

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LIPOPROTEÍNA (a) EM INDIVÍDUOS NORMAIS E PORTADORES DE DOENÇA CORONARIANA CONFIRMADA POR CINECORONARIOGRAFIA

RAUL C. MARANHÃO, SIGUEMITUZO ARIE, CARMEN G. C. VINAGRE, JOÃO B. GUIMARÃES, CÉLIA STRUNZ, FULVIO PILEGGI
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar a concentração plasmática da lipoproteína (a)—Lp(a)—em indivíduos com cinecoronariografia normal ou com sinais de aterosclerose.

Casuística e Métodos - Trinta e um indivíduos com cinecoronariografia normal e 131 com alterações compatíveis com aterosclerose, de ambos os sexos. Foram medidos os níveis plasmáticos de Lp(a) por radioimunensaio e também os de colesterol, triglicérides, apolipoproteínas A, A1 e B e avaliados fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes, além de atividade física.

Resultados - Os indivíduos com doença coronariana apresentaram Lp(a) plasmática média de 41,9 mg/dl, em comparação com 23,9 mg/dl no grupo normal. O risco de desenvolvimento de doença coronariana entre os com Lp(a) igual ou acima de 25 mg/dl foi de 2,3 vezes, em comparação com os indivíduos com valores abaixo. Houve correlação entre tabagismo e doença coronariana, o que não foi confirmado estatisticamente no tocante aos outros fatores de risco avaliados.

Conclusão - Confirma-se a importância da Lp(a) como fator de risco da doença coronariana.

Palavras-chave - Lipoproteína, colesterol, arteriosclerose.

LIPOPROTEIN (a) PLASMA LEVELS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DOCUMENTED BY CORONARY ANGIOGRAPHY AND NORMAL INDIVIDUALS

Purpose - To evaluate the plasma concentration of lipoprotein (a) (Lp(a)) in subjects with normal or altered coronary angiography, as a risk factor of atherosclerosis in a Brazilian population.

Patients and Method - Lp(a) plasma levels were determined by radioimmunoassay in 31 subjects with normal angiography and in 131 subjects with atherosclerosis. Plasma cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A, A1 and B were also determined as well as risk factors like systemic arterial hypertension, smoking habit, diabetes and physical activity.

Results - Subjects with coronary disease had Lp(a) plasma levels of 41.9 mg/dl, compared to 23.9 mg/dl found in the normal group. Coronary artery disease risk was increased 2.3 times in those with plasma Lp(a) levels equal or above 25 mg/dl, compared to those with levels below this boundary. As to other known risk factors, only smoking habit has shown correlation with coronary artery disease.

Conclusion - We confirmed the value of Lp(a) as a risk factor of coronary heart disease.

Key words - Lipoprotein, cholesterol, arteriosclerosis

Arq Bras Cardiol 56/2:121-125—Fevereiro 1991

tes dissulfeto. No entanto, a síntese e o metabolismo da Lp(a) são totalmente independentes da LDL, não se sabendo até agora se a Lp(a) tem alguma função fisiológica no transporte dos lipídios na circulação³⁻⁷.

Estudos realizados em populações diversas, observavam correlação positiva entre níveis plasmáticos de Lp(a) e aterosclerose, especialmente quanto à incidência de doença coronária⁸⁻¹⁸. Despertou grande interesse internacional nos últimos anos descoberta de que a apo(a) é um análogo estrutural do plasminogênio, o zimogênio da plasmina, a enzima primária da fibrinólise¹⁹⁻²⁴. Foi lançada a hipótese de que a apo(a) interfira na fibrinólise, na competição por receptores específicos para o plasminogênio, o que se daria por mimetismo molecular. Dessa forma, a Lp(a) seria um elo de ligação entre aterogênese e trombogênese²⁵⁻²⁷.

Existem várias isoformas da Lp(a), determinadas geneticamente²⁸⁻³¹. Os níveis de Lp(a) são acentuadamente mais altos em negros em comparação com indivíduos brancos ou amarelos^{32,33}. Sexo e idade aparentemente não influenciam esses níveis.

O presente trabalho é a primeira avaliação dos valores plasmáticos de Lp(a) em população brasileira.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 162 pacientes submetidos à cineangiografia no Instituto do Coração da FMUSP. Foram excluídos os com história de infarto agudo do miocárdio até 45 dias antes. Neste caso, após o exame, os pacientes foram reconvocados para coleta de plasma. Constituíram-se dois grupos: a) Normal (N) sem sinais de doença coronariana à cineangiocoronariografia: 31 casos, 10 do sexo masculino com idades entre 26 e 58 (média: 45 ± 9) anos e 21 mulheres com idades entre 45 e 67 (média: 56 ± 6) anos; b) DC, com sinais angiográficos de aterosclerose: 31 pacientes, 102 do sexo masculino (idades 36-76, média 58 ± 10 anos) e 29 mulheres com idades entre 41-76—média, 63 ± 8 anos.

As amostras de plasma foram obtidas após jejum de 12 horas. As concentrações plasmáticas de triglicérides e colesterol foram determinadas por "kits" comerciais baseados em métodos enzimáticos (Abbott e Merck, respectivamente). As concentrações plasmáticas das apolipoproteínas A, B e A1 foram determinadas por imunodifusão radial

em placas fornecidas pela Boehringer e da Lp(a) por "kit" de radioimunoensaio cedido pela Pharmacia (São Paulo). O risco de desenvolver doença coronariana foi calculado pelo seguinte procedimen-

	Lp(a) > 25mg/dl	Lp(a) ≥ 25 mg/dl
DC	a	b
N	c	d

risco = b x c / a x d

to¹⁰: onde: a = número de indivíduos do grupo DC, com níveis de Lp(a) abaixo de 25 mg/dl; b = número de indivíduos do grupo DC, com níveis de Lp(a) iguais ou acima de 25 mg/dl; c = número de indivíduos do grupo N. com níveis de Lp(a) menores que 25 mg/dl; d = número de indivíduos do grupo N. com níveis de Lp(a) iguais ou acima de 25 mg/dl.

A análise estatística foi realizada pelo teste de Mann-Whitney para os resultados de Lp(a), e pelo teste "t" de Student para os de colesterol total, triglicérides e apolipoproteínas. O teste exato de Fisher foi usado em alguns casos.

RESULTADOS

A concentração plasmática de Lp(a) foi quase duas vezes maior no grupo DC, comparada com a do grupo N (tab. I). Os pacientes femininos DC tiveram níveis de Lp(a) maiores que os masculinos DC.

Na tabela II verifica-se que a frequência de indivíduos com níveis de Lp(a) igual ou acima de 25 mg/dl foi significativamente maior no grupo DC, comparado ao grupo N. Considerando o limite de 25 mg/dl no grupo N. 30% dos homens e 38% das mulheres tinham valores de Lp(a) acima desse limite. Entre os DC, o percentual aumentou para 53% dos homens e 66% das mulheres.

O risco de desenvolver doença coronariana foi 2,3 vezes maior entre os indivíduos com níveis de Lp(a) maiores ou igual a 25 mg/dl. O risco decresceu de 2,6 vezes nos pacientes com menos de 50 anos para 2 vezes na faixa etária de 50 a 59 anos e para 1,8 na igual ou acima de 60 anos (tab. III).

Conforme exposto na tabela IV, os níveis de colesterol total dos indivíduos do grupo DC foram semelhantes aos dos indivíduos normais. Também não houve diferença significativa entre os valores plasmáticos de apo B do grupo N e os do grupo DC.

As concentrações de triglicerídeos plasmáticos do grupo DC não diferiram das do N. Igualmente, as concentrações tanto de apo A como de apo A1 foram estatisticamente semelhantes entre os dois grupos.

Não foi encontrada correlação entre os valores de Lp(a) e os de colesterol total, triglicérides, apo A, apo A1 e apo B (tab. V).

DISCUSSÃO

O presente estudo confirma os resultados de ensaios clínicos que apontaram associação de níveis plasmáticos mais elevados de Lp(a) com aumento de incidência de doença coronariana⁸⁻¹⁸. Nesta série, os níveis de Lp(a) aparecem como indicador importante de doença coronariana. O risco calculado de 2,3 (para valores iguais ou acima

TABELA I—Médias dos níveis plasmáticos de lipoproteína (a) em mg/dl - nos grupos com cinecoronariografia normal (N) ou com doença coronariana (DC).

	N	DC
Homens	26,1 + 36,3 (n = 10)	39,0 + 36,2 (n = 102)
Mulheres	22,8 + 26,4 (n = 21)	57,6 + 42,4** (n = 29)
Total	23,9 + 29,4 (n = 31)	41,9 + 38,4* (n = 131)

* p = 0,005 comparação com total N

** p = 0,03 comparação com homens DC
Teste de Mann-Whitney

TABELA II—Frequência de indivíduos com níveis de lipoproteínas (a) iguais ou acima de 25 mg/dl no grupo normal (N) e no de portadores de doença coronariana (DC).

	N	DC
Homens	30% (3/10)	53% (54/102)
Mulheres	38% (8/21)	66% (19/29)
Total	35% (11/31)	56% (73/131)

Entre parênteses, número de indivíduos com Lp(a) maior ou igual a 25 mg/dl pelo total de indivíduos do grupo.

TABELA III—Estimativa do risco de desenvolvimento de doença coronariana em indivíduos com níveis plasmáticos de lipoproteína (a) iguais ou acima de 25 mg/dl, de acordo com a faixa etária.

Idade (anos)	Estimativa de risco*
< 50	2,63
50 - 59	1,95
≥ 60	1,76
Total	2,30

* Aumento do risco em comparação aos indivíduos com níveis de Lp(a) abaixo de 25 mg/dl.

TABELA IV—Médias dos níveis plasmáticos de colesterol triglicérides e apolipoproteínas (apo) A, A1 e B nos grupos com cinecoronariografia normal (N) e com doença coronariana (DC).

	N	DC	p*
Colesterol	224,5 ± 59,3 (n = 20)	233,9 ± 45,0 (n = 79)	0,960
Triglicérides	213,1 ± 164,4 (n = 20)	179,7 ± 86,4 (n = 77)	0,701
Apo A	2,36 ± 0,73 (n = 30)	2,22 ± 0,62 (n = 126)	0,301
Apo A1	1,34 ± 0,47 (n = 29)	1,25 ± 0,39 (n = 128)	0,254
Apo B	1,50 ± 0,71 (n = 30)	1,64 ± 0,64 (n = 125)	0,146

Calculado pelo teste "t" de Student.

TABELA V—Correlação entre os níveis plasmáticos de Lp(a), colesterol (Col), triglicérides (Tg), apolipoproteínas A (Apo A), apolipoproteínas A1 (Apo A1) e apolipoproteínas B (Apo B); Coeficientes de correlação de Pearson.

	Lp (a)	Col	Tg	apo A	apo A1	apo B
Lp (a)	1.000 (162)					
Col	0.07 (99)	1.000 (99)				
Tg	-0.002 (97)	0.257 (97)	1.000 (97)			
Apo A	0.135 (156)	0.111 (95)	-0.074 (93)	1.000 (157)		
Apo A1	0.168 (157)	0.188 (96)	0.085 (94)	0.586 (155)	1.000 (157)	
Apo B	0.125 (155)	0.441 (95)	0.127 (93)	0.516 (155)	0.350 (154)	1.000 (155)

Número de observações entre parênteses

de 25 mg/dl) equívale aos mais altos descritos na literatura, por Berg, entre os noruegueses e finlandeses^{34 35}, e por Frick³⁶, também entre finlandeses. Kostner e col encontraram risco de 1,6, em um trabalho¹², e de 1,8 em outro¹¹, tomando-se por base o limite de 25 mg/dl. Armstrong e col^o calcularam risco em 2,7, acima de 30 mg/dl.

No presente trabalho, a exemplo do que acontece com outros parâmetros de metabolismo lipídico, como o colesterol plasmático, o risco decresceu com a idade, de 4 vezes entre os indivíduos abaixo de 50 anos até 2 vezes entre os de mais de 60 anos. Apesar disso, ainda constitui risco bastante considerável, mesmo na faixa de idade mais elevada. Esta tendência também foi observada por outros autores⁹.

Albers e col¹⁶ relataram que indivíduos com idade inferior a 50 anos tinham média de Lp(a) mais elevada que os com mais de 50 anos. Na presente casuística este achado não se confirmou.

É precária a comparação da média de Lp(a) dos indivíduos normais encontrada neste trabalho com as descritas por outros autores, devido ao número pequeno de casos estudados (apenas 31 indivíduos) e, principalmente, as diferenças metodológicas na determinação dos valores de Lp(a). Em nosso estudo, a diferença de média de Lp(a) entre os grupos DC e N foi de quase duas vezes. Já Koltringer e col¹⁴, referiram diferença de entre 3 e 8 vezes, dependendo da severidade das lesões e Schwatzkopff e col de apenas 1,3¹⁸.

A frequência encontrada de indivíduos com 25 mg/dl ou mais de Lp(a) no grupo DC foi de 56%, e no grupo N de 35%. No estudo de Schwatzkopff e col¹⁸, 38% dos coronariopatas tinham níveis de Lp(a) acima de 30 mg%. Murai e col⁵ encontraram 37% de frequência de indivíduos com níveis de Lp(a) igual ou maiores que 17 mg/dl entre os normais e 62% entre os portadores de coronariopatia.

Neste trabalho, no grupo DC, as pacientes do sexo feminino tiveram médias de Lp(a) superiores às do masculino. Do ponto de vista interpretativo, isto significaria maior seleção de níveis aumentados de Lp(a) entre as mulheres portadoras de coronariopatia, no quadro de maior proteção à doença, no sexo feminino. No entanto, tanto Murai e col⁵ quanto Schwatzkopff col¹⁸ pesquisaram este aspecto e não encontraram estas diferenças entre sexos.

Colesterol total, triglicérides e apolipoproteínas plasmáticas não apresentaram diferenças significantes entre os dois grupos. Esta aparente discrepância diante de fatos classicamente demonstrados na literatura merece consideração especial; provavelmente, deve-se ao número pequeno de indivíduos estudados, principalmente no grupo N. Outra razão é a de o grupo N constituir-se população hospitalar submetida à cineangiografografia. Na simples indicação deste exame já poderia ter havido tendência a selecionar os pacientes, criando um "bias" estatístico. É notável que a média de colesterol plasmático do grupo N tenha sido de 225 mg/dl, muito superior à média de população não hospitalar, medida em funcionários do próprio Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP por Giannini e col³⁷. É interessante notar que, em artigo recente, da Luz e col³⁸ relataram a mesma situação em pacientes de consultório, média de colesterol plasmático alta nos indivíduos sem coronariopatia, e estatisticamente semelhante à mé-

dia de colesterol dos portadores de doença coronária. É de se destacar, no entanto, que os níveis de Lp(a) não eram do conhecimento dos que indicaram a cinecoronariografografia, não sofrendo portanto influência de vícios estatísticos.

Em conclusão, nossos dados confirmam a importância da Lp(a) como fator de risco da doença coronariana e sugerem ser indispensável a determinação dos seus níveis na rotina de avaliação de risco de aterosclerose.

AGRADECIMENTOS

Às farmacêuticas-bioquímicas Vera Pellini e Silvia Maria Sutter C. da Silva à Júlia Tizue Fukushima e à Rita Helena Antonelli Cardoso da Seção de Estatística do Serviço e Informática do Instituto do Coração do HC—FMUSP. À PHARMACIA pela doação dos "kits" de radioimunoensaio para determinação da Lp(a).

REFERÊNCIAS

1. Berg K—A new serum type system in man—the Lp system. *Acta Pathol Microb Scand*, 1963; 59: 369-82.
2. Berg K—Studies on the reaction between Lp(a+) human sera and rabbits. *Acta Microb Scand*, 1964; 62: 613-22.
3. Gaubatz JW, Heidman C, Gotto AM et al—Eluman plasma lipoprotein (a) structural properties. *J Biol Chem*, 1983; 258: 4582-9.
4. Fless GM, Zum Mallen ME, Scanu AY—Physicochemical properties of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein Lp(a). *J Biol Chem*, 1986; 261: 8712-8.
5. Seman LJ, Brechenridge WC—Isolation and partial characterization of apolipoprotein (a) from human lipoprotein (a). *Biochem Cell Biol*, 1986; 64: 999-1009.
6. Gaubatz JW, Chari MV, Nava ML et al—Isolation and characterization of the two major apoproteins in human lipoprotein (a). *J Lipid Res*, 1987; 28: 69-79.
7. Krempler F, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F—Studies of the metabolism of the lipoprotein Lp(a) in man. *Atherosclerosis*, 1978; 30: 57-65.
8. Murai A, Miyahara T, Fujimoto M et al—Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis*, 1986; 59:199-204.
9. Rhoads G, Dhali G, Berg K et al—Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA*, 1986; 256: 2540-4.
10. Armstrong V, Cremer P, Eberle E et al—The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1986; 62: 249-57.
11. Kostner G, Avogaro P, Gazzoletto G et al—Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1981; 38: 51-61.
12. Kostner G—Apolipoproteins and lipoproteins of human plasma: significance in health and in disease. *Advances in Lipid Research*, 1983; 20: 1-42.
13. Hoif H, Beek G, Skibinski C et al—Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation*, 1988; 77: 1238-44.
14. Koltringer P, Jurgens O—A dominant role of lipoprotein (a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of seral atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1985; 58:187-98.
15. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M et al—Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary

- artery disease documented by angiography. *Circulation*, 1986; 74: 758-65.
16. Albers JJ, Adolphson JL, Hazzard WR—Radioimmunoassay of human plasma Lp(a) lipoprotein. *J Lipid Res*, 1977; 18: 31-8.
 17. Seed M, Hoppeleher F, Reaveley D et al—Relation Of serum Upoprotein (a) c'oncentration and apolipoprotein (a) phenotype to eoronary heart disease in patients with tamial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1990; 322:1494-9.
 18. Sehwtzkonff W, Sehleicher J, Pot'tins I et al—Linids, lipoproteins, apolipoproteins, and other risk factors in Chinese men and women wiUh and without myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1990; 82: 253-9.
 19. Eaton DL, Fless GM, Kohr AM—Partisi aminoacid sequence of apoUpoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proe Nati Aead Sei USA*, 1987; 84: 3224-88.
 20. Kratzin H, Armstrong VW, Niehaus M et al—Structurai relationship of an apolipoprotein (a) phenotype to plasminogen: homologous kringle domains are linked by earbohidrate-rich regions. *Biol Chem Hoppe-Seyler*, 1987; 368:1533-44.
 21. Karadi I, Kostner GM, GriesA et ai—Lipoprotein (a) and plasminogem are immunochemicaUy related. *Biochim Biophys Acta*, 1988; 960: 91-7.
 22. Me Lean JW, TomUnson JE, Kuang WJ et ai—eDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 1987; 330:132-7.
 23. Weittanp LR, Outtormsen SA, Schuitz JS—Linkage between the loci for the Lp(a) lipoprotein and plasminogen. *Hum Oenet*, 1988; 79: 80-2.
 24. Harpel PC, Oordon BR, Parker TS—Plasmin eataiyses binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and tibrin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86: 3847-51.
 25. Miles LA, Fless GM, Levin EG et ai—A potential basis for the thrombotic risks associated with Upoprotein (a). *Nature*, 1989; 339: 301-3.
 26. Scott J—Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? *Nature*, 1989; 341: 22-3.
 27. Hajjar KA, GAvish D, Breslow JL, Nachman RL—Lipoprotein (a) modulation of endothelial eell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*, 1989; 339.
 28. Utermann O, Kraft HO, Menzel HJ et ai—Oenetics of quantitative Lp(a) lipoprotein trait: relation of Lp(a) in plasma. *Hum Oenet*, 1988; 78: 41-6.
 29. Utermann O, Menzel HJ, Kraft HO et al—Lp(a) glueoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*, 1987; 80: 458-65.
 30. Krai't HG, Dieplinger H, Hoye E, Utermann O—Lp(a) phenotyping by immunoblotting with polyelonal and monoclonai antibodies. *Arteriosclerosis*, 1988; 8: 212-6.
 31. Fless OM, Rolih CA, Seanu AM—Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem*, 1984; 11470-8.
 32. Guyton JR, Dahlen OH, Patsch W et al—Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arterioelerosis*, 1985; 5: 265-72.
 33. Parra HJ, Luyeye I, Bouramoué C et ai—Black-white differences in serum Lp(a) lipoprotein levels. *Clin Chim Aeta*, 1987; 167: 27-31.
 34. Berg K—Inherited Upoprotein variation and atheroselerotie disease, in Scanu AM, Wissler RW, Getz GS (eds). *Bichem Atherosel NY, Mareel Dekker In*, 1971.
 35. Berg K, Dahlen O, Frick MH—Lp(a) lipoprotein and prebeta 1-lipoprotein in patients with eoronary heart disease. *Clin Genet*, 1974; 6: 230-5.
 36. Frick MH, Dahlen G, Berg K et ai—Serum lipids in angiograficall assessed eoronary atherosclerosis. *Chem*, 1978; 73: 62-5.
 37. Giannini SD, Dereviaeki BE, Góis JM et al—Prevenção cardiológica primária em servidores do Hospital das Clínicas de São Paulo. Exposição dos achados em funcionários do Instituto do Coração. *Rev Bras Med (Cardiologia)*, 1988; VII: 125-9
 38. da Luz PL, Carvalho MEA, Cardoso RHAC et al—Incidência de dislipidemia e sua relação com doença arterial coronária em populações brasileiras. *Arq Bras Cardiol*, 1990; 54: 257-64.