

UNIVERSIDADE DO PORTO
CURSO DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

MONOGRAFIA

**NUTRIÇÃO,
DISLIPIDEMIA
E
TRANSPLANTE RENAL**

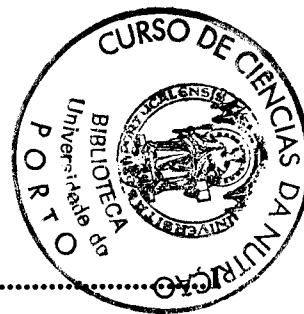
ISABEL MARIA DA SILVA FONSECA

1994

*Without question, renal transplantation,
does represents one of the miracles of modern medicine.*

PJ Morris

ÍNDICE



Introdução.....	
Lípidos e Metabolismo Lípidico.....	3
Dislipidemias.....	9
Aterosclerose.....	12
Insuficiência Renal Crónica Terminal.....	19
Dislipidemias na Insuficiência Renal Crónica e Transplante Renal.....	21
Dislipidemia e Transplante Renal.....	22
Intervenção Alimentar e Nutricional na Dislipidemia Pós Transplante Renal.....	26
Exemplo de um Modelo Alimentar na Dislipidemia Pós Transplante Renal.....	37
Breve Comentário Acerca da Associação de Fármacos à Dieta.....	40
Conclusão.....	41
Bibliografia.....	42
Anexo.....	52

INTRODUÇÃO

O primeiro Transplante Renal (TR), efectuado com êxito no homem, foi com dador vivo de gémeos homozigóticos, a 23 de Dezembro de 1954 no Hospital Peter Bent Brigham em Boston. Marcou decisivamente o início de uma nova etapa no tratamento da insuficiência renal. A Transplantação Renal, é hoje em dia, um tratamento de escolha para milhares de insuficientes renais crónicos de todo o mundo, oferece a possibilidade de retomar a vida normal e uma reabilitação quase completa.⁽¹⁾

Um conhecimento mais amplo e profundo da área da imunologia e a introdução em 1979⁽²⁾ de um novo agente imunossupressor, a ciclosporina A, melhorou significativamente os resultados do Transplante Renal, com redução significativa da morbidade e mortalidade. Face ao aumento da taxa de transplantes renais com êxito e menor número de infecções, a doença cardiovascular aterosclerótica tornou-se no mais significativo risco de morte dos doentes com TR, constituindo também a principal causa de morte nos países industrializados.⁽³⁻²⁴⁾ São muitos os investigadores que se dedicaram, nas últimas décadas, ao estudo dos potenciais factores de risco, nomeadamente genética, obesidade, tabaco, hipertensão arterial e alterações lipídicas ou dislipidemias.^(4-7,9,12,14-16,18,20,22,25,26,27)

Estudos clínicos e experimentais tornaram claro o papel primordial dos lípidos no desenvolvimento da aterosclerose coronária;^(28,29) as primeiras evidências conclusivas correlacionaram a elevação dos lípidos e lipoproteínas do plasma com lesões de aterosclerose. Posteriormente, os resultados provenientes da experimentação animal e de estudos de genética e epidemiologia humana, confirmaram a relação causal entre a dislipidemia e a doença coronária.^(28,29,30) Em 1985, as investigações nesta área culminaram na entrega do prémio Nobel da Medicina a Joseph Goldstein e Michael Brown, pelos seus trabalhos sobre o papel dos receptores LDL na regulação da homeostasia do colesterol.⁽²⁸⁾

A importância e controvérsia de aspectos relacionados com as dislipidemias têm merecido a atenção de grupos de estudo especializados, como a American Heart Association (AHA),⁽²⁸⁾ Sociedade Europeia de Aterosclerose (SEA)^(31,32) e os intervenientes no National Cholesterol Education Program (NCEP),^(33,34) que publicaram relatórios esclarecedores sobre esse tema. Estudos clínicos e experimentais em animais e no homem correlacionam a regressão da aterosclerose, e consequente diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular, com redução dos lípidos séricos, através de intervenções alimentares e farmacológicas.^(28,30,35,36) A intervenção alimentar é considerada como tratamento de primeira linha da dislipidemia e foi já demonstrada a sua capacidade em reduzir a concentração de lípidos séricos após o TR. No entanto, muitas questões permanecem ainda sem resposta.^(9,37,38,39,40)

É objectivo desta monografia, abranger alguns dos aspectos principais da aterosclerose, destacando-se aqueles que estão, presumivelmente, envolvidos no desenvolvimento desta patologia após o Transplante Renal. Abordam-se noções básicas do metabolismo lipídico, a definição e classificação das dislipidemias, a patogénese da aterosclerose e a correlação das concentrações lipídicas com as doenças cardiovasculares. Destacam-se, em seguida, os possíveis factores de risco das dislipidemias pós-TR. Finaliza-se a abordagem do tema, salientando alguns aspectos da terapêutica alimentar das dislipidemias pós-TR, que constitui, sem dúvida, um desafio ao tratamento destes doentes.

LÍPIDOS E METABOLISMO LIPÍDICO

Os lípidos são substâncias, insolúveis em meio aquoso, com elevado valor calórico.⁽⁴¹⁾

O grupo dos **fosfolípidos** é constituído por uma molécula de glicerol, dois ácidos gordos e um grupo fosfato, ao qual se agrega uma outra molécula que permite diferenciar os fosfolípidos. Se a molécula for a colina ou etanolamina, o fosfolípido é designado, respectivamente, por lecitina e cefalina.^(41,42)

Os fosfolípidos são componentes estruturais das membranas celulares e funcionam como emulsionantes no tubo digestivo.⁽⁴³⁾

Os **esteróides** são outro grupo lipídico. Reunem o colesterol, ácidos biliares, vitamina D, hormonas sexuais e da suprarrenal. O colesterol é componente indispensável das membranas celulares e a molécula a partir da qual se formam os restantes esteróides.

Os mono, di e **triglicerídeos** constituem-se por uma molécula de glicerol e um, dois ou três ácidos gordos, respectivamente. Os triglicerídeos (TG) constituem a quase totalidade da gordura natural; os mono e diglicerídeos praticamente não existem nos alimentos e no corpo humano. Os TG são oxidados nos músculos esqueléticos para a produção de energia, ou armazenados nos adipócitos e no fígado em períodos de excesso.^(42,43)

Os lípidos são transportados no plasma, incorporados em complexos lipoproteicos. Os complexos lipoproteicos, ou lipoproteínas são partículas esféricas constituídas por uma parte central apolar (TG e ésteres de colesterol) e uma parte periférica polar (fosfolípidos, colesterol não esterificado e apoproteínas).^(41,43) São muito mais pequenas que os glóbulos vermelhos, sendo visíveis unicamente por microscopia electrónica.⁽⁴³⁾

O metabolismo lipídico é regulado fundamentalmente por dois órgãos: o fígado e o intestino, cujo papel é essencial na síntese e catabolismo das lipoproteínas. A nível plasmático, a eficiência do transporte lipídico é maximizada por um grupo específico de proteínas (apoproteínas A, B, C, D, E e outras), enzimas lipolíticas (lipoproteinalípase e lípase hepática, por exemplo), e receptores das lipoproteínas e proteínas de transferência; estes constituintes conseguem manter a homeostasia do colesterol e dos TG nos tecidos e no plasma. Qualquer defeito bioquímico, estrutural ou funcional neste sistema de transporte e de armazenamento pode causar ou contribuir para o desenvolvimento de dislipidemias.^(42,44)

As lipoproteínas diferem entre si em termos de tamanho, composição lipídica e apoproteica. Laboratorialmente separam-se e classificam-se através de duas técnicas:

- Electroforese - baseia-se na mobilidade das partículas: pré- β , β e α .^(41,45)
- Ultracentrifugação - é a técnica que classifica as lipoproteínas segundo a densidade.^(41,45) Este método permite isolar as seguintes classes de lipoproteínas do plasma:

Quilomicra - São as lipoproteínas maiores, mais lentas e menos densas (a sua densidade é inferior à da água).⁽⁴³⁾ São sintetizadas no intestino e a sua composição lipídica varia com o consumo de gordura. A apo B-48 é a sua principal apoproteína.⁽⁴⁶⁾

VLDL (very low density lipoprotein ou lipoproteína de muito baixa densidade) - Constituem o principal transporte plasmático nos TG endógenos e são sintetizadas no fígado. Contêm a apo B-100 como apoproteína major, e as apo C e E como apoproteínas minor.⁽⁴⁾

IDL (intermediate density lipoprotein ou lipoproteínas de densidade intermédia) - Resultam da transição das VLDL em LDL.⁽⁴⁶⁾

LDL (low density lipoprotein ou lipoproteína de baixa densidade) - São o principal transporte de colesterol livre e esterificado no plasma. Têm a apo B-100 como única lipoproteína.⁽⁴⁶⁾

HDL (high density lipoprotein ou lipoproteína de alta densidade) - Constituem as lipoproteínas mais pequenas e pesadas. Transportam colesterol esterificado na circulação sanguínea e são constituídas por apo A-I e A-II.⁽⁴⁶⁾

Lp(a) - É uma classe adicional de lipoproteínas; estrutura semelhante às LDL com uma proteína adicional ligada covalentemente, a apo(a).^(41,46)

APOPROTEÍNAS NO PLASMA

Os componentes proteicos das lipoproteínas são chamados apoproteínas ou proteínas de transporte. Classificam-se por ordem alfabética e caracteres subsequentes: A-I, A-II, A-IV, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III, D, E e apo(a).⁽⁴¹⁾ Os ácidos aminados hidrofílicos (polares) das apoproteínas dispõem-se de um lado e os hidrofóbicos (apolares) no lado oposto. Só assim é possível o transporte dos lípidos em meio aquoso sem formar emulsões gordas.⁽⁴⁶⁾

Com excepção da apo B-48, apo B-100 e apo(a), todas as restantes apoproteínas podem transitar de uma lipoproteína para outra. A apo B-48 e, provavelmente, a apo A-IV, sintetizam-se exclusivamente no intestino e a apo A-II e B-100 no fígado. As restantes são produzidas no fígado, intestino, tecidos, nomeadamente muscular, e em células, como por exemplo, nos macrófagos.⁽⁴⁶⁾

Apesar do objectivo comum de manter a estabilidade das lipoproteínas, cada apoproteína tem função distinta e papel específico no metabolismo intravascular lipídico.^(43,45,46)

- **Apo A-I** - é a apoproteína estrutural das HDL e co-factor da enzima LCAT (lecithin cholesterol-acyltransferase).

- **Apo A-II** - activa a lipase hepática; inibe a LCAT.

- **Apo A-IV** - parece estar envolvida na transferência de componentes entre lipoproteínas ou na activação da LCAT.

- Apo B-48 - é a componente estrutural das quilomicra.
- Apo B-100 - apoproteína estrutural das LDL; liga-se a receptores celulares específicos e possibilita a remoção das LDL da circulação.
- Apo C-I - activa a LCAT.
- Apo C-II - activa a enzima lipoproteinalípase.
- Apo C-III - inibe a activação da lipoproteinalípase pela apo C-II; inibe a retirada das partículas com apo E pelo fígado.
- Apo D - envolvida na transferência lipídica entre lipoproteínas.
- Apo E - facilita a remoção das VLDL e quilomicra remanescentes circulantes, através de ligação a receptores específicos no fígado.
- Apo(a) - glicoproteína de estrutura semelhante a um plasminogénio, está covalentemente ligada à apo B-100, por uma ponte dissulfídica.

ENZIMAS, RECEPTORES E PROTEÍNAS DE TRANSFERÊNCIA ENVOLVIDAS NO METABOLISMO LIPÍDICO

Três enzimas desempenham um papel fundamental no transporte lipídico:

Lipoproteinalípase - Localiza-se, predominantemente, nos endotélios dos capilares sanguíneos dos tecidos adiposo e muscular esquelético. Enzima responsável pela hidrólise dos TG das quilomicra e VLDL nos tecidos extra-hepáticos, torna estas lipoproteínas mais pequenas e densas; é parcialmente responsável pela concentração plasmática das HDL.^(D2) A sua activação necessita da presença de insulina e de um cofactor, a apo C-II. Uremia, jejum e mutações no gene da lipoproteinalípase associam-se a hipertrigliceridemias de gravidade variada.^(41,46)

Lípase Hepática - Sintetiza-se nas células hepáticas e é, posteriormente, transportada para as células endoteliais dos sinusóides do fígado, glândulas adrenais e gónadas. Não necessita de cofactor, nem se associa à hidrólise inicial das quilomicra e VLDL. Facilita a remoção de TG das quilomicra e VLDL parcialmente hidrolizadas, hidrólise dos TG e fosfolípidos das HDL₂ e eliminação do colesterol da circulação, não necessita de cofactor. A ausência de actividade desta lipase eleva as concentrações de VLDL e IDL e enriquece as LDL e HDL de TG.^(41,42,46)

LCAT - Também sintetizada no fígado, esta enzima faz parte das HDL e é responsável pela esterificação da maior parte do colesterol no plasma. A LCAT cataliza a transferência de um ácido gordo da lecitina para o radical hidróxilo do colesterol livre, originando lisolecitina e um éster de colesterol. A lisolecitina (hidrofílica) liberta-se no meio aquoso, enquanto o colesterol esterificado, devido à sua hidrofobicidade se desloca para o interior apolar da partícula HDL. A superfície livre do colesterol fica então disponível para aceitar outras

moléculas de colesterol. Qualquer alteração na sua função ou estrutura promove o aumento da concentração plasmática de colesterol não esterificado.^(42,46)

Deste sistema metabólico fazem ainda parte:

Receptores das lipoproteínas, como por exemplo o receptor das LDL (glicoproteína presente nas células da maior parte dos tecidos corporais, com papel fundamental na regulação do metabolismo do colesterol).⁽⁴³⁾

Proteínas de transferência, que permitem trocas de ésteres de colesterol e TG entre as HDL e as lipoproteínas enriquecidas em TG. A sua actividade aumenta na diabetes e na hipertrigliceridemia, e diminui com o consumo de álcool.⁽⁴⁶⁾

METABOLISMO EXÓGENO DAS LIPOPROTEÍNAS

O metabolismo exógeno das lipoproteínas relaciona-se com o transporte plasmático dos lípidos pelas quilomicra. As quilomicra são sintetizadas no intestino em resposta à absorção da gordura alimentar.⁽⁴⁶⁾ Quando são secretadas, contêm apo B-48, apo A-I, apo A-II e apo A-IV; posteriormente, adquirem a apo C e apo E a partir das HDL.⁽³⁾ Na circulação, as quilomicra sofrem a acção lipolítica da lipoproteinalípase e originam as quilomicra remanescentes; estas partículas são mais pequenas em consequência da libertação dos TG, da transferência parcial dos fosfolípidos da apo A-I e A-II para as HDL. A apo A-IV é libertada no plasma e a apo B é totalmente retida.⁽⁴²⁾

O fígado é responsável pela rápida e eficiente remoção das quilomicra remanescentes, ricas em ésteres de colesterol, através de receptores que reconhecem a sua apo E.^(43,47) Os ésteres de colesterol são transferidos das HDL para as quilomicra, de modo que quanto menos tempo as quilomicra permanecerem na circulação menor será o seu conteúdo em colesterol.⁽⁴²⁾

METABOLISMO ENDÓGENO DAS LIPOPROTEÍNAS

As VLDL são sintetizadas nos hepatócitos e a apo B-100 é essencial para a sua secreção.^(42,46,47) Estas lipoproteínas são responsáveis pelo transporte dos TG do fígado para os tecidos periféricos; a hidrólise dos TG depende da actividade da lipoproteinalípase e de cofactor apo C-II.^(42,46) Após a hidrólise dos TG, as VLDL são captadas pelo fígado na forma de IDL, através da apo E, ou convertidas em LDL, após perderem a apo-E, e captadas por receptores LDL específicos. O catabolismo das LDL ocorre nos tecidos periféricos e no fígado; este órgão é responsável pelo catabolismo de cerca de 70% das LDL. A remoção das

LDL da circulação provoca inibição da síntese endógena de colesterol e redução do número de receptores celulares.^(42,43,46)

Muitos factores incluindo ingestão alimentar, concentração de ácidos gordos livres, e níveis plasmáticos de insulina, glucagina e epinefrina, modulam a secreção hepática das VLDL e a concentração e composição destas partículas no plasma.⁽⁴⁶⁾ VLDL muito enriquecidas com TG podem ser secretadas em situações que originam valores excessivos de TG, como por exemplo, obesidade, diabetes mellitus e consumo de álcool.⁽⁴³⁾

METABOLISMO DAS HDL

As HDL resultam da síntese no fígado e intestino combinada com a transferência de componentes das outras lipoproteínas e dos tecidos periféricos. As HDL, recém-sintetizadas, são constituídas por fosfolípidos, colesterol não esterificado e apo A-I e A-II como principais componentes proteicos.^(42,46,47)

As HDL são as lipoproteínas mais abundantes na circulação. São responsáveis pela esterificação do colesterol livre, catalizada pela LCAT, e pelo transporte de colesterol entre os tecidos, particularmente dos tecidos periféricos para o fígado. O colesterol, ao ser esterificado origina as HDL₃, pequenas partículas esféricas com ésteres de colesterol no centro e apoproteínas A-I e A-II na superfície. A aquisição de componentes de lipoproteínas enriquecidas de TG, através das proteínas de transferência, dá origem às HDL₂; partículas maiores constituídas por apo A-I, A-II e a C-II. A HDL₂ é indispensável à transferência de apo C-II para as VLDL e quilomicra. O tamanho das HDL circulantes depende do balanço entre os processos de esterificação do colesterol (que aumenta o tamanho das partículas) e a lipólise (que a reduz); as HDL₂ são, por isso, maiores que as HDL₃.^(41,42,47)

As HDL têm papel antiaterogénico, visto que fazem o transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, impedindo o seu depósito nas artérias; removem o colesterol directamente das lesões ateroscleróticas; protegem as LDL da modificação oxidativa e interferem no metabolismo dos eicosanóides.⁽⁴³⁾

A concentração sérica de HDL é aumentada por exercício físico regular, consumo moderado de álcool, ácido nicotínico e correcção da hipertrigliceridemia.^(41,42)

METABOLISMO LIPÍDICO HEPÁTICO

O fígado utiliza o colesterol e TG provenientes da alimentação ou do tecido adiposo; o défice de colesterol estimula a síntese endógena, através da activação da enzima 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A redutase (HMG CoA redutase).⁽⁴²⁾

A biossíntese do colesterol inicia-se no ácido acético e prossegue por 25 passos. Na última transformação, a HMGCoA reductase converte a HMGCoA em ácido mevalónico. A nível hepático, uma proporção significativa de colesterol e ou TG é secretada na forma de VLDL; o excesso de lípidos é armazenado, temporariamente, sob a forma de gotículas lipídicas no citoplasma dos hepatócitos; o colesterol é eliminado através da bile na forma de ácidos biliares.⁽⁴⁷⁾

Os ácidos biliares actuam no tubo digestivo e retornam ao fígado, constituindo a circulação enterohepática. A interrupção desta circulação tem repercussões profundas no metabolismo lipídico.⁽⁴²⁾

DISLIPIDEMIAS

O metabolismo lipídico pode ser influenciado por múltiplos factores, genéticos ou adquiridos, que alteram as concentrações de lipoproteínas no plasma, e originam as dislipidemias ou dislipoproteinemias.^(41,44,46,47)

A alteração do metabolismo dos lípidos alimentares pode induzir uma dislipidemia por quilomicra. A ingestão de alimentos ricos em gordura aumenta a síntese de quilomicra e VLDL. A concentração de quilomicra remanescente aumenta também, visto que as VLDL entram em competição com as quilomicra pela lipoproteinalípase, o que diminui a remoção hepática das quilomicra remanescentes.⁽⁴³⁾ Defeitos genéticos ou adquiridos da lipoproteinalípase podem levar à acumulação anormal de quilomicra e TG no plasma, surgindo hipertrigliceridemias de gravidade moderada.^(41,46) Alterações no catabolismo das quilomicra remanescentes promovem a sua acumulação na circulação, e são responsáveis por hipercolesterolemias.^(46,47)

Alterações complexas, genéticas ou adquiridas, podem desencadear o aparecimento de hipertrigliceridemia, ao aumentarem a síntese de VLDL ou reduzirem a hidrólise dos TG, e o desenvolvimento de hipercolesterolemia ao aumentarem a síntese de apo B, diminuírem a actividade dos receptores LDL ou combinarem as duas situações.⁽⁴⁶⁾

O aumento dos TG no plasma associa-se, muitas vezes, a regimes alimentares com quantidades aumentadas de hidratos de carbono (HC) simples e alterações genéticas que diminuam a concentração de HDL no plasma.^(46,47)

As alterações do metabolismo lipídico, dislipidemias, podem considerar-se primárias ou secundárias:⁽⁴¹⁾

- primárias - são geralmente devidas a defeitos genéticos, familiares ou não, que atingem apoproteínas, enzimas ou receptores celulares envolvidos no metabolismo lipídico (como por exemplo, doença de Tângier, deficiência de LCAT, falta de receptores LDL, hiperalfalipoproteinemia ou deficiência familiar de apo B);⁽⁴¹⁾

- secundárias - resultam de uma doença que indirectamente altera o metabolismo das lipoproteínas. As doenças mais frequentes envolvem a tireóide, o fígado e o rim. Em geral, as dislipidemias secundárias regredem com o tratamento da doença que as originou.

Certos fármacos nomeadamente, esteróides, diuréticos, β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, podem induzir dislipidemias secundárias. Neste caso, uma modificação da terapêutica levará à regressão da alteração lipídica.⁽⁴¹⁾

CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS

A classificação das dislipidemias baseia-se em trabalhos de Fredrickson, que considera os seguintes tipos de dislipidemias:^(49,50)

- **Tipo I** - Caracteriza-se por um aumento da concentração de quilomicra, devido à deficiência de lipoproteinalipase ou de apo C-II. O nível de HDL é geralmente muito baixo.

A quilomicronemia é muitas vezes devida à estimulação secundária da produção de TG, pelo álcool ou obesidade, associada a um defeito genético do catabolismo dos TG. Não devem encontrar-se quilomicra no plasma sanguíneo colhido em jejum.

- **Tipo IIa** - Aumento das LDL devido à ausência ou diminuição dos receptores específicos, o que promove a elevação do colesterol sanguíneo com valores normais de TG e VLDL.

- **Tipo IIb** - Aumento das LDL e VLDL, que implica elevação do colesterol e TG séricos. Os valores de HDL são geralmente baixos. A superprodução de VLDL, apo B, LDL e a lipólise diminuída dos TG contribuem para os níveis elevados de VLDL e LDL. Esta hiperlipidemia associa-se muitas vezes a obesidade e hipertensão.

- **Tipo III** - Elevação das IDL devido a ausência ou defeito estrutural de apo E, ou defeito funcional no receptor destas lipoproteínas no fígado.⁽⁴⁵⁾

- **Tipo IV** - Aumento das VLDL e, por isso hipertrigliceridemia, com valores normais de colesterol e LDL. As HDL apresentam geralmente valores baixos. Este tipo de dislipidemia pode ser devida a:

a) síntese aumentada de VLDL, em consequência da intolerância periférica à glicose e hiperinsulinismo;

b) diminuição do catabolismo das VLDL por carência de apo C-II ou presença de variantes desta apoproteína. A deficiência familiar de apo C-II é caracterizada por HTG severa.

- **Tipo V** - Hiperlipidemia combinada com quilomicra e VLDL, que traduz elevação dos TG.

Devido à acção aterogénica do colesterol e apo B, as hiperlipidemias tipo IIa, IIb e III consideram-se fortemente aterogénicas. As lipoproteínas enriquecidas com TG, como as VLDL, podem também ter papel aterogénico se permanecerem em concentrações elevadas na circulação durante períodos de tempo suficientemente longos.⁽¹⁵⁾ Contudo, as quilomicra, apesar de ricas em TG, não parecem lesar a parede endotelial. Daí que a aterogenicidade seja elevada na dislipidemia de tipo IV, diminua na de tipo V e seja nula na de tipo I.⁽⁵⁰⁾

Todas as dislipidemias acima referidas são hiperlipidémicas, ou seja, as alterações das lipoproteínas são acompanhadas de elevação do colesterol, dos TG ou de ambos. Existem, no entanto, as normolipidémicas, cuja alteração lipoproteica origina teores normais de colesterol e TG. Dentro destas consideram-se ainda as latentes, que não são mais do que dislipidemias normolipidémicas com padrões electroforéticos semelhantes aos das hiperlipidemias, mas com colesterol e TG em níveis normais.⁽⁵⁰⁾

Um nível reduzido de HDL - hipoalfalipoproteinemia - pode constituir uma alteração primária isolada ou parte de outras dislipidemias, como por exemplo hipertrigliceridemia e hiperlipidemia combinada.⁽⁴⁹⁾

ATEROSCLEROSE

A aterosclerose caracteriza-se por três alterações fundamentais: proliferação das células musculares lisas, deposição lipídica na camada íntima das artérias de grande e médio calibre, e acumulação de componentes da matriz extracelular, nomeadamente, colagénio, fibras elásticas e proteoglicanos. Essas alterações condicionam fibrose, calcificação e redução do lúmen arterial.⁽⁵¹⁾

Os lípidos participam na formação da placa de ateroma segundo dois mecanismos importantes: um envolve concentrações aumentadas de lipoproteínas aterogénicas, nomeadamente LDL; o outro relaciona-se com a concentração diminuída de HDL no plasma, o que implica remoção deficiente do colesterol intracelular.⁽⁴⁵⁾

O colesterol sérico participa na patogénese, desenvolvimento e progressão da aterosclerose.⁽⁵²⁾ O colesterol depositado na lesão aterosclerótica provem das lipoproteínas plasmáticas principalmente das LDL. Qualquer alteração do metabolismo lipídico que aumente a concentração plasmática de LDL, promove a acumulação de formas de LDL quimicamente modificáveis. Os mecanismos responsáveis pela oxidação das LDL não são bem conhecidos, mas experiências laboratoriais demonstram que as células endoteliais e musculares lisas produzem alterações físico-químicas nas LDL.^(43,47,51) A forma oxidada das LDL é rapidamente captada pelos macrófagos.^(47,51)

Considera-se que células endoteliais, macrófagos, linfócitos T, células musculares lisas e plaquetas, participam no desenvolvimento das lesões vasculares. A interacção entre estes vários tipos de células pode ser influenciada por níveis elevados de LDL. As LDL, depois de oxidadas, funcionam como agente quimiotáctico dos monócitos circulantes, que na parede endotelial se diferenciam em macrófagos. Os macrófagos captam as LDL oxidadas e transformam-se em células espumosas ou vacuolizadas. Este é provavelmente, o primeiro passo para a formação da placa de ateroma.⁽⁵¹⁾

DOENÇAS CÉREBRO E CARDIOVASCULARES

As doenças cérebro e cardiovasculares (doenças coronárias- angina, enfarte do miocárdio; insuficiências cardíacas congestivas e acidentes vasculares cerebrais) são a principal causa de morte dos países Ocidentais, superando a morte por neoplasias e acidentes de viação.^(50,53,54)

A maioria dos enfartes de miocárdio e cerebrais têm um mecanismo comum: um trombo aloja-se numa artéria coronária, carótida ou cerebral, com lúmen diminuído por placas de aterosclerose avançada. Quando as placas cobrem cerca de 60% da superfície da artéria, entra-

se numa fase crítica.⁽⁹⁾ A isquemia leva a perda temporária ou permanente da função do tecido irrigado pela artéria afectada.⁽⁵⁶⁾

As lesões ateroscleróticas atingem inicialmente a aorta, depois as artérias coronárias e, mais tarde, as cerebrovasculares e as da circulação periférica. O tempo necessário ao desenvolvimento de placas de ateroma nas artérias cerebrais é mais longo do que nas coronárias.⁽⁵⁶⁾

Estudos epidemiológicos, genéticos e fisiológicos encontram correlação entre concentração plasmática de colesterol e risco primário para aterosclerose coronária e cerebrovascular.⁽⁵⁶⁻⁶⁴⁾

Desconhece-se a etiologia da aterosclerose. São múltiplos os factores de risco: ^(31,33,50,65-70)

1 - ENDÓGENOS

a) Não controláveis (de risco irreversível)

- Idade: em homens de idade superior ou igual a 45 anos e mulheres de idade superior ou igual a 55, ou com menopausa prematura e sem terapia de substituição de estrogénios;

- Sexo: considera-se que o risco de doenças coronárias é maior nos indivíduos de sexo masculino;

- Raça: os indivíduos de raça branca são mais propensos a doenças coronárias que os de raça negra;

- Genética: história de doenças cardiovasculares na família, provocadas, por exemplo, por hipercolesterolemia familiar homocigótica, ou heterocigótica, e hiperlipidemia familiar combinada.

- Doença prévia cardio ou cerebrovascular.

b) Controláveis (potencialmente reversíveis)

- Hiperlipidemias: valores elevados de colesterol total, colesterol LDL e TG;

- Níveis de colesterol HDL inferiores a 35 mg/dl;

- Hipertensão Arterial: valores de pressão arterial iguais ou superiores a 140 mm Hg, para a pressão sistólica, e a 90 mm Hg, para a diastólica, ou tratamento com drogas hipotensoras;

- Obesidade.

2 - EXÓGENOS OU RELATIVOS AO ESTILO DE VIDA

- Hábitos alimentares de risco: consumos elevados de sal, açúcares simples, gorduras saturadas e álcool; baixa ingestão de hidratos de carbono (HC) complexos e fibras; elevada

frequência de consumo de refeições pré-confeccionadas, geralmente nutricionalmente desequilibradas e ricas em gordura saturada;

- Tabagismo;
- Sedentarismo;
- Tensão psicossocial;
- Contraceptivos orais.

3 - OUTROS POSSÍVEIS FACTORES DE RISCO

- Hipotiroidismo;
- Doenças Renais;
- Diabetes Mellitus;
- Fármacos, nomeadamente os esteróides anabólicos e progestagéneos.

Das variáveis apresentadas, destacam-se hiperlipidemia, tabaco, obesidade e hipertensão como causas mais frequentes de doenças cardio e cerebrovasculares.^(29,50,64,65,68,70)

É importante salientar, que a alimentação pode influenciar, directa ou indirectamente, os factores de risco endógenos controláveis.⁽⁵⁰⁾

HIPERCOLESTEROLEMIAS

Inúmeros trabalhos sugerem que a redução aproximada de 1% do nível de colesterol, contribui para diminuir a doença coronária em cerca de 2%.^(49,52,71,72)

Consideram-se elevados os níveis de colesterol sanguíneo superiores a 240 mg/dl; valores entre 200 e 239 mg/dl são considerados *borderline* elevados e os níveis abaixo de 200 mg/dl são tidos como desejáveis ou ideais.^(33,34) Quanto ao colesterol LDL, consideram-se valores normais, *borderline* e *borderline* elevados, respectivamente, os inferiores a 130 mg/dl, os compreendidos entre 130 e 159 mg/dl e os superiores a 160 mg/dl.^(33,34)

O risco de doença coronária aumenta rapidamente para valores de colesterol superiores a 240 mg/dl, correspondendo aproximadamente ao percentil 80 da população adulta dos Estados Unidos segundo o National Health and Nutrition Examination III (Anexo 1).⁽³³⁾ O risco de doença coronária aumenta para o dobro se os valores de colesterol sanguíneo passarem de 240 mg/dl. Colesterol sérico de 240 mg/dl corresponde a risco moderado. Níveis da ordem dos 265 mg/dl (correspondentes a níveis superiores do percentil 95) são já considerados de risco elevado ou severo.^(33,34,52,55)

É curioso constatar que quando se define hipercolesterolemia para a população adulta, segundo valores de colesterol sanguíneo superiores a 240 mg/dl (que correspondem, geralmente a um valor de LDL superior a 160 mg/dl), a percentagem de indivíduos com colesterol elevado nos EUA é de 15 a 20% da população.^(7,9) Cerca de 2% do total de casos de hipercolesterolemias são causados por um defeito no gene codificador dos receptores LDL (hipercolesterolemia familiar), e os restantes são devidos a qualquer outro mecanismo genético, causa alimentar, ou combinação de ambos.⁽⁵⁵⁾

A síntese de receptores LDL está sujeita a uma regulação de feed-back, em função da quantidade de colesterol nas células e da actividade dos receptores LDL.⁽⁵⁵⁾ Por exemplo, a absorção aumentada de colesterol ou a conversão diminuída de colesterol em ácidos biliares elevam o colesterol hepático, que conseqüentemente inibe a síntese de receptores. Uma diminuição dos receptores LDL ou da sua actividade promove a hipercolesterolemia.⁽⁵⁵⁾

A síntese aumentada de VLDL, eleva a concentração de LDL. Se for de causa genética, a hipercolesterolemia atinge vários membros da família, e é denominada Hiperlipidemia Familiar Combinada.⁽⁵⁵⁾

Embora factores genéticos contribuam para a hipercolesterolemia, a alimentação é factor importante. Os excessos de colesterol, ácidos gordos saturados ou de calorias totais no regime alimentar, podem originar um aumento dos níveis de LDL. Epidemiologistas chegaram inclusivamente à conclusão, que a alimentação é o factor responsável pela elevada prevalência de hipercolesterolemia nos Estados Unidos.⁽⁵⁵⁾

COLESTEROL HDL

Existe uma evidência crescente da relação inversa da concentração de HDL e incidência de doença coronária. Níveis baixos de HDL (inferiores a 35 mg/dl) implicam riscos aumentados de doença coronária, enquanto níveis altos (da ordem dos 60 mg/dl) se consideram como factores protectores.^(34,53) Na doença de Tângier, onde as partículas de HDL estão quase ausentes, encontram-se depósitos de colesterol em muitos tecidos, nomeadamente o arterial. Surge a aterosclerose acelerada em consequência da inexistente acção protectora das HDL.⁽¹⁰⁾ Indivíduos com HDL inferior a 35 mg/dl têm uma incidência de doença coronária 8 vezes maior do que indivíduos com HDL de 65 mg/dl ou mais.⁽⁵³⁾

O risco de doença coronária tende a diminuir à medida que a concentração de HDL aumenta.⁽⁷³⁾ Um aumento de 0,026 mmol/L (1 mg/dl: 2,5%) de colesterol HDL associa-se a um decréscimo de 2 a 3% de doença coronária; por outro lado, um aumento de 0,026 mmol/L (1mg/dl: 0,6 a 0,8%) de colesterol LDL eleva a doença coronária cerca de 1%.^(53,74,75)

A relação inversa das HDL com a doença coronária é mais forte no sexo feminino.^(53,74,75) A concentração plasmática de HDL é influenciada por características biológicas, comportamentais ou ambientais: exercício físico e consumo moderado de álcool aumentam a concentração de HDL; obesidade, tabaco, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e sedentarismo, diminuem-na.⁽⁷⁵⁾

HIPERTRIGLICERIDEMIA

Segundo o National Cholesterol Education Program (NCEP)^(33,34), valores de TG abaixo de 200 mg/dl são considerados normais; de 200 a 400 mg/dl, elevados *borderline*; de 400 a 1000 mg/dl, elevados; e superiores a 1000 mg/dl, muito elevados.

Como variável isolada, os triglicérides séricos elevados correlacionam-se com risco aumentado de doença coronária. Na presença de outros factores lipídicos de risco, têm menor impacto no aparecimento e desenvolvimento de doença cardiovascular.⁽³⁴⁾

A ligação encontrada entre TG e doença coronária é complexa e pode explicar-se pela associação entre níveis altos de TG, baixos de HDL e, eventualmente, pela presença de formas aterogénicas de LDL. Além disso, TG elevados reflectem um aumento de lipoproteínas remanescentes, ricas em TG e com potencial aterogénico.⁽³⁴⁾

A hipertrigliceridemia associa-se a doença coronária, só em indivíduos com níveis reduzidos de HDL.⁽⁴⁹⁾ Um catabolismo diminuído dos TG pela lipoproteínase reduz a produção de HDL e aumenta as formas aterogénicas de VLDL. A associação de valores reduzidos de HDL e elevados de TG é mais grave que níveis baixos de HDL isoladamente.⁽⁴⁹⁾

Se a hipertrigliceridemia é provocada por síntese aumentada de VLDL, como ocorre com o consumo de álcool, estrogénios orais e quelantes dos ácidos biliares, a concentração de HDL aumenta, diminuindo o risco coronário.⁽⁴⁹⁾

Por outro lado, indivíduos com hipertrigliceridemia com colesterol LDL elevado, têm risco coronário aumentado.⁽³⁴⁾

Lp(a)

A acumulação de Lp(a) no plasma é factor de risco independente na doença cardio e cerebrovascular, principalmente se as LDL estiverem também aumentadas.^(76,77,78,79,80) A elevação de Lp(a) e LDL aumenta cinco vezes o risco de aterosclerose.^(76,77)

Níveis circulantes elevados de Lp(a) associam-se à aterosclerose. O risco cardiovascular duplica quando o valor de Lp(a) ultrapassa os 30 mg/dl. Devido à sua estrutura semelhante ao plasminogénio, a Lp(a) inibe por competição o sistema fibrinolítico, o que promove a

coagulação intravascular, patogénese e progressão das lesões ateroscleróticas.⁽⁸⁰⁾ A oxidação da Lp(a) por mecanismos semelhantes aos da LDL pode também lesar as paredes arteriais e provocar aterosclerose.⁽⁷⁹⁾ Actualmente considera-se a Lp(a) simultaneamente aterogénica e trombogénica,^(7,81) contribui para a formação de placas de ateroma e promove a trombose. Em indivíduos autopsiados são encontradas grandes quantidades de Lp(a) nas superfícies endoteliais de artérias marcadamente ateroscleróticas.⁽⁸¹⁾

Os níveis elevados de Lp(a) podem relacionar-se com hipertrigliceridemia. Em indivíduos com hipertrigliceridemia induzida pela alimentação, encontrou-se a apo(a) ligada à apo B-100 nas lipoproteínas pós-prandiais enriquecidas em TG. Teoricamente, a Lp(a) associada a TG aumentados poderia explicar níveis elevados de Lp(a) em doentes com TR, ou em hemodiálise, ambos com hipertrigliceridemia. Por outro lado, o excesso de Lp(a) pode dever-se a catabolismo diminuído; a Lp(a) pode ser catabolizada pelo receptor LDL. Quando as LDL estão aumentadas a ligação da Lp(a) ao receptor pode ser inibida por competição, diminuindo o seu catabolismo.^(76,82) A sua função exacta, metabolismo e papel na progressão da aterosclerose está ainda por clarificar.^(76,82)

Os factores genéticos são responsáveis por 40% das variações de concentração de Lp(a) no plasma; os factores ambientes desempenham um papel mínimo na regulação dos níveis plasmáticos de Lp(a). A concentração sérica de Lp(a) é independente do colesterol e de outras lipoproteínas; não é afectada pela idade, sexo ou alimentação.^(76,77,78) O tratamento das hipercolesterolemias com drogas hipolipémicas pode não reduzir os riscos de doença coronária, se os valores de Lp(a) circulantes permanecerem elevados.⁽⁸⁰⁾ Além disso, não se sabe até que ponto a redução dos níveis de Lp(a) abaixo de determinado valor terá efeito protector da aterosclerose.

A associação da Lp(a) à aterosclerose é actualmente reconhecida, de tal modo que se considera como um dos factores mais significativos no prognóstico da doença coronária, juntamente com tabaco, hipertensão, obesidade, níveis de LDL e de HDL.^(55,79)

É extremamente difícil determinar o valor ideal de colesterol de um indivíduo, independentemente da presença de outros factores de risco. Um indivíduo com um colesterol de 200 mg/dl e sem factores de risco, por exemplo, atingirá o grau crítico de aterosclerose aos 70 anos de idade, visto que a aterosclerose é um processo patológico que geralmente progride com a idade, mesmo na ausência de factores de risco.⁽⁵⁶⁾ Caso apresente valores de 250 a 300 mg/dl, atingirá o mesmo grau de lesão aterosclerótica, na idade de 60 a 50 anos, respectivamente. Em indivíduos com 40 anos de idade, que fumam, têm colesterol elevado e HTA, não é invulgar encontrar enfartes do miocárdio. O tabaco é um factor de risco major, sendo capaz de aumentar o colesterol em cerca de 50 a 100 mg/dl e elevar o risco de doença

coronária em 50%.⁽⁵⁵⁾ Homens com menos de 35 anos e mulheres pré menopausa com valores de LDL de 160 a 220 mg/dl, têm risco de doença coronária relativamente baixo, a não ser que existam outros factores de risco.⁽³⁴⁾

Em conclusão, podemos dizer que a história completa do indivíduo, o exame físico e os testes laboratoriais básicos são indispensáveis para avaliar o risco coronário; deve considerar-se ainda idade, sexo, estudo analítico de perfil lipídico e existência de outros factores de risco não lipídicos, como tabaco, HTA, obesidade e doença coronária prévia.^(33,34) Só assim é possível interpretar o nível de colesterol de um indivíduo como ideal ou aconselhável. De modo geral, muitos investigadores sugerem que o valor médio do colesterol de uma população deve ser mantido o mais baixo possível, pois o risco de mortalidade cardiovascular sobe 9% por cada aumento de 10 mg/dl de colesterol total.^(55,57)

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

Os doentes com insuficiência renal tornam-se progressivamente sintomáticos. Quando atingem a fase terminal da doença, não é mais possível o equilíbrio com terapêutica conservadora. Nesta fase, três possibilidades se oferecem: hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal.^(83,84)

HEMODIÁLISE

A hemodiálise pode realizar-se em casa, mas habitualmente é efectuada num centro de diálise. Os tratamentos dialíticos implicam a criação de um acesso vascular, e têm a duração de cerca de 2 a 4 horas, geralmente 3 vezes por semana. Durante a diálise os solutos (ureia, creatinina, potássio, sódio e outros) são removidos por difusão através de uma membrana semipermeável, altamente eficaz na remoção de solutos de pequeno tamanho.^(83,84)

DIÁLISE PERITONEAL

A diálise peritoneal (DP) pode ser contínua em ambulatório (DPCA), cíclica (DPCC) ou intermitente (DPI).^(83,84)

O acesso à cavidade peritoneal consegue-se cirurgicamente com inserção de um catéter. O doente é ensinado a efectuar o processo de diálise, que consiste em instalar por gravidade 1500 a 3000 ml de fluido de DP no abdómen, deixando-o em repouso por 4 a 6 horas, sendo então drenado e rejeitado. Durante o tempo de repouso há troca de solutos através do peritoneu, que funciona como membrana semipermeável.⁽⁸³⁾

Com a DPCA fazem-se diariamente três, quatro ou mais trocas. Em DPCC uma máquina cíclica efectua três, quatro ou mais trocas durante a noite, sendo introduzido um último dialisado que permanece no abdómen durante o dia.⁽⁸³⁾

Em DPI alternam-se diálises de duração variável (8 a 12 horas ou mais) com fases interdialíticas de 14 horas a vários dias de acordo com as necessidades do doente (função residual, taxa de catabolismo proteico, entre outros).⁽¹⁾

TRANSPLANTE RENAL

A transplantação renal permite que o doente com enxerto renal funcionante, faça uma vida normal independente da diálise.^(83,84) Alguns benefícios são conseguidos pelo TR: bem

estar, satisfação, melhorias psicológicas, retorno ao trabalho, melhoria das complicações urémicas não corrigidas pela diálise, nomeadamente malnutrição e anemia.^(83,84,85)

Os rins para transplante obtêm-se a partir de um dador vivo ou de um cadáver.⁽⁸³⁾

A doação de um órgão por um indivíduo vivo só é permitida, geralmente, a familiares próximos (irmãos, filhos, pais), visto que possuem maiores semelhanças tecidulares com o receptor (antígenos de histocompatibilidade). Desta forma, melhoram as possibilidades de êxito do transplante e diminui o número de rejeições.⁽⁸³⁾

Os rins de cadáver são obtidos a partir de indivíduos não portadores de doenças renais ou outras que possam interferir no sucesso da intervenção nomeadamente infecciosas, e cuja idade não seja demasiado elevada. A transplantação com rins de cadáver tem vindo a aumentar ao longo do tempo, estando, no entanto, limitada devido à carência de órgãos.^(83,84)

Para controlar a rejeição, são administrados medicamentos imunossupressores que diminuem a capacidade do organismo reagir através do sistema imunitário, contra o órgão "estranho" transplantado.^(83,84)

Os fármacos imunossupressores mais utilizadas são as seguintes:^(83,84)

Corticosteróides (prednisolona)

Importantes na prevenção e no tratamento dos episódios de rejeição. Os esteróides reduzem a aloactivação das células T e a libertação de interleucina 2 e γ -interferon.^(83,84)

Os glicocorticóides associam-se em muitos doentes a aumento do apetite, dose dependente.^(83,84)

Ciclosporina ou Cyclosporina A (CyA)

A CyA é um peptídeo cíclico hidrofóbico, de origem fúngica, constituído por 11 ácidos aminados (um dos quais específico desta substância), insolúvel em água mas solúvel em muitos reagentes orgânicos, nomeadamente o etanol.^(83,84)

O principal mecanismo de acção da CyA é a prevenção da produção de interleucina 2 pelos linfócitos T.^(83,84)

Azatioprina

É um derivado da 6-mercaptopurina e pode ser administrada por via oral ou endovenosa.

É bem tolerada e a maior toxicidade da droga parece associar-se a leucopenia, trombocitopenia e anemia macrocítica.^(83,84)

DISLIPIDEMIAS NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E TRANSPLANTE RENAL

A IRC é frequentemente acompanhada de modificações do metabolismo lipídico, caracterizadas por VLDL aumentadas, HDL reduzidas e colesterol sérico total normal. Estas alterações não melhoram com o início do tratamento dialítico regular, persistindo uma hiperlipidemia tipo IV, que sugere acumulação de lipoproteínas remanescentes ricas em TG. (4,5,20,21,22,23,27,47)

Os doentes com TR partilham com os doentes dialisados muitos dos riscos para a aterosclerose. Alguns aspectos distinguem os dois grupos: enquanto os doentes em diálise estão habitualmente expostos à heparina, os transplantados renais fazem terapia com imunossuppressores. Apesar da presença de perfis lipídicos anormais nos dois grupos a sua caracterização é distinta. O doente em diálise tem TG elevados, enquanto o transplantado apresenta elevação simultânea do colesterol e dos TG (5,7,9,10,12,14,15,16,19,20,43,47,76,86,88), apesar de alguns estudos sugerirem que o transplante resolve a hipertrigliceridemia característica do período dialítico. (4,17,18)

Após TR, a concentração de colesterol total, LDL e VLDL sobe dando origem à hiperlipidemia tipo IIa e IIb. (12,14,16,21,77) A hiperlipidemia tipo IV persiste em muitos doentes após TR, mesmo com a normalização da função do enxerto e melhoria das alterações metabólicas causadas pela uremia. (5,12,14,81) Os valores de HDL estão geralmente normais ou aumentados, mas não protegem das lesões ateroscleróticas, pois encontram-se anormalmente enriquecidas não só de colesterol mas também de TG. (15,86)

No período imediato pós-TR verifica-se uma redução de colesterol e TG seguida de um aumento de ambos. (5,20) A incidência da hipercolesterolemia pode ir de 16 a 78%, e a da hipertrigliceridemia de 9 a 66%. (5,15,19) Variações na metodologia podem explicar muitas controvérsias encontradas em estudos da dislipidemia pós-TR. Investigações com um pequeno número de indivíduos, dados de doentes obtidos em tempo variável de transplante, variações nos protocolos de imunossupressão, utilização de agentes hipotensores, assim como o estado nutricional do doente e número dos episódios de rejeição sofridos, podem contribuir para a obtenção de resultados contraditórios, impedindo a concordância dos estudos em numerosos aspectos. (16)

A maioria dos doentes tem colesterol elevado 3 meses após o TR, permanecendo aumentado aos 6 meses (5,10,15,19,40,47,76) quando comparado ao seu nível pré-TR; 12 a 24 meses após o TR a colesterolemia não aumenta significativamente. (5,14) A hipertrigliceridemia ocorre mais tarde do que a hipercolesterolemia, atingindo o seu pico de incidência aos 9 a 12 meses de TR. (14,15,19,47)

DISLIPIDEMIA E TRANSPLANTE RENAL

As complicações da aterosclerose vascular acelerada são causa comum de morbidade e mortalidade dos doentes com transplante renal.⁽³⁻²⁴⁾ Nos transplantados a mortalidade por doença cardiovascular é quatro vezes superior à da população controle.^(13,15) A patogénese da doença cardiovascular após TR é provavelmente multifactorial, e inclui factores de risco estabelecidos para a população geral, como HTA, tabaco, hiperlipidemia, intolerância à glicose, e os efeitos secundários da terapia imunossupressora.^(15,17,19,43,86) A hiperglicemia, hiperinsulinismo, intolerância à glicose, proteinúria, alimentação, obesidade, disfunção do enxerto, tratamento imunossupressor e agentes hipotensores, podem ser algumas das causas que alteram o metabolismo lipídico dos transplantados.^(+7,9,12,14-16,18,20,22,25,26,27)

Muitos factores que podem alterar a concentração sérica de lipoproteínas actuam no período pós-TR. É, por isso, impossível atribuir o aparecimento da hiperlipidemia após o TR unicamente a um factor de risco, mas talvez ao efeito sinérgico provocado pela combinação de vários.^(89,90)

POTENCIAIS FACTORES DE RISCO NA DISLIPIDEMIA PÓS-TR

Terapia Imunossupressora

O uso de corticosteróides no TR tem sido associado a dislipidemia. Encontra-se correlação positiva entre os níveis de lípidos séricos aumentados e a dose diária e cumulativa de prednisolona.^(4,9,10,12,13,15,18,19,40,43,47) Os corticosteróides provocam, a curto prazo, aumento do colesterol total, LDL, VLDL e HDL e TG, com diminuição da subclasse HDL₂ a longo prazo.^(4,12) Os corticosteróides aumentam a síntese hepática dos TG e a resistência periférica à insulina porque estimulam hormonas que provocam a libertação de TG na forma de ácidos gordos livres, substracto da síntese hepática dos TG; activam a carboxilacetilCoA e a síntese de ácidos gordos; provocam a resistência periférica à insulina e glicose promotoras de obesidade secundária e diminuem a actividade da lipoproteinalípase.^(12,14,86) Estes mecanismos são contrariados quando a mesma quantidade de esteróides é administrada em dias alternados.^(12,14) A redução da concentração de TG quando os corticosteróides são administrados na mesma dose em dias alternados, mantendo constantes todos os restantes factores, fortalece a correlação esteróides e hipertrigliceridemia.^(12,14,18,19,47)

Os corticosteróides são responsáveis por aumentar a concentração plasmática de TG, mesmo em doenças não renais.^(12,15) Há declínio das concentrações de TG e da dose de esteróides à medida que aumenta o tempo de transplante.⁽¹²⁾ Encontram-se níveis de TG mais

elevados em doentes com episódios de rejeição frequentes, que receberam tratamento esteróide extra, comparativamente àqueles com função estável do enxerto.^(12,13)

Um problema com que se debate este tipo de terapia no tratamento da hiperlipidemia pós-TR, é a possibilidade de aumentar a incidência de rejeição ou mesmo perda do enxerto.⁽²⁸⁾

A correlação entre terapêutica com esteróides e alterações lipídicas pós-TR é contrariada por alguns estudos. Muitos doentes têm função diminuída do enxerto que, por si só, pode levar a hiperlipidemia.^(16,76)

Os corticosteróides também são factor de risco da hipercolesterolemia pós-TR.^(10,14,15,17,91) A administração de corticosteróides aumenta a resistência periférica à insulina, afectando a produção e o catabolismo das lipoproteínas; acelera a gluconeogénese; aumenta a actividade da HMGCoA reductase e, por isso, a síntese de colesterol e lipoproteínas hepáticas; e inibe o catabolismo das LDL e os receptores LDL no fígado.^(14,15,17) Por outro lado, a hipertrigliceridemia persistente após TR promove a conversão de VLDL (ricas em TG) em LDL, cujo catabolismo está diminuído e que, por isso, se acumulam na circulação.^(4,14,91) A redução do colesterol é também conseguida se a mesma dose de esteróides for dada em dias alternados; este facto constitui mais um argumento a favor dessa terapia, no tratamento eficaz da hiperlipidemia persistente pós-TR.^(5,14,17)

Há correlação entre a dose diária de prednisolona e o colesterol e TG séricos.⁽¹⁷⁾

A CyA está também associada a hipercolesterolemia,^(4,5,9,13,15,18,20,22,76,82) em resultado do aumento da concentração de LDL e síntese de apo B. A CyA interfere em vários processos metabólicos: com os receptores LDL ao aumentar a síntese hepática de colesterol intracelular; com a síntese dos ácidos biliares ao inibir a 26-hidroxilase; e com a actividade lipolítica da heparina ao diminuir a sua acção, que consequentemente reduz a libertação da lipase hepática e lipoproteinalípase.^(10,93) A CyA potencia a resistência periférica à insulina induzida pela prednisolona.⁽⁴³⁾ Sugere-se que a CyA aumente a resistência periférica à insulina e a síntese hepática de TG, além de diminuir a actividade da lipoproteinalípase.⁽⁷⁶⁾ A CyA aumenta a gravidade mas não a incidência de HTG.^(14,16)

A associação da CyA à hipercolesterolemia é sugerida por estudos, que após substituírem a CyA de doentes com TR por azatioprina, observam um perfil lipídico francamente melhorado,^(8,14,15,19,20,47,92) verifica-se uma diminuição no colesterol em cerca de 20% e uma diminuição da administração de agentes hipotensores por redução da tensão arterial.⁽⁸⁾

Os níveis de LDL e colesterol total aumentam significativamente nos 3 meses pós-TR em doentes que recebem CyA (associada ou não a esteróides), e permanecem normais nos que recebem azatioprina e prednisolona.^(15,20) Estudos experimentais sugerem que a azatioprina não

influencia o metabolismo lipídico, enquanto a CyA se associa a alterações do metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono.^(12,43)

Verifica-se a elevação do colesterol e dos TG séricos em doentes com doenças autoimunes, tratados com CyA.^(10,23) Ao suspender a terapia, os lípidos séricos voltam ao valor normal.⁽¹⁰⁾ Esse efeito parece dever-se à estrutura da CyA que é lipofílica; cerca de 80% é transportada no plasma ligada a lipoproteínas, principalmente LDL e HDL.^(5,15,20,22) É possível que a CyA, ao ligar-se às LDL, possa levar à diminuição do catabolismo das LDL circulantes, via receptores das LDL; no entanto, outros fármacos como quinidina e iminaprina também se ligam às lipoproteínas e não aumentam a concentração de LDL no plasma.^(20,22)

Os resultados não são uniformes e menciona-se uma redução da incidência de hipercolesterolemia isolada em doentes tratados com CyA, comparativamente a outros que receberam azatioprina.⁽¹⁰⁾ Tem-se estabelecido correlação negativa entre a dose média de CyA e a presença ou ausência de hiperlipidemia. Doentes com TR e sem dislipidemia foram submetidos a doses de CyA significativamente maiores. Isto pode ser explicado pelo facto do componente não celular da CyA se ligar exclusivamente às lipoproteínas séricas: verifica-se que doentes com baixos níveis de colesterol possuem um catabolismo mais rápido do medicamento e, por isso, necessitam de doses maiores.⁽¹⁰⁾

Terapêutica hipotensora

A HTA é um factor de risco major e tende a coexistir com os factores de risco lipídicos.⁽³¹⁾ Cerca de 40% dos indivíduos com hipertensão (tensão arterial superior ou igual a 140/90 mm de Hg ou com medicação hipotensora) apresentam níveis de colesterol sanguíneo de 240 mg/dl ou mais.⁽⁸⁹⁾

A eficácia da medicação hipotensora, na doença cardio vascular, é colocada em dúvida: os β -bloqueadores, diuréticos e inibidores da ECA (enzima convertora da angiotensina) são lipogénicos, sendo factor de risco para as doenças cardiovasculares.^(+8,14,16,40,47) Doentes transplantados renais com doenças cardiovasculares receberam dose maior de drogas hipotensoras.⁽³¹⁾

Os doentes tratados com diuréticos e β -bloqueadores apresentam aumentos de colesterol e TG, e redução da concentração de HDL;^(7,31,49) os inibidores da ECA relacionam-se com aumento ligeiro dos TG plasmáticos;⁽¹⁶⁾ os antagonistas canais de cálcio, α -bloqueadores e antagonistas adrenérgicos centrais têm efeito neutro ou benéfico a nível lipídico.⁽³¹⁾

Obesidade

Após TR bem sucedido, verifica-se um aumento ponderal significativo, devido a aumento do apetite, correcção da uremia, desaparecimento das restrições condicionadas pela

diálise e uso de corticosteróides.^(40,100) A obesidade implica síntese aumentada de TG que predomina sobre a utilização periférica e origina hipertrigliceridemia.^(86,100) A presença de obesidade eleva também o colesterol por conversão aumentada das VLDL em LDL.^(43,55,71,101,102,103)

Nos doentes com TR o excesso ponderal é mais frequente no sexo feminino e associa-se a elevações significativas do colesterol sérico.⁽¹⁰⁾ O excesso de gordura intraabdominal é considerado um factor de risco cardiovascular que exerce uma influência desfavorável nos lípidos sanguíneos, pressão arterial e tolerância à glicose,^(31,102,103) além de constituir um factor de risco independente, na medida em que conduz a hipertrofia ventricular esquerda.^(33,34,43,101,102,103)

Lp(a)

A possibilidade de que as LDL provoquem lesão renal foi já sugerida em vários estudos.^(7,9) A analogia existente entre a estrutura da Lp(a) e de LDL pode colocar a hipótese desta nova lipoproteína afectar o rim, se a sua concentração for elevada.⁽³⁶⁾ Níveis aumentados de Lp(a) em doentes com TR sugerem que essa lipoproteína possa contribuir para a elevada incidência de doenças cardiovasculares nestes doentes.^(76,82)

A CyA pode aumentar a Lp(a) plasmática; não existe correlação entre esta lipoproteína, o tempo decorrido após o TR e a dose de esteróides e de agentes hipotensores.^(77,82,90) Os níveis de Lp(a) encontram-se mais elevados nos doentes com TR tratados com CyA do que os que recebem só azatioprina e prednisolona.⁽⁴³⁾ A ligação da CyA às LDL, e possivelmente à Lp(a), poderá levar à diminuição do catabolismo destas lipoproteínas e, consequentemente, à sua elevação no plasma. A CyA pode também interferir com o metabolismo da Lp(a) através de um mecanismo hepático ou efeito renal. A comprovação destas hipóteses torna a monoterapia com CyA mais aterogénica que a azatioprina e prednisolona, não só devido a elevações da Lp(a), mas também por alterações nocivas na apo B, TG e HDL.⁽¹⁰⁴⁾

É também possível que o rim tenha uma função na regulação do metabolismo da Lp(a) e o declínio da função renal possa interferir com o catabolismo e clearance normal da Lp(a).⁽⁷⁷⁾ A melhoria da função renal reduz a Lp(a) após TR.^(77,104)

São necessários mais estudos para investigar a regulação metabólica da Lp(a), o seu verdadeiro papel na aterosclerose e, particularmente, o seu papel na excessiva morbidade cardiovascular que ocorre após TR.^(76,82)

INTERVENÇÃO ALIMENTAR E NUTRICIONAL NA DISLIPIDEMIA PÓS-TR

A sobrevida dos doentes com TR aumentou consideravelmente na década passada e qualquer factor que possa afectar a longo prazo essa sobrevida, deve merecer particular atenção. Entre esses factores inclui-se o regime alimentar.^(30,31)

A manipulação da alimentação no controle da dislipidemia tem importância fundamental na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares.^(28,31,32,33,34,49,71,62,64) O regime alimentar aconselhado deve diminuir ou corrigir a sobrecarga ponderal, se existir, e adaptar-se às patologias associadas.⁽³¹⁾

As dietas com baixos teores de gordura têm sido sugeridas na terapia de doentes hiperlipidémicos, nomeadamente pela AHA⁽²⁸⁾, SEA^(31,32) e NCEP^(33,34). O principal objectivo deste tratamento é reduzir o colesterol LDL para valores inferiores a 160 mg/dl, ou a 130 mg/dl, se tiver ocorrido qualquer doença aterosclerótica prévia ou existirem simultaneamente dois factores de risco (podendo um deles ser o sexo masculino).^(33,34) Idealmente, devem ser conseguidos níveis de LDL tão baixos quanto possível, para se obter uma redução mais significativa do risco cardiovascular. Embora o objectivo deste tipo de terapia seja baixar a concentração de LDL, a maioria dos doentes pode ser monitorizado durante o tratamento dietético com base nos valores de colesterol total. Níveis de colesterol total de 240 e 200 mg/dl podem corresponder, grosseiramente, a níveis de LDL de 160 e 130 mg/dl, respectivamente.^(33,34)

As alterações alimentares consideradas benéficas para a prevenção da doença coronária reduzem a subclasse HDL₂.⁽¹¹⁷⁾ No entanto, as populações com consumos diminuídos de gordura apresentam concentrações de HDL₂ reduzidas, apesar de uma baixa incidência da doença coronária comparativamente às populações Ocidentais. Obviamente que estas populações apresentam simultaneamente concentrações também diminuídas de LDL.⁽¹¹⁰⁾

A modificação alimentar pretende reduzir progressivamente o consumo de ácidos gordos saturados e de colesterol, e corrigir o excesso calórico; estes factores nutricionais podem correlacionar-se com valores elevados de colesterol sérico.^(33,34,55,62,105,107) O novo regime alimentar deve traduzir a correcção permanente de comportamentos alimentares errados. Para muitos doentes a redução do colesterol pode conseguir-se com terapia dietética, que deverá manter-se durante pelo menos 6 meses antes do início de medicação hipolipemiente, excepto nas dislipidemias severas (hipercolesterolemia familiar e hiperlipidemia familiar combinada, por exemplo).^(33,34)

Apesar dos regimes alimentares hipolipidémicos se associarem a efeitos benéficos nos lípidos sanguíneos a população geral ou em determinados grupos com patologias específicas, a

sua eficácia no tratamento das hiperlipidemias características dos indivíduos com TR, não foi ainda claramente demonstrada.^(9,37,38,39,40)

Em alguns trabalhos a terapêutica dietética mantida durante oito semanas, em doentes com TR, reduz ligeiramente o colesterol total, sem alterar as LDL;⁽³⁷⁾ um tratamento de pelo menos doze semanas pode reduzir o colesterol e TG para valores normais, ou aceitáveis, e aumentar as HDL.^(9,38,39,40) Estes resultados são concordantes com estudos realizados na população geral.

No primeiro ano pós-TR surge um novo sentimento de bem-estar e independência da diálise. Simultaneamente, verifica-se um aumento excessivo de peso e elevação dos lípidos sanguíneos,^(38,39,40) em consequência do aumento do apetite (derivado da administração de corticosteróides e correcção da uremia) e da ingestão alimentar desequilibrada.^(39,40)

A dieta hipolipidémica é o método mais fisiológico e inofensivo para impedir, corrigir ou diminuir a hiperlipidemia pós-TR; além disso não interfere com a medicação administrada.^(38,40) A dieta Step I, aconselhada pela AHA⁽²⁸⁾, SEA^(31,32) e NCEP^(33,34), deve conter um total de gordura inferior a 30% do valor calórico total (VCT), com um total de ácidos gordos saturados inferior a 10% das calorias totais e uma quantidade de colesterol alimentar inferior a 300 mg/dia. Após iniciar a dieta, o colesterol sérico do doente deve ser avaliado entre a 4ª e a 6ª semanas, e aos 3 meses de tratamento. Se neste momento os objectivos mínimos da terapia não tiverem sido atingidos, o doente deve avançar para a dieta Step II. Este regime implica uma redução dos ácidos gordos saturados para menos de 7% do VCT e um consumo de colesterol inferior a 200 mg/dia. A dieta Step I pode conseguir-se sem alteração radical dos hábitos alimentares, enquanto a Step II requer uma maior atenção para ser nutricionalmente adequada, atractiva e apresentar boa palatibilidade. Deve assegurar as quantidades necessárias de complantix, de vitaminas e minerais, respeitando a percentagem de macronutrientes recomendada: além disso, deve manter e promover um bom estado nutricional.⁽³³⁾

Pretendem-se as seguintes modificações nutricionais específicas:

Gordura total - O teor em gordura não deve exceder 30% das calorias totais. Reduções mais severas, na ordem dos 20%, podem considerar-se, mas apresentam geralmente baixa aderência.^(33,34)

Os regimes alimentares com menos de 30% do VCT, em gordura, têm importância confirmada por dados epidemiológicos; populações com regimes alimentares com este teor

lipídico apresentam níveis baixos de colesterol plasmático e de doença coronária.^(55,62,107) No Japão, o consumo de gordura total é baixo e os hidratos de carbono são consumidos como a principal fonte de energia, verificando-se reduzida concentração de colesterol plasmático e baixa taxa de doença coronária.^(49,55)

As dietas ricas em gordura promovem a absorção e síntese de colesterol, o que explica a elevada incidência de doença aterosclerótica em certos países que praticam uma alimentação com teores de gordura na ordem dos 40 a 45% do VCT.^(54,55)

O consumo habitual de quantidades elevadas de gordura contribui para o desenvolvimento, ou manutenção, de peso corporal excessivo.⁽¹⁰⁶⁾ As gorduras têm elevada densidade calórica comparativamente a outros macronutrientes; o seu consumo aumentado promove um excesso de calorias e, conseqüentemente, a deposição dos lipídios no tecido adiposo. A gordura tem menor efeito termogénico do que as proteínas e HC,^(54,106) de modo que é armazenada no tecido adiposo com uma eficiência metabólica mais elevada. O excesso de tecido adiposo pode acompanhar-se de resistência periférica à insulina, o que se relaciona com hipertensão, diabetes mellitus e hiperlipidemia.⁽⁵⁴⁾

Uma redução da energia proveniente da gordura alimentar está fortemente associada à perda de peso; dietas que substituem o excesso de gordura por hidratos de carbono complexos provocam redução ponderal, apesar de manterem o mesmo VCT.⁽¹⁰⁶⁾

Ácidos Gordos Saturados (AGS) - Constituem menos de 10% do VCT na Step I e menos de 7% na Fase ou Step II.^(33,34,55,107) São os principais responsáveis pela elevação do colesterol sérico, pelo que pode ser necessária a redução do consumo de gorduras animais, ricas em AGS, nomeadamente: gordura láctea (manteiga, leite gordo, natas, queijo), e gordura de mamíferos, como vaca. Devem também limitar-se gorduras vegetais ricas em AGS, por exemplo, a de coco.^(33,34,43)

Quando os AGS são substituídos por HC, ácidos gordos polinsaturados ou monoinsaturados, os níveis de colesterol total e LDL baixam. O primeiro alvo na prevenção de doença coronária é diminuir o consumo de AGS.^(43,107) Uma diminuição do consumo de AGS pode explicar 60 a 80% da redução observada nos níveis de colesterol total.⁽⁴³⁾

Segundo Keys *et al*,^(49,55) a cada 1% das calorias totais provenientes de AGS corresponde uma subida no colesterol plasmático de cerca de 2,7 mg/dl (0,07 mmol/L); um aumento do consumo de AGS de 7 para 17% do VCT elevará o colesterol em cerca de 27 mg/dl (0,7 mmol/L). Este aumento é devido exclusivamente às LDL; as HDL não se alteram. Os AGS inibem a actividade dos receptores LDL, o que interfere com a remoção das LDL.^(55,62)

Os AGS da alimentação são determinantes na variação do colesterol plasmático. A redução da gordura total para menos de 30% não assegura a diminuição de colesterol, a não ser que os AGS sejam reduzidos concomitantemente.⁽¹⁰⁸⁾ A redução da síntese de apo A-I com uma alimentação rica em AGS, provoca uma diminuição transitória da concentração de HDL.⁽¹⁰⁸⁾

Os ácidos gordos saturados de cadeia longa, nomeadamente láurico, mirístico e palmítico, parecem ser dos mais hipercolesterolemiantes e aterogénicos; outros, nomeadamente o esteárico, têm efeito contrário, contribuindo para a diminuição das concentrações das LDL, sem afectar as HDL.^(43,55)

Ácidos Gordos Polinsaturados (AGPI) - Devem contribuir com 7 a 10% do VCT.^(28,31,32,33,34,49)

O ácido linoleico, ácido gordo da família ω -6, reduz o colesterol plasmático, quando substitui os AGS da alimentação.⁽³¹⁾ Devido ao seu valor calórico e implicações metabólicas, deve consumir-se em quantidades controladas. Óleos vegetais de girassol, soja ou açafrão, são ricos em ácido linoleico.^(32,33,43)

Entre os ácidos gordos ω -3, com importante papel fisiológico, destacam-se eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), ambos de cadeias bastante longas e altamente insaturados; estão presentes na gordura de peixe. Os ω -3 têm sido associados à baixa dos TG mas não à de colesterol. São necessários mais de 2g de EPA por dia para alterar as lipoproteínas plasmáticas significativamente, quantidade que equivale à ingestão de grandes porções de peixe e cujo consumo seria difícil de manter por longos períodos de tempo.⁽¹⁰⁹⁾

A substituição de saturados por polinsaturados reduz o nível de colesterol e TG do plasma.^(62,107) Pode encontrar-se uma redução de colesterol de cerca de 1,35 mg/dl (0,03 mmol/L), por cada 1% de ácido gordo substituído.⁽⁵⁵⁾ A redução do colesterol é devida principalmente à redução de LDL e à ligeira descida de HDL,⁽¹⁰⁷⁾ enquanto a queda dos TG se deve à inibição da síntese de VLDL no fígado.⁽¹⁰⁹⁾ Apesar de alguns autores sugerirem que uma alimentação rica em AGPI pode prevenir a doença coronária, não existem ainda provas epidemiológicas suficientemente conclusivas.⁽¹⁰⁹⁾

O consumo de AGPI não deve exceder 10% do VCT. Em valores superiores, há possibilidade de efeitos secundários a longo prazo: diminuição das HDL, predisposição para cálculos biliares e para desenvolvimento de tumores, inibição do sistema imunitário e alteração das membranas celulares. A substituição de ácidos gordos saturados não deve ser unicamente à custa de AGPI.^(55,62,107)

Ácidos Gordos Monoinsaturados (AGMI) - Devem constituir 10 a 15% do VCT. O ácido oleico é o principal AGMI; azeite e óleo de colza são particularmente ricos neste ácido

gordo. Durante anos considerou-se nula a acção dos AGMI sobre o colesterol. Estudos recentes indicam que estes ácidos gordos podem baixar o colesterol na mesma proporção que AGPI e HC, quando substituem os AGS do regime alimentar;^(28,31,32,33,34,107) além disso apresentam a vantagem de não diminuírem a concentração plasmática de HDL.⁽⁵⁵⁾ O padrão alimentar de tipo Mediterrânico, bom fornecedor de AGMI, parece diminuir o risco de doença coronária.^(43,107)

Colesterol - O colesterol alimentar pode promover hipercolesterolemia (com elevação das LDL) e a aterosclerose.⁽¹⁰⁷⁾ Após ser absorvido, é incorporado nas quilomicra, que entram na circulação e são degradadas em quilomicra remanescentes. A formação de várias espécies lipoproteicas encontradas pósprandialmente parece ser o principal mecanismo de aterogénese do colesterol alimentar.⁽⁵⁵⁾

O colesterol não é um nutriente essencial do indivíduo adulto. O organismo pode sintetizá-lo e transportá-lo de um tecido para outro sem necessitar de colesterol alimentar.^(49,55)

A dieta Step I deve conter menos de 300 mg/dia, enquanto a Step II restringe o colesterol a valores inferiores a 200 mg/dia. O colesterol encontra-se unicamente em alimentos de origem animal como a gema de ovo, vísceras, marisco, moluscos, produtos lácteos, carne e peixe, por exemplo.^(33,34) O consumo de cerca de 250 a 500 mg/dia de colesterol parece aumentar o colesterol plasmático em cerca de 10 mg/dl. A relação entre o colesterol alimentar e sérico varia de indivíduo para indivíduo; alguns têm aumentos de colesterol total e LDL quando o colesterol da alimentação aumenta, enquanto outros não manifestam qualquer alteração.⁽⁵⁵⁾ Geralmente, uma redução do colesterol alimentar produz uma descida acentuada do colesterol total e LDL. A remoção do colesterol da alimentação vai activar os receptores LDL e promover a remoção do colesterol LDL da circulação.⁽¹¹⁰⁾

Proteínas - A recomendação das dietas Step I e II, para a contribuição calórica das proteínas, situa-se entre 10 a 20% do VCT. As proteínas vegetais parecem menos aterogénicas do que as animais, e baixar o colesterol total e LDL.⁽¹¹¹⁾ A substituição das proteínas animais da dieta por proteínas texturadas de soja, exerce uma acção hipocolesterolemiantes em indivíduos com hiperlipidemia tipo II, e nula em indivíduos normolipidémicos.⁽¹¹¹⁾

Sugere-se que os produtos resultantes da digestão das proteínas de soja aumentam a excreção de esteróides nas fezes.⁽¹¹¹⁾ Em modelos experimentais,⁽¹¹²⁾ as proteínas de soja melhoram a função dos receptores LDL, mesmo na presença de colesterol plasmático elevado,

podendo conseguir-se uma redução das LDL e um aumento das HDL, cerca de 8 vezes superior à redução conseguida por dieta constituída por proteínas animais pobre em gordura. A arginina da proteína de soja pode ser responsável pela baixa de colesterol.^(112,148)

A natureza das proteínas alimentares pode regular a actividade dos receptores para as lipoproteínas, principalmente se a actividade foi inibida por hipercolesterolemia.⁽¹¹²⁾ A capacidade hipocolesterolemizante das proteínas de soja pode ser utilizada na elaboração de dietas, visto que, a qualidade das proteínas da dieta influenciam a correcção da hiperlipidemia.^(111,113)

Dietas vegetarianas foram experimentadas em doentes com síndrome nefrótico ou com IRC,⁽¹¹⁴⁾ com redução de cerca de 20 a 25% do colesterol total, sem agravamento da função renal.⁽¹¹⁴⁾

Hidratos de Carbono (HC) - Devem rondar os 50 a 60% do VCT. Os HC digeríveis devem contribuir com mais de metade dos HC consumidos, de modo a assegurar a ingestão de quantidades desejáveis de produtos vegetais e de vitaminas, minerais e fibras. Este tipo de HC, quando substitui os AGS, parece induzir uma baixa no nível de colesterol LDL, numa proporção semelhante à conseguida pelo ácido oleico e linoleico; pode também reduzir as HDL. Dietas vegetarianas ou pobres em gordura, ricas em HC e uma relação P/S elevada, associam-se a níveis baixos de LDL, HDL e de risco coronário,⁽⁷⁴⁾ apesar das concentrações diminuídas de HDL poderem ser factor de risco coronário. Só as populações que consomem quantidades elevadas de gordura parecem ser afectadas por baixos níveis de HDL.⁽⁷⁴⁾ O regime alimentar pobre em gordura e rico em HC reduz o nível de HDL numa percentagem menor do que a redução verificada nas LDL.⁽⁴⁹⁾

O consumo de pão e cereais integrais está associado a risco diminuído de doença coronária (especialmente enfarte do miocárdio); este alimento é rico em fibras e vitamina E.⁽¹¹⁵⁾ No pão integral, a gordura representa cerca de 5,4% do total da energia, tem uma relação P/S=3; estas características poderão ser factor protector da doença coronária.⁽¹¹⁵⁾

Dietas com quantidades diminuídas de gordura e aumentada de HC podem provocar hipertrigliceridemia; salienta-se a importância de limitar a ingestão de açúcares simples e de controlar os HC complexos, principalmente em doentes obesos.^(33,62)

Fibras - São HC indigeríveis. Existem nos cereais, leguminosas, frutos e produtos hortícolas.

As fibras insolúveis contribuem para uma boa função do intestino, apesar de não serem absorvidas. Em quantidades elevadas podem reduzir a absorção de nutrientes, nomeadamente, cálcio e ferro.^(33,34)

As fibras alimentares solúveis também não absorvíveis, incluem as pectinas, gomas e hemiceluloses e existem, por exemplo, na aveia e leguminosas. A ingestão de fibras solúveis tem efeito benéfico nos lípidos plasmáticos. O consumo elevado de fibras solúveis, na ordem dos 15 a 25g/dia, pode reduzir o colesterol plasmático de 5 a 15%, mas pode também produzir efeitos gastrointestinais secundários.⁽³³⁾ Demonstra-se o consumo moderado de fibras solúveis (5 a 6g/dia), ocasiona uma redução de colesterol na ordem dos 13%.⁽¹¹⁶⁾ A redução do colesterol sérico associa-se à diminuição de LDL e HDL.⁽¹¹⁷⁾

Álcool - O consumo de álcool afecta o metabolismo lipoproteico; aumenta a concentração de TG e HDL e não interfere com as LDL.^(49,109,118,119,120,121)

O consumo moderado de álcool (360 ml-720 ml de cerveja, 120 ml-240 ml de vinho ou 45 ml-90 ml de bebidas destiladas ou licorosas) parece ter efeito protector na doença cardiovascular.^(119,120,121,122) A associação entre o consumo moderado de álcool e protecção na doença coronária relaciona-se com o aumento das HDL e um efeito antitrombótico independente das HDL, cujos mecanismos não estão bem definidos.^(119,120,121)

Em consumos acima dos valores anteriormente referidos descreve-se a elevação da pressão arterial.^(118,120,121)

A toxicidade cardíaca do álcool (cardiomiopatia, arritmia, HTA) ocorre nos grandes consumidores de bebidas alcoólicas. O consumo moderado apesar dos efeitos benéficos referidos, associa-se a risco aumentado do cancro do seio e intestino. Em conclusão, o consumo moderado de álcool tem efeitos variáveis, de acordo com características individuais.^(120,121,122)

Calorias Totais - O consumo calórico excessivo promove a conversão dos nutrientes em TG e posterior armazenamento nos adipócitos.⁽¹⁰²⁾ A obesidade aumenta o risco de doença cardiovascular, reduz as HDL e eleva a concentração de lipoproteínas aterogénicas e colesterol.⁽¹⁰³⁾ A síntese de colesterol correlaciona-se com o peso em excesso.^(101,103) Schreibman, refere a síntese de cerca de 20 mg/dia de colesterol por cada Kg de gordura corporal em excesso.⁽¹²⁴⁾

A perda de peso, nos doentes obesos, produz uma redução marcada dos lípidos circulantes, baixa o colesterol total e LDL.^(45,101) Cada Kg de peso perdido pode associar-se a uma redução de cerca de 0,05 mmol/L, 0,02 mmol/L e 0,015 mmol/L, respectivamente de colesterol total, LDL e TG. A mesma redução de peso pode originar uma diminuição de cerca de 0,007 mmol/L das HDL, na fase activa da perda de peso, e um aumento de cerca de 0,009 mmol/L quando o peso estabiliza após emagrecimento.^(43,49,101)

A restrição calórica, diminui a actividade da HMGCoA reductase e, conseqüentemente, a síntese hepática de colesterol. A mobilização dos depósitos de colesterol do tecido adiposo acentua a inibição dessa síntese. A redução do peso corporal ocasiona também uma excreção aumentada de colesterol nos ácidos biliares.^(101,126)

A obesidade associa-se também a hipertrigliceridemia. A lipoproteinalípase diminui 50 a 80%^(101,125) durante a fase aguda de restrição energética e fase activa de perda de peso, provocando aumento da síntese de lipoproteínas enriquecidas em TG e redução do catabolismo das VLDL. A transferência de lípidos para as HDL está diminuída, o que explica a diminuição das HDL na fase activa da perda de peso. Quando o peso estabiliza a actividade da lipoproteinalípase aumenta, estimulando a hidrólise das VLDL e transferência de lípidos para as HDL.^(101,103)

A restrição alimentar reduz o peso corporal, o colesterol total e, em menor extensão, os TG, ao suprimir a síntese hepática de TG enquanto o metabolismo periférico permanece ineficiente.^(86,103) Muitos doentes corrigem os seus níveis de colesterol e TG ao atingirem o seu peso desejável;^(28,31,33,34,71,101,102,103,107) estudos prospectivos observaram que quando os indivíduos ganham peso, o seu colesterol total sobe, e quando perdem peso, o seu nível de colesterol desce.⁽⁴³⁾

A redução ponderal tem efeitos benéficos no perfil lipídico de indivíduos obesos.^(28,31,33,34,45,71,101,102,103,107) Aconselha-se associar à restrição calórica um programa adequado de exercício físico, que promove um balanço energético adequado, eleva as HDL, diminui os TG e as LDL.^(34,100)

À PROCURA DE SOLUÇÕES

Destacam-se alguns pré-requisitos para que a terapia dietética seja eficaz:⁽⁴⁹⁾

- profissionais de saúde interessados, encorajadores, que estabeleçam uma boa relação com o doente;
- motivação do doente;
- uma dieta nutricionalmente adequada e agradável.

Os efeitos da alteração da alimentação nos lípidos séricos são influenciados não só pela composição do regime alimentar, mas também pela resposta individual, tipo e base genética da dislipidemia; obviamente, é importante o cumprimento do regime alimentar prescrito.^(64,128)

O doente deve ser informado acerca da sua situação clínica e do papel do novo regime alimentar.

A elaboração de um regime alimentar ajustado depende do conhecimento da história alimentar do doente. Um inquérito alimentar permite registar os hábitos alimentares e a frequência de consumo de alimentos ricos em gordura, AGS e colesterol. Posteriormente, é possível a prescrição de um esquema alimentar, de acordo com as recomendações anteriormente referidas (dieta Step I ou Step II), respeitando o mais possível os hábitos e preferências do doente, com correcção dos erros e formulando conselhos alimentares específicos.^(28,31,32,33,34)

Cada vez mais se procuram dietas eficazes na redução colesterolémica.

Os alimentos podem ser comparados pelo seu potencial hipercolesterolémico e aterogénico, relacionado com o seu conteúdo em colesterol e AGS e determinado pelo índice de aterogenicidade: $1,01 \times \text{AGS}(\text{g}) + 0,05 \times \text{Colesterol}(\text{mg})$.⁽¹²⁹⁾ Tanto os AGS como o colesterol alimentar elevam o colesterol sanguíneo, pelo que, os alimentos ricos nestes componentes terão uma capacidade hipercolesterolemizante significativa. Citam-se os seguintes exemplos: algumas gorduras vegetais como a do chocolate e as gorduras hidrogenadas que são ricas em AGS, apesar de desprovidas de colesterol; mariscos, ricos em colesterol e com pouco conteúdo em AGS; queijo e carnes, ricas em saturados e colesterol.⁽¹²⁹⁾ Por outro lado, alimentos como cereais, frutos e produtos hortícolas caracterizam-se por baixo índice aterogénico, em virtude do baixo conteúdo em AGS e colesterol.⁽¹²⁹⁾

Estudos epidemiológicos associam vitaminas antioxidantes e minerais a taxas diminuídas de doença coronária. A vitamina E é detentora da associação protectora mais positiva, seguida pela vitamina C e beta-caroteno. Estes nutrientes não vão afectar os valores de LDL, mas podem diminuir a oxidação das LDL, responsável por promover a aterogénese.⁽¹²⁹⁾

O enriquecimento do regime alimentar com ácidos gordos AGPI da série ω -3, exerce um efeito benéfico na aterosclerose e pressão arterial. A incidência reduzida da doença trombótica entre os Esquimós de Greenland e Japoneses de comunidades piscatórias associa-se a um consumo elevado de foca e de peixe (cerca de 400g por dia),⁽¹³⁰⁾ ambos ricos em EPA e DHA.^(110,131,132,133) As duas populações apresentam um baixo consumo de AGS, e em valores correspondentes a menos de metade dos actualmente consumidos pelas populações Ocidentais, o que permite sugerir que a baixa ingestão destes ácidos gordos possa potenciar a acção benéfica dos ω -3.⁽¹¹⁰⁾

A remoção dos ácidos gordos da dieta activa os receptores LDL, induzindo uma melhor remoção das LDL da circulação, o que promove a redução da concentração plasmática de colesterol total e LDL. O suplemento da dieta com ω -3 é feito com óleos de peixe, e reduz acentuadamente os TG. O mecanismo responsável por essa redução tem a ver com a inibição da síntese de apo B e VLDL no fígado e um catabolismo acelerado das VLDL. O colesterol

HDL diminui tanto nas dietas pobres em saturados como nas suplementadas com óleo de peixe.⁽¹¹⁰⁾

Os ω -3 interferem com o metabolismo eicosanóide e interacção das plaquetas com as células endoteliais.⁽¹³³⁾ O óleo de peixe tem também efeitos positivos na pressão arterial, devido a alterações hidroelectrolíticas, libertação e acção da renina ou outras hormonas relacionadas.^(110,134)

No TR a suplementação dietética com óleo de peixe provoca uma descida ligeira na tensão arterial e reduz os efeitos nefrotóxicos induzidos pela CyA, com alteração simultânea do metabolismo eicosanóide: redução da síntese de PGE2, PGI2 e tromboxanos A₂,⁽¹³⁰⁾ síntese aumentada de prostaciclina PGA2 e elevação das prostaglandinas da série 3 (PGI3), o que promove a vasodilatação.^(133,136,137,138,139)

Doentes com TR a fazer CyA apresentam frequentemente alterações da função renal associadas à produção aumentada de tromboxanos. A substituição do azeite por óleo de peixe promove uma atenuação da toxicidade da CyA.⁽¹³⁴⁾ Como se sabe, a CyA apresenta nefrotoxicidade, diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento da tensão arterial, como efeitos secundários mais frequentes. A CyA induz a síntese de prostaglandinas, que altera o equilíbrio entre a síntese de eicosanóides vasodilatadores e vasoconstritores e aumenta a constrição das arteríolas glomerulares aferentes.^(135,136) Além desta toxicidade renal a CyA é também responsável por uma toxicidade vascular demonstrada pela elevação da incidência de HTA (mais de 50%) nos transplantados tratados com CyA.⁽¹³⁷⁾

Os efeitos favoráveis do óleo de peixe na função renal, pressão arterial,^(134,135,136,139) e lípidos sanguíneos⁽¹¹⁰⁾ pode colocar a hipótese da utilização dos ω -3 nos doentes com TR tratados com CyA, e com dislipidemia.⁽¹³⁷⁾

ALGUNS COMENTÁRIOS SOBRE A REDUÇÃO DO COLESTEROL

A redução do colesterol plasmático tem sido associada a morte por acidentes, suicídios e outros episódios violentos. Surge mesmo a hipótese de que a diminuição do colesterol sanguíneo por restrição alimentar possa levar a estado emocional negativo, hostilidade e depressão, associadas a risco aumentado de suicídios e outros tipos de morte.^(60,140)

Uma intervenção alimentar com o objectivo de diminuir a concentração de colesterol efectuada de 1978 a 1984 com 936 participantes,^(60,141) verificou uma melhoria do estado emocional associada a uma redução do colesterol, talvez porque a adopção de hábitos alimentares correctos tenha uma acção psicológica positiva.^(60,141) Não existem provas de que a redução de colesterol sérico seja perigosa ou prejudicial,⁽¹⁴¹⁾ o que de facto se considera é que a redução do valor do colesterol sanguíneo diminui o risco de doença coronária.^(141,142,143,144) Os benefícios da redução sérica do colesterol variam com a idade; alguns

autores sugerem que "uma redução de 10% da concentração de colesterol promove uma redução de doença coronária de 50% na idade dos 40 anos, de 40% aos 50, de 30% aos 60 e de 20% aos 70 anos".⁽¹⁴³⁾ Uma redução de cerca de 0,6 mmol/L (cerca de 10% do colesterol total ou 15% do colesterol LDL) pode reduzir a mortalidade por doença coronária em cerca de 25-30% dos indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, facto que constitui um objectivo realista, mesmo que implique uma diminuição da gordura alimentar total para menos de 30% do valor calórico total, e de AGS para menos de 10% do valor calórico total.⁽¹⁴³⁾

Alguns estudos apontam que qualquer agente alimentar ou farmacológico que reduza as concentrações de VLDL nos indivíduos com HTG causa uma elevação da concentração de LDL. Afirmam mesmo que, tanto o colesterol como os TG baixam para níveis normais ou aceitáveis, subindo as HDL, em função da sua correlação inversa com os TG. Estes resultados apresentam, por isso, concordância com os resultados encontrados em estudos efectuados em populações sem TR.^(9,38)

Uma dieta com pouca quantidade de gordura reduz mais rapidamente os valores de LDL, se o consumo de gordura saturada e colesterol for diminuído e o de óleos vegetais aumentado, como acontece em certas populações da Grécia e de outros países do Mediterrâneo, que consomem preferencialmente o azeite à gordura animal, apresentando taxas de doença coronária e cancro relativamente baixas.^(9,108)

A forte associação de níveis baixos de HDL com taxas elevadas de doença coronária pode colocar a hipótese de tentar aumentar a sua concentração através, por exemplo, de uma intervenção farmacológica, com vista a diminuir os riscos coronários. Como tal não foi ainda provado, já que a elevação isolada das HDL é difícil de conseguir, a alteração de alguns factores relativos ao estilo de vida, como implementação de uma alimentação adequada, exercício físico regular, abandono de hábitos tabágicos e manutenção de peso adequado, é benéfica mesmo que os seus efeitos nos níveis de HDL sejam pequenos.⁽¹²⁾

EXEMPLO DE UM MODELO ALIMENTAR PARA UM DOENTE HIPERLIPIDÉMICO COM TR

Um esquema alimentar prescrito a um transplantado renal com lipídios plasmáticos elevados deverá respeitar os seguintes conselhos específicos:^(28,31,32,33,34)

Produtos lácteos - O leite gordo, leite condensado, natas e manteiga deverão substituir-se por leite, iogurte e queijo magros.

Carne - Devem preferir-se as carnes magras de vaca, porco ou de outros mamíferos e evitar-se os cortes ricos em gordura. Todas as peles e gorduras visíveis deverão ser retiradas antes de cozinhar. Uma dieta com quantidade moderada de carne e derivados magros é compatível com uma redução eficaz do colesterol total e assegura a ingestão adequada de proteínas de alto valor biológico.⁽¹⁰⁵⁾

Quanto às aves, deve-se retirar a pele e gordura visível antes de cozinhar. Podem substituir as carnes de outros animais com vantagem relativamente à quantidade e qualidade da sua gordura.

Produtos de salsicharia - São geralmente produtos extremamente ricos em gordura e sem valor nutricional apreciável, pelo que não devem ser consumidos.

Visceras - Devem ser limitadas a uma ou duas refeições por mês. São ricas em colesterol.

Peixe - Ótima fonte de proteínas e AGPI da série ω -3, são pobres em AGS. A substituição de carne vermelha por peixe gordo demonstrou um efeito benéfico nos lípidos do plasma: as LDL diminuíram e as HDL subiram ligeiramente.⁽¹⁰⁹⁾ Essas alterações lipídicas benéficas podem ser da responsabilidade dos ω -3 fornecidos pelo peixe.⁽¹⁰⁹⁾ Num estudo em Wales,⁽¹⁴⁶⁾ a ingestão de 200 a 400 g de peixe gordo por semana (aproximadamente 2,5 g de EPA), reduziu a mortalidade por doença coronária isquémica, sem alteração radical dos hábitos alimentares. No Japão, a alimentação típica dos pescadores e agricultores é pobre em AGS. No entanto, os pescadores com consumo mais elevado de peixe (250g versus 90g por dia, respectivamente) têm mortalidade coronária significativamente mais baixa.⁽¹¹⁰⁾ Na população alemã, o consumo de 30g de peixe por dia por alguns indivíduos diminuiu 50% a mortalidade coronária, comparativamente a outros que não ingerem nenhum,⁽¹⁴⁷⁾ um terço do peixe consumido foi gordo e o restante magro, com percentagem média de gordura de 1,5%, da qual apenas 5% à custa de EPA. Neste caso a relação inversa do peixe magro com doença coronária não pode explicar-se por este AGPI.⁽¹⁴⁷⁾

Marisco e crustáceos - Podem ter menos gordura do que a carne e maior quantidade de colesterol. Devem consumir-se apenas ocasionalmente. O camarão apesar de possuir

colesterol, eleva as LDL em menor grau que a mesma quantidade de colesterol do ovo. A quantidade considerável de AGPI deste marisco é uma explicação possível deste facto.⁽⁴⁹⁾

Ovos - A gema do ovo é rica em colesterol. A clara não tem colesterol e é rica em proteínas, podendo-se ingerir com maior frequência. Ter atenção aos ovos presentes nos produtos processados, como na pastelaria. Não consumir mais do que três gemas de ovo por semana na dieta Step I e não mais do que uma na Step II.

Óleos e gorduras - Preferir óleos vegetais insaturados como girassol, soja, milho e azeite para temperar, de preferência em cru, numa quantidade que pode variar entre 6 a 8 colheres de chá por dia. Margarinas com elevado teor de AGPI poderão ser de preferir à manteiga. Reduzir a ingestão de gorduras ricas em AGS e colesterol; rejeitar manteiga, já que é rica em ambos os componentes. Evitar as gorduras de origem animal (vaca, vitela, porco, borrego, por exemplo), e as de origem vegetal ricas em saturados (coco, por exemplo).

Leguminosas, cereais e derivados - Ricos em HC e proteínas, são pobres em gorduras. Combinar maiores quantidades de massas, arroz e leguminosas com quantidades menores de carne ou peixe, proporciona as proteínas requeridas, com menor quantidade de gordura e calorías. São fonte importante de fibras, vitaminas, ferro e outros minerais.

Frutos e produtos hortícolas - Estes alimentos têm quantidades consideráveis de fibras, vitaminas e minerais, devendo ser componente indispensável em todas as refeições.

Os frutos gordos (amêndoa, noz, amendoim, pinhão, avelã) têm composição muito semelhante e caracterizam-se por um conteúdo elevado de gordura (73 a 90% do VCT), principalmente poli e monoinsaturada, o que origina razões elevadas de PI/SAT. A gordura da noz, por exemplo, tem uma razão de P/S de 7,1, uma das maiores entre os alimentos. Estes frutos contêm grandes quantidades de ácido oleico, com a vantagem de não fornecerem colesterol. Ao substituir parte da gordura de uma dieta hipolipidémica, pela mesma quantidade calórica de nozes, verificou-se uma quebra do colesterol de cerca de 10% no indivíduo normal.⁽¹⁴⁷⁾

Os frutos secos têm elevado conteúdo em fibras, que atinge os 5,2 a 14,3g por 100g de parte edível. Uma alimentação com consumo moderado destes alimentos, de forma a não exceder o total de gordura e calorías pretendidos, pode diminuir o colesterol sérico e modificar favoravelmente o perfil lipoproteico.^(115,147)

Sobremesas e guloseimas - É preferível o consumo de frutos e de sobremesas com leite ou equivalentes magros a produtos de confeitaria e pastelaria.

Café - A cafeína não afecta os níveis de lipoproteínas no plasma. O café parece conter uma substância lipídica que eleva as LDL. É extraída quando entra em ebulição. O café tirado a vapor não aumenta a concentração de LDL.⁽⁴⁹⁾

Métodos de confecção - Devem preferir-se os que utilizam pouca ou nenhuma gordura. Recomenda-se também rejeitar alimentos fritos, cozinhados com gorduras saturadas e/ou envolvidos por molhos excessivamente gordos.^(33,34) Actualmente, consideram-se também nocivos os ácidos gordos insaturados de configuração trans, provenientes das gorduras animais e dos óleos vegetais parcialmente hidrogenados existentes nos produtos processados, ou da fritura de alimentos. Estudos recentes, indicam que os ácidos gordos insaturados trans elevam as LDL e colesterol total baixam as HDL, associando-se, por isso, à doença coronária. Os AGS têm uma capacidade de elevação do colesterol total e LDL três vezes superior à dos AGPI trans.⁽⁴³⁾ Assim, recomenda-se evitar óleos hidrogenados sempre que possível, principalmente se forem submetidos a temperaturas elevadas.⁽⁴⁹⁾

As refeições pequenas, variadas e frequentes (6 ou mais por dia) reduzem o colesterol LDL e mantêm o de HDL.⁽¹⁴⁸⁾ Refeições com pequena quantidade de alimentos e HC diminuem a libertação de insulina, o que diminui a actividade da HMGCoA redutase. A redução da síntese de colesterol aumenta os receptores LDL, que consequentemente diminuem o colesterol total e LDL. A frequência aumentada de refeições terá, portanto, efeito hipocolesteremiante.⁽¹⁴⁸⁾

BREVE COMENTÁRIO ACERCA DA ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS À DIETA

A hiperlipidemia é comum após o TR e verifica-se um interesse cada vez maior na utilização de fármacos.⁽¹⁴⁹⁾ No entanto, a utilização de medicação hipolipidémica nestes doentes é complicada devido aos efeitos secundários e interacção farmacológica.⁽¹⁴⁹⁾

É aconselhável um mínimo de 6 meses de tratamento alimentar intensivo antes da introdução da medicação. Prazos mais curtos serão considerados em indivíduos com elevação severa do colesterol LDL, valores superiores a 220 mg/dl, ou com doença coronária definitiva. Neste caso, a terapia dietética isolada deverá experimentar-se por um período menor, cerca de 3 meses, antes do início da medicação hipolipémica. Devem efectuar-se máximos esforços para baixar o colesterol por meios não farmacológicos, como tratamento dietético. A intervenção alimentar para além de reduzir os custos da medicação, evita o problema dos efeitos secundários dos fármacos e a interacção entre medicamentos, nomeadamente CyA dos transplantados renais.⁽¹⁵⁰⁾

CONCLUSÃO

A doença cardiovascular é substancialmente reduzida quando a concentração sérica de colesterol diminui. Pensa-se que a redução de 1% da colesterolemia possa diminuir o risco de incidentes coronários em cerca de 2%. Estudos epidemiológicos sugerem que a elevada prevalência de doença coronária nos Estados Unidos se pode atribuir à alimentação excessivamente calórica, rica em gordura saturada e colesterol.

As indicações para o tratamento de indivíduos com hipercolesterolemia confirmam que a dieta é extremamente importante na sua orientação, particularmente na fase inicial de tratamento da doença. Não há muitos estudos onde se tenha utilizado a terapia nutricional, com o objectivo de reduzir o colesterol plasmático e prevenir a doença cardiovascular. Poucos trabalhos investigaram o efeito da modificação alimentar da dislipidemia pós-TR, desconhecendo-se a existência de estudos no nosso país.

A farmacoterapia necessária à manutenção do TR pode diminuir a eficácia da intervenção alimentar. No entanto, os dados obtidos da literatura internacional e da experiência pessoal no tratamento de doentes com dislipidemia pós-TR, permitem reforçar a necessidade de aconselhamento alimentar precoce logo após o TR. Inicialmente teria como principal objectivo o controle do ganho excessivo de peso e, subsequentemente, a prevenção e ou tratamento de dislipidemia persistente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Maher J.F.: Replacement of renal function by dialysis (3rd edition). Kluwer Academic publishers. 1989. Pág:1088-1106.
- 2 - Calne R.Y., Rolles K., Thirne S., et al: Cyclosporin initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; Nov 17: 1033-1036.
- 3 - Langle F., Muhlbacher F., Steininger R., et al: Long-term outcome in renal patients beyond five years after kidney transplantation. *Transp Proc* 1989;21:2176-2178.
- 4 - Segoli G.P., Triolo G., Cassader M., et al: Dyslipidemia in renal transplant: a 3-year follow-up. *Transp Proc* 1993;25:2178-2179.
- 5 - Castela A.M., Barberá M.J., Blanco A., et al: Lipid metabolic abnormalities after RT under cyclosporine and prednisolone immunosuppression. *Transp Proc* 1992;24:846-847.
- 6 - Nyberg G., Fager G., Mjornstedt L., et al: Serum lipids after pancreas and kidney transplantation. *Transp Proc* 1992;24:846-847.
- 7 - Moore R., Thomas D., Morgan E., et al: Abnormal lipid and lipoprotein profiles following RT. *Transp Proc.* 1993;25:1060-1061.
- 8 - Paul L.C., Sutherland F., Klassen J., et al: Cardiovascular risk impact of CyA immunosuppression in RT recipients. *Transp Proc.* 1992;24:2740-2741.
- 9 - La Rocca E., Ruotolo G., Parlavecchia M., et al: Dietary advice and lipid metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus kidney and pancreas transplanted patients. *Transp Proc* 1992;24:848-849.
- 10 - Van Buren C.T.: Hyperlipidemia and Hypertension: Impact of steroid withdrawal. *Transp Proc* 1993;25:30-32.
- 11 - Dlugosz B.A., Bretan P.N., Novick A.C. et al: Causes of death in Kidney transplant recipients: 1970 to present. *Transp Proc* 1989;21:2168-2170.
- 12 - Cattran D.C., Steiner G., Wilson D.R., et al: Hyperlipidemia after renal transplantation: Natural History and Pathophysiology. *Ann Intern Med* 1979;91:554-559.
- 13 - Kasiske B.L.: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplantation recipients. *Am J Med* 1988;84:985-992.
- 14 - Vathsala A., Weinberg R.B., Schoenberg L., et al: Lipid abnormalities in Cyclosporine-prednisone treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;48:37-43.
- 15 - Druke T.B., Abdulmassih Z., Lacour B., et al: Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 1991;39:S24-S28.
- 16 - Divakon D., Bailey R.R., Frampton C.M. et al: Hyperlipidemia in stable renal transplant recipients. *Nephron* 1991; 59:423-428.

- 17 - Zucman D., Manceur N., Hiesse C., et al. Effects of renal transplant on apoproteins: decrease in the B/A1 ratio atherogenicity index. *Transp Proc* 1993;25:1377-1379.
- 18 - Kainuma O., Asano T., Ochiai T.: Lipid disorders in renal transplant. *Transp Proc* 1992;24:1585-1587.
- 19 - Appel G.: Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39:169-183.
- 20 - Raine A.E.G., Carter R., Mann J., et al: Adverse effects of CyA on plasma cholesterol in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3:458-463.
- 21 - Markell M.S., Brown C.D., Butt K.M.H., et al: Prospective evaluation of changes in lipid profiles in CyA treated renal transplant recipients. *Transplant Proc*:1989;21:1497-1499.
- 22 - Kuster G.M., Drexel H., et al: Relation of CyA blood levels to adverse effects on lipoproteins. *Transplantation* 1994;57:1479-1483.
- 23 - Isoniemi H., Tikkanen M.J., Ahonen J., et al: Renal allograft immunosuppression. *Transplant Int* 1991;4:130-135.
- 24 - Lobato L., Almeida A., Maximino J., et al: Causas da morte um programa de TR. *Rev Port Nefrol Hipert* 1994;8(2):113-121.
- 25- Fuhrer J.A., Montandon A., Descoendres C., et al: Impact of time interval after transplantation and therapy with fibrates on serum cholesterol levels in renal transplant patients. *Clinical Nephrology* 1993;39:265-271.
- 26 - Yoshimura N., Oka Takahiro, Masahiko, et al: The effects of pravastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1992;53:94-99.
- 27 - Anderson C.F.: Hyperlipoproteinemia in Adults with renal transplantation. *Transplantation* 1993;56:822-7.
- 28 - LaRosa J., Bush D., Hunninghake D.: The cholesterol facts. *Circulation* 1990;81:1722-1733.
- 29 - Levy R.: Cholesterol and Coronary Artery Disease. *Am J Med* 1986; 80 (sup 2 A): 18-22.
- 30 - Jones P.H.: a Clinical Overview of Dyslipidemias: Treatment Strategies. *Am J Med* 1992; 93: 187-98.
- 31 - Jan F., Jacotot B.: Prévention de l'Athérosclérose à l'heure des recommandations. *La revue du Cardiologue praticien* 1994;3:97-114.
- 32 - Study Group, European Atherosclerosis Society: The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 1988;9:571-600.

- 33 - Report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
- 34 - Summary of the 2º Report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993;269:3015-3023.
- 35 - Ravnskov U.: Cholesterol Lowering trials in CHD: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992;305:15-19
- 36 - Arntzenius A.C., Kromhout D., Barth J.D., et al: Diet, lipoproteins and the progression of Coronary Atherosclerosis. *N Eng J Med* 1985; 312: 804-811.
- 37 - Moore R.A., Callahan M.F., Cody M., et al: The effect of the American Heart Association step one diet on hyperlipidemia following renal transplantation. *Transplantation* 1990;49:60-62.
- 38 - Shen S.Y., Lukens C.W., Alongi S. V.: Patient profile and effect of dietary therapy on post-transplant hyperlipidemia. *Kidney International* 1983;24(Sup16):S147-S152.
- 39 - Disler P.B., Goldberg R.B., Kuhn L., et al: The role of diet in the pathogenesis and control of hyperlipidemia after renal transplantation. *Clinical Nephrology* 1981;16:29-34.
- 40 - Nelson J., Beauregard H., Gelinas M., et al: Rapid Improvement of hyperlipidemia in Kidney transplant patients with a multifactorial hypolipidemic diet. *Transp Proc* 1988;20,1264-1270.
- 41 - Scanu A.M.: Physiopathology of plasma lipoprotein metabolism. *Kidney Int* 1991; 31: 3-7.
- 42 - Shepherd J.: Lipoprotein metabolism. *Drugs* 1994;47 (Sup2): 3-11.
- 43 - Hunnughake D.B.: Lipid Disorders. *Medical Clinics of North America*; 1994:vol.78.
- 44 - Halliday D., Soundarajan V., Pacy P.: Apolipoprotein metabolism - a stable isotope approach. *Am J Clin Nutr* 1993;57:S26-S31.
- 45 - Brewer H.B., M.D., Zech L.A., et al: Type III hyperlipoproteinemia: Diagnosis, molecular defects, pathology, and treatment. *Annals Int Med* 1983; 98: 623-640.
- 46 - Illingworth R., Lipoprotein metabolism. *Am J Kidney Dis* 1993;22:90-97.
- 47 - Bagros Ph., Aparicio M. Reins et lipides. *Rev Prat* 1992;42:417-420.
- 48 - Grundy S. M., Vega G.L.: Causes of high blood cholesterol. *Circulation* 1990;81:412-427.
- 49 - Sacks F.M.: Clinical Lipidology. Apresentado na 17ª Intensive Review of Internal Medicine: págs 1077-88. Boston. Harvard Medical School. Agosto 1994.
- 50 - Halpern M.J.. Dislipoproteinemias. Departamento de Bioquímica. Faculdade de Ciências Médicas. Lisboa.

51 - Russel Ross Ph.D., Glowset M.D.J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis. N Eng J Med 1976; 295: 369-377.

52 - Editorials. Cholesterol Lowering and the reduction of Coronary Heart disease risk. JAMA 1986; 256:2872-2874.

53 - Gordon T., Castelli W.P., Kannal W., et al: HDL as a protective factor against Coronary Heart Disease. The Framingham Study. Am J Med 1977; 52: 707-714.

54 - Sims E.A.H., Danforth E.: Expenditure and Storage of Energy in Man. J Clin Invest 1987;79:1019-1025.

55 - Grundy S.M.: Cholesterol and Coronary Heart Disease. JAMA 1986; 256:2849-2858.

56 - Benfante R., Yano K., Hwang L.J., et al: Elevated serum cholesterol is a risk factor for both Coronary Heart Disease and Thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese Men. JAMA 1994; 25:814-819.

57 - Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D.: Cholesterol and Mortality - 30 years of follow-up from the Framingham Study. JAMA 1987; 257:2176-2180.

58 - Slyper A.H.: Low-density lipoprotein and atherosclerosis. JAMA 1994;272:305-308.

59 - Alexander L.: Management of hypercholesterolemic. N Eng J Med 1989;321:680-684.

60 - Weidner G., Ph D., Connor S.L.M.S., Hollis J.F., et al: Improvements in hostility and depression in relation to dietary change and cholesterol lowering. Ann Int Med 1992;117:820-823.

61 - Stanler J., Wentworth MPhD, Neaton J.D., et al: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from Coronary Hearth Disease continuous and graduel? JAMA 1986; 256: 2823-2828.

62 - Grundy S.M.,MD, PhD, et al: Comparasion of three cholesterol-lowering diets in normolipidemic men. JAMA 1986; 256: 2351-2355.

63 - Kronmal R.A.,Ph.D., Lain K.C., et al: Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. Arch Intern Med 1993; 153: 1065-1073.

64 - Denke M.A., Frantz I.D.: Response to a cholesterol lowering diet: efficacy is greater in hypercholesterolemic subjects even after greater adjustment for regression to the mean. Am J Med 1993;94:626-631.

65 - Roberts W.C.: Atherosclerotic risk factors - are there ten, or is there only one? Atherosclerosis 1992;97:S5-S9.

66 - Stamler J., Stamler R.: intervention for the prevention and control of hypertension and atherosclerotic diseases: United States and International experience. *Am J Med* 1984; Feb 27: 13-36.

67 - Castelli W.P.: Epidemiology of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1984; Feb 27: 4-12.

68 - Hjermann I., Holme I., Leren P.: Oslo Study Diet and Antismoking Trial: *Am J Med* 1986; 80 (sup 2 A): 3-6.

69 - Goho A.M.: Interactions of the major risk factors for Coronary Heart Disease. *Am J Med* 1986; 80 (sup 2 A): 48-55.

70 - Grimm R.M., Hunninghake D.B.: Lipids and hypertension. *Am J Med* 1986; 80 (sup 2A): 56-63.

71 - Editorial - Epidemic Obesity in United States. *Arch Intern Med* 1993;153:1040-1044.

72 - Kamsay L.E., Yeo W.W., Jackson PR: Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again. *BMJ* 1991;303:953-957.

73 - Criqui M.H.: Cholesterol, primary and secondary prevention and all cause of mortality. *Ann Int Med* 1991;111:973-976.

74 - Castelli W.R., Garrison R.J., Wilson P., et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA* 1986;256:33-37.

75 - Gordon D.J., Rifkind B.M.: HDL - The clinical implications of recent studies on Coronary Heart Disease. *N Eng J Med* 1989; 321: 137-141.

76 - Markel M.S., Sumrai N., DiBenedetto A., et al: Effect of early hyperlipidemia on graft and patient survival in CyA treated renal transplant. *Am J Kidney Diseases* 1993;22:233-239.

77 - Webb A.T., Plant M., Reaveley D.A.: Lipid and Lp(a) concentrations in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7:636-641.

78 - Murphy B.G., McNamee P.T.: Apolipoprotein(a) concentration decreases following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:636-641.

79 - Schafer E.J., Lamon-Fava S., Jenner L.J., et al: Lp(a) levels and risk of Coronary Heart Disease in men. *JAMA* 1993 ;271:13-17.

80 - Valentine R.J., Vega L.G., et al: Lp(a) lipoprotein is an independent discriminating risk factor for premature peripheral atherosclerosis among white man. *Arch Intern Med* 1994; 154:801-806.

81 - Heiman P. Josephson M.A., Fellner S.K. et al: Elevated Lp(a) levels in renal transplant and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991;11:470-474.

82 - Brown J.H., AnWar N., Short C.D., et al: Serum Lp(a) in Rt recipients receiving CyA monotherapy. *Neprol Dial Transplant* 1993;8: 863-867.

83 - Danovith G.M.: *Handbook of kidney transplantation*. Little, Brown and Co. Boston/Toronto/London.1992.

84 - Llach y Valderrábano: *Insuficiência Renal Crónica*. Ediciones Norma. 1990. Pág:447-475.

85 - First M.P.: *Transplantation for the Nephrologist*. *Am J Kidney Dis*. 1993,22 :477-486.

86 - Markel M.S., Sumrai N., et al: Hyperlipidaemia after renal transplantation. *Lancet* 1988; April 3:919-920.

87 - Anderson F.C.: Hyperlipoproteinemia in adults with renal disease: *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 358-362.

88 - Gonyea J.E., Anderson C.F.: Weight change and serum lipoprotein in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 653-657.

89 - National Education programs Working group report on the management of patient with hypertension and high blood cholesterol. *Ann Int Med* 1991;114:224-237.

90 - Kronenberg F., Konig P., Lhotta K., et al: Cyclosporine and serum lipids in renal transplant recipients. *Lancet* 1993; 341; 765-767.

91 - Ingulli E., Tejani A., Markell M.: The beneficial effects of steroids withdrawal on blood pressure and lipid profile in children pós-TR in CyA era. *Transplantation* 1993; 55: 1029-1033.

92 - Morris P.J., Allen R: D., Thompson Y.F. et al: Cyclosporine conversion versus conventional immunosuppression: long term follow-up and histological evaluation. *Lancet* 1987; March 14:586-591.

93 - Derfler K., Hayde M., Heinz G., et al: Decreased postheparin lipolytic activity in renal transplant recipients with Cyclosporine. *Am Kidney Dis* 1991; 40: 720-727.

94 - Zanchetti A.: Treatment goals in hipertension. *Am J Med* 1984; Feb 27: 1-3.

95 - Leren P., Helgelana A.: Coronary Heart Disease and Treatment of hypertension: some Oslo Study Data. *Am J Med* 1986; 80 (sup 2 A): 3-6.

96 - CastelliW.P., Anderson K.: A population risk - Prevalence of high cholesterol levels in Hypertensive Patients in the Framingham Study. *Am J Med* 1986; 80 (sup 2 A): 23-32.

97 - Stanler J., Wentworth D., Neaton J.D.: Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension. *Am J Med* 1986; 80 (sup 2 A): 33-39.

98 - MacMahou S.W., MacDonald G.J.: Antihypertensive treatment and plasma lipoprotein levels. *Am J Med* 1986; 80 (sup 2 A): 40-47.

99 - Weinberger M.H.: Antihypertensive therapy and lipids. *Am J Med* 1986; 80 (sup 2 A): 64-80.

100 - Jonhson C.P., Lepak S.G., Zhu Y.R., et al: Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 1993;56:822-827.

101 - Dattilo A.M., Etherton P.M.K.: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-328.

102 - Skelton M.D.N.K., Skelton III W.P.: Complicações médicas da obesidade. *Postgraduate Medicine* 1994; 2:57-64.

103 - Denke M.A., Sempos C.T., Grundy S.M.: Excess Body Weight. *Arch Int Med* 1993; 153:1093-1103.

104 - Black I.W., Wilcken D.E.L.: Decreases in Apolipoprotein(a) after renal transplantation: Implications for Lipoprotein(a) metabolism. *Clin Chem* 1992; 38, 353-357.

105 - Watts G.F., Ahmed W., Qiuney J., et al: Effective lipid lowering diets including lean meat. *BMJ* 1988; 296: 235-237.

106 - Sheppard L., Kristal A.R., Kushi L.H.: Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fats diets. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 821-828.

107 - Grundy S.M.: Dietary Therapy for different forms of hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1987; 76: 523-528.

108 - BarrL., Johnson C., Holleran S.; Reducing total dietary fat without reducing saturated fatty acids does not significantly lower total plasma cholesterol concentrations in normal males. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:675-681.

109 - Wolmarans P., Spinnler A.J., Kotze T.J.: Plasma lipoprotein response to substituting fish for red meat in the diet. *Am J Clin Nutr* 1991; 2:24-30.

110 - Nordoy A., Hatcher L.F., Ullmann D.L., et al: Individual effects of dietary saturated fatty acids and fish oil on plama lipids and lipoproteins in normal men. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 634-9.

111 - Sirtori C.R., Agradi E.: Soybean protein diet in the treatment of type II hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1977; Feb 5: 275-277.

112 - Lovati M.R., Manzoni C., Lavanesi A. et al: Soybean protein diet increases low density lipoprotein receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolemic patientes. *J Clin Invest* 1987;80:1498-1502.

113 - D'Amico G., Gentile M.G., Manna G.: Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992; 339: 1131-1134.

114 - D'Amico G., Gentile M.G.: Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 151-157.

- 115 - Fraser G.E., Sabaté J., Beeson W.L., et al: A possible protective effect of nut consumption on risk of Coronary Heart Disease - The Adventist Health Study. *Arch Int Med* 1992;152:1416-1424.
- 116 - Anderson J.W., Garrity T.F., Wood L.C., et al: Prospective randomized, controlled comparison of the effects of low-fat and low-fat high fiber diets on serum lipid concentrations. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:887-894.
- 117 - Clevidence B.A., Judd J.T., Schatzkin A., et al: Plasma lipid and lipoprotein concentrations of men consuming a low fat, high fiber diet. *Am J Clin Nutr* 1992;55:689-694.
- 118 - Yano K., Rhoads G.G.: Coffee, alcohol and Japanese men living in Hawaii. *N Eng J Med* 1977;297:405-409.
- 119 - Haskell W.L., P.H.D., Camargo C., et al: The effect of cessation and resumption of moderate alcohol intake on serum high-density lipoprotein subfractions. *N Eng Med* 1984; 310: March 29:805-810.
- 120 - Friedman G.D., Klatsky A.L.: Is alcohol good for your health? *N Eng J Med* 1993; 329: 1882-1883.
- 121 - Gaziano J.M., Buring J., Breslow J.L., et al: Moderate alcohol intake increased levels of high density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk for myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329: 1829-1834.
- 122 - Stampfer M.J., Corditz G.A.: A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Eng Med* 1988;319:267-271.
- 123 - Editorial: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 1990;37:847-853.
- 124 - Schreibman P., Dell R.B.: Human Adipocyte cholesterol. *J Clin Invest* 1975; 55: 986-993.
- 125 - Nestel P.J., Whyte H.M., Goodman D.S.: Distribution and turnover of cholesterol in humans. *J Clin Invest* 1969; 48: 982-991.
- 126 - Bennion L.J., Grundy S.M.: Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in human. *J Clin Invest* 1975; 56: 996-1011.
- 127 - Phinney S.D., Tang A.B., et al: The transient hypercholesterolemia of major weight loss. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1404-1410.
- 128 - Lobb M.M., Ph D.M., Teitelbaum D.O.: Lovastatin efficacy in reducing low density lipoprotein cholesterol levels on high versus low fat diets. *JAMA* 1991;265:997-1001.
- 129 - Connor S.L., Gustafson J.R., Flavell P.D., et al: The cholesterol/saturated - fat index: an indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food. *Lancet* 1986; May 31,1229-32.

130 - Kromhout D., Ph D., M.P.H., et al The inverse relation between fish consumption and 20 - year mortality from Coronary Heart Disease. *N Eng J Med* 1985; 312:1205-1209.

131 - Sweny P.: Use of dietary fish oils in renal allograft recipients with chronic vascular rejection. *Transp Proc* 1993, 25: 2089-2091.

132 - Dyerberg J.J., Barg H.O., Stoffersen E.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 1978; July 15: 117-119.

133 - Sweny P., Wheeler D.C., Lui S.F., et al: Dietary fish oil supplements preserve renal function in renal transplant recipients with chronic vascular rejection. *Nehrol Dial Transplant* 1989; 4:1070-1075.

134 - Simopoulos A.P., Kifer R.R., Martin R.E., et al: Health effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids in sea foods. In "World Review of Nutrition and Dietetics". Vol 66.1991:318-328.

135 - Homan V.D.H., Bilo H.J.G., Tegzess A. M., et al: The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in CyA treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990;49:523-527.

136 - Homan V.D.H., Bilo H.J.G., Tegzess A. M., et al: The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in CyA treated renal transplant recipients. *Transplant Int* 1990;3:171-175.

137 - Berthoux F.C., Guerin C., Burgard G.: One Year randomized controlled trial with ω -3 fatty acid fish oil in clinical renal transplantation. *Transp Proc* 1992;24:2578-2582.

138 - Lipids, platelets and atherosclerosis. *Lancet* 1980: March 1: 464-465.

139 - Homan V.D.H., Bilo H.J.G., Tegzess A. M., et al: The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in CyA treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1992;54:257-263.

140 - Muldoon M.F., Manuck S.B., Matthews K.A.: Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301:309-314.

141 - Law M.R., Thompson S.G., Wald N.J.: Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-9.

142 - Law M.R., Wald N.J., Wu T., et al: Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994;308:363-366.

143 - Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G.: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-372.

144 - Smith G.D., S.F., Sheldon A.T.: Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ*;306:1367-1373.

145 - Muldoon M.F., Manuck S.B. et al. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301:309-314.

146 - Burr M.L., Gilbert J.F., Holliday R.M., et al: Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial. *Lancet* 1989;Sep-30;757-761.

147 - Sabaté J., Fraser G.E., Burke K., et al : Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Eng J Med* 1993; 328: 603-607.

148 - Edelstein S.L., Barret-Connor E.L., Wingard D.L., et al: Increase meal frequency associated with decreased cholesterol concentrations. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 664-669.

149 - Hernandez B.E.M., Persand J.W. Moorhead J.F.: Low-dose simvastatin in safe in hyperlipidemic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transp* 1993;8:637-641.

150 - Kasiske B.L., Tortorice K.L., Heim-Duthoy K.L., et al: Lovastatin treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1990;49:95-100.

ANEXO 1

Table 1-2.—Mean Serum Cholesterol Levels of Men and Women, SEM, Age-Adjusted Values, Selected Percentiles, Number of Examined Persons, and Estimated Population, by Race and Age: United States, 1978-1980

Race, Age, y	No. of Persons Examined	Estimated Population in Thousands	Mean	SEM	Percentile*								
					5th	10th	15th	25th	50th	75th	85th	90th	95th
Men													
All races†													
20-74	5604	63 611	211	1.2	144	156	165	179	206	239	258	271	291
20-24	676	9331	180	1.7	129	136	145	155	176	202	215	227	246
25-34	1067	15 895	199	1.5	141	152	159	172	194	220	240	254	275
35-44	745	11 367	217	2.0	153	166	173	187	215	244	262	275	293
45-54	690	11 114	227	1.8	159	176	182	197	223	255	271	283	303
55-64	1227	9607	229	1.8	164	176	184	198	225	254	277	288	307
65-74	1199	6297	221	1.8	153	167	175	191	217	249	265	279	301
White													
20-74	4883	55 808	211	1.2	145	157	166	179	207	239	258	271	291
20-24	581	8052	180	1.8	131	138	146	155	176	202	216	229	244
25-34	901	13 864	199	1.7	144	153	161	172	194	220	239	254	273
35-44	653	9808	217	1.8	153	166	173	187	214	244	260	272	291
45-54	617	9865	227	1.8	160	177	181	198	222	254	271	283	303
55-64	1086	8642	230	2.0	164	178	185	199	225	255	278	289	307
65-74	1045	5576	222	2.0	153	167	175	191	217	250	266	281	301
Black													
20-74	607	6102	208	2.5	133	146	156	171	200	238	260	273	301
20-24	79	1043	171	3.7†	...	128	134	149	170	193	210	211	...
25-34	139	1546	199	4.1†	...	129	136	144	163	192	226	248	301
35-44	70	1112	218	8.3†	...	156	168	176	202	238	275	283	...
45-54	62	1044	229	7.1†	...	174	184	195	232	261	268	279	...
55-64	129	801	223	4.8†	...	157	168	172	183	218	254	271	299
65-74	128	555	217	4.2	149	163	173	183	216	244	261	277	299
Age-adjusted values													
All races, 20-74	211	1.1
White, 20-74	211	1.1
Black, 20-74	209	2.5
Women													
All races†													
20-74	6260	69 994	215	1.2	143	156	166	179	210	245	266	282	305
20-24	738	9994	184	1.9	132	140	145	157	180	204	216	230	250
25-34	1170	16 856	192	1.4	135	145	154	164	188	215	233	243	263
35-44	844	12 284	207	1.8	147	158	164	177	202	231	248	260	276
45-54	763	11 918	232	2.2	164	178	188	199	228	257	275	290	306
55-64	1329	10 743	249	2.0	180	193	203	215	242	277	299	314	336
65-74	1416	8198	246	1.6	173	189	198	214	241	274	295	309	327
White													
20-74	5418	60 785	216	1.3	143	156	166	179	210	246	267	282	305
20-24	624	8408	184	2.1	133	140	147	159	181	204	215	230	249
25-34	1000	14 494	192	1.5	135	145	153	164	188	215	235	244	261
35-44	726	10 584	207	1.9	147	157	164	177	203	231	248	259	277
45-54	647	10 369	232	2.6	166	179	188	199	228	257	274	290	308
55-64	1176	9601	249	1.7	180	193	203	215	244	277	298	312	330
65-74	1245	7329	246	1.7	174	190	199	214	242	275	296	309	328
Black													
20-74	729	7579	212	3.1	140	154	166	176	205	237	263	279	308
20-24	94	1304	185	4.9†	...	136	144	156	178	204	220	237	...
25-34	145	1953	191	4.1†	...	129	144	156	167	190	212	226	257
35-44	103	1415	206	4.5†	...	143	158	170	175	194	233	254	279
45-54	100	1215	230	7.2†	...	150	172	181	200	226	263	277	306
55-64	135	959	251	8.0†	...	178	185	198	211	233	280	318	345
65-74	152	733	243	4.2	173	189	198	211	237	269	290	308	323
Age-adjusted values													
All races, 20-74	215	1.2
White, 20-74	215	1.2
Black, 20-74	214	2.7

*Serum cholesterol values are given in milligrams per deciliter. To convert values to millimoles per liter, multiply by 0.02586. From National Center for Health Statistics.²³

†Includes data for races not shown separately.