



ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERTRIGLICERIDEMIA, OXIDAÇÃO PROTEÍCA E MARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS NORMO E HIPERCOLESTEROLÊMICOS

NASCIMENTO, Sabrina da Silva¹; KLAFKE, Jonatas Zeni¹⁻²; PORTO, Fernando Garcez¹⁻²; BATISTA, Roselaine¹; BOCHI, Guilherme Vargas³; MORESCO, Rafael Noal³; LUZ, Protásio Lemos da⁴; HIRSCH, Gabriela Elisa¹; VIECILI, Paulo Ricardo Nazário¹⁻².

Palavras-Chave: Produtos de proteína de oxidação avançada. Proteína C-reativa de alta sensibilidade. Albumina modificada por isquemia. Óxido nítrico.

INTRODUÇÃO

Apesar da hipercolesterolemia ser considerada um fator de risco bem estabelecido para a doença cardíaca coronária (KOLOVOU *et al.*, 2011; MILLER *et al.*, 2011), evidências sugerem que o aumento da concentração de triglicérides (TG) também é um fator de risco independente para esta patologia (SARWAR *et al.*, 2007). Concentrações de TG maiores que 150 mg/dL são observadas com uma frequência quase duas vezes maior em indivíduos com aterosclerose do que em indivíduos saudáveis (FORD *et al.*, 2002). Embora já tenha sido relatado o aumento do estresse oxidativo na hipertrigliceridemia (SCHÖNFELD, P.; WOJTCZAK, 2008), há poucos estudos, a nosso conhecimento (VALLI, A.; SULIMAN, M.E.; MEERT, 2007; WU *et al.*, 2014), demonstrando evidências que sugerem que as concentrações de Produtos de Proteína de Oxidação Avançada (AOPP) e de Albumina Modificada por Isquemia (IMA) possam atuar como biomarcadores de oxidação de proteínas em indivíduos hipertrigliceridêmicos, independentemente das concentrações de colesterol.

¹ Grupo Multidisciplinar de Saúde, Universidade de Cruz Alta, Cruz Alta, RS, Brasil. E-mail: sasanascimento8@hotmail.com; prethabatista@hotmail.com

² Programa de Pós-graduação em Atenção Integral a Saúde, Universidade de Cruz Alta, Cruz Alta, RS, Brasil. E-mail: jonzeni@hotmail.com; fernandoportors@hotmail.com; vieciliprn@uol.com.br

³ Laboratório de Bioquímica Clínica, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: guilherme.bochi@yahoo.com.br; rmmoresco@yahoo.com.br

⁴ Instituto de Cardiologia-InCor-Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFM-USP, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: protasio.luz@incor.usp.br



METODOLOGIA

Foram incluídos 127 voluntários provenientes do município de Cruz Alta, RS, Brasil. As amostras de sangue foram coletadas de todos os indivíduos, após uma noite de jejum, em tubos contendo EDTA ou sem anticoagulante, para os ensaios bioquímicos. Após, as amostras foram centrifugadas para obtenção do soro e foram realizadas as análises, conforme os métodos convencionais e previamente descritos. Os pacientes foram estratificados com base nos níveis de colesterol total e LDL e níveis de TG para posterior análise das associações com o processo inflamatório (proteína C-reativa de alta sensibilidade – hs - CRP), com a disfunção endotelial (óxido nítrico - NOx) e com o estresse oxidativo (AOPP e IMA) (XAVIER *et al.*, 2013). As correlações entre as variáveis foram determinadas e, por fim, foi empregada análise de regressão múltipla visando investigar se alguma das variáveis correlacionava-se com a concentração de TG. Os dados foram analisados usando-se os programas GraphPad Prism (GraphPad Software Inc. versão 5.0), Statistica 6.0 (StatSoft Inc.) e/ou pacote estatístico SPSS (SPSS Software Inc. versão 20). Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos na Universidade de Cruz Alta (número 623,510).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Como esperado, as concentrações do colesterol total e LDL foram significativamente maiores em indivíduos com hipercolesterolemia. Quando os pacientes foram estratificados de acordo com as concentrações de colesterol total ou de TG, estes não apresentaram diferença significativa entre as concentrações de colesterol e somente os pacientes hipertrigliceridêmicos mostraram altas concentrações de AOPP e IMA quando comparados com pacientes com concentrações normais de TG. Este resultado sugere que as altas concentrações de TGs podem levar ao estresse oxidativo independentemente das concentrações de colesterol. Ainda, quando os pacientes com todas as concentrações de colesterol total (NP, UP e HP) foram subdivididos de acordo com as concentrações de TG (ausência/presença de hipertrigliceridemia; TG>150 mg/dL), observou-se que os pacientes que apresentam concentrações hipertrigliceridêmicas também mostraram altas concentrações de AOPP, quando comparados com os pacientes com concentrações normais de TG (<150 mg/dL), corroborando os resultados que demonstram que as altas concentrações de TG podem estar envolvidos no quadro de estresse oxidativo. Já as concentrações de hs-CRP e NOx não tiveram diferença significativa entre os grupos de pacientes com diferentes concentrações de



TG nesta análise. Além disso, observou-se uma fraca correlação entre o colesterol total e o AOPP ($r = 0,14$, $P = 0,04$) e entre o colesterol total e IMA ($r = 0,16$, $P = 0,03$). No entanto, não foi observada correlação entre o colesterol total e hs-CRP ou NOx, fortemente sugeridos como marcadores de incidentes de doenças cardíacas coronárias (FERON, O.; DESSY, C.; MONIOTTE, S. *et al.*, 1999; RAHMAN, M.M.; VARGHESE, Z.; MOORHEAD, J.F, 2001; SHAH, T.; CASAS, J.P.; COOPER, J.A, 2009;). Porém, foi observada uma forte correlação entre TG e AOPP ($r = 0,79$, $P < 0,0001$); e uma correlação moderada entre TG e IMA ($r = 0,57$, $P < 0,0001$). No entanto, não houve correlação significativa entre as concentrações de TG e as concentrações de NOx ou hs-CRP, assim como entre as concentrações de HDL com AOPP e IMA. Ainda, após ajuste para todas as variáveis estudadas, nossos resultados demonstraram que a associação entre AOPP e hipertrigliceridemia foi independente, sugerindo que a AOPP pode ser considerado um fator de risco independente para doença arterial coronariana na população em geral, e eles estão associados de forma independente com eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que a hipertrigliceridemia tem associação mais forte com o estresse oxidativo e processo inflamatório do que o observado para a hipercolesterolemia. Assim, especula-se que os TG poderiam refletir o aumento da oxidação proteica e dos marcadores pró-inflamatórios. No entanto, mais estudos são necessários para investigar se o aumento nas concentrações de TG está realmente relacionado com o desenvolvimento da placa aterosclerótica e ainda demonstrar se AOPP e IMA podem ser considerados biomarcadores precoces de estresse oxidativo no processo aterosclerótico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FORD, E.S.; GILES, W.H.; DIETZ, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, *JAMA* 287 (3) (2002) 356–359.

SARWAR, N.; DANESH, J.; EIRIKSDOTTIR, G. *et al.*, Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies, *Circulation* 115 (2007) 450–458.



KOLOVOU, G.D.; MIKHAILIDIS, D.P.; KOVAR, J. et al., Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement, *Curr Vasc Pharmacol* 9 (2011) 258–270.

MILLER, M.; STONE, N.J.; BALLANTYNE, C. et al., Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 123 (2011) 2292–2333.

XAVIER, H.T., IZAR, M.C., NETO, J.R. F. et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemiase Prevenção da Aterosclerose, *Arq Bras Cardiol* 101 (2013) 1–20.

SCHÖNFELD, P.; WOJTCZAK, L., *Free Radic Biol Med* 45 (2008) 231–241.

VALLI, A.; SULIMAN, M.E.; MEERT N., et al. Overestimation of advanced oxidation protein products in uremic plasma due to presence of triglycerides and other endogenous factors, *Clin Chim Acta* 379 (1-2) (2007 Apr) 87–94.

WU, G.R.; CHESEREK, M.; SHI, Y.H.; Shen, L.Y.; Yu, J.; LE, G.W., Elevated plasma dityrosine in patients with hyperlipidemia compared to healthy individuals, *Ann Nutr Metab* 66 (1) (2014 Dec 18) 44–50.

SHAH, T.; CASAS, J.P.; COOPER, J.A. et al., Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts, *Int J Epidemiol* 38 (1) (2009) 217–231.

FERON, O.; DESSY, C.; MONIOTTE, S.; DESAGER, J.P.; BALLIGAND, J.L. Hipercolesterolemia decrease nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase, *J Clin Investig* 03 (1999) 897–905.

RAHMAN, M.M.; VARGHESE, Z.; MOORHEAD, J.F. Paradoxical increase in nitric oxide synthase activity in hypercholesterolaemic rats with impaired renal function and decreased activity of nitric oxide, *Nephrol Dial Transplant* 16 (2001) 262–268.