

O Gemfibrozil Reduz Níveis Elevados de Lipoproteína (a) em Pacientes Hipercolesterolêmicos

José Antonio F. Ramires, Andrei C. Spósito, Antonio P. Mansur, Maria C. Solimene, Dalton Chamone, Protásio L. da Luz, Fúlvio Pileggi

São Paulo, SP

Objetivo - Comparar os efeitos do gemfibrozil e da lovastatina em indivíduos hipercolesterolêmicos portadores de níveis elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)].

Métodos - Foram estudados 27 indivíduos com colesterol total (CT) >240mg/dL, LDL-C >160mg/dL e Lp(a) >25mg/dL. Os pacientes foram sorteados para receber gemfibrozil 1200mg/dia (n=14, 54±7 anos) ou lovastatina 40 a 80mg à noite (n=13, 55±9 anos) por 12 semanas. O perfil lipídico e a Lp(a) sérica foram repetidos após 4 e 12 semanas de tratamento.

Resultados - O gemfibrozil diminuiu o CT (-21%), LDL-C (-26%), triglicérides (TG) (-48%), Lp(a) (-25%) e elevou o HDL-C (+48%) (p<0,001). A lovastatina diminuiu o CT (-29%), LDL-C (-37%), TG (-25%) (p<0,001) porém não alterou a Lp(a).

Conclusão - O gemfibrozil além de diminuir o LDL-C, TG e aumentar o HDL-C reduziu os níveis plasmáticos de Lp(a). A lovastatina, por outro lado, não alterou os níveis de Lp(a).

Palavras-chaves: lipoproteína (a), gemfibrozil, lovastatina

Gemfibrozil Reduces Elevated Lipoprotein (a) Levels in Hypercholesterolemic Patients

Purpose - To compare the effects of gemfibrozil and lovastatin in patients with hypercholesterolemia and increased lipoprotein(a) [Lp(a)] levels.

Methods - Twenty-seven subjects with total cholesterol (TC) >240mg/dL, LDL-C >160mg/dL and Lp(a) >25mg/dL were studied. Patients were randomized to receive gemfibrozil 1200mg/day (n=14, 54±7 years) or lovastatin 40-80mg at night (n=13, 55±9 years) for 12 weeks. Lipid profile and Lp(a) were determined at 4 and 12 weeks of treatment.

Results - Gemfibrozil reduced TC (-21%), LDL-C (-26%), triglycerides (TG) (-48%) and Lp(a) (-25%), increased HDL-C (+48%) (p<0.001). Lovastatin reduced TC (-29%), LDL-C (-37%) and TG (-25%) (p<0.001) however, it did not affect Lp(a).

Conclusion - Besides reducing plasma LDL-C, TG and increasing HDL-C, gemfibrozil effectively lowers Lp(a) levels. Lovastatin did not affect Lp(a) levels.

Key-words: lipoprotein (a), gemfibrozil, lovastatin

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº 4), 257-260, 1997

A lipoproteína (a) [Lp(a)] é uma partícula lipídica semelhante à lipoproteína de baixa densidade (LDL), apresentando em sua superfície uma proteína adicional, a apolipoproteína (a) [apo(a)]. Esta apolipoproteína se mantém sobre a Lp(a) através de ligações por pontes dissulfeto com a apo B-100¹. Por ser homóloga ao plasminogênio, a apo(a) compete com este por seus receptores, o que confere a Lp(a) propriedades trombogênicas, além de sua ação na aterosclerose^{2,3}. Desta forma, a Lp(a) parece exercer um papel im-

portante de ligação entre o sistema de transporte de lípidos e o sistema de coagulação¹.

A apo(a) apresenta um polimorfismo acentuado ocorrendo em 34 isoformas diferentes. Este polimorfismo é responsável pela grande variação dos valores plasmáticos de Lp(a) na população caucasiana⁴.

Níveis plasmáticos elevados de Lp(a) (>25mg/dL) predisõem a aterogênese, estando associados a incidência aumentada de doença aterosclerótica coronária (DAC), doença aterosclerótica periférica, acidente vascular cerebral (AVC) e, possivelmente, a reestenose após a angioplastia coronária^{5,6}. Apesar de não haver estudos que mostrem que o controle dos níveis de Lp(a) previna a aterosclerose, em teoria, a redução de níveis aumentados de Lp(a) deve diminuir o seu papel pro-trombótico e pró-aterosclerótico.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP
Correspondência: José Antonio F. Ramires - Incor - Grupo de Coronária - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP
Recebido para publicação em 19/6/96
Aceito em 8/1/97

Este estudo teve como objetivo comparar os efeitos do gemfibrozil aos da lovastatina sobre os níveis elevados de Lp(a) de pacientes dislipidêmicos.

Métodos

Foram incluídos indivíduos caucasianos que apresentaram colesterol total (CT) >240mg/dL, LDL-C >160mg/dL e Lp(a) >25mg/dL após sugestão por 12 semanas, de dieta fase I da Associação Americana do Coração (30% de gorduras, sendo de 7 a 10% saturadas e ingesta máxima diária de colesterol de 300mg/dia). Foram excluídos pacientes alcoólatras, portadores de neoplasias ou de insuficiência hepática, bem como portadores de doenças que se acompanham de elevação da Lp(a), como processos inflamatórios agudos⁷, diabetes mellitus descompensado⁸, insuficiência renal crônica⁹, síndrome nefrótica¹⁰, lúpus eritematoso sistêmico¹¹ e infarto do miocárdio recente¹¹. Nenhum paciente fazia uso de drogas hipolipemiantes na época da seleção para o estudo e a todos foi obtido consentimento para sua participação.

Os pacientes foram randomizados para receber gemfibrozil 1200mg/dia (Lopid[®]- Laboratórios Parke-Davis) ou lovastatina (Mevacor[®] Laboratórios Merck-Sharpe & Dohme) 40 a 80mg uma vez à noite por um período de 12 semanas. Ao iniciar (basal) e ao completar 4 e 12 semanas de tratamento, foram determinados: CT e frações (HDL-C, LDL-C e VLDL-C), triglicérides (TG) e Lp(a). As dosagens foram realizadas após jejum de 12h e, após a coleta, o sangue foi centrifugado e o soro imediatamente congelado a -20°C. O CT e os TG foram determinados por métodos enzimáticos comerciais (Boehringer-Manheim). O HDL-colesterol (HDL-C) dosado pela mesma metodologia do CT após a precipitação das lipoproteínas portadoras de apo B por dextran-cloreto de magnésio¹². O LDL-C determinado através da fórmula de Friedewald para níveis de TG de até 400mg/dL¹³. A Lp(a) determinada por intermédio de radioimunoensaio específico para a apo(a) (*Pharmacia*, Suécia). Os coeficientes de variação intra e interensaios foram respectivamente 3,5 e 2,8% para uma concentração de Lp(a) de 0,7mg/dL.

No decorrer do estudo, os pacientes foram submetidos a exame clínico e a provas bioquímicas de rotina, com o intuito de detectar quaisquer intolerâncias aos medicamentos. A complacência medicamentosa foi determinada avaliando-se os invólucros dos comprimidos dados aos pacientes e conferidos nos retornos.

Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. Os grupos foram comparados pelo teste do qui-quadrado e pelo t de Student. A variação dos lípides no decorrer do tempo foi avaliada por análise de variância (ANOVA). A significância foi aceita com $p < 0,05$.

Resultados

Não houve diferença entre os pacientes dos grupos gemfibrozil e lovastatina em relação a sexo, idade, presença

de DAC, hipertensão arterial sistêmica, AVC assim como no uso de medicações concomitantes (tab. I). Ambas as medicações foram bem toleradas e todos os pacientes completaram o estudo. Quatro pacientes apresentaram alterações do ritmo intestinal (dois pacientes em cada grupo, três com obstipação e um com diarreia). Quando comparamos as drogas (tab. II) encontramos que o gemfibrozil diminuiu o CT (-21%), LDL-C (-26%), TG (-48%), Lp(a) (-25%) e elevou o HDL-C (+48%) ($p < 0,001$), ao passo que a lovastatina diminuiu o CT (-29%), LDL-C (-37%), TG (-25%) ($p < 0,001$), porém não alterou o HDL-C e a Lp(a).

Discussão

Em nosso estudo, o gemfibrozil mostrou três importantes efeitos no perfil lipídico: diminuiu o LDL-C, aumentou o HDL-C e baixou os níveis de Lp(a). Por sua vez, a lovastatina, apesar de diminuir mais acentuadamente o LDL-C, não alterou a Lp(a) e nem tampouco elevou o HDL-C.

Até o momento, pouco se podia fazer para reduzir os níveis de Lp(a), o uso de dietas pobres em colesterol¹⁴, de colestiramina¹⁵, assim como dos inibidores da HMGCo-A redutase¹⁶ não afetam os níveis dessa lipoproteína. Por outro lado, altas doses de niacina associadas ou não a neomicina diminuem os níveis de Lp(a)^{17,18}. Contudo, a utilização de ácido nicotínico em altas dosagens é comumente associada a efeitos colaterais acentuados. Estrogênios e progestagênios em mulheres menopausadas¹⁹, assim como os esteróides anabolizantes, estanozolol²⁰ e danazol²¹, também reduzem os valores da Lp(a). Entretanto, estas são drogas com indicações restritas, não podendo, obviamente, serem utilizadas de forma generalizada para redução da Lp(a).

Nossos resultados mostraram que o gemfibrozil foi capaz de reduzir significativamente a Lp(a) sem levar a importantes efeitos colaterais. Resultados semelhantes foram relatados por Jones e col com o uso de gemfibrozil em portadores de dislipidemia tipo IIa de Fredrickson²². Ao contrário de nosso estudo, as médias dos níveis plasmáticos de Lp(a)

Tabela I - Características da população

	Gemfibrozil	Lovastatina	p
N	14	13	
Idade	54 \pm 7	55 \pm 9	n.s.
Sexo			
M	9(64%)	8(61%)	n.s.
F	5(36%)	6(59%)	n.s.
DAC	7(50%)	8(61%)	n.s.
HAS	6(43%)	6(46%)	n.s.
AVC	1(7%)	1(7%)	n.s.
Medicação			
Beta Bloq.	1(7%)	8(61%)	n.s.
IECA	4(28%)	3(23%)	n.s.
Nitratos	4(28%)	5(38%)	n.s.
Bloq. Ca ⁺⁺	2(14%)	5(14%)	n.s.
Diuréticos	2(14%)	2(14%)	n.s.

M- masculino; F- feminino; DAC- doença arterial coronária; HAS- hipertensão arterial sistêmica; Beta Bloq- betabloqueador; IECA- inibidor da enzima de conversão da angiotensina; Bloq. Ca⁺⁺- bloqueador de canal da cálcio.

Tabela II - Efeitos dos tratamentos nos lípides e na Lp(a) do soro								
	Gemfibrozil				Lovastatina			
	B	4 S	12 S	p	B	4 S	12 S	p
CT	306±13	241±32	240±30	<0,001	307±11	219±29	217±31	<0,001
HDL-C	33±7	47±10	49±11	<0,001	35±6	39±8	39±7	n.s.
VLDL-C	59±10	31±7	33±8	<0,001	58±10	41±6	43±6	<0,001
LDL-C	215±21	162±35	158±32	<0,001	213±12	137±36	133±37	<0,001
TG	294±23	154±36	153±35	<0,001	280±20	209±38	211±39	<0,001
Lp(a)	51±10	40±9	38±8	<0,001	48±7	47±9	46±8	n.s.

B- basal; 4S- 4ª semana; 12S- 12ª semana; CT- colesterol total; HDL-C- HDL-colesterol; VLDL-C- VLDL colesterol; LDL-C- LDL colesterol; TG- triglicérides; Lp(a)- lipoproteína (a); ns- não significante; lípides e Lp(a) média ± desvio padrão; unidades- mg/dL p- significância versus basal.

desses pacientes não se encontravam elevadas. De forma semelhante, o bezafibrato foi relatado como também capaz de reduzir a Lp(a)²³. Estes resultados mostram que os derivados do ácido fibríco reduzem a Lp(a) sérica, e que os inibidores da HMGCo-A redutase não apresentam esta capacidade.

Os mecanismos pelos quais os derivados do ácido fibríco, os estrogênios e a niacina diminuem os níveis séricos da Lp(a) ainda não estão completamente elucidados. Por aumentar a expressão dos receptores para o LDL²⁴, os estrogênios poderiam levar a um aumento da remoção plasmática da Lp(a), já que ela também possui a apo B-100¹. Entretanto, através deste efeito a lovastatina também deveria diminuir os níveis desta lipoproteína, já que a mesma aumenta a expressão dos receptores B-E no fígado²⁵.

Os fibratos bloqueiam a síntese de VLDL no fígado, assim como estimulam a atividade da lipase lipoprotéica no endotélio capilar²⁶. Existem estudos que sugerem existir uma relação entre esta enzima e os níveis de Lp(a)²⁷. Porém, em pesquisa recente, Santos e col²⁸ não encontraram influência da estimulação da lipase lipoprotéica pela heparina nos níveis de Lp(a) em indivíduos normotriglicéridêmicos.

Os mecanismos pelos quais a neomicina, o ácido nicotínico, os estrogênios e os fibratos diminuem a Lp(a) devem estar relacionados mais a um bloqueio de síntese do que a um aumento de remoção plasmática desta lipoproteína. Estudos recentes demonstram que a concentração desta lipoproteína depende mais da sua taxa de produção que de seu catabolismo^{29,30}. Ramharack e col mostraram que o gemfibrozil em doses de 50 a 200mg/kg dia reduz a expressão do RNA mensageiro da apo(a) em macacos³¹, demonstrando o bloqueio da síntese da Lp(a) por esse fibrato. Porém, ainda não existem estudos em humanos demonstrando tal fenômeno.

Embora não esteja totalmente esclarecido o mecanismo pelo qual o gemfibrozil reduz a Lp(a) sérica, nosso estudo mostra que esta droga é uma opção para redução dos níveis de Lp(a) >25mg/dL e que a lovastatina embora seja um potente redutor do LDL-C não influencia os níveis da Lp(a). Estudos prospectivos são ainda necessários para se determinar se esta redução da Lp(a) sérica acompanha-se de menor incidência de aterosclerose e, conseqüentemente, menor mortalidade.

Referências

- Dahlén GH - Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108: 111-26.
- Mc Lean JW, Tomlinson WJE, Kuang DL et al - cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-7.
- Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL - Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-5.
- Marcovina SM, Zhang ZH, Gaur VP, Albers JJ - Identification of 34 apolipoprotein (a) isoforms : differential expression apolipoprotein (a) alleles between American blacks and whites. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 1192-6.
- Maranhão RC, Pileggi F - Lipoproteína(a), um potente fator de risco na aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 1990; 54: 337-42.
- Hearn JA, Donohue BC, Ba'aalbak J et al - Usefulness of serum lipoprotein(a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 69: 736-9.
- Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M - Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78: 145-50.
- Bruckert E, Davidoff P, Grimaldi A et al - Increased serum levels of lipoprotein(a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control. *JAMA* 1990; 263: 35-6.
- Heiman P, Josephson MA, Fellner SK, Thistlethwaite JR Jr, Stuart FP, Desgupta A - Elevated lipoprotein(a) levels in renal transplantation and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 470-4.
- Karadi I, Romics L, Palos G et al - Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. *Clin Chem* 1989; 35: 2121-3.
- Borba E, Santos RD, Bonfa E et al - Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 220-3.
- Burnstein M, Scolnick HR, Morfin R - Rapid methods for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 1970; 11: 583-95.
- Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS - Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-52.
- Corsetti JP, Sterry JA, Sparks JD, Sparks CE, Weintraub M - Effect of weight loss on serum lipoprotein(a) concentrations in an obese population. *Clin Chem* 1991; 37: 1191-5.
- Vessby B, Kostner G, Lithell H, Thomis J - Diverging effects of cholestiramine on apolipoprotein B and lipoprotein Lp(a). *Atherosclerosis* 1982; 44: 61-71.
- Kostner GM, Gavish D, Leopold D, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL - HMGCo-A reductase inhibitors lower low-density lipoprotein cholesterol without reducing lipoprotein(a) levels. *Circulation* 1989; 80: 1313-19.

17. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB - Levels of lipoprotein(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985; 57: 293-301.
18. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A - Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein lipoprotein(a) in hyperlipidemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989; 226: 271-6.
19. Soma M, Fumagalli R, Paoletti R, Meschia M, Carena M et al - Plasma Lp(a) concentration after estrogen and progestogen in postmenopausal women. *Lancet* 1991; 37: 617.
20. Albers JJ, Taggart HMCA, Applebaum-Bowden D, Haffner S, Chestnutt CH, Hazzard WR - Reduction of lechithin-cholesterol acyl transferase, apolipoprotein A and Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta* 1984; 795: 293-303.
21. Crook D, Sidhu M, Seed M, O'Donnell M, Stevenson JC - Lipoprotein lipoprotein(a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid. *Atherosclerosis* 1992; 92: 41-7.
22. Jones PH, Gotto AM Jr, Pownall HJ et al - Effect of gemfibrozil on plasma lipoprotein(a) levels in type II a hyperlipoproteinemic subjects. *Circulation* 1991; 84: 483.
23. Bimmermann AC, Boerschmann C, Schwartzkopf W, Von Baeyer H, Schleicher J - Effective therapeutic measures for reducing lipoprotein(a) in patients with dyslipidemia. *Curr Ther Res* 1991; 49: 635-43.
24. Windler E, Kovanem PT, Chao YS, Brown MS, Havel RJ, Goldstein JL - The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. *J Biol Chem* 1980; 255: 10464-71.
25. Grundy SM - HMGCo-A reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1988; 319: 24-33.
26. Shepherd J - Fibrates in clinical practice: focus on micronised fenofibrate. *Atherosclerosis* 1994; 110(suppl): S55-S63.
27. Sandholzer C, Feussner G, Bruznel J, Uterman G - Distribution of apolipoprotein(a) in the plasma from patients with lipoprotein lipase deficiency and with type III hyperlipoproteinemia. No evidence for a triglyceride-rich precursor of lipoprotein(a). *J Clin Invest* 1992; 90: 1958-65.
28. Santos RD, Vinagre C, Maranhão RC - Lipoprotein lipase does not affect lipoprotein(a) levels in normotriglyceridemic patients. *Int J Cardiol* 1995; 50: 79-81.
29. Krempler F, Kostner GM, Bolzano K, Sandhofer F - Turnover of lipoprotein(a) in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 1483-90.
30. Knight BL, Perombelon AK, Soutar AK, Wade DP, Seed M - Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 1991; 87: 227-37.
31. Ramharack R, Spahr MA, Hicks GW et al - Gemfibrozil significantly lowers cynomolgus monkey plasma lipoprotein(a)-protein and liver apolipoprotein(a) mRNA levels. *J Lipid Res* 1995; 36: 1294-304.