

Lipoproteína (a) está Associada com Níveis Basais de Insulina em Pacientes com *Diabetes Mellitus* Tipo 2

Lipoprotein (a) is Associated with Basal Insulin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Syed Shahid Habib, Muhammad Aslam, Syed Fayaz Ahmad Shah, Abdul Khaliq Naveed

King Khalid University Hospital, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia¹; Army Medical College, Rawalpindi, Pakistan²

Resumo

Fundamento: Ainda não foi claramente estabelecido se a resistência/deficiência insulínica leva diretamente à aterogênese ou através de sua associação com outros fatores de risco como os níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)].

Objetivo: O objetivo do estudo foi estabelecer a relação entre os níveis basais de insulina, lípidos e lipoproteína (a) em pacientes com *diabetes mellitus* (DM) tipo 2.

Métodos: Amostras de sangue foram colhidas em jejum e os níveis de insulina, lipoproteína (a), colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), lipoproteína de alta densidade (HDL-C), glicose e hemoglobina glicada (HbA1c) foram medidos em 60 pacientes com DM tipo 2 e 28 indivíduos saudáveis. Nós dividimos os pacientes em dois grupos baseados nos níveis basais de insulina: $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ e $< 10 \mu\text{IU/ml}$.

Resultados: Os níveis de insulina eram mais altos nos indivíduos diabéticos do que nos controles [$p < 0,05$]. Os níveis de CT ($p < 0,01$), LDL-C ($p < 0,05$), razão CT/HDL ($p < 0,01$), e TG ($p < 0,05$) eram mais altos e os níveis de HDL-C eram significativamente mais baixos em ambos os grupos de diabéticos, quando comparados aos controles. Os níveis de Lp(a) eram significativamente mais baixos em diabéticos com insulina basal $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ comparados com aqueles que apresentavam insulina basal $< 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,05$). A análise de regressão mostrou uma relação significativa da Lp(a) com os níveis de insulina ($r = 0,262$, $p < 0,05$) e razão Insulina/Glicose ($r = 0,257$, $p < 0,05$).

Conclusão: Os níveis de Lp(a) se correlacionam inversamente com os níveis de insulina em pacientes com DM tipo 2. Os níveis de Lp(a) podem ser um dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com DM tipo 2 com maior duração da doença. (Arq Bras Cardiol 2009;93(1):28-33)

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*, dislipidemias, lipoproteína(a), insulina basal.

Summary

Background: It has not been clearly established whether insulin resistance/deficiency leads directly to atherogenesis or through its association with other risk factors such as Lipoprotein(a) [Lp(a)].

Objective: This project aimed at studying the association between basal Insulin, Lipids and Lipoprotein(a) levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

Methods: Fasting blood samples were analyzed for Insulin, Lipoprotein(a), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in 60 patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM) and 28 healthy subjects. We divided patients into two groups based on basal insulin levels: $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ and $< 10 \mu\text{IU/ml}$.

Results: Insulin levels were higher in diabetic versus control individuals [$p < 0.05$]. TC ($p < 0.01$), LDL-C ($p < 0.05$), TC/HDL ratio ($p < 0.01$) and TG levels ($p < 0.05$) were higher and HDL-C levels were significantly lower ($p < 0.001$) in both diabetic groups as compared to control. Lp(a) levels were significantly higher in both diabetic groups, when compared to the control group. Lp(a) levels were significantly lower in diabetics with basal insulin $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ when compared to those with basal insulin $< 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0.05$). Regression analysis revealed a significant relationship of Lp(a) with insulin levels ($r = 0.262$, $p < 0.05$) and Insulin Glucose ratio ($r = 0.257$, $p < 0.05$).

Conclusion: Lp(a) levels correlate inversely with insulin levels in Type 2 diabetic patients. Lp(a) may be one of the cardiovascular risk factor in type 2 diabetic patients with longer duration of DM. (Arq Bras Cardiol 2009;93(1):25-30)

Key words: Diabetes mellitus; dyslipidemias; lipoprotein (a), insulin.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Syed Shahid Habib •

King Saud University, 11461, Riyadh, Saudi Arabia

E-mail: shahidhabib44@hotmail.com

Artigo recebido em 08/12/2007; revisado recebido em 08/02/2008; aceito em 03/03/2008.

Introdução

Entre as doenças crônicas mais comuns da atualidade, o *Diabetes Mellitus* (DM) permanece singular, devido às suas ramificações multi-sistêmicas. A combinação de hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, hiperinsulinemia, intolerância à glicose e obesidade, particularmente obesidade central, tem sido denominada "síndrome metabólica"^{1,2}, a qual é um importante determinante da DM e doença cardiovascular³. Pacientes com DM tipo 2 apresentam defeitos na secreção de insulina em resposta à carga de glicose e resistência à ação da insulina^{4,5}. Três fases podem ser reconhecidas na patogênese do DM tipo 2^{4,6,7}. Na primeira fase, a glicose plasmática permanece normal apesar da resistência à insulina, por que os níveis de insulina estão elevados. Na segunda fase, a resistência à insulina piora, apesar das concentrações elevadas de insulina e a intolerância à glicose manifesta-se sob a forma de hiperglicemia pós-prandial. Na terceira fase, a secreção de insulina diminui, com perda progressiva das células beta⁸. As concentrações de insulina no plasma são determinadas pela resistência à insulina e pela secreção de insulina.

A resistência à insulina se correlaciona melhor com anormalidades metabólicas e está ligada ao desenvolvimento de doença cardiovascular em pacientes com DM tipo 2⁹. A hiperinsulinemia e a resistência à insulina têm sido associadas com doença arterial coronariana (DAC), DM tipo 2, dislipidemia e hipertensão. Tem sido proposto que a resistência à insulina é um fator de risco independente para DAC¹⁰.

A lipoproteína (a) -Lp(a)- tem sido descrita como um fator de risco independente para DAC prematura e outros distúrbios tromboembólicos¹¹. Muitos estudos relataram que a Lp(a) estava aumentada na DM tipo 2. Além disso, tem sido reportado que a frequência dos níveis de alto risco era muito maior em pacientes com DM tipo 2^{12,13}.

O objetivo do presente estudo foi estudar a associação entre os níveis basais de insulina, as concentrações de lipídios e lipoproteína (a) -Lp(a)- em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.

Métodos

O presente estudo foi realizado no Departamento de Fisiologia, *Army Medical College, Rawalpindi*. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do *Army Medical College*. Sessenta pacientes com DM tipo 2 foram selecionados de acordo com os critérios de seleção e 28 indivíduos saudáveis não-diabéticos, pareados por sexo e idade foram selecionados como grupo controle. Os pacientes participantes do estudo haviam sido diagnosticados como tendo *diabetes mellitus* tipo 2; 32 pacientes eram do sexo masculino e 28 eram do sexo feminino. A altura foi medida em centímetros com os pés descalços e o peso foi medido em quilogramas com os pacientes usando roupas leves. As informações clínicas, data do diagnóstico e histórico médico foram obtidos através da revisão de prontuários e entrevistas com os pacientes. Todos os pacientes apresentavam condições metabólicas estáveis. Os pacientes que apresentavam qualquer doença que pudesse afetar o seu estado metabólico e os parâmetros estudados, tais como síndrome nefrótica, insuficiência renal aguda

ou crônica, distúrbios da tireóide, infecções agudas, AVC, cetoacidose diabética e síndrome hiperosmolar não cetótica, foram excluídos do estudo^{11,14}. Também foram excluídos do estudo pacientes com histórico familiar de hipercolesterolemia ou infarto agudo do miocárdio^{15,16}. O histórico do uso de medicação foi registrado e os pacientes que recebiam insulina, agentes hipolipemiantes, contraceptivos orais e esteróides também foram excluídos^{17,18}.

Os pacientes diabéticos foram alocados em dois grupos, com base nas concentrações de insulina basal (em jejum): Níveis de Insulina $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ e Níveis de Insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$ ^{7,19,20}. Os indivíduos incluídos no grupo controle eram indivíduos saudáveis e pareados por idade e sexo, funcionários do AFIP (*Armed forces Institute of Pathology*) e do *Army Medical College*. Esses indivíduos não apresentavam infecção aguda ou qualquer distúrbio metabólico ou psicológico e não tinham histórico familiar de hipercolesterolemia ou DM. Os perfis lipídicos e níveis de glicose sérica em jejum foram medidos, mostrando que esses indivíduos apresentavam perfil lipídico normal e níveis de glicose sérica de jejum (GSJ) $< 6,1 \text{ mmol/l}$ (110 mg/dl).

As amostras de sangue em jejum foram colhidas por meio da punção da veia antecubital, o soro foi separado, separado em alíquotas e então congelado a -70°C . Os níveis de glicose foram mensurados através do método GOD-PAP (*Glucose Oxidase Phenyl Amprone*), um método colorimétrico enzimático, com o kit fornecido (*Linear Chemicals*, Barcelona, Espanha). O colesterol total foi medido através do método CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase Phenol Amprone*), um kit colorimétrico enzimático (*Linear Chemicals*). O método GPO-PAP (*Glycerol Phosphate Oxidase*), um kit colorimétrico enzimático, foi utilizado para mensurar os níveis de triglicérides no soro (*Linear Chemicals*). O método CHOD-PAP foi usado para mensurar os níveis de HDL-c e LDL-c (*Merck Systems*, San Antonio, TX, EUA). Os níveis de Lp(a) no soro foram mensurados através de método imunológico, o ELISA sanduíche, o qual utiliza o anticorpo monoclonal de camundongo anti-apo(a) como o anticorpo de fase sólida e um anticorpo anti-apo B-100 policlonal de ovelha (anticorpo contra B-100) como o anticorpo de detecção. Os anticorpos usados nesse ensaio identificam todas as isoformas conhecidas de apo(a). Não houve reatividade cruzada com plasminogênio e LDL. Os kits utilizados foram fornecidos por *Innogenetics Biotechnology for Health Care*, Gent, Bélgica. O método de separação da resina de troca de íons foi utilizado para mensurar a hemoglobina glicada (*Stanbio Glycohemoglobin*, Boerne, TX, EUA), para o qual foi utilizado sangue inteiro adicionado de EDTA - Ácido etilenodiaminotetracético. A insulina foi mensurada por quimiluminescência, o qual é um método sanduíche. O kit foi fornecido por *Diagnostic Products Corporation*, EUA e o equipamento utilizado foi o *Immulite 2000*. O sistema *Immulite* utiliza ensaios específicos, contas de poliestireno recobertas com anticorpo específico como a fase sólida, em uma unidade de teste especialmente projetada. Esta Unidade Teste serve como o vaso reacional para a reação imune, a incubação, a lavagem e o desenvolvimento do sinal. A emissão de luz do substrato quimiluminescente, que reage com o conjugado enzimático ligado à conta plástica é proporcional à quantidade de substâncias a serem analisadas,

originalmente presentes na amostra. Entretanto, os níveis de peptídeo-C não foram mensurados nesse estudo.

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Versão 10). Os dados foram expressos como médias e erro padrão da média (EPM). Os testes aplicados para a análise estatística foram a análise de variância (ANOVA) e o teste de Bonferroni (comparações múltiplas). Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os coeficientes de correlação de Spearman também foram determinados entre os níveis basais de insulina, razão insulina/glicose e as características clínicas. Os níveis de Lp(a), insulina e razão insulina/glicose também foram analisados através da análise de regressão logística com intervalos de confiança de 95% após transformação log da insulina e da razão insulina/glicose.

Resultados

Características clínicas

As características clínicas dos grupos controle e pacientes diabéticos são mostradas na Tabela 1. PAS (Pressão arterial sistólica), PAD (Pressão arterial diastólica), glicose sérica de jejum e níveis de HbA1c eram significativamente mais altos em ambos os grupos de pacientes diabéticos ($p < 0,0001$), quando comparados com os indivíduos saudáveis não-diabéticos. Não havia diferença significativa em relação à idade e IMC entre os pacientes diabéticos e o grupo controle ($p > 0,05$). Os pacientes diabéticos com insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$ eram significativamente mais velhos e apresentavam maior duração da DM quando comparados com os pacientes que apresentavam níveis de insulina $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,05$).

Níveis de insulina

Os níveis séricos de insulina estavam significativamente mais altos nos pacientes diabéticos ($16,94 \pm 3,21$) quando comparados com os indivíduos não-diabéticos do grupo controle ($7,88 \pm 1,01$) [$p < 0,05$]. A razão insulina sérica/glicose sérica, a qual é um marcador de resistência insulínica, estava significativamente mais alta nos pacientes diabéticos com níveis de insulina $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,0001$), quando comparados com os pacientes com níveis de insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$. Além disso, os valores de HOMA-IR estavam significativamente mais altos no grupo com nível mais elevado de insulina, quando comparados com o grupo controle ($p < 0,0001$) e com o grupo que apresentava nível menos elevado de insulina ($p < 0,01$).

Perfil lipídico e da Lp(a)

Os níveis de colesterol total ($p < 0,01$), LDL-C ($p < 0,05$), a razão colesterol total /HDL ($p < 0,01$), e os níveis de TG ($p < 0,05$) estavam significativamente mais altos e os níveis de HDL- C estavam significativamente mais baixos ($p < 0,001$) em ambos os grupos de pacientes diabéticos quando comparados com o grupo controle. Os níveis de Lp(a) estavam significativamente mais altos em pacientes diabéticos com insulina basal $< 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,01$) e naqueles com insulina basal $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,05$), quando comparados

com o grupo controle [Tabela 2]. Os níveis de Lp(a) estavam significativamente mais baixos nos pacientes diabéticos com insulina basal $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ quando comparados com os pacientes diabéticos com níveis de insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,05$). A razão insulina/glicose apresentou uma correlação negativa com a glicose sérica de jejum ($r = -0,49$, $p < 0,001$) e HbA1c ($r = -0,343$, $p < 0,01$). Os níveis séricos de insulina apresentaram uma correlação negativa com idade ($r = -0,300$, $p < 0,05$) e uma correlação positiva com HDL ($r = 0,306$, $p < 0,05$). A análise de regressão logística mostrou uma associação significativa entre a Lp(a), como variável dependente e os níveis de insulina como variável independente ($r = 0,262$, $p < 0,05$) (Figura 1). A associação com a razão insulina/glicose também foi significativa ($r = 0,257$, $p < 0,05$) (Figura 2).

Discussão

Foi observado que pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 apresentam um aumento de morbidade e mortalidade devido ao risco de eventos coronários. Foi demonstrado que esse risco aumentado é independente dos fatores de risco convencionais²¹. Diferentes fatores têm sido apontados como responsáveis pelo aumento da prevalência de DAC em DM. Um desses fatores é o nível elevado de Lp(a) no soro¹¹. O presente estudo revelou que os níveis de Lp(a) estavam significativamente aumentados em pacientes com DM. Pacientes com DM tipo 2 com hipoinsulinemia apresentavam maior duração da diabetes e concentrações mais altas de Lp(a), quando comparados

Tabela 1 - Características clínicas e estado glicêmico de controles e pacientes com DM baseados nos níveis de insulina

	Controles	Pacientes com DM Insulina $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ n=26	Pacientes com DM Insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$ n=34
Gênero M/F	15/13	13/13	19/15
Idade (anos)	44,54 \pm 1,13	47,38 \pm 2,48 *	52,88 \pm 1,44
IMC (kg/ m ²)	23,90 \pm 0,39	27,47 \pm 0,82 ***	26,44 \pm 0,82 ¶
PAS	125,67 \pm 1,53	144,42 \pm 3,02 #	144,56 \pm 2,30 #
PAD	77,83 \pm 1,19	89,23 \pm 2,01 #	85,74 \pm 1,39 #
G SJ (mmol/l)	5,06 \pm 0,09	9,53 \pm 0,66 #	10,17 \pm 0,49 #
HbA1c %	4,83 \pm 0,08	7,30 \pm 0,30 #	7,33 \pm 0,26 #
Insulina Sérica ($\mu\text{IU/ml}$)	7,88 \pm 1,01	30,74 \pm 6,51 #	6,39 \pm 0,42
Insulina/Glicose Séricas	1,57 \pm 0,22	3,99 \pm 1,20 **	0,70 \pm 0,06
HOMA-IR	0,90 \pm 0,08	2,55 \pm 0,48#	1,00 \pm 0,05\$
Duração		5,60 \pm 0,78 *	7,85 \pm 0,94

IMC - Índice de Massa Corporal; GSJ - glicose sérica de jejum; HbA1c - hemoglobina glicada; HOMA-IR - modelo de avaliação homeostático de resistência à insulina; Dados expressos como médias \pm EPM; Conversão de Glicose: de mmol/l para mg/dl: multiplicar por (x) 18,0; * $p < 0,05$ quando comparado com diabéticos com níveis de insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$; ¶ $p < 0,05$ quando comparado com controles; ** $p < 0,01$ quando comparado com diabéticos com níveis de insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$; *** $p < 0,001$ quando comparado com controles; # $p < 0,0001$ quando comparado com controles; \$ $p < 0,01$ quando comparado com diabéticos com níveis de insulina $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$.

Tabela 2 - Perfil lipídico e de Lp(a) de controles e pacientes com DM

	Controles n = 28	Pacientes com DM Insulina ≥ 10 µIU/ml n = 26	Pacientes com DM Insulina < 10 µIU/ml n = 34
Gênero M/F	15/13	13/13	19/15
Colesterol Total (mmol/l)	4,36 ± 0,11	4,99 ± 0,20 **	4,97 ± 0,18 **
LDL Colesterol (mmol/l)	2,73 ± 0,10	3,14 ± 0,19 *	3,16 ± 0,16 *
HDL Colesterol (mmol/l)	1,21 ± 0,07	1,01 ± 0,05 ***	0,98 ± 0,04 #
Triglicérides (mmol/l)	1,36 ± 0,03	1,76 ± 0,19 *	1,99 ± 0,24 *
Colesterol Total /HDL	3,62 ± 0,11	5,38 ± 0,43 #	5,60 ± 0,43 #
LDL/HDL	2,27 ± 0,09	3,45 ± 0,35 ***	3,65 ± 0,34 ***
Lp(a) (mg/dl)	19,29 ± 3,54	30,62 ± 4,42 *¶	53,87 ± 9,33 **

Dados expressos como médias ± EPM; Conversão de Triglicérides: de mmol/l para mg/dl: multiplicar por (x) 88,57; Conversão de Colesterol: de mmol/l para mg/dl: multiplicar por (x) 38,67; Conversão de Lp(a): de mg/dl para µmol/l: multiplicar por (x) 0,0357; * p < 0,05 quando comparado com controles; ** p < 0,01 quando comparado com controles; *** p < 0,001 quando comparado com controles; # p < 0,0001 quando comparado com controles; ¶ p < 0,05 quando comparado com diabéticos com níveis de insulina < 10 µIU/ml.

com os pacientes com hiperinsulinemia. O presente estudo também mostrou uma significativa correlação inversa entre a insulina sérica, a razão insulina/glicose e os níveis de Lp(a). Um estudo realizado com pacientes idosos também mostrou que a insulina de jejum estava inversamente correlacionada com os níveis de Lp(a). Os níveis de Lp(a) estavam significativamente correlacionados com os níveis de CT e LDL-C, TG e Apo B. Esses resultados sugerem que os níveis de insulina de jejum significativamente influenciam o metabolismo do LDL-C em idosos. Embora os níveis de Lp(a) pareçam ser, em sua maioria, herdados geneticamente, uma relação indireta com a insulina através da adiposidade e/ou outras anormalidades lipídicas associadas não pode ser descartada²². Foi também demonstrado que a insulina de jejum está inversamente correlacionada com os níveis de Lp(a) em ambos os sexos. Entretanto, os coeficientes relatados foram baixos²³. Nos últimos estágios da DM tipo 2, a secreção de insulina diminui, com perda progressiva de células beta e piora do controle glicêmico¹². O risco de mortalidade e morbidade cardiovascular também aumenta com a maior duração da DM²⁴. No estudo "United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)", 9 anos de seguimento mostraram que, a despeito da terapia indicada, os níveis glicêmicos de jejum e de HbA1c aumentaram com o aumento da duração da DM e que a manutenção dos níveis quase normais de glicemia foi difícil. Mesmo a terapia insulínica não alcançou o objetivo terapêutico de atingir níveis quase normais de glicemia, devido à dificuldade no tratamento da hiperglicemia acentuada e o risco de episódios hipoglicêmicos²⁵.

A concentração de Lp(a) glicosilada está aumentada em pacientes diabéticos. É evidente que a glicosilação prolonga a

meia-vida das lipoproteínas e o mesmo ocorreria com a Lp(a). Isto pode levar a níveis aumentados de Lp(a) em pacientes diabéticos²⁶.

Um estudo de Alagozlu e cols.²⁷ avaliou pacientes não-obesos com DM tipo 2. Eles foram divididos em 3 grupos de acordo com o tipo de tratamento administrado – por exemplo, insulina, sulfonilurêias e um grupo não-tratado. Não houve diferença significativa nos níveis de Apo A I, Apo B e triglicérides entre os diferentes grupos de indivíduos diabéticos. Os níveis de HDL estavam significativamente mais baixos, enquanto os níveis de Lp(a) estavam significativamente mais altos no grupo não tratado. Foi concluído que o ganho do controle metabólico também pode exercer um efeito favorável sobre os níveis de Lp(a)²⁷.

As concentrações de Lp(a) no plasma são principalmente controladas ao nível do gene que codifica Apo(a) e uma correlação inversa foi demonstrada entre a concentração de Lp(a) no plasma e o tamanho da Apo(a), que pode, em parte, ser devida à relativamente ineficiente secreção das isoformas maiores de Apo(a) dos hepatócitos. Além disso, o nível de Lp(a) no plasma humano é muito pouco afetado pela dieta, atividade física e terapia hipolipidêmica convencional²⁸.

Em um estudo de Haffner e colegas, nenhuma associação foi observada entre as concentrações de Lp(a) e os níveis de insulina²⁹. Na maioria dos casos, a dislipidemia diabética é precedida por hiperinsulinemia, resultante de resistência à insulina. Devido ao fato de pacientes com DM tipo 2 e resistência à insulina terem um aumento de risco de desenvolver aterosclerose e por que o controle rígido da glicemia se mostrou benéfico na redução da microangiopatia, mas não da macroangiopatia, o tratamento da dislipidemia diabética deveria ser agressivo³⁰.

A síndrome de resistência à insulina (SRI), a qual é muito comum em indivíduos com DM tipo 2, tem sido sugerida como um dos fatores que aumentam o risco cardiovascular em homens com DM tipo 2, capaz de prever eventos de doença crônica cardíaca em homens idosos diabéticos³¹. Os mecanismos através dos quais a SRI aumenta a aterosclerose são grandemente desconhecidos, mas mudanças adversas, indiretamente através de risco cardiovascular ou diretamente através da hiperinsulinemia, podem acelerar a aterosclerose³².

Foi descoberto que a Lp(a) é metabolizada de forma diferente de lipoproteínas ricas em triglicérides. A hiperinsulinemia induzida pela hiperglicemia aguda tem um efeito diferente nos níveis plasmáticos de Apo B e Lp(a) em indivíduos saudáveis³³. Em um estudo de Klaus G. Parhofer e cols.³⁴, foi observado que, diferentemente dos níveis de LDL, a produção de Lp(a) e não o catabolismo, determinavam as concentrações no plasma e a associação inversa das concentrações de Lp(a) com as isoformas da Apo(a) era devida à diferenças na produção, e não ao catabolismo. Um dos fatores de risco na DM de longa duração pode ser a elevação dos níveis de Lp(a). A associação dos níveis de Lp(a) na DM tem sido objeto de debate.

As principais razões para os resultados discrepantes dos estudos prospectivos foram atribuídas às variações no desenho do estudo, coleta e armazenagem de amostras, métodos usados para a análise estatística e as diferenças populacionais

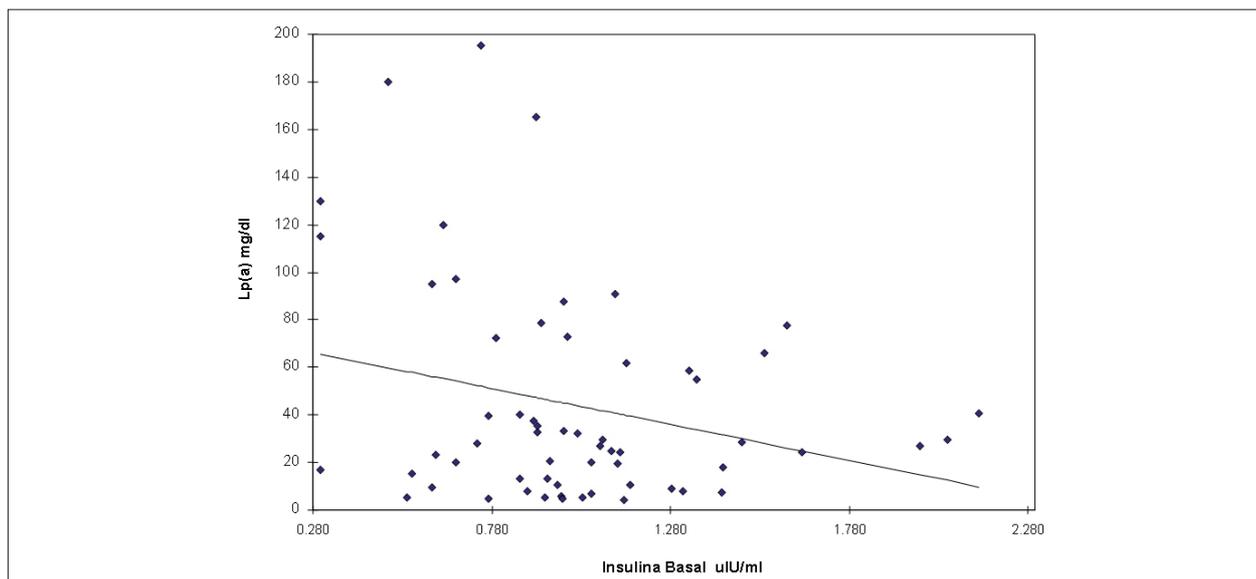


Fig. 1 - Análise de regressão logística binária entre Lp(a) e Insulina.

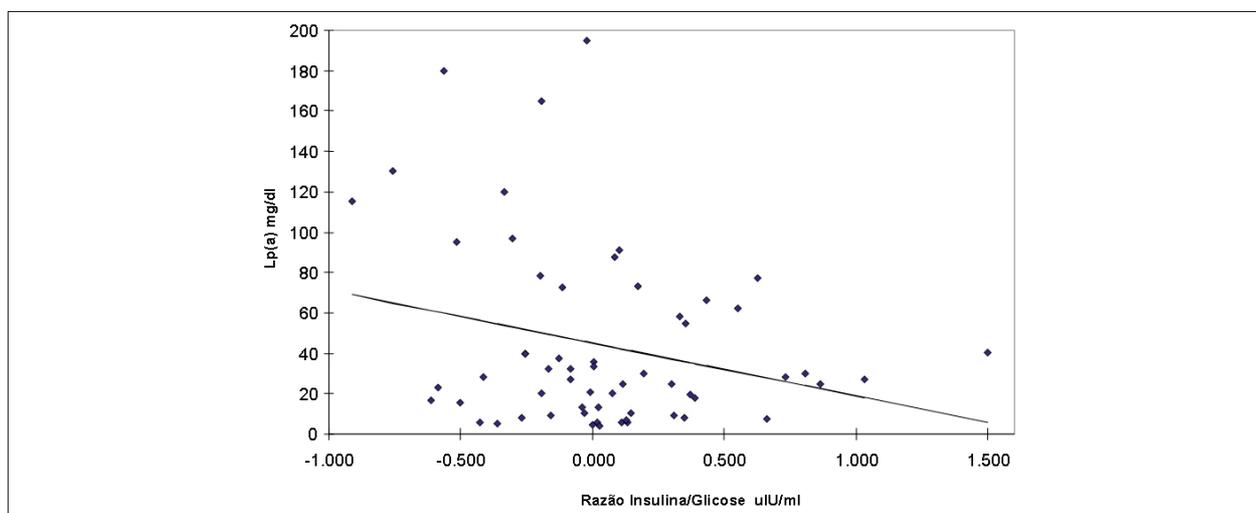


Fig. 2 - Análise de regressão logística binária entre Lp(a) e a razão Insulina/Glicose.

que refletem a conhecida variabilidade étnica na distribuição dos níveis de Lp(a) e no tamanho das isoformas de Apo(a)³⁵.

Conclusões

A DM tipo 2 está associada à distúrbio lipídico aterogênico e à alta razão insulina/glicose de jejum. Os níveis de Lp(a) mostram uma correlação inversa com os níveis de insulina em pacientes com DM tipo 2. A Lp(a) pode ser um dos fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 com uma maior duração da doença. O presente estudo pode explicar em parte a incidência mais alta de problemas cardiovasculares com o aumento da duração da DM. Entretanto, estudos prospectivos de longo prazo em pacientes diabéticos são necessários para revelar os verdadeiros mecanismos de associação com problemas cardiovasculares.

Agradecimentos

Os autores desejam agradecer ao Sr. Tahseen pela ajuda técnica.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173-94.
3. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991; 34: 416-22.
4. Fanci D, Braunwald I, Isselbacher S, Wilson W, Martin A, Kasper C, et al. *Diabetes Mellitus*. In: Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2060-86.
5. Saad MF, Knowler WC, Pettitt J, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med*. 1991; 90 (2): 229-35.
6. Leahy JL. Natural history of beta cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care*. 1990; 13 (9): 992-1010.
7. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2006; 55 (4): 1114-20.
8. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol*. 1993; 137: 959-65.
9. Tennyson GE. Understanding type 2 *diabetes mellitus* and associated cardiovascular disease: linked by insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002; 8 (16 Suppl): S450-9.
10. Balkau B, Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? *Diabetes Obes Metab*. 1999; 1 (Suppl 1): S23-31.
11. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein(a): still an enigma? *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13: 391-6.
12. Ribault A, Durou MR, Letellier C, Wojcik F, Poirier JY, Ruelland A. Determination of lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) molecular weights in diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2000; 26 (2): 107-12.
13. Habib SS, Aslam M. High risk levels of lipoprotein(a) in Pakistani patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Saudi Med J*. 2003; 24 (6): 647-51.
14. Woo J, Lam CWK, Kay R, Woing HY, Teoh R, Nicholls MG. Acute and long term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke*. 1990; 21: 1407-11.
15. Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HB Jr. Lipoprotein (a) in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25 (9): 647-53.
16. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH, Eriksson S. Lipoprotein(a) and acute phase proteins in acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 1992; 52: 95-101.
17. Farish E, Rolton HA, Barnes JF, Hart DM. Lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone. *BMJ*. 1991; 303 (6804): 694.
18. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghof E, Conner EB, Knop RH. Estrogen and progestin, Lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease after menopause. *JAMA*. 2000; 283 (5): 242-8.
19. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (1): 493-500.
20. Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci*. 2006; 21: 695-700.
21. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434-44.
22. Carantoni M, Zuliani G, Bader G, Palmieri E, Volpato S, Passaro A, et al. Low density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a), and apo(a) isoforms in the elderly: relationship to fasting insulin. *Associazione Medica Sabin. Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1999; 9 (5): 228-33.
23. Inoue K, Nago N, Matsuo H, Goto T, Miyamoto T, Saegusa T, et al. Serum insulin and lipoprotein(a) concentrations. The Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetes Care*. 1997; 20 (8): 1242-7.
24. Abu-Lebdeh HS, Hodge DO, Nguyen TT. Predictors of macrovascular disease in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76 (7): 707-12.
25. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent *diabetes mellitus*. *Ann Intern Med*. 1996; 124 (1 Pt 2): 136-45.
26. Klaya F, Durlach V, Bertin E, Monier F, Monboisse JC, Gillery P. Evaluation of serum glycosylated lipoprotein(a) levels in non insulin-dependent diabetic patients. *Clin Biochem*. 1997; 30 (3): 227-30.
27. Alagozlu H, Gultekin F, Candan F. Lipid and lipoprotein patterns in type 2 non-obese diabetic patients. Do Lp(a) levels decrease with improved glycaemic control in these patients? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000; 10 (4): 204-8.
28. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size A synergistic role in advanced atherosclerosis? *Circulation*. 1999; 100: 1151-3.
29. Haffner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber MK. Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes*. 1992; 41: 1267-72.
30. Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 *diabetes mellitus*. *Am J Cardiol*. 2001; 88 (7B): 38J-42J.
31. Kuusisto J, Lempainen P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care*. 2001; 24 (9): 1629-33.
32. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1996; 7: 217-26.
33. Riemens SC, Ligtenberg JJ, Dullaart RP. Hyperglycemia-induced hyperinsulinemia acutely lowers plasma apolipoprotein B but not lipoprotein (a) in man. *Clin Chim Acta*. 1997; 261 (2): 149-58.
34. Parhofer KG, Demant T, Ritter MM, Geiss HC, Markus Donner M, Schwandt P. Lipoprotein(a) metabolism estimated by nonsteady-state kinetics. *Lipids*. 1999; 34 (4): 325-35.
35. Wieringa G. Lipoprotein(a): what's in a measure. *Ann Clin Biochem*. 2000; 37: 571-80.