

Efeitos de autoanticorpos antilipoproteína lipase, antilipoproteína de baixa densidade e antilipoproteína de baixa densidade oxidada sobre o metabolismo lipídico e aterosclerose no lúpus eritematoso sistêmico

James Fesmire, BS¹, Marianne Wolfson-Reichlin, MS¹, and Morris Reichlin, MD^{1,2}

RESUMO

Introdução: O desenvolvimento prematuro de aterosclerose em lúpus eritematoso sistêmico tem sido amplamente divulgado. Anticorpo antilipoproteína lipase pode ser uma das causas que contribuem para esta doença. **Objetivo:** Avaliar o grau de risco coronariano devido a autoanticorpos em termos de placa carotídea em pacientes com lúpus. **Pacientes e Métodos:** Comparamos 114 pacientes com lúpus documentado e 111 controles normais pareados por sexo e idade. Antilipoproteína lipase (A-LPL), antilipoproteínas de baixa densidade oxidada (A-OXLDL), e antilipoproteínas de baixa densidade (A-LDL) foram medidos pelo teste imunoenzimático - ELISA. LDL-triglicéride (LDL-Trig) e HDL-Trig também foram dosados. A placa foi medida por ultrassom bilateral de carótida. **Resultados:** 45,6% dos pacientes foram positivos para A-LDL e 34,4% para A-OXLDL; 44% dos controles foram positivos para A-LDL e 20% para A-OXLDL. O risco aumentou acentuadamente nos subgrupos com níveis elevados de anticorpos. Pacientes com A-LDL e A-OXLDL > 0,40 (n = 12) mostraram correlações de risco coronariano de: A-LDL vs LDL-Trig = 0,7008, P = 0,0111; ultrassom bilateral vs colesterol = 0,62205, P = 0,0308; LDL-Trig vs infarto do miocárdio (IM) = 0,76562, P = 0,0037; triglicérides totais vs IM = 0,78191, P = 0,0027; LDL-Trig/LDL-colesterol vs IM = 0,80493, P = 0,0016; A-OXLDL vs USBL = 0,71930, P = 0,0084. Correlações do SLEDAI com as variáveis de risco foram altamente significativas somente nos subgrupos com níveis elevados de anticorpos (SLEDAI x A-OXLDL = 0,70366, P = 0,0107). **Conclusão:** A-LPL inicia o desenvolvimento de mutações de LDL, seguido pela produção de anticorpos, formação da placa e do risco coronariano em alguns pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Palavras chave: dislipidemias, triglicérides, lipase lipoproteica, aterosclerose, lúpus eritematoso sistêmico

INTRODUÇÃO

Estudos anteriores mostraram uma relação entre os anticorpos antilipoproteína lipase e triglicérides elevados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).¹⁻⁴ A correlação de Pearson de 0,84 (P = 0,0001) de antilipoproteína lipase (A-LPL) foi relatada por nosso laboratório em 2002.¹ A-LPL também se correlacionou com os triglicérides da lipoproteína de baixa densidade (LDL-Trig) a 0,85 (P = 0,0001), e com a Apo B a 0,85 (P = 0,001). Apo

E se correlacionou com LPL a 0,87 (P = 0,0002). Estas partículas de lipídeos-lipoproteínas são representantes da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL), classes de densidade que desempenham um papel central no metabolismo lipídico. A força de correlação da relação entre essas partículas lipídicas nos levou a examinar outros anticorpos potenciais na região VLDL e LDL. Nossos resultados sugerem que estes anticorpos podem ser parte do mecanismo que estaria por trás da aterosclerose precoce, característica do LES.

Recebido em 26/07/2010. Aprovado, após revisão, em 30/09/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse. Este trabalho foi financiado pelo Specialized Center of Research (SCOR) in SLE grant awarded by the National Institutes of Health (Grant No. 5 P50 AR048940).

1. Programa de Artrite & Imunologia (Arthritis & Immunology Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Cidade de Oklahoma, Oklahoma, USA

2. Departamento de Medicina, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma, USA

Endereço para correspondência: James Fesmire. 825 N.E. 13th Street, MS #10, Oklahoma City, Oklahoma 73104, Tel.: (405) 271-7107, Fax: (405) 271-7391. Email: James-Fesmire@omrf.org.

Tem sido relatado que os triglicerídeos circulantes por si só já representam um risco para o desenvolvimento da aterosclerose.^{5,6} A LDL-Trig também é considerada como um fator de risco independente para doença arterial coronariana e um agente inflamatório.⁷ Sua presença eleva o risco geral do excesso de triglicérides na circulação, especialmente se essa alteração estiver associada com outras formas de lipoproteínas mutantes que inibem o metabolismo lipídico. Nosso objetivo foi relacionar essas alterações sobre o mecanismo lipídico de transporte estabelecido, em termos da formação da placa e eventos coronarianos.

A presença de placa medida pelo ultrassom das artérias carótidas tem demonstrado ser um indicador eficiente de doença arterial coronariana e está associado com angina e infarto do miocárdio.^{8,9} No presente estudo foram utilizados escores de placa carotídea como medida da aterosclerose em 114 pacientes com LES e 111 indivíduos normais. Além disso, verificou-se o perfil lipídico completo no soro, LDL e HDL, bem como os níveis de anticorpos A-LPL, antilipoproteína de alta densidade oxidada (A-LDL_{ox}) e antilipoproteína de baixa densidade (A-LDL). Os dados coletados foram utilizados para avaliar o papel destes autoanticorpos no desenvolvimento de aterosclerose precoce nos pacientes com LES.

PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo *Institutional Review Board* do *Oklahoma Medical Research Foundation* e todos os indivíduos assinaram o consentimento informado. A população de pacientes estudada foi de 114 indivíduos, predominantemente do sexo feminino, incluindo 10 do sexo masculino pareados por sexo e idades entre 16 e 87 anos e com média de 43 anos. Como controles, foram incluídos 111 indivíduos normais pareados por idade e sexo. A maioria dos pacientes tinha uma doença de longa duração e, conseqüentemente, usava uma variedade de medicamentos para doenças autoimunes. No entanto, nenhum dos pacientes estava tomando medicamentos hipolipemiantes. Não houve limite de exclusão para ingestão de lipídios. Todos os pacientes preencheram os critérios de classificação para LES do *American College of Rheumatology*.¹⁰ Eles também eram positivos para o “perfil Reichlin”, anticorpo antinuclear (FAN), anti-DNA dupla fita (dsDNA) e anticorpos contra antígenos nucleares extraíveis (ENA). Os controles foram recrutados a partir de nosso centro de ciências da saúde local, eram pessoas saudáveis selecionadas para parear com os pacientes quanto ao sexo e idade, e não tomavam hipolipemiantes.

Ultrassonografia de carótidas

O escore de placas (medido em uma escala de 0 a 10) foi realizado pela Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Medicina da Universidade de *Oklahoma Health Sciences Center*. Os participantes do estudo fizeram uma triagem através de ultrassom com Doppler bilateral de carótidas (em ambas as artérias). O “burden” da placa aterosclerótica foi expresso como a soma dos valores medidos em ambas as artérias. Apenas aqueles indivíduos com alterações ultrassonográficas na entrada foram incluídos para correlações estatísticas.

Ensaio de autoanticorpos

A mesma metodologia (ELISA) para avaliação dos anticorpos anti-LPL, anti-OxLDL e anti-LDL foi utilizada neste estudo. Obviamente diferindo apenas os antígenos e anticorpos empregados nos testes. Esta consistia em revestir a placa com o antígeno, em seguida, adicionar o soro a ser testado diluído 1/100, com incubação durante a noite, seguida por duas lavagens. Adicionando-se em seguida IgG anti-humano com a leitura da densidade óptica realizada através de fotômetro na faixa de 280 nm. Esse método foi aplicado para a medição das amostras de todos os pacientes e controles.¹

Anticorpos/Determinação lipídica

As medições de colesterol e triglicerídeos foram realizadas em conformidade com o manual de operações de laboratório, lipídios e análise de lipoproteínas, revisado em 1982 pelo *Methodology, Lipid Research Clinics Program*.¹¹ Os reagentes enzimáticos lipídicos utilizados no estudo foram comprados da *Roche Laboratories* e utilizou-se para leitura um analisador Cobas Mira Plus fabricado pela Roche, como descrito por Reichlin *et al.*¹ A acurácia e a precisão dos ensaios foram mantidas e supervisionadas por um programa nacional de vigilância analítica.

Isolamento analítico de HDL/LDL

Aliquotas de 0,25 mL de soro foram armazenadas em tubos cônicos de centrifuga de 1,5 mL (SARSTED) em que foram adicionados 0,25 mL de 0,9% NaCl, 15 µL de heparina sódica 0,92 M (ICN) e 25 µL de MnCl₂ Mn 1 M. As amostras foram misturadas por “vortex” e depois armazenadas durante a noite em um banho de gelo. Posteriormente, foram misturadas novamente e centrifugadas a 10.000 rpm em uma centrífuga Sorvall. O sobrenadante com HDL foi removido. Os precipitados foram combinados com 0,25 mL de PBS-Tween 20 (SIGMA),

misturados para se obter uma suspensão homogênea e armazenados durante a noite numa câmara fria. As amostras foram então centrifugadas a 10.000 rpm para separar o precipitado insolúvel e se obter o sobrenadante com LDL. Este foi removido e armazenado, assim como o HDL para ser analisado pela rotina dos testes de colesterol sérico e triglicérides. Medidas diretas ou através da razão de 1:5 VLDL colesterol:triglicérides da estimativa de Friedwald para determinação do LDL colesterol foram aplicadas a todas as amostras. Uma comparação da medida direta com o método estimado para verificação de valores de LDL-colesterol foi realizada em 1100 amostras e produziu um coeficiente de correlação de 0,82 com um valor de $P < 0,0001$.

Isolamento do LDL

Isolamento da lipoproteína de baixa densidade foi realizado de acordo com o método de Lee *et al.*¹² com duas lavagens adicionais com NaCl de densidade 1.070 para excluir albumina. Foram realizadas ultracentrifugações durante 26 horas a 45.000 rpm numa ultracentrífuga Beckman J-25. As frações isoladas de LDL foram dialisadas por dois dias em 0,05%, EDTA/ PBS antes da utilização.

Oxidação do LDL

Para a oxidação do LDL, foi utilizada uma versão ligeiramente modificada do método da oxidação do cobre descrito por Palinski *et al.* em 1990.¹³ 200µL do LDL intacto na concentração de 3,80 mg/mL foi adicionada a 5 µL de sulfato de cobre 1 M em 1 mL de PBS para cada preparação do estudo. A mistura foi incubada durante a noite em banho-maria a 37°C e em seguida centrifugado a 10.000 rpm em uma centrífuga RC5C Sorvall. O sobrenadante foi removido e dialisado em PBS/EDTA 0,10% por dois dias. A amostra oxidada foi testada por imunodifusão contra o anti-Apo B em comparação com o LDL intacto apresentando uma fraca linha de precipitação.

Gerenciamento de dados

Armazenamento de dados de arquivos, análise estatística e gráficos de regressão foram realizados utilizando o *software* SAS, versão 9.1, comprado de *SAS Institute Inc.*, de Cary, Carolina do Norte.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a comparação de A-LPL (+) e (-) dos pacientes e controles e as variáveis de risco associadas. A maioria das

variáveis significativas foi constituída de partículas contendo triglicerídeos. O colesterol total, LDL e HDL colesterol não foram significativamente diferentes entre os grupos, mas o HDL colesterol foi um pouco diferente. Revisão da estatística de um subgrupo com A-OXLDL(+) (n = 41) também mostrou uma média similar nos valores de anticorpos A-LPL (média de A-LPL = 0,41; A-OXLDL = 0,41). No entanto, um subgrupo de pacientes selecionados com A-LPL (+) (n = 52; média A-LPL = 0,514; A-OXLDL = 0,286) apresentou um valor médio de meta-de ou menos de anticorpos A-OXLDL. O mesmo foi verdadeiro para os controles; no entanto, os níveis de A-OXLDL para esse grupo foram ainda menores, ou seja, cerca de um terço [A-LPL (+) n = 49 (média = 0,54; A-OXLDL = 0,17); (A-OXLDL (+), n = 23 (média de A-LPL = 0,37; A-OXLDL = 0,31)].

Os maiores níveis de densidade óptica foram para os anticorpos anti-LPL. O impacto mais significativo do perfil lipídico foi a elevação de triglicerídeos no soro total e das classes LDL e HDL.

Medidas bilaterais da placa de carótida realizadas por ultrassonografia (USBL) foram maiores nos grupos de pacientes positivos para A-LPL.

Na Tabela 2 observa-se que a maior correlação com a placa foram os triglicerídeos medidos na fração HDL de pacientes com A-LPL (+), em contraste com indivíduos de ambos os grupos (LES e controle) com níveis baixos de A-LPL para os quais uma correlação com a placa não foi demonstrada. Os pacientes que eram negativos para o anticorpo A-LPL tiveram uma correlação negativa significativa para a variável USBL x HDL-TG, por comparação. Pacientes tendo $> 0,45$ para o anticorpo A-LPL (n = 37) mostraram correlações significativas na incidência de infarto do miocárdio.

Encontramos a maior percentagem de distribuição em favor de triglicerídeos na fração LDL dos pacientes. Comparações pelo teste *t* do LDL-triglicéride e razão de distribuição de LDL foram altamente significantes em relação ao grupo normal ($P = 0,0001$), embora o LDL-colesterol não tenha sido significativo.

Além do risco aumentado de eventos coronários com o aumento do A-LPL como visto na Tabela 2, um subgrupo de 21 pacientes com anticorpos para ambos A-LPL e A-OXLDL superiores aos valores do início com densidade óptica $> 0,3500$ apresentou um coeficiente de correlação de infarto do miocárdio x LDL-triglicéride/LDL-colesterol = 0,75897, $P \leq 0,0001$ (dados não apresentados).

Dado que a atividade da LPL é um importante ponto em questão, as classes de densidade LDL e HDL foram isoladas para permitir níveis de colesterol e triglicérides, incluindo a distribuição dentre e entre os pacientes e normais. A Tabela 3 mostra os resultados do teste *t* da comparação das razões

Tabela 1. Níveis de A-LPL positiva e negativa em pacientes e grupo controle

Variável	Média	DP	Média	DP	Teste t(P)
	Controles A-LPL (-) (n = 62)		Controles A-LPL (+) (n = 9)		
Placa	0,37	0,87	0,40	0,90	0,43
Col total	187,7	38,8	195,8	33,3	0,0499
Trig total	120,4	53,5	129,9	27,5	0,4669
LDL-Col	105,9	31,2	112,6	23,5	0,0718
LDL-Trig	73,4	73,4	84,4	59,8	0,3881
Trig/Col	0,65	0,31	0,65	0,34	0,4075
LDL-Trig/LC	0,70	0,34	0,72	0,43	0,4144
HDL-Trig/HC	0,79	0,74	0,76	0,32	0,3932
A-OXLDL	0,14	0,12	0,17	0,11	0,0145
A-LPL	0,28	0,17	0,54	0,19	<0,0001
HDL-Col	53,8	53,8	56,4	15,4	0,2244
HDL-Trig	39,5	39,5	40,5	14,3	0,2058
	Lúpus A-LPL (-) (n = 62)		Lúpus A-LPL (+) (n = 52)		
Placa	0,74	1,18	1,19	1,95	0,2223
Col total	196,8	59,0	202,1	50,6	0,2446
Trig total	149,9	79,3	191,2	118,6	0,0099
LDL-Col	111,4	42,3	121,3	35,8	0,0668
LDL-Trig	98,8	69,3	126,3	70,6	0,0083
Trig/Col	0,78	0,42	0,94	0,44	0,0141
LDL-Trig/LC	0,88	0,55	1,04	0,50	0,0333
HDL-Trig/HC	0,85	0,38	0,93	0,39	0,0949
A-OXLDL	0,19	0,15	0,28	0,13	0,0108
A-LPL	0,25	0,13	0,51	0,16	<0,0001
HDL-Col	54,1	20,5	50,8	16,6	0,1943
HDL-Trig	42,0	12,4	44,2	16,4	0,3338
	Controles A-LPL (-) (n = 62)		Lúpus A-LPL (+) (n = 52)		
Placa	0,37	0,87	1,19	1,95	0,0032
Col total	187,7	38,8	202,1	50,6	0,0521
Trig total	120,4	53,5	191,2	118,6	<0,0001
LDL Col	105,9	31,2	121,3	35,8	0,0209
LDL Trig	73,4	73,4	126,3	70,6	<0,0001
Trig/Col	0,65	0,31	0,94	0,44	0,0001
LDL-Trig/LC	0,70	0,34	1,04	0,50	0,0002
HDL-Trig/HC	0,79	0,74	0,93	0,39	0,0025
A-OXLDL	0,14	0,12	0,28	0,20	<0,0001
A-LPL	0,28	0,17	0,51	0,16	<0,0001
HDL-Col	53,8	53,8	50,8	16,6	0,0728
HDL-Trig	39,5	39,5	44,2	16,4	0,0237

Col total - colesterol total; Trig total - triglicérides total; LDL-COL - lipoproteína de baixa densidade-colesterol; LDL-Trig - lipoproteína de baixa densidade de triglicérides; Trig / Col - triglicérides / colesterol; LDL-Trig/LC - lipoproteína de baixa densidade-triglicérides / colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-Trig/HC - lipoproteína de alta densidade -triglicéride/ lipoproteína de alta densidade-colesterol; A-OXLDL - antilipoproteína lipase oxidada; A-LPL, antilipoproteína lipase; HDL-Col - lipoproteína de alta densidade- colesterol; HDL-Trig, lipoproteína de alta densidade triglicérides.

de triglicérides/colesterol em pacientes com LES e controles normais na margem direita da tabela. Esses dados refletem a distribuição percentual de triglicéride/colesterol no soro, o LDL, o HDL e a comparação pelo teste *t* de cada substância, em cada fração, além da relação triglicéride/colesterol em cada fração. As razões de triglicérides/colesterol apresentadas

Tabela 2. Correlação do ultrassom, pontuação placa de carótida, e incidência de infarto do miocárdio em subgrupos de níveis de anti-LPL com variáveis de lipídeos

Correlação de variáveis	Lúpus A-LPL (-) (n = 67)	P
USBL x Total Col	0,0749	0,5467
USBL x Total Trig	0,0044	0,9716
USBL x HDL-Trig/HDL-Col	-0,1560	0,2148
USBL x HDL-Trig	-0,2866	0,0206
Lúpus A-LPL (+) (n = 52)		
USBL x Total Col	0,2659	0,0567
USBL x Total Trig	0,2927	0,0352
USBL x HDL-Trig/HDL-Col	0,3130	0,0239
USBL x HDL-Trig	0,4372	0,0012
Lúpus A-LPL > 0,45 O,D, (n = 37)		
IM x Trig/Cl	0,4231	0,0091
IM x LDL-Trig	0,3822	0,0196
IM x LDL-Trig/LDL-Col	0,5052	0,0014
IM x HDL-Trig/HDL-Col	0,4358	0,0076

USBL - ultrassonografia bilateral; Col total - colesterol total; Trig total - triglicérides total; HDL-Trig/HDL-Col - lipoproteína de alta densidade-triglicéride/lipoproteína de alta densidade-colesterol; IM - infarto do miocárdio; A-LPL - antilipoproteína .

Tabela 3. Razão da média de lipídios em pacientes com lúpus e controles normais

	Lúpus (n = 119)		Controles normais (n = 117)		
	Trig/Col (%)	Trig/Col (mg/dl)	Trig/Col (%)	Trig/Col (mg/dl)	teste t P
Sérum	(100%)	168,0	(100%)	124,6	< 0,0001
	(100%)	199,1	(100%)	191,3	< 0,0001
		= 0,8535		= 0,6546	0,2533
LDL	(70,4%)	110,8	(60,6%)	78,3	0,0001
	(57,8%)	115,0	(56,7%)	108,8	0,0001
		= 0,9520		= 0,7117	0,2189
HDL	(30,3%)	43,0	(36,1%)	39,9	0,0191
	(27,5%)	52,7	(29,2%)	54,9	0,0019
		= 0,8891		= 0,7797	0,0316

na Tabela 3 têm valores relativamente próximos dentro dos grupos, mas são significativamente maiores nos pacientes em todo o espectro de classe de densidade, em comparação com o grupo normal. A média global da razão triglicéride/colesterol em pacientes com LES foi 0,8982, significativamente, em favor de triglicérides, em comparação com 0,7153 para controles normais. Estes dados mostram níveis significativamente mais elevados de triglicérides nos pacientes com LES no soro e entre as classes de densidade, enquanto o colesterol foi apenas ligeiramente aumentado na forma de HDL.

Correlações de lipídios LDL (Tabela 4) com os três anticorpos medidos em amostras cujos resultados foram acima

Tabela 4. Correlações de autoanticorpos com variáveis de risco coronariano

Correlações	Lúpus A-OXLDL (+) (n = 67) (variação 0,16 – 0,83)	P value
LDL-Col x A-LPL	0,4190	0,0064
LDL-Col x A-LDL	0,4774	0,0018
LDL-Col x A-OXLDL	0,4267	0,0068
%LDL-Trig x A-LPL	0,4014	0,4126
HDL-Trig x A-LDL	0,4126	0,0091
%LDL-Trig x IM	0,3158	0,0430
Controles normais A-OXLDL (-) (n = 88)		
LDL-Col x A-LPL	0,2159	0,0433
LDL-Col x A-LDL	-0,0244	0,8212
LDL-Col x A-OXLDL	0,1245	0,2480
%LDL-Trig x A-LPL	0,0727	0,5008
HDL-Trig x A-LDL	0,0354	0,7464
%LDL-Trig x IM	Sem IM	Sem IM
Autoanticorpos – Controles normais A-OXLDL (+) (n = 23) (range 0,16 – 0,61)		
LDL-Col x A-LPL	0,1974	0,3665
LDL-Col x A-LDL	0,2672	0,2178
LDL-Col x A-OXLDL	0,5258	0,0100
%LDL-Trig x A-LPL	-0,4080	0,0533
HDL-Trig x A-LDL	0,4740	0,0223
%LDL-Trig x IM	No MI	Sem IM
Lúpus com A-LPL e A-OXLDL > 0,400 O,D, (n = 12)		
Col total x Placa carotídea (USBL)	0,6225	0,0380
Trig séricos totais x IM	0,7819	0,0027
LDL-Trig/LDL-Col x IM	0,8049	0,0016
LDL-Trig x IM	0,7656	0,0037
HDL-Trig/HDL-Col x IM	0,7031	0,0108
LDL-Col x CVA	0,6825	0,0145
A-LPL x LDL-Trig	0,7480	0,0081
A-OXLDL x Carotid Plaque (USBL)	0,7193	0,0084

LDL-Col - lipoproteína de baixa densidade-colesterol; A-LPL, antilipoproteína lipase; A-LDL - antilipoproteína de alta densidade; A-OXLDL - antilipoproteína de alta densidade oxidada; % LDL-Trig - percentual de lipoproteína de baixa densidade do total de triglicérides; USBL - ultra-sonografia bilateral; IM - infarto do miocárdio; HDL-Trig/HDL-Col, lipoproteína de alta densidade-triglicéride/ lipoproteína de alta densidade-colesterol; AVC - acidente vascular cerebral; LDL-Trig, lipoproteína de baixa densidade -triglicéride.

dos valores iniciais mostram um risco aumentado, tanto em pacientes quanto em controles, quando uma combinação de anticorpos é positiva. O subgrupo de pacientes na Tabela 4 com ambos A-LPL e A-OXLDL > 0,40 (n = 12) mostra os maiores coeficientes de correlação entre os anticorpos associados a LDL, as variáveis de risco de LDL e risco coronariano.

Na Tabela 5, a correlação dos valores de SLEDAI do total dos pacientes (n=111) com fatores de risco foi significativa (SLEDAI x infarto do miocárdio 0,2597, P = 0,0066; SLEDAI x acidente vascular cerebral 0,2412, P = 0,0119, e SLEDAI x LDL-colesterol, 0,1958, P = 0,0422). A média do SLEDAI foi de 19,5. Subdividindo-se os grupos de pacientes entre aqueles com SLEDAI > 25 e < 25 observaram-se associações mais fortes com as variáveis de risco no grupo com SLEDAI elevado, e associações mais fracas no grupo com SLEDAI menor.

Tabela 5. Correlações das variáveis de risco em subgrupos de SLEDAI

Correlação de variáveis	SLEDAI ≥ 25 (n = 30)	P value
SLEDAI x Trig totais	0,4440	0,0140
Placa x Col total	0,5091	0,0041
SLEDAI x HDL-Trig	0,5948	0,0005
Placa x LDL-Chol	0,5452	0,0018
Placa x LDL-Trig	0,3899	0,0331
SLEDAI x IM	0,3693	0,0446
AVC x IM	0,5649	0,0011
SLEDAI < 25 (n = 81)		
SLEDAI x Trig totais	-0,0094	0,9350
Placa x Col total	0,0807	0,4739
SLEDAI x HDL-Trig	0,0874	0,4527
Placa x LDL-Col	0,0721	0,5224
Placa x LDL-Trig	0,1086	0,3345
SLEDAI x IM	0,2997	0,0077
AVC x IM	-0,0362	0,7479
SLEDAI ≥ 25 + A-LPL > ,35 O,D, (n = 10)		
SLEDAI x Placa	0,8586	0,0015
SLEDAI x LDL-Col	0,7387	0,0147
Placa x LDL-Col	0,6837	0,0293
Placa x Trig/A-LPL	0,7962	0,0054
Placa x Trig totais	0,6395	0,0465

SLEDAI - índice de atividade do lúpus eritematoso; Trig totais - triglicérides totais; Col total - colesterol total; HDL-Trig, lipoproteína de alta densidade-triglicéride; LDL-Col, lipoproteína de baixa densidade-colesterol; LDL-Trig - lipoproteína de baixa densidade - triglicérides; IM - infarto do miocárdio; AVC - acidente vascular cerebral; A-LPL, antilipoproteína lipase.

A Figura 1 mostra que a maior formação de placas foi vista em pacientes com LES e que apresentaram altos níveis de A-LPL e A-OXLDL em comparação com outros grupos

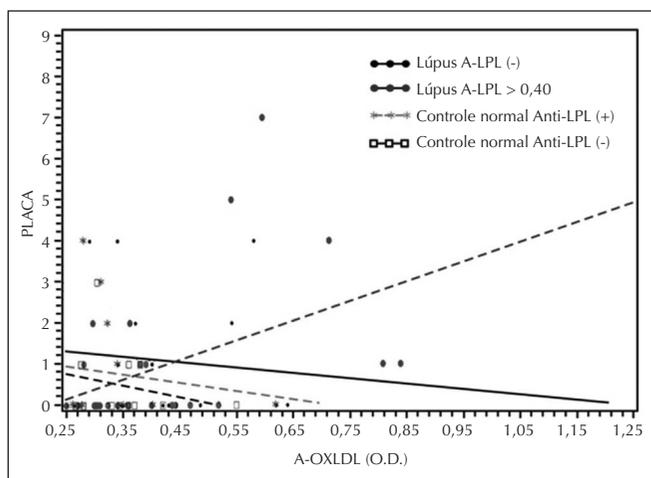


Figura 1. Relação da lipoproteína de baixa densidade oxidada (A-OXLDL) com placa carotídea entre os subgrupos de pacientes e controles com os diferentes níveis de antilipoproteína lipase (A-LPL).

DISCUSSÃO

A análise geral dos dados deste estudo mostra que cerca de 47% dos pacientes têm A-LPL positiva, e aproximadamente 36% têm o anticorpo A-OXLDL. Os níveis e distribuição de anticorpos observados são sempre superiores para A-LPL comparado à A-OXLDL no grupo com anticorpos positivos.

Está bem estabelecido que as partículas de lipídeo-lipoproteína são processadas metabolicamente formando uma sequência de lipídeos com menores tamanhos e distribuição, começando pela atividade da LPL nos triglicérides dos quilomícrons e continuando através de HDL, resultando em aumento da densidade e perda de lipídios devido às atividades enzimáticas durante o curso de transporte normal lipídico.¹⁴⁻¹⁷ A LPL é a primeira na sequência de transporte, o que está de acordo com as observações dos níveis de anticorpos e

sua distribuição, conforme descrito. Nós interpretamos que o anticorpo A-LPL surge primeiro e a A-OXLDL posteriormente como resultado do impedimento do transporte pela A-LPL e promoção de mutação que, posteriormente, produz autoanticorpos mutantes, que contribuem grandemente para a disfunção e o excesso de lipídios na circulação em alguns pacientes com LES.

A análise dos dados do SLEDAI proporciona resultados interessantes. A população de pacientes é composta principalmente de uma coorte de longa duração da doença, com graus variáveis de atividade segundo a resposta ao tratamento. A média global SLEDAI foi elevada (19,0), embora não significativamente correlacionada com as variáveis de risco, e tampouco com eventos de um grupo. No entanto, como mostra a Tabela 5, os subgrupos da população de SLEDAI > 25 vs < 25 começam a mostrar padrões consistentes de risco de acordo com esses grupos. Além disso, em um subgrupo mais grave, com SLEDAI > 25 associado a uma A-LPL-acima da linha basal de 0,35 OD, as correlações de SLEDAI com placas e outras variáveis conhecidas de risco coronariano tornam-se mais dramáticas. Conclui-se que estes dados estão de acordo com relatos anteriores^{3,18} de elevação da disfunção de lipídios durante a atividade alta da doença.

Resultados desse estudo focam a atenção nos anticorpos autoimunes que ofereceriam um aumento no risco potencial para o desenvolvimento prematuro de aterosclerose em alguns pacientes com LES. Níveis e distribuição elevada de triglicérides e no soro e classe de densidades podem ser um indício de atividade autoimune no transporte lipídico. No entanto, igualmente importante, os resultados também enfatizam a necessidade de mais estudos para explorar a presença e o papel de outros anticorpos autoimunes que possam estar contribuindo para este risco.

Embora apenas as concentrações mais altas de anticorpos mostraram uma forte correlação com variáveis de risco coronariano, sugerimos que a constante exposição a baixos níveis de anticorpos específicos também apresentam um risco para o desenvolvimento de doenças vasculares em pacientes com LES e contribuem como uma fonte de risco coronariano em indivíduos normais ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Reichlin M, Fesmire J, Quintero-Del-Rio AI, Wolfson-Reichlin M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2957-63.
2. de Carvalho JF, Borba EF, Viana VST, Bueno C, Leon EP, Bonfá E. Anti-Lipoprotein Lipase Antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3610-5.
3. de Carvalho JF, Viana VST, Neto EFB, Leon EP, Bueno C, Bonfá E. Longitudinal fluctuation of anti-lipoprotein lipase antibody is related with disease activity in systemic lupus erythematosus patients without anti-dsDNA antibodies. *Rev. Bras. Reumatol* 2009; 49(1):39-47.
4. Koderá M, Hayakawa I, Komura K, Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K *et al.* Anti-lipoprotein lipase antibody in systemic sclerosis: Association with elevated serum triglyceride concentrations. *J Rheumatol* 2005; 32(4):629-36.
5. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298:299-308.
6. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK *et al.* Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease, studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(11):1336-45.

7. März W, Scharnagl H, Winkler K, Tiran A, Nauck M. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules and angiographic coronary artery disease: The Ludwig Shafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2004; 110: 3068-3074.
8. Zanolta CN, Franceschini L, Cacici G, De Cristan B, Arieti M, Vassanelli C. Usefulness of ultrasonographic markers of carotid atherosclerosis (intima-media thickness, unstable carotid plaques and severe carotid stenosis) for predicting presence and extent of coronary artery disease. *J Cardiovasc Med* 2009; 10(12):906-12.
9. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-medial thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11(1):21-7.
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF *et al.* The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1982; 25:1271-7.
11. Lipid Research Clinics Program. Manual of Laboratory Operations: Lipid and Lipoprotein Analysis. Second Edition, Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, U.S. Dept. of Health and Human Services, 1982.
12. Lee DM, Downs D. A quick and large-scale density gradient subfractionation method for low density lipoproteins. *J Lipid Res* 1982; 23(1):14-27.
13. Palinski W, Ylä-Herttuala S, Rosenfeld ME, Butler SW, Socher SA, Parthasarathy S *et al.* Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 1990; 10(3):325-35.
14. Havel RJ, Eder HA, Bradgon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 1955; 34(9):1345-53.
15. Blackett PR, Kittredge D. Hyperlipidemia in children. *South Med J* 1993; 86:1083-92.
16. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6):499-502.
17. Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. *Clin Chem* 1990; 36(1):15-9.
18. Borbá EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: Influence of disease activity and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6:533-9.