

Variações espontâneas de frações lipídicas em indivíduos normais e hiperlipidêmicos

Neusa Forti, Sérgio Diogo Giannini, José Marcos de Góis, Braina Ester Dereviacki, Luís Gastão de Serro-Azul

Com o objetivo de estabelecer critérios mais rigorosos na avaliação de procedimentos terapêuticos, os autores determinaram em 3 ocasiões diferentes, com intervalos de 15 dias, os valores da colesterolemia total (CT), da trigliceridemia (TC), e da fração HDL-colesterol (HDL-C) em pacientes coronariopatas e/ou hipertensos leves, não diabéticos, divididos (considerando como limites os valores de CT = 250 mg/dl e de TG = 160 mg/dl na primeira dosagem) em: normolipidêmicos (grupo N), hipercolesterolêmicos (grupo HC), hipertrigliceridêmicos (grupo HT) e hiperlipidêmicos mistos (grupo HM). Cada grupo de acordo com o sexo, foi subdividido em M e F. Para cada fração lipídica e para cada indivíduo calcularam a variação porcentual e absoluta (mg/dl) entre o menor e o maior nível das 3 determinações.

Foram encontrados nos grupos N, HC, HT e HM, respectivamente, variações médias para CT de 11,5%, 11,9%, 14,6% e 17,1%, para TG de 31,2%, 35,7%, 37,3% e 43,0% e para HDL-C de 17,2%, 19,9%, 15,8% e 23,3%.

Em relação às oscilações em valores absolutos, para TG houve diferenças significativas entre os grupos N e HM e para TG e entre os grupos N e HT, N e HM, HC e HT, HC e HM. Não houve diferenças significativas recentes à fração HDL-col.esterol. Em nenhum dos grupos, houve diferenças entre os sexos para qualquer das variáveis estudadas.

Houve correlação significativa entre os valores das flutuações máximas espontâneas, e o maior valor de CT e de TG das 3 determinações ($r = 0,52$ e $0,98$, respectivamente). Não houve correlação significativa entre a oscilação máxima em mg/dl e o menor valor de HDL-C ($r = -0,06$).

Os autores concluíram que as diferentes formas de distúrbio metabólico lipídico (HC, HT e HM) têm comportamento particular em relação às flutuações de TG e CT quando comparadas aos indivíduos normais, o que não ocorre para a fração HDL-C. Tendo sido demonstrado que a magnitude da oscilação é variável de acordo com o tipo de alteração metabólica (HC, HT e HM), os autores sugerem que os pacientes sejam agrupados segundo seus respectivos tipos e que cada fração lipídica seja dosada pelo menos 3 vezes, com intervalos de 15 dias quando se pretende avaliar resultados de procedimentos terapêuticos.

A avaliação de medidas terapêuticas que objetivem diminuir os níveis de lípidos circulantes habitualmente é realizada pela simples comparação de valores obtidos antes e após tratamento. São relacionadas a sexo, estações do ano e a fatores biovariáveis para cada fração lipídica, o que pode interferir nos resultados finais¹⁻⁵. Não são bem conhecidos os mecanismos determinantes dessas flutuações, embora tenham sido descritas influências relacionadas a sexo, estações do ano e a fatores biológicos não bem definidos³⁻⁸. Cada pesquisa indica, para a mesma fração lipídica, intensidade de flutuação muito variável, o

que pode decorrer das diferenças de planejamento (intervalos entre dosagens métodos laboratoriais, heterogeneidade das amostras populacionais). Chama atenção, no entanto, não haverem os pesquisadores se preocupado em separar os indivíduos segundo seus desvios metabólicos lipídicos (hipercolesterolemia, hiperglicidemia, hiperlipidemia mista) para saber se em cada um deles havia uma forma particular de comportamento, pormenor que poderia ser importante para analisar resultados de procedimentos terapêuticos em estados hiperlipidêmicos.

No presente trabalho, estudamos as flutuações individuais das frações lipídicas (colesterol, triglicérides e HDL-colesterol), agrupando os casos segundo o tipo de hiperlipidemia.

Material e métodos

Foram selecionados 99 indivíduos não diabéticos em seguimento regular em ambulatório por serem portadores de coronariopatia e/ou hipertensão leve e que, na ocasião da investigação, não estavam em uso de drogas hipolipidemiantes nem em regime dietético há pelo menos 3 meses.

Com intervalo de 15 dias, em 3 ocasiões diferentes, foram determinados em mg/dl os valores sanguíneos do colesterol total (CT) e dos triglicérides (TG) por métodos enzimáticos^{9,10} e da fração HDL-colesterol (HDL-C) pelo método de Warnick-Albers¹¹.

Considerando como valores limites 250 mg/dl para CT e 160/dl para TG na primeira determinação, os indivíduos foram divididos em 3 grupos. O grupo dos normolipidêmicos (grupo N) era constituído por 21 pacientes de 44 a 65 anos (média 54,3 ± 6,5), separados de acordo com o sexo em subgrupos NM (16 homens, de 44 a 65 anos, média de 53,7) e NF (5 mulheres, de 51 a 59 anos, média 56,2). O grupo dos hiperlipidêmicos, com 78 pacientes (51 homens), de 23 a 67 anos (média 52,0 ± 9,3) foi subdividido em: grupo HC, com 39 pacientes com hipercolesterolemia isolada, de 23 a 67 anos (média 48,8 ± 10,9), separados em subgrupos HCM (22 homens, de 25 a 65 anos, média 47,8) e HCF (17 mulheres, de 23 a 67 anos, média 50,1); grupo HT, com 18 indivíduos com hipertrigliceridemia isolada, de 38 a 66 anos (média 54,5 ± 7,8), separados em subgrupos HTM (15 homens, de 38 a 66 anos, média 54,6) e HTF (3 mulheres, de 51 a 58 anos, média 53,6); grupo HM, com 21 pacientes com hiperlipidemia mista, de 42 a 65 anos (média 56,0 ± 5,0), separados em subgrupos HMM (14 homens, de 42 a 60 anos, média 54,7) e HMF (7 mulheres, de 52 a 65 anos,

média 58,4).

Para cada indivíduo e para cada fração estudada, foram determinadas as variações entre o menor e o maior valor das 3 determinações, tanto em valores absolutos (mg/dl), como relativos (%).

Considerando as variações em mg/dl, quando as variâncias (pelo teste de homocedasticidade de Bartlett) não eram homogêneas, buscou-se uma transformação dos valores originais que assim as tornasse. A seguir, com o objetivo de verificar eventuais diferenças entre os grupos, foi utilizada a análise de variância, modelo fixo e, quando permitido por essa (F maior que o valor crítico), utilizou-se o teste de Scheffé. O teste t não pareado foi empregado para verificar existência de diferenças entre as médias dos subgrupos de um mesmo grupo.

Foi determinado nos hiperlipidêmicos o coeficiente de correlação r de Pearson entre a oscilação máxima em valor absoluto e o maior valor de CT e de TG e o menor de HDL-C encontrado nas 3 determinações.

O nível de significância adotado foi de 95% (p < 0,05).

Resultados

Os valores extremos, a média e o desvio padrão da variação percentual e em mg/dl das frações lipídicas estudadas nos diferentes grupos e subgrupos encontram-se nas tabelas I e II.

Considerando a variação em mg/dl pelo teste de Bartlett, não havia homocedasticidade para CT e TG, e utilizando os logaritmos dos valores originais, as variâncias tornaram-se homogêneas. A análise de variância revelou então para CT, F = 4,57 (F crítico = 2,71) e x^2 pelo teste de Bartlett igual a 4,32 (x^2 crítico = 7,8) e para TG, F = 13,9 (F crítico = 2,71) e x^2 pelo teste de Bartlett igual a 0,56 (x^2 crítico = 7,8). Não houve diferenças significativas em relação à fração HDL-C (F obtido = 1,69, F crítico = 2,71; x^2 = 5,14 pelo teste de Bartlett, x^2 crítico = 7,8).

Tabela I - Média e desvio padrão, valores mínimo e máximo das oscilações percentuais das variáveis estudadas nas diversas condições de lipidemia.

Grupos e Subgrupos	Oscilações %				Colesterolemia total				Trigliceridemia				HDL-Colesterol			
	Min	Max	X	S	Min	Max	X	S	Min	Max	X	S				
N	2,4	24,7	11,5	5,6	3,6	52,6	31,2	14,2	6,5	31,7	17,2	7,4				
NM	6,1	23,7	11,3	4,8	5,2	52,6	31,0	14,2	6,5	31,2	14,7	6,9				
NF	2,4	24,7	11,7	8,7	3,6	43,0	31,3	16,0	10,4	31,7	19,7	8,0				
HC	1,2	31,5	11,9	7,7	2,2	70,6	35,7	17,1	5,2	61,5	19,9	10,8				
HCM	1,9	31,5	11,5	7,5	2,2	67,2	36,0	17,1	5,2	61,5	21,6	13,5				
HCF	1,2	31,2	12,3	8,2	5,2	70,6	35,4	17,7	7,2	26,0	18,0	6,3				
HT	3,7	43,4	14,6	8,5	18,7	69,7	37,3	12,4	0,0	50,0	15,8	13,3				
HTM	3,7	43,4	15,0	3,4	18,7	69,7	33,5	14,8	0,0	50,0	13,0	8,0				
HTF	14,6	21,0	14,1	9,2	32,9	47,4	41,2	4,6	4,5	25,6	18,6	14,3				
HM	3,7	37,1	17,1	9,4	18,1	65,4	43,0	13,2	3,4	42,1	23,2	10,9				
HMM	3,7	37,1	17,8	9,4	18,1	59,3	42,0	12,1	10,7	37,5	22,6	9,1				
HMF	7,5	31,5	16,4	10,1	19,8	65,4	44,0	16,1	3,4	42,1	23,8	14,6				

X = média; S = desvio padrão; N = normolipidêmicos; HC = hipercolesterolêmico; HT = hipertrigliceridêmico; HM = Hiperlipidêmicos mistos; M = sexo masculino; F - sexo feminino; Min = valor mínimo; Max = valor máximo.

Tabela II - Média e desvio padrão, valores mínimo e máximo das oscilações, em valor absoluto, das variáveis estudadas nas diversas condições de lipidemia.

Grupos e subgrupos	Oscilações (mg/dl)				Colesterolemia total				Trigliceridemia				HDL-Colesterol			
	Min	Max	X	S	Min	Max	X	S	Min	Max	X	S	Min	Max	X	S
N	4	55	24,5	11,0	5	120	42,5	29,1	2	15	7,6	3,5				
NM	13	37	24,8	7,6	8	120	46,7	31,2	2	12	6,0	3,2				
NF	4	55	23,8	19,7	5	40	38,2	23,5	7	15	9,1	3,6				
HC	4	129	42,8	30,5	4	214	70,5	49,8	1	26	8,2	5,0				
HCM	4	103	40,6	27,9	4	198	67,5	46,2	1	26	8,1	6,0				
HCF	5	129	45,4	33,9	13	214	74,5	55,3	4	16	8,3	3,5				
HT	9	469	57,3	103,4	55	1454	205,0	326,5	0	15	5,5	4,0				
HTM	9	469	72,1	113,6	65	1454	310,2	355,7	0	15	5,5	4,3				
HTF	37	46	42,3	4,7	83	120	98,6	19,1	2	8	5,2	3,0				
HM	18	223	63,9	49,1	33	1514	205,0	316,7	1	15	7,4	3,4				
HMM	20	123	57,4	34,4	33	239	133,8	66,2	3	15	7,2	3,4				
HMF	18	223	70,2	73,0	56	1514	276,0	538,1	1	13	7,7	3,6				

X = média; S = desvio padrão; N = normolipidêmicos; HC = hipercolesterolêmico; HT = hipertrigliceridêmicos; HM = hiperlipidêmicos mistos; M = sexo masculino; F = sexo feminino; Min = valor mínimo; Max = valor máximo.

O teste de Scheffé revelou serem significativas as diferenças entre as médias das variações, em mg/dl, dos grupos N e HM, considerando CT e dos grupos N e HT, N e HM, HC e HT, HC e HM considerando TG.

Em nenhum dos grupos estudados, houve diferenças entre os sexos. Assim, quando comparadas as médias dos subgrupos NM com NF, HCM com HCF, HTM com HTF e HMM com HFM, foram obtidos, respectivamente, $t = 1,2$, $t = 0,41$, $t = 0,41$ e $t = 0,08$ considerando CT; $t = 0,37$, $t = 0,77$, $t = 0,65$ e $t = 0,50$ em relação a TG; $t = 1,99$, $t = 0,13$, $t = 0,26$ considerando HDL-colesterol.

Foram encontrados nos hiperlipidêmicos correlações significativas entre as flutuações máximas em valor absoluto e o maior valor de CT e de TG das 3 determinações: $r = 0,52$ (r crítico = 0,25) e $r = 0,98$ (r crítico = 0,31), respectivamente.

Não houve correlação significativa entre a oscilação máxima em mg/dl e o menor valor de HDL-C

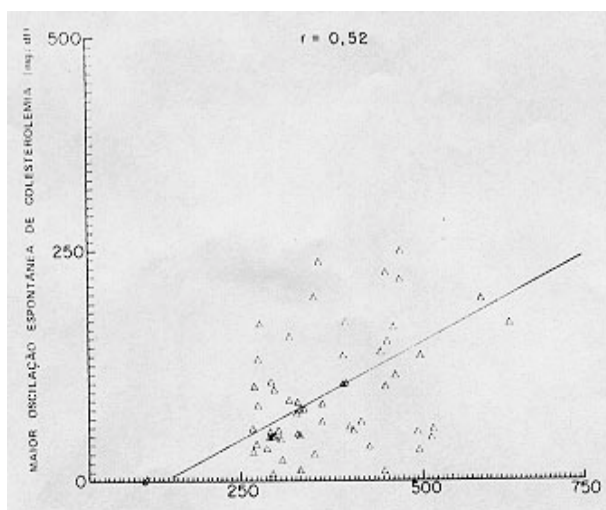


Gráfico 1 - Relação entre oscilação máxima da colesterolemia, em valores absolutos (mg/dl) e seu maior valor nas 3 determinações séricas.

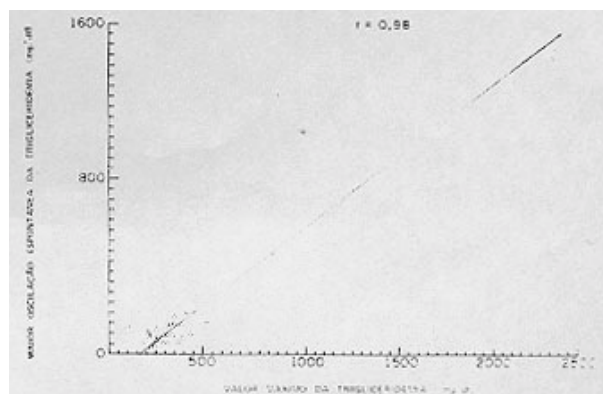


Gráfico 2 - Relação entre oscilação máxima de trigliceridemia em valores absolutos (mg/dl) e o seu maior valor nas 3 determinações séricas.

($r = -0,06$, r crítico = 0,22). Nos gráficos 1 e 2 podem ser vistas as retas de regressão obtidas.

Comentários

As flutuações dos níveis sanguíneos de diferentes frações lipídicas têm sido referidas por alguns autores que estudaram indivíduos normais¹⁻⁵. Por exemplo, em um seguimento de 12 meses, realizando dosagens mensais, Demacker e col.⁵ encontraram variações individuais de 3,9 a 10,9% para a CT de 12,9 a 40,8% para a TG e de 3,6 a 12,4% para HDL-colesterol. Essas oscilações, presentes em ambos os sexos, foram relacionadas às estações do ano^{7,5} a fatores biológicos³⁻⁵ e a problemas de armazenamento das amostras sanguíneas⁶.

Essas flutuações têm importantes implicações sobretudo terapêuticas, pois podem falsear a interpretação de resultados. Assim, analisaremos, para exemplificar, o critério de Buchwald e col.¹² que, baseados em respostas terapêuticas obtidas por vários investigadores, consideraram diminuições da colesterolemia superiores a 13% após o tratamento, como satisfatórias. Obviamente, em um caso isolado

queda de valores nessa proporção ou mesmo mais acentuada, pode estar na dependência de oscilações espontâneas, sem qualquer influência terapêutica.

Analisando a tabela I, verificamos que as variações individuais de CT atingiram valores máximos de 24,7% e 43,4% em condições de normocolesterolemia (grupos N e HT) e de 31,5% e 37,1% em condições de hipercolesterolemia (grupos HC e HM), ao passo que as médias das variações foram respectivamente de 11,5% e 14,6%, 11,9% e 17,1%. Por outro lado as oscilações espontâneas guardam certa relação com o nível da colesterolemia, tendendo a serem mais acentuadas quanto mais for o desvio metabólico. Assim se a algum desses pacientes fossem administrado tratamento no sentido de baixar os níveis de CT, o critério de Buchwald e col.¹² para avaliar os resultados não seria apropriado.

As flutuações em valores absolutos, considerado CT, foram significativamente mais acentuadas no grupo HM em relação ao grupo N. Não ocorreram diferenças entre os demais grupos, provavelmente em decorrência da imbricação de valores limites.

Em relação à TG, as médias das variações entre os valores mínimo e máximo de cada determinação no grupo N (31,2%) e no grupo HC (35,7%) foram inferiores aos valores encontrados por Demacker e col.⁵ e Aguzzi e col.⁴, sendo mais acentuadas na presença de níveis elevados de TG (grupos HT e HM).

Não houve diferenças significativas entre as médias, considerando os valores absolutos, para os grupos com níveis normais de TG (grupos N e HC) e nem entre os grupos com níveis elevados (grupos HT e HM). As médias das oscilações foram significativamente mais acentuadas nos grupos com TG elevada em relação àqueles com TG normal. Chamou a atenção, a correlação altamente significativa ($r = 0,98$) entre os valores de TG e as oscilações espontâneas: quanto mais altos os valores de TG, maior foi a oscilação espontânea. Exemplificando, um dos pacientes do grupo HT apresentou valores de TG de 2085 mg/dl, 2076 mg/dl e 631 mg/dl, tendo portanto uma oscilação máxima de 1454 mg (69,7%). Mais uma vez fica patente, como acentuamos anteriormente, o cuidado a ser tomado na interpretação de resultados de medidas terapêuticas particularmente nos indivíduos com níveis muito elevados de TG. Não foi objeto deste trabalho, mas merece ser investigado se os indivíduos que apresentam grandes variações espontâneas são aqueles que melhor respondem à intervenção terapêutica.

O comportamento das flutuações da fração HDL-C foi equivalente para todos os grupos, não havendo diferenças significativas entre eles. A intensidade das oscilações não dependeu dos níveis alcançados nas diferentes dosagens, mas chamou atenção a ocorrência de variação de até 61,5% em pacientes do grupo HC e a presença de variações superiores a 30% em alguns pacientes, independentemente do grupo a que pertencem. Esses valores são superiores aos referidos em outras pesquisas^{4,5}.

Além das implicações relacionadas à apreciação de esquemas terapêuticos, os dados obtidos nesta investigação induzem à reflexão sobre a metodologia empregada em estudos prospectivos populacionais nos quais se utiliza apenas uma determinação sérica de frações lipídicas. Considerando que o grau de variação observado, por exemplo, para TG é muito amplo, é possível que a permanente dúvida sobre a participação dessa fração como fator de risco coronário possa em parte decorrer desse comportamento. Tratando-se de fração muito lábil e que apresenta flutuações que são tão mais acentuadas quanto maiores os níveis séricos supomos que, para um dado indivíduo, a média de 3 ou mais dosagens, em um mês, talvez reflita um comportamento metabólico médio e se constitua em valor de referência individual mais representativo.

Ainda que as oscilações para CT sejam, em média, menores que as observadas para TG e muito pouco dependentes de níveis séricos maiores ou menores, elas também devem interferir nos resultados de investigações prospectivas por essa razão, idealmente, para considerar o risco relativo de um determinado indivíduo, a mesma orientação deve ser feita, isto é, maior número de determinações devem ser realizadas.

Nossos resultados também demonstram que o comportamento das flutuações é variável segundo o tipo de distúrbio metabólico presente. Assim, a significativa diferença encontrada quando confrontado o grupo HM com o grupo N, em relação à CT, põe em evidência o comportamento particular do grupo de pacientes com hiperlipidemia mista, que também se distinguiu dos demais em relação à TG. É possível que fatores metabólicos intrínsecos determinam flutuações espontâneas diversas daquelas relacionadas à ação de fatores ambientais. Esses dados parecem indicar a necessidade de agrupar os indivíduos segundo seu distúrbio metabólico, para melhor apreciar o efeito de determinadas drogas, pois é possível que a resposta da mesma fração seja diferente de acordo com o tipo de dislipidemia considerado. Assim, por exemplo, é provável que uma determinada droga que age diminuindo a TG tenha diferente intensidade de ação em pacientes com hiperlipidemia mista ou hipertrigliceridemia, pois, na primeira, as flutuações espontâneas são significativamente maiores que na última.

Summary

The authors determined, on three different occasions, at 15-day intervals, the total cholesterolemia (TC), triglyceridemia (TG) and serum cholesterol-HDL (C-HDL) values in patients with coronary disease and/or mild hypertension, without diabetes. Considering as initial upper limit values of TC = 250 mg/dl and of TG = 160 mg/dl at the first dose the patients were divided in normolipemic (N group), hypercholesterolemic (HC), hypertriglyceridemic (HT group) and mixed hyperlipemic (HM group) so as to

determine stricter criteria for therapeutic procedures. Each group was divided according to sex. For each lipid fraction and each subject, the fractional and absolute (mg/dl) variations between least and greatest values of three determinations were calculated.

Variations for the N, HC, HT and HM group, of the TC by 11,5%, 11,9%, 14,6% and 17,1%, of TG by 31,2%, 35,7%, 37,3% and 43,0% and of C-HDL by 17,2%, 19,9%, 15,8% and 23,3%, respectively.

The variations of the absolute values for TC were significant between the groups H and HM, while for TG between groups N and HT between N and HM, between HC and HT and between HC and HM. There was no significant difference in relation to the C-HDL fraction. No group showed any difference as to sex in any of variables.

There was significant correlation between the values of maximum spontaneous fluctuations and the higher values of TC and TG for the three determinations ($r = 0,52$ and $0,98$, respectively). There was no significant correlation between the maximum oscillation in mg/dl and the lesser values of C-HDL ($r = 0,06$).

The authors concluded that the different forms of metabolic lipid disorders (HC, HT and HM) have peculiar behavior in relation to the fluctuations of TG and CT when it is compared to normal individuals. The same does not occur with the C-HDL fraction. It has been demonstrated that the magnitude of the alteration varies according to the type of metabolic alteration (HC, HT and HM). The authors suggest that patients be grouped as for the respective types and that each lipid fraction be determined at least three times, at 15-day intervals, whence therapeutic procedures may be evaluated.

Referências

1. Statland, B.; Winkel, P.; Bokelund, H. - Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. Part 1 (Within day variation of serum constituents in healthy). *Clin. Chem.* 19: 1374, 1973.
2. Statland, B.; Bokelund, H.; Winkel, P. - Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. Part 4 (Effects of posture and tourniquet application on variation of serum constituents in healthy subjects). *Clin. Chem.* 20: 1513, 1974.
3. Mjos, O. D.; Rao, S. N.; Bjoru, L.; Henden, T.; Thelle, D. S.; Forde, O. H.; Miller, N. E. - A longitudinal study of biological variability of plasma lipoproteins in healthy young adults. *Atherosclerosis*, 34: 75, 1979.
4. Aguzzi, F.; Poggi, N.; Maggi, M. - Some data on intra-individual variability in high-density lipoprotein-cholesterol. *Clin. Chem.* 25: 1671, 1979.
5. Demacker, P. N. M.; Schade, R. W. B.; Jansen, R. T. P.; Laar, A. V. - Intra-individual variation of serum cholesterol triglycerides and high density lipoprotein cholesterol in normal humans. *Atherosclerosis*, 45: 259, 1982.
6. Curb, D. J.; Overturf, M.; Harrist, R. D. - Lability of HDL-cholesterol during serum storage. *Atherosclerosis*, 37: 641, 1980.
7. Bleiler, R. B.; Yearick, E. S.; Shunur, S. S.; Singson, I. L.; Ohlson, M. A. - Seasonal variation of cholesterol in serum of men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 12: 12, 1963.
8. Fyfe, T.; Dunnigan, M. G.; Hamilton, E.; Rae, R. J. - Seasonal variation in serum lipids and incidence and mortality of ischaemic heart disease. *J. Atheroscler. Res.* 8: 591, 1968.
9. Allain, C. C.; Poon, L. S.; Chan, C. S. Q.; Richmond, W.; Fu, P. C. - Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* 20: 470, 1974.
10. Wahlefeld, R.; Bergemeyer, H. V. - Methoden der enzymatischen analyse. 3rd ed. Verlag. Chemie, Weinheim, 1974. Tomo II. p. 1878.
11. Warnick, G. R.; Albers, J. J. - A comprehensive evaluation of heparinmanganese precipitation procedure of estimating high density lipoprotein cholesterol. *J. Lipid. Res.* 19: 65, 1978.
12. Buchwald, H.; Moore, R.; Varco, R. L. - Surgical treatment of hyperlipoproteinemia. *Circulation*, 49 (supl. I): 1, 1974.