

## ATEROSCLEROSE EXPERIMENTAL EFEITO INIBIDOR DO IOGURTE NA ATEROGÊNESE EM COELHOS

DAOIZ MENDOZA \*

JAIME BECH \*\*

JOSÉ LEVY \*\*\*

JOSÉ INASIO PIRES \*\*\*\*

CÉLIA SENNA \*\*\*\*

CLAUDIO MOSS \*\*\*\*

### RESUMO

Os autores demonstram, experimentalmente, que os animais alimentados com uma dieta aterogênica, combinada com iogurte, desenvolvem lesões ateroscleróticas menos intensas que aqueles submetidos a uma dieta exclusiva de colesterol. Esses animais, além disso, apresentam uma colesterolemia e pressão arterial, sensivelmente, menor que o grupo de animais alimentados com tal dieta.

Palavras-chaves: Aterosclerose Experimental; dieta colesterol; iogurte.

Não se tem ainda conhecimento de uma Teoria (Hipótese) sobre a etiopatogenia de aterogênese que seja aceitável por unanimidade, embora se saiba que a hipertensão arterial, o "stress" e as hipercolesterolemias são fatores capazes de favorecer o desenvolvimento da aterogênese (aterosclerose).

Dentro desses fatores, o teor sérico elevado de colesterol parece definitivamente ligado a essa doença arterial, fato comprovado em vários modelos experimentais.

Devido à importância dessa observação, vários pesquisadores têm experimentado diversos produtos naturais que, introduzidos nas dietas normais em animais, demonstraram ter um efeito hipocolesterolemiantes<sup>6, 10, 11, 13</sup>.

Após as observações realizadas por Mann e Spoerry, em 1974<sup>8</sup>, nos Masai, demonstrando que a ingestão de leite fermentado era responsável pelo descenso do nível sérico da população daquelas tribos, acrescentou-se um novo produto natural aos já conhecidos, de efeito hipocolesterolemiantes.

---

\* Professor Titular – Depto. de Patologia

\*\* Professor Titular – Depto. de Medicina Interna

\*\*\* Professor Titular – Depto. de Química

\*\*\*\* Estagiários dos Departamentos de Patologia e Química

Essas observações foram, posteriormente, conferidas por Mann<sup>9</sup>, em 1977, utilizando grupos de voluntários submetidos a dietas combinadas com iogurte e ratificadas por Hepner e colaboradores<sup>2</sup>, em 1979.

Tomando por base essas observações, realizaram-se experiências para determinar, não apenas o efeito hipocolesterolêmico do iogurte mas, além disso, para conferir se esse alimento mostra a propriedade de inibir as lesões de aterosclerose experimental em coelhos.

## MATERIAIS E MÉTODOS:

Utilizaram-se 12 coelhos, machos e fêmeas, da raça Nova Zelândia, de oito meses de idade, os quais pesavam entre 2700 g e 3500 g. Os animais foram divididos em dois grupos, como segue:

grupo A) 6 coelhos alimentados, diariamente, com uma dieta aterogênica, de 350 mg de colesterol e de ração PURINA, misturada com banha de porco;

grupo B) 6 animais (coelhos) alimentados com a mesma dieta anterior, mas suplementada com 150 ml diários de iogurte, durante todo o período da experiência.

Os coelhos foram sacrificados aos 30, 45, 60, 90 e 120 dias, por pares escolhidos ao acaso. Antes do início da experiência, realizaram-se dosagem do colesterol sérico e controle da pressão arterial sistólica dos animais. Repetiram-se esses exames, periodicamente, durante toda a experiência.

Todos os animais foram sacrificados, estudando-se as aortas, as quais depois de abertas, longitudinalmente, pela face ventral fixaram-se esticadas, em formol a 10%. A seguir foram coloridas, de acordo com a técnica de Holman e colaboradores<sup>4</sup>, com o fim de serem estudadas, com maior clareza, as infiltrações de lipídeos e lesões de ateromas do seu interior.

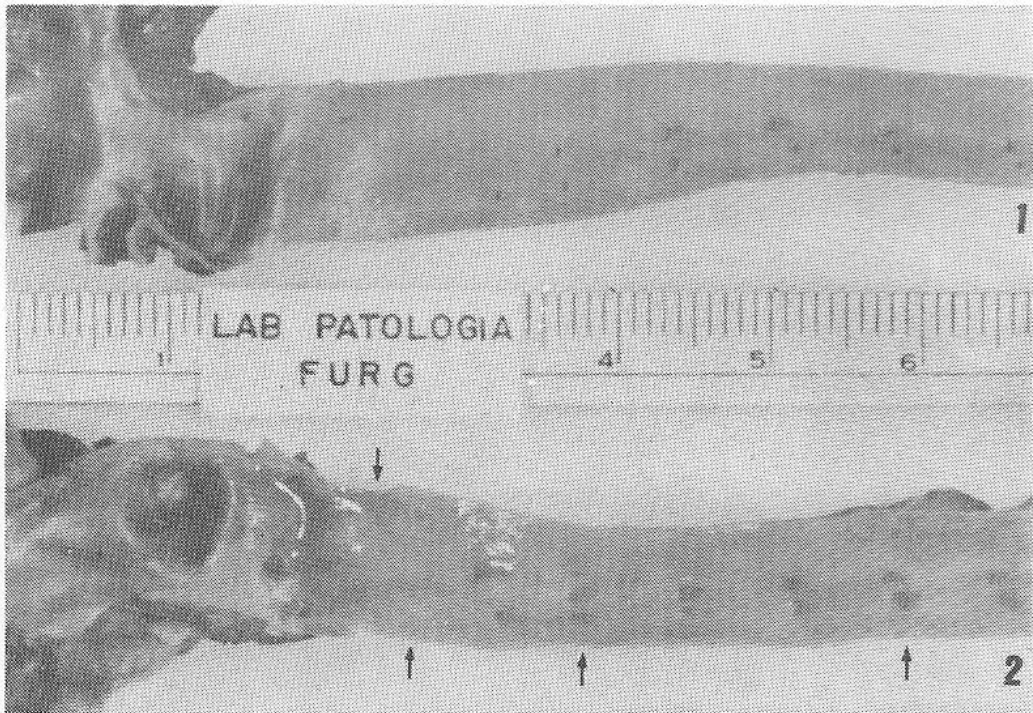
As áreas de infiltrações lipídicas foram avaliadas mediante grades milimétradas transparentes, através das quais se obteve a porcentagem de superfície afetada pelas lesões de aterosclerose, desde sua origem até a saída das artérias renais. Fizeram-se estudos histológicos das zonas mais atingidas, especialmente ao nível dos óstios aórticos, empregando as técnicas de Hematoxilina e Eosina, Sudan IV, PAS e Orceína.

## RESULTADOS

Todos os animais desenvolveram lesões de aterosclerose, mas os coelhos pertencentes ao grupo B mostraram porcentagem de infiltrações de lipídeos menores que das aortas companheiras, correspondentes ao grupo A. Ver figuras 1, 2, 3, 4 e 5.

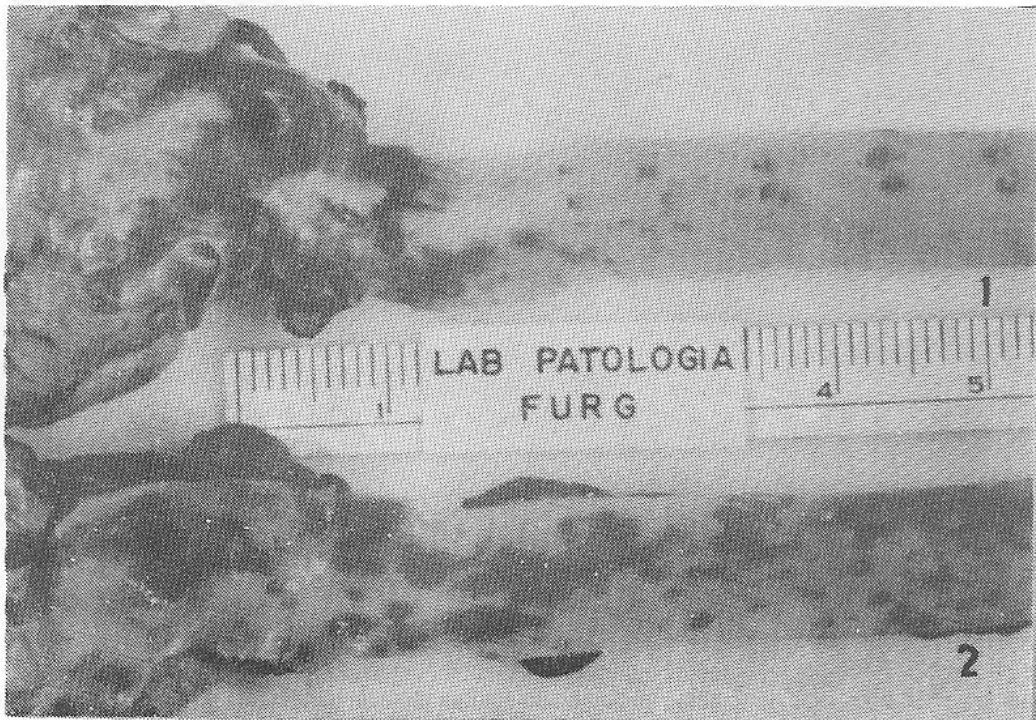
O segundo fato observado nos resultados é que a elevação dos valores de colesterol sérico, que acontece em ambos os grupos, sempre é menor nos animais alimentados com a dieta Colesterol + Iogurte, não alcançando em nenhum desse grupo valores de até 2000 mg, como se observa nos coelhos do grupo A. Os valores colesterolêmicos naquele grupo mantêm-se em torno da metade das colesterolemias do grupo alimentado com uma dieta exclusiva de colesterol (Ver figura 6).

**AORTAS PARES DE ANIMAIS SACRIFICADOS  
A DIVERSOS PRAZOS DO INÍCIO DA EXPERIÊNCIA**



**FIGURA 1**

Coelhos sacrificados aos 30 dias. Observe-se a diferença da infiltração lipídica em ambas as aortas. A aorta 1 pertence ao grupo de coelhos alimentados com uma dieta mista de colesterol e iogurte. A aorta 2 corresponde a um coelho alimentado, exclusivamente, com colesterol.



**FIGURA 2**

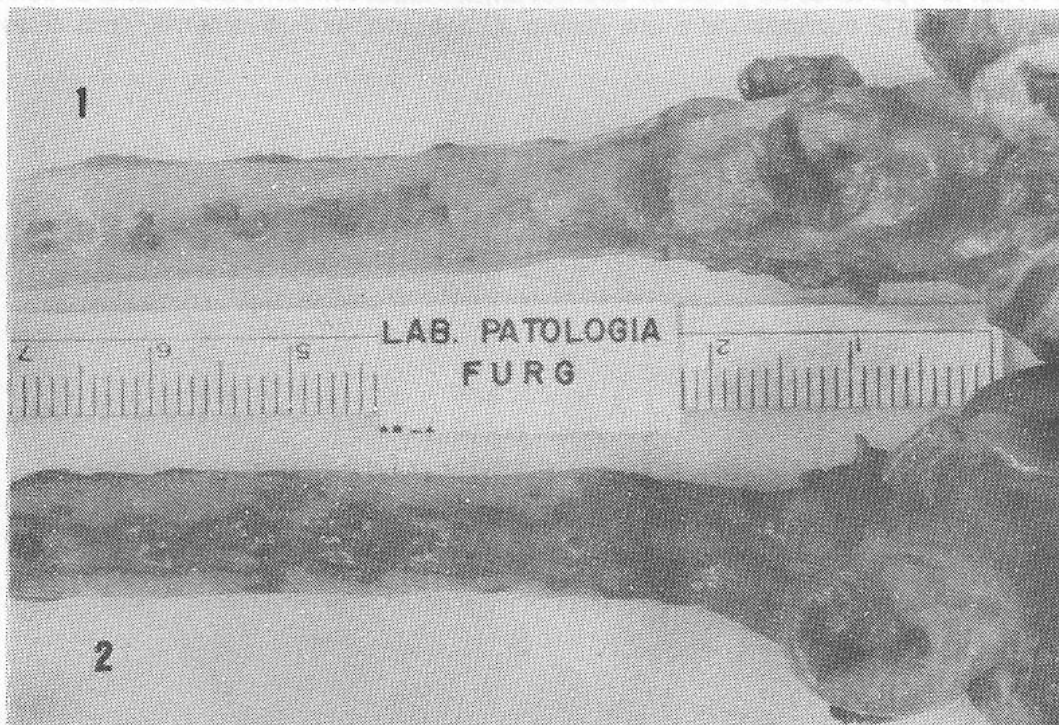
Coelhos sacrificados aos 60 dias, após iniciada a experiência.

**AORTAS PARES DE ANIMAIS SACRIFICADOS  
A DIVERSOS PRAZOS DO INÍCIO DA EXPERIÊNCIA**



**FIGURA 3**

Coelhos sacrificados aos 90 dias, após iniciada a experiência.



**FIGURA 4**

Animais sacrificados aos 120 dias, mostrando lesões de ateromatose. As lesões ateromatosas são menos intensas na aorta 1 pertencente a um coelho alimentado com uma dieta mista de colesterol e iogurte.

**ATEROSCLEROSE EXPERIMENTAL**  
**EFEITO INIBIDOR DO IOGURTE NA ATEROGÊNESE**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA – FURG**



FIGURA 5

Observe-se que a infiltração de lipídios nos animais tratados com a dieta mista, ocupa aos 120 dias apenas 20% da superfície total da aorta. Nas aortas dos animais do grupo A apresentam, já infiltrados, lipídios superiores àquela porcentagem aos 30 dias do início das experiências.

**ATEROSCLEROSE EXPERIMENTAL**  
**EFEITO INIBIDOR DO IOGURTE NA ATEROGÊNESE**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA – FURG**

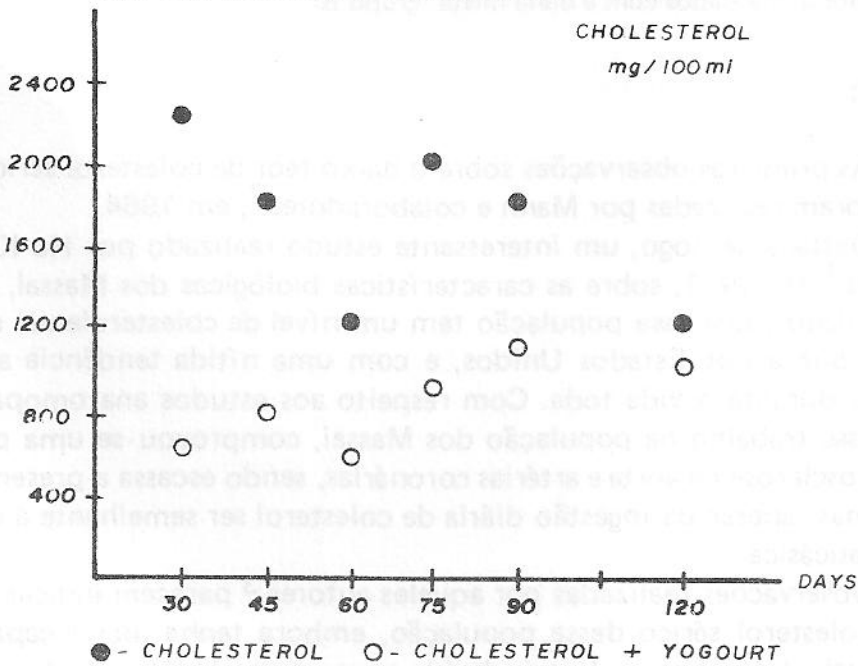


FIGURA 6

As hipercolesterolemias nos animais do grupo A apresentam-se sempre superiores aos coelhos alimentados com a dieta mista, mesmo após 120 dias do início das experiências no grupo B.

Por último, destaca-se que a pressão arterial sistólica é elevada em ambos os grupos mas, embora não tenha significado estatístico, o ascenso é maior para os animais do grupo A que foram alimentados, exclusivamente, com uma dieta aterogênica. (Ver figura 7).

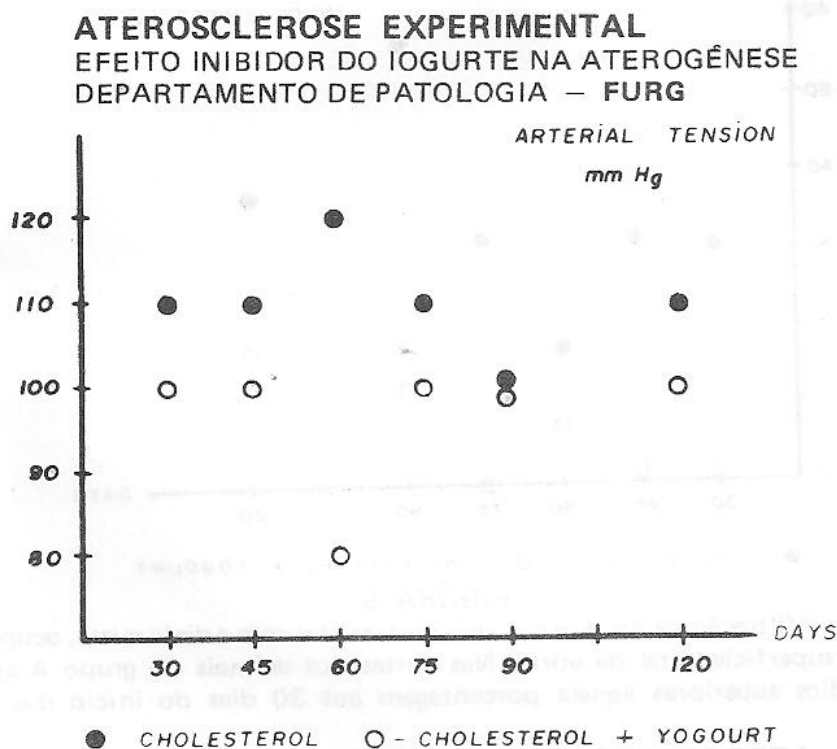


FIGURA 7

A pressão arterial foi elevada em ambos os grupos de coelhos, mas sempre se manteve mais baixa nos coelhos alimentados com a dieta mista (grupo B).

## DISCUSSÃO:

As primeiras observações sobre o baixo teor de colesterol sérico na tribo dos Massai, foram realizadas por Mann e colaboradores<sup>7</sup>, em 1964.

Destaca-se, logo, um interessante estudo realizado por Ho Kang-Key e colaboradores<sup>3</sup> em 1971, sobre as características biológicas dos Massai, revelando, entre outros dados, que essa população tem um nível de colesterolemia quase duas vezes menor que a dos Estados Unidos, e com uma nítida tendência a permanecer constante durante a vida toda. Com respeito aos estudos anatomopatológicos, realizados nesse trabalho na população dos Massai, comprovou-se uma pobreza de lesões de aterosclerose na aorta e artérias coronárias, sendo escassa a presença de placas de ateromas, apesar da ingestão diária de colesterol ser semelhante à da população de raça caucásica.

Observações realizadas por aqueles autores<sup>3</sup> parecem indicar que o baixo teor de colesterol sérico dessa população, embora tenha maior capacidade de absorção intestinal do colesterol, seria devido a uma maior habilidade de inibir a síntese de colesterol endógeno, mecanismo homeostático que os protege das hipercolesterolemias induzidas, experimentalmente.

Para alguns autores, os Massai apresentam um fator genético hipocolesterolêmico<sup>1, 3</sup>, que regula o nível do colesterol sérico em valores que estão abaixo dos de outras populações, principalmente as de origem caucásica.

Mann, por sua vez, baseado em observações feitas nas populações dos Massai<sup>9</sup>, demonstrou o efeito hipocolesterolêmico do iogurte e, segundo esse autor, tal efeito deve-se ao fato de que o mesmo apresenta a capacidade de bloquear a síntese de colesterol.

Em 1979 Hepner e colaboradores<sup>2</sup>, em estudos feitos em grupos de voluntários, alimentados com dietas suplementadas com iogurte, durante várias semanas, confirmaram as observações de Mann<sup>9</sup> com respeito ao efeito hipocolesterolêmico do mesmo. Esses autores sugerem, de acordo com os resultados de suas experiências, que o iogurte poderia ser utilizado na profilaxia e tratamento da aterosclerose.

Em nossas pesquisas anteriores a esse trabalho, em coelhos normais alimentados com uma dieta quase isenta de lipoproteínas, com relação ao efeito hipocolesterolêmico do iogurte, não obtivemos uma resposta satisfatória quanto a esse efeito.

Os resultados das nossas experiências, quanto ao nível do colesterol sérico, parecem confirmar que os coelhos, bem como os Massai, não possuem mecanismo de controle na absorção intestinal do colesterol exógeno, como existe nos seres humanos de origem caucásica<sup>3, 5</sup>, por isso a elevação das colesterolemias são rápidas e de teores elevados quando estão submetidos a dietas aterogênicas.

Não se sabe ainda, com certeza, através de que mecanismo o iogurte age nos seres humanos como um alimento hipocolesterolêmico, nem, tampouco, porque em nossas experiências os coelhos alimentados com uma dieta aterogênica suplementada com iogurte faziam hipercolesterolemias, embora essas fossem sensivelmente inferiores àquelas apresentadas pelos animais alimentados com colesterol.

Cabe-nos perguntar se o iogurte age inibindo a síntese do colesterol endógeno, como sugerem os resultados dos trabalhos de Mann<sup>9</sup>, ou se existe um mecanismo de degradação microbiológica ao nível intestinal que faz baixar o nível do colesterol exógeno. Com respeito a essa última questão, em 1953, Stadtman e colaboradores<sup>12</sup>, já tinham demonstrado que o colesterol e outros esteróides podem sofrer uma degradação oxidativa por microrganismos existentes durante a fermentação do leite. Recentes estudos preliminares, realizados por nós, parecem confirmar que os valores de teor de colesterol em uma solução de iogurte diminuem, significativamente, poucos minutos depois de iniciada a experiência, dando veracidade à hipótese da existência de componentes do metabolismo bacteriano, originados durante a elaboração do iogurte, capazes de produzir uma degradação do mesmo.

Para terminar com essas questões relativas ao papel do iogurte e seu efeito hipocolesterolêmico, caberia a possibilidade de que os elementos ativos desse alimento agiriam sobre o colesterol, utilizando dois mecanismos: o primeiro seria degradando o colesterol exógeno ao nível intestinal; o segundo, inibindo a síntese do colesterol endógeno.

Cabe, ainda, discutir os resultados de nossas observações a respeito do efeito antiaterogênico do iogurte nos coelhos alimentados com uma dieta combinada

desse alimento e colesterol. Segundo nossas experiências, o iogurte não age como acontece no ser humano, descendo o nível sérico do colesterol por debaixo dos valores normais, pelo contrário, não consegue evitar as hipercolesterolemias nos animais alimentados com uma dieta combinada de iogurte + colesterol.

Mas no estudo comparativo das lesões ateroscleróticas nas aortas dos grupos A e B é evidente a sensível diminuição das mesmas naqueles animais, alimentados com a dieta combinada (grupo B), não existindo uma correlação entre os valores do colesterol sérico desses coelhos e suas percentagens das áreas de lesões ateroscleróticas (ver figuras 5 e 6). Para valores de apenas 10% de área afetada pela infiltração gordurosa, os teores de colesterol sérico, após 60 dias no início das experiências), oscilavam entre 500 e 600 mg. Aos 90 dias, coelhos com uma hipercolesterolemia de quase 1000 mg não chegavam a ter mais de 15% da superfície aórtica afetada pela infiltração lipídica. As mesmas observações poderíamos fazer com aqueles coelhos alimentados durante 120 dias com a dieta combinada de colesterol + iogurte.

De acordo com nossos conhecimentos, hipercolesterolemias de teores que oscilavam entre 500 e 1000 mg mantidas durante mais de 60 dias, em animais alimentados exclusivamente com uma dieta aterogênica, deveriam esperar-se lesões de aterosclerose mais extensas que as obtidas nos coelhos do grupo B.

Nosso atual experimento parece sugerir que o efeito antiaterogênico do iogurte é superior ao efeito hipocolesteremiante, e essa propriedade poderia estar ligada a um efeito protetor do endotélio vascular exercido por algum dos componentes do iogurte.

#### ABSTRACT

*The authors experimentally show that the animals feed with an atherogenic diet allied with yoghurt, develop atherosclerotic lesions less intense than those submitted to an exclusive cholesterol diet. Furthermore, those animals present a cholesterolemia and arterial pression sensibly lower than the group of animals feed with such a diet.*

*Key words: Experimental Atherosclerosis, cholesterol diet, yoghurt.*



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LEY M. J. & BURTYN, R. G. Milk, serum, and whey. *J. Dairy Sci.* 59: 108-118, 1976.
- MARBERG, S. & MED, R. & GEOR, SACHIK, FUBETTI, LYDE, MORIN, R. Hypocholesterolemic effect of Yogurt and Milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 9-24, 1978.
- MANN, G. V., SHAFER, R. G., ANDERSON, R. S. & MILL, Cardiovascular diseases in the Mouse. *J. Am. Assoc. Vet. Res.* 41: 289-312, 1964.
- MANN, G. V. & SPERRY, Studies of Cholesterol in the Mouse. *Am. J. Clin. Nutr.* 27: 464, 1974.
- MANN, G. V. A factor in Yogurt which lowers cholesterol in man. *Arteriosclerosis*, 26: 338-340, 1973.
- MISTSCHEK, G. H. A., La action du Biotin in Melanges on Pathologic Experimental. *Quart. J. of Great Brit. Assoc.* 10: 1889-85, 1970.
- MISTSCHEK, G. H. A., Effect of Biotin in Melanges on Experimental Atherosclerosis. III. Histological studies in tissue preparations of the same animals fed cholesterol in the test. *Exp. Pathol.* 9: 157-162, 1974.
- STADTMAL, T. C.; CHURCH, A.; ANDERSON, C. B. Studies on the nutritional regulation of cholesterol. *J. Biol. Chem.* 206: 511-523, 1953.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GIBNEY, M. J. & BURTYN, P. G. Milk, Serum cholesterol, and the Maasai. *Atherosclerosis*. 35: 339-43, 1980.
2. HEPNER, G.; FRIED, R.; St. GEOR, SACHIK.; FUSETTI, Lydia.; MORIN, R., Hypocholesterolemic effect of Yogurt and Milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 19-24, 1979.
3. HO, K. J.; BISS, K.; MIKKELSON, Belma.; LEWIS, LENA, A.; TAYLOR, C. B., The Maasai of East Africa: some unique biological characteristics. *Arck. Path.* 91: 387-410, 1971.
4. HOLMAN, R. L.; MCGILL, H. C.; STRONG, J. P.; GEER, J. C. Technics for studying Atherosclerotic lesions. *Lab. Inves.* 7: 42-7, 1958.
5. KAPLAN, C. B.; COX, G. E.; TAYLOR, G. B., Cholesterol Metabolism in man; studies on absorption. *Arch. Path.* 76: 359-68, 1963.
6. KRITCHEVSKY, D.; TEPPER, S. A.; STORY, J. A., Influence of an eggplant (*Solanum Melongena*) preparation on cholesterol metabolism in rats. *Exp. Path.*, 10: 180-83, 1975.
7. MANN, G. V.; SHAFFER, R. D.; ANDERSON, R. S. et alii. Cardiovascular disease in the Maasai. *J. Atherosclerosis. Res.*, 4: 289-312, 1964.
8. MANN, G. V., & SPOERRY. Studies of Cholesterolemia in the Maasai. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 27: 464, 1974.
9. MANN, G. V. A factor in Yogurt which lowers cholesterolemia in man. *Atherosclerosis*, 26: 335-340, 1977.
10. MISTSCHEK, G. H. A., La action du *Solanum Melongena* on Pathologia Experimentale. *Quat J. of Grude Drug Resosrch.* 10: 1550 - 55, 1970.
11. MISTSCHEK, G. H. A., Effect of *Solanum Melongena* on Experimental Atheromatosis. III. Histological studies in surface preparations of the sortie intims of rabbits fed cholosterol in short-term test. *Exp. Path.*, 9: 157 - 162, 1974.
12. STADTMAN, T. C.; CHERKES, A.; ANFINSEN, C. B. Studies on the microbiological degradation of cholesterol. *J. Biol. Chem.* 206: 511 - 523, 1953.