

## AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE LIPÍDEOS, LIPOPROTEÍNAS, APOPROTEÍNAS E O PAPEL DA LIPOPROTEÍNA(a) NO DESENVOLVIMENTO DE ATEROSCLEROSE E ALTERAÇÕES FIBRINOLÍTICAS NOS PACIENTES PORTADORES DE HANSENÍASE VIRCHOVIANA

Dirceu Dalpino<sup>1</sup>  
Luiz Alberto Magna<sup>2</sup>  
Diltor V. A Opromolla<sup>3</sup>

**RESUMO** - Muitos pacientes portadores de hanseníase virchoviana, após longo tempo de evolução, apresentam alterações dérmicas muito semelhantes aos xantomas e seus exames histológicos mostram numerosos macrófagos carregados de material lipídico.

Esses fatos, associados a alterações humorais dos lipídeos descritas na literatura, sugerindo alterações no metabolismo dos mesmos, levou-nos a estudos, visando a estabelecer valores médios em pacientes, utilizando-se de novas determinações lipoprotêicas e de apoproteínas muito mais precisas.

A Lipoproteína(a) apresentou valor médio acima de 20 mg/dl em 64,6% dos pacientes, contra 33,3% no grupo controle.

O encontro de Lipoproteína(a) aumentada em pacientes portadores de hanseníase virchoviana é importante, porque existe uma comprovada relação entre esta lipoproteína e alterações vasculares tipo ateroscleróticas e distúrbios na fibrinólise.

**Palavras-chave:** Lipoproteína, aterosclerose, hanseníase.

### 1. INTRODUÇÃO

Com relação às alterações no metabolismo lipídico é interessante ressaltar que na medida em que os bacilos começam a diminuir em número e se degenerarem com o tratamento, os macrófagos, que compõem o granuloma, apresentam acúmulos de lipídeos<sup>57</sup> e, em alguns casos, esses hansenomas em regressão chegam a se tornar semelhantes aos xantomas.

Esses fatos que sugerem uma alteração no metabolismo dos lipídeos na hanseníase, despertou-nos um interesse na realização

desse trabalho, visando a determinar os níveis séricos dos mesmos em virchovianos, utilizando as técnicas mais atuais ao nosso alcance.

O organismo humano utiliza os lipídeos como uma forma de armazenar energia. Assim sendo, existe uma extensa e complicada via metabólica seguida pelos mesmos, desde a gordura ingerida com os alimentos até sua deposição como reserva energética ou utilização na formação de importantes elementos orgânicos, tais como a membrana celular e mitocondrial, síntese hormonal, entre outros<sup>56</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru - SP

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - SP

<sup>3</sup>Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru - SP

DALPINO, D. et al. Avaliação dos níveis de lipídeos, lipoproteínas, apoproteínas e o papel da lipoproteína (a) no desenvolvimento de aterosclerose e alterações fibrinolíticas nos pacientes portadores de hanseníase virchoviana

Os lipídeos são insolúveis em água e para seu transporte através do plasma necessitam unir-se a apoproteínas, originando as lipoproteínas.

Na linfa e no sangue os quilomícrons adquirem apoproteínas adicionais E e C, originárias do HDL. São metabolizados pela lipase lipoprotéica ativada pela apo CII e, com a remoção dos triglicérides, formam-se os quilomícrons remanescentes, os quais não são reconhecidos pela lipase lipoprotéica, mas o são pelos receptores hepáticos de apolipoproteína E, com a conseqüente interiorização hepática. Com a progressiva remoção dos triglicérides, a apoproteína C e virtualmente toda a apoproteína A dos quilomícrons retornam ao HDL<sup>27,56</sup>.

O HDL secretado pelo fígado e possivelmente pelo intestino e outros órgãos apresenta-se como uma partícula discoidal nascente, sendo circundado pelas apoproteínas AI, AII, C e E<sup>56</sup>. O papel principal do HDL plasmático é a remoção do colesterol tecidual e seu transporte ao fígado, para catabolização e excreção como sais biliares<sup>7,42,49</sup>.

O HDL-colesterol, quando em nível diminuído, tem uma importante participação na gênese de alterações cardiocirculatórias<sup>10,15,22,43,49,59,63</sup>. O hábito de fumar é uma importante causa de diminuição desta fração.

O fígado converte carboidratos e ácidos graxos em triglicérides e os liga à VLDL para transporte ao sistema adiposo. O VLDL sofre ação da lipase lipoproteica, transformando-se em IDL. As lipoproteínas IDLs são reconhecidas pelos receptores hepáticos para apo E e são retiradas de circulação, sendo que os que escapam desta ligação perdem os triglicérides remanescentes e a apoproteína E, resultando na LDL<sup>8</sup>.

O LDL-colesterol é uma lipoproteína de baixa densidade. Existem receptores específicos para a LDL nos fibroblastos, nas células musculares lisas da parede arterial e nos linfócitos, que executam a função reguladora sobre o metabolismo do colesterol tecidual<sup>8,9,17,18</sup>.

Além das lipoproteínas acima descritas temos a lipoproteína(a), descoberta em 1963 por Berg, que a considerou uma variante genética da LDL1.

Na composição da lipoproteína(a) temos a apoproteína B-100 presente na estrutura da LDL. No entanto, a lipo(a) apresenta como diferença estrutural da LDL, a apo-proteína(a), que possui uma homologia considerável com o plasminogênio, proteína envolvida na fibrinólise<sup>13,24,45,46,65</sup>.

A lipoproteína(a) não é convertida em outra lipoproteína e a correlação entre a concentração sérica e o parâmetro cinética permite afirmar que o aumento de seu nível está diretamente associado com o aumento de síntese e não alteração no catabolismo<sup>34</sup>.

A lipoproteína(a) é rica em colesterol<sup>19</sup>. Estudos demonstram que ela é especificamente ligada com alta afinidade pelos mesmos receptores de superfície dos fibroblastos humanos para LDL, porém essa capacidade é ligeiramente inferior para a lipo(a) em relação ao LDL<sup>35</sup>.

Muitos trabalhos demonstram a importante participação da Lipoproteína(a) na gênese de lesões cardiocirculatórias, quando em níveis aumentados<sup>1,5,12,33,41,44,53,60,64,65</sup>.

A lipoproteína(a) também interfere na fibrinólise pela inibição dos sítios de ligação do plasminogênio. Por consequência, temos uma diminuição na geração da plasmina. O acúmulo de Lipo(a) pode ser vista em lesões ateroscleróticas. Estes fatos proporcionam uma ligação entre lipoproteína(a), fibrinólise e aterosclerose<sup>24</sup>.

Numerosos trabalhos relatam como causa fundamental da origem de lesões cardiocirculatórias e alterações na fibrinólise, a homologia da apolipoproteína(a), participante da estrutura da Lipo(a), com o Plasminogênio<sup>14,16,32,39,67</sup>.

O estudo dos lipídeos na hanseníase despertou o interesse de muitos autores desde os primeiros anos deste século, sendo dada atenção maior ao colesterol. Nas últimas décadas iniciou-se o estudo das lipoproteínas, em especial o HDL-colesterol.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Como amostra temos um grupo de 82 pacientes, sendo 62 do sexo masculino e 20 do sexo feminino, com idades variando entre 14 e 87 anos, portadores de hanseníase virchoviana, tratados e não tratados, não portadores de reações tipo eritema nodoso, atendidos e selecionados pelo serviço de Dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima, de Bauru (SP), e Centro de Saúde I de Bauru, nas quais foram determinados os níveis de colesterol, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, apoproteína A1 e B, glicemia, ácido úrico, lipídeos totais e suas frações e lipoproteína(a).

Efetuamos dosagens do colesterol, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, lipoproteína(a), glicemia e ácido úrico em um grupo de pacientes denominado grupo controle, em número de 120 indivíduos, escolhidos aleatoriamente, sendo 41 do sexo masculino e 79 do sexo feminino, com idade variando entre 12 e 87 anos, com o objetivo de avaliarmos os seus níveis médios e em 32 deles determinarmos a apoproteína A1 e B.

Amostras de sangue venoso foram colhidas através de venipunção e coletadas em frascos sem anticoagulante, para a obtenção de soro, e em frascos com anti-coagulante fluoreto-oxalato. As amostras obtidas foram manipuladas o mais rapidamente possível e determinadas as seguintes variáveis: ácido úrico, colesterol, glicose, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, lipídeos totais e frações. apoproteínas A1, B e lipoproteína (a).

Levantamento efetuado em 209 autópsias realizadas pelo serviço de Anatomia Patológica, entre 1970 e 1986, em pacientes do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru (SP), serviço esse sob a chefia do Dr. Raul Negrão Fleury.

O colesterol e os triglicérides foram determinados por métodos enzimáticos e a glicose foi determinada pela orto-toluidina.

Na dosagem do colesterol utilizamos o Kit Colesterol monoteste "High Performance" CHOD-PAP da Boehringer Mannheim, pois o mesmo se baseia na técnica de SIEDEL<sup>61</sup>, onde a dosagem enzimática envolve a clivagem do éster do colesterol pela esterase de colesterol e a oxidação do colesterol livre pela oxidase de colesterol.

Em nosso trabalho utilizamos como agente precipitante do LDL e VLDL para a dosagem do HDL-colesterol, o ácido fosfo-túngstico e o cloreto de magnésio, previamente indicados por ASSMANN et al<sup>4</sup>, LOPESVIRELLA et al<sup>38</sup> e WARNICK et al<sup>66</sup>, por ser mais estável e produzir resultados semelhantes à ultracentrifugação. Na dosagem do colesterol utilizamos o método enzimático CHODPAP "High Performance" da Boehringer Mannheim, comercializado pela Merck Diagnóstica.

Para a determinação das apoproteínas A1 e B utilizamos placas de imuno-difusão radial<sup>2</sup>, fabricada pela Behringwerke AG e a lipoproteína(a) foi determinada por radioimunoensaio, utilizando-se material da Pharmacia.

O agente precipitante para o LDL-colesterol utilizado foi o da Winner, sendo o colesterol dosado pelo método enzimático Winner.

Para a dosagem dos lipídeos totais, utilizamos a técnica da sulfosfovanilina e o fracionamento, através da eletroforese, em fita de acetato de celulose, com posterior leitura densitométrica.

## 3. RESULTADOS

Na tabela I apresentamos os níveis médios, desvios-padrões e coeficiente de variação das variáveis de nossa amostra.

DALPINO, D. et al. Avaliação dos níveis de lipídeos, lipoproteínas, apoproteínas e o papel da lipoproteína (a) no desenvolvimento de aterosclerose e alterações fibrinolíticas nos pacientes portadores de hanseníase virchoviana

**Tabela 1** - Pacientes virchovianos (n = 82)

Variáveis	Média	D. Padrão	C.V.%
Idade	54,6	16,35	29,96
Colesterol	204,4	46,1	22,57
Triglicérides	159,1	67,9	44,09 <sup>(1)</sup>
HDL-colesterol	46,5	17,9	38,47
LDL-colesterol	131,5	39,4	29,97
Lipoproteína(a)	31,6	28,8	91,22
Lipídeos totais	682,1	168,7	24,7
Alfa-1	15,8	3,9	25,0
Pré-beta	31,9	6,3	19,5
Beta	52,2	5,9	11,4
Apo A1	1,332	0,443	33,30
Apo B	1,214	0,417	34,34
Glicemia	86,6	27,8	32,1
Ácido úrico	5,0	1,34	28,3 <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Correção para o sexo.

<sup>(2)</sup>Correção para a idade.

As médias, os desvios-padrões e o coeficiente de variação obtidos no grupo controle estão demonstrados na tabela 2 a seguir.

**Tabela 2** - Grupo controle (n=120)

Variáveis	Média	D. Padrão	C.V.%
Idade	45,5	13,91	30,5
Colesterol	196,6	35,23	19,4 <sup>(1)</sup>
Triglicérides	134,6	49,56	39,4 <sup>(1,2)</sup>
HDL.colesterol	41,8	5,66	13,8 <sup>(1)</sup>
LDL.colesterol	127,2	35,80	29,0 <sup>(1)</sup>
Lipo(a)	17,9	19,91	111,1
ApoA1*	1,39	0,34	24,7
ApoB*	1,421	0,29	20,8
Glicemia	80,3	6,98	8,8 <sup>(1)</sup>
Ácido úrico	5,11	1,10	23,6 <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Correção para a idade

<sup>(2)</sup>Correção para o sexo

No presente trabalho observamos uma diferença estatisticamente significativa, com relação à idade e ao sexo, entre os pacientes virchovianos e o grupo controle. Assim sendo, na análise da correlação acima, verificamos a necessidade de corrigirmos a média e o desvio padrão dos triglicérides e do ácido úrico, em relação a essas variáveis.

No levantamento dos relatórios de necrópsias realizadas no Instituto Lauro de Souza Lima, entre 1970 e 1986, verificamos a incidência de aterosclerose em suas mais variadas formas e localizações. Das 209 autópsias efetuadas, 193 apresentam aterosclerose, sendo 152 em pacientes com hanseníase virchoviana e 40 em pacientes com outras formas da doença.

#### 4. DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes de nossa amostra é superior e significativamente diferente de nosso grupo controle ( $p < 0,05$ ). Os pacientes virchovianos internados no Instituto Lauro de Souza Lima, de Bauru, apresentam, em sua maioria, idades superiores a 60 anos.

Na análise dos níveis dos lipídeos, nos portadores de hanseníase virchoviana, não encontramos diferença estatisticamente significativa em relação ao colesterol, quando comparamos a média encontrada em nossa amostra com a do grupo-controle.

Os trabalhos citados na revisão de literatura afirmam que o paciente portador de hanseníase virchoviana possui valores de colesterol sanguíneo diminuídos. Tal afirmação, provavelmente, deve-se ao fato da grande maioria destes serem datados de muitos anos atrás, ou pelas técnicas utilizadas nos mesmos serem totalmente ultrapassadas, como a utilizada por AHLEY et al. em 1992<sup>3</sup>.

Atualmente, contamos com técnicas laboratoriais onde a utilização de enzimas torna-as mais específicas e precisas, mesmo com a utilização de menores quantidades de amostra; para tanto, deve-se utilizar pipetas calibradas e espectrofotômetros precisos. Igual importância deve ser dada à estabilidade das soluções-padrão e dos soros-controles.

A partir de 1986, devido aos elevados índices de doenças coronarianas, foram definidos critérios de normalidade para uniformizar a interpretação dos laudos laboratoriais. O Coronary Primary Prevention Trial of the National Heart, Lung and Blood Institute's (NHLBI) Lipid Research Clinics recomendou, como valores normais para o colesterol, 180 mg/dl para jovens até 30 anos e 200 mg/dl para pessoas com mais de 30 anos de idade<sup>23</sup>.

Em relação aos triglicérides, a média de nossa amostra difere significativamente em relação ao grupo-controle ( $p < 0,05$ ). Apesar da mesma ser superior a do grupo-controle, 95 % dos resultados situam-se dentro da normalidade.

A média do HDL-colesterol dos virchovianos é superior e estatisticamente discordante, se comparadas com o grupo controle, porém dentro dos limites da normalidade ( $p < 0,05$ ).

Em nossa amostra não observamos os altos níveis descritos por KUMAR et al<sup>36</sup>, sendo que os autores não citam o agente precipitante utilizado. Já com relação aos dados referidos por SRITHARAM et al<sup>62</sup>, os valores altos de HDL-colesterol foram verificados apenas em pacientes com idade entre 50 e 60 anos, tratados e não tratados; porém o número de pacientes é muito baixo, 4 e 6 respectivamente. No trabalho de SRITHARAN et al." foi utilizado como agente precipitante o PEG 6000 a 12% e o colesterol dosado pelo método de ZAK (1954).

A dosagem do HDL-colesterol tem como ponto crítico a escolha do agente precipitante para o VLDL e LDL, podendo o mesmo influenciar sobremaneira nos valores do colesterol no sobrenadante.

A escolha como agente precipitante do ácido fosfotúngstico e do cloreto de magnésio, em nosso trabalho, deve-se às referências feitas aos mesmos por ASSMANN et al<sup>4</sup> e WARNICK et al<sup>66</sup>, comparando diferentes métodos de precipitação. Esses reagentes apresentam grande estabilidade quando de seu armazenamento.

O LDL-colesterol dos pacientes virchovianos não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à média do

grupo-controle. Nesses pacientes existe uma boa correlação entre valores altos de LDL-colesterol e hipercolesterolemia.

Com relação aos lipídeos totais e suas frações, os níveis médios encontrados nesta amostra são estatisticamente não concordantes com os níveis apresentados por BHUSHAN et al<sup>6</sup>, em 1980. As técnicas utilizadas foram as mesmas e determinados em pacientes virchovianos ( $p < 0,001$ ). Ressaltamos que a dosagem dos lipídeos totais não é uma técnica cujos resultados inspirem confiança, devido a dificuldade na obtenção de uma solução-padrão pura.

Da mesma forma, a separação eletroforética das lipoproteínas apresenta uma baixa sensibilidade, tendo em vista as dificuldades de coloração das frações pelo Sudan Black B, prejudicando a densitometria.

Devido ao fato dos quilomícrons migrarem com a pré-beta, dando um resultado falso para essa fração, a escolha da fita de acetato de celulose como meio de suporte não foi das melhores. Não tínhamos condições técnicas para utilizarmos a ultracentrifugação. A presença de um grande número de frações, com algumas ainda desconhecidas, dificultaria a análise dos dados com a utilização do gel de acrilamida; as diferentes capacidades de fixação do corante, segundo o conteúdo lipídico específico, impede a medida com exatidão de suas concentrações; mesmo conhecendo este fator de erro, optamos pela densitometria.

Fizemos opção pelos resultados das frações em porcentagem, devido às numerosas margens de erros existentes na determinação dos lipídeos totais e na separação eletroforética. Por acharmos de pouca utilidade tais dados, não os determinamos no grupo-controle.

A apoproteína AI (Apo AI) dos pacientes virchovianos apresenta resultados estatisticamente coincidentes aos observados no grupo-controle. Os pacientes com níveis baixos de Apo AI apresentam o HDL-colesterol coincidentemente baixos em 81,3%.

A média obtida para apoproteína B dos pacientes virchovianos é estatisticamente

discordante da média obtida para o grupo-controle ( $p < 0,01$ ). Dentre os pacientes com valores de apoproteína B aumentados, 91,7% dos casos são coincidentes com valores altos de LDL-colesterol.

O nível médio glicêmico daqueles pacientes apresenta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao grupo controle, porém os valores estão dentro da normalidade. Com relação ao ácido úrico, não encontramos diferença estatisticamente significativa nos virchovianos em relação ao grupo controle. A determinação da glicemia e do ácido úrico deve-se ao fato de que ambos, quando aumentados, provocam alterações nos lipídeos e lipoproteínas.

A lipoproteína(a) nos pacientes virchovianos apresenta nível médio superior e estatisticamente discordante dos obtidos no grupo-controle ( $p < 0,001$ ). O fato de encontrarmos lipoproteína(a) aumentada em 64,6% nestes pacientes, coloca-os como um grupo de risco para o desenvolvimento de lesões vasculares do tipo aterosclerótico, bem como alterações na fibrinólise<sup>21,32,45</sup>. Em concentrações normais a Lipo(a) regula a atividade fibrinolítica<sup>14</sup>.

A lipoproteína(a) interfere com a fibrinólise, através da inibição dos sítios de ligação do plasminogênio existentes nas células endoteliais, sendo que estas células desempenham papel crítico na formação de trombos, devido à associação entre os sítios de ligação da sua superfície e o sistema fibrinolítico<sup>21,24,50</sup>.

O encontro de níveis aumentados de lipoproteína(a), na hanseníase virchoviana, ganha especial importância devido à presença de alterações da fibrinólise nestes pacientes<sup>29,30,31,47,48</sup>. Como essas alterações são ainda mais evidentes no estado reacional tipo eritema nodoso, acreditamos ser de extrema importância um estudo complementar do comportamento dessa lipoproteína nessa fase, principalmente por ser descrito na literatura uma característica de proteína de fase aguda da lipo(a)<sup>40,69</sup>.

Pela inexistência de trabalhos anteriores envolvendo a lipoproteína(a) em hanseníase

virchoviana, cometemos a falha de não desenvolvermos um estudo da fibrinólise, bem como não incluímos pacientes em estado reacional tipo eritema nodoso, quando da elaboração do projeto.

A tabela VI permite-nos estabelecer uma comparação entre as variáveis dos virchovianos e do grupo-controle.

Na análise dos dados encontrados no levantamento das necrópsias, observamos a presença de aterosclerose em 153 (92%) de um total de 166 pacientes portadores de hanseníase virchoviana, e em 40 (93%) de um total de 43 pacientes hansenianos com outras formas clínicas.

Com relação à faixa etária, 84% dos pacientes virchovianos encontram-se acima dos 50 anos, sendo que nas outras formas clínicas essa porcentagem foi de 80%. Observa-se não haver relação entre idade, forma clínica e a presença de aterosclerose nessa casuística ( $X^2_{(3)}=0,34$ ;  $p=0,95$ ).

Em comparação com os dados obtidos, em não hansenianos, por MONTENEGRO, M.R. em 1967<sup>51</sup>, a alta incidência de lesões ateroscleróticas encontradas deve-se à idade avançada destes pacientes. Fica em aberto a possibilidade de um estudo mais detalhado da frequência de lesões ateroscleróticas em virchovianos, com idades na faixa entre 20 e 50 anos, através de técnicas não invasivas.

As publicações de estudos anátomo-clínicos onde se observaram lesões ateroscleróticas avançadas, em pacientes vircho-

vianos de baixa idade, associadas com extensos trombos e embolia pulmonar na vigência de eritema nodoso hanseniano e também a presença de trombos em grandes vasos, descritas por OPROMOLLA et al. em 1977 e 1981', possivelmente tenha relação com níveis de lipoproteína(a) aumentados nestes pacientes, devendo ser objeto de estudo mais detalhado posteriormente.

Em face dos resultados obtidos neste trabalho e devido à diminuição da atividade fibrinolítica na hanseníase virchoviana, principalmente na fase reacional tipo eritema nodoso, sugerimos que seja realizado um estudo sobre o possível envolvimento da lipoproteína(a) nestas ocorrências.

As variáveis que diferem estatisticamente, tendo a hanseníase como variável dependente, estão citadas na tabela VII.

Os triglicérides, o HDL-colesterol e a glicemia apresentam suas médias dentro dos limites considerados como normal e, em vista disso, essa diferença estatística perde sua importância.

A lipoproteína(a) possui um coeficiente de determinação de 7,37%, tendo a hanseníase virchoviana como variável dependente, mesmo assim, possui uma média 56,7% superior, se comparada com o grupo-controle. Pelas propriedades da lipoproteína(a), anteriormente citadas como fator de risco para aterosclerose e alterações fibrinolíticas, voltamos a reafirmar que esse achado é a mais importante alteração no perfil lipídico dos pacientes virchovianos.

**ABSTRACT** - *Alteration in the lipid metabolism of lepromatous leprosy patients has been reported by several workers. Cardiovascular diseases, especially atherosclerosis, is frequently referred in the anatomopathological description of lepromatous leprosy in patients from the Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru.*

*A subnormal level of serum total cholesterol has been observed in active lepromatous leprosy. Concerned of this fact, we determined the blood level of the protector and risk factor of the cardiovascular diseases in 82 lepromatous leprosy inpatients from that Institute and outpatients of the Healthcare Center-I Ambulatory, in Bauru.*

*We did not confirm the low cholesterol level referred in many surveys and the obtained value for the HDL cholesterol was remarkably different from data found among lepromatous leprosy patients in India. Fibrinolytic activity is significantly decreased in patients of lepromatous leprosy and in erythema nodosum leprosum<sup>29,30,31,48,49</sup>. Plasminogen and apolipoprotein(a) are also genetically linked on human chromosome 6, and partial amino acid sequence of both is homologous<sup>21</sup>.*

*Based upon our laboratory data we suggest the importance of lipoprotein(a) in determining the cardiovascular disease risk and fibrinolytic activity alteration in lepromatous leprosy patients. Because we found highly increased blood levels of lipoprotein(a) when present data were compared to data found in previous surveys.*

**Key words:** *Lipoprotein, atherosclerosis, leprosy.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-ALBERS, J. J. ; MARCOVINA, S.M. & LODGE, M.S. The Unique Lipoprotein(a): Properties and Immunochemical Measurement. *Clin.Chem.*, v. 36(12), p. 2019-2026, 1990.
- 2-ALBERS, J.J. ; WAHL, P.W. ; CABANA, V.G. ; et al. Quantitation of Apolipoprotein A-I of Human Plasma High Density Lipoprotein. *Metabolism*, v. 25(6), p. 633-644, 1976.
- 3-AHALEY, S.K. ; SARDESHMUKH, A.S. ; SURYAKAR, A.N.; et al. Correlation of Serum Lipids and Lipoproteins in Leprosy. *Indian J. Lepr.* , v. 64(1), p. 91-98, 1992.
- 4-ASSMANN, G. ; SCHRIEWER, H.; SCHMITZ, G.; et al. Quantification of High-Density-Lipoprotein Cholesterol by Precipitation with Phosphotungstic Acid/MgCl<sub>2</sub>. *Clin. Chem.*, v. 29(12), p. 2026-2030, 1983.
- 5-BERG, K. ; DAHLEN, G. & BORRESEN, A. Lp(a) phenotypes, other lipoprotein parameters, and a family history of coronary heart disease in middle-aged males. *Clin. Genet.*, v. 16, p. 347-352, 1979
- 6-BHUSHAM, B. ; KAUR, S.; GEORGE, T.; et al. Serum lipids in leprosy. *Lepr. Índia*, v. 52(3), p. 433-439, 1980.
- 7-BLUM, C.R. ; LEVY, R.I.; EISENBERG,S.; et al. High-Density Lipoprotein Metabolism in Man. *I. Clin. Invest.*, v. 60, p. 795-807, 1977.
- 8-BROWN, M.S. ; KOVANEN, P.T. & GOLDSTEIN, J.L. Regulation of Plasma Cholesterol by Lipoprotein Receptors. *Science*, v. 212, p. 628-635, 1981.
- 9-BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. Lipoprotein Metabolism in the macrophage: Implications for Cholesterol Deposition in Atherosclerosis. *Ann. Review Biochem.*, v. 52, p. 223-261, 1983.
- 10-CASTELLI, W.P.; DOYLE, J.T.; GORDON, T.; et al. HDL Cholesterol and Other Lipids in Coronary Heart Disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation*, v. 55, p. 767-772, 1977.
- 11-COLDITZ, G.A. ; BONITA, R. ; STAMPFER, M.J.; et al. Cigarette Smoking and Risk of Stroke in Middle-Aged Women. *N. Engl. J. Med.*, v. 318(15), p. 937-941, 1988.

- 12-DAHLEN, G.H. ; GUYTON, J.R. ; ATTAR, M.; et al. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*, v. 74(4), p. 758-765, 1986.
- 13-EATON, D.L. ; FLESS, G.M. ; KOHR, W.J.; et al. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 84, p. 3224-3228, 1987.
- 14-EDELBERG, J.M. ; GONZALES-GRONOW, M. & PIZZO, S.V. Lipoprotein(a) Inhibits Streptokinase-Mediated Activation of Human Plasminogen. *Biochemistry*, v. 28, p. 2370-2374, 1989.
- 15-EDER, H.A. & GIDEZ, L.I. The Clinical Significance of the Plasma High Density Lipoproteins. *Med. Clin. North Am.*, v. 66(2), p. 431-439, 1982.
- 16-FRANK, S.L. ; KLISAK, I. ; SPARKES, R.S.; et al. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum. Genet.*, v. 79, p. 352-356, 1988.
- 17-FUSTER, V. ; BADINOM, L. ; BADINOM, J.J.; et al. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes.(First of Two Parts). *N. Engl. J. Med.*, v. 326(4), p. 242-250, 1992.
- 18-FUSTER, V.; BADINOM, L.; BADINOM, J.J.; et al. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes.(Second of Two Parts) *N. Engl. J. Med.*, v. 326(5), p. 310-318, 1992.
- 19-GAUBATZ, J.W.; HEIDEMAN, C. ; GOTTO Jr.; et al. Human Plasma Lipoprotein(a). I. *Biol. Chem.*, v. 258(7), p. 4582-4589, 1983.
- 20-GIRARD, G. & WOLTZ, H. La cholesterolemie chez les lepreux de Madagascar. *Inter. J. Lepr.*, v. 2(4), p. 492,1934.
- 21-GONZALES-GRONOW, M.; EDELBERG, J.M. & PIZZO, S.V. Further Characterization of the Cellular Plasminogen Binding Site: Evidence That Plasminogen 2 and Lipoprotein a Compete for the Same Site. *Biochemistry*, v. 28, p. 2374-2377, 1989.
- 22-GORDON, T. ; CASTELLI, W.P.; HJORTLAND, M.C.; et al. High Density Lipoprotein As a Protective Factor Against Coronary Heart Disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.*, v. 62, p. 707-14, 1977.
- 23-GOTT Jr, A.M. A Symposium: New Directions in Treatment of Patients at Risk of Coronary Artery Disease. *Am.J.Cardiol.*, v. 57(14), p. 10-11, 1986.
- 24-HAJJAR, K.A. ; GAVISH, D. ; BRESLOW, J.L.; et al. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*, v. 339, p. 303-305, 1989.
- 25-HAARBO, J. ; HASSAGER, C. ; SCHLEMMER, A.; et al. Influence of smoking, body fat distribution, and alcohol consumption on serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in early postmenopausal women. *Atherosclerosis*, v. 84, p. 239-244, 1990.
- 26-HARIPRASAD, Ch.; RAMA RAO, A.V.S.S.; SYAMASUNDARA, P.; et al. Serum Beta Lipoprotein Levels in Leprosy. *Inter. J. Lepr.*, v. 39(4), p. 896-897, 1970.
- 27-HAVEL, R.J. ; KANE, J.P. & KASHYAP, M.L. Interchange of Apolipoproteins between Chylomicrons and High Density Lipoproteins during Alimentary Lipemia in Man. *J. Clin. Invest*, v. 52, p. 33-38, 1973.
- 28-HJERMANN, I. ; HOLME, I.; VELVE BYRE, K. ; et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet*, v. II, p. 1303-1310, 1981.
- 29-IZAKI, M. & KON, S. Fibrinolytic phenomenon in erythema nodosum leprosum - with special reference to its pathogenesis and treatment. Abstrat No. 166, Transactions of the Ninth International Leprosy Congress, London, September 1968. *Int. J. Lepr.* v. 36(4); p.639, 1968.
- 30-JADHAV, V.H. ; JADHAV, M.V. ; SAPATNEKAR, S.M.; et al. Fibrinolytic Phenomenon in Leprosy. *Indian J. Lepr.* , v. 62(2), p. 208-214, 1990.
- 31-JAIN, V.K. ; VERMA, K.C. & AGGARWAL, S.S. A Study of Serum Fibrinolytic Activity in Erythema Nodosum Leprosum( ENL). *Lepr India*, v. 55(1): p. 95-107, 1983.
- 32-KARADI, I. ; KOSTNER, G.M. ; GRIES, A. ; et al. Lipoprotein(a) and plasminogen are immunochemically related. *Biochem. Biophys. Acta*, v. 960, p. 91-97, 1988.
- 33-KREMPLER, F. ; KOSTNER, G. ; BOLZANO, K.; et al. Studies on the Metabolism of Lipoprotein Lp(a) In Man. *Atherosclerosis*, v. 30, p. 57-65, 1978.
- 34-KREMPLER, F. ; KOSTNER, G.M.; BOLZANO, K.; et al. Turnover of Lipoprotein(a) in Man. *J. Clin. Invest.*, v. 65(6), p. 1483-1490, 1980.
- 35-KREMPLER, F. ; KOSTNER, G.M. ; ROSCHER, A. ;et al. Studies on the Role of Specific Cell Surface Receptors in the Removal of Lipoprotein(a) in Man. *J. Clin. Invest.*, v. 71(5), p. 1431-1441, 1983.

- DALPINO, D. et al. Avaliação dos níveis de lipídeos, Lipoproteínas, apoproteínas e o papel da lipoproteína (a) no desenvolvimento de aterosclerose e alterações fibrinolíticas nos pacientes portadores de Hanseníase virchoviana
- 36-KUMAR, N. ; SARASWAI, P.K. & SHANKER, A. Estimation of high density lipoprotein cholesterol in the diagnosis of lepromatous leprosy. *Ind. . Lepr.* , v. 60(4), p. 600-603, 1988.
- 37-LAKIER, J.B. Smoking and Cardiovascular Disease *Am. . Med.*, v. 93(1A), p. 85-125, 1992.
- 38-LOPES-VIRELLA, M.F.; STONE, I'; ELLIS, S.; et al. Cholesterol Determination in High Density Lipoproteins Separated by Three Different Methods. *Clin. Chem.*, v. 23(5), p. 882-884, 1977.
- 39-LOSCALZO, J. ; WEINFELD, M. ; FLESS, G.M.; et al. Lipoprotein(a), Fibrin Binding, and Plasminogen Activation. *Atherosclerosis*, v. 10(2), p. 240-245, 1990.
- 40-MAEDA, S. ; ABE, A. ; SEISHIMA, M.; et al. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis*, v. 78, p. 145-150, 1989.
- 41-MARANHÃO, R.C. ; ARIE, S. ; VINAGRE, C.G.C. ; et al. Níveis plasmáticos de Lipoproteína(a) em indivíduos normais e portadores de doença coronariana confirmada por cinecoronario-grafia. *Arq. Bras. Cardiol*, v. 56(2), p. 121-125, 1991.
- 42-MARTINEZ, T.L.R.; AURIEMO, C.R.C.; BERTINI-OLIVEIRA, A.M.; et al. Considerações básicas sobre a bioquímica, metabolismo e avaliação laboratorial das lipoproteínas. *Rev. Bras. Pat. Clin.*, v. 20(6), p.177-184, 1984.
- 43-MARTINEZ, T.L.R.; PINTO, L.E.S.A.; MALDJIAN, S.; et al. Lipoproteínas-Fisiologia. *Laes*, v. 61, p. 18-28, 1989.
- 44-MARTINEZ, T.L.R.; PINTO, L.E.S.A.; SILVA, A.M.A.P.N.; et al. Lipoproteínas: formas menos frequentes de dislipidemias. *Laos*, v. 64, p.12-18, 1990.
- 45-MBEWU, A.D. & DURRINGTON, P.N. Lipoprotein(a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis*, v. 85, p. 1-14, 1990.
- 46-McLEAN, J.W. ; TOMLINSON, J.E. ; KUANG, W.I.; et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, v. 300, p.132-137, 1987.
- 47-MEYERS, W.M. Impairment of Plasma Fibrinolytic Activity in Leprosy Patients. *Int. . Lepr.* v. 37(4), p. 343-350, 1969.
- 48- MEYERS, W.M. Plasma Heparin-Precipitable Fraction in Leprosy Patients. *Int. . Lepr.*, v. 36(2): p. 192-202, 1968.
- 49-MILLER, G.I. & MILLER, N.E. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet*, v. 1: p. 16-19, 1975.
- 50-MILES, L.A. ; FLESS, G.M. ; LEVIN, E.G. ; et al. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature*, v. 339, v. 301-313, 1989.
- 51-MONTENEGRO, M.R. - A Aterosclerose em São Paulo. II- Aterosclerose na aorta e nas artérias coronárias. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* , v.9(2), p. 107-124, março-abril, 1967.
- 52-MONTENEGRO, M.R. Patogenia da Aterosclerose. *Laos*, v. 69, p. 24-31, 1991.
- 53-MURAI, A. ; MIYAHARA, T. ; FUJIMOTO, N. ; et al. Lp(a) Lipoprotein as a Risk Factor for Coronary Heart Disease and Cerebral Infarction. *Atherosclerosis*, v. 59, p. 199-204, 1986.
- 54-OPROMOLLA, D.V.A. História da hanseníase. *In: Noções de Hanseníase*. Parte I. Hospital Lauro de Souza Lima, 1981: 1-9, 84-95.
- 55-OPROMOLLA, D.V.A. ; TONELLO, C. ; FLEURY, R.N. & BASTAZINI, I. Embolia Pulmonar no decurso de Reação Hansênica. *Hansen. Int.*, v. 2(2), p. 178-183, 1977.
- 56-PARKER, F. Xantomas e Hiperlipidemias- . *Am. Acad. Dermatol.* v. 13(1), p. 1-30, 1985.
- 57-RATH DE SOUZA, P. & ALAYON, F. Sobre a presença de lipídios nas lesões cutâneas da lepra. *Rev. Brasileira Leprol.* v. 10, p. 369-401, 1942.
- 58-ROGERS, J.H. Coronary thrombosis, cerebral vascular accident and pulmonary embolism in leprosy *Int. . Lepr.*, v. 29(4), p. 538, 1961.
- 59-SANNAZZARO, C.A.C. & GUNTER HOXTER - Deslipemias. *Laes*, v. 59, p. 50-61, 1989.
- 60-SEED, M. ; HOPPICHLER, F. ; REAVELEY, D. ; McCARTHY, S.; et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N. Engl. . Med.*, v. 322(21), p. 1494-1499, 1990.
- 61-SIEDEL, I. ; HAGELE, E.O.; ZIEGENHORN, J.; et al. Reagent for the Enzymatic Determination of Serum Total Cholesterol with Improved Lipolytic Efficiency. *Clin. Chem.*, v. 29(6), p. 1075-1080, 1983.
- 62-SRITHARAN, K. ; VENKATESAN, K.; BHARADWAJ, V.P. & RAMU, G. Serum lipids profile in leprosy. *Lepr. India*, v. 51(4), p. 515-520, 1979.
- 63-TALL, A.R. & SMALL, D.M. Plasma High Density Lipoproteins. *N. Engl. . Med.*, v. 299(22), p. 1232-1236, 1978.
- 64-UTERMANN, G. ; HOPPICHLER, F. ; DIEPLINGER, H. ; et al. Defects in the low density lipoprotein receptor gene affect lipoprotein(a) levels: Multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*. v. 86, p. 4171-4. 1989.

- 65-UTERMANN, G. The Mysteries of Lipoprotein(a). *Science*, v. 246, p. 904-910, 1989.
- 66-WARNICK, G.R. & ALBERS, J.J. A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J. Lipid Res.*, v. 19, p. 65-76, 1978.
- 67-WILSON, P. W. F.; GARRISON, R.J. & CASTELLI, W.P. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N. Engl. J. Med.*, v. 313(17), p. 1038-1043, 1985.
- 68-WRIGHT, L.C. ; SULLIVAN, D.R. ; MULLER, M. ; et al. Elevated apolipoprotein(a) levels in cancer patients. *Int. J. Cancer*, v. 43, p. 241-244, 1989