (n=30)	TG/HDL-C≥5,0 (n=27)	P*
	Média ±DP	Média ±EP	Média ±EP	Média ±EP	
Tamanho médio das partículas, nm					
VLDL	48,3 ±8,4	46,3 ±1,0 ^a	46,3 ±1,3 ^a	54,4 ±1,4 ^b	<0,001
LDL	20,8 ±0,7	21,2 ±0,1 ^a	20,7 ±0,1 ^b	20,0 ±0,1 ^c	<0,001
HDL	9,0 ±0,47	9,1 ±0,1 ^a	8,8 ±0,1 ^b	8,7 ±0,1 ^b	<0,001
Subclasses de VLDL ¹ , mg/dL					
Grandes	34,3 ±46,2	17,5 ±5,2 ^a	23,5 ±7,1 ^a	80,2 ±7,6 ^b	<0,001
Médias	51,7 ±27,4	34,5 ±2,6 ^a	54,3 ±3,6 ^b	85,0 ±3,8 ^c	<0,001
Pequenas	29,2 ±13,2	26,0 ±1,8	35,4 ±2,4	29,0 ±2,6	0,04
Subclasses de LDL ² , mg/dL					
Grandes	65,3 ±40,9	82,5 ±4,9 ^a	61,2 ±6,5 ^b	34,3 ±7,1 ^c	<0,001
Pequenas	81,4 ±39,7	60,8 ±4,4 ^a	90,1 ±5,8 ^b	113,6 ±6,4 ^c	<0,001
Concentração de partículas de LDL, nmol/L	1744 ±454	1510 ±73 ^a	1829 ±92 ^b	1995 ±87 ^b	0,001
Subclasses de HDL ² , mg/dL					
Grandes	20,5 ±13,9	27,3 ±1,4 ^a	15,6 ±1,8 ^b	11,6 ±2,0 ^c	<0,001
Pequenas	19,4 ±4,7	20,5 ±0,6	18,0 ±0,8	19,0 ±0,9	0,06

*Para diferença entre grupos de relação TG / HDL-C, ajustada para idade, sexo, índice de massa corporal, doença arterial coronariana, diabetes melito, hipertensão e tabagismo, utilizando a variável dependente com transformação logarítmica quando necessário;

¹ Expressas pela concentração de sua massa de triglicerídeos; ² Expressas pela concentração de sua massa de colesterol;

^{a, b, c}: Letras índice não coincidentes representam diferenças significativas (p<0,05) no teste *pos hoc* de Sidak.

Tabela 4. Razão de verossimilhança e razão de chances do diagnóstico de fenótipo B por faixas da razão triglicerídeos / HDL-colesterol.

Parâmetro	TG/HDL-C≤3,5 (n=56)	3,5<TG/HDL<5,0 (n=30)	TG/HDL-C≥5,0 (n=27)
Razão de verossimilhança	0,2	1,7	5,9
Razão de chances ¹	1,0	11 (3-37)	49 (11-211)

¹ Odds ratio (IC de 95%) calculado por modelo de regressão logística ajustado por idade, sexo, índice de massa corporal, diabetes melito e hipertensão, utilizando o grupo TG/HDL-C≤3,5 como referência.

A tabela 4 representa a razão de verossimilhança e razão de chance do diagnóstico de fenótipo B pelos três grupos de diferentes faixas da razão TG/HDL-C. A razão de verossimilhança para possuir um fenótipo B foi de 0,2 no grupo TG/HDL≤3,5, 1,7 no grupo 3,5<TG/HDL<5,0 e 5,9 no grupo TG/HDL≥5,0. A razão de

chances (*odds ratio*) de possuir um fenótipo B utilizando o grupo TG/HDL \leq 3,5 como comparação foi de 11 (IC 95%: 3 a 37) no grupo 3,5<TG/HDL<5,0 e de 49 (IC 95%: 11 a 211) no grupo TG/HDL \geq 5,0.

A comparação dos níveis dos TG plasmáticos com a razão TG/HDL-C como preditor do tamanho médio das partículas de LDL está apresentada na tabela 5. Quando analisados isoladamente, ambos possuem forte correlação negativa com o tamanho médio de partículas de LDL ($r=-0,506$ e $-0,677$ para TG e TG/HDL-C respectivamente, com $p<0,001$ para ambos). No entanto, a força da correlação dos TG com o tamanho das partículas de LDL desaparece enquanto a da razão TG/HDL-C se mantém avaliados conjuntamente em um modelo de regressão linear múltipla ($r=0,128$ com $p=0,18$ e $r=-0,532$ com $p<0,001$ respectivamente). Quando no modelo são utilizados valores da razão TG/HDL-C com transformação logarítmica, os resultados são semelhantes.

Tabela 5. Comparação dos triglicerídeos com a razão triglicerídeos / HDL-colesterol como preditor do tamanho médio das partículas de LDL (n=113).

Variável	Correlação linear simples		Regressão linear múltipla		
	r	p	r*	Beta	p
Modelo 1 (R=0,683)					
Triglicerídeos	-0,506	<0,001	0,128	0,167	0,18
Razão triglicerídeos / HDL-colesterol	-0,677	<0,001	-0,532	0,815	<0,001
Modelo 2 (R=0,662)					
Triglicerídeos	-0,506	<0,001	0,033	0,041	0,73
Log (Razão triglicerídeos / HDL-colesterol)	-0,661	<0,001	-0,494	-0,693	<0,001

* Coeficiente de correlação linear parcial ajustado no modelo e obtido para a variável preditora e o desfecho.

DISCUSSÃO

Nosso estudo analisou a razão TG/HDL-C como preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas e do fenótipo de LDL, em pacientes com diferentes níveis de risco cardiovascular.

Como já comentamos, alguns estudos têm sugerido que a razão TG/HDL-C pode ser usada como um preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas e da presença do fenótipo B, no entanto, avaliando, em geral, pacientes de populações sob riscos específicos e não no espectro geral da população, sem consenso acerca do ponto de corte a ser utilizado na prática clínica.(19-22) Um estudo que envolveu somente população de médio e alto risco de DAC, descreveu a razão TG/HDL-C com valores $\geq 3,8$ como um divisor da presença dos fenótipos A e B, com a presença de fenótipo B em 79% daqueles com a razão acima desse valor, enquanto fenótipo A estava presente em 81% dos que tinham valores abaixo de 3,8.(21) Um outro estudo, em japoneses não-diabéticos de baixo risco cardiovascular, relatou que 75% dos indivíduos com predomínio de LDL pequenas e densas tinham valores da razão TG/HDL-C acima de 2,0, enquanto que somente 25% daqueles com padrão A tinham a razão acima desse valor.(20) Bhalodkar et al, em um estudo feito com índios asiáticos, também sugere a razão TG/HDL-C $\geq 3,8$ como um preditor preciso da presença de fenótipo B. (22) Avaliando somente pacientes diabéticos, outro estudo encontrou a razão TG/HDL-C $> 3,0$ em 90% dos indivíduos com partículas pequenas de LDL e somente em 16,5% daqueles com partículas grandes, sugerindo que um nível da razão TG/HDL-C de 3,0 seria um ponto de corte para distinção entre o fenótipo A e B.(19) Este valor divergente dos outros estudos pode ser explicado pelo fato de terem selecionados para este estudo somente pacientes diabéticos que possuíam níveis de HDL-C >40 mg/dL.

Enquanto esses estudos se limitaram a populações mais específicas, o nosso estudo avaliou e comparou populações com espectro maior de risco cardiovascular, desde prevenção primária de baixo risco, passando pelos de risco intermediário e alto, até prevenção secundária em pacientes com DAC documentada. Dessa forma, foi possível a avaliação do uso da razão TG/HDL-C como preditor da presença de fenótipo A ou B de LDL e do tipo predominante de subfrações de cada classe de lipoproteína, num espectro maior de indivíduos de uma população geral.

Os nossos resultados confirmaram que a razão TG/HDL-C apresenta importante correlação com o tamanho das partículas das subclasses de lipoproteínas, além de atuar como preditor da presença das partículas pequenas e densas de LDL. Enquanto os estudos anteriores não concordavam em relação a um valor de ponto de corte, a partir do cálculo da razão de verossimilhança para o diagnóstico de fenótipo B para os quartis da razão TG/HDL-C, estabelecemos 2 pontos de corte (os 2 quartis inferiores foram agrupados) e assim 3 grupos de razão TG/HDL-C foram analisados. Nossos resultados demonstraram que, quando comparados com os pacientes com a razão TG/HDL-C < 3,5, aqueles com a razão $3,5 < \text{TG/HDL-C} < 5,0$ tinham chances acima de 10 vezes maior de apresentar fenótipo B (OR=11; IC de 95%: 3 a 37), enquanto que os com a razão TG/HDL-C > 5,0 tinham quase 50 vezes mais chances de ter fenótipo B (OR=49; IC 95%: 11 a 211).

Encontramos maior prevalência do fenótipo B (78%) no grupo TG/HDL ≥ 5,0 ($p < 0,001$), enquanto que apenas 11% daqueles do grupo TG/HDL-C ≤ 3,5 apresentavam esse fenótipo mais aterogênico. Foi observada também uma elevada prevalência (63%) de pacientes com DAC na subpopulação TG/HDL ≥ 5,0 semelhante a Frohlich *et al*, que afirmaram ser a relação TG/HDL-C uma importante, poderosa e mais efetiva preditora da presença de lesões ateroscleróticas coronarianas.(29)

Gaziano *et al* apresentam a relação TG/HDL-C como sendo um forte preditor de IAM, ($p < 0,001$). (30)

Comparamos a razão TG/HDL-C e os níveis séricos de TG como preditor de perfil tamanho médio das partículas de LDL, através de correlação linear simples e regressão linear múltipla. Observamos que, no primeiro teste, tanto TG isoladamente como a razão TG/HDL-C demonstraram uma forte correlação com o tamanho das partículas de LDL ($r = -0,506$ com $p < 0,001$ e $r = -0,677$ com $p < 0,001$, respectivamente). Porém, quando os dois preditores foram comparados em um modelo de regressão múltipla, a correlação dos TG com o tamanho das partículas de LDL perde sua significância na relação ($r = 0,128$ com $p = 0,18$) enquanto que a razão TG/HDL-C mantém sua correlação de forma significativa ($r = -0,532$ com $p < 0,001$).

Assim, diferentes níveis da razão TG/HDL-C podem ser utilizados como parâmetro para predição da presença de fenótipo B e da distribuição do tamanho das partículas de lipoproteínas: **TG/HDL $\leq 3,5$** - perfil com baixa probabilidade para fenótipo B, indicando portadores de partículas de lipoproteínas com o menor perfil aterogênico (VLDL menores e HDL maiores); **$3,5 < \text{TG/HDL} < 5,0$** - perfil com elevada chance de fenótipo B, 11 vezes mais chances (IC 95%: 3 a 37) que o grupo TG/HDL-C $\leq 3,5$ e probabilidade maior de presença de perfil de subclasses de lipoproteínas com potencial aterogênico intermediário; **TG/HDL $\geq 5,0$** - perfil com altíssima probabilidade da presença de fenótipo B, possuindo 49 vezes mais chances (IC 95%: 11 a 211) que o grupo TG/HDL-C $\leq 3,5$ e probabilidade de presença significativa de partículas de lipoproteínas com o maior perfil aterogênico (VLDL maiores e HDL menores).

Concluimos que a razão TG/HDL-C é um excelente preditor independente do perfil de subclasses de lipoproteínas e do fenótipo de LDL em pacientes com

diferentes níveis de risco cardiovascular, com potencial utilidade na prática clínica diária e podendo evitar a necessidade de exames caros e sofisticados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1971;74:1-12.
2. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama.* 1986;256:2835-8.
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl A:A2-11.
4. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res.* 1982;23:97-104.
5. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW, et al. 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;38:1632-8.
6. McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, et al. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis.* 1987;7:483-90.
7. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Inheritance of low-density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis. *Am J Hum Genet.* 1988;43:838-46.
8. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest.* 1993;92:141-6.
9. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care.* 1996;19:629-37.
10. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, 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;95:69-75.
11. Coresh J, Kwiterovich PO, Jr. Small, dense low-density lipoprotein particles and coronary heart disease risk: A clear association with uncertain implications. *Jama.* 1996;276:914-5.
12. Kuller L, Arnold A, Tracy R, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1175-80.
13. Drexel H, Amann FW, Rentsch K, et al. Relation of the level of high-density lipoprotein subfractions to the presence and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1992;70:436-40.
14. Mowat BF, Skinner ER, Wilson HM, et al. Alterations in plasma lipids, lipoproteins and high density lipoprotein subfractions in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis.* 1997;131:161-6.

15. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, et al. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1046-53.
16. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1284-90.
17. Austin M, King M, Vranizan K, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 1990;82:495-506.
18. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3542-56.
19. Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, et al. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care.* 2000;23:1679-85.
20. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10:186-91.
21. Hanak V, Munoz J, Teague J, et al. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol.* 2004;94:219-22.
22. Bhalodkar NC, Blum S, Enas EA. Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians. *Am J Cardiol.* 2006;97:1007-9.
23. Vieira JL, Gomes ME, Almeida AB, et al. Changes in the profile of lipoprotein subfractions associated with hormone replacement therapy
Arq Bras Cardiol. 2001;76:183-8.
24. Vieira JL, Gomes ME, Almeida AB, et al. The postmenopausal hormone replacement therapy alters lipoprotein composition leading to an overestimation of its low-density lipoprotein cholesterol lowering effect. In: Lewis BS, Halon DA, Flugelman MY, Gensini GF, editors. *Proceedings of the 5th International Congress on Coronary Artery Disease.* Florence: Monduzzi Editore; 2003.
25. Portal VL, Moriguchi EH, Vieira JL, et al. Comparison of the effect of two HMG CoA reductase inhibitors on LDL susceptibility to oxidation. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80:156-61.
26. Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab.* 2002;48:171-80.
27. Ensign W, Hill N, Heward CB. Disparate LDL phenotypic classification among 4 different methods assessing LDL particle characteristics. *Clin Chem.* 2006;52:1722-7.
28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
29. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem.* 2003;49:1873-80.
30. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96:2520-5.