

Triglicerídeos e Doença Arterial Coronariana

Elizabete Viana de Freitas

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Triglicerídeos, Lipoproteínas, Aterosclerose

Resumo

Diretamente as lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TG), como os quilomícrons (Qm-r), as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e as VLDL-remanescente ou lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), penetrando na íntima arterial, apresentam potencial aterogênico, apesar de o maior componente da placa aterosclerótica ser o colesterol esterificado. Entretanto, essas partículas além de ricas em TG também apresentam grande conteúdo de colesterol, o que as torna potencialmente aterogênicas, inclusive sem necessidade de sofrer oxidação para atingir a placa. Indiretamente diversos mecanismos têm sido associados aos TG e ao desenvolvimento da DAC. A hipertrigliceridemia tem sido associada a distúrbios na coagulação, incluindo aumento dos níveis de inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 e aumento no fator VII que, entre outros, podem contribuir para o estado pró-coagulante. Frequentemente encontra-se associada com lipemia pós-prandial, resistência insulínica, hiperinsulinemia, lipoproteínas de alta densidade (HDL) baixa, pequenas e densas partículas de LDL com maior poder de oxidação, dificuldade no controle de diabetes mellitus e obesidade central, sendo considerada um marcador de doença metabólica. As conclusões dos estudos indicam que o aumento de risco de DAC em presença de TG elevados depende mais dos níveis de HDL do que dos de LDL. Mais pesquisas são necessárias, porém, para determinar a precisa natureza da relação entre triglicérides e a DAC.

Introdução

Nos últimos anos do século passado, quando as descobertas de Furchgott e Zawedsky, em 1980, mostraram a importância do endotélio no processo da aterosclerose¹, o que valeu ao primeiro o prêmio Nobel de Medicina em 1998, mais e mais elementos têm sido identificados como potenciais causadores do desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCV).

O endotélio vascular não representa meramente uma barreira passiva entre o fluxo sanguíneo e a parede do vaso; ao contrário, desempenha um papel modulador no tônus e no calibre vascular, e no fluxo sanguíneo em resposta ao estímulo neurohormonal e mecânico gerados pela síntese e liberação de substâncias vasoativas^{1,2}.

O papel do endotélio se estende à regulação do processo inflamatório, da ativação plaquetária e da trombose, exercido, entretanto, somente quando se encontra íntegro. A perda da integridade do endotélio vascular é fundamental no desenvolvimento de todo processo de aterosclerose^{2,3}.

Apesar do conhecimento do papel primário da injúria endotelial na aterogênese, inúmeros debates sobre o seu exato mecanismo ainda têm lugar. Muitas idéias permanecem hipotéticas e muitas evidências são indiretas e circunstanciais. A doença aterosclerótica é extremamente complexa e seu desenvolvimento multifatorial³. Embora persistam discussões sobre diversos aspectos da aterogênese, a sua base fisiológica é a disfunção endotelial. O endotélio reveste todo o sistema circulatório, formando uma camada protetora da parede arterial.

As células endoteliais são metabolicamente ativas, secretam substâncias vasoativas e possuem permeabilidade seletiva e funções antitrombóticas⁴.

A injúria e o desenvolvimento da disfunção do endotélio são gerados pelos fatores de risco classicamente analisados no estudo de Framingham, por novos fatores de risco descritos mais recentemente, e por fatores de agressão mecânica⁴. A expressão fator de risco (FR) começou a ser utilizada no século passado, na década de 60, descrevendo certos fatores que, quando observados numa determinada população ou num certo indivíduo, encontravam-se associados ao desenvolvimento de DCV.

Estudos populacionais, clínicos e experimentais apontaram os principais fatores de risco para a DCV, dividindo-os em socioeconômicos, comportamentais e genéticos. Os primeiros associam-se de 70% a 80% dos casos, enquanto que os restantes, entre 20% e 30%, dependem de fatores genéticos⁵.

Desde 1950, inúmeros fatores têm sido descritos como envolvidos na gênese da aterosclerose. Muitos, contudo, encontram-se ainda sob pesquisa. Dentre os fatores de risco chamados clássicos, ou seja, aqueles que apresentam evidências no desencadeamento da doença aterosclerótica, encontram-se as dislipidemias.

Com evidências já bem estabelecidas, a hipercolesterolemia, as lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoproteins* - LDL) elevadas e as lipoproteínas de alta densidade (*high density lipoproteins* - HDL) baixas têm sido objeto de diversos estudos, estando inequivocamente ligadas ao desenvolvimento da aterosclerose^{3,4,5}. Por outro lado, a relação entre os níveis séricos dos triglicérides (TG) e o risco de DCV tem sido assunto de grande interesse e controvérsia⁶.

Aspectos gerais do metabolismo dos triglicérides

Os quilomícrons (Qm), as lipoproteínas de muito baixa densidade (*very low density lipoproteins* - VLDL) e seus respectivos remanescentes são as lipoproteínas mais ricas em TG, sendo as responsáveis pelo transporte das gorduras originadas tanto da dieta como do fígado⁷. Os lípidos provenientes da alimentação são digeridos na luz intestinal e penetram nas células da mucosa do intestino através das microvilosidades sob a forma de monoglicérides, ácidos graxos, glicerol e pequenas quantidades de colesterol (Figura 1).

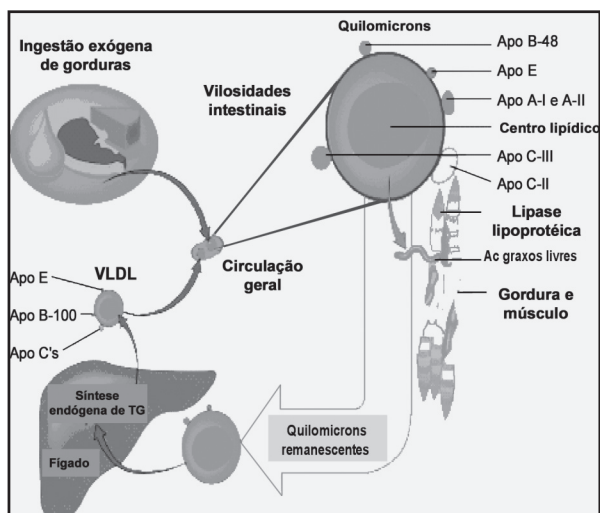


Figura 1
Metabolismo das Gorduras

No retículo endoplasmático (RE) liso os TG são ressintetizados, e no RE rugoso são sintetizadas proteínas específicas que, no complexo de Golgi, se ligam aos lípidos para formar as lipoproteínas de maior tamanho chamadas Qm (Figura 2)^{8,9}.

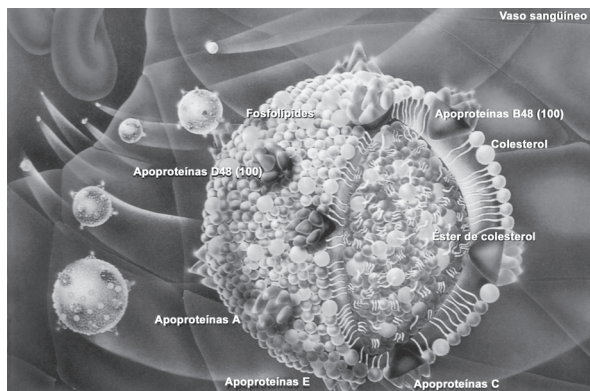


Figura 2
Quilomícrons. São as lipoproteínas de maior tamanho, sintetizadas no epitélio do intestino delgado. Têm a função de transportar triglicérides e colesterol da dieta para as células do organismo

Essas lipoproteínas, caracteristicamente hidrofílicas, saem das células, ganham a linfa mesentérica e chegam à circulação sanguínea através do ducto torácico, atingindo o fígado, tecido adiposo e outros tecidos do organismo^{8,9}. Os Qm são ricos em triglicérides, tendo como apoproteína fundamental a (apo) B-48. No plasma, sob a ação da enzima lipase lipoprotéica (LLP), os Qm têm os TG hidrolisados, liberando ácidos graxos livres (AGL) que armazenados serão utilizados como fonte de energia. As lipoproteínas resultantes, agora de tamanho menor, denominadas Qm remanescentes

(Qm-r), são captadas no fígado por receptores de alta afinidade que possibilitam a utilização do colesterol e dos fosfolípidos fornecidos pela dieta. Esse processo constitui a fonte exógena de lípidos^{8,9}.

O ciclo exógeno é decorrente da síntese hepática das lipoproteínas de muito baixa densidade (*very low density lipoproteins* - VLDL) (Figura 1), que contêm principalmente TG e as apo B-100, E e C (Figura 3), sendo regulada por hormônios e favorecida pelo aumento da relação insulina/glucagon, correspondendo ao processo pós-prandial fisiológico⁸.

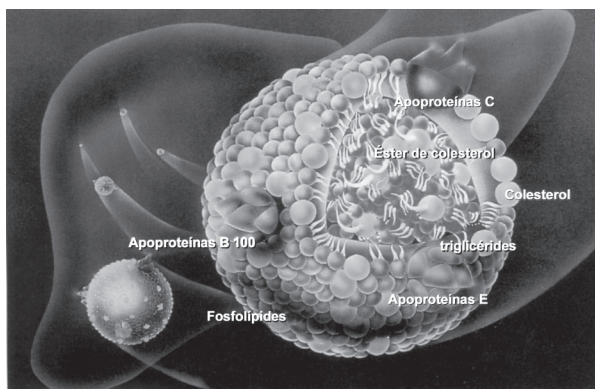


Figura 3
Estrutura das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)

Nos capilares, as VLDL são hidrolisadas sob a ação da LLP e convertidas em partículas mais densas, denominadas lipoproteínas de densidade intermediária (*intermediate-density lipoprotein* - IDL) ou VLDL-remanescente (Figura 4)⁸.

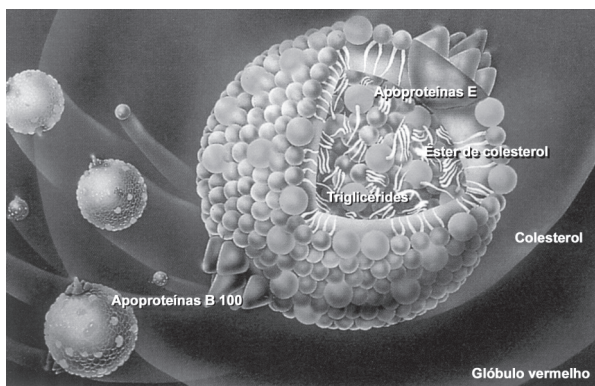


Figura 4
Estrutura das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL)

Os quilomícrons (Qm-r), as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), resultantes do metabolismo fisiológico dos triglicérides,

contribuirão, através da ação da LLP, para a síntese das LDL, partículas com maior conteúdo de colesterol e com grande potencial aterogênico, principalmente quando sofrem estresse oxidativo através dos radicais livres de oxigênio⁸ (Figura 5).

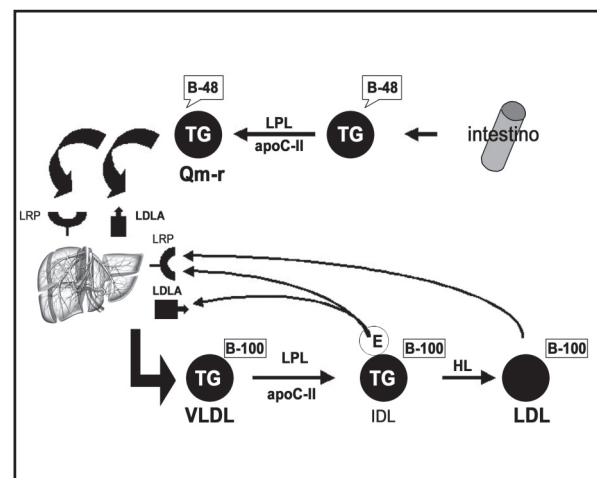


Figura 5
Metabolismo normal dos triglicérides
E=apoe, TG=triglicérides, HL=lipase hepática, LDL=lipoproteína de baixa densidade, VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade, LRP= proteína receptora relacionado ao LDL, LDLR=receptor de LDL, LPL=lipase lipoproteica, B=apoB, IDL=lipoproteína de densidade intermediária.

Triglicérides e doença arterial coronariana

O papel dos lípidos como importante fator na patogênese da DAC está solidamente estabelecido¹⁰. A maioria dos exames de avaliação de perfil lipídico inclui colesterol total, LDL, HDL e triglicérides. Os níveis elevados de colesterol total e de LDL, bem como HDL baixo, caracterizam pacientes de alto risco para o desenvolvimento de DAC. O significado da hipertrigliceridemia no desenvolvimento de DAC, porém, ainda não está bem esclarecido. É provável que ocorra devido à heterogeneidade dos triglicérides, principalmente pela complexidade inerente ao seu sistema de transporte^{6,10,11,12}. Triglicérides são compostos de complexos agregados de lipoproteínas. A hipertrigliceridemia reflete os triglicérides contidos em lipoproteínas como VLDL, IDL e quilomícrons (Figuras 2, 3 e 4), lipoproteínas que também auxiliam no transporte de colesterol¹⁰.

Triglicérides elevados estão associados a alterações metabólicas pró-aterogênicas e fisiológicas como o aumento de LDL, baixos níveis de HDL e aumento dos níveis de moléculas pró-coagulantes^{6,10,11,12}. Além disso, níveis elevados de triglicérides em jejum são fortemente preditivos de anormalidades

no metabolismo pós-prandial das lipoproteínas, que se associam com o aumento de risco cardiovascular^{6,12} (Figura 6).

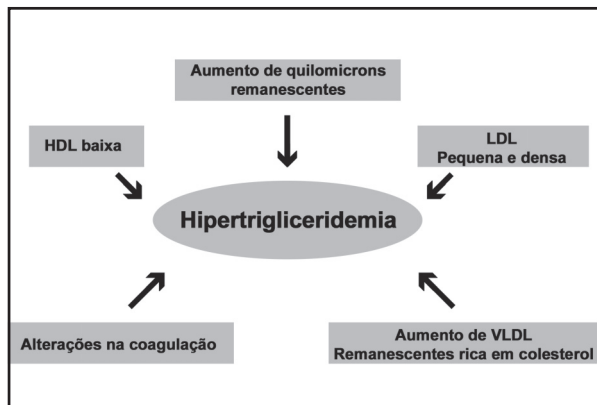


Figura 6

Alterações aterogênicas dos triglicérides

Isoladamente, na ausência de LDL elevada e HDL baixa, o valor preditivo dos TG tem sido motivo de discussões. Em 14 anos de acompanhamento do *Framingham Heart Study*, os TG foram um fator de risco independente para mulheres entre 50 e 69 anos^{6,13}. No *Copenhagen Male Study*¹⁴ foi analisada a relação entre os TG em jejum e o risco de desenvolvimento de DAC. Durante 8 anos foram acompanhados 2906 homens brancos, de idade entre 53 e 74 anos, livres de DCV. Neste período, 229 indivíduos apresentaram o primeiro evento isquêmico coronariano. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o nível de TG, e estratificados em subgrupos de acordo com os níveis de HDL. A taxa cumulativa bruta de DAC, considerando os níveis de TG foi de 4,6% para o terço mais baixo, 7,7% para o médio e 11,5% para o mais alto ($p < 0,001$). Ajustado para a idade, índice de massa corpórea, álcool, fumo, atividade física, hipertensão arterial, diabetes não insulino-dependente, classe social, HDL e LDL comparado com o terço de nível de TG mais baixo, o risco relativo de DAC (95% de intervalo de confiança) foi de 1,5 (1,0 a 2,3; $p = 0,5$) e 2,2 (1,4 a 3,4; $p = 0,0001$) para os terços médio e mais alto de TG. Estratificados para os níveis de HDL, um claro gradiente de risco para DAC foi identificado dentro de cada nível de HDL, inclusive para o nível mais alto, de reconhecido valor protetor contra a DAC, sendo concluído que em homens brancos e com idade acima de 45 anos, um nível aumentado de TG em jejum é um fator de risco para as doenças cardiovasculares, independentemente da presença de outro fator de risco, incluindo o HDL¹⁴. Estes dados representam uma importante base para a compreensão da relação entre DAC e TG.

Dados obtidos de Hokanson e Austin mostraram que os TG são fortes e independentes FR para DAC. TG aumentados foram associados ao aumento de risco de DAC na ordem de 30% no sexo masculino e de 75% no sexo feminino. Com o ajuste para o HDL e para outros fatores de risco este foi atenuado, mas permaneceu significativo¹⁵.

Em 2001, o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) ressaltou a importância do HDL na estratificação de risco na prevenção primária, influenciando na necessidade de tratamento intensivo das LDL e definiu, tanto o HDL como os TG como fatores de risco para a síndrome metabólica, portanto, um alvo secundário do tratamento^{16,17}. Embora os LDL permaneçam sendo o alvo primário para a prevenção de DAC, o HDL é o principal FR no algoritmo do ATP III para a prevenção primária. São definidos como baixos níveis inferiores a 40mg/dL e considerado como altos, níveis iguais ou maiores de 60mg/dL, considerado fator negativo de risco. Os valores normais de TG também foram modificados, passando o ponto de corte para normal, os valores abaixo de 150mg/dL, anteriormente considerado abaixo de 200mg/dL, demonstrando maior preocupação com níveis moderadamente aumentados de TG e em indivíduos com níveis acima de 200mg/dL, sem HDL, um fator secundário de terapia^{16,17}.

Apesar de existirem muito mais evidências de que os TG ricos em lipoproteínas são aterogênicos, os níveis de TG foram mais preditivos para DAC nas mulheres do que nos homens, tanto no estudo Framingham¹³ como no *Atherosclerosis Risk Communities* (ARIC) Study¹⁸, em que os níveis elevados de TG estavam frequentemente acompanhados por outros distúrbios metabólicos, incluindo lipemia pós-prandial, resistência à insulina, hiperinsulinemia, HDL baixa, pequenas e densas partículas de LDL, aumento da capacidade de oxidação das LDL, mau controle de diabetes mellitus e obesidade central¹⁹. Algumas análises têm sugerido que TG altos interagem com outros fatores de risco, como o colesterol total (CT) elevado, LDL alto e HDL baixo, ampliando o risco para DAC^{19,20}.

O *Benzafibrato Infarction Prevention Study*²¹ estudou homens e mulheres com DAC, CT entre 180mg/dL e 250mg/dL, LDL abaixo de 180mg/dL, HDL igual ou inferior a 45mg/dL e TG com níveis iguais ou inferiores a 300mg/dL. A análise *post hoc* mostrou que no subgrupo com níveis iguais ou superiores a 200mg/dL houve significativa redução no risco de DAC (41,8%), enquanto ocorreu 7,3% de redução em todo o estudo, que

não foi estatisticamente significativo, mostrando a maior efetividade na redução do risco nos pacientes tratados que apresentavam maiores concentrações séricas de TG.

Os dados obtidos pelo *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S)²² encontram-se de acordo com os encontrados no estudo citado anteriormente. Realizado em pacientes com LDL elevado e com DAC, foram definidos subgrupos pelos quartis de HDL e TG e comparados para examinar a influência dessas lipoproteínas sobre os eventos coronarianos e a resposta à terapia. Na análise *post hoc* os pacientes com quartis mais baixos de HDL e mais elevados de TG e, naturalmente, LDL elevado (tríade lipídica) apresentavam proporção maior de elementos presentes na síndrome metabólica, principalmente índice de massa corpórea aumentada, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Neste mesmo grupo foi observado, em 5 anos, maior taxa de eventos coronarianos quando comparado com o placebo (35,9%) e com redução de eventos mais elevada com o tratamento (risco relativo de 0,48, 95% de intervalo de confiança: 0,33 a 0,69), tendo sido a intervenção mais efetiva no subgrupo da tríade lipídica do que no subgrupo com elevação isolada de HDL.

Referências bibliográficas

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-76.
2. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90(10c):40L-48L.
3. Gotto AM, Pownall H. Atherosclerosis: overview and histologic classification of lesions. In: Gotto A, Pownall H. *Manual of Lipid Disorders*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:56-66.
4. Taddei CFG, Franken RA. Aterosclerose: fisiopatologia e prevenção de fatores de risco. In: Freitas EV, Py L, Nery AL, Cançado FAX (ed). *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002:233-38.
5. Bertolami MC. Fatores de risco e estratégias preventivas: intervenções populacionais. In: Giannini SD, Forti N, Diamant J (eds). *Cardiologia Preventiva*. São Paulo: Atheneu; 2000:43-50.
6. Gotto AM. Triglyceride; the forgotten risk factor. *Circulation* 1998;97:1027-28.
7. Santos RD, Spósito AC, Maranhão RC. Lipidemia pós-prandial e risco de doença arterial coronária. *Atherosclerosis* 2001;12(1):13-18.
8. Faludi AA, Bertolomei MC. Como diagnosticar e tratar as dislipidemias. *Rev Bras Med* 1998;55:6-11.
9. Gotto AM, Pownall H. Mechanisms of atherosclerosis beyond low density lipoprotein. In: Gotto A, Pownall H. *Manual of Lipid Disorders*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:97-119.
10. Chambliss L. Hypertriglyceridemia and coronary heart disease. *Arch Fam Med* 2000;9:189-90.
11. Ginsberg HN. Is hypertriglyceridemia a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease? A simple question with a complicated answer. *Am Intern Med* 1997;126:912-14.
12. Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. *Cardiol Clin* 2001;19(2):295-310.
13. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992;70:3H-9H.
14. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride Concentration and Ischemic Heart Disease An Eight-Year Follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-136.
15. 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;3:213-19.
16. Ballantyne CM, Hoogeveen RC. Role of lipid and lipoproteins profiles in risk assessment and therapy. *Am Heart J* 2003;146(2):227-33.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-497.
18. Sharret AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density sub fractions. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-113.
19. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997;95:1-4.
20. Fung MA, Frohlich JJ. Common problems in the management of hypertriglyceridemia. *CMAJ* 2002;167(11):1261-266.
21. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-27.
22. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of HDL lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046-51.