

dasra.educa

PERFIL LIPÍDICO AVANÇADO SUBFRACIONAMENTO DE LIPOPROTEÍNAS (CARDIO ID)



1.3. Avaliação das subfrações de lipoproteínas

Uma “avaliação ampliada” dos marcadores laboratoriais de RCV

A determinação laboratorial da quantificação e classificação quanto ao tamanho das partículas de lipoproteínas, presentes no plasma vem sendo discutida em diversas publicações científicas.

Ao solicitar o CARDIO-ID, é possível avaliar, além das subfrações de lipoproteínas, o perfil lipídico tradicional e a dosagem de ApoB e Lp(a), permitindo assim, uma visão ampliada dos marcadores laboratoriais relacionados à aterogênese.

2. SUBFRACIONAMENTO DE LIPOPROTEÍNAS: EVIDÊNCIAS DA SUA APLICABILIDADE A PARTIR DE ESTUDOS CLÍNICOS

Diversos estudos têm evidenciado que **a dosagem das partículas de LDL (LDL-p) apresenta um maior valor preditivo na avaliação do RCV, do que a mensuração do colesterol LDL-c.**

Na tabela 1, abaixo, apresentamos os principais estudos relacionados ao tema.

Nesses estudos, as partículas de LDL (LDL-p) foram mais preditivas para as doenças cardiovasculares (DCV) que a dosagem de LDL-c.

Tabela 1 - Associação entre as subfrações (partículas) de LDL (LDL-p) e doença cardiovascular.

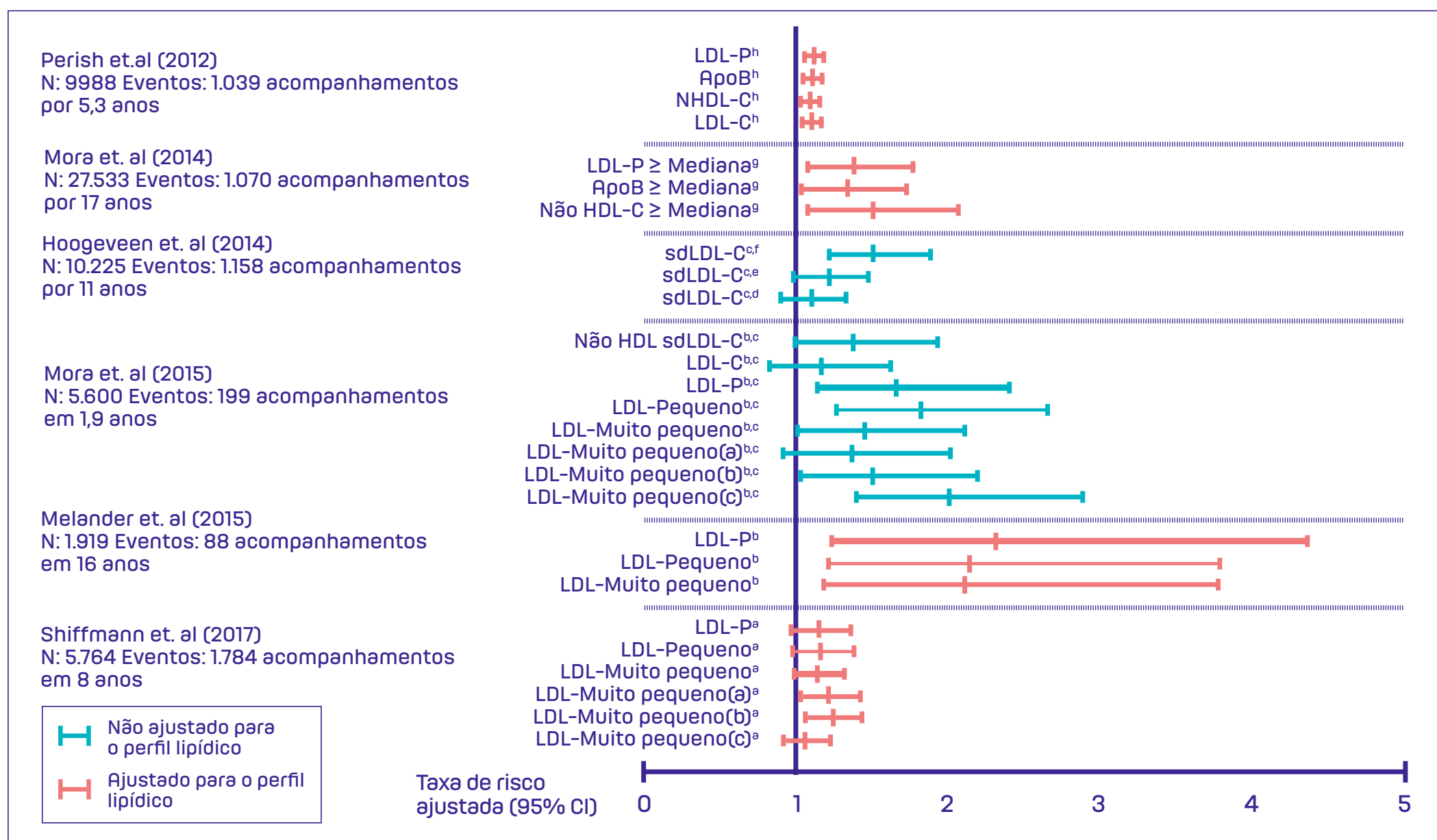
Estudos	Endpoints de doença cardiovascular	Amostra
Estudo “Framingham Offspring” Cromwell et al, J Clin Lipidology 2007	Infarto, Acidente vascular cerebral (AVC), morte por doença coronária, angina	Homens e mulheres saudáveis; n= 3.066
Estudo multi-etnico de aterosclerose (MESA) Mora et al, Atherosclerosis 2007	Espessura da carótida - íntima/ média	Homens e mulheres saudáveis; n= 5.538
Estudo de intervenção de HDL dos veteranos (VA- HIT) Otvos et al, Circulation 2006	Infarto não fatal, morte por doença coronária	Homens com doença coronária e HDL-c baixo; n= 1.061
Estudo de epidemiologia das complicações da diabetes – Pittsburg Soedamah-Muthu et al, Diabetologia 2003	Infarto, morte por doença coronária, revascularização coronária	Diabéticos tipo 1 Homens e mulheres; n= 118
Estudo da saúde cardiovascular (CHS) Kuller et al, Arteriscler thrombvasc biol 2002	Infarto e angina	Idosos; n= 1.175
Estudo de saúde das mulheres (WHS) Blake et al, Circulation 2002	Infarto, Acidente vascular cerebral (AVC), morte por doença coronária	Mulheres saudáveis; n= 260
Limitação da pravastatina na aterosclerose de artérias coronárias (PLAC-1) Rosenson et al, AmJ Cardiol 2002	Diâmetro mínimo do lúmen por angiografia	Pacientes com doença coronária; n=241
Estudo das mulheres saudáveis (HWS) Mackey et al, Am J Cardiol 2002	Escore de calcificação coronária	Mulheres saudáveis na pós-menopausa; n=286

ASSOCIAÇÕES ENTRE SUBFRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE (LDL) E DOENÇAS CARDIOVASCULARES (DCV)

Diversos estudos prospectivos de base populacional têm mostrado associação independente entre as subfrações de LDL e as DCV, após ajuste para os fatores de risco tradicionais como idade, tabagismo, sexo, hipertensão, entre outros.

Além disso, Kjellmo et al. (2018) também demonstraram que a associação entre as subfrações do LDL-c e os desfechos cardiovasculares permanecem mesmo após ajuste para as dosagens de lípidos (quadro 1).

Quadro 1 - Associação entre as subfrações de LDL-c e os desfechos cardiovasculares após ajuste para os lípidos.



a) Análise de quartil inferior vs superior; **b)** Análise de tercil superior vs inferior; **c)** Não significativo em um modelo ajustado para perfil lipídico; **d)** Análise de 1º vs. 2º quartil; **e)** Análise do 1º vs 3º quartil; **f)** Análise do 1º vs 4º quartil; **g)** Associações com DCV em pacientes com níveis discordantes de número de partículas LDL (LDL-p), apolipoproteína B (apoB), colesterol não lipoproteína de alta densidade (não HDL-C) (mediana) e colesterol LDL (LDL-c) (<mediana); **h)** Razão de risco (IC95%) pr. 1 SD maior. As taxas de risco para o resultado "evento oclusivo importante" no braço do placebo são mostradas no quadro. **Fonte:** Adaptado de Kjellmo et al (2018).

3. COMO O CARDIO ID É REALIZADO?

3.1. Dosagem de subfrações de LDL-c

A mensuração das subfrações de lipoproteínas é realizada através do método de eletroforese em fase gasosa (fluxo laminar) com separação de

lipoproteínas por mobilidade iônica.

São oito as subfrações de LDL-c que podem ser dosadas. Seis destas subfrações correspondem a subclasses do LDL-c de pequeno tamanho, e estão intimamente relacionadas com o processo de aterosclerose acelerada. A elevação da concentração de partículas menores de LDL-c aumenta o RCV em 1,2 a 1,4 vezes.

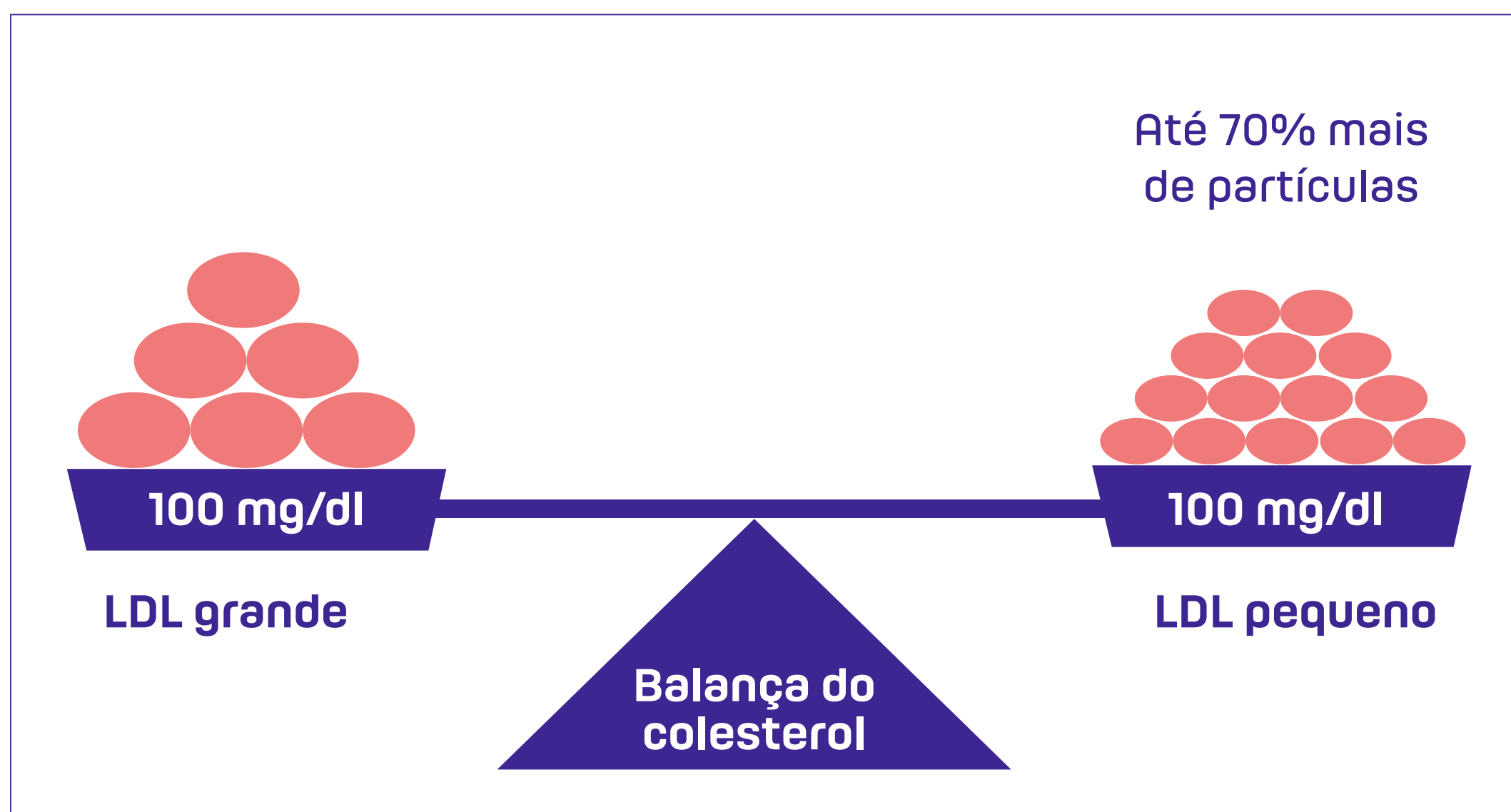
O Cardio ID traz uma avaliação, além das subfrações do LDL-c, que inclui:

- Número total de partículas de LDL (LDL-p)
- Número de partículas de LDL-c por tamanho: pequeno, médio e grande
- Fenótipo (padrão) do LDL- (HDL-c) e Triglicerídeos (TG)
- Pico do LDL-c
- Número de partículas de HDL-p de tamanho grande

A importância de se conhecer o número total de partículas de LDL explica-se pelo fato de que, o valor numérico, a exemplo de quando se tem níveis elevados de LDL-c, pode ser o resultado de um elevado número de partículas grandes de LDL-c ou de um elevado número de pequenas partículas de LDL-c, conforme ilustrado na figura 1.

No que se refere ao fenótipo do LDL-c, descrevemos 2 padrões. **No padrão A observa-se um predomínio de partículas grandes de LDL-c**, ao passo que **no padrão B predominam partículas de LDL-c pequenas e densas**, o que sugere um fenótipo mais aterogênico.

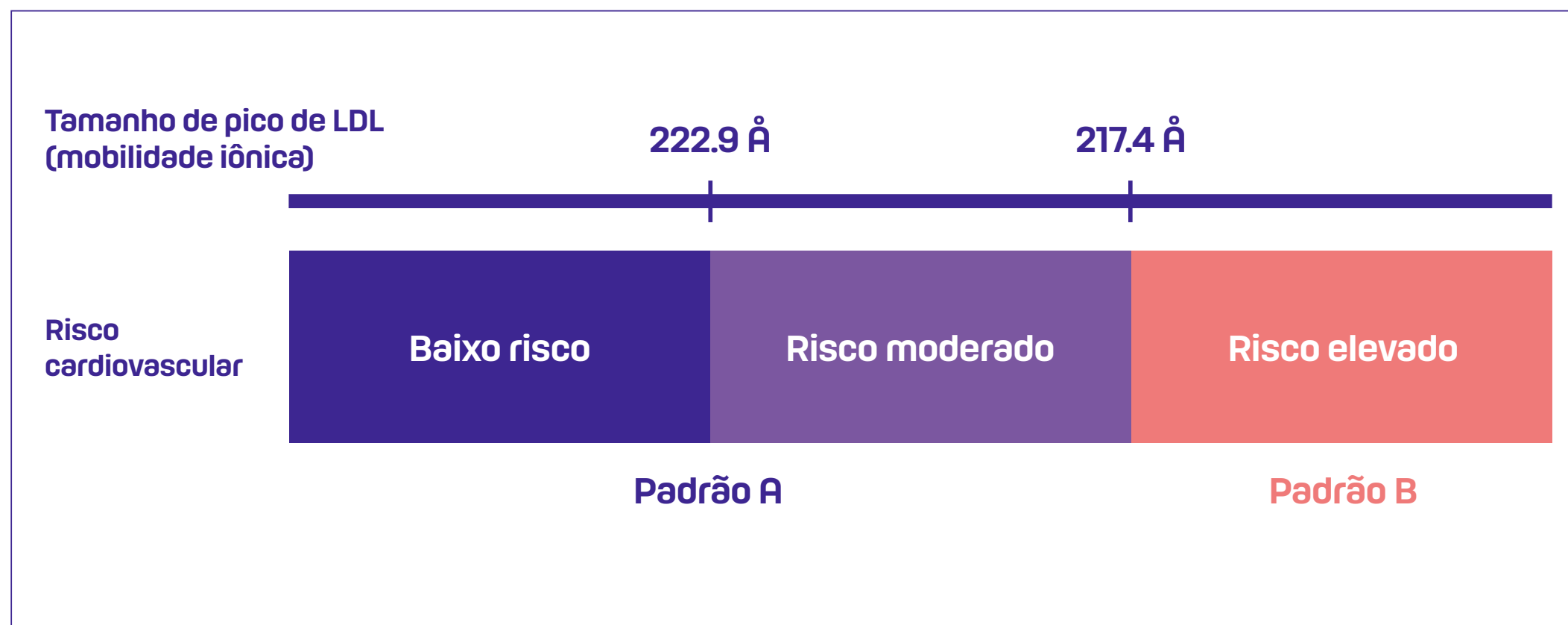
Figura 1 - Conteúdo de colesterol LDL de acordo com o tamanho das partículas.



Fonte: Otvos et al, 2002; Cromwell et al, 2007.

À avaliação do pico do LDL-c, os estudos demonstram que um pico diminuído de LDL-c (em torno de 218 Angstroms) está associado com **aumento de no RCV 1,35 x**. **Vide as categorias de risco à avaliação do pico na figura 2.**

Figura 2 - Fenótipo de LDL e risco cardiovascular.



No que se refere ao HDL-p, são **5 as subfrações** de HDL-c avaliadas por mobilidade iônica, sendo que uma delas é a subclasse de partículas grandes de HDL-c. Estas partículas maiores de HDL-c são funcionalmente associadas com uma atividade antioxidante relacionadas com a proteção da parede arterial. Estudos demonstram que a redução desta subclasse está associada com aumento de **1,8 x no RCV**.

4. QUAL O PERFIL DE PACIENTE ELEGÍVEL PARA O CARDIO ID?

1. Indivíduos com RCV intermediário e alto podem ter uma **avaliação do seu RCV residual** através deste exame.
2. Uma aplicação especial deve ser lembrada naqueles com **elevados níveis de TG, obesidade, resistência a insulina, diabetes ou níveis muito baixos de LDL-c**.
3. Pacientes que estejam sendo monitorados quanto à resposta terapêutica, possibilitando o acompanhamento das modificações do perfil lipídico, **permitindo uma avaliação da eficácia terapêutica** e, instituição de terapia individualizada, para cada paciente.

5. COMO INTERPRETAR O CARDIO ID?

INTERVALOS DE REFERÊNCIA E PONTOS DE CORTE DE RISCO SÃO FORNECIDOS NA TABELA 2.

Tabela 2 - Intervalos de referência e risco para fracionamento de lipoproteínas.

Lipoproteína subtipo	Intervalos de Referência	Risco		
		Ideal	Moderado	Alto
Número de partículas de LDL-c (LDLp) (nmol/L)	<1.138	<1.138	1.138 - 1.409	>1.409
Número de partículas de HDL-c (nmol/L)	15.758 - 34.995	----	----	----
LDL-a muito pequeno (nmol/L)	32-267	----	----	----
LDL-b muito pequeno (nmol/L)	38-312	----	----	----
LDL-c muito pequeno (nmol/L)	40-182	----	----	----
LDL-d muito pequeno (nmol/L)	35-139	----	----	----
LDL-c pequeno (nmol/L)	<142	<142	142 - 219	>219
LDL-c médio (nmol/L)	<215	<215	215 - 301	>301
HDL-c grande (nmol/L)	>6.729	>6.729	5.353 - 6.729	<5.353
HDL-c pequeno (nmol/L)	11.906-26.738	----	----	----
LDL-c padrão ^a	A	----	----	----
LDL-c - tamanho de pico - Angstroms (Å)	>222,9	> 222,9	22,9 - 217,4	<217,4

a) O teste padrão de LDL-c é baseado no tamanho predominante da partícula do pico de LDL-c: 217,4 Å para fenótipo A e < 217,4 Å para o fenótipo B. PADRÃO A: Predominam partículas grandes de LDL. Risco relativo cardiovascular baixo. PADRÃO B: Predominam partículas de LDL pequeno e denso, o que sugere um fenótipo mais aterogênico. Risco relativo cardiovascular alto.

b) Este teste foi desenvolvido pela Quest Diagnostics Nichols Institute San Juan Capistrano, que definiu pontos de corte da categoria de risco cardiovascular em adultos (baixo, moderado e alto) a partir de uma população americana de referência e dois grandes estudos de coorte populacional.

c) A associação entre subfrações de lipoproteínas e eventos cardiovasculares é baseada no estudo Musunuru K et al. Ion mobility analysis of lipoprotein subfractions identifies three independent axes of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29:1975-1980.

6. POR QUE UTILIZAR O CARDIO ID?

- O Cardio ID possibilita que o clínico realize um **amplo estudo de marcadores laboratoriais de RCV** intimamente relacionados com o processo de aterosclerose.
- Estudos demonstram que as **subfrações de lipoproteínas são fatores de RCV independente**.
- Diretrizes recentes recomendam que, em pacientes diabéticos ou com níveis elevados de TG ou, em pacientes com níveis muito baixos de LDL-C, **deve ser realizada a medição de ApoB**.
- Há recomendação formal para que a **medição de Lp (a) deva ser considerada, pelo menos uma vez na vida**, para identificar pessoas que herdaram níveis extremamente elevados de Lp (a).
- Por fim, o CARDIO ID possibilita o **acompanhamento das modificações do perfil lipídico** em resposta ao tratamento instituído.

REFERÊNCIAS:

1. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988; 260:1917-1921.
2. Berglund G, Nilsson P, Eriksson K-F et al. Long-term outcome of the Malmö Preventive Project: mortality and cardiovascular morbidity. *J Intern Med*. 2000; 247:19-29.
3. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002; 156:871-878.
4. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2002;106(15):1930-1937.
5. Caulfield MP, Li S, Lee G, et al. Direct determination of lipoprotein particle sizes and concentrations by ion mobility analysis. *Clin Chem*. 2008; 54:1307-1316.
6. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, et al. LDL Particle Number and Risk of Future Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study - Implications for LDL Management. *J Clin Lipidol*. 2007;1(6):583-592.
7. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76
8. Francois Mach, et al. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
9. GuX, YangX, LiY, CaoJ, LiJ, LiuX, ChenJ, ShenC, YuL, HuangJ, GuD. Usefulness of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as predictors of cardiovascular disease in Chinese. *Am J Cardiol* 2015;116:1063-1070.
10. Harari G, Green MS, Magid A, Zelber-Sagi S. Usefulness of non-high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men in 22-year follow-up. *Am J Cardiol* 2017; 119:1193-1198.
11. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(5):1069-77.
12. Ito Y, Fujimura M, Ohta M, Hirano T. Development of a homogeneous assay for measurement of small dense LDL cholesterol. *Clin Chem*. 2011;57(1):57-65.
13. Kjellmo CA, Hovland A, Lappegård KT. CVD Risk Stratification in the PCSK9 Era: Is There a Role for LDL Subfractions? *Diseases*. 2018;6(2):45.
14. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21:305-311.
15. Kuller L, Arnold A, Tracy R, Otvos J, Burke G, Psaty B, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(7):1175-80.
16. Melander O, Shiffman D, Caulfield MP, et al. LDL particle number is associated with incident atherosclerotic cardiovascular disease among persons with a 10-year risk of <7.5% [ATVB abstract A590]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: A590.
17. Mora S, Caulfield MP, Wohlgemuth J, et al. Lipoprotein subclasses by ion mobility and first cardiovascular events: an analysis of 11,227 participants from the JUPITER trial [ATVB abstract A630]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: A630.
18. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007;192(1):211-7.
19. Mora S, Caulfield MP, Wohlgemuth J, et al. Atherogenic lipoprotein subfractions determined by ion mobility and first cardiovascular events after random allocation to high intensity statin or placebo: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial. *Circulation*. 2015; 132:2220-2229.
20. Mudd JO, Borlaug BA, Johnston PV, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:1735-1741.
21. Musunuru K, Orho-Melander M, Caulfield MP, et al. Ion mobility analysis of lipoprotein subfractions identifies three independent axes of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29:1975-1980.
22. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;90(8A):22i-29i.
23. Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol*. 2002;90(2):89-94.
24. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009; 157:111-117.
25. GuX, YangX, LiY, CaoJ, LiJ, LiuX, ChenJ, ShenC, YuL, HuangJ, GuD. Usefulness of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as predictors of cardiovascular disease in Chinese. *Am J Cardiol* 2015; 116:1063-1070.
26. Soedamah-Muthu SS, Chang YF, Otvos J, Evans RW, Orchard TJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipoprotein subclass measurements by nuclear magnetic resonance spectroscopy improve the prediction of coronary artery disease in Type 1 diabetes. A prospective report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2003;46(5):674-682.
27. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129:25 (suppl 2): S1-45.
28. Superko HR. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are clinically useful. *Circulation*. 2009; 119:2383- 2395.
29. Tsai MY, Steffen BT, Guan W, McClelland RL, Warnick R, McConnell J, et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(1):196-201.
30. Xavier H. T., et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4Supl.1): 1-22.

Marcas parceiras:



Responsável Técnico: Dr. Gustavo Aguiar Campana - CREMESP 112181 | CREMERJ 52.0108745-2

