



METABOLISMO DOS QUILOMÍCRONS E RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Dr. Raul C. Maranhão

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Os quilomícrons são as lipoproteínas que transportam na circulação os lípidos da dieta absorvidos pelo intestino delgado após o intenso processo de hidrólise dos triglicérides, fosfolípidos e do colesterol, que ocorre na luz intestinal sob catálise de lipases de origem pancreática.

Os quilomícrons são partículas que tendem à forma esférica. Como toda lipoproteína, as partículas de quilomícrons são envoltas por uma monocamada de fosfolípidos. O núcleo das partículas é composto predominantemente de triglicérides, que constituem por volta de 90% do peso total da lipoproteína. A proporção de colesterol no quilomícron é de apenas 1% a 2% do peso, variando com a quantidade deste lípido ingerida na refeição. Daí a razão por que, ao contrário do que acontece com os triglicérides, o colesterol sérico total não aumenta no estado pós-prandial. Os quilomícrons recém-formados no enterócito saem para a linfa, passando daí para a circulação sistêmica. Na superfície endotelial dos capilares ligam-se às moléculas da lipase de lipoproteína (lipoprotéica) através da apolipoproteína CII (apo CII), que, além de ligar a lipoproteína à enzima, também estimula a ação enzimática. Assim, os triglicérides dos quilomícrons são hidrolisados até ácidos graxos livres e glicerol. Esses lipídios simples são absorvidos pelas células de tecidos como o muscular e o adiposo, onde são reesterificados, ou seja, formam-se novamente lipídios complexos, os triglicérides. Os triglicérides são estocados no citoplasma, e por isso o tecido adiposo é o grande repositório de energia do organismo nos períodos de jejum. Os triglicérides são moléculas com grande capacidade de redução e são hidrofóbicas. Dessa forma, pode-se empacotar uma gran-

de quantidade de energia aproveitando-se ao máximo o espaço citoplasmático, já que a hidrofobicidade permite compactação molecular. Essa energia armazenada é passível de ser mobilizada a qualquer momento pela ação da lipase hormônio-sensível: os triglicérides intracelulares são hidrolisados e os ácidos graxos resultantes são levados pela corrente circulatória, conjugados à albumina, ao fígado. Percebe-se, assim, a enorme importância da lipase de lipoproteína na economia energética do organismo.

Após a ação da lipase, a partícula do quilomícron depletada da maior parte do seu conteúdo de triglicérides desliga-se da molécula da enzima, voltando à corrente sanguínea. Esses catabólitos do quilomícron são designados "remanescentes de quilomícron". São, então, finalmente captados pelo hepatócito, através de alguns mecanismos distintos, dos quais o mais importante é, aparentemente, o próprio receptor da LDL. A apo E, presente na superfície dos remanescentes é a ponte de ligação entre a lipoproteína e os receptores. A apo B48, a forma de apo B encontrada nos quilomícrons, em contraste com a apo B100, encontrada nas VLDL e LDL, também pode ter um papel, ainda que bem menor que o da apo E, na ligação com os receptores.

Tal como descrito acima, o catabolismo intravascular do quilomícron é um processo bifásico envolvendo a hidrólise dos triglicérides do quilomícron pela lipase da lipoproteína, estimulada pela apo CII, e a captação dos remanescentes, principalmente pelo fígado, através de receptores. É importante notar que a via de catabolização intravascular dos





Em povos cuja dieta tem baixo teor de gordura, como acontece no Oriente, a doença arterial coronária apresenta baixa freqüência, não se constituindo em problema central de saúde pública, como ocorre no mundo ocidental. Portanto, a ingestão excessiva de gordura é causa maior da doença arterial coronária. Tendo em vista que a gordura alimentar absorvida pelo trato intestinal trafega pela circulação corpórea estruturada na forma de quilomícrons, fica clara a importância potencial desse circuito de transporte de lipídios na aterogênese.

quilomícrons é compartilhada com a VLDL. A mesma enzima, a lipase de lipoproteína, catalisa a lipólise tanto dos quilomícrons quanto das VLDL. O receptor da LDL efetua a remoção da IDL e da LDL, produtos de degradação da VLDL, e também está envolvido na remoção dos remanescentes de quilomícron.

Em povos cuja dieta tem baixo teor de gordura, como acontece no Oriente, a doença arterial coronária apresenta baixa freqüência, não se constituindo em problema central de saúde pública, como ocorre no mundo ocidental. Portanto, a ingestão excessiva de gordura é causa maior da doença arterial coronária. Tendo em vista que a gordura alimentar absorvida pelo trato intestinal trafega pela circulação corpórea estruturada na forma de quilomícrons, fica clara a importância potencial desse circuito de transporte de lipídios na aterogênese. Além disso, os quilomícrons têm grande influência na síntese das lipoproteínas de produção hepática. O quilomícron é a única lipoproteína capaz de regular a síntese de colesterol pelo fígado, sendo portanto elemento fundamental na economia do colesterol no organismo.

As dificuldades técnicas de se testar o metabolismo dos quilomícrons no ser humano têm impedido um conhecimento mais amplo e aprofundado desse circuito metabólico no homem. Têm sido usados os testes de sobrecarga oral de gordura: após a ingestão de uma refeição padrão, são retiradas amostras de sangue a intervalos preestabelecidos,

durante período de 12 horas ou mais. Às vezes, é acrescentada à dieta-teste a vitamina A, que se incorpora aos quilomícrons nascentes e funciona como marcador da lipoproteína na circulação. A chamada *lipidemia pós-prandial* é avaliada pela área sob a curva da concentração plasmática dos triglicérides e da vitamina A, da qual são subtraídos os níveis basais (após 12 horas de jejum e antes da ingestão da dieta-teste). O pico de trigliceridemia ocorre entre três a cinco horas após a ingestão alimentar. A lipidemia pós-prandial, no entanto, é representativa da concentração plasmática dos quilomícrons e de seus remanescentes apenas em parte. O processo de absorção dos lipídios da dieta é lento, perdurando por várias horas. Por outro lado, os quilomícrons recém-formados após a ingestão da dieta-teste são rapidamente removidos da circulação, tendo meia-vida média por volta de 15 minutos. Os lipídios dos remanescentes, captados pelo fígado, voltam à circulação incorporados, agora, à VLDL. Por outro lado, a própria VLDL tende a se acumular no período de absorção de gorduras pelo intestino porque, como já vimos, a VLDL e os quilomícrons têm via metabólica comum. Em decorrência disso, acontece competição entre as duas lipoproteínas pelo mecanismo de lipólise, ou seja, pela ligação às moléculas da lipase de lipoproteína, o que resulta em atraso no catabolismo da VLDL e retenção de seu conteúdo lipídico no plasma durante o período pós-prandial. Por outro lado, a vitamina A também pode transferir-se das partículas de quilomícron para outras lipoproteínas plasmáticas. Portanto, a lipidemia pós-prandial é algo bem





mais complexo do que a entrada e saída de quilomícrons da circulação. É, na verdade, a somatória de fenômenos envolvendo tanto a via exógena (transporte de lipídios originados da absorção intestinal pelos quilomícrons) quanto a via endógena (transporte de lipídios de procedência hepática, pela VLDL e seus produtos de catabolismo). Portanto, é difícil interpretar o significado da lipidemia pós-prandial.

Mutações tanto da lipase da lipoproteína quanto da apo CII podem resultar em deficiência de lipólise dos quilomícrons. Assim, mesmo após 12 horas de jejum, ainda há quilomícrons e remanescentes circulando em quantidades tais que, à eletroforese, se traduzem pela presença de uma banda de quilomícrons, ausente em indivíduos normolipidêmicos.

O acúmulo plasmático de quilomícrons, mostrado pela eletroforese de lipoproteínas, constitui-se nos tipos I e V da classificação de Fredrickson. Essas dislipidemias têm muito baixa ocorrência na população. Resultam, por exemplo, de mutações da lipase da lipoproteína ou da apo CII, peças centrais do processo de lipólise dos quilomícrons. Nesse caso, a liberação de triglicérides pela lipoproteína está diminuída, e as partículas não sofrem adequadamente perda de tamanho e transformações químicas que as habilitem a passar pelas fenestrações do espaço de Disse e interagir com os mecanismos, existentes principalmente no fígado, que promovem sua remoção no plasma. No entanto, há uma questão muito mais abrangente: será que em indivíduos sem alterações do clássico perfil plasmático pode haver alterações no circuito dos quilomícrons, alterações essas que estejam associadas à doença arterial coronária? Nesse conceito, haveria dois grandes grupos de indivíduos: de um lado os que, após uma refeição lipídica, removem com mais rapidez os quilomícrons e seus remanescentes, enquanto os outros seriam mais lentos nesse processo.

Os estudos enfocando o problema metabolismo dos quilomícrons/lipidemia pós-prandial *versus* DAC são em pequeno número e envolvem pequenas amostragens, principalmente se comparados ao grande número de estudos epidemiológicos realizados em grandes amostras populacionais que, ao longo das últimas décadas, estabeleceram o vínculo entre a doença e os níveis de LDL, HDL ou da trigliceridemia de jejum (VLDL). A lipemia pós-prandial foi associada com a DAC nos estudos que usaram o teste de sobrecarga de gordura. Simons *et al.* Simpson *et al.*, Groot *et al.*, Karpe *et al.*, Patsch *et al.* e

Os estudos enfocando o problema metabolismo dos quilomícrons/lipidemia pós-prandial versus DAC são em pequeno número e envolvendo pequenas amostragens, principalmente se comparados ao grande número de estudos epidemiológicos realizados em grandes amostras populacionais que, ao longo das últimas décadas, estabeleceram o vínculo entre a doença e os níveis de LDL, HDL ou da trigliceridemia de jejum (VLDL).

Weintraub *et al.* relataram concentrações aumentadas de triglicérides ou vitamina A ou de apolipoproteína B48 em pacientes com DAC após a ingestão da dieta-teste. A apo B48 é a forma de apo B presente nos quilomícrons, mas não na VLDL, que contém a forma apo B100, e assim é um marcador dos quilomícrons na circulação.

A obtenção de metodologias mais práticas para avaliar o metabolismo dos quilomícrons faz-se necessária para a extensão desses estudos a grandes populações. Isso incluiria estudos prospectivos e intervencionistas. Em 1985, descrevemos no rato um novo método de avaliar o metabolismo dos quilomícrons. Nessa abordagem, emulsões ricas em triglicérides que simulam a estrutura e o comportamento metabólico intravascular dos quilomícrons, sendo duplamente marcadas com triglicérides e éster de colesterol radioativo, são injetadas em bolo na circulação, e a cinética plasmática dos radioisótopos é determinada nas amostras de sangue colhidas durante 30 minutos a uma hora. Dessa forma, o componente absorptivo intestinal é evitado, e através da análise da curva de decaimento dos tri-





glicérides e do éster de colesterol dos “quilomícrons artificiais” é possível avaliar de maneira direta a lipólise e a remoção dos “remanescentes” do plasma. Para evitar as interferências de natureza competitiva mencionadas acima, o teste é realizado após jejum de 12 horas. Esse método é assim mais específico e a interpretação matemática está simplificada porque envolve apenas a saída das partículas do compartimento plasmático, o componente realmente importante do ponto de vista fisiopatológico. Em 1995, publicamos estudo em que comparamos a remoção plasmática de quilomícrons artificiais medida em pacientes com doença arterial coronária com a obtida em indivíduos saudáveis, sem a doença. Ambos os grupos tinham níveis de lipídios plasmáticos, como colesterol total e frações e triglicérides dentro da faixa de normalidade. Os pacientes com DAC apresentaram taxas de remoção tanto de triglicérides quanto de éster de colesterol pronunciadamente menores que seus controles, indicando que tanto a lipólise quanto a remoção de remanescentes estão diminuídas na doença. É interessante notar a convergência dos resultados do nosso trabalho e os resultados obtidos com os testes de sobrecarga de gordura, apesar de se tratar de abordagens metodológicas de natureza diversa.

Utilizando o método dos “quilomícrons artificiais”, estudamos o metabolismo dos quilomícrons em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, doença acompanhada de grande aumento da incidência de doença arterial coronária. Verificamos que tanto o processo de lipólise quanto o de remoção plasmática dos remanescentes estão muito diminuídos. Também em pacientes que foram submetidos a transplante cardíaco ocorrem os mesmos defeitos de diminuição da lipólise e remoção de remanescentes registrados no lúpus eritematoso sistêmico. Lembre-se que, após o transplante cardíaco, desenvolve-se com frequência a doença coronária do transplante, uma forma de aterosclerose acelerada

que é a principal causa de morbidade e mortalidade após o primeiro ano de transplante. Portanto, em duas situações em que há aterogênese aumentada existe o registro de alterações marcantes no metabolismo dos quilomícrons, fazendo supor que esse circuito tem um papel importante no desenvolvimento do processo. Nesse contexto, parece-nos válida a hipótese de que os distúrbios imunológicos e inflamatórios que acompanham tanto o L.E.S. quanto o transplante cardíaco provocam as alterações de metabolismo dos quilomícrons. Por sua vez, essas alterações metabólicas podem vir a facilitar o processo de obstrução arterial aterosclerótica.

É interessante notar que o uso de drogas hipolipemiantes também tem efeito no metabolismo dos quilomícrons. Neste sentido, documentamos o efeito sobre o metabolismo dos quilomícrons artificiais tanto de drogas que atuam como redutores do colesterol de LDL, como a pravastatina e a atorvastatina, quanto de drogas que atuam mais acentuadamente como redutores de triglicérides, como o etofibrato e a genfibrozila. Em todos os grupos tratados com essas drogas houve incremento acentuado do metabolismo dos quilomícrons artificiais, com aceleração da remoção das partículas do compartimento plasmático. Dessa forma, é plausível presumir que o efeito sobre o metabolismo dos quilomícrons também pode ser um dos mecanismos que levam à diminuição de eventos coronarianos.

Portanto, vimos que o circuito metabólico dos quilomícrons, não-avaliado na prática clínica por causa de problemas metodológicos, representa um fator de risco de desenvolvimento de DAC, provavelmente de grande importância. São mais suscetíveis de desenvolver DAC os indivíduos que removem mais lentamente da circulação a gordura ingerida na dieta. Essa característica não se traduz em alterações de perfil lipídico plasmático nos exames disponibilizados atualmente pelo laboratório clínico. ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hussain MM et al. Chylomicron assembly and catabolism: role of apolipoproteins and receptors. *Biochim Biophys Acta*, 1996; 1300: 151–70.
2. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res*, 1996; 37: 693–707.
3. Simons LA et al. Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis*, 1987; 65: 181–92.
4. Simpson HS et al. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1990; 85: 93–102.
5. Patsch JR et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary disease – studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*, 1992; 12: 1336–45.
6. Weintraub MS et al. Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. *Brit Med J*, 1996; 312: 935–9.
7. Maranhão RC et al. Kinetics of a chylomicron-like emulsion in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1996; 126: 15–25.
8. Santos RD et al. Effect of pravastatin on removal of plasma from a chylomicron-like emulsion in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2000; 85: 1163–6.
9. Spósito AC et al. Plasma chylomicron-like emulsion removal is related to the plasma ldl cholesterol in patients with type IIa dyslipidemia. *Circulation*, 1999; 100(Suppl.): I-257.

