

**HENRIQUE LANE STANIAK**

**Relação da lipemia pós prandial com aterosclerose avaliada  
pela angiotomografia coronária**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

São Paulo

2013

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Staniak, Henrique Lane

Relação da lipemia pós prandial com aterosclerose avaliada pela angiotomografia coronária / Henrique Lane Staniak. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Raul Dias dos Santos Filho.

Descritores: 1.Triglicérides 2.Doença da artéria coronariana 3.Período pós-prandial 4.HDL-colesterol 5.Tomografia computadorizada multidetectores 6.Escore de cálcio coronariano 7.Angiografia coronariana 8.Aterosclerose 9.Estudos transversais 10.Meia-idade

USP/FM/DBD-376/13

**Dedicatória**

---

*À minha amada esposa,  
Ana Vitória Peres Fernandes Staniak,  
pelo amor e carinho em todos estes anos,  
e pela paciência e compreensão na execução desta Tese.*

*À minha mãe, Ana Maria Leite Lane,  
a quem muito devo por seu esforço na minha formação  
moral e educacional.*

*À minha irmã, Monica Scafuro, que sempre foi  
companheira e esteve ao meu lado nos momentos  
difíceis da vida.*

*À memória de minha avó, Jacyra Ismene Leite,  
pelo exemplo de pessoa humana, correta e dedicada  
para com os seus familiares.*

*Ao meu orientador,  
Prof. Raul Dias Santos Filho,  
Que despertou em mim a curiosidade científica,  
Abriu as portas para que eu desenvolvesse meu conhecimento,  
e por sua motivação, paciência e orientação em todas as etapas desta Tese,  
e pelo mestre que é, minha eterna gratidão.*

*Aos pacientes,  
que colaboraram para o estudo, sem os quais não teríamos  
alcançado nosso objetivo.*

## **Agradecimentos**

---

*Ao Prof. Dr. Wilson Salgado Filho, por sua paciência, cooperação e fundamental participação em todas as fases desta Tese, especialmente a fase experimental do teste de lipemia pós prandial.*

*Ao colega Márcio Sommer Bittencourt, que desde a residência foi meu parceiro em projetos de pesquisa clínica, colaborador fundamental de todas etapas da Tese, especialmente na análise dos dados estatísticos.*

*Ao Dr. Márcio H. Miname, pelo coleguismo e por sua fundamental ajuda na análise dos dados estatísticos.*

*À Dra. Ana Paula C. Marte, com quem muito aprendi em todas as discussões, pelo auxílio sempre prestativo.*

*À Dra. Viviane Rocha Giraldez, com quem convivi nestes dois últimos anos e sempre foi uma excelente colega de trabalho.*

*Ao colega Antônio Laurinavicius, com quem convivi desde a residência de cardiologia no Incor, sendo um grande amigo e excelente colega.*

*Ao Prof. Dr. Paulo A. Lotufo e Prof. Dra. Isabela Benseñor, que me receberam na pesquisa clínica do Hospital Universitário da USP, me incentivaram no meu crescimento e desenvolvimento científico e participaram ativamente desta Tese, sendo um exemplo para mim.*

*Ao Prof. Dr. João Lima, que me recebeu de braços abertos na Johns Hopkins University, propiciando que eu aprendesse a importância e o papel da Tomografia Cardíaca.*

*Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, pesquisador sempre presente na ajuda e esclarecimentos de dúvidas relacionadas a Tomografia Cardíaca.*

*Ao colega Dr. Rodolfo Sharovsky, pesquisador e colega da Tomografia Cardíaca, por toda ajuda nesta importante etapa da minha vida.*

*À secretária Sueli Stifoni, pelo auxílio e cordialidade na convivência.*

**Normatização adotada**



Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).  
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.  
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

## **Sumário**

---

**LISTA DE ABREVIATURAS****LISTA DE FIGURAS****LISTA DE TABELAS****RESUMO****SUMMARY**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologia.....	2
1.2	Metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides.....	3
1.3	Métodos para avaliação da lipemia pós prandial.....	6
1.3.1	Marcadores Gerais: Triglicérides (TG).....	8
1.3.2	Marcadores Gerais: “Remnant Cholesterol” calculado.....	9
1.3.3	Marcadores Específicos de Lipoproteínas.....	10
1.3.3.1	Apolipoproteína B-48 (ApoB-48).....	10
1.3.3.2	Apolipoproteína B-100 (ApoB-100).....	11
1.3.4	Marcadores da via exógena.....	11
1.3.4.1	Retinil Palmitato (RP).....	11
1.3.4.2	Cinética de lipoproteínas com radioisótopos e isótopos estáveis	12
1.3.5	Imunoensaios para detecção de lipoproteínas.....	12
1.3.5.1	Remnant – Like Particle Cholesterol (RLP-C).....	12
1.3.5.2	Remnant Lipoprotein Cholesterol.....	13
1.3.6	Emulsões lipídicas artificiais.....	13
1.4	Lipemia pós prandial e risco cardiovascular.....	14
1.5	Aterosclerose avaliada por Angiografia Coronária por Tomografia computadorizada (TC cor).....	18
1.5.1	TCMD e placa vulnerável.....	21
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS e CASUÍSTICA.....</b>	<b>26</b>
4.1	Casuística.....	27
4.2	Desenho do Estudo.....	28
4.3	Características Clínicas e Laboratoriais.....	29
4.3.1	Diabetes Mellitus.....	30
4.3.2	Tabagismo.....	30
4.3.3	Histórico familiar para DAC.....	31
4.3.4	Dislipidemia.....	31

---

4.3.5	Síndrome Metabólica.....	31
4.3.6	Análise Laboratorial.....	32
4.4	Estudo da Lipemia pós Prandial.....	33
4.5	Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (TCMD).....	34
4.6	Análise Estatística.....	38
4.7	Aspectos Éticos.....	39
5	<b>RESULTADOS</b> .....	41
5.1	Características Clínicas.....	42
5.2	Características Laboratoriais de jejum.....	43
5.3	Características da tomografia computadorizada de múltiplos detectores.....	44
5.3.1	Características da Tomografia cardíaca em relação ao Escore de Cálcio.....	44
5.3.2	Características da Tomografia cardíaca em relação à TC Cor.....	46
5.4	Características laboratoriais pós prandiais.....	49
5.4.1	Análises multivariadas.....	53
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	59
6.1	Descrição da população e características clínicas.....	60
6.2	Características laboratoriais de jejum.....	61
6.3	Características tomográficas.....	62
6.4	Características laboratoriais no pós prandial.....	63
6.5	Associação entre lipemia pós prandial e aterosclerose.....	65
7	<b>LIMITAÇÕES</b> .....	68
8	<b>CONCLUSÕES</b> .....	71
9	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	73

**Listas**

---

<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>AGL</b>	Ácidos Graxos Livres
<b>TC cor</b>	Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada
<b>apoB-48</b>	Apolipoproteína B-48
<b>apoB-100</b>	Apolipoproteína B-100
<b>AUC-decremental TG</b>	Área Decremental de Triglicérides
<b>AUC-TG</b>	Área sob a Curva de Triglicérides
<b>CX</b>	Artéria Coronária Circunflexa
<b>CD</b>	Artéria Coronária Direita
<b>DA</b>	Artéria Coronária Descendente Anterior
<b>CETP</b>	Cholesteryl Ester Transfer Protein
<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>CCTA</b>	Computed Coronary Tomography Angiography
<b>DAC</b>	Doença Arterial Coronária
<b>CAC</b>	Escore de Cálcio Coronariano
<b>PAI-1</b>	Fator Inibidor do Ativador de Plasminogênio
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>IMT</b>	Íntima Média de Carótida
<b>LDL-R</b>	LDL receptor related protein
<b>LPL</b>	Lipase Lipoproteica
<b>RLP</b>	Lipoproteína Remanescentes

<b>TRL</b>	Lipoproteína Rica em Triglicérides
<b>InTG</b>	Log do Triglicérides
<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>PCR-us</b>	Proteína C Reativa de alta sensibilidade
<b>HSPG</b>	Proteoglicano Heparana Sulfato
<b>QM</b>	Quilomícron
<b>RLP-C</b>	Remnant Like particle Cholesterol
<b>RP</b>	Retinil Palmitato
<b>TCMD</b>	Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores
<b>TG</b>	Triglicérides
<b>TTG</b>	Teste de tolerância à gordura

---

<b>Tabela 1.</b>	Critérios definidores de síndrome metabólica.....	32
<b>Tabela 2.</b>	Características clínicas dos 2 grupos de pacientes.....	43
<b>Tabela 3.</b>	Características laboratoriais em jejum dos 2 grupos de pacientes.....	44
<b>Tabela 4.</b>	Características tomográficas do grupo de indivíduos com DAC pela TCMD.....	47
<b>Tabela 5.</b>	Características laboratoriais pós prandiais dos grupos com e sem DAC pela TCMD.....	51
<b>Tabela 6.</b>	Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores de TG basais e idade.....	54
<b>Tabela 7.</b>	Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores de TG basais e sexo.....	55
<b>Tabela 8.</b>	Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores de TG basais e circunferência abdominal.....	56
<b>Tabela 9.</b>	Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores de TG basais e glicemia de jejum.....	57
<b>Tabela 10.</b>	Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores de TG basais e HDL-C.....	58



---

<b>Figura 1.</b>	Diagrama representando lipemia pós prandial estudada com área sob a curva de TG. O aumento da lipemia pós prandial é representado por maior pico e duração do TG.....	7
<b>Figura 2.</b>	Frações de lipoproteínas representadas por marcadores de lipoproteínas ricas em TG.....	8
<b>Figura 3.</b>	Porcentagem de TG em relação às lipoproteínas.....	9
<b>Figura 4.</b>	Porcentagem de distribuição de apoB-100 e apoB-48 no jejum e no pós prandial.....	10
<b>Figura 5.</b>	Fluxograma do estudo.....	29
<b>Figura 6.</b>	Segmentação da árvore coronariana em 17 segmentos.....	35
<b>Figura 7.</b>	Distribuição do CAC no grupo com aterosclerose.....	45
<b>Figura 8.</b>	Distribuição das placas ateroscleróticas em relação à artéria acometida.....	48
<b>Figura 9.</b>	Comparação das curvas de TG pós prandiais nos 2 grupos em função do tempo.....	52
<b>Figura 10.</b>	Comparação do log das curvas de TG (lnTG) pós prandiais nos 2 grupos em função do tempo.....	53

**Resumo**

---

Staniak HL. Relação da lipemia pós prandial com aterosclerose avaliada por angiografia coronária por tomografia computadorizada. (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

**Introdução:** Estudos têm demonstrado a associação de doença arterial coronária (DAC) grave com triglicérides (TG) pós prandial. No entanto, a relação entre a aterosclerose leve a moderada e TG pós prandial não está bem estabelecida. No presente estudo avaliamos a relação entre TG pós prandial e DAC detectada por angiografia coronária por tomografia computadorizada (TC cor). **Material e Métodos:** Foram incluídos 130 pacientes (85 com DAC detectado pelo TC cor coronária e 45 sem DAC), submetidos a um teste de tolerância oral de gordura. Estudamos a lipemia pós prandial medindo TG de T0h para T6H com intervalos de duas horas, e analisamos a mudança TG ao longo do tempo através de um modelo linear misto multivariável longitudinal, utilizando como desfecho primário o log normal do TG. **Resultados:** Os pacientes com DAC eram mais velhos ( $56,5 \pm 6,8$  vs.  $50,4 \pm 7,1$  anos,  $p < 0,001$ ), predominantemente do sexo masculino (68,2% vs. 37,8%,  $p < 0,001$ ) e com HDL-colesterol (HDL-C) menor ( $49 \pm 14$  vs.  $54 \pm 12$  mg / dl,  $p = 0,015$ ). A maioria dos indivíduos com DAC tinha aterosclerose leve com doença não obstrutiva (63,5%). Pacientes com DAC tiveram uma depuração mais lenta TG pós prandial de 4h a 6h ( $p < 0,05$ ) em comparação com pacientes sem DAC. Estes resultados permanecerem significativos mesmo após ajuste para o TG de jejum, idade, sexo, índice de massa corporal e glicemia de jejum. No entanto, essas diferenças não foram significativas após o ajuste para o HDL-C de jejum. **Conclusão:** Os pacientes com DAC leve e moderada detectados pelo TC cor demonstraram alteração do metabolismo de TG pós prandial, com remoção mais lenta de TG, especialmente entre 4h e 6h quando comparados a indivíduos sem DAC. Esta diferença foi explicada em parte pelo menor HDL-C de jejum no grupo com DAC. Assim, embora TG pós prandial possa contribuir para o desenvolvimento de DAC, esta associação é parcialmente relacionada com a menor concentração de HDL-C em indivíduos com DAC.

**Descritores:** Triglicérides; Doença da artéria coronariana; Período pós-prandial; HDL-colesterol; Tomografia computadorizada multidetectores; Escore de cálcio coronariano; Angiografia coronariana; Aterosclerose; Estudos transversais; Meia-idade

## **Summary**

---

Staniak HL. Association between Postprandial Triglycerides and Coronary Artery Disease Detected by Coronary Computed Tomography Angiography. (thesis). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

**Background:** Studies have demonstrated the association of severe coronary artery disease (CAD) with postprandial triglycerides (TG). Nevertheless the relationship between less severe atherosclerosis and postprandial triglycerides is less established. **Objective:** to study the relationship between postprandial TG and CAD detected by coronary computed tomographic angiography (CTA). **Material and Methods:** We enrolled 130 patients, (85 with CAD detected by coronary CTA and 45 without); who underwent an oral fat tolerance test. We studied the postprandial lipemia measuring TG from T0h to T6h with 2 hour intervals, and analyzed the TG change over time using a longitudinal multivariable linear mixed effects model with the log normal of the TG as the primary outcome. **Results:** Patients with CAD were older ( $56.5 \pm 6.8$  vs.  $50.4 \pm 7.1$  years,  $p < 0.001$ ), predominantly male (68.2% vs. 37.8%,  $p < 0.001$ ) and had lower HDL-cholesterol (HDL-C) ( $49 \pm 14$  vs.  $54 \pm 12$  mg/dL,  $p = 0.015$ ). The majority of individuals with CAD had mild atherosclerosis with non-obstructive disease (63.6%). Patients with CAD had a slower clearance of postprandial TG change from 4h to 6h ( $p < 0.05$ ) compared to patients without CAD. These results remained significant after adjustment for fasting TG, age, gender, body mass index and glucose. However, those differences did not reach statistical significance after adjustment for fasting HDL-C. **Conclusion:** Patients with mild and moderate CAD detected by coronary CTA had an impaired postprandial metabolism, with a delayed TG clearance, when compared to individuals with no CAD. This difference was partially explained by the lower HDL-C. Thus, though postprandial TG may contribute to the development of CAD, this association is partially related to the low HDL-C in individuals with CAD.

**Descriptors:** Triglycerides; Coronary artery disease; Postprandial period; Cholesterol HDL; Multidetectors computed tomography; Coronary artery calcium score; Coronary angiography; Atherosclerosis; Cross - sectional studies; Middle aged

# **1. Introdução**

---

## **1.1 Epidemiologia**

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade no Brasil, sendo responsáveis por 32% da mortalidade total, a maioria representada por doença cerebrovascular (mortalidade anual de 50 casos para cada 100.000 habitantes) e por doença arterial coronariana - DAC (48 casos /100.000 habitantes) (Ministério da Saúde/ IBGE - 2006). Estima-se que 5-8% da população adulta brasileira com mais de 40 anos de idade apresente DAC (Polanczyk CA et al. - 2009). Os fatores de risco tradicionais para aterosclerose como hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e dislipidemia estão relacionados com disfunção endotelial, atividade inflamatória, progressão aterosclerótica e explicam cerca de 90% do risco populacional excessivo para a DAC (Grundy S. et al. – 2000, Wilson PW et al. – 1998). No entanto, existem pacientes que apesar da ausência dos fatores de risco tradicionais desenvolvem eventos cardiovasculares. Diversos fatores têm sido implicados na aterotrombose destes pacientes: fatores pró trombóticos como o aumento do fator inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e fibrinogênio além da ativação de fator VII (Silveira A. et al. - 1994); fatores pró inflamatórios como proteína C reativa, interleucina - 6 e fosfolipase A2; redução da reatividade vascular dependente de óxido nítrico (Lundman P. et al. - 1997) e fatores lipídicos como LDL pequena e densa, lipoproteína (a), triglicérides (TG) e lipoproteínas ricas em triglicérides (TRL) (Kones R et al. – 2011).

O aumento de TG plasmáticos é uma desordem heterogênea que apresenta forte associação com aterosclerose em algumas situações clínicas. Os pacientes com síndrome de hiperquilomicronemia familiar apresentam TG

extremamente alto (> 2.200 mg/dl), no entanto, raramente evoluem com aterosclerose prematura. Este fato ocorre, pois os quilomícrons (QM) são partículas de grande tamanho que não conseguem atravessar o espaço subendotelial e levar à aterosclerose (Nordestgaard BG et al. – 1988). No entanto, pacientes com aumento de TG da ordem de 180-880 mg/dl; na vigência de hiperlipidemia familiar combinada, síndrome metabólica ou aumento de remanescentes de lipoproteínas, frequentemente desenvolvem aterosclerose (Kolovou GD et al. – 2009). O aumento da concentração de TG acima de 150 mg/dL é frequente em indivíduos com dieta ocidental, apresentando prevalência de 30% da população nos Estados Unidos (NCEP – 2001).

## **1.2 Metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides**

Os remanescentes de lipoproteínas ricas em TG no estado pós prandial são representados pelos remanescentes de QM e de VLDL. A fase inicial do metabolismo das lipoproteínas constitui o chamado transporte exógeno (Vinagre C – 1999). A gordura consumida na dieta é ingerida na sua maior parte sob a forma de TG, fosfolípidos e ésteres de colesterol. Os TG são hidrolisados no duodeno e jejuno, pela ação das lipases pancreáticas, formando ácidos graxos livres (AGL) e glicerol. No jejuno e íleo, os AGL, glicerol, moléculas de colesterol advindas da dieta e da secreção hepática e fitoesteróis se unem aos sais biliares e vitaminas lipossolúveis constituindo as micelas que são absorvidas nas microvilosidades através dos enterócitos (Quintão E - 2011). Nestas células é feita a reconversão para TG, fosfolípidos e



ésteres do colesterol e a síntese da apoB-48, ocorrendo então a agregação de todas estas moléculas para a formação dos QM, predominando as partículas de TG na sua maior parte (80-95%). Os QM são transportados pelo sistema linfático através do ducto torácico e atingem a corrente sanguínea. No plasma os QM trocam componentes com as partículas de HDL, adquirindo apoC-II, apoC-III, apoE e apoA-I. A apoC-II ativa a lipase lipoprotéica (LPL) existente nos capilares do tecido adiposo e muscular esquelético e cardíaco que hidrolisa os TG presentes nos QM e nas VLDL-C. As partículas resultantes são denominadas remanescentes de QM e VLDL, constituindo 10 – 20% da quantidade total de lipoproteínas ricas em TG no período pós-prandial. Os remanescentes de QM em condições metabólicas normais são rapidamente removidos da circulação pelos receptores B-E e LRP (LDL- receptor related protein) e pelos HSPG (proteoglicanos heparana sulfato) localizados na superfície dos hepatócitos.

Devido ao tempo médio fisiológico dos remanescentes de QM na circulação sanguínea ser de apenas 5 minutos, estas partículas têm menor potencial aterogênico quando comparados com as VLDL. As VLDL são compostas principalmente por TG sendo secretadas continuamente pelo fígado. Sua taxa de secreção é particularmente determinada pela disponibilidade hepática de TG considerando que em condições fisiológicas, a geração de apoB-100 é constante. O substrato hepático de TG para secreção de VLDL deriva de três fontes: 1) captação de AGL gerados pela lipólise nos tecidos adiposos e musculares por ação da LPL; 2) captação hepática de remanescentes de VLDL e QM; 3) síntese hepática de “novo” após ingestão alimentar de carboidratos. A LPL apresenta sua expressão endotelial regulada

principalmente pela insulina, sendo que em situações de resistência insulínica e hiperinsulinemia, ocorre aumento da atividade da LPL resultando em lipólise aumentada com grande geração de AGL. Aproximadamente 50% das partículas remanescentes de VLDL são capturadas pelo fígado através do receptor B-E, enquanto que a outra metade é fonte de origem das LDL. No estado pós prandial, QM e VLDL competem pela mesma via lipolítica da LPL no leito capilar. Embora os QM sejam substratos preferidos da enzima, as VLDL apresentam-se em maior número de partículas competindo na remoção dos QM. Desta forma, os remanescentes podem aumentar no plasma, quer por oferta maior de QM, de VLDL ou de ambos, como também por defeito de remoção. Em quaisquer dessas condições, elas resultam em maior oferta de remanescentes à artéria, os quais exercem importante papel na aterogênese.

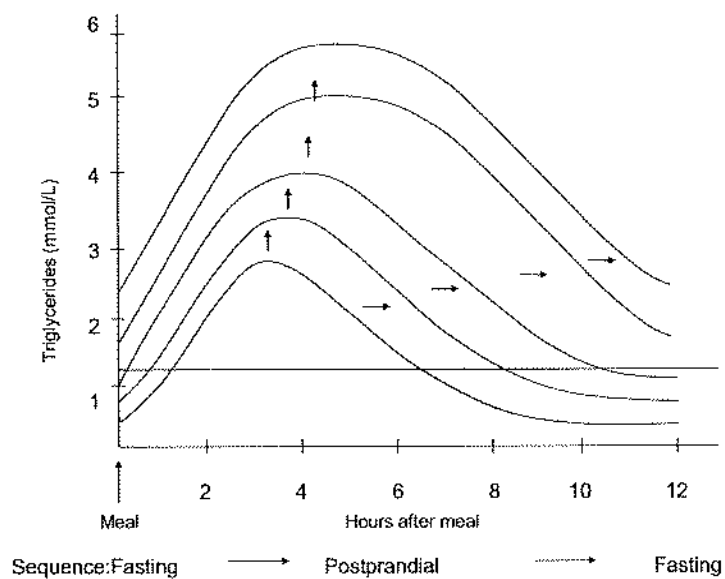
As VLDL em contato com outras lipoproteínas, por meio da proteína de transferência CETP (*cholesteryl ester transfer protein*), trocam moléculas de TG por moléculas de ésteres de colesterol, constituindo o fenômeno da transferência. Esta troca lipídica torna as VLDL mais ricas em ésteres de colesterol e as HDL e LDL com mais moléculas de TG. Entretanto, sob a ação da LPL plasmática ocorre a hidrólise dos TG transferidos, tornando as partículas de HDL menores com perda da apoA-I. Da mesma forma, as LDL se tornam menores pela perda de TG, resultando em partículas pequenas e densas. Portanto, nas situações de hipertrigliceridemia por aumento das VLDL, além da diminuição da fração protetora das HDL, ocorre geração de partículas de VLDL com maior potencial aterogênico pelo seu maior conteúdo de ésteres de colesterol, liberados para região sub-intimal do endotélio. Soma-se a isto a geração de LDLs pequenas e densas, reconhecidamente mais aterogênicas.

Dessa forma podemos concluir que há importante interação dos três sistemas de transporte lipídico no período pós prandial o que pode predispor ao desenvolvimento da aterosclerose.

### **1.3 Métodos para avaliação da lipemia pós prandial**

As dosagens lipídicas são realizadas por convenção após 12-14h de jejum (IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2007) sendo que o período pós prandial não é estudado na prática clínica. No entanto, a maior parte do tempo, a população moderna vive no período pós prandial, com ingestão alimentar a cada 4-5h em média durante o período de vigília. Desta forma este período é subvalorizado na prática clínica.

É difícil se estabelecer uma faixa de normalidade de resposta lipídica pós prandial, explicado principalmente pelo fato de não existir um teste padronizado para se avaliar a resposta nesse período. Diversos autores estudaram testes com diferentes concentrações de gordura, carboidratos e proteínas levando a respostas pós prandiais diversas. Por exemplo, Eriksson JW et al (Eriksson JW et al. - 2003) mostraram que o nível de TG foi de  $176 \pm 17$  mg/dL em 3,5h após sobrecarga lipídica. Níveis mais altos foram demonstrados por Weintraub MS et al (Weintraub MS et al - 1987) com aproximadamente 200 mg/dl em 3,5h. Em recente publicação, Kolovou GD et al (Kolovou GD et al. 2011) definiram lipemia pós prandial normal como TG menor que 220 mg/dl 4h após sobrecarga de 75 g de lípidos. Em geral, existe correlação entre o pico de lipemia pós prandial e sua duração, como representado na figura 1:

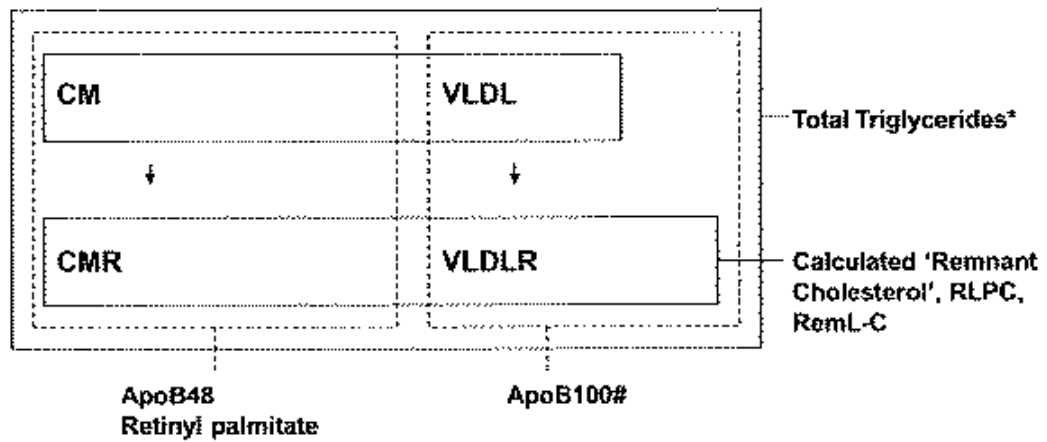


FONTE: *Current Vascular Pharmacology*, 2011, 9, 302-308

**Figura 1** - Diagrama representando lipemia pós prandial estudada com área sob a curva de TG. O aumento de lipemia pós prandial é representado por maior pico e duração do TG.

Os estudos na literatura correlacionando lipemia pós prandial e aterosclerose foram realizados com diferentes metodologias. A seguir faremos uma breve revisão sobre os métodos existentes para o estudo da lipemia pós prandial, divididos em 4 categorias, representados na figura 2 (Teik O et al. - 2011):

- Marcadores gerais (TG e colesterol remanescente)
- Marcadores específicos de lipoproteínas (apoB-48, apoB-100)
- Marcadores exógenos (retinil palmitato, cinética de QM e emulsões de QM artificiais com radioisótopos e isótopos estáveis)
- Imunoensaios para detecção de lipoproteínas (Remnant – Like Particle Cholesterol e Remnant Lipoprotein Cholesterol).



Notes:

\* LDL and HDL contain triglycerides but in relatively small concentrations

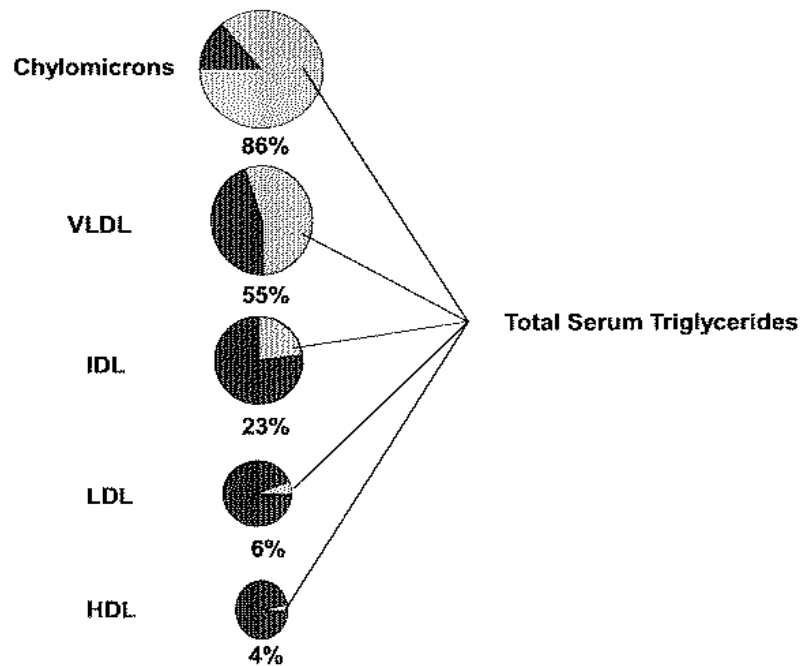
# LDL contain the bulk of ApoB100 in plasma

FONTE: Current Vascular Pharmacology, 2011, 9, 302-308

**Figura 2** - Frações de lipoproteínas representadas por marcadores de lipoproteínas ricas em TG.

### 1.3.1 Marcadores Gerais: Triglicérides (TG)

A concentração total de TG representa todas as frações de lipoproteínas que carregam TG, sendo um marcador adequado quando o interesse é a quantificação total de lipoproteínas ricas em TG, sendo representada principalmente por QM e VLDL, embora, também seja quantificado outras partículas com representado na figura 3.



FONTE: *Current Vascular Pharmacology*, 2011, 9, 302-308

**Figura 3** - Porcentagem de TG em relação às lipoproteínas

### 1.3.2 Marcadores Gerais: “Remnant Cholesterol” calculado

A concentração de “remnant cholesterol” reflete o colesterol no grupo de lipoproteínas maiores que LDL, incluindo lipoproteínas ricas em TG como remanescentes de VLDL e IDL no estado pós prandial. É calculado utilizando-se a seguinte fórmula (Nordestgaard BG et al. - 2007):

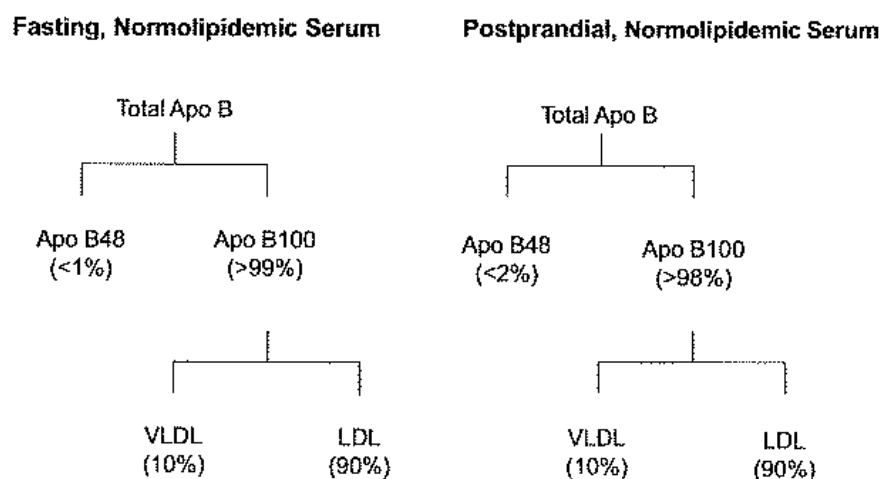
$$\text{Remnant Cholesterol} = \text{CT} - (\text{LDL -C}) - (\text{HDL -C})$$

### 1.3.3 Marcadores Específicos de Lipoproteínas

#### 1.3.3.1 Apolipoproteína B-48 (ApoB-48)

A apoB-48 é um marcador específico de lipoproteínas derivadas de QM. Não é secretada pelo fígado, sendo útil para discriminar QM de VLDL e seus remanescentes. Como existe uma única apoB-48 para cada partícula de QM e seus remanescentes, sua dosagem tem boa correlação com o número de partículas.

A maior dificuldade em se utilizar apoB-48 como marcador de lipemia no período pós prandial recai no fato de sua baixa concentração neste período. Conforme representado na figura 4, fica claro que a apoB-48 constitui pequena parte do total de apoB (Havel R et al. - 1994).



FONTE: *Current Vascular Pharmacology*, 2011, 9, 302-308

**Figura 4** - Porcentagem de distribuição de apoB100 e apoB48 no jejum e no pós prandial

### **1.3.3.2 Apolipoproteína B-100 (ApoB-100)**

A dosagem isolada de apoB-48 não reflete o período pós prandial de forma completa. No período pós prandial existe um aumento de produção hepática de VLDL que não é detectado com a dosagem de apoB-48. QM e VLDL apresentam a mesma via lipolítica, sendo degradados pela lipase lipoproteica. No entanto, existe uma preferência pela lipólise de QM em relação a VLDL, por apresentarem maior tamanho. Desta forma, após dieta existe um predomínio de apoB-100 em relação à apoB-48 (Havel R et al. - 1994).

A apoB-100 é produzida no fígado na sua maior parte e cada partícula de VLDL e LDL apresenta uma única apoB-100. Desta forma, sua dosagem, reflete o número total de VLDL e LDL, sendo que 90% são LDL. Assim apoB-100 é um bom marcador de número de partículas de LDL e não de lipoproteínas ricas em TG.

### **1.3.4 Marcadores da via exógena**

#### **1.3.4.1 Retinil Palmitato (RP)**

A via do retinil palmitato tem sido utilizada como marcador de QM no período pós prandial (Karpe F et al. – 1995). É administrada dose de vitamina A na refeição, sendo que a vitamina A é convertida em retinol no intestino, reesterificada em retinil palmitato (RP) na mucosa intestinal e incorporada a QM na linfa. No fígado o RP permanece dentro do QM e seus remanescentes durante a lipólise. A captação hepática de remanescentes de QM fornece RP



para o fígado, aonde este é hidrolisado e reesterificado, sendo armazenado nos hepatócitos na forma de ésteres. Não existe secreção de RP na circulação, sendo assim um bom marcador de QM e seus remanescentes, com capacidade de diferenciar estas lipoproteínas de VLDL e seus remanescentes.

#### **1.3.4.2 Cinética de lipoproteínas com radioisótopos e isótopos estáveis**

Cinética de lipoproteínas no período pós prandial pode ser obtida com o uso de marcadores de radioisótopos ou isótopos estáveis. Assume-se que o marcador isotópico utilizado siga a mesma via metabólica do composto que se está estudando. Isótopos de aminoácidos como leucina e glicina são utilizados para estudo de cinética de apoB-48, apoB-100 e apoA-I (Welty FK et al. - 1999). Isótopos de albumina ligados a ácidos graxos como palmítico, e ácidos oléicos são usados para estudo de ácidos graxos e TG (Lemieux S et al. - 1999).

#### **1.3.5 Imunoensaios para detecção de lipoproteínas**

##### **1.3.5.1 Remnant – Like Particle Cholesterol (RLP-C)**

A detecção de “Remnant – Like Particle Cholesterol” (RLP–C) utiliza anticorpo monoclonal para apoB (JI-H), que reconhece lipoproteínas que contém apoB-100 exceto as lipoproteínas ricas em apo E. O método também utiliza anticorpo anti apoA-I que reconhece HDL e QM contendo apoA-I. Assim a dosagem de RLP-C contém subpopulação de apoB-48 e remanescentes de

VLDL contendo apoB-100. O aumento RLP-C plasmático tem correlação com TG e VLDL plasmáticos tanto no jejum quanto no estado pós prandial (Stalenhoef AFH et al. - 2008).

#### **1.3.5.2 Remnant Lipoprotein Cholesterol**

Este método se baseia na interação específica dos surfactantes com as lipoproteínas, sendo a representação da medida de colesterol nos remanescentes de QM, remanescentes de VLDL e de IDL (Hihara M et al. - 2009).

#### **1.3.6 Emulsões lipídicas artificiais**

Embora não sejam utilizadas no período pós prandial, emulsões lipídicas similares aos QM foram extensivamente testadas para avaliar o componente plasmático de remoção dos QM e seus remanescentes. Desprovidas de apolipoproteínas as emulsões adsorvem apoE e apoC-II das lipoproteínas naturais após injeção no plasma. As emulsões sofrem lipólise pela LLP e são removidas pelos receptores hepáticos B e E (Maranhão RC et al. - 1996, Santos RD et al. - 2003). Por serem marcadas com baixas doses de radioisótopos, as mesmas permitem de forma segura avaliar as cinéticas de lipólise e remoção dos QM e remanescentes. Essas emulsões também podem ser marcadas com isótopos estáveis e a remoção dos remanescentes de quilomícrons pode ser avaliada pela eliminação dos isótopos pela respiração (Chan DC et al. - 2002).

#### 1.4 Lipemia pós prandial e risco cardiovascular

No presente momento não existe uma definição consensual da normalidade de lipemia pós prandial. A dosagem de TG rotineiramente é realizada após 8-12h de jejum, basicamente por duas razões. A primeira para diminuir a variabilidade observada na dosagem de TG em função dos diferentes tipos de alimentação. A segunda razão é relacionada com o cálculo de LDL-C através da fórmula de Friedwald ( $LDL = CT - HDL - VLDL/5$ ) que necessita de valores de TG inferiores a 400 mg/dL. A crítica na avaliação da trigliceridemia em jejum como fator de risco, refere-se ao fato da exclusão dos remanescentes de lipoproteínas do período pós-prandial, normalmente ausentes 12h após a alimentação, sendo assim desconsiderado seu reconhecido potencial aterogênico (Maillot F et al. – 2005). Hokanson JE et al demonstraram em meta análise de 17 estudos prospectivos, envolvendo 2.900 desfechos cardiovasculares que o aumento de 1 mmol/L (89 mg/dL) no TG de jejum se associou com aumento de 14% do risco cardiovascular após ajuste em relação ao HDL-C e demais fatores de risco (Hokanson JE et al. – 1996).

No período pós prandial ocorre acúmulo de lipoproteínas ricas em TG como VLDL e remanescentes de QM, caracterizando a lipemia pós prandial. O aumento desta lipemia é reconhecido como fator de risco cardiovascular desde publicação de Zilversmit DB (Zilversmit DB - 1979) que relacionou a aterogênese com o período pós prandial. Estudos anteriores demonstraram que estas lipoproteínas ricas em TGL são capazes de penetrar no espaço sub-intimal e induzir aterosclerose (Nordestgaard BG et al. – 1992). O nível de

lipemia pós prandial depende do tipo de alimentação, da absorção e quebra das partículas lipídicas de cada organismo, sendo estes mecanismos controlados por diversos genes e influenciados por alterações de estilo de vida que predisõem ou acentuam a lipemia pós prandial, como a obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus entre outras.

O aumento das lipoproteínas ricas em TG no período pós prandial influencia etapas importantes do processo aterosclerótico, como estresse oxidativo, disfunção endotelial (Bae JH et al. - 2003; Ferreira AC. et al. - 2004) aumento de moléculas de adesão (ICAM-I, VCAM-I), fator tecidual (Doi H et al - 2000), ativação leucocitária (Van Oostrom et al. - 2004) e oxidação da LDL e decréscimo da fibrinólise decorrente de aumento de PAI-1 (Georgieva AM et al. - 2004).

Após refeição rica em gordura, contendo de 30 a 60g ocorre aumento dos TG em até 60% que podem permanecer elevados por 5-8h lesando o endotélio e estimulando o processo aterosclerótico (Lairon D. et al - 2007). As lipoproteínas ricas em TG acumuladas no período pós prandial, principalmente sob a forma de remanescentes, agem como veículos de transporte de éster de colesterol que atravessam e se acumulam no espaço subendotelial (Bravo E et al. - 2007) favorecendo a formação de células espumosas. Além disto, o aumento de TG é acompanhado de queda da fração de HDL-C e aumento das partículas de LDL pequenas e densas, mais susceptíveis a oxidação e, portanto mais aterogênicas. A capacidade de clarificação das lipoproteínas ricas em TG do plasma é modulada por diversos polimorfismos genéticos (Vincent S et al - 2002, Ordovas JM et al - 2001). A lipemia pós prandial alterada é obviamente encontrada em situações de hipertrigliceridemia de

jejum e também na resistência à insulina quando presente na obesidade, síndrome metabólica e diabetes. Entretanto, indivíduos com medida normal de TG em jejum podem apresentar lipemia pós prandial alterada.

A maioria dos estudos epidemiológicos como: *Framingham* (Wilson PW et al. - 2008), *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM) (Assmann G et al. - 2007) e *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) concluíram que TG de jejum é um fator de risco cardiovascular. No entanto, por muitas décadas o TG não foi relacionado com o mecanismo de formação da placa aterosclerótica *per se* e assim não foi aceito como fator de risco cardiovascular independente. Uma das razões é a comum associação da hipertrigliceridemia com a fração de HDL-C reduzida, que tem reconhecida evidência epidemiológica no aumento de eventos cardiovasculares.

Um das formas de se estudar a lipemia pós prandial é por meio da medida da concentração dos TG. Existem alguns estudos que demonstraram que a dosagem dos TG no pós prandial pode predizer risco cardiovascular de forma similar ou até superior em relação à TG de jejum, com a vantagem de dispensar o jejum. O trabalho "*The Copenhagen City Heart Study*" (Langsted A et al. - 2011), estudou de modo prospectivo 7587 mulheres e 6394 homens seguidos por 30 anos, concluindo que a lipemia pós prandial alterada avaliada pela trigliceridemia se correlacionou com aumento de risco de infarto agudo do miocárdio, coronariopatia crônica e morte em ambos os sexos. No grupo de homens com TG pós prandial maior que 5 mmol/L (445 mg/dL), o *hazard ratio* (HR) para infarto miocárdico (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) foi de 4,6 e 3,2 respectivamente, comparado com os homens com TG < 1 mmol/L (< 89 mg/dL). Nas mulheres, ocorreu aumento similar do risco cardiovascular com

o aumento do TG pós prandial. Comparando-se com mulheres com TG pós prandial < 1 mmol/L (89 mg/dL), o maior HR foi verificado nas mulheres com TG pós prandial > 5 mmol/L (445 mg/dL), sendo HR de 16,8 para IAM e 5,5 para AVC.

Mora S et al compararam TG de jejum e no pós prandial em 26.509 mulheres americanas no estudo “*Women’s Health Study*” com seguimento por 11 anos. Neste estudo, 1.001 participantes apresentaram eventos cardiovasculares totalizando 276 infartos miocárdicos não fatais, 256 acidentes vasculares cerebrais, 658 revascularizações coronarianas e 163 mortes de causa cardiovascular. Tanto a trigliceridemia de jejum como a pós prandial, após ajuste por idade, hipertensão, tabagismo e reposição hormonal, se associaram com aumento do risco cardiovascular (Mora S et al. – 2008). Entretanto, a correlação da trigliceridemia de jejum com o risco cardiovascular foi menor após o ajuste por colesterol total, HDL-C e resistência à insulina. Este fato, não ocorreu na dosagem pós prandial que manteve forte correlação independente após o referido ajuste. Resultados similares foram reportados por Iso H et al (Iso H et al. - 2001) em população japonesa de ambos os sexos. Nordestgaard BG et al (Nordestgaard BG et al. - 2007) reportaram que mulheres com TG pós prandial > 445 mg/dL apresentam risco de infarto 17 vezes maior comparado à mulheres com TG pós prandial < 89 mg/dL. Todos estes dados sugerem que os níveis de TG pós prandial possam ter maior poder de predição de eventos cardiovasculares do que os TG de jejum.

A aterosclerose subclínica avaliada por meio do aumento de espessura intima média de carótida (IMT) apresentou correlação com lipemia pós prandial alterada (Karpe F et al. – 2001). Contudo, apesar da relação da lipemia pós

prandial com importantes mecanismos do processo aterosclerótico e presença de aterosclerose subclínica avaliada pelo aumento de IMT, não existem trabalhos relacionando lipemia pós prandial com aterosclerose coronariana avaliada pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD).

### **1.5 Aterosclerose avaliada por Angiografia Coronária por Tomografia computadorizada (TC cor)**

O recente avanço tecnológico da tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) tornou possível adquirir imagens das coronárias de forma rápida e com alta resolução espacial. Atualmente, os tomógrafos de 64 detectores permitem adquirir a imagem de todo o volume cardíaco em apenas uma pausa respiratória, com alta resolução temporal e espacial (Bluemke DA et al. - 2008), tornando a angiografia coronária por tomografia computadorizada (TC cor) uma ferramenta capaz de detectar estenoses coronarianas (Meijboom WB et al. – 2008), caracterizar a parede do vaso e analisar as características da placa (Schroeder S et al. - 2001).

Inúmeras modalidades de exames complementares têm sido utilizadas para a pesquisa de aterosclerose subclínica em pacientes assintomáticos com o propósito de identificar o “paciente vulnerável” para eventos cardiovasculares e refinar a estratificação de risco de indivíduos em prevenção primária. Isto possibilita instituir metas lipídicas mais agressivas para pacientes definidos como de mais alto risco, resultando em redução do risco cardiovascular e progressão da aterosclerose (Bawman A et al. - 2009). Os exames complementares mais utilizados para a pesquisa de aterosclerose subclínica

são o escore de cálcio coronariano (CAC) e a espessura íntima-média (IMT) carotídea, medida pelo ultrassom.

Estudos angiográficos com ultrassom coronário e estudos anátomo-patológicos demonstraram que o CAC se correlaciona com a carga e quantidade de placas ateroscleróticas (Achenbach S et al. – 1998), sendo marcador independente de risco de eventos coronários (Wiegman A et al. – 2004). A quantidade de placas ateroscleróticas por sua vez se correlaciona diretamente com o risco de eventos coronários (Mollet N et al. – 2004). O CAC é capaz de adicionar informação prognóstica ao escore de risco de Framingham, em população assintomática de múltiplos grupos étnicos e de ambos os sexos (Greenland P et al – 2004). Detrano R et al. mostraram que o CAC foi melhor preditor para eventos cardiovasculares do que a IMT carotídea em coorte de pacientes assintomáticos do “*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*” (MESA) (Detrano R et al. – 2008). No entanto, a tomografia cardíaca não contrastada para detecção de CAC apresenta algumas limitações, tais como: incapacidade de detectar placas ateroscleróticas não calcificadas e resolução espacial limitada das artérias coronárias (Rumberger JA et al. – 1995). Alguns estudos demonstraram que a ausência de CAC não afasta a presença de aterosclerose significativa, sendo que pacientes com CAC zero podem apresentar eventos cardiovasculares (Staniak HL et al. – 2013). Em recente estudo coreano (Yoon Y et al. – 2011), foi demonstrado que 15% dos pacientes sintomáticos atendidos com suspeita de síndrome coronariana aguda e com CAC zero apresentavam obstrução coronariana > 50% em pelo menos uma artéria identificada por TC cor. Em outro estudo de coorte com 279 participantes sintomáticos, foi encontrada obstrução coronariana > 50% em



pelo menos uma artéria coronária em 11,5% dos pacientes com ausência de cálcio coronariano (Cadermatiri F et al. – 2010). Em estudo com 975 participantes assintomáticos de prevenção primária, 4,8% dos pacientes com CAC negativo apresentaram DAC pela TC cor (Lee S et al. – 2010), Estes achados demonstram que a TC cor pode suprir algumas das limitações do emprego do CAC isolado.

A maioria dos estudos de TC cor demonstrou boa acurácia diagnóstica do método comparando com o cateterismo cardíaco em análise tanto por segmentos coronarianos (Miller JM et al. – 2009), por artérias coronárias e por paciente. Em recente metanálise de 23 estudos unicêntricos (Stein PD et al. - 2008) envolvendo 2045 pacientes, comparou-se a acurácia diagnóstica da TC cor para identificar lesão coronariana  $\geq 50\%$  em relação ao cateterismo cardíaco. Foi demonstrada sensibilidade de 98%, especificidade de 88%, valor preditivo positivo variando de 69% a 93%, e valor preditivo negativo variando de 96% a 100%. Estes achados indicam que a TC cor normal praticamente exclui DAC significativa. Entretanto, TC cor com achados de lesão coronariana podem requerer investigação complementar em alguns casos.

Em dois recentes estudos prospectivos realizados em tomógrafo de 64 detectores (Meijboom WB et al. - 2008, Miller JM et al. - 2008) envolvendo 360 e 291 pacientes sintomáticos, com alta prevalência de DAC, demonstrou-se que a TC cor foi muito sensível e moderadamente específica para detectar obstrução coronariana  $\geq 50\%$  em relação ao cateterismo. Miller JM et al. demonstraram área sob a curva de 0,93 para capacidade da TC cor em detectar estenose  $> 50\%$  em comparação ao cateterismo cardíaco na análise por paciente (Miller JM et al. – 2008). Houve boa correlação ( $r=0,81$ ) da TC cor

com o cateterismo cardíaco quantificado pelo escore modificado de Duke (Mark DB et al. - 1987) para graduar a severidade da DAC. Neste estudo, pacientes com alta calcificação coronariana (escore de cálcio de Agatston > 600) foram excluídos sob o argumento do excesso de calcificação coronariana induzir artefatos na aquisição da imagem e reduzir a acurácia diagnóstica da TC cor. Desta forma, foi confirmado em ambos os estudos, o alto valor preditivo negativo da TC cor a despeito da alta prevalência de doença.

### **1.5.1 TCMD e placa vulnerável**

O risco de uma placa aterosclerótica romper se relaciona com sua composição e vulnerabilidade além do grau de obstrução que ela gera (Schmermund A et al. – 1998). Portanto, o estudo da parede do vaso e do tipo de placa aterosclerótica é uma ferramenta importante para estratificação de risco coronário. A angiografia coronária invasiva pode visualizar placas que geram redução do lúmen coronário, placas rotas, trombose e placas calcificadas, mas não podem avaliar outras características qualitativas das placas de ateroma. A TC cor pode representar um método auxiliar na detecção de placas vulneráveis (Ringqvist I et al. – 1983). A sua capacidade de detectar doença que acomete apenas a parede do vaso, preservando o lúmen (remodelamento positivo), além de possibilitar a distinção de placas de diferentes composições, isto é, placa calcificada ou não calcificada, representa um potencial desta modalidade de imagem de separar placa estável de placa vulnerável (Flamm SD et al. – 1998, Motoyama S et al. - 2009).

## **2. Justificativa**

---

Embora haja evidência correlacionando a lipemia pós prandial com a presença da aterosclerose (Patsh JR et al. – 1992), estes dados ainda não são definitivos. Questões referentes ao fato da lipemia pós prandial poder estimar o risco cardiovascular e se seu tratamento é benéfico, são perguntas que necessitam de respostas. Atualmente, embora o aumento de TG pós prandial seja apontado como fator de risco cardiovascular independente, não existe um consenso de que lipoproteínas ricas em TG no período pós prandial estejam envolvidas com eventos cardiovasculares (Eberly LE et al. – 2003). Outro importante ponto a ser estudado recai no fato de se definir o que deve ser medido no período pós prandial. A medida de TG é um marcador não discriminatório de todas as lipoproteínas circulantes nessa fase, compostas principalmente por TG (Anagnostopoulo KK et al. – 2009), independentemente de seu tamanho ou densidade. Alguns estudos mediram apenas TG, enquanto outros mediram QM, Apolipoproteínas B-100 e B-48, IDL (Campos H et al. – 2005) e lipoproteínas remanescentes (RLP) (Ooi TC et al. – 2001)

O uso de TC cor é uma ferramenta não invasiva com alta sensibilidade e boa correlação com o cateterismo cardíaco para se quantificar a presença e gravidade da aterosclerose. Além de avaliar a luz do vaso a TC cor permite a detecção da doença da parede arterial. Logo podemos dizer que é um instrumento de maior sensibilidade para detecção da aterosclerose subclínica do que angiografia convencional. Até o momento nenhum estudo avaliou se a lipemia pós prandial associa-se com aterosclerose coronária avaliada pela TC cor. A presença ou ausência de associação pode ter importante implicação fisiopatológica, prognóstica e econômica.

### **3. Objetivo**

---

Avaliar se existe associação entre alterações do metabolismo de lípidos no período pós prandial após ingestão de sobrecarga lipídica, com a presença de aterosclerose detectada pela angiografia coronária por tomografia computadorizada e pelo escore de cálcio coronário.

## **4. Métodos e Casuística**

---

#### 4.1 Casuística

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos com idade entre 40 – 75 anos submetidos à TCMD. Foram excluídos do estudo indivíduos com diagnóstico de DAC obstrutiva já definida antes da TCMD e pacientes com eventos cardiovasculares prévios como: revascularização miocárdica, angina instável e infarto do miocárdio. Foi considerada como DAC obstrutiva a presença de obstrução luminal superior a 50% da luz do vaso pelo cateterismo. Além destes indivíduos, foram excluídos os pacientes diabéticos e usuários de hipolipemiantes nas últimas seis semanas. Para a realização da coleta sanguínea após a sobrecarga lipídica, os pacientes em uso de diuréticos, bloqueadores de canal de cálcio e beta bloqueadores foram orientados a suspender o seu uso 3 dias antes do exame, com retorno após término do protocolo. Também foram excluídos indivíduos com concentrações de TG em jejum > 250 mg/dL, LDL – C > 160 mg/dl, usuários de bebida alcoólica (ingestão superior a 30 gramas de etanol ao dia), índice de massa corpórea (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup>, creatinina > 1,5 mg/dl, alergia a contraste iodado, tireoidopatias e pacientes grávidas.

Os participantes foram divididos em dois grupos. O grupo 1 foi definido como “ausência de aterosclerose”, definido por CAC zero e ausência de placa na TC cor. O grupo 2 foi definido como “presença de aterosclerose”, definido por CAC maior que zero unidades de Agatston e ou presença de placa aterosclerótica em pelo menos 1 segmento da árvore coronariana, obstrutiva ou não obstrutiva na TC cor. Definimos a presença de placa aterosclerótica, como estrutura de tecido maior que 1 mm<sup>2</sup> existente dentro do lúmen da artéria



coronária ou adjacente ao lúmen da artéria coronária sendo diferenciado de tecido pericárdico, gordura epicárdica ou do próprio lúmen do vaso em cada segmento coronariano (Min J et al. - 2007).

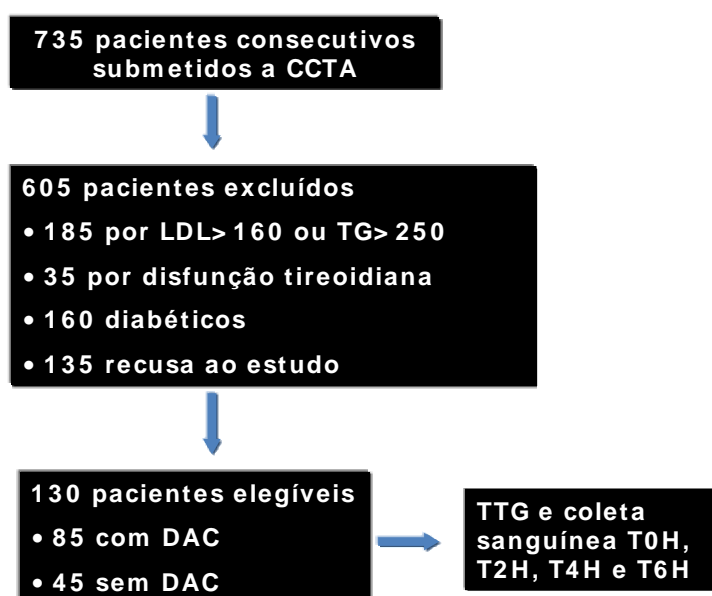
Foram selecionados 130 indivíduos submetidos a CAC e TC cor que apresentaram critérios de inclusão e ausência de critérios de exclusão. Destes pacientes, 85 foram submetidos à TC cor por dor precordial atípica com teste ergométrico positivo ou inconclusivo (I Diretriz de Ressonância e Tomografia Cardiovascular – Rochitte CE et al - 2006) e 45 pacientes por serem de prevenção primária com alto risco cardiovascular, no qual o médico do paciente solicitou o exame para estratificação de risco. A inclusão dos participantes no estudo ocorreu de forma voluntária após a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Os participantes responderam a um questionário sobre fatores de risco cardiovascular, com medida da pressão arterial sistêmica conforme orientação do VII JNC (Chobanian AV et al. – 2003) e mensuração antropométrica (peso corporal total, altura, IMC e circunferência abdominal), conforme padrão da Organização Mundial da Saúde.

## **4.2 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo transversal no qual foram rastreados 735 indivíduos. Destes pacientes rastreados, 605 pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos: 35 pacientes com hipotireoidismo, 160 pacientes diabéticos, 185 pacientes dislipidêmicos com LDL-C > 160 mg/dL e/ou TG > 250 mg/dL, 135 pacientes com idade > 75 anos e 90 pacientes que se recusaram entrar no

protocolo de estudo. Desta forma, selecionamos 130 indivíduos que apresentavam os critérios de inclusão e ausência dos critérios de exclusão e foram submetidos a sobrecarga lipídica e coleta sanguínea conforme o fluxograma da figura 5.



**Figura 5** - Fluxograma do estudo

### 4.3 Características Clínicas e Laboratoriais

#### Parâmetros Clínicos:

O peso corpóreo em kg foi medido sem sapatos, a estatura em cm avaliada com estadiômetro. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado

como relação entre o peso corpóreo dividido por estatura ao quadrado. A circunferência abdominal foi medida com uso de fita métrica inelástica na altura do ponto médio da distância entre a crista íliaca ântero-superior e o rebordo inferior do arco costal (referida como cintura) com indivíduo em posição ereta na expiração.

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram medidas com um esfigmomanômetro de mercúrio, após 15 minutos de descanso, na posição sentada, consideradas fases I e V de *Korotkoff* como PAS e PAD em mmHg respectivamente, e usada média de duas medidas com até cinco minutos de intervalo.

#### **4.3.1 Diabetes Mellitus**

Foram considerados diabéticos aqueles que faziam uso prévio de hipoglicemiante oral e ou de insulina, ou com duas dosagens de glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL ou glicemia maior ou igual a 200 mg/dL em medida casual ou 2 horas após a ingestão de 75 gramas de glicose (teste de tolerância oral à glicose simplificado)

#### **4.3.2 Tabagismo**

Foram considerados fumantes aqueles que fizeram uso regular de tabaco no último mês (fumaram pelo menos um cigarro) e classificados como ex - fumantes aqueles que interromperam o hábito há mais de um mês.

#### **4.3.3. Histórico familiar para DAC**

Considerou-se como positiva a presença de histórico familiar precoce de DAC quando presente em parentes de primeiro grau no sexo masculino com idade menor que 55 anos (pai e irmãos) ou no sexo feminino com menos de 65 anos (mãe e irmãs).

#### **4.3.4 Dislipidemia**

O diagnóstico de dislipidemia foi baseado na *IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*, sendo considerada dislipidemia a presença de uma das seguintes alterações: LDL-C  $\geq$  160 mg/dL, TGL  $\geq$  150 mg/dL ou redução do HDL-C (homens  $<$ 40 mg/dL e mulheres  $<$ 50 mg/dL).

#### **4.3.5 Síndrome Metabólica**

O diagnóstico de síndrome metabólica foi baseado nas recomendações do *International Diabetes Federation 2005* (IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2007) que requer a presença de obesidade abdominal como condição essencial e dois ou mais dos critérios expostos (Tabela 1).

**Tabela 1 - Critérios definidores de Síndrome Metabólica**

<p><b>Critério Definição Obesidade abdominal</b></p> <p>Homens Branco de origem europeia e negros <math>\geq 94</math> cm Sul-asiáticos, ameríndios e chineses <math>\geq 90</math> cm Japoneses <math>\geq 85</math> cm</p> <p>Mulheres Branco de origem europeia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas <math>\geq 80</math> cm Japonesas <math>\geq 90</math> cm</p> <p><b>TGL <math>\geq 150</math> mg/dL</b> ou tratamento para hipertrigliceridemia</p> <p><b>HDL-colesterol</b></p> <p>Homens <math>&lt; 40</math> mg/dL Mulheres <math>&lt; 50</math> mg/dL</p> <p><b>Pressão arterial sistêmica</b></p> <p>Sistólica, ou <math>\geq 130</math> mm Hg ou tratamento para HAS Diastólica <math>\geq 85</math> mm Hg ou tratamento para HAS</p> <p><b>Glicemia de jejum <math>\geq 100</math> mg/dL</b> ou tratamento para DM</p> <p><i>O diagnóstico de síndrome metabólica inclui a presença de obesidade abdominal, como condição essencial, e dois ou mais dos critérios acima.</i></p>
--

#### 4.3.6 Análise Laboratorial

Todos os participantes do estudo foram submetidos inicialmente a exames laboratoriais com jejum de doze horas. A fração HDL-C e os TG foram determinados por método enzimático (*Roche, Manhein, Germany*). O LDL-C foi calculado utilizando-se a fórmula de Friedwald:  $LDL = CT - (HDL-C + TG/5)$  e o colesterol não-HDL foi calculado pela fórmula:  $CT - HDL-C$ . A glicemia foi determinada usando o método enzimático colorimétrico automatizado (*Roche, Manhein, Germany*). A proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) foi

determinada utilizando método de nefelometria (*Dade Behring, Newark, Delaware*).

#### **4.4 Estudo da Lipemia pós Prandial**

##### **Milk Shake**

A sobrecarga de gordura foi realizada com ingestão de “shake” na forma de creme (dieta-teste), constituída de 65% de calorias na forma de gordura, 20% como carboidrato e 15% como proteína. O creme contém 600 mg de colesterol /1000 mg de calorias e a razão ácidos graxos poli insaturados / saturados é de 0,3. Cada participante recebeu o volume correspondente a 50 g de gordura/m<sup>2</sup> de superfície corpórea (Maranhão RC et al. - 1996) em menos de 10 minutos.

##### **Estudo Cinético**

A concentração de TG foi determinada no jejum, definido como momento zero e 2h, 4h e 6h após a ingestão de sobrecarga lipídica na forma de Milk-shake. Foram coletados 2 ml de plasma e soro em cada um dos momentos (zero, 2h, 4h e 6h) e armazenados em 2 *ependorf* para cada coleta. Este material foi estocado em *freezer* a menos 80 graus Celsius. Todas as dosagens foram realizadas e armazenadas no Laboratório Central do HCFMUSP. A glicemia foi dosada no tempo 0h e a lipemia pós prandial foi estudada por dosagem de TG nos tempos 0h, 2h, 4h e 6h. Foi calculado área

sob a curva de TG (AUC-TG) utilizando o método matemático da regra trapezóide. Também calculamos a área decremental de TG (AUC decremental – TG) subtraindo-se a área do TG basal em relação ao tempo, utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{AUC decremental} = (\text{AUC-TG}) - \text{TG basal} \times 6$$

Também analisamos o log de AUC-TG e AUC-decremental TG, além de estudar o comportamento das curvas de TG dos 2 grupos analisando a mudança de TG em função do tempo, analisando a inclinação da curva de ascensão e do descenso do TG.

#### 4.5 Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (TCMD)

As TCMD foram realizadas conforme os protocolos de aquisição vigentes nas instituições na ocasião do estudo, não sendo modificados para a realização do presente estudo. Os exames tomográficos foram realizados no aparelho Toshiba Aquillion 64 no Instituto do Coração do HCFMUSP e Philips Brilliance 64 no Hospital Universitário da FMUSP.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos ao CAC e TC cor. O escore de cálcio coronariano (CAC) foi obtido com a utilização de “trigger” pelo ECG com pausa respiratória. O protocolo de aquisição das imagens utiliza 120 Kv fixo e mA ajustada pelo IMC do paciente, com cortes tomográficos de espessura de 2,5 – 3 mm. A interpretação dos dados foi de acordo com o protocolo de Agatston (Agatston AS – 1990).

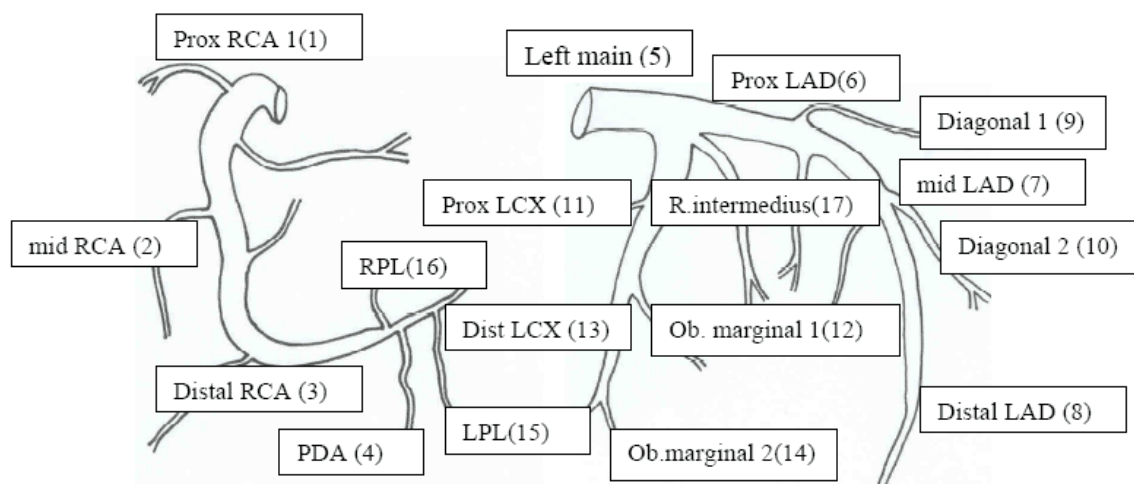
Na realização da TC cor, o paciente recebeu contraste iodado não iônico no volume de 80-100 ml injetados por via endovenosa em uma velocidade de

até 5,5 ml/s. A dose de radiação submetida foi de aproximadamente 5 mSV (máximo de 20mSV). Foi utilizado beta - bloqueador (atenolol) se frequência cardíaca > 65 bpm.

A dose de radiação encontra-se inteiramente dentro dos limites anuais de exposição ocupacional permitidos pela *U.S. nuclear regulatory comission (US\*RC)*, isto é, de até 50 mSv.

### Quantificação das placas

As artérias coronárias foram divididas totalizando dezessete segmentos conforme padronizado pela *Society of cardiovascular Computed Tomography* (Abbara S et al. – 2009) (Figura 6).



**Figura 6 - Segmentação da árvore coronária em 17 segmentos. Legenda: Prox RCA (1) - coronária direita proximal; mid RCA (2) - coronária direita média; Distal RCA (3) - coronária direita distal; PDA (4) - descendente posterior direita; RPL (16) - ventricular posterior direita; Left main (5) - tronco da coronária esquerda; Prox LAD (6) - descendente anterior proximal; mid LAD (7) - descendente anterior médio; Distal LAD (8) - descendente anterior distal; Diagonal 1 (9) - primeiro ramo diagonal; Diagonal 2 (10) - segundo ramo diagonal; Prox LCX (11) - circunflexa proximal; Ob. Marginal 1 (12) - primeira marginal; Dist LCX (13) - circunflexa distal; Ob. Marginal 2 (14) - segunda marginal; LPL (15) - ventricular posterior esquerda; R intermedius (17) - diagonalis.**



As placas foram classificadas segundo quatro aspectos:

1. Localização da placa: de acordo com a artéria coronária.
2. Estenose luminal gerada pela placa
3. Composição: placa não calcificada com densidade inferior a 130 HU; placa calcificada com densidade superior a 130 HU e placas mistas com componente calcificado e não calcificado.
4. Escores de gravidade: escore de Duke, escore de estenose de segmentos e escore de segmentos envolvidos.

Estudamos a distribuição das placas conforme a segmentação coronária descrita acima e quantificamos a gravidade da carga aterosclerótica coronariana por meio de três escores.

- a) Escore de Duke:** Analisa o número de artérias com pelo menos uma lesão obstrutiva (redução luminal maior ou igual a 25%) e a localização das placas em relação ao óstio da artéria coronária. Originalmente foi elaborado para quantificação prognóstica na cinecoronariografia invasiva, mas sua pontuação demonstrou boa correlação com a pontuação avaliada pela TC Cor. O paciente recebe pontuação a depender do grau de estenose e sua localização: estenose <50% = 0 pontos; estenose acima de 50% em 1 vaso = 23 pontos, em 2 vasos = 37 pontos, em 3 vasos = 56 pontos; estenose acima de 50% incluindo estenose de DA proximal acima de 50% se 1 vaso = 48 pontos, se 2

vasos = 56 pontos, se 3 vasos = 74 pontos; estenose em TCE acima de 50% = 80 pontos; estenose em TCE acima de 70% = 100 pontos.

- b) **Escore de estenose de segmentos:** Este escore é utilizado como medida da extensão das placas coronarianas. Cada segmento foi graduado como ausência de placa ou placa com obstrução < 25% (Escore = 0 pontos), placa com obstrução 25-50% (Escore = 1 ponto), obstrução 50-70% (Escore = 2 pontos) e obstrução > 70% (Escore = 3 pontos). Para o seu cálculo, dividimos a coronária em 17 segmentos baseados na classificação modificada da American Heart Association (Cho I et al - 2012) (tronco de coronária esquerda; descendente anterior proximal, médio e distal; primeira diagonal; segunda diagonal; circunflexa proximal e distal, primeiro e segundo ramo marginal da circunflexa; coronária direita proximal, médio e distal, descendente posterior; e ramo pósterolateral (direita ou esquerda). Desta forma, este escore varia de 0-48 pontos.
- c) **Escore de segmentos envolvidos:** Para este escore, também utilizamos a divisão da árvore coronariana em 17 segmentos. Neste escore, calculamos o número de segmentos com presença de placas ateroscleróticas, independente do grau de obstrução. Os segmentos sem placa tem escore de 0 e os segmentos com placa escore de 1. Desta forma, este escore varia de 0-17 pontos.

#### 4.6 Análise Estatística

As variáveis contínuas foram inspecionadas para avaliação de normalidade. Variáveis contínuas encontram-se descritas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, na dependência de normalidade da distribuição. Variáveis categóricas e binárias encontram-se descritas em números absolutos e porcentagens ou proporções.

A comparação dos resultados entre os grupos com e sem aterosclerose subclínica na TCMD foi realizada com teste t de Student de duas amostras com a mesma variância para variáveis contínuas. Para variáveis categóricas foi realizado teste exato de Fisher ou teste do chi quadrado quando apropriado.

Em relação à análise da lipemia pós prandial, foi utilizado um modelo de regressão linear misto para analisar a diferença da variação longitudinal do TG nos 2 grupos em relação ao tempo (T0, T2h, T4h e T6h) entre os grupos com e sem aterosclerose pela TCMD. Após a inspeção visual da distribuição das medidas no tempo, foi optado por ajustar o modelo incluindo parâmetros diferenciados para as medidas basais de TG de cada grupo. Um segundo parâmetro foi incluído para permitir a mudança da inclinação do TG com o tempo. Ainda para acomodar a queda nos valores de TG após 4h, um indicador destes valores foi incluído no modelo. Para uma melhor adequação do desfecho a uma distribuição normal, foi optada pela transformação logarítmica do TG ( $\ln TG$ ). Na presente análise foi realizada comparação entre os valores

de lnTG basal, da inclinação da subida do lnTG até 4h e da mudança de inclinação da curva do lnTG entre 4h e 6h.

Pela ausência de análises longitudinais com modelos lineares mistos na avaliação da resposta do TG para a sobrecarga de gordura, optamos por realizar o cálculo de tamanho amostral tendo como base a análise estatística realizada no estudo de Patsh JR et al (Patsh JR et al. - 1992). Neste estudo, a análise foi realizada com a comparação da diferença entre o triglicérides 6h após sobrecarga e o triglicérides basal em cada grupo. Utilizando-se os valores de triglicérides encontrados neste estudo, 163 mg/dL em um grupo e 74 mg/dL em outro, com o desvio padrão de 150 mg/dL, um poder de 80%, o tamanho amostral necessário seria de 105 indivíduos. Com isso, o presente estudo, com 130 indivíduos teria um poder de 88% para identificar tal diferença.

Os testes estatísticos foram considerados significativos quando  $p < 0.05$ . As análises estatísticas foram realizadas com SPSS versão 20.0 e Stata versão 12.0.

#### **4.7 Aspectos Éticos**

Todos os indivíduos foram informados de forma clara sobre os objetivos e a importância da pesquisa desenvolvida neste trabalho. Todos assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, conforme determina a resolução número 196, de 13 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

A Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração aprovou o protocolo de pesquisa sob o número 0591/08. Também foi aprovado pela

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da  
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

## **5. Resultados**

---

## 5.1 Características Clínicas

Foram analisados 130 indivíduos, divididos em: 45 no o grupo controle (34,6%) e 85 no o grupo aterosclerose (65,4%), sendo 55 (42,3%) mulheres e 75 homens (57,7%). As características clínicas dos dois grupos de pacientes encontram-se na tabela 2.

Comparando o grupo controle com o grupo de indivíduos com aterosclerose, houve diferença significativa em relação ao sexo, com maior prevalência de sexo masculino (37,8% vs. 68,2%,  $p < 0,001$ ), e idade ( $50,4 \pm 7,1$  vs.  $56,5 \pm 6,8$  anos,  $p < 0,001$ ), com indivíduos mais velhos no grupo aterosclerose. Em relação aos fatores de risco cardiovasculares como dislipidemia, síndrome metabólica, hipertensão arterial, tabagismo e DAC familiar precoce e medidas antropométricas como IMC e circunferência abdominal não houve diferença significativa entre os grupos. Sabe-se que a lipemia pós prandial é maior em pacientes com síndrome metabólica e em pacientes obesos. O fato de os grupos não apresentarem diferenças em relação à presença de síndrome metabólica, circunferência abdominal e IMC torna o estudo mais “puro”, afastando estes possíveis fatores de confusão em relação à lipemia pós prandial.

**Tabela 2 - Características Clínicas dos 2 grupos de pacientes**

	<b>Grupo Controle N = 45</b>	<b>Grupo Aterosclerose N = 85</b>	<b>Valor p</b>
<b>Idade (anos)</b>	50,4±7,1	56,5±6,8	<0,001
<b>Sexo Masculino (%)</b>	37,8%	68,2%	0,001
<b>Raça Branca (%)</b>	91,1%	89,4%	0,759
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,7±4,5	27,9±4,7	0,717
<b>Circunferência Abdominal (cm)</b>	93,4±12,6	94,4±12	0,272
<b>Tabagismo (%)</b>	11,1%	14,1%	0,629
<b>Dislipidemia (%)</b>	11,1%	20%	0,198
<b>Síndrome Metabólica (%)</b>	8,9%	17,6%	0,179
<b>DAC precoce familiar (%)</b>	17,8%	24,7%	0,367
<b>HAS (%)</b>	57,8%	48,2%	0,300

## 5.2 Características Laboratoriais de jejum

Comparando-se o grupo controle com o grupo aterosclerose, os pacientes com aterosclerose apresentaram níveis de HDL-C ( $54 \pm 12$  mg/dL vs.  $49 \pm 14$  mg/dL,  $p = 0,015$ ) e glicemia de jejum significativamente menores ( $84 \pm 12$  mg/dL vs.  $80 \pm 12$  mg/dL,  $p = 0,041$ ) conforme demonstrado na tabela 3.

Não houve diferença significativa entre os 2 grupos em relação as análise de jejum de colesterol total, LDL-C, colesterol não HDL e PCR-us.



Em relação ao TG basal, os pacientes com aterosclerose apresentaram TG de  $134 \pm 63$  vs.  $117 \pm 53$  mg/dL do grupo controle, com  $p = 0,06$ .

**Tabela 3** - Características laboratoriais em jejum dos 2 grupos de pacientes

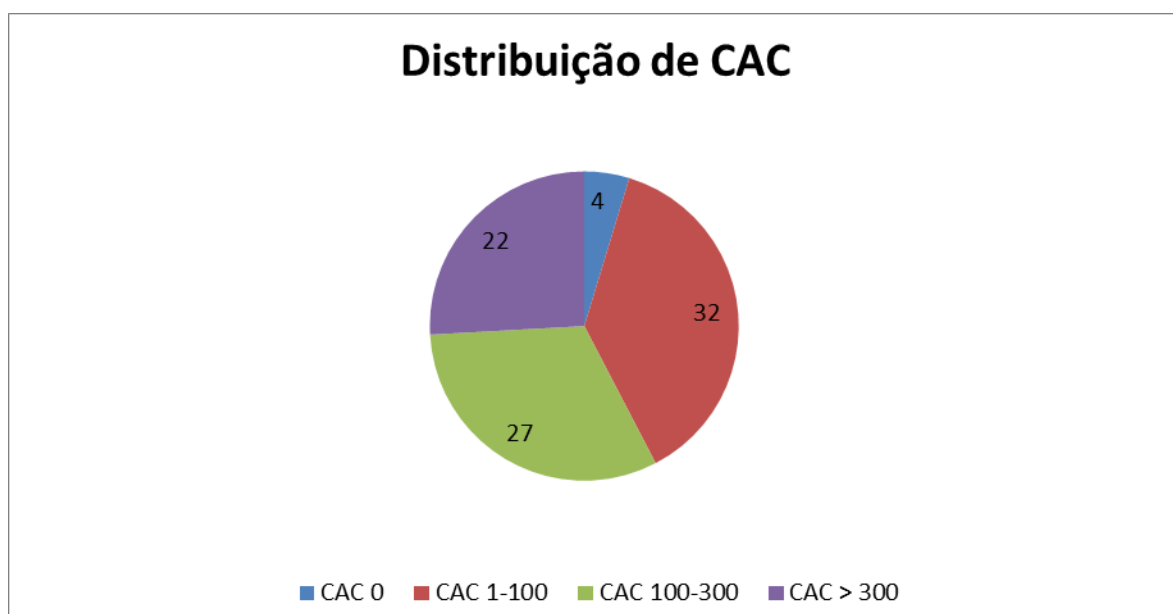
	<b>Grupo Controle N = 45</b>	<b>Grupo Aterosclerose N = 85</b>	<b>Valor p</b>
<b>CT (mg/dl)</b>	201±33	197±31	0,642
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	54±12	49±14	0,015
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	117±28	116±29	0,803
<b>Colesterol não-HDL</b>	148±33	148±31	0,660
<b>TG – 0h (mg/dl)</b>	117±53	134±63	0,060
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	84±12	80±12	0,041
<b>PCR – us (mg/L): mediana</b>	1,9	1,7	0,715

### 5.3 Características da tomografia computadorizada de múltiplos detectores

#### 5.3.1 Características da Tomografia cardíaca em relação ao Escore de Cálcio

A mediana do CAC nos 130 pacientes foi de 31,5 unidades de Agatston, variando de 0 - 5363 unidades de Agatston, com intervalo interquartil de 0 a

222. Quando analisamos apenas os 85 pacientes do grupo com aterosclerose, a mediana do CAC foi de 123,5 unidades de Agatston, variando de 1 – 5363 unidades de Agatston, com intervalo interquartil de 33 a 322. Apenas 4 (4,7%) pacientes com aterosclerose demonstrada pela TC Cor apresentaram CAC = 0. Estes dados reforçam a presença de aterosclerose em um estágio de aterosclerose inicial, subclínico na maioria da amostra. A distribuição do CAC no grupo com aterosclerose pode ser observada na figura 7.



**Figura 7** - Distribuição de CAC no grupo com aterosclerose

### **5.3.2 Características da Tomografia cardíaca em relação à TC Cor**

#### **a) Análise por paciente**

Analisamos o grau de obstrução luminal e a gravidade da obstrução calculada pelo escore de Duke, escore de segmentos envolvidos e escore de estenose de segmentos. Em relação ao grau de redução luminal, 54 (63,6%) pacientes do grupo aterosclerose apresentaram redução luminal de até 50% e 31 pacientes (36,4%) apresentaram redução luminal maior que 50% (Tabela 4).

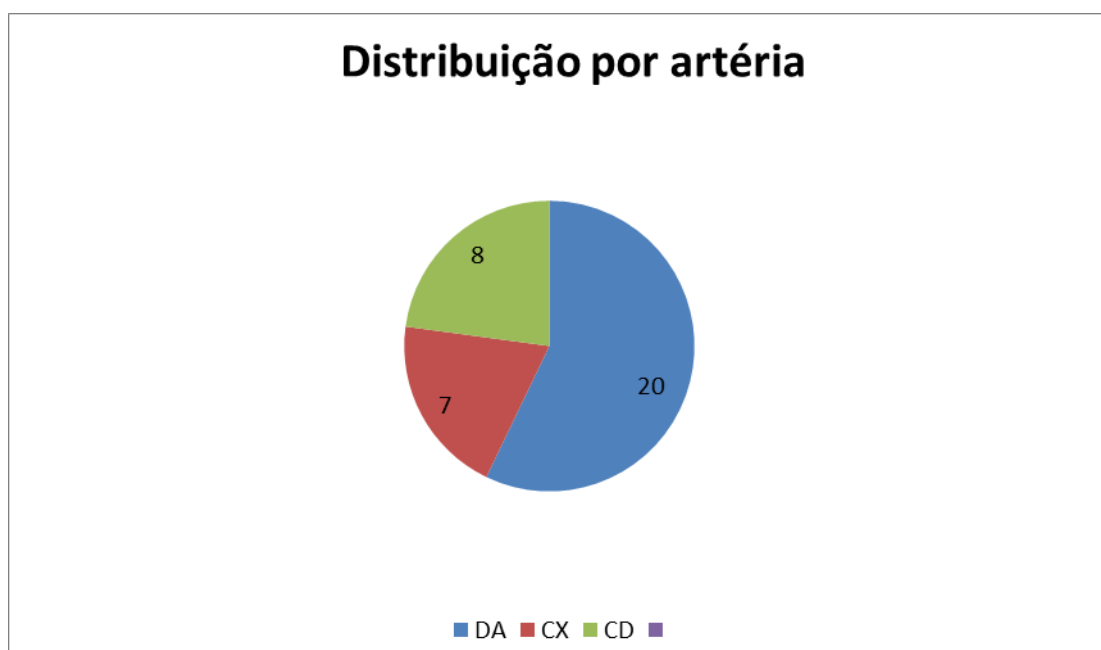
Para a análise da gravidade da obstrução luminal, analisamos 2 escores. O escore de Duke apresentou mediana de 0, variando de 0 a 80 pontos, com intervalo interquartil de 0 a 23, e o escore de estenose de segmentos que apresentou mediana de 2, variando de 0 a 19 pontos, com variação interquartil de 0 a 5.

**Tabela 4 - Características tomográficas do grupo de indivíduos com DAC pela TCMD**

<b>Características tomográficas</b>	<b>Total de casos de DAC (N = 85)</b>
<b>CAC 0</b>	4 (4,7%)
<b>CAC 1 - 100</b>	32 (37,6%)
<b>CAC entre 100-300</b>	27 (31,7%)
<b>CAC &gt; 300</b>	22 (25,8%)
<b>Placas Calcificadas (%)</b>	140 (60,8%)
<b>Placas Mistas (%)</b>	72 (31,3%)
<b>Placas Não calcificadas (%)</b>	18 (7,8%)
<b>Obstrução leve-moderada (&lt; 50%)</b>	54 (63,6%)
<b>Obstrução moderada a grave (&gt;50%)</b>	31 (36,4%)
<b>Escore de Duke mediana</b>	0 (0-80)
<b>Escore de estenose de segmentos (mediana)</b>	2 (0-19)
<b>Escore de segmentos envolvidos (mediana)</b>	2 (1-11)

**b) Análise por artéria**

Analisando apenas as placas ateroscleróticas com obstrução > 50% do lúmen, encontramos 33 placas. A distribuição preferencial destas placas foram no território da artéria descendente anterior (DA) (20 placas ou 60,6%), seguido por coronária direita (CD) (8 placas ou 24,2%) e artéria circunflexa (CX) (7 placas ou 21,2%) (Figura 8).



**Figura 8-** Distribuição das placas ateroscleróticas em relação a artéria acometida

### c) Análise por segmentos

Considerando que cada paciente apresenta 17 segmentos, analisamos os 85 pacientes com aterosclerose, totalizando 1445 segmentos analisados. Destes, 81 segmentos (5%) não foram analisados decorrentes da presença de artefatos que impossibilitaram análise, totalizando 1444 segmentos analisados. Em relação aos segmentos analisados, 230 segmentos apresentaram placas ateroscleróticas (15,9%), sendo 140 pacas calcificadas (60,8%), 72 placas mistas (31,3%) e 18 placas não calcificadas (7,8%).

Também analisamos como critérios de carga de placa aterosclerótica o escore de segmentos envolvidos, sendo a mediana de

2 variando de 1 a 11 segmentos envolvidos, com intervalo interquartil de 1 a 3.

#### **5.4 Características laboratoriais pós prandiais**

A tabela 5 mostra os parâmetros da lipemia pós prandial dos pacientes estudados. Analisando as características laboratoriais após sobrecarga lipídica, podemos observar que as variáveis de AUC-TG, AUC-decremental TG, log AUC-TG e Log AUC decremental não diferiram entre os grupos. Comparando-se o grupo controle com o grupo com aterosclerose, o pico dos TG no ponto de 6h ocorreu com maior frequência no grupo com aterosclerose (37,8% vs. 55,3%,  $p = 0,057$ ), sugerindo na maior parte das vezes um pico tardio de TG em relação ao grupo controle.

Em relação ao comportamento das curvas de lipemia pós prandial, podemos observar que o TG basal é ligeiramente superior no grupo com aterosclerose em relação ao grupo controle ( $134 \pm 63$  vs.  $117 \pm 53$  mg/dL do grupo controle,  $p = 0,06$ ). A mudança do TG em função do tempo apresenta curva ascendente de 0-2h e de 2-4h, não sendo diferente entre os grupos a inclinação da curva de ascensão. No entanto, ao se analisar a mudança do TG de 4-6h, as curvas apresentam diferença estatística ( $p=0,041$ ) entre os grupos, com inclinação da curva de decaimento diferente entre as 2 curvas dos 2 grupos, com uma mudança de TG em relação ao tempo maior no grupo controle em relação ao grupo aterosclerose, conforme exemplificado na figura 9. Este comportamento reflete menor velocidade de clareamento de TRLs no

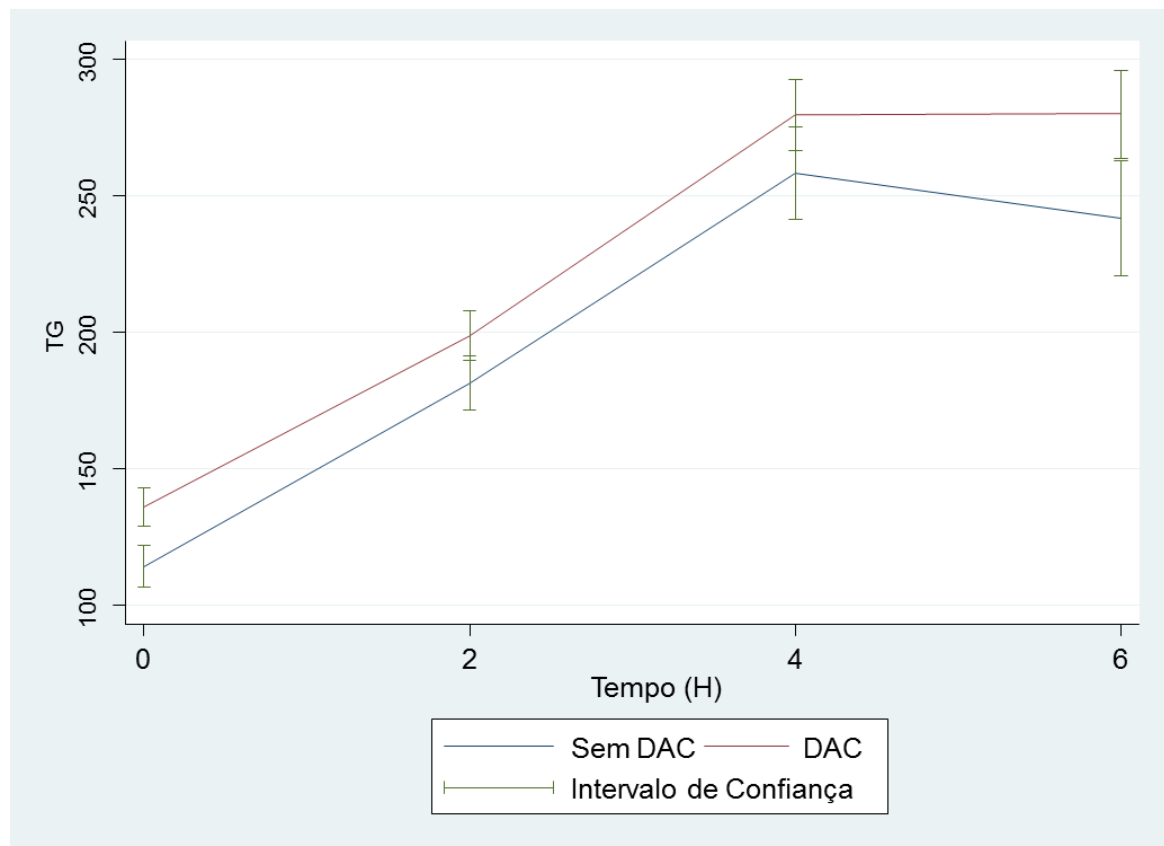
grupo com aterosclerose em relação ao grupo controle. Devido a distribuição assimétrica do TG, a análise multivariada foi realizada analisando-se o log-normal de TG (lnTG), conforme representado na figura 10.

Realizamos também sub análise estratificando os pacientes em 2 grupos em relação aos escores de gravidade: Duke, estenose de segmentos e escore de segmentos envolvidos, utilizando como corte a mediana de cada escore. Na análise do escore de Duke, a diferença na variação do TG de 4-6h não foi diferente entre os grupos com escore de Duke > 0 vs. Duke = 0 (28,7% vs. 37,1%,  $p=0,550$ ). Na análise do escore de estenose de segmentos, a diferença na variação do TG de 4-6h não foi diferente entre os grupos com escore  $\leq 2$  vs. >2 (35,8% vs. 32,3%,  $p=0,550$ ). Na análise do escore de segmentos envolvidos, a diferença na variação do TG de 4-6h não foi diferente entre os grupos com escore  $\leq 2$  vs. >2 (32,7% vs. 37,8%,  $p=0,410$ ).

**Tabela 5** - Características laboratoriais pós prandiais dos grupos com e sem DAC pela TCMD

	<b>Grupo Controle</b> <b>N = 45</b>	<b>Grupo Aterosclerose</b> <b>N= 85</b>	<b>Valor p</b>
<b>TG – 0h (mg/dl)</b>	117 ± 53	134 ± 63	0,060
<b>TG – 2h (mg/dl)</b>	184 ± 69	197 ± 84	0,582
<b>TG – 4h (mg/dl)</b>	264 ± 118	276 ± 119	0,544
<b>TG – 6h (mg/dl)</b>	250 ± 148	276 ± 144	0,271
<b>AUC - TG</b>	1265 ± 546	1358 ± 582	0,359
<b>Log AUC - TG</b>	3,06 ± 0,18	3,09 ± 0,18	0,352
<b>Log AUC decremental</b>	2,67 ± 0,27	2,68 ± 0,23	0,889
<b>AUC decremental -TG</b>	560 ± 323	549 ± 274	0,893
<b>Tempo de pico de TG 6H</b>	37,8%	55,3%	0,057



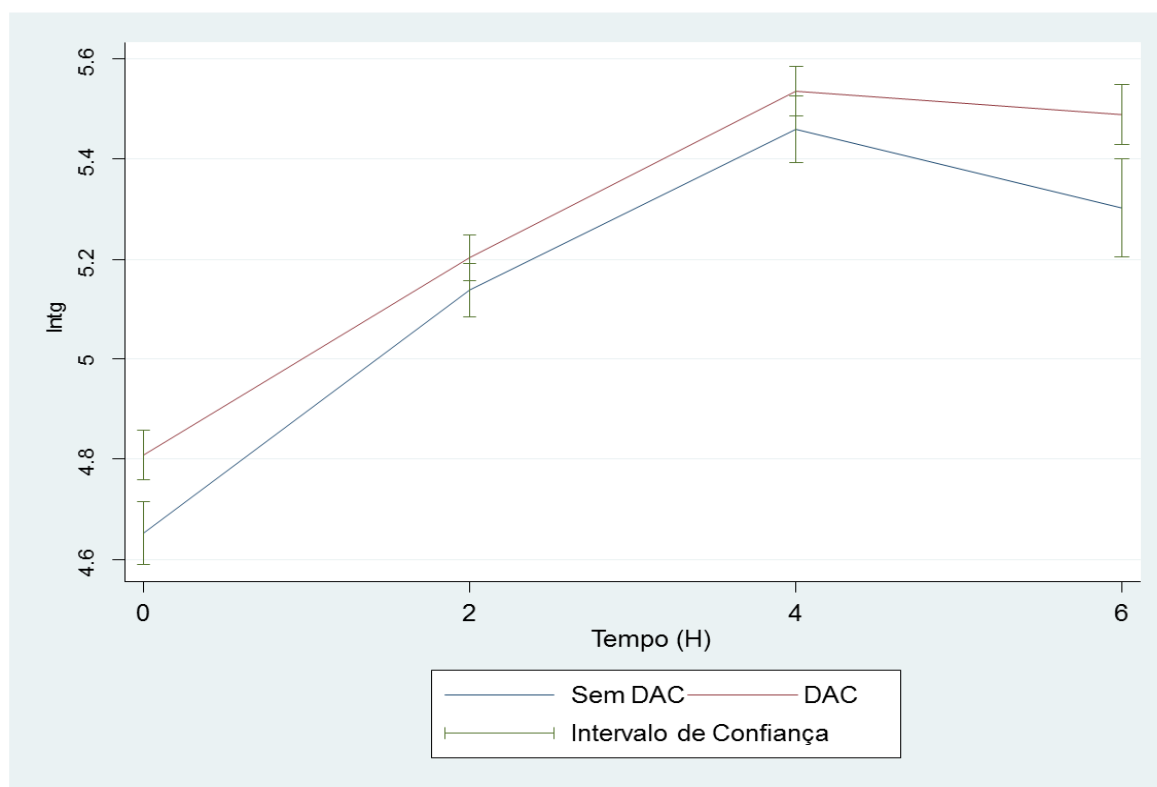


**Figura 9** - Comparação das curvas de TG pós prandiais nos 2 grupos em função do tempo.

\*Grupo 1 = pacientes controle

\*\*Grupo 2 = pacientes com aterosclerose

Legenda: Não houve diferença significativa na inclinação da curva entre os grupos com e sem DAC.



**Figura 10** - Comparação do log das curvas de TG (Intg) pós prandiais nos 2 grupos em função do tempo

\*Grupo 1 = pacientes controle

\*\*Grupo 2 = pacientes com aterosclerose

Legenda: Houve diferença significativa na inclinação da curva entre os grupos com e sem DAC de 4h para 6 horas ( $p=0,041$ ).

#### 5.4.1 Análises multivariadas

Considerando que o comportamento das curvas de TG pós prandial pode ser afetado por fatores como: glicemia de jejum, nível de TG basal, HDL-C basal e parâmetros antropométricos como circunferência abdominal e IMC,

realizamos as análises multivariadas ajustadas para cada um destes fatores individualmente.

Considerando que nosso grupo com aterosclerose foi mais velho e com predomínio de sexo masculino na análise univariada em relação ao grupo controle, realizamos análises multivariadas ajustadas por idade e sexo. Na análise ajustada por idade, podemos observar que a variação de TG por hora manteve-se diferente no grupo aterosclerose vs. controle (19,7% vs. 23,3%,  $p=0,04$ ) assim como a variação da inclinação da curva do TG entre 4 e 6 horas (34,5% vs. 44,2%,  $p=0,04$ ) conforme demonstrado na tabela 6.

Em relação a análise ajustada por sexo, comparando-se o grupo aterosclerose vs. o grupo controle, não encontramos diferença na variação de TG por hora (20,1% vs. 22,6%,  $p=0,127$ ). Já na análise da variação de TG entre 4 e 6 horas o decaimento do TG foi mais lento no grupo aterosclerose (33,75 vs. 44,2%,  $p=0,02$ ) conforme demonstrado na tabela 7.

**Tabela 6** - Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores dos TG basais e idade.

Parâmetro	Mudança TG %	IC 95%	P intragrupo	Valor de p entre grupos
Diferença de TG basal: grupo DAC vs. grupo sem DAC	14.4%	-3.7% a +36%	-	0.126
Variação de TG no grupo sem DAC (por hora)	23.2%	20.4% a 25.9%	<0.0001	0.04
Variação TG no grupo DAC (por hora)	19.6%	17.7% a 21.4%	<0.0001	
Variação no decaimento da curva do TG no grupo sem DAC (entre 4 e 6 horas)	-44.2%	-50.7% a -36.8%	<0.0001	0.04
Variação no decaimento da curva do TG no grupo DAC (entre 4 e 6 horas)	-34.5%	-40.0 a -28.6%	<0.0001	

**Tabela 7** - Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores de TG basais e sexo

Parâmetro	Mudança TG %	IC 95%	P intragrupo	Valor de p entre grupos
Diferença de TG basal: grupo DAC vs. grupo sem DAC	12.4%	-4.6% a +32.4%	-	0.161
Variação TG no grupo sem DAC (por hora)	22.6%	19.5% a 26.0%	<0.0001	0.127
Variação TG no grupo DAC (por hora)	20.1%	18.0% a 22.2%	<0.0001	
Variação no decaimento da curva do TG no grupo sem DAC (entre 4 e 6 horas)	-44.2%	-51.0% a -36.5%	<0.0001	0.024
Variação no decaimento da curva do TG no grupo DAC (entre 4 e 6 horas)	-33.7%	-41.7 a -24.7%	<0.0001	

Considerando que a lipemia pós prandial pode ser afetada por dados antropométricos como obesidade, IMC e circunferência abdominal, realizamos também análise ajustada por circunferência abdominal que é um dos principais parâmetros que definem a presença de adiposidade visceral. Nesta análise observamos que a variação de TG por hora não foi diferente entre os grupos (20% vs. 22,4%,  $p=0,14$ ). No entanto, a variação de TG entre 4 e 6h foi diferente entre os grupos com decaimento de TG menor no grupo aterosclerose (34,4% vs. 44,6%,  $p=0,02$ ) conforme demonstrado na tabela 8.

**Tabela 8** - Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores de TG basais e circunferência abdominal

Parâmetro	Mudança TG %	IC 95%	P intragrupo	Valor de p entre grupos
Diferença de TG basal: grupo DAC vs. grupo sem DAC	11.8%	-3.5% a +29.6%	-	0.138
Varição TG no grupo sem DAC (por hora)	22.4%	19.8% a 25.5%	<0.0001	0.142
Varição TG no grupo DAC (por hora)	20.0%	18.2% a 21.8%	<0.0001	
Varição no decaimento da curva do TG no grupo sem DAC (entre 4 e 6 horas)	-44.6%	-50.8% a -37.6%	<0.0001	0.023
Varição no decaimento da curva do TG no grupo DAC (entre 4 e 6 horas)	-34.4%	-39.7% a -28.7%	<0.0001	

Finalmente realizamos análises multivariadas ajustadas para parâmetros laboratoriais de jejum que diferiram na análise univariada dos grupos como glicemia de jejum e HDL-C. Em relação a análise ajustada para glicemia de jejum, comparando-se o grupo aterosclerose vs. grupo controle, não encontramos diferença da variação de TG por hora (20% vs. 22,2%,  $p=0,17$ ). No entanto encontramos diferença na variação de TG por hora entre 4 e 6h, com decaimento de TG menor no grupo com aterosclerose (34,3% vs. 44,4%,  $p=0,02$ ), conforme representado na tabela 9.

**Tabela 9** - Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores de TG basais e glicemia de jejum

Parâmetro	Mudança TG %	IC 95%	P intragrupo	Valor de p entre grupos
Diferença de TG basal: grupo DAC vs. grupo sem DAC	20.2%	3.0% a +40.3%	-	0.02
Varição TG no grupo sem DAC (por hora)	22.2%	19.6% a 24.8%	<0.0001	0.179
Varição TG no grupo DAC (por hora)	20.0%	18.2% a 21.9%	<0.0001	
Varição no decaimento da curva do TG no grupo sem DAC (entre 4 e 6 horas)	-44.4%	-50.6% a -37.4%	<0.0001	0.025
Varição no decaimento da curva do TG no grupo DAC (entre 4 e 6 horas)	-34.3%	-39.7% a -28.6%	<0.0001	

Em relação ao HDL-C basal, também fizemos análise multivariada ajustada. Nesta análise não encontramos diferença na variação de TG por hora entre os grupos (20% vs. 22,2%,  $p=0,16$ ). Contudo, diferentemente das anteriores, não encontramos diferença na inclinação da curva de decaimento de TG entre 4 e 6 horas (35,2% vs. 42,9%,  $p=0,08$ ) conforme representado na tabela 10. Este resultado explica que parte das diferenças encontradas ao se analisar as curvas de TG, principalmente entre 4 e 6 horas, são explicadas pelo HDL-C menor no grupo com aterosclerose.

**Tabela 10** - Análise multivariada da curva de lipemia pós prandial ajustada por valores TG basais e HDL-C

<b>Parâmetro</b>	<b>Mudança TG %</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P intragrupo</b>	<b>Valor de p entre grupos</b>
Diferença de TG basal: grupo DAC vs. grupo sem DAC	6.2%	-8.1% a +22.8%	-	0.41
Varição TG no grupo sem DAC (por hora)	22.2%	19.7% a 25.0%	<0.0001	0.162
Varição TG no grupo DAC (por hora)	20.0%	18.1% a 21.8%	<0.0001	
Varição no decaimento da curva do TG no grupo sem DAC (entre 4 e 6 horas)	-42.9%	-49.0% a -35.9%	<0.0001	0.082
Varição no decaimento da curva do TG no grupo DAC (entre 4 e 6 horas)	-35.2%	-40.3% a -29.8%	<0.0001	

## **6. Discussão**

---



No presente estudo, foi demonstrado que existe uma variação significativa na resposta dos níveis de triglicérides após um teste de tolerância oral de gordura entre indivíduos com e sem DAC diagnosticada pela TCMD. Embora estudo anterior tenha mostrado resultados semelhantes para pacientes com DAC avançada referidos para a angiografia invasiva (Patsch JR et al, 1992), nossos dados são únicos em demonstrar que esses achados são válidos até mesmo para pacientes com forma leve de DAC. Este fato é confirmado pelos baixos escores de Duke e de Estenose de Segmentos na nossa população e pela ausência de eventos coronarianos prévios. Além disso, nosso estudo foi capaz de avaliar o potencial de confusão causado por outras características clínicas e laboratoriais dos pacientes que potencialmente influenciariam a lipemia pós prandial.

### **6.1 Descrição da população e características clínicas**

De forma similar a estudo anterior (Patsch JR et al. - 1992) os portadores de DAC eram mais velhos e com uma maior prevalência do sexo masculino. Contudo, nosso estudo apresenta como ponto forte a homogeneidade em relação aos fatores de risco cardiovasculares entre os 2 grupos. Esta foi uma população de baixo a médio risco cardiovascular na sua imensa maioria, composta por indivíduos de prevenção primária tendo sido excluídos indivíduos com eventos cardiovasculares prévios, como IAM e revascularização. Também foram excluídos pacientes diabéticos, pacientes com LDL > 160 mg/dl e indivíduos com hipertrigliceridemia de jejum moderada a grave. Finalmente, os

grupos foram homogêneos em relação a prevalência de tabagismo, hipertensão arterial, antecedente familiar de coronariopatia, obesidade e presença de síndrome metabólica .

## **6.2 Características laboratoriais de jejum**

Estudos prévios mostram que grande parte do comportamento pós prandial dos TG é explicado pela concentração de TG no jejum (Alipour A et al. - 2008), sendo que pacientes com maior TG basal, geralmente apresentam maior aumento de TG no período pós prandial. No nosso estudo a média do TG de jejum foi inferior ao valor que define a hipertrigliceridemia (TG < 150 mg/dL) e o grupo de pacientes com aterosclerose apresentou TG de jejum ligeiramente superior em relação ao grupo controle sem contudo haver diferença significativa. Na análise univariada, foi observado valores de HDL-C significativamente menores na população com aterosclerose. Este fato é condizente com a literatura médica e coerente com os valores de TG em jejum ligeiramente superiores na população com aterosclerose, explicado em parte pelas trocas lipídicas decorrentes da ação da CETP que em situações de aumento TG levam ao enriquecimento de colesterol das TRLs e queda de HDL-C (Grooth GJ et al - 2004). Nesta análise também observamos que a glicemia de jejum no grupo controle foi maior do que no grupo com aterosclerose, no entanto a média da glicose nos 2 grupos não configura a existência de glicemia de jejum alterada ou diabetes nesta população. As outras medidas laboratoriais de jejum como: LDL-C, colesterol não HDL e PCR-us não diferiram entre os

grupos, afastando fatores que classicamente estão relacionados com aterosclerose.

### **6.3 Características tomográficas**

Segundo nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a associar a lipemia pós prandial com aterosclerose avaliada por meio da tomografia cardíaca, realizando CAC e ATC. Em nosso estudo 34,5 % dos pacientes apresentaram TCMD normal definida por  $CAC = 0$  e ausência de placa aterosclerótica enquanto que cerca de 65% apresentaram aterosclerose, definida por  $CAC > 0$  ou presença de placa aterosclerótica na TCMD. Analisando-se nossa população portadora de aterosclerose, evidenciamos que 75% da população apresenta  $CAC < 300$  unidades de Agatston. Em relação ao grau de obstrução, a imensa maioria não apresenta obstrução ou apresenta obstrução  $< 50\%$  (65,6%). Analisando-se os escore de gravidade da TC cor observamos que as medianas dos escores utilizados foram muito baixos. Estes resultados tornam este trabalho único, sendo o primeiro a associar a lipemia pós prandial com aterosclerose avaliada por TCMD. Diferente de estudos prévios da literatura que demonstraram aumento de lipemia pós prandial em doentes com coronariopatia grave, muitos elegíveis para procedimentos de revascularização (Patsh JR et al. - 1992, Ntyintyane LM et al. - 2008), ressaltamos que neste estudo, nossa população de pacientes com aterosclerose apresenta aterosclerose em um estágio inicial na imensa maioria dos casos, como demonstrado pelos resultados acima.

#### 6.4 Características laboratoriais no pós prandial

Neste estudo, após sobrecarga lipídica padronizada de cada paciente (50g de lípidos/m<sup>2</sup> de superfície corpórea), foi dosado TG nos tempos 0, 2h, 4h e 6h. Realizamos análise da AUC-TG, AUC-decremental TG e seus respectivos logaritmos. Nestes clássicos métodos de análise da lipemia pós prandial não encontramos diferença entre os grupos. As possíveis explicações para estes achados recaem no fato de nossa população ser muito homogênea, de baixo risco cardiovascular e com doença aterosclerótica incipiente em sua maioria. Por outro lado, por meio do modelo regressão linear misto utilizado em nosso estudo pudemos detectar diferenças significativas no decaimento das curvas de TG entre 4 e 6 horas após a ingesta do “milk shake” padronizado.

Diferentemente de estudos prévios semelhantes (Ntyintyane LM et al - 2008), realizamos coletas até 6h da ingesta, não tendo incluído o ponto de 8h. Não podemos excluir que a possibilidade de coleta de um ponto adicional mais tardio pudesse influenciar nos resultados das clássicas avaliações das AUC das curvas de TG.

Por outro lado, o uso do modelo linear nos permitiu estudar o comportamento da ascensão e decremento medidas pela inclinação das curvas de TG no tempo. Nesta análise minuciosa, observamos que a inclinação de ascensão da curva de TG não diferiu entre os grupos. Este fato sugere que a entrada dos quilomícrons e ou produção das VLDL no período pós prandial não diferiu entre os grupos. No entanto, a inclinação de descenso da curva de TG foi significativamente menor no grupo aterosclerose. Este é um fator que retrata

uma dificuldade do grupo com aterosclerose em clarear as TRLs quando comparado com o grupo controle. Isto pode levar a uma maior exposição do endotélio às TRLs, sendo um potencial fator contribuinte do processo de aterosclerose.

Considerando que a resposta do TG pós prandial é influenciada pelo TG no jejum, obesidade e distúrbios da homeostase da glicose entre outros fatores, realizamos análises multivariadas ajustadas para estes fatores e para fatores que diferiram entre os grupos na análise univariada. Em todas as análises, o comportamento da curva de TG foi semelhante entre 4 e 6h, com menor velocidade de clareamento do TG no grupo com aterosclerose. No entanto, na análise multivariada ajustada por HDL-C não encontramos mais diferenças significativas no comportamento das curvas de TG. Estes resultados apontam para a diferença de comportamento das curvas de TG entre 4 e 6h nos 2 grupos ser em parte causada por uma diferença significativa no HDL-C basal entre os grupos, sendo menor no grupo com aterosclerose.

Embora não se discuta o papel pró-aterogênico das TRLs, muito do seu potencial deletério pode ser explicado pela diminuição das concentrações de HDL-C. Dados da meta-análise do *Emerging Risk Factor Collaboration* (Di Angelantonio E et al - 2009) com mais de 300.000 indivíduos, mostram que os TG de jejum perdem seu papel preditivo independente para o risco de doença cardiovascular quando estes valores são ajustados pelos do HDL-C. Nossos dados sugerem que o mesmo mecanismo que limita a remoção das TRLs no período pós prandial modifique as concentrações de HDL-C no jejum e que em conjunto colaborem para o processo aterogênico. Se essa associação é

mediada pela ação aumentada da CETP (Julia Z et al. - 2010) e se a intervenção sobre essa proteína poderia prevenir o desenvolvimento da aterosclerose ainda é fato de discussão na literatura (Bochem AE et al. - 2013).

### **6.5 Associação entre lipemia pós prandial e aterosclerose**

O período pós prandial é marcado pelo aumento de TRLs, sendo que as principais lipoproteínas deste período são QM, VLDL e seus remanescentes. Estas lipoproteínas exercem papel fisiopatológico na formação de placa aterosclerótica carregando colesterol livre e esterificado para o espaço sub intimal do endotélio, resultando em células espumosas, células necróticas e progressão da aterosclerose (Nordestgaard BG et al. – 1992). O aumento de TRL também contribui para a progressão da aterosclerose por induzir modificação no perfil de lipoproteínas, resultando em queda de HDL-C e aumento da concentração de LDL pequena e densa, tornando o endotélio mais susceptível a aterosclerose.

A relação entre TG pós prandial aumentado e risco cardiovascular foi demonstrada em estudos epidemiológicos como *Women's Health Study* e o *Copenhagen Heart Study* (Kolovou GD et al. – 2011). No entanto, poucos estudos na literatura realizaram estudo experimental com teste de sobrecarga lipídica e dosagem seriada de TG. Até o presente momento não existe na literatura médica trabalho experimental que tenha analisado o metabolismo pós prandial nos estágios precoces da aterosclerose coronariana avaliados por TCMD. A principal vantagem no uso de TCMD para o estudo de aterosclerose

recai no fato de ser método não invasivo que permite estudar a parede do vaso além da luz, identificando aterosclerose coronariana mais precoce do que o cateterismo cardíaco. Patsh JR et al (Patsh JR et al. – 1992) analisaram o metabolismo de TG pós prandial em pacientes com aterosclerose definida por obstrução luminal maior que 75% em pelo menos 2 segmentos e IAM prévio em cerca de metade dos pacientes alocados para o grupo aterosclerose. Já em nosso estudo incluímos pacientes que foram submetidos a CAC e TC cor com o objetivo de se estratificar o risco cardiovascular, elucidar resultados de exames não invasivos como teste ergométrico duvidoso ou definir a etiologia de dor torácica, excluindo todos pacientes com IAM e revascularização miocárdica prévia. Na nossa população, apenas 36,4% dos pacientes apresentaram obstrução luminal maior que 50% em um segmento coronariano. Outra diferença em relação a este estudo foi o fato de termos incluído homens e mulheres enquanto o primeiro só analisou homens. Diversos estudos epidemiológicos ressaltam que o TG pós prandial tem um valor prognóstico melhor nas mulheres em relação aos homens (Langsted A et al. - 2011).

Estudo semelhante foi realizado por Ntyintyane LM (Ntyintyane LM et al. – 2008) comparando o TG pós prandial em população negra com DAC grave ao cateterismo em relação aos controles em população negra da África do Sul. Neste estudo foi demonstrado que as maiores respostas do TG pós prandial estão relacionadas ao TG basal e a AUC de TG foi maior no grupo com aterosclerose em relação aos controles, sendo mais pronunciado após 4h da sobrecarga lipídica.

Em estudo de Groot PHE et al. (Groot PHE et al. – 1991) foi realizado análise de TG e remanescentes de QM após sobrecarga lipídica em homens com aterosclerose grave com indicação de revascularização miocárdica, comparando com grupo controle com aterosclerose leve (obstrução luminal < 20%). No jejum o grupo com aterosclerose grave apresentou TG ligeiramente superior, porém sem alteração estatística, e HDL-C estatisticamente menor. Na análise pós prandial, a curva de TG diferiu de forma significativa após 4h, sendo maior a AUC-TG do grupo com aterosclerose grave em relação ao grupo com aterosclerose leve. Nosso estudo apresentou resultados semelhantes, demonstrando retardo no clareamento de TG após a sobrecarga lipídica e HDL-C basal menor no grupo doente. Diferente deste estudo, estudamos homens e mulheres com aterosclerose leve comprando-os com grupo sem aterosclerose, utilizando a TC coronariana que permite detectar aterosclerose subclínica.

Nossos resultados demonstram que mesmo os pacientes com aterosclerose em estágio inicial, detectada por CAC e ATC já apresentam alteração do metabolismo lipídico no estado pós prandial comparado aos pacientes sem aterosclerose, especialmente após 4h da sobrecarga lipídica.



## **7. Limitações**

---

No presente estudo, dosamos os níveis de TG pós sobrecarga lipídica padronizada e atribuímos esta medida em relação ao tempo como método para o estudo do período pós prandial. Sabemos que o TG é uma forma indireta de dosar TRLs, sendo não discriminatória em relação a qual lipoproteína predomina em paciente com aumento de TG. Desta forma, uma limitação recai no fato de não ter sido dosado apoB-48, apoB-100 e remanescentes de lipoproteínas.

Observando nossos resultados, identificamos que o tempo em que o TG mais se diferenciou entre os grupos foi entre 4h e 6h após a sobrecarga lipídica, alterando a forma das curvas entre os 2 grupos, principalmente nas coletas mais tardias. Acreditamos que se fosse coletado amostra sanguínea em um ponto mais tardio como 8h após a sobrecarga lipídica, ou mais pontos entre 0 e 6 horas, conseguiríamos demonstrar maior diferença entre as curvas de TG e provavelmente teríamos encontrado diferença também na AUC-TG entre os 2 grupos.

Outra limitação do nosso estudo foi não ter avaliado fatores que interferem com a lipemia pós prandial como inquérito alimentar e questionário relacionado ao nível de atividade física dos pacientes. O presente estudo foi desenhado para estudar a relação entre o período pós prandial e aterosclerose e não é possível concluir uma relação de causa e efeito.

Embora existam limitações, devemos ressaltar o que este trabalho acrescentou ao conhecimento atual referente a lipemia pós prandial. Este foi o primeiro estudo a correlacionar lipemia pós prandial com aterosclerose coronariana detectada por tomografia cardíaca, sendo que nossa população,

diferente de estudos prévios foi composta por indivíduos de prevenção primária com baixo a médio risco cardiovascular e aterosclerose leve na sua imensa maioria. No nosso estudo, demonstramos que a análise da inclinação da curva de TG foi mais sensível do que o cálculo da AUC, especialmente em pacientes com aterosclerose leve. Também demonstramos que as alterações só foram observadas após 4h do teste, mostrando que nesta população, não devemos utilizar testes abreviados de lipemia pós prandial, como utilizados em estudos prévios (Maraki M et al. - 2011) que utilizou teste de 4h.

## **8. Conclusão**

---

Os resultados do presente estudo mostram que os pacientes com aterosclerose, mesmo aqueles em estágios iniciais identificados através de TCMD, apresentam alteração do metabolismo pós prandial das lipoproteínas ricas em TG. Podemos observar menor velocidade de descenso na curva de TG em relação ao tempo quando comparado aos controles, tornando o endotélio exposto a maior tempo as TRLs. Este efeito em parte é explicado pelo HDL-C menor no grupo com aterosclerose. Sendo assim, no presente estudo, observamos que os pacientes com aterosclerose apresentam lipemia pós prandial alterada em relação aos controles no que diz respeito a curva de descenso de TG entre 4 e 6h.

## **9. Referências**

---

- 1) Abbara S, Zadeh A, Callister T, Desai M, Mamuya W, Thomson L, Weigold G. SCCT Guideline for performance of coronary computed tomographic angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *Journal of cardiovascular Computed Tomography* 2009 (3), 190-204
  
- 2) Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nössen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the non-invasive detection of high-grade coronary artery stenosis and occlusions. *N Engl J Med* 1998; 339:1964-1971.
  
- 3) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832.
  
- 4) Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Castro Cabezas M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl.* 2008 Sep; 9 (2):39-44
  
- 5) Anagnostopoulou KK, Kolovou GD, Kostakou PM, Mihas C, Hatzigeorgiou G, Marvaki C, Degiannis D, Mikhailidis DP, Cokkinos DV. Sex associated effect of CETP and LPL polymorphisms on postprandial lipids in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 2009; 8:24
  
- 6) Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 925-32

- 7) Bae JH, Schwemmer M, Lee IK, Lee HJ, Park KR, Kim KY, Bassenge E. Postprandial hypertriglyceridemia – induced endothelial dysfunction in healthy subjects is independent of lipid oxidation - *International Journal of Cardiology* 2003; 83: 259–267
- 8) Bawman A, Kantor B, Gerber T. Coronary computed tomographic angiography: current role in the diagnosis and management of coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 June; 119(6): 381–390.
- 9) Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, Hundley WG, Manning WJ, Printz BF, Stuber M, Woodard PK. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2008; 118: 586–606.
- 10) Bochem AE, Kuivenhoven JA, Stroes ES. The promise of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19 (17):3143-9.
- 11) Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Björkegren J, Bond MG, de Faire U, Karpe F, Hamsten A. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation.* 1999 Aug 17; 100 (7):723-8.
- 12) Bravo E, Napolitano M. Mechanisms involved in chylomicron remnant lipide uptake by macrophages. *Biochem Soc Trans* 2007;35:459-63



- 13) Cademartiri F, Maffei E, Palumbo A, Martini C, Seitun S, Tedeschi C, De Rosa R, Arcadi T, Salamone I, Blandino A, Weustink AC, Mollet NR, De Feyter PJ, Krestin GP. Diagnostic accuracy of computed tomography coronaryangiography in patients with a zero calcium score. *Eur Radiol.* 2010; 20: 81–7.
- 14) Campos H, Khoo C, Sacks FM. Diurnal and acute patterns of postprandial apolipoproteinB-48 in VLDL, IDL and LDL for normolipidemic humans. *Atherosclerosis* 2005; 181: 345-51
- 15) Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Martins IJ, James AP, Mamo JC, Mori TA, Redgrave TG. Effect of atorvastatin on chylomicron remnant metabolism in visceral obesity: a study employing a new stable isotope breath test. *J Lipid Res.* 2002 May; 43(5):706-12
- 16) Cho I, Chang H, Sung JM, Pencina M, Lin FY, Dunning AM, Achenbach S, Mallah A, Berman D, Budoff M, Callister T, Chow B, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Maffei E, Cademartiri F, Kaufmann P, Shaw L, Min JK. Coronary Computed Tomographic Angiography and Risk of All-Cause Mortality and Nonfatal Myocardial Infarction in Subjects Without Chest pain Syndrome From the CONFIRM Registry ( Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). *Circulation* 2012; 126:304-313
- 17) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program

Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560-2572.

- 18) Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med 2008; 358: 1336 – 1345.
  
- 19) Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009 Nov 11; 302(18):1993-2000.
  
- 20) I Diretriz Brasileira de Ressonância e Tomografia Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 87, Nº 3, Setembro 2006
  
- 21) IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose
  
- 22) Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 88, Suplemento I, Abril 2007
  
- 23) Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, Yasue H. Remnant Lipoproteins Induce Proatherothrombogenic

- Molecules in Endothelial Cells Through a Redox – Sensitive Mechanism  
- Circulation 2000; 102:670-676
- 24) Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Relation of triglycerides levels, fasting and non fasting, to fatal and non fatal coronary heart disease. Arch Intern Med 2003; 163; 1077-83
- 25) Eriksson JW, Burén J, Svensson M, Olivecrona T, Olivecrona G. Postprandial regulation of blood lipids and adipose tissue lipoprotein lipase in type 2 diabetes patients and healthy control subjects. Atherosclerosis 2003;166;359-67
- 26) Ferreira AC, Peter AA, Mendez AJ, Jimenez JJ, Mauro LM, Chirinos JA, Ghany R, Virani S, Garcia S, Horstman LL, Purow J, Jy W, Ahn YS, de Marchena E.
- 27) Postprandial Hypertriglyceridemia Increases Circulating Levels of Endothelial Cell Microparticles - Circulation. 2004; 110: 3599- 3603
- 28) Flamm SD. Coronary arterial calcium screening: ready for prime time? (editorial). Radiology 1998; 208: 571-572.
- 29) Georgieva AM, Cate HT, Keulen ET, van Oerle R, Govers-Riemslog JW, Hamulyák K, van der Kallen CJ, Van Greevenbroek MM, De Bruin TW. Prothrombotic markers in familial combined hyperlipemia: evidence

of endothelial cell activation and relation to metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2004; 175: 345-51

- 30) Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, Niinuma H, Bush DE, Paul N, Vavere AL, Texter J, Brinker J, Lima JA, Rochitte CE. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 16; 55(7):627-34.
- 31) Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291: 210 –215.
- 32) Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES, Stalenhoef AF, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2004 Nov; 45 (11):1967-74
- 33) Groot PHE, Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, Tol A, Ramshorst E, Chin-On S, Hofman A, Cresswell SR, Haveker L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipemic men with an without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1991; 11: 653-662
- 34) Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB Sr, Hill M, Houston-Miller N, Kannel WB, Krauss R, Krumholz HM, Lauer RM, Ockene IS, Pasternak RC, Pearson T, Ridker PM, Wood D. Prevention Conference V: Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention: Executive Summary - *Circulation*, 2000; 101: 111 – 116

- 35) Havel R. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 102-9
- 36) Hihara M, Sato I, Hayashi F. Comparison of remnant lipoprotein – cholesterol measurements: the immune adsorption method (RLP-C) and the direct assay with detergent (RemL-C). *Rinsho Byori* 2009; 49: 443-7
- 37) 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.
- 38) Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Plank F, Raff GL, Labounty TM, Shaw LJ, Min JK; CONFIRM Investigators.
- 39) Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol.* 2013 Feb 15; 111(4):479-85
- 40) Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol.* 2001 Mar 1; 153 (5):490-9.

- 41) Julia Z, Duchene E, Fournier N, Bellanger N, Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M. Postprandial lipemia enhances the capacity of large HDL2 particles to mediate free cholesterol efflux via SR-BI and ABCG1 pathways in type IIB hyperlipemia. *J Lipid Res.* 2010 Nov; 51(11):3350-8
- 42) Karpe F, Bell M, Bjorkegren J, Hamsten A. Quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by retinyl-ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteinB-48 and B-100. *Atherosclerosis, Thrombosis and vascular biology* 1995; 15; 199-207
- 43) Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, de Faire U, Hamsten A . – Remnant lipoproteins are related to intima – media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides - *Journal of lipid research* 2001; 42:17-21
- 44) Karpe F. – Postprandial Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis - *Journal of Internal Medicine* 1999; 246: 341-355
- 45) Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Kostakou PM, Bilianou H, Mikhailidis DP.– Primary and secondary hypertriglyceridemia. *Curr Drug targets* 2009; 10; 336-43
- 46) Kolovou GD Mikhailidis DP, Nordestgaard BG, Bilianou H, Panotopoulos G. Definition of postprandial lipemia. *Current vascular pharmacology*, 2011, vol 9, n 3, 292-301.

- 47) Kones R - Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5 325–380
- 48) Lairon D, Lopez-Miranda J, Williams C. Methodology for Studying Postprandial Lipid Metabolism - *European journal of Clinical Nutrition* 2007; 61:1145 – 1161
- 49) Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med.* 2011 Jul; 270(1):65-75
- 50) Lee S, Choi EK, Chang HJ - Subclinical Coronary Artery Disease as Detected by Coronary Computed Tomography Angiography in an Asymptomatic Population. *Korean Cir J* 2010, 40 (9), 434-41
- 51) Lemieux S, Patterson BW, Carpentier A, Lewis GF, Steiner G. A stable isotope method using (2) H (5) glycerol bolus to measure very low density lipoprotein triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1999; 40: 2111-7.
- 52) Lundman P, Erickson M, Schenck-Gustafsson K, Karpe F, Tornvall P. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 1997; 96: 3266 –3268.

- 53) Maillot F, Garrigue MA, Pinault M. Changes in plasma triacylglycerol concentrations after sequential lunch and dinner in healthy subjects. *Diabetes Metab* 2005;31:69-77
- 54) Maraki M, Aggelopoulou N, Christodoulou N, Katsarou C, Anapliotis P, Kavouras SA, Panagiotakos D, Sidossis LS. Validity of abbreviated oral fat tolerance tests for assessing postprandial lipemia. *Clin Nutr*. 2011 Dec; 30(6):852-7
- 55) Maranhão RC, Feres MC, Martins MT, Mesquita CH, Toffoletto O, Vinagre C, Gianinni S, Pileggi F – Plasma kinetics of a chylomicron – like emulsion in patients with coronary artery disease – *Atherosclerosis* 1996; 126:15-25
- 56) Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 793–800.
- 57) Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2135–2144.
- 58) Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos



- A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64- row CT. *N Engl J Med* 2008; 359: 2324–2336
- 59) Miller JM, et al., Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol* 2009, 816-28.
- 60) Min J.K, Shaw L.J., Devereux R.B., Okin P.M., Weinsaft J.W., Russo D.J., Lippolis N.J., Berman D.S., Callister T.Q. Prognostic Value of Multidetector Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of All-cause Mortality. *JACC Vol 50* , N12, 2007: 1161-70.
- 61) Ministério da Saúde/SVS. Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE. <http://tabnet.datasus.gov.br/CGI/idb2006/matriz.htm>
- 62) Mollet N, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, Pattynama PMT, Serruys PW, Krestin GP, Feyter PJ. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2265-70.
- 63) Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with non-fasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008; 118; 993-1001.
- 64) Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30; 54(1):49-57.

- 65) NECP - Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285; 2486-97
- 66) Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis*. 1988 Jul-Aug; 8 (4):421-8.
- 67) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *JAMA* 2007; 298:299-308
- 68) Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 6-18
- 69) Ntyintyane LM, Panz VR, Raal FJ, Gill GU. Postprandial lipaemia, metabolic syndrome and LDL particles size in urbanized South African blacks with and without coronary artery disease. *Q J Med* 2008; 101:111-119.

- 70) O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/ Hyperlipidemia (Postprandial Dysmetabolism) is a Cardiovascular Risk Factor - Am J Cardiol 2007; 100: 899 –904
- 71) Ooi TC, Cousins M, Ooi Ds. Post prandial remanent –like lipoproteins in hypertrygliciridemia. J. Clin Endocrinol metab 2001; 86; 3134-42
- 72) Ordovas JM - Genetics, postprandial lipemia and obesity - Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001; 11: 118-33.
- 73) Patsh JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM, Patsh W – Relation of Triglyceride Metabolism and Coronary Artery Disease
- 74) Studies in the Postprandial State - Arterioscler Thromb.1992; 12:1336-45.
- 75) Polanczyk CA, Ribeiro JP - Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. Heart 2009;95;870-876
- 76) Quintão EC, Nakandakare E R, Passarelli M. Lípidos: Do metabolismo à aterosclerose / capítulo: metabolismo das lipoproteínas - pág. 8-18. Sarvier, 1a edição, 2011

- 77) Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, Passamani E, Russell RO Jr, Alderman EL, Kouchoukas NT, Kaiser GC, Ryan TJ, Killip T, Fray D. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) *J Clin Invest* 1983; 71: 1854-1866.
- 78) Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schawarz RS. Coronary artery calcium area by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-2162.
- 79) Santos RD, Hueb W, Oliveira AA, Ramires JA, Maranhão RC. Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in subjects with or without coronary artery disease. *J Lipid Res.* 2003 Mar; 44(3):464-9. Epub 2002 Dec
- 80) Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M, Ge J, Grönemeyer D, Seibel R, Sehnert C, Görge G, Haude M, Erbel R. Comparison of electron beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 141- 46.
- 81) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1430–1435.

- 82) Silveira A, Karpe F, Blombäck M, Steiner G, Walldius G, Hamsten A. Activation of Coagulation factor VII during Alimentary Lipemia - Arteriosclerosis and Thrombosis 1994; 14: 60-69
- 83) Stalenhoef AFH, de Graaf J. Association of fasting and non-fasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 355-61.
- 84) Staniak HL, Bittencourt MS, Sharovsky R, Benseñor I, Olmos R, Lotufo P. Escore de cálcio para avaliar dor torácica na sala de emergência. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 100(1):90-93
- 85) Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Sostman HD. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 2008; 121: 715 - 725
- 86) Teik O, Nordestgaard B. Methods to Study Postprandial Lipemia. *Current Vascular Pharmacology*: 2011, 9, 302-308
- 87) Tonstad S, Joaldmsen O, Stensland-Bugge E, Ose L, Bonna KH, Leren TP. Carotid intima-media thickness and plaque in patients with familial hypercholesterolaemia mutations and control subjects. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:971-979.
- 88) van Oostrom AJ, Rabelink TJ, Verseyden C, Sijmonsma TP, Plokker HW, De Jaegere PP, Cabezas MC. Activation of Leukocytes by postprandial lipemia in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2004; 177:175–182

- 89) Vinagre C. - Alterações no metabolismo de quilomícrons em pacientes submetidos a transplante cardíaco 1999 - Tese de Doutorado apresentada na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
- 90) Vincent S, Planells R, Defoort C, Bernard MC, Gerber M, Prudhomme J, Vague P, Lairon D - Genetic polymorphisms and lipoprotein responses to diets - *Proc Nutr Soc.* 2002, 61:427-34
- 91) Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III and type IV hyperlipoproteinemic individuals. Effect of treatment with cholestiramine and genfibrozil. *J Clin Invest* 1987; 79: 1110-9.
- 92) Welty FK, Lichtenstein AH, Barret PHR, Dolnikowski GG, Schaefer EF. Human apolipoprotein (Apo) B-48 and apo B-100 kinetics with stable isotopes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2966-74
- 93) Wiegman A, Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJJ, Kastelein JJP. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004; 363: 369-70.
- 94) Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97: 1837–1847.
- 95) Wilson PWF, Meigs JB. Cardiometabolic risk; a Framingham perspective. *Int J Obes* 2008, suppl 2; S17-20

- 96) Yoon YE, Chang SA, Choi S, Chun EJ, Cho YS, Youn TJ, ChungWY, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. The absence of coronary artery calcification does not rule out the presence of significant coronary artery disease in Asian patients with acute chest pain. *Int J. Cardiovasc Imaging* 2011 Feb 24
- 97) Zilvermit DB. Atherogenesis: A Postprandial Phenomenon – *Circulation* 1979, 60; 473-483