

REAGENTS

COLESTEROL sdLDL RANDOX (sdLDL-C) – O TAMANHO IMPORTA:
O REAL PESO DO PERFIL LIPIDICO SOBRE O RISCO



RANOX

Radox sdLDL Cholesterol (sdLDL-C)

Size Matters: The True Wight of Risk in Lipid Profiling

I. BACKGROUND

A doença cardiovascular (DCV) é reconhecida como uma das principais causas de óbito no mundo. Anualmente aproximadamente 17.7 milhões de mortes por ano são acometidas pela DCV, representando 31% de todos os óbitos no mundo.

Além disso, 80% de todas estas mortes são devidos a ataques cardíacos e derrames².

Existe um pacto global para reduzir a probabilidade de mortes prematuras por DCV em 25% até 2025; um alvo definido por todos os países membros das Nações Unidas³.

Mundialmente, a taxa de mortalidade por DCV tem decaído dramaticamente nos últimos 20 anos, contudo, em regiões mais carentes o número de vidas perdidas pela DCV tem aumentado⁷.

A distribuição global da DCV é complexa e definida por características regionais e nacionais assim como outras tendências de doenças globais. Apesar das diferenças entre regiões, a DCV permanece como uma causa dominante de óbito, mesmo para pessoas com idade inferior a 40 anos. Assim, há uma necessidade pela busca de marcadores de risco de DCV mais precisos que consigam superar estas incertezas e heterogeneidades entre populações.

2. SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA

O colesterol LDL (LDL-C) é uma lipoproteína de baixa densidade envolvida no processo de transferência de colesterol e triglicérides do fígado para os tecidos periféricos. O LDL-C pode ser dividido em dois fenótipos: o padrão fenotípico A, uma partícula grande e leve, rica em ésteres de colesterol (l_BLDL-C - do inglês large buoyant LDL-Cholesterol); e o padrão fenotípico B, pequena e densa, com menos colesterol (sdLDL-C - do inglês small dense LDL-Cholesterol). Os dois tipos de LDL-C variam em tamanho, que é determinado tanto pela genética quanto pelo consumo de lipídeos. Além disso a diferença de tamanho influencia diretamente sobre a aterogenicidade da LDL-C. As partículas de sdLDL-C, por serem menores, podem permear com mais facilidade a parede arterial e, além disso, são mais suscetíveis à oxidação⁵.

Pesquisas indicam que indivíduos com uma maior predominância de sdLDL-C circulante, possuem risco 3 vezes maior de terem um infarto do miocárdio (IM)¹. Elevados níveis de sdLDL-C podem ser causados pela adoção de um estilo de vida sedentário, consumo de uma dieta rica em gordura saturada, desenvolvimento da resistência à insulina e pré diabetes, e pela predisposição genética. A quantificação de sdLDL-C permite que o corpo clínico tenha uma maior compreensão dos fatores de risco envolvendo o lipídeo, possibilitando um tratamento mais personalizado ao paciente. Além disso, a alta prevalência da sdLDL é observada em indivíduos com hiperlipidemia familiar, diabetes do tipo 2 não dependente de insulina, e síndrome metabólica⁵.

O diagrama abaixo mostra a diferença entre LDL-C e o colesterol sdLDL. É possível observar que mesmo que os níveis de LDL-C sejam semelhantes em diferentes pacientes, a concentração de sdLDL pode ser diferente. Assim, é importante obter o tipo de LDL-C para conseguir estimar com mais eficiência o risco de uma doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) em pacientes.

Figura 1: Predominância das partículas de sdLDL em comparação às partículas de LDL-C

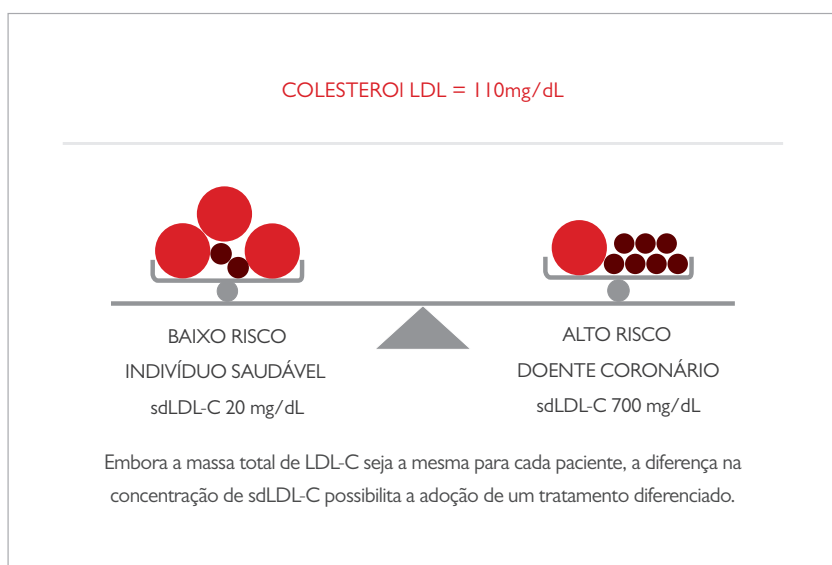
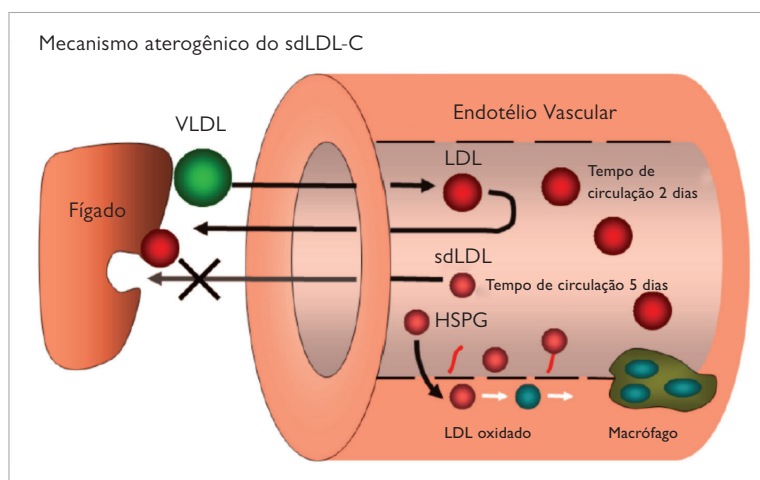


Tabela 1: Comparação entre Tamanho e densidade entre o lbLDL-C e o sdLDL-C¹⁰

Lipoproteína	lbLDL-C	sdLDL-C
Diâmetro (nm)	25.5 – 28.0	22.0 – 25.5
Densidade (g/cm ³)	1.019 – 1.044	1.044 – 1.063

Figura 2: O mecanismo aterogênico do sdLDL-C¹¹



A figura 2 descreve o mecanismo aterogênico da sdLDL-C. É possível observar que:

1. O sdLDL-C possui uma baixa afinidade pelo receptor de LDL-C no fígado, assim, consegue circular por mais tempo que o lbLDL-C
2. O sdLDL-C possui uma grande afinidade com proteoglicanos de membrana da parede arterial que contém heparina (HSPGs). Isso significa que a sdLDL consegue permear facilmente pela parede da artéria.
3. O sdLDL é muito suscetível a oxidação, e sua captação pelos macrófagos induz a formação de células espumosas. Estas iniciam o processo inflamatório

3. GERENCIAMENTO

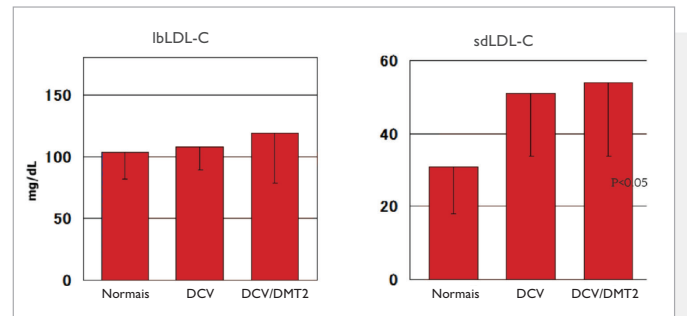
A redução do nível de sdLDL-C influencia na redução dos riscos de DCV e IM. O tratamento com altas doses de estatina tem mostrado ser eficaz em reduzir o sdLDL-C circulante diminuindo o risco de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco. Apesar do estímulo da síntese de sdLDL ter um componente de predisposição genética, gatilhos como o sedentarismo e a adoção de uma dieta rica em gordura saturada, atuam efetivamente sobre sua síntese. Além disso a resistência à insulina e o pré-diabetes implicam diretamente sobre a geração de sdLDL-C⁵.

A quantificação de LDL-C e a manutenção de seu nível dentro do tratamento da doença aterosclerótica coronária são práticas preconizadas em diferentes diretrizes (ATP III, AHA/ ACC, ACC, ESC/EAS e NICE). Entretanto, ainda existem dúvidas quanto o impacto do tratamento direcionado ao LDL-C apenas. A inclusão do sdLDL-C dentro do painel clínico de testestorna-se uma importante ferramenta no gerenciamento do LDL-C e seu papel aterogênico.

4. COLESTEROL sdLDL E SUA IMPLICAÇÃO NO DIABETES

A figura 4 ilustra a alta prevalência das partículas de sdLDL-C em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 (DMT2) com DCV, enquanto a concentração de lLDL-C não está alterada. É possível observar também que a presença do diabetes não afetou negativamente a concentração de sdLDL-C em pacientes com DCV. Estes resultados sugerem que o sdLDL-C é um poderoso preditor da DCV tanto para populações diabéticas e não-diabéticas.

Figura 4: comparação dos níveis de lLDL-C e sdLDL-C em pacientes normais, DCV e DMT2³.



5. NATIONAL LIPIDS ASSOCIATION – NLA (ASSOCIAÇÃO LIPÍDICA NACIONAL – ESTADOS UNIDOS)

O painel lipídico atual consiste dos seguintes testes:

- Colesterol total
- Colesterol HDL
- Colesterol LDL
- Triglicérides

A missão da NLA é “melhorar a prática do gerenciamento de lípidos na clínica médica”. A NLA advoga para o avanço dos testes lipídicos atuais, uma vez que estes conseguem detectar apenas 20% dos pacientes com DCVA. A adoção de testes avançados para lípidos são recomendados para a otimização dos cuidados com o paciente, que pode ser alcançado com a introdução do sdLDL-C no painel clínico⁶.

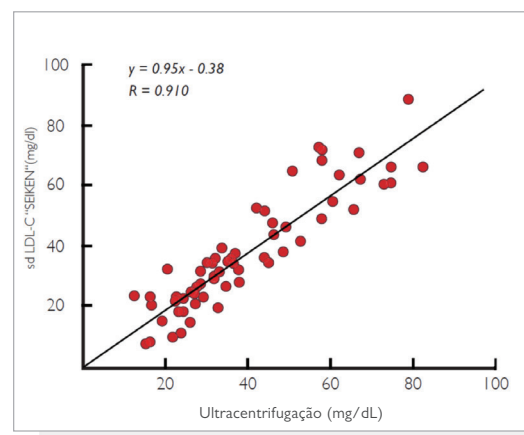
6. TESTE SLDL-C RANDOX

MÉTODO DENKA SEIKEN

O teste sdLDL RANDOX utiliza o método quantitativo “Denka Seiken” que produz resultados em até 10 minutos, facilitando o diagnóstico e implementação de um plano de tratamento em menor tempo. Antes, métodos baseados em ultracentrifugação e eletroforese eram as opções para a quantificação de sdLDL-C. Estes métodos eram muito trabalhosos e consumiam um tempo precioso³.

Estudos têm destacados que o uso deste teste quantitativo é mais informativo sobre a obtenção, comparação e determinação de parâmetros efetivos na obesidade⁵. O método consiste em duas etapas de reações, que são baseadas na presença de surfactantes e enzimas que reagem seletivamente sobre grupos específicos de lipoproteínas. A figura 5 mostra que o método “Denka Seiken” Randox correlaciona-se positivamente com o método gold standard de separação da sdLDL-C por ultracentrifugação⁴. Para este estudo, 64 amostras provenientes de pacientes normais, DCVA ou DMT2 foram testadas.

Figura 5: Correlação entre os métodos ultracentrifugação e Denka Seiken⁴



7. OUTROS BENEFÍCIOS DO TESTE SLDL-C

RANDOX:

- Especialmente desenhado para uso em analisadores automáticos tornando o teste mais conveniente e eficiente
- Reagentes líquidos prontos para o uso
- Protocolos com programações detalhadas para uso em diversos analisadores
- Controles e calibrador para o sdLDL-C disponíveis, oferecendo um pacote completo do teste
- O teste sdLDL-C Randox é um produto de nicho, a Randox é um dos únicos fabricantes a oferecer o sdLDL-C para uso em analisadores automáticos

8. CONCLUSÃO

A DCV é maior causa de mortes em todo o mundo. Existe um comprometimento global de reduzir as mortes prematuras por DCV em 25% até 2025. Embora exista uma redução do número de mortes por DCV nos últimos 20 anos, o número de vidas perdidas nos países mais carentes ainda é alto.

Por estas razões, é necessária uma revisão do painel lipídico tradicional preconizado por diretrizes como a NICE ao incluir o teste de colesterol sdLDL. Este irá ajudar o corpo clínico a ganhar uma compreensão maior do risco de DCV do paciente, permitindo que medidas apropriadas sejam tomadas para prevenir mais mortes.

REFERÊNCIAS

1. Austin, M.A., Breslow, J.L., Hennekens, C.H., Buring, J.E., Willett, W.C. and Krauss, R.M. (1988). LDL subclass patterns and risk of MI. *JAMA*. 26- (13), p1917-1921.
2. Hirano, T et al., (2004) Clinical Significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24 (3) p558-563.
3. Hirano, T et al., (2005) Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. *Journal of Atherosclerotic Thrombosis*, 12(67).
4. Leary, E.T. (2016) AACC Presentation by Pacific Biomarkers. AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo; Jul 25-27; Chicago, IL
5. Najmafshar, A., Chiani, M., Nezhad, A.H., Kalantari, S., Zadeh, S.M and Mellati, A.O., (2012). The Correlation between Overweight and Obesity with Plasma Levels of leptin, Insulin and sdLDL in People over 20 Years Old. *Journal of Obesity & Weight Loss Therapy*. 2 (8), 1-3.
6. National Lipid Association. (2018). Mission of the National Lipid Association. [Online] <https://www.lipid.org/about/mission>.
7. Roth, A. G., Huffman, M. D., Moran, A. E., Feigin, V., Mensah, G. A., Naghavi, M and Murray C.J. L. (2015). Global and Regional Patterns in Cardiovascular Mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 132, 1667-1678.
8. Mora, S. (2006). LDL Particle Size: Does It Matter??. Harvard Medical School. Boston, MA.
9. World Health Organisation (2018). Cardiovascular Disease [Online] http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
10. Rajman, I., et al. (1999) LDL particle size: an important drug target? [Online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014286/>
11. Liu, ML. (2002). LDL Oxidation and LDL Particle Size in the Development of Atherosclerosis. Department of Medicine, University of Helsinki, Finland.



NOTES:

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



NOTES:

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

RANDOX
REAGENTS



Information correct at time of print. Randox Laboratories Ltd is a subsidiary of Randox Holdings Limited a company registered within Northern Ireland with company number NI. 614690. VAT Registered Number: GB 151 6827 08. Product availability may vary from country to country. Please contact your local Randox representative for information. Products may be for Research Use Only and not for use in diagnostic procedures in the USA.