



Revista Portuguesa de Cardiologia

Portuguese Journal of **Cardiology**

www.revportcardiol.org



RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

Comment on «Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomization Analysis»

Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomization Analysis. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631-9.

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to estimate the effect of long-term exposure to lower plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on the risk of coronary heart disease (CHD).

Background: LDL-C is causally related to the risk of CHD. However, the association between long-term exposure to lower LDL-C beginning early in life and the risk of CHD has not been reliably quantified.

Methods: We conducted a series of meta-analyses to estimate the effect of long-term exposure to lower LDL-C on the risk of CHD mediated by 9 polymorphisms in 6 different genes. We then combined these Mendelian randomization studies in a meta-analysis to obtain a more precise estimate of the effect of long-term exposure to lower LDL-C and compared it with the clinical benefit associated with the same magnitude of LDL-C reduction during treatment with a statin.

Results: All 9 polymorphisms were associated with a highly consistent reduction in the risk of CHD per unit lower LDL-C, with no evidence of heterogeneity of effect ($I^2=0.0\%$). In a meta-analysis combining nonoverlapping data from 312,321 participants, naturally random allocation to long-term exposure to lower LDL-C was associated with a 54.5% (95% confidence interval: 48.8% to 59.5%) reduction in the risk of CHD for each mmol/l (38.7 mg/dl) lower LDL-C. This represents a 3-fold greater reduction in the risk of CHD per unit lower LDL-C than that observed during treatment with a statin started later in life ($p = 8.43 \times 10^{-19}$).

Conclusions: Prolonged exposure to lower LDL-C beginning early in life is associated with a substantially greater reduction in the risk of CHD than the current practice of lowering LDL-C beginning later in life.

Comentário

Começar cedo, uma opção saudável...

Há alguns anos, um artigo de Napoli et al.¹ chamava a nossa atenção para a influência da hipercolesterolemia materna, durante a gravidez, na progressão das lesões ateroscleróticas precoces nas crianças, sugerindo que a alteração dislipidémica da mãe era um importante fator prognóstico para o surgimento e evolução de estrias lipídicas na aorta fetal que, a longo prazo, concorreriam para uma suscetibilidade acrescida e subsequente à aterosclerose. Parece, assim, que bem cedo fica estabelecido um fenótipo – inicialmente benigno e assintomático – precursor de lesões tardias mais avançadas que, décadas depois, serão o substrato de eventuais episódios agudos cardiovasculares. Este e outros trabalhos²⁻⁴ demonstram o lampo início da aterogénese, reforçam a imperiosidade de, antetempo, iniciar a prevenção cardiovascular e estimulam a adesão de pediatras (e, por maioria de razão, de cardiologistas pediátricos) à prevenção de doenças na idade adulta.

Reconhecidamente, valores elevados de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) é o mais importante – e bem estabelecido – fator de risco coronário⁵. Recentemente, na compreensão do metabolismo lipoproteico e na atividade funcional do recetor LDL (apoB:apoE; LDLR), surgiu um novo componente: a PCSK9 (proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9), uma serina protease sintetizada primariamente no fígado (e no intestino) que promove a degradação do LDLR no lisossomas, evitando, assim, que seja reciclado para a membrana celular (das células nucleadas e, naturalmente, também no fígado). Compreende-se, assim, que o gene PCSK9 seja capaz de modular a expressão celular do LDLR e, dessa forma, influenciar os níveis plasmáticos de LDL-C (que tocam os da hipercolesterolemia familiar nas mutações «com ganhos de função» da PCSK9)⁶⁻⁸.

Na presença de uma mutação «com perda de função» do gene PCSK9 – com maior expressão de recetores funcionais na membrana e maior depuração das lipoproteínas com apo B – os valores tendencialmente menores de LDL-C, ao longo da vida, proporcionam ganhos efetivos na redução

do risco de eventos coronários (concretizando, reduções de cerca de 28% nos níveis de LDL-C, ao longo da vida, estão associados a reduções superiores a 80% no risco coronário; em comparação, limitações similares do LDL-C com estatinas, ao longo de 5 anos, diminuíram o risco em 25% a 35%)⁸⁻¹⁰. Esta é uma das razões para o surgimento da inibição da PCSK9 – com anticorpos monoclonais, em fase mais avançada do desenvolvimento farmacológico – como um alvo atrativo no armamentário antidislipidémico que será afirmado (ou infirmado) num futuro próximo⁷.

É neste contexto, e com este pano de fundo, que surge este novo estudo¹¹ (inicialmente apresentado na reunião anual da *American College of Cardiology*, Chicago, março de 2012)¹², em que os investigadores, com base numa meta-análise de dados de mais de 300 000 doentes, avaliam o efeito de 9 polimorfismos genéticos (de 6 genes), cada um atuando de forma diversa, mas, em todo o caso, associados a menores níveis de LDL-C ao longo da vida (sem influência de antidislipidémicos), no risco de doença coronária. Cada um destes polimorfismos (e, em particular de entre eles, o PCSK9) estiveram relacionados com reduções significativas do risco: a redução em cerca de 39 mg/dl (\approx 1 mmol/l) de LDL-C esteve associado a uma diminuição consistente em 54% no risco coronário (redução cerca de 3 vezes maior do que a proporcionalmente obtida nos estudos de intervenção com estatinas); para obter uma baixa similar no risco com as estatinas, ter-se-ia de alcançar reduções de 3 mmol/l (mais de 110 mg/dl) do LDL-C¹¹.

Esta análise, inovadora e provocativa, sugere que os benefícios obtidos, desde que precocemente conformados, são independentes do método escolhido para a redução do LDL-C (sem qualquer heterogeneidade significativa relativa ao polimorfismo estudado), decorrem da diminuição alcançada nos níveis de LDL-C (e não de um qualquer mecanismo pliotrópico distinto e particularizado) e tornam a intervenção precoce, atempada – quer nos estilos de vida, fundamental, quer com intervenção farmacológica, racional –, teoricamente atrativa.

Ao mesmo tempo, este trabalho questiona e fundamenta a necessidade de melhor aquilatarmos o risco cardiovascular de um indivíduo (com eventual recurso futuro a *scores* de avaliação do risco ao longo da vida [*lifetime risk*]) e de adaptarmos recomendações e comportamentos médicos preventivos a esta nova realidade. Possivelmente, será desejável a realização de estudos de intervenção, aleatorizados e atentos, que permitam determinar os benefícios, os riscos, a generalização e a praticabilidade de uma qualquer intervenção afirmativa dos dados agora apresentados¹¹.

Finalmente, alicerça, desde logo, a necessidade de estimular e adotar, precocemente, em idades jovens, escolhas saudáveis de vida – em relação à dieta, à prática da atividade física e à abstinência tabágica – que favoreçam a otimização dos valores (baixos) de LDL-C para que os

benefícios se façam sentir: uma maior esperança de vida, uma vida com mais qualidade, livre de eventos cardiovasculares.

Conflito de interesses

O autor declara não ter conflitos de interesse expressos em relação a este comentário, mas afirma ser investigador em ensaios clínicos com anticorpos monoclonais anti-PCSK9.

Bibliografia

1. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354:1234–41.
2. McGill Jr HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117:1216–27.
3. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650–6.
4. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Are pediatricians responsible for prevention of adult cardiovascular disease? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:10–1.
5. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al., INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008;372:224–33.
6. Marques da Silva P. O desafio da genética e a hipercolesterolemia familiar [comentário]. *Rev Port Cardiol*. 2006;25:769–71.
7. Marais DA, Blom DJ, Petrides F, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23:511–7.
8. Steinberg D, Grundy SM. The case for treating hypercholesterolemia at an earlier age: moving toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2640–2.
9. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005;37:161–5.
10. Kathiresan S, Myocardial Infarction Genetics Consortium. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2299–300.
11. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631–9.
12. Hughes S. Start lowering LDL in childhood, new study suggests. *TheHeart.org*, March 26th, 2012 [consultado 1 Dez 2012]. Disponível em: www.theheart.org/article/1376649/print.do

Pedro Marques da Silva
 Member of the Editorial Board of
 Revista Portuguesa de Cardiologia
 E-mail address: pmarques.silva@sapo.pt