

HARUMI KINCHOKU

**EFEITOS DO ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL EM
PACIENTES DISLIPIDÊMICOS SEGUNDO SEXO, IDADE E
TEMPO DE TRATAMENTO**

CAMPINAS

Unicamp

2007

HARUMI KINCHOKU

**EFEITOS DO ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL EM
PACIENTES DISLIPIDÊMICOS SEGUNDO SEXO, IDADE E
TEMPO DE TRATAMENTO**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Ciências Básicas.

ORIENTADORA: PROFA DRA ELIANA COTTA DE FARIA

CAMPINAS

Unicamp

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

K574e Kinchoku, Harumi
Efeitos do aconselhamento nutricional em pacientes dislipidêmicos segundo sexo, idade e tempo de tratamento / Harumi Kinchoku. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientador : Eliana Cotta de Faria
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Terapia nutricional. 2. Dislipidemias. 3. Dieta. 4. Nutrição. 5. Idade. 6. Sexo. 7. Hipercolesterolemia. 8. Hipertrigliceridemia. 9. Hiperlipidemias. 10. Lipoproteínas HDL. 11. Lipoproteínas LDL. 12. Lipoproteínas VLDL. I. Faria, Eliana Cotta. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Effects of nutritional counseling on dyslipidemic patients according to sex, age and treatment time

Keywords: • Nutrition therapy
• Dyslipidemias
• Diet
• Nutrition
• Age
• Sex
• Hypercholesterolemia
• Hypertrigliceridemia
• Hyperlipidemias
• Lipoproteins, HDL
• Lipoproteins, LDL
• Lipoproteins, VLDL

Titulação: Mestre em Clínica Médica
Área de concentração: Ciências Básicas

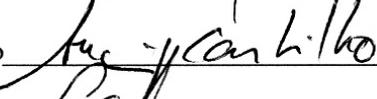
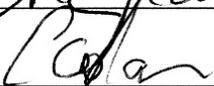
Banca examinadora:
Profa. Dra. Eliana Cotta de Faria
Profa. Dra. Lucia Nassi Castilho
Profa. Dra. Leiko Asakura

Data da defesa: 13 - 12 - 2007

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. ELIANA COTTA DE FARIA

Membros:

1. Prof(a). Dr(a) .Leiko Asakura 
2. Prof(a). Dr(a). Lucia Nassi Castilho 
3. Prof(a). Dr(a). Eliana Cotta de Faria 

**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Ciências Básicas,
da Faculdade de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 13/12/2007

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai Tamotsu e minha mãe Teruko que sempre me ensinaram e me apoiaram em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos Sergio, Wilson, Yukio e Tadashi e as minhas irmãs Cacilda, Mitiko e Monica que sempre estiveram ao meu lado mesmo distantes

As minhas cunhadas Laura e Dina e ao meu cunhado Yoshihito.

Aos meus sobrinhos Rafael, Guilherme, Yulto, Karina e Matheus pelo carinho e alegria.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra Eliana Cotta de Faria pela confiança, amizade, paciência, dedicação e sabedoria na orientação desta tese.

À equipe de nutricionistas e funcionários da Divisão de Nutrição e Dietética que sempre colaboraram com dedicação e trabalho em prol dos pacientes.

À Superintendência do Hospital de Clínicas pela oportunidade e incentivo em aprimorar os meus conhecimentos a partir da vivência clínica, cujo fruto transformou-se nesta tese.

Aos professores e funcionários da Pós graduação em Clínica Médica pela oportunidade.

Aos professores, funcionários e colegas do Departamento de Patologia Clínica, da Seção de Bioquímica Clínica e do Ambulatório de Dislipidemias, em especial à Dra Vera Castanho.

Ao Helymar Machado pelo excelente trabalho, pela atenção e disponibilidade em me auxiliar nos métodos estatísticos desta dissertação.

Aos meus bons amigos que sempre estiveram ao meu lado, incentivando e torcendo por mim.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho.

	PÁG.
RESUMO	<i>xvii</i>
ABSTRACT	<i>xxi</i>
1- INTRODUÇÃO GERAL	25
1.1- Componentes da dieta que modificam lípides e lipoproteínas plasmáticas	27
1.1.1- Metabolismo de lipoproteína plasmática.....	31
1.1.2- Lipoproteínas ricas em colesterol.....	32
1.1.3- Dislipidemias: definição, classificação.....	34
1.1.4- Tratamento dietético das dislipidemias.....	37
1.1.5- Adição de alimentos com propriedades funcionais no tratamento da hipercolesterolemia.....	38
2- OBJETIVOS	45
3- SUJEITOS E MÉTODOS	49
4- RESULTADOS	59
1º Trabalho científico.....	61
2º Trabalho científico.....	79
5- DISCUSSÃO GERAL	99
6- CONCLUSÃO GERAL	109
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113
8- ANEXOS	127

LISTA DE ABREVIATURAS

Apo	Apolipoproteína
IMC	Índice de Massa Corpórea
C	Colesterol
CC, WC	Circunferência da cintura
CETP	Proteína de transferência de colesterol
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardio vascular
HDL	lipoproteína de densidade alta
HDL₂	Subfração (2) das lipoproteínas de densidade alta
IDL	lipoproteína de densidade intermediária
LCAT	Lecitina colesterol acil transferase
LDL	lipoproteína de densidade baixa
LH	Lípase hepática
LLP	Lipoproteína lipase
NHDL	non –HDL, não HDL
QM	quilomícrons
SR-B1	Receptor de varredura classe 1
TG	Triglicérides
VET	Valor energético total
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

LISTA DE QUADROS

	PÁG.
Quadro 1- Recomendações dietéticas para o tratamento da hipercolesterolemia.	38
Quadro 2- Estudos da literatura sobre tratamento dietético exclusivo.....	41
Quadro 3- Orientações nutricionais segundo IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias.....	55

RESUMO

Os principais determinantes da dieta que elevam as concentrações de LDL-C são as gorduras saturadas, gorduras trans e, em menor grau, o colesterol da dieta. O aumento relativo na proporção de carboidratos resulta em dislipidemia caracterizada pelo aumento das concentrações plasmáticas de TG e VLDL-C, baixas concentrações de HDL-C, razão C:HDL aumentada e, algumas vezes, a presença de partículas de LDL-C pequenas e densas. O propósito deste estudo foi avaliar o impacto do aconselhamento nutricional exclusivo em portadores de dislipidemias, verificando a resposta entre sexos e entre faixas etárias (<60 anos e \geq 60 anos) e a influência do tempo no tratamento (3,6 e 12 meses). Participaram do estudo 129 sujeitos, 56 homens e 73 mulheres com idade entre 20 a 73 anos sem uso de medicação hipolipemiante por no mínimo 30 dias antes e durante o tratamento, e com pelo menos três meses de seguimento nutricional. Para hipercolesterolemia foi orientada a restrição de gorduras saturadas (<7% do VET) e colesterol (<200 mg/dL) e, para hipertrigliceridemia a restrição de carboidratos simples, bebidas alcoólicas e, restrição de gorduras totais (<20% do VET) para TG>300 mg/dL. Na presença de sobrepeso ou obesidade foi orientada dieta hipocalórica com redução gradativa das calorias.

As concentrações de colesterol (C), LDL-C, e triglicérides (TG) foram significativamente reduzidas na população estudada em 14%, 5%, 30% respectivamente. No primeiro trabalho, em que foi avaliada a influência do tempo de aconselhamento nutricional comparado ao período basal, as respostas significativas às orientações dietéticas com três meses foram: para C (-16%), LDL-C (-0,1%) e não HDL-C (-19%); com seis meses para C (-13%), TG (-30%), LDL-C (-9%), não HDL-C (-17%), Castelli I (-14%) e Castelli II (-4%) e, com 12 meses para C (-14%), TG (-27%) e Castelli I (-13%). As concentrações plasmáticas de HDL-C e o peso corporal não se modificaram. Entre os sexos (trabalho 2) foi observado uma redução de 16% para C e 36% para TG em homens, e de 12% para C, 12% para LDL-C, e 26% para TG nas mulheres e, entre faixa etária de 15% para C, 2% para LDL-C e 33% para TG nos adultos e 14% para C nos idosos. O aumento na concentração de HDL-C foi significativa em homens em relação às mulheres (+5% e -4 %) com hiperlipidemia mista.

Todos os participantes responderam ao aconselhamento nutricional reduzindo as concentrações de C, TG, LDL-C e a não HDL-C. O tempo de orientação dietética não modificou as respostas em lípidos e lipoproteínas plasmáticas; sendo o tempo de três meses suficiente para observar os efeitos benéficos da dieta. Um maior número de parâmetros foi reduzido com seis meses indicando que a partir de sexto mês houve um efeito mais abrangente da dieta.

Homens e adultos foram mais responsivos à orientação nutricional. As respostas foram maiores que os coeficientes de variação biológico para cada parâmetro avaliado exceto para LDL-C. Recomenda-se a aplicação desta experiência terapêutica positiva em outros Serviços de Saúde por se tratar de uma terapia de baixo custo podendo também contribuir na prevenção e controle de doença cardiovascular.

ABSTRACT

The strongest dietary determinants of elevated LDL cholesterol concentrations are dietary saturated fatty acid and trans fatty acid intakes to a lesser extent, dietary cholesterol and excess body weight

The aim of the present study was to evaluate the responses plasma lipid to nutritional counseling on dyslipidemic outpatients and analyze their responses by gender and age and analyzing the influence of time (3, 6 and 12 months) of treatment.

One-hundred and twenty nine dyslipidemic subjects i.e. 56 males and 73 females aged 20 - 73 years comprised this study. No medication was used 30 days before and during following the diet as part of the inclusion criteria. Patients with hypercholesterolemia were oriented to follow the NCEP step 2 diet, and those with hypertriglyceridemia were oriented to restrict simple carbohydrates and alcoholic beverage and, in presence of TG >300 mg/dl, to use low fat diet ($\leq 20\%$).

After nutritional counseling plasma cholesterol (C) concentrations, LDL-C, and triglycerides (TG) were significantly reduced in the population sample by (14%, 5%, 30%), respectively.

The response were significant after 3 months for C (-16%), LDL-C (-0,1%) and NHDL-C (-19%), after 6 months for C (-13%), TG (-30%), LDL-C (-9%), NHDL-C (-17%), Castelli I (-14%) and Castelli II (-4%) and, after 12 months for C (-14%), TG (-27%) and Castelli I (-13%).

No change was detected in plasma HDL-cholesterol and body weight, after nutritional counseling.

Between sexes plasma concentrations reduced for C and TG by 16%, and 36% in men, and by 12% and 26% and 12% for LDL-C in women, and between age by 15% to C, 2% to LDL-C and 33% to TG in middle age and, 14% for C in elderly people. HDL cholesterol concentration was significantly higher in men than in women with mixed hyperlipidemia (+5% and -4 %).

All participants responded to nutritional counseling reducing C, TG, LDL-C, NHDL-C, LDL-C.

The nutritional counseling time did not modify the responses of plasma lipids and lipoproteins. After 3 months, beneficial effects of the diet were observed, and the higher number of parameters were reduced after 6 month showing a broader actions of diet.

Men and adults patients presented better responses to nutritional counseling.

The responses to nutritional counseling were higher than coefficient biology variation for each parameter evaluated except to LDL-C.

We recommend this positive experience is recommended to other Health Service because is low cost treatment and also contribute in prevention and control of risk factors for cardiovascular disease.

1- INTRODUÇÃO GERAL

1.1- Componentes da dieta que modificam lípides e lipoproteínas plasmáticas

Alguns fatores dietéticos influenciam as concentrações e o metabolismo de lipoproteínas como a quantidade e o tipo de carboidratos, o conteúdo de fibras, a quantidade e o tipo de gordura, proteínas e o balanço energético entre outros (Jones, 2003).

Os possíveis mecanismos envolvidos na interação metabólica entre o açúcar da dieta e os lípides plasmáticos incluem a estimulação da secreção hepática e a lipogênese de “novo”, induzem a super produção de triglicérides (TG), diminuem a ativação de lipoproteína lipase (LLP) pela insulina no tecido adiposo e reduzem a remoção plasmática de TG (Chong et al, 2007).

Wood et al. (2006) verificaram que a restrição de carboidratos na dieta alterou o metabolismo das lipoproteínas através de mudança morfológica das partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade baixa (LDL) e lipoproteína de densidade alta (HDL) e das concentrações de apolipoproteínas (apos). As alterações nas concentrações plasmáticas de TG foram resultantes da diminuição da secreção de VLDL, reduzida remodelação das partículas de VLDL pela lipase hepática (LH) levando a formação de partículas de LDL menos aterogênica.

O aumento na proporção de carboidratos pode resultar em dislipidemia que é caracterizada pelo aumento das concentrações plasmáticas de TG e VLDL-C, baixas concentrações de HDL-C, razão C: HDL aumentada e eventualmente a presença de partículas de LDL-C pequenas e densas (Lichtenstein et al., 2006) devido em grande parte aos efeitos sobre o metabolismo plasmático de lipoproteínas ricas em TG (Krauss et al, 2006).

Os carboidratos simples são considerados mais prejudiciais em comparação aos carboidratos complexos na indução da hipertrigliceridemia. Por outro lado, as fibras tendem a minimizar os efeitos das dietas ricas em carboidratos. (Hellerstein, 2002). Dentre os carboidratos simples a frutose parece ter maior impacto na hipertrigliceridemia em função do seu metabolismo. A frutose da dieta uma vez absorvida é captada pelo fígado onde é fosforilada transformando-se em frutose-1-fosfato pela ação da enzima frutoquinase sendo

então convertida em glicerol 3-fosfato favorecendo a esterificação de ácidos graxos para formação de TG (Fried e Rao, 2003).

A sacarose por sua vez pode aumentar a síntese hepática de TG e a produção de VLDL e diminuir o catabolismo de lipoproteínas ricas em TG (Hellerstein, 2002). Altas concentrações de açúcares na dieta podem também modificar a taxa de remoção de TG da circulação pelo aumento da concentração de VLDL que pode competir para hidrólise pela lipase hepática retardando a remoção de QM do plasma (Fried e Rao, 2003).

Segundo Griel et al (2006) os efeitos dos carboidratos na glicose sérica e no metabolismo dos lípides dependem do tipo de carboidrato e da condição da resistência à insulina. Os carboidratos simples como a glicose podem aumentar a glicose pós prandial em indivíduos com resistência a insulina. Por outro lado, a de frutose pode melhorar a glicose pós prandial as custas do aumento de TG pós prandial. Entretanto, o consumo crônico de frutose pode aumentar substancialmente a lipogênese, resultando no aumento de TG em relação ao consumo isocalórico de glicose.

O colesterol alimentar influencia diferentemente as concentrações níveis plasmáticos de colesterol. A grande maioria da população é hipo-responsiva e apenas uma parcela é hiper-responsiva apresentado aumento das concentrações de LDL-C e HDL-C sem alterar a razão entre as lipoproteínas (Kritchevsky, 2004; Fernandez, 2006). A diferença na resposta pode ser atribuída em parte pela idade, sexo, estado hormonal e obesidade. (Fernandez, 2006).

A resposta do LDL-C ao colesterol da dieta pode também ser influenciado por fatores genéticos como os genótipos apo A4 e apo E, sendo que o genótipo da apo E que têm o alelo E4 tem sido relacionado com a maior absorção de colesterol (Masson et al, 2003).

Recentemente Zehengling Li et al (2003) avaliaram os efeitos da restrição de 14% para 4% do total do valor energético total (VET) de gordura saturada e de 147 mg de colesterol/dia para 45 mg/dia na dieta em homens e mulheres, e demonstrou redução de 21% e 15% nas concentrações de LDL-C respectivamente. Um dos mecanismos que o

colesterol da dieta alteram as concentrações plasmáticas de lipoproteínas pode ser atribuído à baixa regulação da atividade dos receptores de LDL das superfícies das células, diminuindo desta maneira a remoção de LDL e de VLDL do plasma aumentando a velocidade da conversão de VLDL para LDL (Grundy, 1990; Lichtenstein et al., 2006).

O perfil de ácidos graxos da dieta é o principal determinante das concentrações plasmáticas de colesterol (Lichtenstein et al., 2006). Os ácidos graxos da dieta que aumentam a LDL-C são as gorduras saturadas, gorduras trans e em menor grau o colesterol alimentar (Lichtenstein, 2006).

McLaughlin et al. (2006) observaram uma maior redução na concentração plasmática de TG em jejum e aumento na concentração de HDL-C com uma dieta hiperlipídica contendo 45% do VET de gordura, menos que 7% do VET de gordura saturada, menos de 200 mg colesterol/dia e 38% do VET de gordura mono ou poliinsaturada. Segundo Hu et al. (2001), o tipo de gordura da dieta é mais importante do que a quantidade na determinação de risco para doença arterial coronariana (DAC). Por outro lado, Jakobsen et al. (2004) sugerem que o risco está relacionado a ambos, qualidade e quantidade de gorduras da dieta. Em um estudo longitudinal conduzido por Xu et al. (2006) mostraram que a mortalidade por doença cardiovascular (DCV) em índios americanos adultos foi relacionada à qualidade e quantidade de gorduras da dieta.

Os ácidos graxos saturados aumentam a LDL-C por reduzirem a síntese e a atividade dos receptores de LDL, pela diminuição da expressão de RNA mensageiro e da fluidez da membrana, reduzindo desta maneira a remoção de LDL da circulação (Grundy, 1990; Schaefer, 2002). Os ácidos graxos saturados com propriedade de aumentar a LDL-C e as concentrações plasmáticas de colesterol incluem: o ácido láurico (C 12:0) presente no leite humano, no leite de vaca e no óleo de coco; o ácido mirístico (C 14:0) encontrado nas gorduras animais, no óleo de coco, no leite e derivados; e o ácido palmítico (C 16:0) encontrado nas gorduras animais e no óleo de dendê. O ácido butírico (C 4:0), ácido caprílico (C 8:0) e o ácido cáprico (C 10:0) encontrados na gordura do leite e o ácido esteárico (C 18:0) encontrado nas carnes e no leite não influenciam o metabolismo de lipoproteínas (German et al, 2004).

Em recente meta análise de Mensink et al. (2003) demonstraram que os ácidos graxos saturados particularmente o ácido láurico, ácido mirístico e ácido palmítico aumentam LDL-C e HDL-C. O estudo denominado beFIT desenvolvido por Walden et al (1997) avaliou os efeitos da dieta fase II do National Cholesterol Education Program (NCEP) em indivíduos portadores de hipercolesterolemia obtendo redução de 8% na LDL-C. O estudo DELTA desenvolvido por Ginsberg et al. (1998) investigou os efeitos da restrição de 15% para 6,1% de gordura saturada do total de calorias da dieta, observando uma redução de 11% na LDL-C.

Os ácidos graxos trans são gorduras insaturadas que contém pelo menos uma dupla ligação na configuração trans; são produzidos no processo de hidrogenação de óleos vegetais sendo que, uma pequena porção é encontrada naturalmente nas gorduras das carnes bovinas, leite e manteiga (Krummel, 1998). As principais fontes de gorduras trans são as gorduras hidrogenadas, margarinas de consistência mais sólida e produtos que contém ácidos graxos trans na sua formulação.

Os ácidos graxos trans aumentam as concentrações de LDL-C e têm o inconveniente de reduzir as concentrações de HDL-C (Mattan et al, 2000; Hu et al, 2001; Schaefer, 2002) resultando em uma razão C:HDL menos favorável quando comparado com a gordura saturada (Mensink et al, 2003). Além disso, as gorduras trans podem aumentar as concentrações de TG (Mattan et al, 2000; Hu et al, 2001; Lichtenstein, 2006^b) e, os níveis de lipoproteína (a) que são positivamente associados à DAC (Schaefer, 2002; Hu et al, 2001).

As gorduras instauradas podem ser divididas em duas categorias: monoinsaturadas que apresentam uma dupla ligação em sua cadeia de carbono e poliinsaturadas que apresentam duas ou mais duplas ligações (Grundy,1990).

Os ácidos graxos instaurados são encontrados no óleo de canola, azeite de oliva, abacate e nas sementes oleaginosas. A substituição isocalórica da gordura saturada pela gordura monoinsaturada na dieta reduz a LDL-C sem no entanto alterar o HDL-C, pela maior remoção de LDL-C e apo B (Schaefer, 2002).

Os ácidos graxos poliinsaturados são representados pela série ômega (ω) 6 e 3. A substituição isocalórica dos ácidos graxos saturados por poliinsaturados reduz a LDL-C plasmática pela menor produção e maior remoção de LDL plasmática e alteração da estrutura das LDL diminuindo o conteúdo de colesterol das partículas mas têm o inconveniente de reduzir a HDL-C e de induzir a maior oxidação lipídica (Schaefer, 2002). As principais fontes de ácidos graxos poliinsaturados são os óleos vegetais.

Os ácidos graxos ω -3 eicosapentanoico (EPA) e docosapentanoico (DHA) são encontrados nos peixes de águas frias profundas como sardinha, cavala, salmão e arenque e nos vegetais como na soja, óleo de canola e linhaça. Em indivíduos hipertrigliceridêmicos, os ácidos graxos ω -3 reduzem as concentrações plasmáticas de TG pela diminuição da produção hepática de VLDL, com menos efeito sob a fração catabólica (Lichtenstein et al., 2006; McKenney, 2007). A redução de TG pode ser acompanhada pelo aumento discreto nas concentrações de LDL-C e HDL-C devido às concentrações elevadas de TG, sendo que na maioria dos casos o aumento na LDL-C é menor comparado com a redução de VLDL-C resultando na redução da não HDL (NHDL) (McKenney, 2007). Os ácidos graxos ω -3 diminuem as concentrações plasmáticas de TG no período pós prandial pela aceleração do catabolismo das VLDL por aumento da atividade aumentada da lipoproteína lipase (Park, 2003; Lichtenstein et al., 2006).

1.1.1- Metabolismo de lipoproteínas plasmáticas

As lipoproteínas são formadas por uma camada hidrofílica constituída de proteínas denominada apolipoproteínas, fosfolipídios e colesterol livre envolvendo um núcleo hidrofóbico contendo triglicérides e ésteres de colesterol, responsáveis pelo transporte de lípidos no plasma (Mahley, 2006).

Existem quatro grupos principais de apolipoproteínas que regulam o metabolismo das lipoproteínas: apo-B (B-100 e B-48), apo-A (AI, AII e AIV), apo C (CI, CII e CIII) e apo-E. As apolipoproteínas desempenham diversas funções no metabolismo das lipoproteínas, como

proteína estrutural (apo B 100 e apo B 48), como ligantes a receptores como a apo E e apo B 100 ou como co-fatores enzimáticos como apo CII, apo CIII e apo AI.

As lipoproteínas ricas em TG são maiores e menos densa representadas pelos quilomícrons (Qm) de origem intestinal e pela VLDL de origem hepática.

Os QM são produzidos no intestino delgado, duodeno e íleo proximal na presença de gordura ou colesterol da dieta. São transportados pela via linfática através do ducto torácico para a circulação sistêmica (Havel et al, 2001) . Na circulação, os QM são degradados pela ação da LLP ativada pela apo-CII liberando ácidos graxos livres de QM ricos em TG, convertendo em QM remanescentes pobres em TG e ricos em de colesterol (Goldeberg, 1996). Os ácidos graxos livres são captados pelos tecidos podendo ser armazenados na forma de TG, oxidados como fonte de energia ou reutilizados na síntese de TG pela ação da lipase hepática (LH). Os QM remanescentes são rapidamente removidos da circulação pelos receptores das células hepáticas e são então metabolizados (Cooper, 1997).

As VLDL são sintetizadas no fígado e sua produção é estimulada pelo aumento da distribuição de ácidos graxos livres para os hepatócitos, pela alta ingestão de gordura na dieta, pela mobilização de ácidos graxos provenientes dos tecidos adiposos ou diabetes descompensado (Havel et al, 2001). As VLDLs ricas em TG são hidrolisadas pela ação da LLP e pela LH convertendo-as em pequenas partículas ricas em colesterol, lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e, pela ação destas enzimas são convertidas em LDL no final do processo (Havel et al, 2001). Aproximadamente a metade das VLDL são convertidas em lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e o restante é rapidamente removido da circulação diretamente para o fígado assim como as remanescentes de VLDL e IDL (Krummel, 1998).

1.1.2- Lipoproteínas ricas em colesterol

As lipoproteínas ricas em colesterol são representadas pela LDL, IDL e HDL. A LDL é a principal lipoproteína transportadora de colesterol no plasma para os tecidos periféricos, aproximadamente 70% do colesterol estão presentes nesta lipoproteína

(Havel et al, 2001; Mahley, 2006). As LDLs são removidas pelo fígado por meio da ligação com receptores específicos e o receptor de LDL, denominado B, E é o mais importante (Brown, 1986). A expressão desses receptores é a principal responsável pela concentração de colesterol no sangue que depende da atividade da enzima hidroximetilglutaril redutase (HMG) Co A, que é a enzima chave intracelular para a síntese do colesterol hepático (Pease RJ, 1996). No interior das células o colesterol é esterificado para depósito pela ação da enzima acil Co A colesterol transferase (LCAT). As VLDLs trocam TG por ésteres de colesterol com as HDL e LDL por intermédio da ação da CETP (Deeb, 2003).

As partículas de LDL podem variar de acordo com o tamanho, densidade e conteúdo lipídico, as maiores e menos densas até as menores e mais densas. O perfil de lipoproteínas com predomínio de LDL pequenas e densas está associado com aumento de 2 a 3 vezes o risco para DAC. Sugere-se que o aumento da aterogenicidade das LDL pequenas e densas se deve a menor propensão de captação pelos receptores de LDL, maior facilidade em penetrar no interior das paredes das artérias sendo mais rapidamente oxidadas em comparação com as LDL maiores e menos densa (Krauss, 2001).

A HDL é formada no fígado, a partir da secreção de um disco de apo-AI e fosfolípido conhecido como nascente ou precursor de HDL, bem como sintetizada no intestino ou ainda derivada de materiais remanescentes presentes nas superfícies dos QM e VLDL durante o processo de degradação em combinação com a apo-AI (Mooradian, 2006; Mahley, 2006). A HDL é responsável pelo transporte reverso do colesterol, transportando o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado. As HDLs nascentes captam o colesterol não esterificado dos tecidos periféricos pela ação da LCAT formando as HDLs maduras que transportam o colesterol diretamente para o fígado onde este é captado pelos receptores SR-B1 ou transferindo os ésteres de colesterol para outras lipoproteínas principalmente as VLDLs pela ação da CETP (Mooradian, 2006).

A HDL promove também a remoção de lípidos oxidados da LDL, inibe a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimula a liberação de óxido nítrico contribuindo para a proteção do leito vascular contra a aterogênese. (Wang et al., 2004; Shah, et al., 2001). A concentração de HDL-C é inversamente associada com o risco para desenvolvimento de DCV; o seu efeito protetor pode estar relacionado ao

mecanismo de transporte reverso do colesterol (Genest et al., 1991). Os principais determinantes não genéticos relacionados a baixos níveis HDL-C são: a hipertrigliceridemia, diabetes, dieta hipogordurosa ($\leq 15\%$ de gorduras das calorias totais) e excesso de peso. (Lichtenstein, et al., 2006)

1.1.3- Dislipidemias

As dislipidemias podem ser definidas como alterações nas concentrações de lípidos e lipoproteínas plasmáticos.

As dislipidemias primárias podem ser classificadas de acordo com o seu genótipo ou fenótipo por meio da análise bioquímica conforme a seguir: hipercolesterolemia isolada que apresenta elevação isolada de LDL-C (≥ 160 mg/dL), hipertrigliceridemia isolada na qual ocorre elevação isolada de TG (≥ 150 mg/dL) refletindo desta maneira no aumento do volume de partículas ricas em TG (VLDL, IDL e QM) e, hiperlipidemia mista cujos valores de LDL-C (≥ 160 mg/dL), colesterol (C) (≥ 200 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL) apresentam-se aumentados. A presença de valores de TG ≥ 400 mg/dL o cálculo da LDL-C pela fórmula da Friedewald torna-se inadequado, e HDL-C baixo, isto é, concentrações < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL nas mulheres podendo se apresentar de forma isolada ou em associação com aumento de LDL-C ou TG (IV Diretriz brasileira sobre Dislipidemias, 2007).

Genotipicamente são divididas em monogênicas nos quais a mutação ocorre em um único gene ou poligênica, causada pela associação de múltiplas mutações que isoladamente não seriam de grande repercussão (Calandra e Bertolinio, 1999).

As dislipidemias monogênicas que aumentam a LDL no plasma são a hipercolesterolemia familiar e o defeito da apo B 100 (Calandra e Bertolinio, 1999).

A hipercolesterolemia familiar é causada pela mutação no gene do receptor de LDL, resultando em receptores defeituosos ou na ausência dos mesmos nas células hepáticas ou tecidos periféricos causando a elevação de LDL e C no plasma

(Goldstein et al., 2001). A dislipidemias familiar por defeito da apo B 100 é causada pela mutação na apo B 100 que reduz a capacidade ligante com os receptor de LDL (Grundy, 1990).

A hipercolesterolemia poligênica pode ser causada pela mutação em uma molécula dos receptores de LDL ou da apo B 100, ou por processos fisiológicos que influenciam a absorção do colesterol, o metabolismo dos ácidos biliares ou o metabolismo intra celular do colesterol (Grundy, 1990).

A hiperlipidemia familiar combinada está associada a elevação de CT e TG no plasma mas a causa ainda é desconhecida (Grundy S M, 1990), acredita-se que múltiplos genes podem estar envolvidos. .

A hipertrigliceridemia familiar é caracterizada pelo aumento das concentrações de VLDL ricas em TG no plasma sendo originada pelo aumento na produção de VLDLs de TG na presença de produção próximas do normal de apo B, levando a secreção de grandes partículas de VLDL ricas em TG (Grundy, 1990).

A disbetalipoproteinemia familiar é causada pelo acúmulo de colesterol rico em remanescentes de VLDL, IDL e partículas de QM pela mutação no apo E que são as apo responsáveis pela ligação aos receptores dos remanescentes e da LDL (Mahley et al., 1999).

A deficiência de LPL é resultado da mutação no gene da LPL que acarreta ausência ou a inatividade da mesma; por outro lado a deficiência de apo CII é uma desordem semelhante a deficiência de LPL ambas levando a quilomiconemia (Black et al., 1993).

No caso das dislipidemias secundárias, a presença de dislipidemias em portadores de Diabetes tipo I normalmente está associado a níveis normais de LDL-C e HDL-C e níveis elevados de TG em consequência do controle glicêmico ineficiente (Molitch, 2006). O controle glicêmico deficiente e o inadequado suprimento de insulina conduzem a redução na atividade da lipoproteína lipase e conseqüente inabilidade para remover QM e VLDL (Molitch, 2006). Nas situações de descontrole pronunciado da glicemia pode ocorrer a redução de HDL-C e aumento de LDL-C (Molitch 2006).

Tem sido proposto que a dislipidemia encontrada nos portadores de diabetes tipo II geralmente é decorrente da resistência à insulina, levando a hipertrigliceridemia moderada acompanhada de HDL-C baixo e, aumento do volume de LDLs pequenas e densas (Ginsburg, 2006). Estas alterações se devem ao aumento da produção hepática de VLDL e redução na remoção de VLDL e QM, resultando no aumento da produção de LDL pequenas e densas (Ginsburg, 2006). A redução da HDL-C se deve primariamente ao aumento da transferência de colesterol das HDL para lipoproteínas ricas em TG com concomitante transferência de TG para HDL sob o efeito da CETP. Estas partículas ricas em TG são hidrolisadas pela ação da LH e são rapidamente removidas (Ginsburg, 2006). A resistência à insulina aumenta a atividade da LH que hidrolisa fosfolípidos nas partículas de LDL e HDL levando a formação de partículas de LDL pequenas e densas diminuindo a HDL2. (Ginsburg, 2006; Molitch, 2006).

A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de fatores de risco metabólicos relacionados diretamente na promoção e desenvolvimento da DAC. Os fatores metabólicos constituem a dislipidemia aterogênica (concentrações elevadas de TG e apo B, HDL-C baixo, partículas de LDL pequenas e densas), resistência à insulina, hipertensão arterial e elevadas concentrações de glicose em jejum (Grundy et al, 2005).

O excesso de peso quando associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, obesidade denominada tipo central, visceral ou androgênica está associado a maior risco de DAC. A medida da circunferência da cintura permite identificar os portadores desta forma de obesidade que em geral apresentam distúrbios metabólicos característicos da síndrome metabólica (National Heart e Lung, 1998).

O diagnóstico da síndrome metabólica inclui a presença de obesidade abdominal como condição essencial e dois ou mais critérios a seguir: TG \geq 150 mg/dL ou em tratamento para hipertrigliceridemia, HDL-C $<$ 40 mg/dL para homens e $<$ 50 mg/dL para mulheres, pressão arterial sistêmica (HAS) \geq 130 mm Hg ou tratamento para HAS ou diastólica \geq 85 mm Hg ou em tratamento, glicemia em jejum \geq 110 mg/dL ou em tratamento de diabetes (National Cholesterol Education Program, 2001).

O uso de alguns medicamentos pode causar dislipidemias como os esteróides anabolizantes, corticóides, inibidores de proteases entre outros (Henkin et al., 1992).

Hábitos de vida inadequados também contribuem no desenvolvimento das dislipidemias como: o tabagismo que apresenta efeito adverso sobre as lipoproteínas diminuindo as HDL-C. O consumo regular de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode afetar o metabolismo de TG e aumentar do HDL-C (Krummel, 1998).

1.1.4- Tratamento dietético das dislipidemias

A terapia nutricional é a primeira conduta a ser adotada no tratamento das dislipidemias e na prevenção e tratamento de DCV (NCEP III, 2001; IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias, 2007).

A meta da terapia nutricional é reduzir as concentrações de colesterol total, LDL-C e TG e aumentar as concentrações HDL-C e, desta maneira reduzir a morbidade e mortalidade por DCV (Castelli, 1984).

O tratamento dietético baseia-se num conjunto de medidas que envolvem modificações na composição da dieta, restrição de bebidas alcoólicas, adição de alimentos com propriedades funcionais, controle do peso corpóreo associado a prática de atividade física e combate ao tabagismo.

As recomendações nutricionais da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o tratamento da hipercolesterolemia estão representadas no Quadro 1. A National Cholesterol Education Program (2001), recomenda a dieta como tratamento exclusivo nos primeiros 3 a 6 meses em indivíduos que apresentam baixo risco para DCV. Quando a resposta a terapia nutricional não é satisfatória ou em função da condição clínica do paciente os medicamentos hipolipemiantes são utilizadas no tratamento.

Quadro 1- Recomendações dietéticas para o tratamento da hipercolesterolemia

Nutrientes	Ingestão recomendada
Gordura total	25 – 35% das calorias totais
Ácidos graxos saturados	≤ 7% das calorias totais
Ácidos graxos poliinsaturados	≤ 10% das calorias totais
Ácidos graxos monoinsaturados	≤ 20% das calorias totais
Colesterol	<200 mg/dia
Carboidratos	50 – 60%
Proteínas	Cerca de 15% das calorias totais
Fibras	20 a 30 g/dia
Calorias	Ajustado ao peso desejável

IV Diretrizes Brasileiras para tratamento das Dislipidemias, 2007

1.1.5- Adição de alimentos com propriedades funcionais no tratamento da hipercolesterolemia

As fibras solúveis como a pectina, goma guar e psillium podem reduzir as concentrações de LDL-C por reduzirem a absorção de gorduras (NCEP, III).

O efeito hipocolesterolêmico das fibras solúveis é atribuído primeiramente a redução na absorção de ácidos biliares pelo intestino delgado, com conseqüente aumento da excreção de ácidos biliares nas fezes causando a necessidade de mais colesterol para a produção de sais biliares (Erkkila e Lichtenstein, 2006).

Alta ingestão de farelo de aveia foi associada com o aumento da síntese de ácidos biliares, aumentando a captação de colesterol da circulação e diminuindo as concentrações de colesterol plasmático (Andersson et al, 2002). Além disso, a aveia tem sido relacionada com a redução das partículas de LDL pequenas e densas consideradas mais aterogênicas (Davy et al., 2002) em relação as partículas de LDL maiores e menos densas (Lamarche et al., 1997).

As fibras podem também reduzir a secreção de insulina provavelmente pelo aumento no tempo de esvaziamento gástrico e retardo da absorção da glicose (Juntunen et al., 2003). Esta redução da ação insulínica reduz a estimulação da lipólise hepática. A inclusão de fibras solúveis no tratamento dietético de hipercolesterolêmicos auxiliam na redução do perfil lipídico e de risco para DCV (Jenkins et al., 2002).

É recomendado o consumo de 20 a 30 gramas de fibras totais, sendo que a ingestão de 5 a 10g de fibras solúveis proporcionam uma redução aproximada de 5% LDL-C. (NCEP, III).

Os fitoesteróis são encontrados nos vegetais e apresentam estrutura semelhante ao colesterol. O principal fitosterol encontrado nos alimentos é o β -sitosterol extraído de óleos vegetais. Os fitoesteróis competem com o colesterol na luz intestinal reduzindo a absorção do colesterol alimentar (Plat e Mensink, 2005; Nicolosi et al, 2001).

Recentes estudos sugerem que os fitoesteróis influenciam também o metabolismo do colesterol (Normen et al, 2000; Hallikainen et al, 2000); em resposta a redução da absorção do colesterol exógeno levando a um aumento dos receptores que mediam a captação do colesterol provavelmente pelo aumento da expressão de receptores de LDL (Plat J e Mensink, 2005). Estudos têm demonstrado que a adição de 2 a 3 gramas de fitosterol/dia reduz a concentração de LDL-C 6–15 %.

No estudo desenvolvido por Lottenberg et al. (2002), reduções de 10% nas concentrações séricas de C e 12% na LDL-C foram observadas com uso de margarinas enriquecidas com 3g de fitosteróis em hipercolesterolêmicos moderados; Maki et al (2001) acrescentaram 2,2g de fitosteróis a dieta fase I da NCEP obtendo redução de 7.6% para C e 8.1% para LDL-C após 5 semanas. Os fitoesteróis não influenciam a concentração plasmática de HDL-C e TG. A ingestão de 3 a 4g/dia de fitosteróis pode ser usada como medida adicional no tratamento da hipercolesterolemia (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias, 2007).

A inclusão da proteína de soja nas dietas baixas em gorduras saturadas e colesterol pode reduzir as concentrações de C e LDL-C em indivíduos hipercolesterolêmicos (Sacks et al., 2006). Não há evidência até o momento em relação aos

benefícios da proteína da soja sobre a HDL-C, TG, lipoproteína a, pressão arterial (Sacks et al., 2006).

Em recente meta análise (Reynolds, 2006) a suplementação de 20g a >60g de proteína de soja proporcionou uma redução nas concentrações plasmáticas de 5,6 mg/dL para C, 4,2 mg/dl para LDL-C e 6,2 mg/dL para TG. As principais fontes são o tofu, farinha de soja, feijão soja, leite de soja, proteína texturizada de soja.

Na presença de hipertrigliceridemia com a presença de quilomicronemia recomenda-se a restrição no total de gordura da dieta (<15% do VET), restrição de carboidratos simples e bebida alcoólica. Na hipertrigliceridemia secundária a obesidade ou a diabetes recomenda-se dieta hipocalórica, adequação do consumo de carboidratos e gorduras, controle da hiperglicemia e restrição total de bebidas alcoólicas (Pejic et al, 2006; IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias, 2007).

Alguns estudos tem mostrado efeitos positivos da terapia nutricional exclusiva no tratamento das dislipidemias e na redução de risco de DAC (Quadro 2).

Quadro 2- Estudos da literatura com tratamento dietético exclusivo

Autor	País	Dieta	Casuística	Resultado
Queenan et al (2007)	USA	6g β glucana	25 homens 50 mulheres	↓ C e LDL
Keenan et al (2007)	USA	5g β glucana	75 homens 80 mulheres	↓ C, LDL-C, TG, C:HDL
Gigleux et al (2007)	Canada	NCEP III + alimentos funcionais	20 homens 14 mulheres	↓ C
Nordmann et al (2007)	Suíça	↓ carboidratos x ↓ gorduras	Meta análise 447 sujeitos	↓ TG
Jenkins et al (2006)	Canada	NCEP III + alimentos funcionais	31 homens 35 mulheres	↓ LDL-C, TG, C:HDL
Serra-Majem et al (2006)	Espanha	Dieta mediterrânea	Revisão de 30 estudos	Efeito favorável nas lipoproteínas
Mensink et al (2003)	Alemanha	Gordura x carboidrato	Meta análise 60 trabalhos	Efeitos na razão C:HDL
Batista et al (2003)	Brasil	NCEP II	13 homens 83 mulheres	↓ C, LDL-C, TG
Sabaté et al (2003)	USA	Adição de amêndoas 19,9% monoinsaturada	14 homens 11 mulheres	↓ C, LDL-C, LDL:HDL
Jenkins et al (2002)	Canada	Adição de amêndoas 19% monoinsaturada	27 homens e mulheres	↓ C, LDL-C, C:HDL, LDL:HDL ↑HDL
Lottenberg (2002)	Brasil	Adição de 3g de fitosteróis		↓ C; LDL-C
Maki et al (2001)	USA	Adição de 1,1 g - 2,2 g de fitoesteróis	101 homens 123 mulheres	↓ C, LDL-C
Knopp et al (2000)	USA	Dietas: 30%, 26%, 22% e 18% de gordura	531 homens	Maior ↓ C, LDL-C para dieta com 26% de gordura
Bemelmans et al (2000)	Holanda	Dieta mediterrânea	38 homens 62 mulheres	↓ Consumo de gordura total e gordura saturada e ↑ consumo de frutas, peixes, aves
Shaomei et al (1999)	USA	Dieta passo I e II NCEP	Meta análise 37 estudos	Dieta passo I: ↓ C, LDL-C, TG Dieta passo II: ↓ C, LDL-C, TG, HDL-C
Ciorlia (1997)	Brasil	Restrição de gordura saturada	637 homens 51 mulheres	↓ C

Yu-Poth et al. (1999), em sua meta análise que incluiu 37 trabalhos de intervenção nutricional com a dieta da NCEP fase I e fase II com seguimento acima de três semanas publicados no período de 1981 e 1997, verificaram significativa redução nas concentrações plasmáticas de C, LDL-C, TG, C:HDL de 10% , 12%, 8% e 10% com a dieta fase I e, de 13%, 16%, 8%,7% e 7% para HDL-C, respectivamente com a dieta fase II. A dieta baixa em carboidratos parece ser menos efetiva em relação à dieta hipogordurosa na indução e manutenção da perda de peso após um ano; sendo também associada a alteração desfavorável nos níveis de C e LDL-C mas favorável à alteração de TG e HDL-C (Nordmann, 2006).

Na meta análise de Mensink (2003), na qual foram analisados 60 trabalhos publicados entre 1970 a 1998 comparando os efeitos dos ácidos graxos e carboidratos na razão C:HDL e nos lípides séricos e apolipoproteínas, concluiu que a substituição de carboidratos por gordura saturada não altera a razão C:HDL, mas esta é reduzida quando a gordura insaturada é substituída pela gordura saturada, além disso quando uma mistura de carboidratos e gordura insaturada são substituídos por gorduras trans o efeito sob a razão C:HDL é três vezes maior do que a gordura saturada.

No estudo desenvolvido por Knoop (2000), na qual foram avaliados os efeitos de quatro dietas com restrição de gorduras totais (30%, 26%, 22% e 18%) na qual foi incentivado o consumo de frutas e hortaliças em indivíduos portadores de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, observou-se que a dieta com restrição de 26% de gorduras mostrou melhores resultados no perfil lipídico e de lipoproteínas (-12% CT e -15% LDL-C) além da redução no consumo de gordura saturada e aumento no consumo de fibras após um ano.

Ciorlia (1997), estudando um grupo de eletricitários com colesterol limítrofe e alto que receberam orientação dietética verificou após 8 anos redução significativa nas concentrações séricas de colesterol e aumento no colesterol sérico no grupo que não recebeu orientação. Resultados semelhantes foram verificados no estudo de Batista e Franceschini (2003) em pacientes dislipidêmicos atendidos no Centro de Saúde de Belo Horizonte após três meses de orientação dietética.

Na revisão apresentada por Serra-Majem et al. (2006), a dieta mediterrânea que tem como característica ser abundante em alimentos de origem vegetais como frutas, hortaliças, cereais, castanhas e grãos integrais, mostrou efeito favorável sobre a concentração de lipoproteínas plasmáticas, à vasodilatação do endotélio, à resistência a insulina na síndrome plurimetabólica. Em outro estudo (Bemelmans et al, 2000), foram observadas mudanças significativas no padrão alimentar no grupo orientado com a dieta mediterrânea após um ano.

Recentes estudos têm demonstrado os efeitos da dieta enriquecida com alimentos funcionais no tratamento das dislipidemias potencializando em algumas situações os efeitos da dieta. No estudo de Jenkins et al (2006) e Gisleux et al (2007), em que foi utilizada a dieta fase II da NCEP enriquecida com proteína de soja, fitoesteróis, amêndoas e fibra solúvel mostraram reduções das concentrações de LDL-C semelhantes à primeira geração de estatinas.

O acréscimo isolado de um componente com propriedade funcional também tem mostrado benefícios no tratamento das dislipidemias . A fibra solúvel da cevada associado a dieta fase II da NCEP mostrou redução de 12% no C, 15% LDL-C, 15% TG e 15% C:HDL após 6 semanas (Keenan,2007), os efeitos da inclusão de 3g de aveia na dieta fase I da NCEP proporcionaram uma redução de 4,5% no C e de 5,3% na LDL-C após dois meses (Karmally,2005). Keenan (2006), utilizou 6g de fibra solúvel na dieta habitual de sujeitos hipercolesterolêmicos obtendo redução de 10 mg para C e LDL-C após seis semanas.

A adição de amêndoas na dieta em indivíduos dislipidêmicos também proporcionaram redução nas concentrações séricas de C, LDL-C, C:HDL (Sabate, 2003; Jenkins, 2002).

2- OBJETIVOS

Avaliar o impacto sobre os lípides e lipoproteínas séricos ao aconselhamento nutricional exclusivo em adultos e idosos ambulatoriais portadores de dislipidemias e verificar as respostas após três, seis e 12 meses de tempo de seguimento.

Avaliar o impacto sobre os lípides e lipoproteínas séricos ao aconselhamento nutricional exclusivo em adultos e idosos ambulatoriais portadores de hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia e verificar as respostas entre sexos e entre faixa etária e no grupo total.

3- SUJEITOS E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente 129 indivíduos dislipidêmicos, 56 do sexo masculino e 73 do feminino, com idades de 20 a 73 anos que haviam sido encaminhados à Divisão de Nutrição e Dietética para aconselhamento nutricional e para melhores hábitos de estilo de vida que foram acompanhados no Ambulatório de Dislipidemias do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Os critérios adotados para a seleção dos participantes para o estudo foram: diagnóstico previamente confirmado de dislipidemias a partir da avaliação clínica e exames laboratoriais em duas amostras de sangue entre sete a 60 dias; sem o uso de medicação hipolipemiante trinta dias antes do estudo e durante o estudo, e com pelo menos três meses de seguimento da orientação nutricional. As demais medicações foram mantidas durante o estudo.

As amostras de sangue foram colhidas em jejum de 12 horas, sem atividade física nas últimas 24 horas e analisadas em sistema automatizado usando métodos enzimáticos colorimétricos no Hospital de Clínicas da Unicamp. A LDL-C foi calculada utilizando a fórmula de Friedwald para TG até 400 mg/dL. A fração NHDL-C foi obtida através da fórmula: C menos HDL-C.

Os valores recomendados para o diagnóstico das dislipidemias foram definidos de acordo com a IV Diretrizes Brasileira de Dislipidemias, 2007, como C ótimo (<200 mg/dL), C limítrofe (200-239 mg/dL), C alto (≥ 240 mg/dL); LDL-C ótimo (<100 mg/dL), LDL-C desejável (100-129 mg/dL) LDL-C limítrofe (130-159), LDL-C alto (160-189), LDL-C muito alto (>190 mg/dL); HDL-C baixo (<40 mg/dL), HDL-C alto (>60 mg/dL); TG ótimo (<150 mg/dL), TG limítrofe (150-200 mg/dL), TG alto (200-499 mg/dL) e TG muito alto (≥ 500 mg/dL).

Os índices de risco I e II de Castelli foram calculados como a (razão colesterol total/HDL-C e razão LDL/HDL-C) e, definidos como baixo risco C/HDL-C $\leq 5,1$ e LDL/HDL-C $\leq 3,3$ e, alto risco C/HDL $\geq 5,8$ e LDL/HDL $\geq 3,8$ para homens e, C/HDL-C $\leq 4,4$ e LDL/HDL-C $\leq 2,9$ baixo risco e, $\geq 3,5$ C/HDL-C $\geq 5,3$ e LDL/HDL-C $\geq 3,5$ alto risco para mulheres (Castelli, 1983).

Para classificação dos participantes utilizou-se o seguinte critério: grupo hipercolesterolemia (C>200 mg/dL e TG <150 mg/dL), grupo hipertrigliceridemia (C <200 mg/dL e TG >150 mg/dL) e, para hiperlipidemia mista (C>200 mg/dL e TG >150 mg/dL) e hipoalfalipoproteinemia (HDL-C <40mg/dL). Foram selecionados indivíduos hipertrigliceridêmicos (11% população total), hipercolesterolêmicos (25% do total) e ambos (64% do total) sendo que 9, 1 e 22 % do total, respectivamente em cada grupo constituído por portadores de hipoalfalipoproteinemia. Participaram diabéticos (28% do grupo TG e 12% do grupo mista), hipertensos (37% do grupo C, 42% TG e 39% mista) e obesos (81% do grupo C, 35% TG e 91% mista).

As características clínicas, antropométricas e laboratoriais dos participantes como: idade, sexo, fatores de risco para DAC, além da LDL-C, hábito de vida como a ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo, diagnóstico laboratorial da dislipidemias, foram obtidas a partir da pesquisa nos prontuários médicos e a anamnese alimentar em formulário de atendimento nutricional. Com relação ao consumo de bebida alcoólica e tabagismo, foi considerado o consumo regular, independente da quantidade.

Os fatores de risco DAC além da LDL-C foram definidos como: hipertensão arterial (pressão arterial $\geq 140:90$ mmHg), diabetes (glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL), tabagismo o hábito contínuo independente da quantidade, história familiar prematura de aterosclerose de parentes de primeiro grau <55 anos no homem e <65 anos na mulher e a idade ≥ 45 homens ≥ 55 mulheres.

As medidas de peso e da altura foram realizadas utilizando uma balança tipo plataforma com antropômetro marca Filizola com capacidade de 150 kg e precisão de 100g. A medida da altura era realizada com o participante sem calçados em posição ereta sob a plataforma da balança, em seguida o estadiômetro era posicionado até atingir a parte superior da cabeça e feito a leitura e, em seguida, era aferida o peso com a balança devidamente ajustada. As medidas do peso e da altura eram realizadas em todas as consultas pela enfermagem. A medida da circunferência da cintura era realiza pelo médico durante a consulta utilizando uma fita métrica inelástica no ponto médio entre a extremidade da última vértebra da costela e a crista ilíaca, correspondendo aproximadamente uma polegada acima da cicatriz umbilical (Janssen et al, 2004).

Para classificação do estado nutricional utilizou-se o índice de massa corpórea ($IMC=P/H^2$) segundo (WHO,1998) para adultos na qual os indivíduos são classificados em baixo peso ($IMC<18,5\text{ kg/m}^2$), peso normal ($18,5-24,9$), pré-obeso ($25-29,9$), obesidade classe I ($30-34,9$), obesidade classe II ($35- 39,9$) e obesidade classe III (≥ 40) e para idosos segundo (Lipschitz DA, 1994) onde são classificados em baixo peso ($<22\text{ kg/m}^2$), eutrofico ($22 - 27\text{ kg/m}^2$), excesso de peso ($>27\text{ kg/m}^2$).

Para avaliação de risco para complicações metabólicas a partir da medida da circunferência da cintura foi utilizado como referência (WHO,1998) que classifica como risco aumentado para mulheres valores acima de 80 cm e para homens valores acima de 94 cm, risco, substancialmente aumentado, valores acima de 88 cm e acima de 102 cm respectivamente.

Todos os procedimentos realizados estão de acordo com o Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Unicamp.

Protocolo de orientações nutricionais

A consulta com o nutricionista era realizada através de entrevista com o participante onde eram coletados informações sobre a alimentação a partir da anamnese alimentar utilizando-se o recordatório alimentar de 24 horas (De Hoog, 1998), identificando as preferências e aversões alimentares, fracionamento, horário e local onde são realizadas as refeições, hábito intestinal. Para calcular o consumo calórico (Kcal), de macronutrientes (%), colesterol (mg/dia) e, gorduras saturadas, monoinsaturadas e poliinsaturadas (%) utilizou-se o programa de Apoio à Nutrição da UNIFESP.

As orientações nutricionais eram elaboradas após a avaliação quantitativa e qualitativa da anamnese alimentar e consistia em adequar o consumo de calorias, macronutrientes como proteínas, carboidratos e em especial as gorduras totais e frações como gorduras mono e poliinsaturadas, gorduras saturadas, gorduras trans e colesterol e demais nutrientes como o sódio e/ou açúcar, de acordo com o tipo de dislipidemia e patologias associadas como diabetes (12% do total) e hipertensão arterial (38% do total).

A orientação nutricional era individualizada considerando o diagnóstico da dislipidemias, doenças existentes, condições sócio econômicas, hábito alimentar e estado nutricional. Além da orientação para a dislipidemia os diabéticos eram orientados a restringir os carboidratos simples, aumentar o consumo de grãos e cereais integrais e fracionar as refeições em seis vezes ao dia; a restrição de sódio (100 mEq de sódio/dia) foi orientada para pacientes hipertensos.

Era fornecido um exemplo de cardápio com as quantidades e principais substituições baseada na história alimentar com os devidos ajustes e, uma listagem de preparações e alimentos que deveriam ser evitados ou que poderiam ser livremente consumidos; os pacientes também eram orientados a fracionar em 6 vezes por dia a alimentação (café da manhã, merenda, almoço, lanche, jantar e ceia) e foram incentivados à prática de atividade física (caminhada), abandono ao tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas.

Os participantes também recebiam orientação com relação à seleção dos alimentos, porcionamento, técnica de preparo, substitutos de acordo com a condição socioeconômica. Na presença de sobrepeso ou obesidade (80% do total) foram orientadas dietas hipocalóricas com restrição gradativa das calorias.

A adesão à dieta era avaliada na (s) consulta (s) de retorno durante a entrevista quando o participante era questionado com relação ao seguimento do plano alimentar, suas dificuldades e suas dúvidas e a resposta dos lípides e lipoproteínas à dieta por meio da comparação dos exames laboratoriais recentes com os valores basais e/ou anteriores e a evolução dos parâmetros antropométricos (peso e IMC).

E, de acordo com os resultados dos exames laboratoriais, dos parâmetros antropométricos e da adesão à dieta, eram feitos os devidos ajustes na dieta e reforçado a importância do seguimento no plano alimentar. Quando os exames apresentavam-se inalterados ou aumentados por dificuldade de aderência ao tratamento nutricional as orientações eram reforçadas e solicitado o registro alimentar de três dias incluindo um dia de final de semana para melhor avaliação no próximo retorno.

A primeira consulta de retorno oscilava entre 30 a 90 dias e as demais, a periodicidade era trimestral, semestral ou anual ou em menor período de acordo com a resposta ao tratamento e a severidade do quadro. Abaixo estão apresentadas as 3 orientações nutricionais utilizadas no estudo (Quadro 3).

Quadro 3- Orientações nutricionais para dislipidemias

Nutrientes	Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	Hiperlipidemia mista
Calorias (kcal)	Peso corpóreo*	Peso corpóreo*	Peso corpóreo*
Carboidratos (%)	50 – 60	50 – 60	50 – 60
Proteínas (%)	15	15	15
Gorduras totais (%)	30%	10 – 30	10 – 30
Gordura saturada (%)	<7%	<10%	<7%
Gordura monoinsaturada (%)	>15%	>15%	>15%
Gordura poliinsaturada (%)	>10%	>10%	>10%
colesterol (mg/dia)	<200	<300	<200
Fibras (g/day)	20 –30	20 –30	20 –30

* Manter peso desejável.As recomendações foram baseadas no II Consenso Brasileiro de Dislipidemias, e III Diretrizes Brasileiras para tratamento das Dislipidemias . Dieta hipogordurosa ($\leq 20\%$) para concentrações de TG ≥ 300 mg/dL .

Orientação nutricional

Na presença de hipercolesterolemia, os participantes eram orientados a consumir no máximo uma porção estimada de 100g de carne vermelha de cortes magros restringindo desta maneira a quantidade de colesterol <200 mg/dia, com maior frequência de carnes brancas como peito frango, peixe, retirando toda a gordura e pele aparente antes do processo de cozimento dando preferência a preparações grelhadas, assadas e cozidas, utilizando óleos vegetais em quantidades mínimas e o cuidado no reaproveitamento do óleo

em função do processo de saturação, incluindo sempre que possível o azeite de oliva ou óleo de canola que apresentam melhor perfil de gordura monoinsaturada, leites e derivados com baixo teores de gordura, margarinas de consistência cremosa, incentivo ao consumo de grãos e cereais integrais, frutas e hortaliças, além de evitar o consumo de carnes gordas, embutidos, frituras, manteiga, gordura animal, sorvetes à base de leite, alimentos que possuem em sua composição gordura vegetal hidrogenada, gema de ovo e preparações com gema de ovo.

Os participantes eram orientados a restringir os carboidratos simples como açúcares e doces e orientados a substituir o açúcar por edulcorantes, adequar o consumo de carboidrato complexos, as frutas foram limitadas em 2 porções/dia e, restrição e/ou exclusão da ingestão de bebidas alcoólicas e fracionamento da dieta em seis vezes ao dia.

Para valores de TG >300 mg/dL o percentual de gordura total da dieta foi reduzido em 20% do VET ou mais dependendo da severidade do quadro. Para hipertrigliceridemia grave o percentual de gorduras foi reduzido em até 10% do VET. Na presença de ambos as orientações nutricionais basearam-se na associação das orientações para hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Análises estatísticas:

A análise estatística foi realizada pelo serviço de estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, utilizando o programa computacional The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 6.12.

Para descrição de algumas variáveis do estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta e percentual (%), ou para análise estatística descritiva das variáveis contínuas. A evolução das medidas foi obtida pelas área sob a curva (AUC) e área incremental sob a curva (AUCI).

Para analisar a evolução das medidas numéricas entre os tempos foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas ou relacionadas.

Para comparação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher (presença de valores menores que 5). Para comparar as variáveis numéricas entre dois grupos foi utilizado o teste Mann-Whitney, devido à ausência de distribuição normal das variáveis, e entre três ou mais grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn.

Para analisar a relação entre variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para comparação de amostras relacionadas foi utilizada o teste de Friedman.

A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para correções de peso inicial, diferença de peso, circunferência da cintura e idade. As variáveis foram transformadas em logaritmo devido à ausência de distribuição normal. Os níveis de significância adotados foram de 5% ou seja, $p < 0.05$ e valores de significância limítrofes > 5 e < 10 .

4- RESULTADOS

Trabalho 1

RESPOSTAS DE INDIVÍDUOS ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE DISLIPIDEMIAS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP APÓS 3, 6 OU 12 MESES DE ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL EXCLUSIVO

Harumi Kinchoku, ^a, Vera Castanho ^b, Eliana Cotta de Faria, ^c

^a Divisão de Nutrição e Dietética, ^{b-c} Ambulatório de Dislipidemias do Hospital de Clínicas, Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP Campinas, São Paulo, Brasil.

Trabalho 2

LIPID RESPONSE TO NUTRITIONAL COUNSELING IN DYSLIPIDEMIC PATIENTS BY SEX AND AGE

Harumi Kinchoku, M.S. ^a, Eliana Cotta de Faria, M.D., Ph.D. ^b

^a Division of Nutrition and Dietetics, ^b Ambulatory of Dyslipidemias of the University Hospital (HC), Clinical Pathology Department, Faculty of Medical Science (UNICAMP) State University of Campinas, State of São Paulo, Brazil.

**RESPOSTAS DE INDIVÍDUOS ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE
DISLIPIDEMIAS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP APÓS 3, 6 OU 12
MESES DE ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL EXCLUSIVO**

Harumi Kinchoku,^a Vera Castanho^b, Eliana Cotta de Faria,^c

^a Divisão de Nutrição e Dietética, ^{b-c} Ambulatório de Dislipidemias do Hospital de Clínicas, Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP Campinas, São Paulo, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar a resposta dos lípides e lipoproteínas plasmáticos em indivíduos dislipidêmicos orientados nutricionalmente por 3, 6 ou 12 meses.

Métodos: Participaram do estudo 129 dislipidêmicos, 56 homens e 73 mulheres, com idades entre 20 e 73 anos atendidos no Ambulatório de Dislipidemias do Hospital de Clínicas – Unicamp. A população estudada apresentava 11% de hipertrigliceridêmicos, 25% de hipercolesterolemicos e 65% mista, sendo 9, 1 e 22 % respectivamente eram também portadores de hipoalfalipoproteinemia. Os participantes foram divididos em grupos segundo o tempo de aconselhamento nutricional por no mínimo 3 ou 6 ou 12 meses.

Foram critérios de exclusão o uso de medicação hipolipemiante 30 dias antes e durante o tratamento. Para hipercolesterolemia orientou-se a restrição de gorduras saturadas <7% e colesterol <200 mg/dia, para hipertrigliceridemia os carboidratos simples e bebida alcoólica foram reduzidas, e para concentrações >300 mg/dL as gorduras também foram reduzidas, para hiperlipidemia mista foram recomendada ambas orientações.

Resultado: As respostas significativas às orientações às dietas com 3 meses foram: para C (-16%), LDL-C (-0,1%) e NHDL-C (-19%); com 6 meses para C (-13%), TG (-30%), LDL-C (-9%), NHDL-C (-17%), C:HDL-C (-14%) e LDL:HDL-C (-4%) e, com 12 meses para C (-14%), TG (-27%) e C:HDL-C (-13%). HDL-colesterol plasmático e o peso corporal não se modificaram.

Conclusões: O tempo de aconselhamento nutricional não modificou as respostas em lípidos e lipoproteínas plasmáticas; embora um maior número de parâmetros foi reduzido com 6 meses, indicando que a partir deste período o efeito do aconselhamento nutricional foi mais abrangente.

Abstract:

Objective: The aim of the present study was to evaluate the responses of plasma lipid and lipoproteins to 3,6, or 12 month nutritional counseling.

Methods: One-hundred and twenty nine dyslipidemic subjects comprised the study, i.e. 56 men and 73 women, aged (20 and 73 years) treated at the Ambulatory of Dyslipidemias from State University Hospital of Campinas Teaching. Among this population, 11% showed hypertriglyceridemia, 25% hypercholesterolemia and 64% mixed hyperlipidemias; 9%, 1% and 22% respectively also presented with hypoalphalipoproteinemia.

No medication was used 30 days before and during nutritional counseling as part of the inclusion criteria. The hypercholesterolemic patients were oriented to use saturated <7% and cholesterol <200 mg/day restrictions, while the hypertriglyceridemic patients should use avoid simple carbohydrate and alcoholic beverage. Those presenting with higher triglyceride concentrations should use low fat. Those with mixed hyperlipidemia were followed-up using both orientations.

Results: The response after nutritional counseling were significant after 3 months for C (-16%), LDL-C (-0,1%) and NHDL-C (-19%) , after 6 months for C (-13%), TG (-30%), LDL-C (-9%), NHDL-C (-17%), C:HDL-C (-14%) and LDL:HDL-C (-4%), after 12

months for C (-14%), TG (-27%) e C:HDL-C (-13%). No changes were observed in plasma HDL-cholesterol and body weight after nutritional counseling.

Conclusion: The nutritional counseling time did not modify the responses of plasma lipids and lipoproteins, although a higher number of parameters were reduced after 6 months showing a broader actions on diet.

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade e de incapacidade nos países desenvolvidos¹. Segundo dados do Ministério da Saúde, a DCV também é considerada a principal causa de mortalidade e a terceira causa de internação no Sistema Único de Saúde².

A dieta é a primeira medida a ser adotada na orientação das dislipidemias e na prevenção de doenças cardiovasculares. A terapia nutricional tem como objetivos reduzir as concentrações elevadas de colesterol total (C), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e triglicérides (TG), e aumentar as concentrações de lipoproteínas de alta densidade HDL-C³⁻⁴.

Vários mecanismos atuam nos efeitos da dieta influenciando as concentrações de lípidos e lipoproteínas plasmáticos. O colesterol da dieta altera as concentrações plasmáticas de lipoproteínas devido a baixa regulação da atividade dos receptores de LDL das superfícies das células, diminuindo a remoção de LDL e de VLDL do plasma aumentando a velocidade da conversão de VLDL para LDL⁵.

As gorduras saturadas com exceção do ácido esteárico aumentam a concentração sérica da LDL-C, por reduzirem a síntese e a atividade dos receptores de LDL, pela diminuição da expressão de RNA mensageiro e da fluidez da membrana, reduzindo desta maneira a remoção de LDL da circulação, e as gorduras trans aumentam as concentrações de LDL-C e têm o inconveniente de reduzir as concentrações de HDL-C⁶.

Dietas com altas concentrações de carboidratos e álcool podem causar ou exacerbar a hipertrigliceridemia por aumentar a síntese hepática de triglicérides e a produção de VLDL-C e reduzir o catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides⁷.

As recomendações nutricionais das IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias⁸ e da National Cholesterol Education Program³ (NCEP) consistem entre outras medidas a restrição de gorduras saturadas em menos de 7% e colesterol em menos de 200mg/dia para hipercolesterolemia, e a restrição da ingestão de álcool e carboidratos simples para hipertrigliceridemia e redução na ingestão de gorduras para concentrações elevadas de triglicérides.⁵

A NCEP³ recomenda a dieta como orientação exclusiva durante 3 a 6 meses para os indivíduos que apresentam baixo risco para DCV antes de iniciar a terapia medicamentosa.

No Brasil há poucos estudos que avaliam a eficácia da orientação nutricional exclusivo em indivíduos dislipidêmicos. O objetivo do presente estudo foi o de avaliar as alterações dos lípides e lipoproteínas plasmáticos após 3, 6 ou 12 meses de aconselhamento nutricional em indivíduos atendidos no Ambulatório de Dislipidemias.

Métodos

Após análise de 400 prontuários médicos, foram selecionados para o estudo 129 indivíduos, 56 do sexo masculino e 73 do sexo feminino, com idades entre 20 e 73 anos atendidos no Ambulatório de Dislipidemias do Hospital de Clínicas - Unicamp e encaminhados para orientação nutricional e orientação para melhores hábitos de estilo de vida na Divisão de Nutrição do HC.

As amostras de sangue foram coletadas pela manhã após 12 horas de jejum, sem atividade física nas últimas 24 horas. As análises bioquímicas foram feitas em sistema automatizado utilizando métodos enzimáticos colorimétricos, e o LDL-C foi estimado pela equação de Friedewald⁹, para valores de TG <400 mg/dL na Seção de Bioquímica Clínica

do Hospital de Clínicas da Unicamp. O colesterol não HDL (NHDL-C) foi obtido utilizando-se a fórmula: C-HDL-C³. Os valores de referência para diagnóstico das dislipidemias foram baseados na IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias⁸. Os índices de risco I e II de Castelli foram calculados como a razão colesterol total/HDL-C e razão LDL/HDL-C foram definidos como baixo risco C/HDL-C $\leq 5,1$ e LDL/HDL-C $\leq 3,3$ e, alto risco C/HDL $\geq 5,8$ e LDL/HDL $\geq 3,8$ para homens e, C/HDL-C $\leq 4,4$ e LDL/HDL-C $\leq 2,9$ baixo risco e, $\geq 3,5$ C/HDL-C $\geq 5,3$ e LDL/HDL-C $\geq 3,5$ alto risco para mulheres¹⁰.

Para definir as dislipidemias segundo a IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias⁹, utilizaram-se os seguintes critérios: grupo com hipercolesterolemia (C > 200 mg/dL e TG < 150 mg/dL), grupo com hipertrigliceridemia (C < 200 mg/dL e TG > 150 mg/dL) e, com mista (C > 200 mg/dL e TG > 150 mg/dL), e para hipoalfalipoproteinemia (HDL-C < 40 mg/dL) que se distribuem nos 3 tipos de dislipidemias. Foram selecionados, hipertrigliceridêmicos (11% população total), hipercolesterolêmicos (25% do total) e ambos (64% do total) sendo que 9, 1 e 22 % do total respectivamente em cada grupo constituído de portadores de hipoalfalipoproteinemia. Participaram diabéticos (28% do grupo TG e 12% do grupo mista), hipertensos (37% do grupo C, 42% TG e 39% mista) e obesos (81% do grupo C, 35% TG e 91% mista).

O estado nutricional dos participantes foi definido utilizando o índice de massa corpórea (IMC = P/A^2) e, para identificar a presença de risco para desenvolvimento de doenças metabólicas a circunferência da cintura (CC)¹¹⁻¹² que foi determinada no ponto médio entre a extremidade da última vértebra da costela e a crista ilíaca, correspondendo aproximadamente uma polegada acima da cicatriz umbilical¹³.

Os fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) além da LDL-C foram definidos como: hipertensão arterial (pressão arterial $\geq 140:90$ mmHg), diabetes (glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL), tabagismo o hábito contínuo independente da quantidade, história familiar prematura de aterosclerose de parentes de primeiro grau < 55 anos no homem e < 65 anos na mulher e, a idade ≥ 45 homens ≥ 55 mulheres³.

Os participantes de ambos os sexos foram agrupados de acordo com o tempo de seguimento nutricional em: grupo 3, n=24, (3 meses), grupo 6, n=62, (6 meses) e, grupo 12, n=43 (12 meses). Os critérios de exclusão adotados foram o uso de medicação

hipolipemiante 30 dias antes e durante o período de aconselhamento nutricional. As demais medicações foram mantidas.

A história alimentar foi obtida através da anamnese alimentar utilizando o recordatório alimentar de 24 horas ¹⁴. Para estimar o consumo calórico (Kcal), de macronutrientes (%), colesterol (mg/dia) e, gorduras saturadas, monoinsaturadas e polinsaturadas (%) utilizou-se o programa de Apoio à Nutrição da UNIFESP ¹⁵.

O aconselhamento nutricional foi individualizado considerando o diagnóstico da dislipidemia, doenças existentes, condições sócio econômicas, hábito alimentar e estado nutricional, elaboradas após a avaliação quantitativa e qualitativa da anamnese alimentar com ênfase na restrição de gorduras saturadas (<7% do VET), colesterol alimentar (<200 mg/dia); na presença de hipertrigliceridemia os participantes eram orientados a evitar os carboidratos simples e bebidas alcoólicas e, na presença de TG >300 mg/dL o percentual de gorduras também foi reduzido (<20% do VET), e o aumento de gorduras monoinsaturadas >20% do VET para hipoalfalipoproteinemia.

Para os participantes que apresentavam excesso de peso (80% do total) foi orientada dieta hipocalórica com restrição gradativa das calorias; para diabéticos (12% do total) a substituição do açúcar por edulcorantes, para hipertensos (38% do total) foi orientada a redução de alimentos ricos em sódio associadas às demais recomendações para cada tipo de dislipidemias.

Foi fornecido um exemplo de cardápio baseada na história alimentar com as quantidades e principais substituições e, uma listagem alimentos e preparações que deveriam ser evitados ou livremente consumidos.

A adesão à orientação foi avaliada por meio de entrevista quando o participante era questionado com relação ao seguimento do plano alimentar, dificuldades e dúvidas e avaliada a variação nas concentrações séricas de lípides e lipoproteínas por meio da comparação dos exames laboratoriais recentes com os valores iniciais e/ou anteriores e a evolução dos parâmetros antropométricos (peso e IMC). O seguimento clínico e nutricional foi realizado em 1 ou 2 consultas sendo que a primeira ocorria após 30 a 90 dias da

intervenção nutricional e a frequência e o intervalo entre as demais consultas foram de acordo com a resposta à orientação e à gravidade da dislipidemia. Todos os procedimentos realizados estão de acordo com o Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Unicamp.

Análises estatísticas

Para a análise estatística foi utilizado o programa SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 6.12.

Foram utilizados teste de Wilcoxon para analisar as amostras relacionadas, Qui-Quadrado e teste exato de Fischer para comparar as variáveis categóricas, Kruskal-Wallis com pós teste Dunn para comparar 3 grupos, o teste de Friedman para análise das diferenças percentuais de lípidos e lipoproteínas e a análise de covariância (ANCOVA) para corrigir diferenças em peso, IMC, cintura e diferenças de peso (inicial e final).

O nível de significância adotado foi de 5% com valores limítrofe de $p > 5$ e $< 10\%$.

Resultados

As características clínicas, antropométricas e perfil de lípidos e lipoproteínas plasmáticas iniciais dos participantes foram semelhantes nos grupos estudados (Tabela 1).

Tabela 1- Características clínicas, laboratoriais, frequências de dislipidemias e de fatores de risco dos participantes

GRUPOS VARIÁVEIS	GRUPO 3* (n=24)	GRUPO 6* (n=62)	GRUPO 12* (n=43)
Sexo masculino (M/F)	10/14	29/33	17/28
Idade (anos)	50±9 (32-67)	42±12 (20-73)	50±10 (31-70)
Peso (kg)	80±16 (64-105)	75±14 (44-110)	74±16 (48-101)
IMC (kg/m ²)	29±4 (26-42)	29±5 (22-51)	28±4 (16-42)
CC (cm)	95±13 (80-123)	92±13 (70-117)	89±14 (61-115)
C (mg/dL)	273 ±59 (164-429)	260 ±53 (126-342)	263 ±40 (147-329)
TG (mg/dL)	444 ±357 (115-1837)	369 ±303 (46-1742)	312 ±281 (64-1222)
LDL-C (mg/dL)	184 ±73 (110-356)	155 ±60 (27-314)	166 ±55 (34-240)
HDL-C (mg/dL)	45±17 (18-77)	45 ±16 (16-112)	52 ±17 (27-91)
NHDL-C (mg/dL)	236±55 (141-375)	216 ±49 (124-340)	214 ±39 (120-284)
VLDL-C (mg/dL)	40±18 (19-69)	45 ±20 (9-77)	35 ±17 (11-78)
Razão C:HDL-C	6,8±2 (3-13)	6,4 ±2 (2-13)	5,6±1 (3-9)
Razão LDL-C:HDL-C	4 ±1 (2-6)	3 ±1 (1-8)	3 ±1 (1-5)
Hipercolesterolemia	4 (17)	14 (22)	14 (32)
Hipertrigliceridemia	2 (8)	8 (13)	4 (9)
Hiperlipidemia mista	18 (75)	40 (64)	24 (56)
Hipoalfalipoproteinemia	9 (37)	28 (45)	12 (28)
Hipertensão arterial	11 (46)	24 (39)	15 (35)
Diabete Melito	2 (8)	6 (10)	7 (16)
Antecedente familiar <55a M e <65a M	2 (8)	6 (10)	4 (9)
Idade ≥ 45a M ≥ 55a F	12 (50)	29 (47)	20 (47)
Tabagismo	4 (16)	8 (13)	5 (11)

Grupos 3, 6 ou 12=meses de dieta; dados como n ou média±DP ou (mínimo-máximo) ou n (% de cada grupo); índice Castelli 1=razão C:HDL-C e de 2= razão LDL-C:HDL-C. Circunferência da cintura (CC), colesterol total (C), triglicérides (TG), C de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), C de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), C de não HDL (NHDL-C), C de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C).

*p= Kruskal-Wallis e Post-hoc Dunn: não significativo

A presença de sobrepeso e obesidade e os valores elevados da circunferência da cintura reforçam a presença de alto risco para desenvolvimento de doença metabólica (WHO) e doença cardiovascular entre os participantes ¹⁶.

As concentrações de C, LDL-C e TG apresentaram-se altas ou muito altas de acordo com a IV Diretriz. Os índices de Castelli I e II e o não HDL-C também apresentaram substancialmente aumentados em todos os grupos.

Um maior consumo de colesterol foi observado no grupo 3 em relação ao grupo 12 a partir do recordatório alimentar de 24 horas. (Tabela 2).

Tabela 2- Recordatório alimentar de 24h dos participantes

GRUPOS/NUTRIENTES	GRUPO 3 (n=7)	GRUPO 6 (n=29)	GRUPO 12 (15)
Calorias totais (Kcal/dia)	2176±378	2092±583	2000±508
Carboidratos (%)	48±4	46±8	46±9
Proteínas (%)	20±6	19±4	19±4
Gorduras totais (%)	32±6	35±10	34±9
Gordura saturada (%)	9±3	10±4	10±3
Gordura monoinsaturada (%)	9±3	9±4	10±
Gordura poliinsaturada (%)	7±1	8±3	8±2
Colesterol (mg/dL)	315±57*	295±32	226±46*

Grupos 3 ,6 ou 12=meses de dieta; dados como média±DP; *p= de Kruskal-Wallis com Post-hoc Dunn * p=0.01

Não houve diferença significativa entre os grupos após o aconselhamento nutricional. (Tabela 3). Quando comparado ao período basal, o grupo de 3 meses apresentou redução significativa para C (-16%), LDL-C (-0,1%) e NHDL-C (-19%); com 6 meses para C (-13%), TG (-30%), LDL-C (-9%), NHDL-C (-17%), C:HDL-C (-14%) e

LDL:HDL-C (-4%) e, com 12 meses para C (-14%), TG (-27%) e C:HDL-C (-13%). Observou-se um aumento positivo na HDL-C porém esta diferença não foi significativa.

Tabela 3- Médias das concentrações séricas de lípides e lipoproteínas plasmáticas e dos parâmetros antropométricos e respectivas variações nos indivíduos após 3,6 e 12 meses de orientação dietética exclusiva

GRUPOS VARIÁVEIS	GRUPO 3* (n=24)	GRUPO 6* (n=62)	GRUPO 12* (n=43)
Peso inicial (kg)	80±16	75±14	74±16
Peso final (kg)	76±16	73±14	71±16
Diferença (%)	-4±4	-4±5	3±4
IMC (kg/m ²) inicial	29±4	28±5	28±4
IMC (kg/m ²) final	28±4	28±5	27±4
Diferença (%)	-4±4	-4±5	-4±5
C (mg/dL) basal	273 ±59	260 ±53	263 ±40
C (mg/dL) final	228±60^a	221±44^d	222±34^k
Diferença (%)	-16±13	-13±14	-14±12^{1, 3}
TG (mg/dL) basal	444 ±357	369 ±303	312 ±281
TG (mg/dL) final	213±118	208±133^e	188±155¹
diferença (%)	-35±34	-30±34¹	-27±35¹
LDL-C (mg/dL) basal	184 ±73	155 ±60	166 ±55
LDL-C (mg/dL) final	145±63^b	137±44^f	141±34
Diferença (%)	-0,1±40	-9±36	-1,5±56
HDL-C (mg/dL) basal	45±17	45 ±16	52 ±17
HDL-C (mg/dL) final	51±38	45±16	52±23
Diferença (%)	1±17	3±24	4±29
NHDL-C (mg/dL) basal	236±55	216 ±49	214 ±39
NHDL-C (mg/dL) final	180±57^c	176±41^g	176±43^m
Diferença (%)	-19±16	-17±16^{1,2}	-15±17^{1,2}
VLDL-C (mg/dL) basal	40±18	45 ±20	35 ±17
VLDL-C (mg/dL) final	37±17	35±17^h	29±17ⁿ
Diferença (%)	-9±30	-23±30	-20±35
C:HDL-C basal	7±2	6 ±2	5,6 ±1,6
C:HDL-C final	5±1	5±1ⁱ	4,7±1,5^o
Diferença (%)	-17±25	-14±17	-13±20
LDL-C:HDL-C basal	4 ±1	3 ±1	3 ±1
LDL-C:HDL-C final	3±1	3±1^j	3±1
Diferença (%)	-15±22	-4±43	-10±22

Grupos 3, 6 ou 12=meses de dieta; dados como média±DP; colesterol total (C), triglicérides (TG), C de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), C de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), C de não HDL (NHDL-C), C de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C); razão C:HDL-C e razão LDL-C:HDL-C;

* p =Kruskal -Wallis e Post-hoc com Dunn: não significativo para todas as variáveis; p =Wilcoxon com ajuste

para diferenças % peso (ANCOVA): $p < 0.001$ (a), $p = 0.03$ (b), $p = 0.004$ (c) Grupo 6: $p < 0.001$; (d, e, g, h, i) $p = 0.04$ (f), $p = 0.05$ (j), Grupo 12: $p < 0.001$ (k, l, m, n), $p = 0.03$ (o) $P = \text{Friedman } p = 0.009$ (1-2) 6 meses, $p = 0.02$ (1,2); $p < 0.001$ (1,3).

A magnitude das respostas foi em 3 meses maior para colesterol (-16%), em 6 meses para triglicérides (-30%) e LDL-C (-9%) e em 12 meses para triglicérides (-27%).

As diferenças percentuais de redução nas concentrações de TG foram significativamente maiores em relação as diferenças percentuais do colesterol não HDL nos grupos 6 e 12 e em relação a diferença percentual do colesterol no grupo 12 meses (Tabela 3).

A frequência de visitas dos participantes no grupo 3 foi menor (< 0.0001) em relação aos grupos 6 e 12 as quais haviam realizadas uma visita e duas visitas respectivamente.

Observou-se também uma importante redução no peso corpóreo nos participantes que apresentavam sobrepeso ou obesidade embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Discussão

Este é o primeiro trabalho brasileiro enfocando o efeito do tempo na ação da orientação dietético exclusivo em pacientes atendidos no Ambulatório de Dislipidemias do Hospital de Clínicas da Unicamp.

O presente estudo demonstrou que o aconselhamento nutricional individualizado em portadores de dislipidemias foi efetivo na redução de lípidos, lipoproteínas auxiliando no controle de fatores de risco existentes, sua prevenção e na redução de risco para DAC. Por se tratar de estudo com pacientes portadores de dislipidemias de difícil controle uma vez que a grande maioria dos participantes encaminhados já haviam sido orientado por outros Centros e por outros profissionais.

Outra conclusão deste estudo foi que o tempo de orientação não interferiu na magnitude das respostas. Porém entre os tempos, resultados desejáveis já se observaram com 3 meses e, com 6 meses as respostas foram mais abrangentes sendo que estas foram reduzidas com 12 meses.

A presença de sobrepeso nos participantes reforça a hipótese da associação entre o excesso de peso e alteração nas concentrações de lípides plasmáticos, e risco para doença arterial coronariana ¹⁶.

Os valores do não HDL-C mostraram-se elevadas, sendo este considerado um preditor de mortalidade para DCV, e a segunda meta no orientação das dislipidemias na presença de concentração de TG >200 mg/dL ¹⁷.

A orientação nutricional proporcionou uma redução significativa de 16%, 13% e 14% nas concentrações plasmáticas de C de 0,1%, 9% e 1,5% para LDL-C e 35%, 30% e 27% para TG. Observou-se um aumento de 1%, 3% e 4% para HDL-C após 3, 6 e 12 meses embora essas variações não tenha sido estatisticamente significativas.

Resultados semelhantes foram obtidos por Walden ¹⁸ na redução da LDL-C após 6 meses de dieta; e, por Jacob ¹⁹ para redução TG com o uso de dieta hipogordurosa.

Ammerman ²⁰ avaliou a efetividade de um programa de intervenção nutricional pelos profissionais da área da saúde e pelo nutricionista em uma comunidade rural com elevadas concentrações de colesterol após 3 e 12 meses de seguimento obtendo menores reduções para C após 3 meses, e 12 meses, não havendo diferença nas resposta entre os tempos de orientação. Martinez et al ²¹ também comparou a efetividade da intervenção nutricional realizada pelo nutricionista e pelos profissionais da área da saúde obtendo redução de 11% no LDL-C apenas no grupo orientado pelo nutricionista após um ano.

Batista ²² avaliou o impacto da atenção nutricional na redução dos concentrações de colesterol em pacientes atendidos em 2 unidade básica de saúde da periferia de Belo Horizonte durante 3 meses de orientação. Os resultados obtidos foram similares para HDL-C, porém com menores reduções nas concentrações de C e TG.

Sartorelli ²³ procurou identificar os efeitos da orientação nutricional na atenção primária em adultos, observando redução no CT e LDL-C de 12.3% e 15.5% após 6 meses que foram mantidos após um ano na mesma população.

Traeden ²⁴ avaliou a efetividade da intervenção nutricional em indivíduos hipercolesterolêmicos após um ano e os resultados obtidos foram semelhantes a este estudo na redução de C e TG, e na redução do peso corpóreo.

Henkin ²⁵ procurou identificar em seu estudo a associação entre as alterações na LDL-C em pacientes orientados com dieta para hipercolesterolemia obtendo redução de 6±10% na LDL-C após um ano.

Na meta análise de 37 trabalhos desenvolvida por Shaomei e col. ²⁶ avaliando os efeitos da intervenção da dieta passo II da NCEP sob os fatores de risco de DCV, os resultados mostraram reduções significativas no perfil lipídico de 10% para CT, 12% para LDL-C, 7% para HDL-C, 8% para TG, para 10% Castelli I.

Jenkins ²⁷ avaliou os efeitos da dieta NCEP III acrescida de alimentos com propriedades funcionais na redução do colesterol em hipercolesterolêmicos após 3 e 12 meses. Os resultados mostraram semelhantes reduções nas concentrações de C e Castelli I em ambos os tempos.

As alterações nas concentrações de lípidos e lipoproteínas plasmáticos mantiveram-se significativas, em sua grande maioria, mesmo após a correção pela diferença de peso mostrando, desta maneira, a efetividade da dieta.

Embora a introdução da medicação hipolipemiante tenha sido necessária para cerca de 30% dos participantes, em função da orientação dietética não atingir as metas de redução de LDL-C e TG associados a presença de fatores de risco, todos os resultados reiteram a importância da dieta na orientação não farmacológica recomendada pela IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, sendo considerada uma terapia de baixo custo ²⁸⁻²⁹ contribuindo no controle e na prevenção das CVDs.

Conclusões

O presente estudo mostrou a importância das orientações dietéticas para pacientes atendidos em um Ambulatório de Hospital Público de ensino as quais proporcionaram redução do colesterol em 16%, TG em 30% e LDL-C em 9%.

As respostas observadas foram maiores que os coeficientes de variação biológico³⁰ para cada parâmetro avaliado exceto para LDL-C.

Estas reduções repercutem sobre a indicação de drogas hipolipemiantes e sobre a regulação de suas doses levando à economia dos gastos com a saúde destes pacientes.

Além disso após 3 meses efeitos parciais já foram observados, e houve maior frequência de parâmetros responsivos significativos em 6 meses.

Recomenda-se a aplicação desta experiência terapêutica positiva em outros Serviços de Saúde uma vez que no Brasil a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade e de hospitalização no Sistema Único de Saúde, por se tratar de uma terapia de baixo custo podendo contribuir na redução de gastos e na prevenção e controle da DAC.

Agradecimentos

Agradecemos à Helymar Machado e Mirian Danelon pelo excelente trabalho estatístico e suporte técnico. As agências financiadoras Fapesp e CNPq as quais possibilitaram este estudo.

Referências

1. World Health Report 2003. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. Brasil, Ministério da Saúde. www.saude.gov.br (datasus) acesso em 26/07/2007.

3. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285: 2486-2497.
4. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation. 2006; 114:82-96.
5. Grundy SM. Lipid Disorders. Dietary therapy of hyperlipidemia . New York:Gower Medical Publishing.1990.
6. Shaefer EJ. Lipoprotein, Nutrition, and Heart Disease. Am J Clin Nut 2002; 75(2) 191-212.
7. Pejic RN, Lee DT. Hipertriglyceridemia. J Am Board Fam Med 2006;19:310–6.
8. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevencao da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol vol 88, suppl I, 2007.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.
10. Castelli WP, Abbot WD, Mac Namara PM. Sumary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. Circulation 1983; 67:730-4.
11. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 1997; 3-5.
12. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Prim Care. 1994 Mar;21(1):55- 67. Review.

13. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross Robert. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. *Am J Clin Nutri* 2004; 379:84.
14. De Hoog S. Avaliação do Estado Nutricional. In: Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 9ª Edição, 1998:526-567.
15. Sistema de apoio a Nutrição NutWin versão 1.5.2.51- Centro de Informática Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM), 2006.
16. Hamilton M. Strategies for the Management of Patients with Obesity. In *Treat Endocrinol* 2002; 1 (1): 21-36
17. Cui Y, Blumenthal R S, Flaws J A, Whiteman M K, Langenberg BS P, Bachorik P S, Bush T L. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol level as a Predictor of cardiovascular Disease Mortality. *Arch Intern Med.* 2001;161:1413-1419.
18. Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, MacCann BS, Knopp RH. Lipoprotein Lipid Response to the National Cholesterol Education Program Step II Diet by Hypercholesterolemic and Combined Hyperlipidemic Women and Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:375-382.
19. Jacobs B, De Angelis-Schierbaum G, Egert S, Assmann G, Kratzl M. Individual Serum Triglyceride Responses to High-Fat and Low-Fat Diets Differ in Men with Modest and Severe Hypertriglyceridemia. *J. Nutr.* 134:1400 -1405, 2004.
20. Ammerman AS, Keyserling TC, Atwood JR, Hosking JD. A randomized controlled trial of a public health nurse directed treatment program for rural patients with high blood cholesterol. *Preventive medicine* 36(2003): 340-351.
21. Martinez S, Zegers Y, Stockins B, Bustos L, Sanhueza A, Riviera A et al. Evaluation of a nutritional intervention to reduce cholesterol levels in patients with coronary artery disease [Abstract]. *Rev Med Chil.* 2004 Dec; 132(12):1457-65.

22. Batista MCR, Franceschini SCC. Impacto da atenção nutricional na redução dos concentrações de colesterol serico de pacientes atendidos em serviços públicos de saúde. *Arq Brás Cardiol*, volume 80 (nº 2):162-6, 2003.
23. Sartorelli, DS, Sciarra EC, Franco LJ and Cardoso MA. Beneficial effects of short-term nutritional counseling at primary health –care level among Brazilian adults. *Public Health Nutritions*. 8(7):820-825.
24. Traeden UI, Holm L, Sndstrom B, Andersen PK and Jarden M. Effectiveness of a dietary intervention strategy in general practice. Effects on blood lipids, health and well-being. *Public Health Nutritions*. 1(4):273-281.
25. Henkin Y, Shai I. Dietary treatment of hypercholesterolemia: can we predict long-term success? *J Am Coll Nutr*, vol 22, no 6, 555-561 (2003)
26. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Etherton P M K. Effects of the National Cholesterol Education Program s Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors. A meta-analysis. *Am J Clin Nur* 1999;69:632-46.
27. Jenkins D JA, Kendall C WC, Faulkner D A, Nguyen T, Kemp T, Marchie A et al. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:582-91.
28. Delahanty LM, Sonnenberg LM, Hayden D, Nathan DM. Clinical and cost outcomes of medical nutrition therapy for hypercholesterolemia: a controlled trial. *J Am Diet Assoc*. 2001 sept; 101 (9):1012-23.
29. Gans KM, Burkholder GJJ, Risica PM, Harrow B, Lasater TM. Cost-effectiveness of minimal contact education strategies for cholesterol change. *Ethnicity Disease*, volume 16, 2006; 443-451.
30. *Handbook of Lipoprotein Testing*, edited by Nadir Rifai, 2000.

Manuscrito 2: será submetido ao Journal Nutrition

LIPID RESPONSE TO NUTRITIONAL COUNSELING IN DYSLIPIDEMIC PATIENTS BY SEX AND AGE

Harumi Kinchoku, M.S.^a, Eliana Cotta de Faria, M.D., Ph.D.^b

^aDivision of Nutrition and Dietetics, ^bAmbulatory of Dyslipidemias of the University Hospital (HC), Clinical Pathology Department, faculty of Medical Science (FCM) State University of Campinas (UNICAMP), State of São Paulo, Brazil.

Abstract:

Objective: The aim of the present study was to evaluate the plasma lipid responses of to four different nutritional counseling of dyslipidemic outpatients and analyze their responses by gender and age.

Methods: One-hundred and twenty nine dyslipidemic subjects, i.e, 56 men and 73 women aged 20 to 73 years comprised this study. No medication was used 30 days before and during as part of the inclusion criteria. Patients with hypercholesterolemia were oriented to restrict saturated fat to <7% and cholesterol to <200 mg/day intake, while those with hypertriglyceridemia were oriented to avoid simple carbohydrates and alcoholic beverages and, when presenting high TG they should use low fat diet ($\leq 20\%$ of total caloric intake). Those with mixed hyperlipidemia were followed-up using both orientations. Overweight or obesity and presenting with hypertension and diabetes received specific orientations.

Results: After nutritional counseling plasma cholesterol (C) concentrations, LDL-C, and triglycerides (TG) were significantly reduced in the population sample by (14%, 5%, 30%), between sexes by 16%, 36% in men, except for LDL-C (+4%), and by 12%, 12%, and -26% in women, between ages by (15%, 2%, 33%) in the middle age and, 14% for C in the elderly. HDL cholesterol concentration was significantly higher in men than in women with mixed hyperlipidemia (+5% and -4 %)

Conclusion: In conclusion, all participants responded to nutritional counseling reducing C, TG, LDL-C, HDL-C, LDL-C. Hypertriglyceridemic patients did not show any response to nutritional counseling. Men presented better responses to nutritional counseling. Adults and elderly people had a favorable response for TG.

Keywords: Dietary treatment, dyslipidemias, low fat diet, sex, age

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality for both men and women in the USA ¹ and is the main cause of death and disability in developed countries ². Significant risk factors for coronary heart disease (CHD) include age, hypertension, diabetes, cigarette smoking, decreased concentrations of HDL cholesterol (<40 mg/dL), and elevated concentrations of LDL cholesterol (>160 mg/dL), and male gender also carries a greater risk for CHD ³.

The strongest dietary determinants of elevated LDL cholesterol concentrations are dietary saturated fatty acid and trans fatty acid intakes, and to a lesser extent, dietary cholesterol and excess body weight ⁴.

High carbohydrate diets and alcohol may cause or exacerbate hypertriglyceridemia by increasing hepatic triacylglycerol synthesis and VLDL production and also decreasing the catabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins ⁵.

The National Cholesterol Education Program III (NCEP) diet recommends a diet with <7% energy from saturated fats, dietary cholesterol under 200mg/day, and for hypertriglyceridemia treatment, low fat, alcohol intake restriction and high carbohydrate intakes (>60% of calories) are recommended, and simple sugars such as sucrose should be avoided ³.

There is a high degree of variability in response to a low fat diet, which is related in part to gender ⁶ and a few studies assessed the gender effect on responsiveness ⁷.

Multiple of factors such as age, gender, genetic make-up, initial serum cholesterol levels, and habitual diet may impact either individually or together on study outcomes and strongly influence the final conclusion ⁸.

The aim of the present study was to evaluate responses of lipids and lipoproteins to nutritional counseling on dyslipidemic patients and analyze their responses by sex and age.

Subjects and methods

After analyzing 400 medical record, one-hundred and twenty nine dyslipidemic subjects was select to study, 56 men and 73 women and, aged (20 and 73 years) were picked for study. They were treated at the Ambulatory of Dyslipidemias of the State University of Campinas Teaching Hospital, and conducted to nutritional counseling and health life style orientations by the Nutrition Service.

The blood samples were collected in the morning, after a 12-hour overnight fast, with no physical activity during the previous 24 hours. The samples were analyzed by an automatic analytical system, using the enzymatic method and the LDL-C concentrations were calculated according to the Friedewald methods ⁹ in the Section of Biochemical Clinic / HC. The non-HDL was obtained by: C minus HDL-C ³. The reference level to define dyslipidemia was based on the IV Brazilian Guidelines on Dyslipidemias, 2007 ¹⁰ and was used the criteria: hypercholesterolemia (C>200 mg/dL and TG <150 mg/dL), hypertriglyceridemia (C <200 mg/dL and TG >150 mg/dL), mixed hyperlipidemia (C>200 mg/dL and TG >150 mg/dL), and hypoalphalipoproteinemia (HDL-C <40 mg/dL). The Castelli index was used to define low risk C/HDL-C ≤5,1 and LDL/HDL-C ≤ 3,3 and, high risk C/HDL ≥ 5,8 and LDL/HDL ≥3,8 for men, and low risk C/HDL-C≤4,4 e LDL/HDL-C ≤2,9 and , high risk ≥3,5C/HDL-C ≥5,3 and LDL/HDL-C ≥3,5 for women ¹¹.

The participants presented with hypertriglyceridemia (11%), hypercholesterolemia (25%) or both (64%); and 9%, 1% and 22% of them presented with hypoalphalipoproteinemia. Diabetics individuals (28% in TG group and 12% in mixed group), hypertensive individuals (37% in Cholesterol (C) group, 42% TG group and 39% mixed group), and overweight or obese individuals (81% in C group, 35% in TG group and 91% mixed group).

The nutrition status was classified according to body mass index (BMI = Kg/m²), and the metabolic risk assessment was conducted using waist circumference (WC) ¹²⁻¹³ that was measured from a point midway between the lower rib margin and the iliac crest, with corresponds to approximately one inch above the umbilicus¹⁴.

The risk factors for coronary artery disease (CAD) beyond LDL-C were defined hypertension (≥140:90 mmHg), diabetes (fasting glicemia ≥126 mg/dL), current tobacco use, family history of premature coronary heart disease (male parent or sibling <55 years old and female parent or sibling <65 years old), and men over 45years and women over 55years.

All overweight or obese (80%) were oriented to use a hypocaloric diet with graduate caloric reduction, and all diabetics subjects (12%) and hypertensive subjects (38%) had their diet adjusted to respective diseases.

The participants were separated into groups according to sex (56 men and 73 women) and adults (age <60 years n=106) and elderly (≥ 60 years n=23). The follow-up time to the dietary counseling was: 3 months (10 men e 14 women), 6 months (29 men e 33 women), 12 months (17 men and 26 women) and, by adults follow-up time over 3 months (20) , 6 months (52) and 12 months (37) and by elderly follow-up time over 3 months (5) , 6 months (11) and 2 months (8).

The use of hypolipemiant medication 30 days before and during the study and, followed-up for a minimum 3 months included as exclusion criteria. The other medications were maintained during the study.

Dietary intake was calculated using 24-hour alimentary records ¹⁵ before beginning nutritional counseling. Calorie (kcal), macro nutrient (%), cholesterol (mg), saturated fat, monounsaturated fat and polyunsaturated fat intake were estimated by using the NutWin software, version 1.5.2.51¹⁶.

The dietary orientations were individual regarding dyslipidemia diagnosis, presence of diseases, economic and social status and, the nutritional status; was elaborated after quality and amount of data available for assessment of alimentary history with emphasis in saturated fat (<7%), cholesterol (<200 mg/day) and trans fat restriction; simple carbohydrate and alcohol beverages intakes were avoided on in case hypertriglyceridemia and TG >300 mg/dL using low fat diet (<20%).

The participant received a menu model according to their alimentary history with listed the amount of foods and main substitute to avoid or free intake.

The participants adhered to diet after interview when they received information and help in their difficulties and doubts, and lipids and lipoproteins responses comparing last and recent laboratory analyses, and evolution of anthropometric parameters (weight and BMI).

The following clinical and nutritional assessments were performed during at least a minimum of one visits, and the first return occurred from 30 to 90 days after nutrition intervention, or according to responses to treatment and severity of dyslipidemias.

All procedures followed were in accordance with the Research Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences- State University of Campinas, São Paulo.

Table 1- Baseline intake according to alimentary recordatory of the participants

Nutrients	Men (n=27)	Women (n=24)	Adults (n=44)	Elderly (n=7)
Calories	2312±552	1811±364*	2151±520	1600±343**
Carbohydrate (%)	46±8	46±8	45±8	51±6
Proteins (%)	20±4	18±4	20±4	18±5
Fat (%)	33±9	35±9	35±9	31±9
Saturated fat (%)	9±3	11±4*	10±4	11±5
Monounsaturated fat (%)	9±3	10±4	9±3	10±5
Polyunsaturated fat (%)	8±3	8±3	8±3	7±2
Cholesterol (mg/day)	294±112	295±32	281±113	256±87

Adults (<60 years) and elderly (≥ 60 years) Data are means ± SEM

p = Mann-Whitney, * p<0.001, * p=0.046 by sex; **p=0.009 by age.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using the SAS System for Windows (Statistical Analysis System), version 6.12.

The participants response to diets was determined by comparing the plasma lipid values with baseline values associated with evolution as well as anthropometric basis.

The Wilcoxon test was used to analyze the related samples, and the Chi-square and Fisher's exact tests were used to compare categorical variables. The Mann-Whitney test was used to compare the variables between two groups. The covariance analysis (ANCOVA) was used to adjust the variable

The significance level was p<0.05 and borderline value >5 and <10%.

Results

Table 2- Baseline clinical and fasting biochemical parameters of the participants

Parameters	All (129)	Men(m) (n=56)	Women(f) (n=73)	Adults (n=106)	Elderly (n=23)
Age (year)	52±11 (20–73)	44±9 (22–65)	52±11 [*] (20–73)	45±9 (20–60)	64±4 (61– 73)
Weight (kg)	74 ±13 (44–136)	84±14 (58-123)	69±13 [*] (42–134)	77±15 (46–136)	69±12 ^{**} (44–105)
BMI (w/h ²)	17- 51 (16–28)	29±5 (21-42)	28±5 (16–51)	29±5 (21-51)	28±4 (16-35)
WC (cm)	92±13 (61–145)	97±12 (72–123)	87±12 [*] (61–145)	92±13 (70–145)	90±13 (61–118)
C (mg/dL)	263±50 (126–429)	260±53 (126– 413)	266±48 (157–429)	261±49 (126–413)	275±54 (164– 429)
LDL-C (mg/dL)	163±61 (27– 356)	140±61 (35– 254)	180±55 (27–356)	157±61 (27– 314)	199±55 (95–356)
HDL-C (mg/dL)	47±17 (16–112)	42±17 (16–112)	51±15 (22–91)	46±17 (16–112)	53±15 (22–78)
NHDL-C (mg/dL)	219±48 (102–381)	221±52 (102–381)	218±45 (124–375)	218±47 (102– 81)	224±52 (136– 375)
VLDL-C (mg/dL)	41±19 (9–79)	43±23 (9–78)	40±17 (15–71)	42±19 (9–78)	38±18 (15–61)
TG (mg/dL)	364±308 (46–1837)	483±403 (46–1837)	273±159 (72–795)	388±328 (46–1837)	253±154 (72– 522)
Castelli I	6±2 (2–13)	7±2 (2–13)	6±2 (3–13)	6±2 (2-13)	5±2 (3–10)
Castelli II	3±1 (1-8)	3±1 (1–8)	3±1 (1–6)	3±1 (1–8)	3±2 (1–6)
Frequency (%)					
Hypercholesterolemia	25	21	27	23	30
Hypertriglyceridemia	11	11	11	22	18
Mixed Hyperlipidemia	63 ^a	68	60	54	52
Hypoalphalipoproteinemia	38	52 ^b	27	42 ^d	18
Frequency (%)					
Hypertension	39	21	52 ^c	32	69 ^e
Diabetes Mellitus	11	16	8	10	17
CAD family >55 M >65F	9	10	8	11	
age ≥ 45y M ≥ 55y F	47	46	48	35	100
Current tabagism	13	19	8	15	4

Adults (<60 years) and elderly (≥60 years) Data are presented with means ± SEM or frequency % frequency, and minimum and maximum () of the each group. Cholesterol (C), C of low density protein (LDL), C of high density protein (HDL), C of Non-HDL (NHDL), C of very low density protein (VLDL), triglycerides (TG), Castelli I (C:HDL-C) and Castelli II (C:HDL-C), waist circumference (WC).

p= Mann Whitney adjusted by age, weight and WC (ANCOVA): * p<0.001 by sex, and ** p=0.018 by age.

p= Chi- square (a) p<0.001 in all (b) p=0.007, (c) p<0.001 by sex and, (d) p=0.

The baseline characteristics of the participants are presented in table 2. Women were older than men, the mean weight and waist circumference were significantly higher in men, and the weight in middle age participants were compared to the elderly.

There was no significant difference concerning the mean BMI between the groups. Both groups showed borderline obesity, and the WC values presented high risk for metabolic disease according to the WHO ¹².

The non HDL-C and Castelli I values were significantly higher in men than women in mixed hyperlipidemia. The frequency of hypertension was significantly higher in women and elderly.

The diet pattern of the participants at the beginning of the study showed a significant higher intake of calories in men and in adults; and high saturated fat intake in women (table 1). Lipids and lipoproteins responses in all participants are showed in figure 1.

Plasma cholesterol concentrations were significantly reduced by 16% ($p < 0.001$) in men, and by 12%, 16%, 26% for C, LDL-C and TG in women. Significant differences between men and women were found for TG (-36% and -26%. (Not shown).

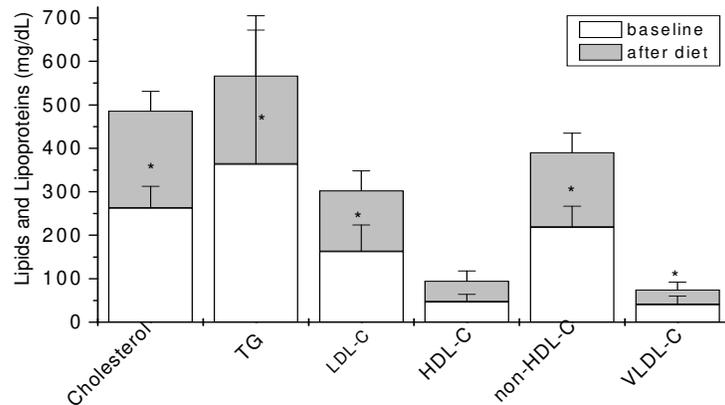
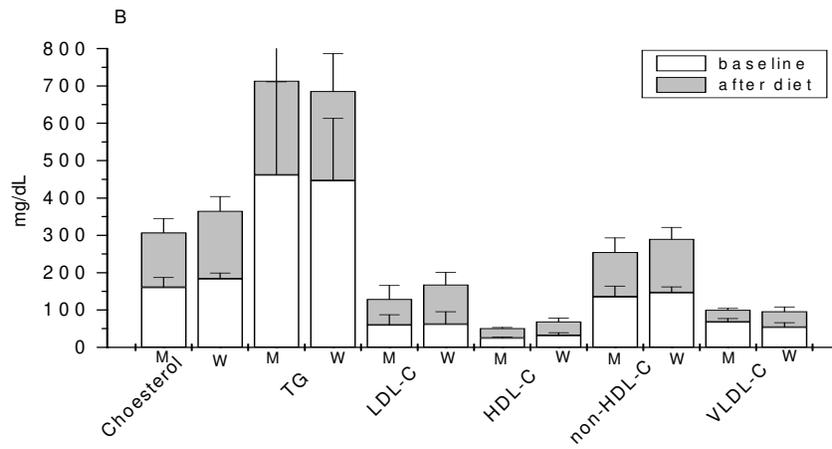
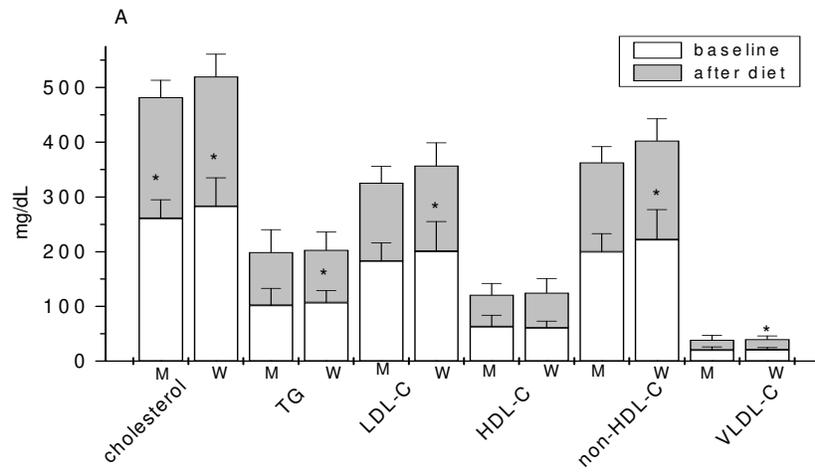


Figure 1- Lipids and lipoproteins responses before and after nutritional counselling to all participants

Triglycerides (TG), Cholesterol (C), C of low density lipoprotein (LDL-C), C of high lipoprotein (HDL-C), C of very low density lipoprotein (VLDL), C of non-HDL. Data are means \pm SEM. $p =$ Wilcoxon and adjusting for weight change (ANCOVA)

$p < 0.001$ to C, non-HDL-C, TG and VLDL-C, and $p < 0.02$ to LDL-C.

Men and women presented significantly reduction in NHDL $p < 0.001$ (-21% and -14%) and Castelli I $p = 0.006$ (-19% and -11%), and Castelli II was significantly lowered in women $p = 0.02$ (-10%). Lipids and lipoproteins responses to hypercholesterolemic, hypertriglyceridemic and mixed hyperlipidemic individuals are presented in figure 2 (panels A, B and C).



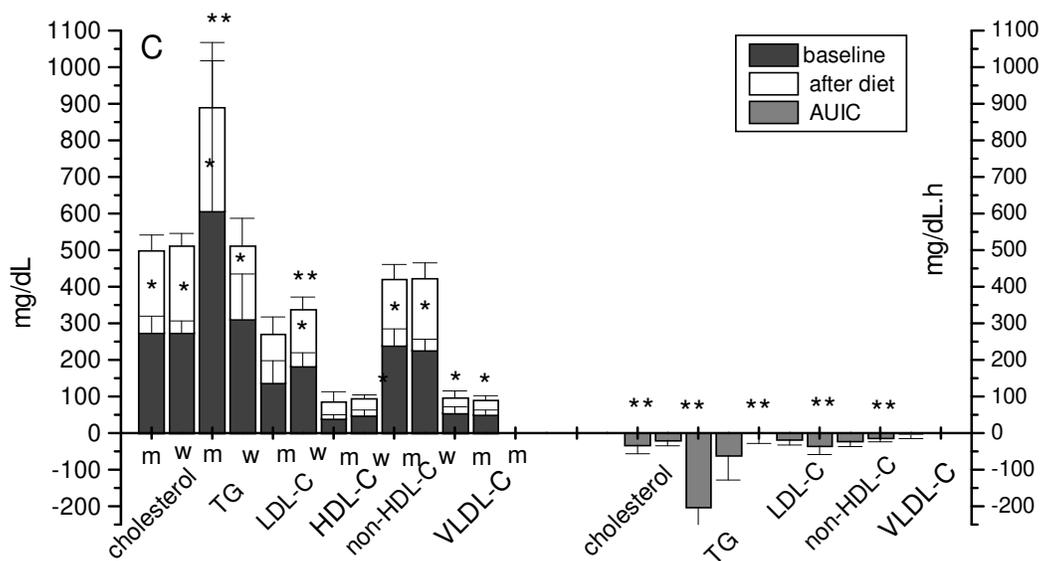


Figure 2

A: LIPIDS AND LIPOPROTEINS RESPONSES BEFORE AND AFTER NUTRITIONAL COUNSELING IN HYPERCHOLESTEROLEMIC PATIENTS BY SEX

Men (m) and women (f), cholesterol (C), Triglycerides (TG), C of low density lipoprotein (LDL-C), C of high density lipoprotein (HDL-C), C of very low density lipoprotein (VLDL), C of non-HDL. Data are means \pm SEM

p = Wilcoxon adjusted for weight change (ANCOVA) (p=0.04), LDL-C (p=0.01), non-HDL (0,01) in women C; and C (p=0.04) in men. p = Mann-Whitney NS

B: LIPIDS AND LIPOPROTEINS RESPONSES BEFORE AND AFTER NUTRITIONAL COUNSELING IN HIPERTRIGLYCERIDEMIC PATIENTS BY SEX

* p = Wilcoxon adjusted for weight change (ANCOVA) NS and p = Mann-Whitney NS

C: LIPIDS AND LIPOPROTEINS RESPONSE BEFORE AND AFTER NUTRITIONAL COUNSELING IN MIXED HYPERLIPIDEMIC PATIENTS BY SEX

p = Wilcoxon adjusted for weight change (ANCOVA); C, TG, LDL-C, NHDL in women, and C, TG, non-HDL in men (p < 0.001); VLDL in men (p = 0.02) and in women (p = 0.006) ** p = Mann-Whitney TG (p = 0.004), LDL-C (p = 0.02), HDL-C (p = 0.04).

Cholesterol and LDL-C concentrations presented similar reductions (-15% and -20%) in hypercholesterolemic men and women.

Both presented similar reductions in total cholesterol (19% and 13%). On the other hand, men presented greater reduction in TG (49% and 29%), non HDL-C (-24% and -15%) and Castelli I (-23% and -10%) than women, while women presented greater reduction in LDL-C than men (-16% and 20%) in mixed hyperlipidemia. HDL-C concentrations decreased in women and increased in men (-4% and 5%) $p=0.049$ in mixed hyperlipidemia.

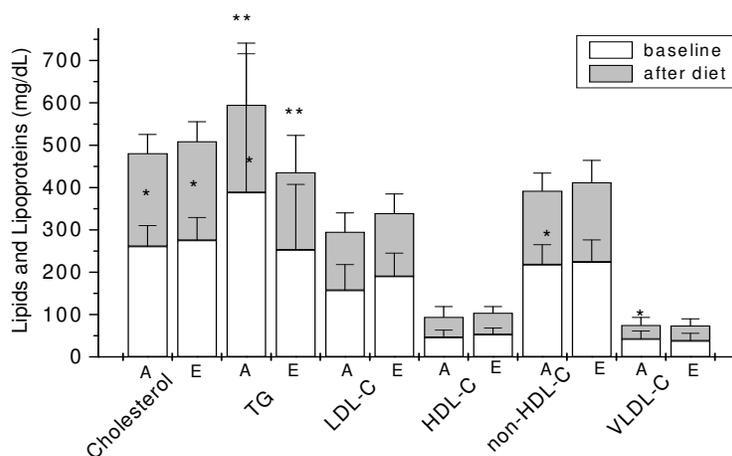


Figure 3- Lipids and lipoproteins responses by age groups

<60 years (A) and ≥ 60 years (E) Cholesterol (C) Triglycerides (TG), C of low density lipoprotein (LDL-C), C of high density lipoprotein (HDL-C), C of very low density lipoprotein (VLDL), C of non HDL. Data are means \pm SEM * p =Wicoxon adjusted for weight change (ANCOVA); C, TG, VLDL-C, non-HDL ($p < 0.001$) for <60 years and C ($p = 0.03$) for ≥ 60 years.

** p =Mann-Whitney TG ($p = 0.01$)

It was observed significantly change only for TG 33% and 15% ($p = 0.014$).

The frequency of visits was similar among the groups (not show).

Furthermore, there was an important reduction in body weight (4%) in overweight and obese participants, however this difference was not significant within each group or among the groups (no shown).

Discussion

The present study evaluated the lipemic response to diet in dyslipidemic patients, categorized by sex and age.

The mean concentrations of C, LDL-C, VLDL and TG at the beginning of the study were higher due to genetic influence, disease and environmental factors.

The presence of borderline obesity in the participants reinforced the hypothesis of an association of excess-weight with alterations in plasma lipid and CAD risk ¹⁷.

The non-HDL-C values presented increased due presence very high concentrations of triglycerides, being considered predictors of CAD mortality, and a second line of dyslipidemia treatment when TG concentrations are >200 mg/dL ¹⁸.

It is interesting to highlight that nutritional counseling response in men was better for TG than in women. In this study greater reductions in LDL-C from 12% to 20% in women and TG from 36% to 49% in men were observed.

The change in concentrations of plasma and non HDL, Castelli I and II maintained significantly in women except for HDL-C, and in men for total cholesterol, non HDL, VLDL-C, TG, and Castelli I even when adjusted by weight loss.

Some studies showed that LDL-C the lower in response to NCEP diets was greater in men than in women ¹⁹⁻²⁰ whereas others did not find gender differences in LDL-C response ²¹.

Walden et al. evaluated the lipoprotein lipid response to the NCEP step II hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic women and men after six months ²² and one year ²³⁻²⁴ of follow-up. This study found different responses for HDL-C (-7%), HDL ² and apolipoprotein AI, as women who presented more significant reductions.

The meta-analysis of 37 studies performed by Yu Poth et al.²⁵ evaluated the effects of NCEP step I and step II dietary intervention programs on DCV risk factors. The decrease in HDL-C was greater in women than in men and TG concentrations tended to increase in women and decrease in men.

Lichtenstein et al.²⁶ evaluated the efficacy of a therapeutic lifestyle change step 2 diet in moderately hypercholesterolemic middle-aged and elderly female and male subjects; however, in this study, no different responses were observed between the sexes.

Zhengling Li et al.²⁷ compare the effects of diet restricted in total fat, saturated fat and cholesterol on lipoprotein and apolipoprotein (apo) concentrations as well as on lipoprotein subspecies in men and women after six week follow up. The results showed significant reductions in total cholesterol and plasma apo B concentrations in men comparing women from 19%, 12%, 18%, 9% respectively.

In another study²⁸ and in a meta-analysis by Mensink²⁹ it was observed that the response of total cholesterol and LDL-C to saturated fat was slightly larger in men than in women.

Gardner et al.³⁰ evaluated plasma lipid response to 2 low fat diet patterns and did not find any difference between the sexes.

The different responses to TG by sex suggested that participants with very high concentrations of serum triglycerides had a more significant decrease after consuming a low fat diet. These results were similar to those found by Jacob B et al.³¹ the high reduction of LDL-C observed in women suggested that their metabolism might be more sensitive to dietary saturated fat, responding more efficiently to LDL cholesterol removal²².

Men have approximately twice as high hepatic lipase activity as women and gender alone has been shown to account for 28% of the variability in hepatic lipase activity. The gender difference in hepatic lipase (HL) activity has led some to hypothesize that HL is a major determinant of the more atherogenic lipoprotein profile in men compared with women³². Jakobsen MU et al.³³ evaluated the association between energy intake from dietary fat and the risk of coronary heart disease while assessing the possible modifying

role of gender and age after 16 years follow up. These studies showed that a 5 percent higher level of energy intake from saturated fat was associated with a 36 percent greater risk of DAC among women, whereas no overall association was found among men.

Differential responses were observed regarding age in the subjects under 60 years old, who presented more significant reductions for TG (figure 3), possibly due to the very high TG serum concentrations and effective response for low fat diet.

Nutritional counseling showed effective reductions in lipid profile and risk factors, and the results obtained in this study were different from results obtained in other studies. Perhaps the difference may be in the higher baseline lipid profiles of the participants associated with the presence of risk factors, suggesting a strong genetic ³⁴⁻³⁵ component related to many dyslipidemias.

In conclusion, all participants responded to nutritional counseling reducing C, TG, LDL-C, NHDL-C, LDL-C (figure 1). Hypertriglyceridemia did not show any response to nutritional counseling. Male patients presented better responses to nutritional counseling. Adults and elderly people had a favorable response to TG.

Acknowledgements

Helymar Machado and Miriam Danelon are gratefully acknowledged for their respective excellent statistical and technical .

REFERENCES

1. American heart Association (2005) Heart Disease and Stroke Statistics- 2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association.
2. World Health Report 2003. Geneva: World Health Organization; 2003.
3. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National cholesterol Education

- Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-2497.
4. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006; 114:82-96.
 5. Pejic RN, Lee DT. Hipertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310-6.
 6. Lapointe A, Balk EM, Lichtensein AH. Gender differences in plasma lipid response to dietary fat. *Nutrition Review*, May 2006: (I) 234-249.
 7. Knopp RH, Paramsothy P, Retzlaff BM, Fish B, Walden C, Dowdy A et al. Gender differences in lipoprotein metabolism and dietary response: basis in hormonal differences and implications for cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*, 2006 nov;8(6):452-9.
 8. Lichtenstein A, Ausman LM, Jalbert SM, Vilella-Bach M, Jauhiainen M et al. Efficacy of a Therapeutic Lifestyle Change/Step 2 diet in moderately hypercholesterolemic middle-aged and elderly female and male subjects. *J. Lipid Res*. 2002.43:264-273.
 9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
 10. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* vol 88, suppl I, 2007.
 11. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 1998: 3-5.
 12. Castelli WP, Abbot WD, Mac Namara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation* 1983; 67:730-4.
 13. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994 Mar;21(1):55- 67. Review.

14. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross Robert. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. *Am J Clin Nutri* 2004; 379:84.
15. De Hoog S. Avaliação do Estado NUtricional. In: Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 9^a Edição, 1998:526-567.
16. System Nutrition software NutWin version 1.5.2.51- Center Informatics University Federal of São Paulo (UNIFESP/EPM), 2006.
17. Hamilton M. Strategies for the Management of Patients with Obesity. In *Treat Endocrinol* 2002; 1 (1): 21-36
18. Cui Y, Blumenthal R S, Flaws J A, Whiteman M K, Langenberg BS P, Bachorik P S, Bush T L. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol level as a Predictor of cardiovascular Disease Mortality. *Arch Intern Med.* 2001;161:1413-1419.
19. Denke MA. Individual responsiveness to a cholesterol-lowering diet in postmenopausal women with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1994 Sep 12;154(17):1977-82.
20. Denke MA. Individual responsiveness to a cholesterol-lowering diet in 50 men with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1994 Feb 14;154(3):317-25.
21. Jenkins D JA, Kendall C WC, Faulkner D A, Nguyen T, Kemp T, Marchie A et al. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:582-91.
22. Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, Mac Cann BS, Knopp RH. Lipoprotein Lipid Response to the National Cholesterol Education Program Step II Diet by Hypercholesterolemic and Combined Hyperlipidemic Women and Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:375-382.
23. Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, Wallick S, Mac Cann BS, Knopp RH. Differential effect of National Cholesterol Education Program Step II Diet on HDL cholesterol, its sub-fractions, and apolipoprotein A-I levels in Hypercholesterolemic women and men after 1 year. The beFIT Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1580-1587.

24. Knopp RH, Retzlaff BM, Walden CE, Fish B, Buck BL, Mac Cann BS. One year effects of increasingly fat-restricted, carbohydrate-enriched diets on lipoprotein levels in free living subjects. *P.S.E.B.M.* 2000, vol 225:191-199.
25. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Etherton P M K. Effects of the National Cholesterol Education Program s Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors. A meta-analysis. *Am J Clin Nur* 1999; 69:632-46.
26. Lichtenstein A, Ausman LM, Jalbert SM, Villella-Bach M, Jauhiainen M et al. Efficacy of a Therapeutic Lifestyle Change/Step 2 diet in moderately hypercholesterolemic middle-aged and elderly female and male subjects. *J. Lipid Res.* 2002.43.264-273.
27. Zhengling Li, Otvos JD, Fava SL, Carrasco WV, Lichtenstein A, McNamara JR et al. Men and Women differ in lipoprotein response to dietary saturated fat and cholesterol restriction. *J. Nutr.* 133:2428-3433, 2003.
28. Weggemans RM, Zock PL, Urgert R, Katan MB. Differences between men and women in the response of serum cholesterol to dietary changes. *Eur J Invest* 1999;29: 827-34.
29. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
30. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:725-733.
31. Jacobs B, De Angelis-Schierbaum G, Egert S, Assmann G, Kratzl M. Individual Serum Triglyceride Responses to High-Fat and Low-Fat Diets Differ in Men with Modest and Severe Hypertriglyceridemia. *J. Nutr.* 134:1400 -1405, 2004.

32. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyob AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J. Lipid Res.* 2003; 44:1279-1286.
33. Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Schroll M, Heitmann BL. Dietary fat and risk of Coronary Heart Disease: Possible Effect Modification by Gender and age. *AM J Epidemiol* 2004;160:141-149.
34. Masson LF, McNeill G, Avenell A. genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 77, no 5, 1098-1111. May 2003.
35. Krauss MR. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:2265-2272.

5- DISCUSSÃO GERAL

O presente estudo avaliou a resposta do perfil lipídico e de lipoproteínas plasmáticas à dieta em portadores de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista em seguimento ambulatorial, analisando as respostas entre os sexos e entre faixa etária e por tempo de seguimento nutricional.

As características dos participantes mostraram uma população apresentando concentrações bastantes elevadas de lípidos e lipoproteínas plasmáticos sendo que uma parcela expressiva já apresentava fatores de risco para DAC como diabetes (11%) e hipertensão (39%) sendo este prevalente entre as mulheres (52%) e entre os mais velhos (69%).

A análise do recordatório alimentar de 24 horas mostrou um consumo elevado de proteínas associado a alta ingestão de gordura saturada e colesterol entre os participantes sugerindo que a dieta pode contribuir positivamente para o desenvolvimento de dislipidemias. (Shaefer, 2002; Pejic, 2006; Lichtenstein, 2006)

Os valores de NHDL-C mostraram-se bastante aumentados devido a presença de altas concentrações de TG entre os participantes, sendo este considerado um preditor para mortalidade por DAC e a segunda meta no tratamento da dislipidemias na presença de valores de TG >200 mg/dL. (Cui et al., 2001)

O perfil nutricional dos participantes segundo IMC no início do tratamento era constituído de 15% eutróficos, 52% sobrepeso, 24% obesidade classe I, 6% obesidade classe II e 3% obesidade classe III. Comparando o IMC basal com o última consulta foi observado uma melhora substancial no perfil nutricional com o aumento expressivo do percentual de indivíduos eutróficos (de 15% para 25%), redução percentual de obesidade classe I (de 24% para 17%), de obesidade classe II (de 6% para 5%) e de obesidade classe III (de 3% para 1%) embora o percentual de redução do peso corpóreo não tenha sido estatisticamente significativo.

As mulheres eram mais velhas, entretanto os homens e os mais jovens apresentaram maior peso corpóreo. A presença de gordura abdominal identificada a partir da medida da circunferência da cintura foi prevalente no sexo masculino confirmando a presença de risco para desenvolvimento de doenças metabólicas nesta população (Janssen et al., 2004).

As concentrações basais de LDL-C e HDL-C apresentaram-se significativamente maiores entre as mulheres e na faixa etária >60 anos e, as concentrações de TG, NHDL-C índice de Castelli I apresentaram-se maiores entre os homens.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Souza et al. (2003) com relação a presença de concentrações basais de LDL-C maiores nas mulheres e de TG no homens, entretanto em outros estudos (Matos e Ladeia, 2003) mostraram maiores concentrações plasmática de colesterol total nas mulheres.

Foram observadas mudanças significativas nas concentrações de lípides e lipoproteínas plasmáticas bem como na NHDL, nos índices de Castelli I e II em resposta a dieta em quase todos os grupos sendo que estas diferenças foram mantidas em sua grande maioria mesmo após corrigidas pela diferença de peso (ANCOVA).

No manuscrito 1 onde avaliamos a influência do tempo de tratamento na resposta dos lípides e lipoproteínas plasmáticos as características basais foram semelhantes entre os 3 grupos com exceção ao perfil alimentar onde foi observada maior ingestão de colesterol no grupo 3 (três meses) em relação ao grupo 12 (12 meses).

As respostas dos lípides e lipoproteínas plasmáticas à dieta foram idênticas nos três grupos. Observou-se que os três grupos responderam igualmente para colesterolemia. Entretanto somente os grupos seis e 12 responderam para trigliceridemia. Embora não tenha sido observado diferença estatística nas respostas entre os grupos, o grupo seis apresentou maior frequência de respostas significativas.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Walden (1997) para reduções na LDL-C após seis meses de tratamento, e para reduções nas concentrações de TG no estudo desenvolvido por Jacobs et al. (2004).

Ammerman et al (2003) avaliou a efetividade de um programa de intervenção nutricional pelos profissionais da área da saúde e pelo nutricionista na comunidade rural com elevada concentração de colesterol após três e 12 meses de seguimento, obtendo redução no C e LDL-C de 5,6% e 5,8%, 7,2% e 8,7% após três meses, e de 7,1% e 6,3%, 11% e 9,6% após 12 meses, não havendo diferença entre os tempos.

Martinez et al. (2004) comparou a efetividade da intervenção nutricional realizada pelo nutricionista e pelos profissionais da área da saúde obtendo redução de 11% na LDL-C apenas no grupo orientado pelo nutricionista após um ano.

Batista (2003) avaliou o impacto da atenção nutricional na redução dos níveis de colesterol em pacientes atendidos em duas unidades básicas de saúde da periferia de Belo Horizonte durante 3 meses de tratamento. Os resultados obtidos foram similares para HDL-C, porém menores reduções foram observadas nas concentrações de C e TG.

Sartorelli (2005) procurou identificar os efeitos da orientação nutricional na atenção primária em adultos, observando redução semelhante para C e maiores reduções para LDL-C após seis meses que foram mantidos após um ano.

Traeden et al (1998) avaliou a efetividade da intervenção nutricional em indivíduos hipercolesterolêmicos após um ano. Os resultados foram semelhantes na redução de C e TG, e na redução do peso corpóreo.

Jenkins et al (2006) avaliou os efeitos da dieta NCEP III acrescida de alimentos com propriedades funcionais na redução do colesterol em hipercolesterolêmicos após três e 12 meses. Os resultados mostraram semelhantes reduções no C e índice de Castelli I em ambos os tempos.

A maioria dos estudos atuais são realizados em menor período obtendo resultados positivos na redução do perfil de lípidos e lipoproteínas (Karmally, 2005; Gardner 2005) sendo que alguns mostraram resultados semelhantes à primeira geração de estatinas (Jenkins, 2005).

No manuscrito 2 em que foi avaliado a resposta dos lípidos e lipoproteínas plasmáticos entre sexos e entre faixa etária, foi observado que os homens e os mais jovens apresentaram maior redução nas concentrações de TG (36% e 33%) em relação às mulheres e aos mais velhos (26% e 15%).

No entanto quando comparamos as respostas entre os sexos em participantes portadores de dislipidemia mista, a diferença para TG (49% e 29%) foi mantida, no entanto foi observado também uma diferença na resposta para HDL-C em que os homens apresentaram um aumento (5%) e as mulheres uma redução (4%) e, para LDL-C, onde as

mulheres apresentaram maiores reduções (-20% e -16%) em relação aos homens. Nos demais grupos as respostas foram semelhantes. Observaram-se grandes reduções nas concentrações de colesterol total e LDL-C nos indivíduos hipercolesterolêmicos (-15% e -20%) de ambos os sexos. A redução nos índices de Castelli I e II, e no colesterol de não HDL foi presente em todos os grupos, contribuindo positivamente na redução de risco para DAC.(Castelli, 1984; NCEP, 2001)

Existem poucos estudos na literatura avaliando o papel do gênero em relação à variação das concentrações séricas frente ao tratamento dietético. (Denke, 1995)

Alguns estudos mostraram que as reduções nas concentrações de LDL-C em resposta à dieta recomendada pela NCEP apresentaram-se maiores para homens em comparação às mulheres (Denke, 1994^{a-b}) no entanto, outros estudos não encontraram diferença (Lichtenstein, 2002; Jenkins, 2006).

Walden et al (2000) avaliaram a resposta de lípides e lipoproteínas ao utilizarem a dieta passo II da NCEP em homens e mulheres portadores de hipercolesterolemia isolada e hiperlipidemia mista após seis e 12 meses, encontrando diferenças na resposta apenas para HDL-C, HDL2 e apolipoproteína AI onde as mulheres apresentaram maiores reduções.

Yu Poth et al (1999) em sua meta-análise de 37 estudos, avaliaram os efeitos dos programas de intervenção nutricional com as dieta passo I e II da NCEP, encontrando diferenças nas resposta para HDL-C na qual as mulheres apresentaram maiores reduções e, para as concentrações de TG, foi observada uma tendência de aumento nas mulheres e redução nos homens.

Lichtenstein et al (2002) avaliaram a eficácia da dieta passo II NCEP em homens e mulheres e em adultos e idosos portadores de hipercolesterolemia moderada. No entanto nenhuma diferença foi encontrada entre os sexos ou entre faixa etária

Zhengling Li et al (2003) compararam os efeitos de uma dieta com restrição no percentual de gorduras totais, gorduras saturadas e colesterol sobre as concentrações de lipoproteínas e apolipoproteínas em homens e mulheres após seis semanas. O sexo

masculino apresentou maiores reduções nas concentrações de C e apo B ($p < 0,05$) em relação ao sexo feminino -19% e -12% , -18% e 9%, respectivamente.

As diferenças nas respostas entre homens e mulheres encontradas neste estudo sugerem que os participantes que apresentavam concentrações muito elevadas de TG responderam melhor à dieta hipogordurosa (<20%). Resultados semelhantes a este estudo foram encontrados por Jacobs et al. (2004), por outro lado maiores reduções nas concentrações de LDL-C foram observadas nas mulheres com hiperlipidemia mista, sugerindo que o metabolismo das mulheres é mais sensível à gordura saturada da dieta respondendo com mais eficiência na remoção da LDL-C (Walden,1997).

Deeb et al. (2003) sugerem que a diferença na atividade da lipase hepática que é três vezes maior no sexo masculino, é um dos principais determinantes do perfil de lipoproteínas aterogênicas no homem em relação as mulheres, embora os processos fisiológicos envolvidos não estejam completamente elucidados mas esta diferença parece envolver a ação dos hormônios sexuais e a distribuição da gordura corpórea principalmente o aumento da gordura visceral nos homens.

Em recente revisão de Lapointe et al (2006), analisando diferenças na resposta entre os sexos dos lípides e lipoproteínas plasmáticos à gordura da dieta apenas com estudos controlados, verificaram que poucos destes estudos apresentaram diferença: quando foi comparado a resposta à dieta rica em gordura monoinsaturada *versus* dieta rica em gordura saturada ambos apresentaram redução nas concentrações de LDL-C porém apenas em um estudo esta diferença foi significativa apenas para as mulheres. Em outros dois estudos, o índice de Castelli I pareceu ser mais favorável às mulheres. Quando submetidos à dieta rica em gordura monoinsaturada ou poliinsaturada as respostas foram semelhantes para LDL-C, HDL-C e TG.

Por outro lado quando foi comparado a resposta à dieta rica em gordura trans *versus* gorduras saturadas, apenas um estudo mostrou que a redução nas concentrações de LDL-C foram significativas para homens e, em outro estudo a redução na HDL-C foi significativa apenas para as mulheres.

Por outro lado Knopp et al (2006) sugerem que a restrição de gordura da dieta parece ter menos efeitos benéficos sobre as lipoproteínas nas mulheres em relação aos homens. Segundo Minihane et al (2007), as diferenças nos genótipos da apo E tem mostrado influenciar na resposta para o total de gorduras e o tipo de gorduras da dieta e o sexo masculino, que apresentava o genótipo E4 foi associado a grandes reduções da LDL-C com a dieta fase II da NCEP.

Masson et al. (2003) concluiu, em sua revisão, que a variação genética pode contribuir na heterogenicidade da resposta para os lípides da dieta, sugerindo que mais estudos são necessários para conhecer melhor a interação gene-dieta e os mecanismos envolvidos no metabolismo dos lípides para entender completamente o papel da dieta na redução de risco cardiovascular.

Jakobsen et al. (2004) quando analisaram a relação entre a ingestão de gordura da dieta e risco para DAC entre os sexos, verificou que um aumento de 5% na ingestão de gordura saturada foi associado ao aumento de 36% no risco para DAC em mulheres menopausadas. Uma relação inversa foi observada com a ingestão de gordura poliinsaturada em ambos os sexos. Nas mulheres esta tendência foi mais pronunciada na presença de baixa ingestão percentual de gordura saturada em relação à diminuição no percentual de ingestão de carboidratos mostrando desta maneira a importância da influência do tipo de gordura da dieta.

As mudanças no perfil lipídico e de lipoproteínas mantiveram-se significativas em sua grande maioria mesmo depois de serem ajustadas pela diferença de peso reforçando desta maneira a efetividade do tratamento dietético neste estudo.

O perfil lipídico basal mostrou que uma expressiva parcela das dislipidemias possivelmente apresentavam fortes componentes genéticos (Krauss, 2005) dada a variedade nas respostas associada à presença de fatores de risco, uma vez que já haviam sido orientados por outras profissionais e encaminhados a este ambulatório por se tratar de dislipidemias de difícil controle.

Apesar de uma parcela dos participantes necessitar do uso de medicação hipolipemiante após o estudo por não atingirem as metas desejadas, associada aos fatores de risco existentes, todos os resultados reforçam a importância da dieta no conjunto de medidas não farmacológicas recomendadas pela NCEP III (2001) e pela IV Diretriz (2007) no tratamento das dislipidemias. No Brasil, a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade e de hospitalização no Sistema Único de Saúde (SUS) (Ministério da Saúde, 2007) e a utilização de tratamento dietético por se tratar de uma terapia de baixo custo (Delahanty, 2001; Gans, 2006), pode retardar ou minimizar o uso de medicação hipolipemiante, além de contribuir na prevenção da DAC e melhora da qualidade de vida da população.

6- CONCLUSÃO GERAL

O aconselhamento nutricional entre três e 12 meses de tratamento em pacientes atendidos no Ambulatório de Dislipidemias do Hospital de Clínicas da Unicamp foi efetivo em modificar lípidos e lipoproteínas séricos: as respostas foram iguais em três, seis ou 12 meses de acompanhamento, independentemente da variação de peso e apesar do menor número de retornos nos pacientes com três meses, houve maior frequência significativa de parâmetros lipídicos responsivos em seis meses.

As respostas observadas foram maiores que os coeficientes de variação biológica para cada parâmetro avaliado exceto para LDL-C (Handbook of Lipoprotein Test, 2000).

Neste estudo homens e adultos foram mais responsivos à dieta, e isto foi independente da mudança de peso e da frequência dos retornos sugerindo que outras causas como componente genético, sensibilidade à dieta influenciaram na resposta.

Estas reduções repercutem sobre a indicação de drogas hipolipemiantes e sobre a regulação de suas doses levando à economia dos gastos com a saúde dos pacientes.

Recomenda-se a aplicação desta experiência terapêutica positiva em outros serviços de saúde, por se tratar de uma terapia de baixo custo podendo contribuir na redução de gastos e na prevenção e controle dos fatores de risco para a DAC, uma vez que, no Brasil, a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade e de hospitalização no SUS.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ammerman AS, Keyserling TC, Atwood JR, Hosking JD, Zayed H, Krasny C. A randomized controlled trial of a public health nurse directed treatment program for rural patients with high blood cholesterol. *Preventive Medicine* 2003;36:340-351.

Andersson M, Ellegard L, Andersson H. Oat bran stimulates bile acid synthesis within 8 h as measured by 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1111-1116.

Batista MCR, Franceschini SCC. Impacto da atenção nutricional na redução dos níveis de colesterol sérico de pacientes atendidos em Serviços Públicos de Saúde. *Arq Brás Cardiol* 2003, volume 80 (no 2); 162-6,.

Bemelmans W, Broer J, Vries JHM, Hulshof KF, May JF, Jong BM. Impact of Mediterranean diet education versus posted leaflet on dietary habits and serum cholesterol in high risk population for cardiovascular disease. *Public Health Nutrition* 2000; 3(3), 273-283.

Black DM, Sprecher DL. Dietary Treatment and growth of hyperchylomicronemic children severity restricted in dietary fat. *AJDC* 1993;147:60-62.

Brasil, Ministério da Saúde. www.saude.gov.br (datasus) acesso em 26/07/2007.

Brown MS, Goldstein J. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-7.

Calandra S, Bertolinio S. Unusual Inheritance of severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 144:464-466.

Castelli WP, Abbot WD, Mac Namara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation* 1983; 67:730-4.

Castelli WP. Epidemiology of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Am J Medicine* 1984; 4-12.

Chong Mary FF, Fielding BA, Frayn KN. Metabolic interaction of dietary sugars and plasma lipids with a focus on mechanisms and de novo lipogenesis. *Nutr Society* 2007;66:52-59.

Ciorlia LAS. Intervenção dietética e níveis de colesterol plasmático em grupo de eletricitários. *Arq Bras Cardiol* 1997; volume 68: 21-25.

Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicrons remnants. *J Lipid Res* 1997;38:2173-92.

Cui Y, Blumenthal R S, Flaws J A, Whiteman M K, Langenberg BS P, Bachorik P S et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol level as a Predictor of cardiovascular Disease Mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413-1419.

Davy BM, Davy KP, Ho RC, Beske SD, Davrath LR, Melby CL. High-fiber oat cereal compared with wheat cereal consumption favorably alters LDL-cholesterol subclass and particle numbers in middle-aged and older men. *Am J Clin Nutr* 2002;76:351-358.

Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell J. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J. Lipid Res* 2003;44: 1279-1286.

De Hoog S. Avaliação do Estado Nutricional. In: Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 9ª Edição, São Paulo:Roca;1998. p.526-567.

Delahanty LM, Sonnenberg LM, Hayden D, Nathan DM. Clinical and cost outcomes of medical nutrition therapy for hypercholesterolemia: a controlled trial. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 1012-1016, 1021-1023.

Denke MA^a. Individual responsiveness to a cholesterol-lowering diet in postmenopausal women with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1994; Sep 12;154(17): 1977-82.

Denke MA^b. Individual responsiveness to a cholesterol-lowering diet in 50 men with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1994; Fev14;154(3):317-25.

Denke MA. Review of human studies evaluating individual dietary responsiveness patients with hypercholesterolemia. *Am J. Clin Nutr* 1995; 62(2):471S-477S.

Erkkilä AT; Lichtenstein AH. Fiber and Cardiovascular Disease Risk. How Strong is the Evidence? *J Cardiol Nurs* 2006; vol 21:3-8.

Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National cholesterol Education Program (NCEP, III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

Fernandez MA. Dietary cholesterol provided by eggs and plasma lipoproteins in healthy populations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:8-12.

Fried SK; Rao SP. Sugar, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003;78(suppl)873S-80S.

Gans KM, Burkholder GJJ, Risica PM, Harrow B, Lasater TM. Cost-effectiveness of minimal contact education strategies for cholesterol change. *Ethnicity Disease* 2006;16:443-451.

Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:725-733.

Genest JJ, MacNamara JR, Salem DN, Schaefer FJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J. Cardiol* 1991;67:1185-1189.

German JB; Dillard CJ. Saturated fats: What dietary intake. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 550-9.

Gigleux I, Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM et al. Comparison of a dietary portfolio diet of cholesterol-lowering foods and a statin on LDL particle size phenotype in hypercholesterolemic participants. *British J Nutr* 2007;1-8.

Ginsberg HN, Kris-Ethernon P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoprotein in healthy subjects The Delta Study, protocol I. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998;1:441-449.

Ginsburg HN: Efficacy and mechanism of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Met* 2006; 91:383-392.

Goldeberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.

Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). *The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, vol 2, 8th ed New York, Mac Graw-Hill 2001; 2863-2913.

Griel AE, Ruder EH, Kris-Ethernon PM. The changing Roles of Dietary Carbohydrates. *Arterioscl, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006;26:1958.

Grundey SM. *Lipid Disorders. Dietary Therapy of Hyperlipidemia*. New York:Gower Medical Publishing. 1990.

Grundey SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005;112:0000-0000.

Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkila AT, Uustupa MIJ. Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolemic subjects on a low fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:671-677.

Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd ed, edited by Nader Rifai. American Association for Clinical Chemistry, 2000.

Hellerstein, MK. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia modifying factors and implications for cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:33-40.

Henkin Y, Como JA, Oberman A. Secondary dyslipidemias. Inadvertent effects of drugs in clinical practice. JAMA 1992;267:961-968.

Henkin Y, Shai I. Dietary treatment of hypercholesterolemia: can we predict long term success. J Am Coll Nutr 2003; vol 22, (6):555-561.

Havel RJ, Kane JP. Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, vol 2, 8th ed. New York, Mac Graw-Hill, 2001;2705-2716.

Hu FB, Manson JE, Willet WC. Types of Dietary Fat and Risk of Coronary Heart Disease: a Critical Review. Am College Nutr 2001; vol 20 (1):5-19.

IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2007; vol 88, suppl I.

Jacobs B, De Angelis-Schierbaum G, Egert S, Assmann G, Kratz M. Individual Serum Triglyceride Responses to High-Fat and Low-Fat Diets Differ in Men with Modest and Severe Hypertriglyceridemia. J. Nutr 2004; 134:1400-1405.

Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Schroll M, Berit L Dietary fat and risk of coronary heart disease: possible effect modification by gender and age. Am J Epidemiol 2004;160:141-149.

Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross Robert. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. Am J Clin Nutr 2004;379:84.

Jenkins David JA, Kendall Cyril WC, Vuksan V, Parker T, Faulkner D, Mehling CC et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. Am J Clin Nutr 2002;75:834-9.

Jenkins David JA, Kendall Cyril WC, Marchie A, Parker TL, Connelly PW, Qian W et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein (a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide. A randomized, controlled, crossover trial. Circulation, 2002;106:1327-1332.

Jenkins David JA, Kendall Cyril WC, Marchie A, Faulkner DA, Wong JMW, Souza R et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering food with statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr* 2005;81:380-7.

Jenkins D JA, Kendall C WC, Faulkner D A, Nguyen T, Kemp T, Marchie A et al. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:582-91.

Jones PJH, Kubow S. Lipídeos, Esteróis e seus Metabólitos. In: *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*. 9ª Edição São Paulo:Manole 2003. p. 71:101.

Juntunen KS, Laaksonen DE, Poutanen KS, Niskanen LK, Mykkanen HM. High-fiber rye bread and insulin secretion and sensitivity in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:385-391.

Karmally W, Montez MG, Palmas W, Martinez W, Branstetter A, Ramakrishnan R et al. Cholesterol-lowering benefits of oat-containing cereal in Hispanic American. *J Am Diet Assoc* 2005;105:967-970.

Keenan JM, Goulson M, Shamliyan T, Knutson N, Kolberg L, Curry L. The effects of concentrated barley B-glucan on blood lipids in a population of hypercholesterolaemic men and women. *British J Nutr* 2007;97:1162-1168.

Knopp RH, Paramsothy P, Retzlaff BM, Fish B, Walden C, Dowdy A et al. Gender differences in lipoprotein metabolism and dietary response: basis in hormonal differences and implications for cardiovascular disease. [Abstract] *Curr Cardiol Rep* 2006; (6):452-9.

Knopp RH, Retzlaff BM, Walden CE, Fish B, Buck BL, MacCann BS. One year effects of increasingly fat-restricted, carbohydrate-enriched diets on lipoprotein levels in free living subjects. *P.S.E.B.M.* 2000;225:191-199.

Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Ann Rev. Nutr* 2001;21:283-295.

Krauss MR. Dietary and Genetic Probes of Atherogenic Dyslipidemia. *Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2265-2272.

Krauss MR, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1025-31.

Kritchevsky SB, A review of scientific research and recommendations regarding eggs. *J. Am Coll Nutr* 2004; 23:596S-600S.

Krummel D. Nutrição na Doença Cardiovascular. In: Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 9ª Edição, São Paulo: Roca 1998. p.526-567.

Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Lapointe A, Balk EM, Lichtensein AH. Gender differences in plasma lipid response to dietary fat. *Nutrition Review*, May 2006; (I) 234-249.

Lichtenstein A, Ausman LM, Jalbert SM, Villella-Bach M, Jauhiainen M, McGladdery S et al. Efficacy of a Therapeutic Lifestyle Change/Step 2 diet in moderately hypercholesterolemic middle-aged and elderly female and male subjects. *J Lipid Res* 2002; 43:264-273.

Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Canethon N, Daniels S, Franch HA et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.

Lichtenstein A H. Dietary fat, carbohydrate, and protein. Effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006; 47. 1661-1667.

Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994 Mar;21(1):55-67. Review.

Lottenberg AMP, S. Nunes VS, Nakandakare ER, Neves M, Bernik M, Santos JE et al. Eficiência dos ésteres de fitoesteróis na redução de lípidos plasmáticos em hipercolesterolêmicos. *Arq Bras Cardiol* 2002; volume 79 (nº 2):139-42.

Mckenney JM. Prescription omega-3 fatty acids for treatment of hipertriglyceridemia. *Am J Health-syst Pharm* 2007; 64:595-605.

Mahey RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): question, quandaries, and paradoxes. *J Lip Res* 1999;40: 1933-1949.

Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV Jr. Disorder of Lipid Metabolism in: *Willians Wtbook of Endocrinology* 10 th ed 2006. p.1642-1705.

Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, Schaefer EJ, Dicklin MR, Ingram KA et al. Lipid response to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am J Clin Nutr* 2001;74:33-43.

Martinez S, Zegers Y, Stockins B, Bustos L, Sanhueza A, Riviera A et al. Evaluation of a nutritional intervention to reduce cholesterol levels in patients with coronary artery disease. [Abstract] *Rev Med Chil* 2004;132(12):1457-65.

Masson LF, McNeill G, Avenell A. genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition* May 2003, vol. 77, 5:1098-1111.

Matos AC, Ladeia AM. Assessment of Cardiovascular Risk factors in Rural Community in the Brazilian State Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2003; volume 81(3):97-302.

Mattan NR, Asuman LM, Lichtenstein A, Jones PJH. Hydrogenated fat consumption affects cholesterol synthesis in moderately hypercholesterolemic women. *Lipid Res* 2000; 41:834-839.

McLaughlin T, Carter S, Lamendola C, Abbasi F, Yee G, Schaaf P et al. Effects of moderate variations in macronutrient composition on weight loss and reduction in cardiovascular disease risk in obese insulin-resistant adults. *Am J Clin Nutr* 2006;84: 813-821.

Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on ratio of serum total cholesterol to HDL cholesterol on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.

Minihane AM, Jofre- Monseny L, Olano-Martin E Rimbach G. Apo-E genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation. *Nutrition Society* 2007; 66:83-197.

Molitch ME. Management of dyslipidemias in patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1 (5):1090-9.

Mooradian AD, Haas MJ, Wong CW. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I level. *Endocrine reviews* 2006; 27(1):2-16.

Muller H, Lindman AS, Brantsaeter AL, Pedersen JI. The serum LDL/HDL ratio is influenced more favorably by exchanging saturated with unsaturated fat than by reducing saturated fat in the diet in women. *J Nutr* 2003;133:78-83.

National Heart, Lung, and Blood Institute/National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda:National Institutes of health, 1998:1-228.

Nicolosi RJ, Wilson TA, Lawton C, Handelman GJ. Dietary effects on cardiovascular risk factors: Beyond saturated fatty acids and cholesterol. *J. Am College Nutr* 2001; vol 20, no 5, 421S-427S.

Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy Jr WS, Brehm BJ et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. *Arch Inter Med* 2006; 166:285-293.

Normen L, Dutra P, Lia A, Anderson H. Soy esterol esters and beta sitostanol ester as inhibithors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000;71:908-913.

Park Y, and Harris WS. 2003. Omega-3 fatty acids supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003; 44:455-463.

Pease RJ, Leiper JM. Regulation of hepatic apolipoprotein-B-containing lipoprotein secretion. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:132-8.

Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310–6.

Plat J, Mensink RP. Plant Stanol and Sterol ester in the control of blood cholesterol levels mechanism and safety aspects. *Am J cardiol* 2005; 96 (suppl):15D-22D.

Prosser LA, Stinnett A, Goldman PA, Willian LW, Hunink MGM, Goldman L and et al. Queenan KM, Stewart ML, Smith KN, Thomas W, Fulcher G et al. Concentrated oat β -glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutrition Journal* 2007,6:1-8.

Reynolds K, Chin A, Lee K, Nguyen A, Bujnowski D, He J. A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol* 2006;98:633-640.

Sabate J, Haddad E, Tanzman J, Jambazian P, Rajaram S. Serum Lipid response to the graduated enrichment of a Step I diet with almonds: a randomized feeding trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1379-84.

Sacks FM, Lichtenstein A, Horn LV, Harris W, Kris-Etherton P. Soy Protein, Isoflavones, and Cardiovascular Health. An American Heart Association Science Advisory for Professionals from the nutrition Committee. *Circulation* 2006; 113:1034-1044.

Sartorelli, DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Beneficial effects of short-term nutritional counseling at primary health –care level among Brazilian adults. *Public Health Nutr* 2005; 8(7):820-825.

Serra-Majem L, Roman B, Estruch Ramon. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean Diet: a systematic review. *Nutr review* 2006; vol 64, (2): S27-S47.

Shaefer EJ. Lipoprotein, Nutrition, and Heart Disease. *Am J Clin Nut* 2002; 75(2):191-212.

Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001;104:2376–2383

Souza LJ, Filho JTDS, Souza TF, Reis AFF, Neto CG, Bastos DA et al. Prevalence of Dyslipidemia and Risk Factors in Campos dos Goytacazes in the Brazilian State of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol* 2003; volume 81 (3):57-64.

Traeden UI, Holm L, Sndstrom B, Andersen PK and Jarden M. Effectiveness of a dietary intervention strategy in general practice. Effects on blood lipids, health and well-being. *Public Health Nutr* 1998;1(4), 273-281.

Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, MacCann BS, Knopp RH. Lipoprotein Lipid Response to the National Cholesterol Education Program Step II Diet by Hypercholesterolemic and Combined Hyperlipidemic Women and Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17. 375-382.

Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, Wallick S, MacCann BS, Knopp RH. Differential Effect of National Cholesterol Education Program Step II Diet on HDL Cholesterol, Its Sub- fractions, and Apoprotein A-I Levels in Hypercholesterolemic and Women and Men after 1 year The beFIT Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1580-1587.

Wood RJ, Volek JS, Liu Y, Shachter NS, Contois JH, Fernandez ML. Carbohydrate restrictions alters metabolism by modifying VLDL, LDL, and HDL subfraction distribution and size in overweight men. *J. Nutr* 2006;136:384-386.

Wang M, Briggs MR. HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance. *Chem Rev* 2004; 104:119–137.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic, Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 1998.

World Health Report 2003 (WHO). Geneva: World Health Organization; 2003.

Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, Goldbourt U, Hward BV, Fabsitz RR et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(suppl):894-902.

Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Etherton P M K. Effects of the National Cholesterol Education Program s Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors. A meta-analysis. *Am J Clin Nur* 1999;69:632-46.

Zhengling Li, Otvos JD, Fava SL, Carrasco WV, Lichtenstein A, McNamara JR et al. Men and Women differ in lipoprotein response to dietary saturated fat and cholesterol restriction. *J Nutr* 2003; 133:2428-3433.

8- ANEXOS



CEP, 22/01/08.
(PARECER CEP: N° 647/2005)

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “RESPOSTAS A MONOTERAPIA DIETÉTICA EM PORTADORES DE DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Harumi Kinchoku

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na I Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de janeiro de 2008.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



CEP, 22/11/05.
(Grupo III)

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP.

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-7187

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

**PARECER PROJETO: N° 647/2005
CAAE: 1589.0.146.776-05**

I-IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “RESPOSTAS A MONOTERAPIA DIETÉTICA EM PORTADORES DE
DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Harumi Kinchoku

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/10/2005

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/11/06

II - OBJETIVOS

Identificar e classificar as dislipidemias de acordo com sua etiologia em primárias e secundárias; traçar o perfil nutricional antes e após a intervenção nutricional e avaliar a resposta de lípides, lipoproteínas plasmáticas ao tratamento dietético em grupos selecionados de pacientes bem como identificar mudanças de risco para DAC.

III - SUMÁRIO

Serão avaliados 100 pacientes dislipidêmicos de ambos os sexos, sem limite de idade, com diagnóstico confirmado de dislipidemias primária ou secundária. O estudo será realizado no Ambulatório de Dislipidemias e pela Divisão de Nutrição e Dietética do Hospital de Clínicas da Unicamp. A avaliação da resposta à terapia nutricional será realizada em dois momentos: 3 meses e 6 meses após a intervenção nutricional.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O Projeto está bem estruturado, com embasamento bibliográfico amplo. Os objetivos encontram-se claramente definidos e a justificativa para realização do estudo é pertinente, pois não há na literatura brasileira relatos de mensuração destas respostas em diferentes grupos de pacientes dislipidêmicos. Há critérios claros e bem delineados de inclusão e exclusão. O paciente poderá disistir em participar do estudo a qualquer momento sem penalidade ou perda de benefícios desta instituição. O TCLE esta resumido, mas bastante claro e explicativo quanto aos riscos e benefícios. Há um orçamento no valor de R\$7.0000,00. A pesquisadora apresenta qualificações técnicas e científicas necessárias para a condução do estudo, bem como a Instituição oferece infraestrutura para sua implementação.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de novembro de 2005.


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP