

**MODULAÇÃO DIETÉTICA DA ATIVIDADE DA PARAOXONASE:
REVISÃO DE ESTUDOS EM HUMANOS**

*DIETARY MODULATION OF ACTIVITY OF PARAOXONASE:
HUMAN STUDIES REVIEW*

Jaqueline Driemeyer Correia¹, Ingrid Dalira Schweigert Perry^{2,3}

RESUMO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 1/3 das mortes no Brasil sendo as lesões vasculares, que acompanham essas doenças, associadas intrinsecamente ao processo inflamatório endotelial. Recentes trabalhos têm mostrado que a paraoxonase (PON), devido a sua ligação ao perfil lipídico e seu efeito protetor através do potencial antioxidante da lipoproteína de alta densidade (HDL), estaria diretamente ligada à redução de fatores de disfunção endotelial protegendo contra a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Alterações na atividade da PON têm sido relatadas conforme alterações alimentares o que levanta a hipótese de uma possível modulação dietética dessa enzima. Assim, se propôs esta revisão da literatura buscando elucidar os mecanismos pelos quais a dieta poderia modular a PON, com a finalidade de ampliar conhecimentos dirigidos ao tratamento e prevenção das doenças cardiovasculares por meio de terapêutica dietética. Foram encontrados 123 artigos e selecionados 28 estudos que relacionam a PON à dieta, em humanos. Embasado em todos os estudos descritos, acredita-se que a atividade da paraoxonase é modificada através de fatores dietéticos, especialmente o consumo de ácidos graxos, sendo os poliinsaturados e os monoinsaturados os maiores responsáveis pelo aumento da atividade enzimática. Porém, os mecanismos pelos quais ocorre essa modulação, a quantidade diária de consumo para surtir um efeito preventivo na aterosclerose e os motivos pelos quais alguns estudos não encontram tal efeito ainda são desconhecidos.

Palavras-chave: *Paraoxonase; dietética; estresse oxidativo*

ABSTRACT

The cardiovascular diseases are responsible for more than 1/3 of deaths in Brazil. Vascular lesions that accompany these diseases are inextricably linked to the endothelial inflammatory process. Recent studies have shown that serum activity of the HDL-associated antioxidant enzyme paraoxonase (PON) would be directly linked to the reduction of endothelial dysfunction factors by protecting against low density lipoproteins (LDL) oxidation. Changes in PON activity have been reported as dietary changes which raises the hypothesis of a possible dietary modulation of this enzyme. Thus, this literature review aimed to elucidate the mechanisms by which diet could modulate the PON. The goal of this proposal was to extend knowledge directed to the treatment and prevention of cardiovascular diseases through dietary therapy. We found 134 articles and selected 30 studies that relate the PON to the diet in humans. Based on all the studies described, it is thought that the activity of paraoxonase is modified by dietary factors, especially the consumption of fatty acids, among which the polyunsaturated and monounsaturated fats are the most responsible for the increase in enzyme activity. However, the mechanisms by which such modulation occurs, the amount of daily consumption to result in a preventive effect on atherosclerosis, and the reasons why some studies find no such effect are still unknown.

Keywords: *Paraoxonase; dietetics; oxidative stress*

Rev HCPA 2010;30(3):271-278

As doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no sistema único de saúde brasileiro (SUS) com 1.156.136 hospitalizações em 2007 (1), sendo geralmente associadas às dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito. As lesões vasculares que acompanham essas doenças estão associadas intrinsecamente ao processo inflamatório endotelial e, portanto, à aterosclerose (2). Há na literatura muitos estudos clínicos e epidemiológicos que relacionam fortemente a diminuição da concentração plasmática da HDL ao desenvolvimento de disfunção endotelial e, conseqüentemente, à doença arterial coronariana (DAC). Uma baixa concentração da HDL circu-

lante é um fator de risco independente para DAC e auxilia no aumento de eventos mórbidos como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo no miocárdio (IAM). Esse efeito também é observado na síndrome metabólica que inclui resistência à insulina, intolerância à glicose e hipertensão arterial (3,4). Sabendo-se que a alimentação tem um grande impacto no metabolismo das lipoproteínas inúmeras condutas nutricionais visam promover o aumento dos níveis do colesterol HDL (HDLc) e a redução dos altos níveis do colesterol LDL (LDLc) como uma forma de prevenção e tratamento das doenças vasculares. O principal mecanismo pelo qual o HDLc inibe a formação do LDLc oxidado é atra-

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Departamento de Medicina Interna, Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição (CESAN/UFRGS/HCPA).

3. Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina,

Contato: Jaqueline Driemeyer Correia. E-mail: jaquinedriemeyer@yahoo.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

vés da hidrólise enzimática dos hidroperóxidos dos fosfolípidios. A paraoxonase (PON) e o fator ativador de plaquetas acetil-hidrolase são as enzimas responsáveis pelo papel antioxidante e antiinflamatório do HDLc (5) sendo a PON a enzima que confere o maior potencial antioxidante do HDLc reduzindo a acumulação dos produtos de peroxidação lipídica (6). Estudos *in vitro* mostraram que a PON tanto pode reduzir os produtos de peroxidação lipídica durante a oxidação do LDLc quanto pode conferir uma proteção ao HDLc no processo de aterosclerose (7,8). A paraoxonase é uma esterase cálcio-dependente sintetizada e secretada no fígado, associa-se a apolipoproteína A-I (ApoA-I), indicando uma interação específica com o HDLc (9). A família gênica da PON está localizada no cromossomo humano sete e é composta por 3 genes (PON1, PON2, PON3) (10). Em humanos, a atividade da paraoxonase sérica aumenta do nascimento até 15-25 meses de vida, quando alcança um nível pré-determinado pelo polimorfismo da região regulatória 5' e fatores ambientais como substâncias químicas, indutores enzimáticos, estados patológicos e fisiológicos, dieta e estilo de vida (11). A paraoxonase-1 (PON1) foi a primeira enzima da família a ser descoberta em 1946, no entanto, o interesse pela enzima aumentou somente em 1991 quando Mackness et al a associaram à doença cardiovascular (6). Posteriormente, estudos começaram a demonstrar que a atividade de PON1 é menor em pacientes com doença carotídea, doença coronariana e infarto do miocárdio (12) sendo, assim, relacionada ao risco de doença cardíaca (13). Atualmente, mais de 160 polimorfismos já foram descritos no gen da PON1 (14) Sendo mais referenciados os das posições 192 e 55. As aloenzimas originadas desses polimorfismos terão suas atividades relativas, conforme o substrato empregado, sendo que a glutamina na posição 192 (genótipo QQ) e a metionina na posição 55 conferem uma baixa atividade enzimática, já uma arginina na posição 192 (genótipo RR) e uma leucina na posição 55 conferem uma alta atividade enzimática quando utilizados os substratos paraoxon e fenitroxon para mensuração da atividade da PON1 (13,15).

Em relação a PON2, estudos associam a sua baixa atividade ao risco de desenvolver doença cardiovascular, aumento de glicemia plasmática e a nefropatia diabética (16-18). Sabe-se que a PON2 é expressa em uma variedade de tecidos, incluindo pâncreas, coração, cérebro, fígado, rim, pulmão e testículos. Embora o papel fisiológico da PON2 ainda seja parcialmente desconhecido, a sua distribuição nos tecidos sugere um papel exclusivo, além disso, possui propriedades antioxidantes semelhantes a PON1, mesmo que seja ausente no plasma. (10,14). Já foi demonstrado que sob estresse oxidativo o mRNA da PON2 bem como a sua atividade se elevam de maneira significativa, as-

sim sugere-se que a PON2 seja responsável por atuar no estresse oxidativo intracelular e/ou localizado protegendo as células e tecidos do dano oxidativo. (14;19). Já a PON3 é a enzima menos estudada da família das paraoxonases, e até onde se sabe possui propriedades semelhantes a PON1, tanto na estrutura quanto na atividade: encontra-se associada ao HDLc sendo, no entanto, menos abundante do que a PON1 (14). Além disso, a expressão da PON3, diferentemente da PON1, não é afetada nas células hepáticas (HepG2) por fosfolípidios oxidados provindos de uma dieta rica em gordura, *in vitro* (20). Assim, embasado na literatura, há relatos de que os hábitos alimentares, nomeadamente a quantidade de gordura alimentar, podem afetar a atividade das paraoxonases. No entanto, pouco se sabe sobre a associação entre dieta e atividade da PON, portanto realizou-se a presente revisão em busca de uma melhor compreensão sobre a modulação dietética das paraoxonases.

MÉTODOS

A revisão foi realizada nas bases Medline e Lilacs e abrangeu todos os artigos publicados até Agosto 2010 nos seguintes idiomas: Língua portuguesa, inglesa, espanhola utilizando-se os seguintes descritores: *PON1 protein, human* [Substance Name], *PON2 protein, human* [Substance Name], *PON3 protein, human* [Substance Name] ou *Paraoxonase e Diet* [Mesh], *Diet Therapy* [Mesh], *Fatty Acids, Omega-6* [Mesh], *Fatty Acid* ou *Omega-3*[Mesh].

Foram excluídos, todos os artigos que não apresentavam uma relação direta de associação das paraoxonases a modulação dietética; eram escritos em idiomas diferentes dos definidos na revisão, eram estudos experimentais com modelo animal ou estudos *in vitro*.

RESULTADOS

Foram encontrados 134 resumos, sendo selecionados 61 artigos que relacionavam dieta e as paraoxonases, desses foram excluídos 30 artigos de estudos experimentais (modelos animais e *in vitro*) e 1 editorial. Assim, restaram 30 artigos, que relacionavam PON e controle dietético. Desses, 7 artigos eram estudos de associação, 17 artigos eram ensaios clínicos e 6 artigos eram revisões.

ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO

Na tabela 1 estão descritos os estudos de associação e seus resultados principais. A maioria dos estudos selecionados apresenta uma associação dos componentes dietéticos e alterações na atividade da paraoxonase, inclusive apresentando um resultado inesperado na as-

sociação de alto consumo de vegetais a baixa atividade da paraoxonase, tendo em vista que o consumo de vegetais é tido como um hábito dietético saudável e já foi associado com a redução de risco cardiovascular (5). Já Lee et al. apresentam o resultado oposto, sendo os antioxidantes dietéticos provenientes de vegetais associados positivamente com a atividade da PON1 (21). No entanto, é importante analisar a população estudada por Lee et al. já que nesse contexto (dois grupos étnicos distintos: gregos imigrantes e australianos), diferem muito entre si na forma de preparação dos alimentos, daí a importância biológica dos antioxidantes por si só, e assim poder ser secundária aos alimentos dos quais são derivados e da sua forma de preparação (por exemplo, uma maior utilização do azeite de oliva). Além disso, interações *in vivo* com outros compostos (incluindo os ácidos graxos)

podem contribuir para a variação da influência dos antioxidantes da dieta na atividade da PON1. Através dos resultados explicitados na Tabela 1, podemos inferir que há uma associação positiva entre a dieta e a atividade da paraoxonase, mas é importante salientar as limitações dos estudos de associações e as limitações na forma de mensuração da paraoxonase (através do substrato paraoxon).

Além disso, alguns fatores ambientais e estados patológicos como o diabetes mellitus, a doença renal, doenças cardiovasculares, cirrose hepática, neuropatia periférica, hipercolesterolemia familiar e obesidade também são associados com a diminuição da atividade PON, além dos previamente citados (21-23), e nem sempre esses fatores foram observados nos estudos, o que poderia enviesar os resultados.

Tabela 1 - Resultados principais dos estudos de associação.

Autor/ano	População	Objetivos/Métodos	Resultado	P
Tomas, 2001 (13)	654 homens saudáveis	Alto consumo de azeite de oliva vs Baixo consumo associado ao Polimorfismo Q192R (PON1)	Alto consumo de azeite de oliva aumenta a atividade de PON1 em indivíduos RR; Não há diferenças no Alelo Q, que apresenta atividade reduzida	P<0,001 P<0,05
Jarvik, 2002 (12)	189 homens	Alto consumo de Vit C e Vit E vs Baixo consumo.	O aumento do consumo de VIT C e VIT E está associado ao aumento da atividade da PON1	P<0,001
Kleemola, 2002 (5)	95 sujeitos saudáveis	Verificar o efeito dos antioxidantes naturais em marcadores associados à doença arterial coronariana e câncer.	Correlação negativa entre a atividade da PON e o consumo de vegetais, em mulheres.	r=-0,409 P<0,001
Ferre, 2003 (22)	388 sujeitos saudáveis	Verificar a regulação da PON através dos fatores genéticos, nutricionais e estilo de vida.	Polimorfismos PON1 ₁₉₂ e PON1 ₅₅ foram os principais determinantes da variação PON. A alimentação não desempenhou um papel significativo.	P<0,001
Lee, 2005 (21)	214 sujeitos Coorte MCCS	Determinar a atividade da PON1 e sua associação com fatores de risco coronariano e marcadores dietéticos.	PON foi correlacionada com antioxidantes dietéticos apenas para a população grega e possuidores do alelo R do polimorfismo PON1 ₁₉₂	P<0,05
Sampson, 2005 (41)	108 sujeitos, DM2 e Controles	Consumo de antioxidantes dietéticos associados à atividade da Paraoxonase e ao genótipo PON.	Não houve relações entre a dieta e PON. No entanto foi observada uma tendência a uma relação entre a atividade de PON e consumo de gordura saturada em homens com diabetes tipo II.	P=0,062
Beer, 2006 (42)	120 sujeitos	Utilização de refeição rica em gordura (358 g) para analisar os efeitos da hiperlipidemia pós-prandial na PON.	Atividade de PON1 apresentou redução não significativa no pós-prandial. A concentração sérica de PON apresentou uma redução significativa.	P<0,08 P<0,006

MCCS: Melbourne Collaborative Cohort Study (43)

ENSAIOS CLÍNICOS

Na tabela 2 estão descritos os ensaios clínicos selecionados e seus resultados principais. Conforme podemos observar a maioria dos estudos apresenta modificações na atividade da PON após intervenção dietética, exceto Bub et al., Roberts et al., Vega-López et al. e Strunz et

al. que não apresentaram mudanças significativas na atividade enzimática após suas intervenções (24-27). Os demais estudos apresentaram alterações na atividade da paraoxonase, e todos aqueles que apresentavam uma intervenção relacionada aos lipídios dietéticos tiveram resultados significativos. Como esperado, na maioria desses estudos (7,28-32), os triglicérides

plasmáticos aumentaram significativamente durante o período pós-prandial e o tipo de gordura estava intimamente relacionado com o estado inflamatório pós-prandial. No caso das mulheres, a menopausa está associada à piora da dislipidemia pós-prandial e pode ampliar a depuração lenta dos triglicerídeos e lipoproteínas, especialmente após uma refeição rica em ácido graxo oléico. No estudo de Wallace et al. no qual a maioria das mulheres participantes já tinham iniciado a menopausa, esse fato pode ter contribuído com seus altos níveis de triglicerídeos pós-prandiais após a refeição rica em azeite de oliva (29).

O aumento dos triglicerídeos traz consequências relacionadas ao metabolismo do HDLc pois quantidades substanciais de HDLc são obtidas a partir da lipólise de triglicerídeos ricos em lipoproteínas. É concebível, também, que níveis elevados de triglicerídeos possam competir com HDLc pelas lipases e assim aumentar os níveis de PON1 (ou seja, por competição o HDLc ficaria mais tempo no soro, o que aumentaria sua concentração pós-prandial). Além disso, o intestino também participa da síntese do HDLc, daí a possibilidade de que refeições ricas em lipídeos aumentem o HDLc pós-prandial, independente do tipo de lipídeos. Portanto, o aumento do HDLc por si só não seria um fator de proteção, mas sim sua composição. Na ausência de inflamação, o HDLc tem enzimas anti-oxidantes que trabalham para manter uma situação antiinflamatória no organismo.

Na presença de inflamação, estas enzimas podem ser inativadas e o HDLc retém lipídeos oxidados e proteínas que contribuem para o processo pró-inflamatório (25). Calabresi et al reiteram tal questão, observando que o consumo do ácido graxo ω -3 exerceu uma ação similar a utilização de estatinas. Sendo que tanto ω -3 quanto a estatina causam mudanças na distribuição das sub-frações HDLc (7). Assim, parece que as mudanças no HDLc relacionadas a sua distribuição lipídica, tamanho e densidade em vez de variações no total e concentração, real-

mente parecem ser mais importantes sobre conteúdo de paraoxonase no plasma e, portanto, sobre o potencial antioxidante do HDLc. Wallace et al também observaram que houve um aumento do HDLc em refeições ricas em óleo de açafrão aquecido enquanto a PON1 manteve-se inalterada, o que indica que um aumento do HDLc não é necessariamente acompanhado por um aumento da PON1(29). A composição dos lipídeos, portanto, seria fundamental na modulação da PON, e aparentemente o conteúdo de antioxidantes dietéticos não teria esse mesmo efeito, pois os estudos que se baseavam na utilização desses antioxidantes não tiveram um resultado satisfatório em relação à PON. (33,34).

Os antioxidantes presentes nos óleos vegetais parecem, também, não ter efeito sobre a paraoxonase. Os componentes antioxidantes do azeite de oliva, por exemplo, provavelmente teriam sido inativados com um aquecimento de 8 horas e mesmo assim houve alteração na paraoxonase no grupo que consumiu o azeite de oliva aquecido (29). Em relação aos ácidos graxos saturados e *trans*, aparentemente eles reduzem a atividade da enzima paraoxonase, sendo que o consumo de *trans* seria mais prejudicial. Essa menor atividade da enzima poderia explicar a menor função endotelial observada na mesma população após o consumo da dieta rica em ácidos graxos *trans* do que após uma dieta rica em gorduras saturadas (31).

O tamanho do efeito (6%) foi semelhante ao do consumo de álcool (35) e foi a metade da diferença registrada entre fumantes e não fumantes (31). Devemos reiterar que os estudos incluídos possuíam limitações, sendo as amostras não representativas de uma população geral, portanto os resultados devem ser analisados de forma criteriosa observando a população em que o estudo foi realizado e não devem ser generalizados. Outro fator que merece destaque é a dificuldade de comparação entre os estudos, já que os métodos de intervenção eram sempre muitos variáveis entre si.

Tabela 2 - Ensaio Clínicos

Artigo	População	Objetivos/Métodos	Resultado	P/IC
*Sutherland, 1999 (28)	12 homens saudáveis	Avaliar o efeito da ingestão de um <i>Milkshake</i> enriquecido com óleo vegetal (46 g Fritura vs 46 g Cru) na atividade da PON.	Óleo vegetal cru aumenta a atividade PON em 14%. Óleo de vegetal de imersão reduz atividade PON em 17%	P<0,003 P<0,003
*Van der Gaag, 1999 (35)	11 homens	Avaliar o efeito da ingestão de bebidas na atividade da PON. O consumo de cada bebida era diário (40 g de álcool) e foi realizado por 3 semanas.	A atividade da PON aumentou após o consumo de vinho tinto, cerveja e aguardente.	P<0,001
*Wallace, 2001 (29)	14 sujeitos, Diabéticos tipo II	Avaliar o efeito na ingestão de <i>Milkshake</i> enriquecido com 60 g de óleos aquecidos (Azeite Oliva vs Óleo de Açafrão) na atividade da PON no período pós-prandial.	Consumo de azeite de oliva aquecido aumentou a atividade de PON em mulheres. Não houve alteração com Óleo de açafrão.	P<0,04

Modulação dietética da atividade da paraoxonase

*De Roos, 2002a (30)	21 homens saudáveis	Avaliar o efeito da ingestão de Gordura <i>Trans</i> e Gordura Saturada na PON e na VFM no período pós-prandial. Os sujeitos recebiam uma refeição teste após jejum noturno repetindo o mesmo teste 1 semana depois.	Atividade PON foi ligeiramente superior após o consumo de <i>trans</i> (3,3 U/L) E de saturada (2,1 U/L).	IC 95% 0,3, 6,4 IC 95% -0,8, 5,0
*Freese, 2002 (34)	77 sujeitos saudáveis	Avaliar o efeito de dietas na atividade da PON. Durante seis semanas, os sujeitos consumiam uma das 5 dietas: Rica em Vegetais + ω 6 vs Pobre em Vegetais + ω 6 vs Rica em Vegetais + ω 9 vs Pobre em vegetais + ω 9 vs Dieta controle	Atividade da PON diminuiu em todos os grupos de tratamento.	P < 0,05
*De Roos, 2002b (31)	32 sujeitos saudáveis	Avaliar o efeito da ingestão de Gordura <i>Trans</i> e Gordura Saturada na PON após dieta controlada por 4 semanas.	Atividade da PON reduziu após consumo dieta rica em gordura <i>Trans</i> . A diferença da Paraoxonase entre as dietas foi de 6%.	P<0,006 IC95% 3,6, 19,3
*Rantala, 2002 (33)	37 mulheres	Avaliar o efeito da dieta rica em vegetais vs dieta pobre em vegetais na atividade da PON. Utilizavam RA para avaliar a dieta durante a intervenção.	Houve redução da atividade da Paraoxonase após consumo de dieta rica em vegetais.	P <0,05
Obata, 2002 (44)	71 homens saudáveis	Avaliar o efeito de uma dieta hipocalórica de 12 semanas associando os resultados ao Polimorfismo PON1R192Q.	O IMC reduziu apenas nos indivíduos QQ. Houve aumento nas concentrações do HDLc apenas nos indivíduos RR.	P<0,01 P<0,01
*Calabresi, 2004 (7)	14 sujeitos com FCHL	Avaliar o efeito da ingestão, durante 8 semanas, de concentrado de ω 3 (44,4% EPA e 36,2% DHA), na atividade da PON durante um dieta controlada, pobre em gorduras. As cápsulas de placebo continham gorduras, monoinsaturadas, poliinsaturadas e saturadas.	HDL total não teve mudanças significativas. Já o HDLc2 aumentou em 40% após ω 3 e diminuiu 7%, após placebo. PON aumentou 10%, após ω 3.	P <0,05 P <0,05
*Cherki, 2005 (32)	60 homens saudáveis	Avaliar o efeito da ingestão, durante 3 semanas, de 25 ml / dia de óleo de argânia ou 25 ml / dia de azeite de oliva na PON. A avaliação da ingestão alimentar era diária.	Houve aumento na atividade da PON em ambos os grupos. Houve redução na peroxidação lipídica de ambos os grupos.	P< 0,01 P<0,001
*Bub, 2005 (24)	21 homens saudáveis	Avaliar o efeito de antioxidantes dietéticos na atividade da PON. A Intervenção é precedida por 2 semanas de dieta pobre em carotenóides e consiste no consumo de suco de tomate suplementado (37 mg de licopeno e 1,6mg β -caroteno) e suco de cenoura suplementado (27,1 mg β -caroteno e 13,1 mg α -caroteno).	Não houve alteração significativa na atividade da PON após o consumo dos sucos.	P>0,05
Roberts, 2006 (25)	22 homens sobrepeso obesidade	Avaliar os efeitos de uma dieta saudável e treinos de atividade física na PON. A intervenção era realizada por 21 dias	Houve redução da atividade da PON após intervenção (NS) Houve redução no HDLc de 10%.	P>0,05 P<0,05
Blum, 2006 (45)	8 homens saudáveis	Avaliar os efeitos de uma refeição ocidental Vs mediterrânea na PON. A intervenção era realizada em jejum de 12hrs com o consumo de uma refeição ocidental, e após e semana, os sujeitos realizavam a segunda intervenção. As refeições eram isocalóricas.	Houve um aumento de 16% na atividade PON após a refeição do mediterrâneo e redução da PCR em 6%. Houve redução de 5% na atividade da PON após dieta ocidental (NS)	P<0,02 P>0,05
*Vega-López, 2006 (26)	15 sujeitos com dislipidemia moderada	Avaliar os efeitos do tipo de gordura (soja, palma, soja parcialmente hydrogenado ou óleo de canola) no perfil lipídico e marcadores do metabolismo do HDLc (entre eles PON).A Dieta era realizada por 35 dias.	Não houve efeito sobre a PON. Óleo de soja parcialmente hydrogenado e óleos de palma resultaram em maiores concentrações de LDL-c do que os óleos de soja e canola.	P< 0,05
*Nus, 2007 (15)	23 sujeitos com risco aumentado para DAC	Avaliar os efeitos de uma refeição rica em nozes, consumida durante 5 semanas e sua associação aos polimorfismos da PON e atividade Arilesterase.	Consumo de refeição rica em nozes diminui a atividade Arilesterase no genótipo PON1-55M E reduz a Peroxidação lipídica em PON1-192R	P<0,012 P<0,031
Rock, 2008 (46)	30 sujeitos Diabéticos tipo 2	Avaliar os efeitos do suco de Romã puro (50 ml) consumidos durante 4 semanas, e concentrado (5 ml) consumido durante 6 semanas, na atividade da PON.	Após o consumo do suco de romã a PON aumentou 43% em indivíduos do sexo masculino e 9% em indivíduos do sexo feminino, sendo significativo apenas no sexo masculino.	P<0,05
Strunz, 2008 (27)	15 sujeitos saudáveis	Avaliar os efeitos do consumo de castanha-do-pará (45 g/dia) consumidas durante 2 semanas.	Houve aumento na atividade da PON (NS).	P>0,05

*=Ensaio Clínico Randomizado; IC= intervalo de confiança; VFM= Vasodilatação fluxo mediada; ω 6 = gordura poliinsaturada ômega seis; ω 9 = gordura poliinsaturada ômega nove; ω 3 =gordura poliinsaturada ômega três; RA= registro alimentar; FCHL: Pacientes com hiperlipidemia familiar; EPA=ácido graxo eicosapentaenóico; DHA= ácido graxo docosahexaenóico; PCR = Proteína C-reativa; NS= Não significativo; PTN= Proteína; DAC= doença arterial coronariana.

REVISÕES

Foram incluídas no presente estudo seis revisões (8,36-40). Aviram (2000) teve como objetivo associar os danos oxidativos e antioxidantes dietéticos (Vitamina E, Vitamina C e flavonóides) às doenças cardiovasculares e conclui que o HDLc associado à PON protege dos danos oxidativos e os antioxidantes dietéticos auxiliam na atividade da paraoxonase impedindo sua oxidação, porém pouco relata a modulação dos antioxidantes dietéticos na atividade da PON (36). Roos et al. revisam seus artigos publicados sobre o tema, co-relacionando a paraoxonase à vasodilatação fluxo mediada e à dieta. Após quatro intervenções concluem que a substituição de gordura saturada por gordura *trans* piora a vasodilatação fluxo mediada e a atividade da PON muda paralelamente a vasodilatação. Tais efeitos parecem ser de longo prazo (37).

Deakin et al. relacionam fatores genéticos e ambientais a modulação da paraoxonase, relatam que mudanças no estilo de vida (incluindo a alimentação) poderiam trazer alterações na atividade da PON e concluem que a PON1 pode proteger contra as modificações oxidativas envolvidas no aparecimento da DAC (8). Novamente, Aviram (2005), relaciona antioxidantes dietéticos (vitamina E, carotenóides e flavonóides) à paraoxonase e conclui que a hipótese de que mudanças na dieta reduzem o risco de aterosclerose é embasada na literatura, mas não há evidências suficientes em ensaios clínicos para se afirmar que os antioxidantes exerçam esse efeito protetor e modulador (38). Camps et al. revisam diversos fatores associados a modulação da PON1, inclusive os dietéticos e concluem que os resultados obtidos não foram conclusivos, embora haja uma alteração enzimática relacionada aos hábitos alimentares. Camps et al. relatam principalmente a importância dos produtos ricos em flavonóides como bons estimuladores da PON1.

Na mais recente revisão, Skrha relata que a atividade da PON1 tem se mostrado sensível a restrição alimentar de curto prazo que foi associada à diminuição da atividade sérica da PON1. Outras condições, como a acidose ou a produção de corpos cetônicos, durante o jejum prolongado, podem contribuir ainda mais para a diminuição da PON1, acelerando o estresse oxidativo (40).

CONCLUSÃO

Assim, embasado em todos os estudos descritos, acredita-se que a atividade da paraoxonase é modificada através de fatores dietéticos, especialmente o consumo de ácidos gra-

xos, sendo os PUFA e os MUFA responsáveis pelo aumento da atividade enzimática. Porém, os mecanismos pelos quais ocorre essa modulação e a quantidade diária de consumo para surtir um efeito preventivo da DAC ainda são desconhecidos. Um dos achados importantes da presente revisão foi de que a concentração do HDLc não reflete necessariamente atividade da paraoxonase. Altos níveis de HDLc sérico não são diretamente reflexo da concentração de paraoxonase. Estudos da presente revisão demonstram que determinadas intervenções dietéticas aumentam o HDLc, sem alterar a atividade da PON. Assim, é importante determinar a qualidade e a quantidade das partículas do HDLc. Finalizando, estudos de fatores dietéticos na prevenção e tratamento de doenças ainda são recentes e, por tal razão, faltam estudos similares, o que dificulta a comparação entre as pesquisas, especialmente quando se trata de modulações dietéticas enzimáticas e genéticas.

REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(supl 1):1-71.
2. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):291-303.
3. Lima E, Couto RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(3):169-71.
4. Puk CG. Tamanho da HDL e a capacidade de receber colesterol, éster de colesterol, fosfolípidos e triglicerídeos de uma lipoproteína artificial (LDE): estudo com pacientes em transplante cardíaco em andamento [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2007.
5. Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, Pahlman R, Alfthan G, Mutanen M. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis.* 2002;160:425-32.
6. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991;286:152-4.
7. Calabresi L, Villa B, Canavesi M, Sirtori Cr, James RW, Bernini F, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism.* 2004;53(2):153-8.
8. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations

- and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci*. 2004;107:435–47.
9. Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of high density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. *Eur J Biochem*. 1993;211: 871–9.
 10. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*. 1996;33:498–507.
 11. Costa LG, Cole TB, Jarvik GP, Furlong CE. Functional Genomics of the Paraoxonase (PON 1) Polymorphisms: Effects on Pesticide Sensitivity, Cardiovascular Disease, and Drug Metabolism. *Annu Rev Med*. 2003;54:371–92.
 12. Jarvik GP, Tsai NT, Mckinstry LA, et al. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb*. 2002;22(8):1329–33.
 13. Tomas M, Senti M, Elosua R, Vila J, Sala J, Masia R, et al. Interaction between the Gln-Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of high-density lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity. *Eur J Pharmacol*. 2001;432:121–8.
 14. Maselli LMF. Estudo dos polimorfismos das paraoxonases 1 e 2 em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana e avaliação do potencial de peroxidação lipídica [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2007.
 15. Nus M, Frances F, Librelotto J, Canales A, Corella D, Sanchez-Montero JM, et al. Arylesterase activity and antioxidant status depend on PON1-Q192R and PON1-L55M polymorphisms in subjects with increased risk of cardiovascular disease consuming walnut-enriched meat. *J Nutr* 2007;137(7):1783–8.
 16. Sanghera DK, Aston CE, Saha N, Kamboh MI. DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease. *Am J Human Genet*. 1998;19:36–44.
 17. Pinizzotto M, Castillo E, Fiaux M, Temler E, Gaillard RC, Ruiz J. Paraoxonase2 polymorphisms are associated with nephropathy in Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(1):104–7.
 18. Kao Y, Donaghue KC, Chan A, Bennetts BH, Knight J, Silink M. Paraoxonase gene cluster is a genetic marker for early microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19(3): 212–5.
 19. Reddy ST, Devarajana A, Bourquarda N, Shiha D, Fogelman AM. Is it just paraoxonase 1 or are other members of the paraoxonase gene family implicated in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:405–8.
 20. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Hama S, Gangopadhyay A, Shih DM, et al. Human Paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to Paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:542–547.
 21. Lee CT, Rowley K, Jenkins AJ, et al. Paraoxonase activity in Greek migrants and Anglo-Celtic persons in the Melbourne collaborative cohort survey: relationship relationship to dietary markers. *Eur J Nutr*. 2005;44:223–30.
 22. Ferre N, Camps J, Fernandez-Ballart J, Arijia V, Murphy Mm, Ceruelo S, et al. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin Chem*. 2003;49:1491–7.
 23. Faggioni T. O efeito do hábito de fumar sobre a atividade da enzima paraoxonase em uma população humana [Dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública; 2003.
 24. Bub A, Barth SW, Watzl B, Briviba K, Reckemmer G. Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in healthy young men on a low-carotenoid diet supplemented with tomato juice. *Br J Nutr*. 2005;93(3):291–7.
 25. Roberts Ck, NG C, Hama S, Eliseo AJ, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol*. 2006;101(6):1727–32.
 26. Vega-López S, Ausman LM, Jalbert SM, Erkkila AT Lichtenstein AH. Palm and partially hydrogenated soybean oils adversely alter lipoprotein profiles compared with soybean and canola oils in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:54–62.
 27. Strunz CC, Oliveira TV, Vinagre JC, Lima A, Cozzolino S. Brazil nut ingestion increased plasma selenium but had minimal effects on lipids, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function in human subjects. *Nutr Res*. 2008;28(3):151–5.
 28. Sutherland W, Walker R, De Jong S, Van Rij A, Phillips V, Walker H. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1340–7.
 29. Wallace A, Sutherland WH, Mann JI, Williams SM. The effect of meals rich in thermally stressed olive and safflower oils on postprandial serum paraoxonase activity in patients with diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55:951–8.
 30. De Roos MNG, Siebelink E, Bots MI, Van Tol A, Schouten EG, Katan MB. Trans monounsaturated fatty acids and saturated fatty acids have similar effects on postprandial flow-mediated vasodilation. *Eur J Clin Nutr*. 2002a;56:674–9.

31. De Roos MNG, Schouten EG, Scheek IM, Van Tol A, Katan MB. Replacement of dietary saturated fat with trans fat reduces serum paraoxonase activity in healthy men and women. *Metabolism*. 2002b;51:1534-7.
32. Cherki M, Derouiche A, Drissi A, El Messal M, Bamou Y, Idrissi-Ouad Ghiri A, et al. Consumption of argan oil may have an antiatherogenic effect by improving paraoxonase activities and antioxidant status: intervention study in healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15:352-60.
33. Rantala M, Silaste M, Tuominen A, Kaikkonen J, Salonen JT, Alfthan G, et al. Dietary Modifications and Gene Polymorphisms Alter Serum Paraoxonase Activity in Healthy Women. *J Nutr*. 2002;132:3012-7.
34. Freese R, Alfthan G, Jauhiainen M, Basu S, Erlund I, Salminen I, et al. High intakes of vegetables, berries, and apples combined with a high intake of linoleic or oleic acid only slightly affect markers of lipid peroxidation and lipoprotein metabolism in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:950-60.
35. Van Der Gaag MS, Van Tol A, Scheek LM, et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 1999;147:405-10.
36. Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular diseases. *Free Radic Res*. 2000;33: S85-S97.
37. De Roos NM, Schouten EG, Katan MB. Trans fatty acids, HDL-cholesterol, and cardiovascular disease: effects of dietary changes on vascular reactivity. *Eur J Med Res*. 2003;8:355-7.
38. Aviram M, Kaplan M, Rosenblat M, Fuhrman B. Dietary antioxidants and paraoxonases against LDL oxidation and atherosclerosis development. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;170:263-300.
39. Camps J, Marsillach, Joven J. Pharmacological and Lifestyle Factors Modulating Serum Paraoxonase-1 Activity. *Mini Rev Med Chem*. 2009;9(8):911-20.
40. Skrha J. Effect of caloric restriction on oxidative markers. *Adv Clin Chem*. 2009;47:224-42.
41. Sampson MJ, Braschi S, Willis G, B. Astley S. Paraoxonase-1 (PON-1) genotype and activity and in vivo oxidized plasma low-density lipoprotein in Type II diabetes. *Clinical Science*. 2005;109:189-97.
42. Beer S, Moren X, Ruiz J, James RW. Postprandial modulation of serum paraoxonase activity and concentration in diabetic and non-diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16:457-65.
43. Giles GG, English D. The Melbourne Collaborative Cohort Study. *IARC Sci Publ*. 2002;156:69-70.
44. Obata T, Ito T, Yonemura A, Ayori M, Nakamura H, Ohsuzu F. R192Q paraoxonase gene variant is associated with a change in HDL-cholesterol level during dietary caloric restriction in nondiabetic healthy males. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(1):57-62.
45. Blum M, Aviram A, Ben-Amotz, Levy Y. Effect of a Mediterranean meal on post-prandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. *Ann Nutr Metab*. 2006;50:20-4.
46. Rock W, Rosenblat M, Miller-Lotan R, Levy AP, Elias M, Aviram M. Consumption of Wonderful Variety Pomegranate Juice and Extract by Diabetic Patients Increases Paraoxonase 1 Association with High-Density Lipoprotein and Stimulates Its Catalytic Activities. *J Agric Food Chem*. 2008;56:8704-13.

Recebido: 11/08/2010

Aceito: 21/09/2010