

Niveles de lipoproteína (a) y perfil lipídico en un grupo de individuos sanos de Bogotá D.C.

Martha Guerra de Muñoz, Catherine Helena Rivera, Sofía Carolina Quintero, Martha Alvarado, Ana Lucía Torres · Bogotá, D.C.

Objetivo: esta investigación tuvo como objetivo la determinación de los niveles de lipoproteína (a) (Lp(a)) y perfil lipídico en un grupo de individuos sanos.

Material y métodos: Doscientos sujetos aparentemente sanos seleccionados al azar (hombres n=78; mujeres n=122) residentes en Bogotá D.C. a los cuales se les determinó colesterol total (Klosses y Shumberger, Lab. Bayer), triglicéridos (Wahlefeldwl, Lab. Bayer S.A.), colesterol HDL (Finley, Warnik, Lab. Bayer S.A.), colesterol LDL (Burstein y Samoillee, Lab. Bayer S.A.), apo AI y B₁₀₀ (Brustolini D y Maiernam M, por métodos enzimáticos colorimétricos; la Lp(a) por nefelometría y las apoproteínas por turbidimetría.

Resultados: los resultados no mostraron una relación directa entre el perfil lipídico y los niveles de Lp(a), observándose que esta es un factor de riesgo independiente que puede inducir enfermedad cardiovascular. Este estudio permitió clasificar los individuos en cuatro grupos según la frecuencia de la distribución de la Lp(a) mostrando que el 85% exhibían valores < 26 mg/dL.

Conclusiones: probabilísticamente se encontró que valores superiores pueden convertirse eventualmente en un factor de riesgo, o por lo menos de alerta, para enfermedad cardiovascular en la población bogotana. (*Acta Med Colomb* 2002; 27: 151-157).

Palabras clave: *Lipoproteína (a), perfil lipídico, factores de riesgo cardiovascular.*

Introducción

La enfermedad coronaria aterosclerótica constituye la primera causa de morbimortalidad en muchos países, por este motivo ha adquirido una relevancia muy especial. En el proceso de arteriosclerosis influyen factores tanto genéticos como ambientales. Entre los genéticos se destacan las dislipidemias y en los ambientales los hábitos alimentarios, el tabaquismo y el estilo de vida (sedentarismo), entre otros. Estudios epidemiológicos han determinado que incrementos de lipoproteína de baja densidad (LDL), de Apo , de lipoproteína (a) (Lp(a)) y bajos de colesterol de alta densidad (HDL) y apo A-I inducen riesgo de padecer enfermedad coronaria aterosclerótica (1,2).

En la actualidad la Lp(a) se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo prematuro de arteriosclerosis, asociándose con accidentes cerebrovasculares, estenosis arterial y reestenosis después de instauración de puentes coronarios. Esta lipoproteína fue descubierta por Kare Berg hace aproximadamente 30 años, en la Universidad de Oslo, Noruega, quien buscaba variantes de las β-lipoproteínas mediante métodos inmunológicos (3, 4).

Esta lipoproteína es un complejo macromolecular que combina elementos estructurales de lipoproteína y del sistema de coagulación sanguínea, considerada como una variante normal de las LDL cuya estructura se asemeja a ellas (5). En su estructura íntima la apo B₁₀₀ se encuentra unida covalentemente por puentes disulfuro a una o dos moléculas de apo(a), una glicoproteína hidrofílica, sintetizada en el hígado que contiene aproximadamente 30% de carbohidratos y pesa entre 400 y 800 kd (6, 7). Si se separa la apo(a) del resto de la Lp(a) se libera la molécula de apolipoproteína (a) y se obtiene una molécula que se comporta como LDL (8).

La apo(a) tiene en su estructura secuencias repetidas o kringles con una homología estructural al plasminógeno, lo que sugiere que compite con éste por sitios de actividad de la fibrina, impidiendo o trastornando la fibrinólisis (9). La Lp(a) a través de la apo(a) se ubica en el trombo, altera la

Dres. Martha Guerra de Muñoz, Catherin Helena Rivera, Sofía Carolina Quintero, Martha Alvarado M., Ana Lucía Torres: Grupo de Investigación Clínico Genético Molecular en Dislipoproteinemias, Departamento de Bioquímica y Nutrición, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D.C.

fibrinolisis y promueve el crecimiento de la lesión aterosclerótica y el engrosamiento del vaso arterial comprometido (10). La lipoproteína (a) participa en el proceso aterosclerótico y trombogénico compitiendo con el plasminógeno a nivel del sitio de unión sobre la superficie de las células endoteliales y previniendo así la activación del plasminógeno por parte del activador tisular del plasminógeno-1 (11).

Material y métodos

El muestreo se realizó en forma aleatoria y la población objeto de estudio estuvo conformada por individuos con edades entre 20 y 65 años que fueran estudiantes universitarios, trabajadores de oficinas, hospitales o negocios que estuviesen ubicados en Bogotá entre la calle 39 y la calle 53 y entre la Carrera Séptima y la Avenida Caracas, costado oriental. La manera de seleccionar la ubicación geográfica tuvo la intencionalidad de la cercanía a la Pontificia Universidad Javeriana dado que los análisis se iban a realizar en los Laboratorios de Bioquímica Clínica de esta universidad. Las personas se seleccionaron por contacto personal directo y a través de una entrevista, se realizó el primer criterio de selección. Para determinar en primera instancia si las personas cumplían los requisitos de inclusión, debieron responder una encuesta sobre hábitos de vida, antecedentes familiares, estado de salud y alimentación; posteriormente se tomaron las muestras. Con los resultados de los exámenes se descartaron 100 de los pacientes, ya que presentaban dislipidemias secundarias, quedando entonces la muestra definitiva conformada por 200 personas, 78

hombres y 122 mujeres. La distribución de los 200 valores observados aparece en la Figura 1.

Las condiciones preanalíticas para la toma de muestras fueron las universalmente recomendadas para este tipo de estudio: ayuno de 10 a 12 horas, dieta normal la noche anterior y restricción de consumo de alcohol durante los dos días anteriores. Todas las muestras se obtuvieron mediante venopunción con agujas múltiples en tubos secos vacutainer.

Los pacientes fueron citados en las horas de la mañana, para la realización de la historia clínica y la toma de la muestra. Para llevar a cabo dichos procedimientos, fue necesaria la autorización del paciente en forma escrita y ante un testigo. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana.

Los parámetros bioquímicos analizados fueron: colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, Apo A-I, Apo B₁₀₀, glicemia y ácido úrico, los cuales se realizaron por métodos enzimáticos y turbidimétricos en el Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana en un RA-50 (Bayer S.A.) y la Lp(a) por nefelometría (Beckman Array System) en la Fundación Cardio-Infantil.

La variable principal por analizar en el trabajo eran los valores de Lp(a). Estos valores conforman una variable aleatoria muy poco explorada en nuestro medio; por esa razón era importante en primer lugar determinar qué tipo de distribución presentaba la variable. La técnica estadística utilizada para la anterior determinación es la prueba de

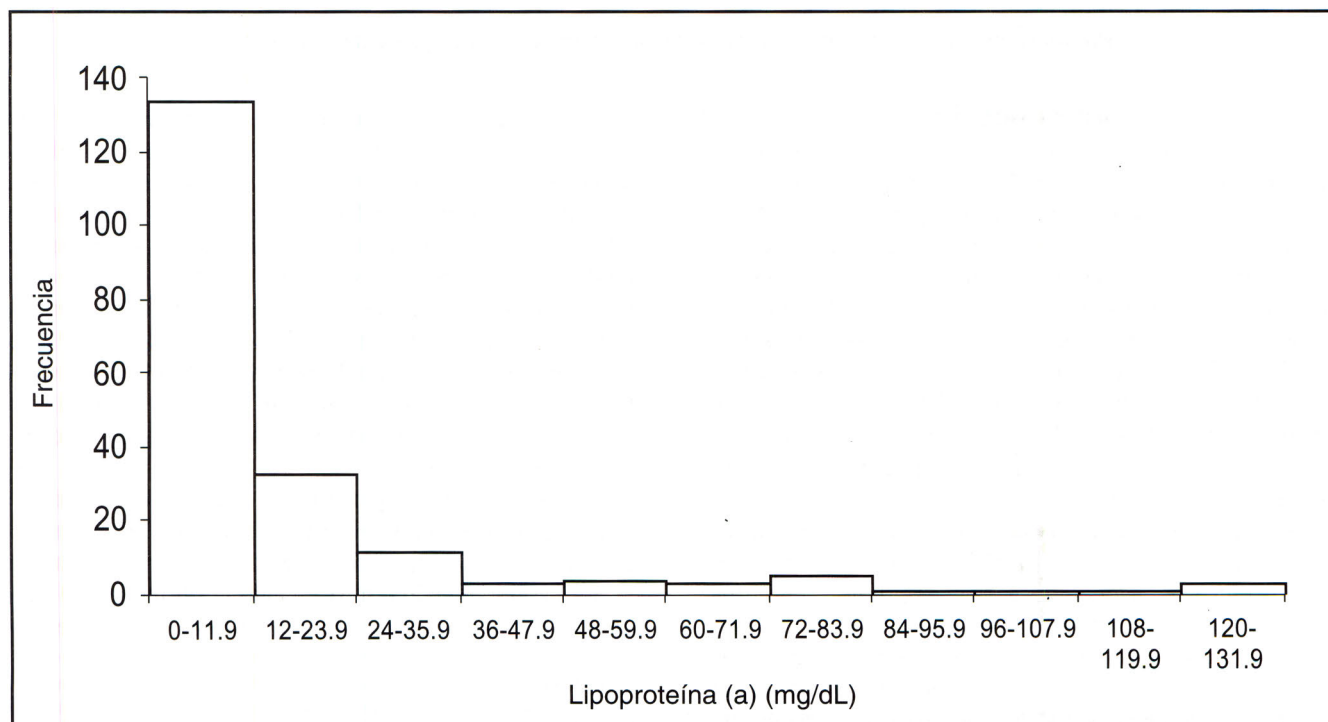


Figura 1. Distribución de los valores observados de los niveles de Lp(a) (mg/dL) en 200 individuos aparentemente sanos de Bogotá, D.C.

bondad de ajuste que compara una distribución de frecuencias observadas contra una distribución teórica.

Como los parámetros se debían calcular a partir de la muestra, no era posible usar la prueba de Kolmogorov Smirnov y la alternativa era la prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste, para la cual la significancia está dada en términos de los valores observados, ya que valores pequeños reducen la significancia de la prueba que está dada en términos del error manejado por el investigador (error de tipo I) y de la potencia misma de la prueba (error de tipo II). Hay que recordar que al disminuir el error de tipo I, disminuye también el error de tipo II y por lo tanto tomar muestras "grandes" (es decir, mayores a 100) permite disminuir el error de tipo I. Por otro lado, la posterior aplicación del método de Alvarado y Rodríguez para encontrar a partir de la muestra una primera recomendación de punto de corte para Lp(a) requería también de un tamaño de muestra grande (12).

La recomendación inicial de tomar por lo menos una muestra de 300 individuos se debió a que el criterio de inclusión consideraba dos pasos: el primero correspondiente al contacto personal y aplicación de la encuesta y el segundo correspondiente a los exámenes clínicos.

Al numerar los pacientes y observar su valor de Lp(a), se encontró coincidentalmente un valor bajo de estos niveles para los pacientes numerados desde el 78 hasta el 128, tal como se muestra en la Figura 2.

Resultados

Las Figuras 1 y 2 muestran los niveles de Lp(a) en los 200 individuos aparentemente sanos, donde se observa que no existe una distribución normal; por lo tanto, se decidió aplicar la metodología basada en la mediana postulada por

Alvarado y Rodríguez, donde a partir de la aplicación de la prueba de bondad de ajuste de los 200 datos, se logró observar una marcada asimetría hacia la derecha y a su vez el comienzo de la agrupación de los mismos. De estos 200 datos originales, 128 de ellos mostraron valores de Lp(a) entre 2 - 9 mg/dL; y 12 valores más altos por lo que fueron extraídos del grupo original. Por lo tanto, los 188 restantes se reagruparon y se les volvió a aplicar la prueba de bondad de ajuste seguido de la desviación absoluta mediana, en donde se observó la siguiente distribución: 89 sujetos con valores entre 2- 4.43 mg/dL (45%) y 81, entre 4.8 -26.27 mg/dL, (40%), apareciendo de nuevo la asimetría; además, una posible distribución de 30 datos (los 12 excluidos inicialmente y los 18 restantes) cuyos niveles de Lp(a) fluctuaron entre 27-129 mg/dL (15%). En esta última distribución se pudo observar que sólo tres datos presentaban valores superiores a los sugeridos en la técnica utilizada (Lp(a) Beckman: 2-128 mg/dL), por lo que se decidió separarlos del conjunto original y reagruparlos en una distribución diferente. De acuerdo con esto se establecieron cuatro grupos según la frecuencia de distribución de Lp(a), y se determinó que la mayoría de la población (85%) presentó valores entre 2 - 26.27 mg/dL (Figuras 3, 4, 5 y 6). Estas gráficas también muestran los valores promedios de los parámetros bioquímicos estudiados en cada grupo, y su correlación con niveles de Lp(a). Al confrontar el sexo y la edad con la distribución de la Lp(a) en cada grupo, no se observó relación.

Según el método estadístico propuesto por Alvarado y Rodríguez, fue conveniente aplicar la curva de regresión a cada uno de los grupos para hallar si existía relación entre el perfil lipídico y los niveles de Lp(a). Los resultados no mostraron ninguna correlación, debido a que en todas las curvas el coeficiente de correlación múltiple fue ≤ 0.1 .

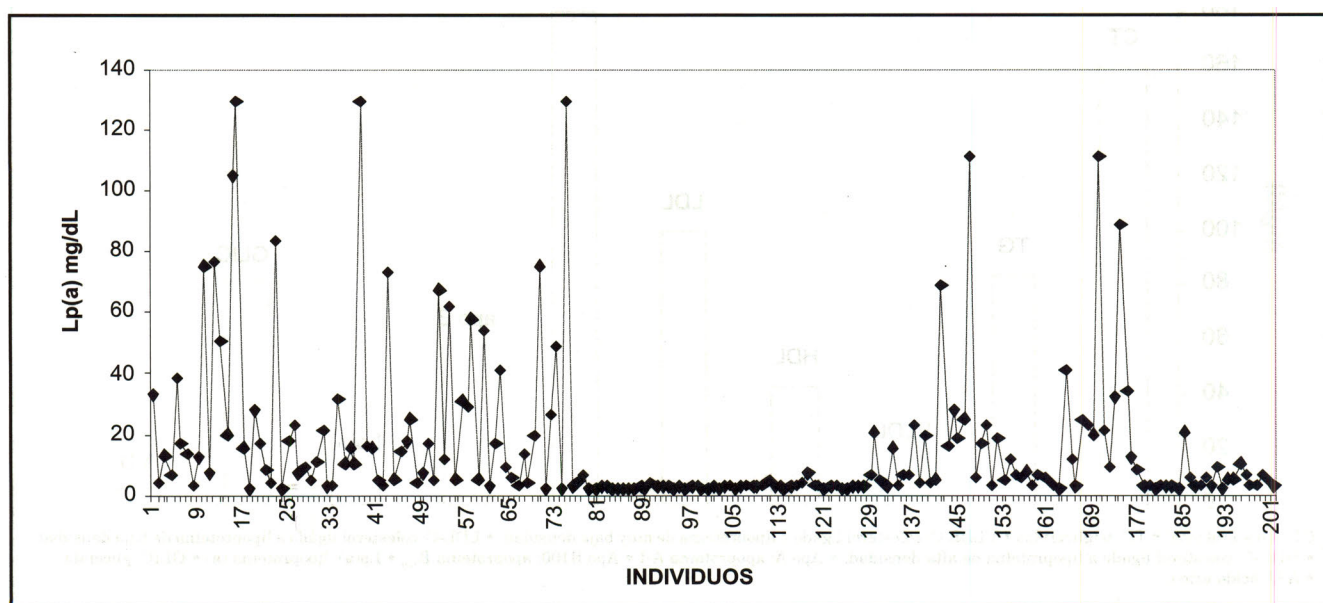


Figura 2. Niveles de Lp(a) (mg/dL) en los 200 individuos aparentemente sanos en Bogotá, D.C.

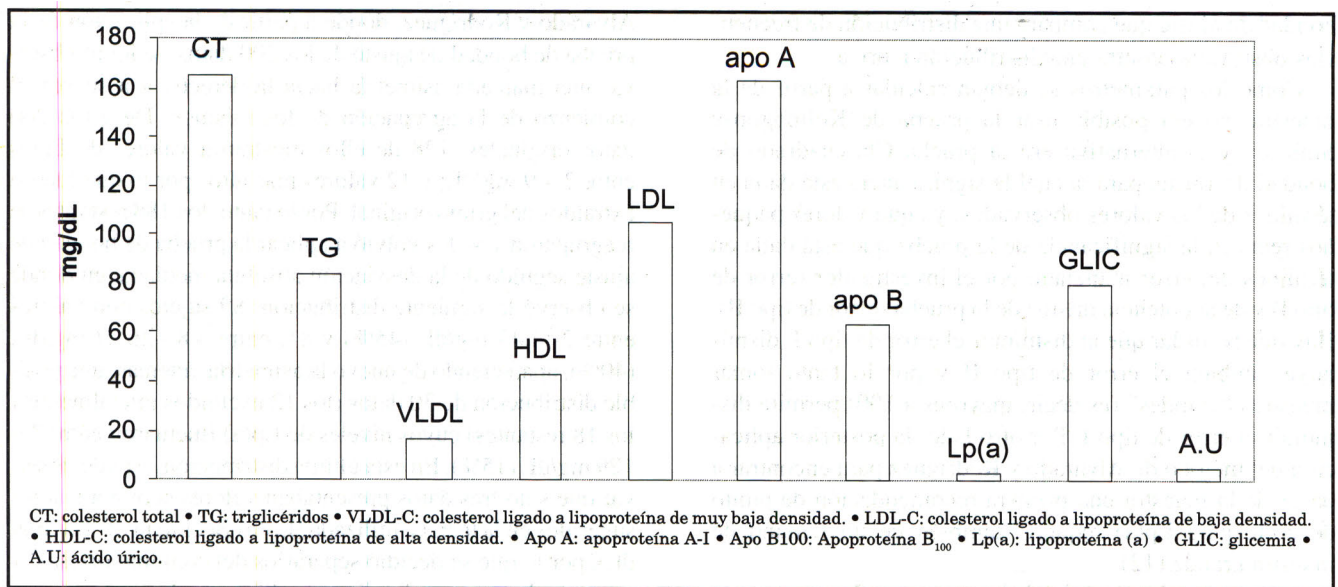


Figura 3. Perfil lipídico vs Lp(a). Grupo 1 (n=89): 2.0-4,43 mg/dL.

Con los datos recolectados en la encuesta realizada a cada individuo se pudo indagar sobre la posible causa de los niveles de Lp(a) teniendo en cuenta sus antecedentes familiares (disfunciones), tabaquismo y estilo de vida. Teniendo en cuenta lo anterior, se pudo observar que condiciones diversas en el estilo de vida de los individuos (tabaquismo, ingesta de alcohol y sedentarismo, entre otros) no influían en sus niveles de Lp(a), ya que se encontró que la gran mayoría de los integrantes de los grupos 1, 2 y 3,

presentaban antecedentes familiares de hipertensión arterial, infarto al miocardio, cáncer, diabetes mellitus y aumento de colesterol y/o triglicéridos, siendo este último el más frecuente (13). Los integrantes del grupo 4 lo conformaron mujeres normolipidémicas, sin historia familiar de riesgo, pero fumadoras, que ingerían bebidas alcohólicas y sedentarias, por lo que su estilo de vida sumado al incremento de la Lp(a) pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular (14).

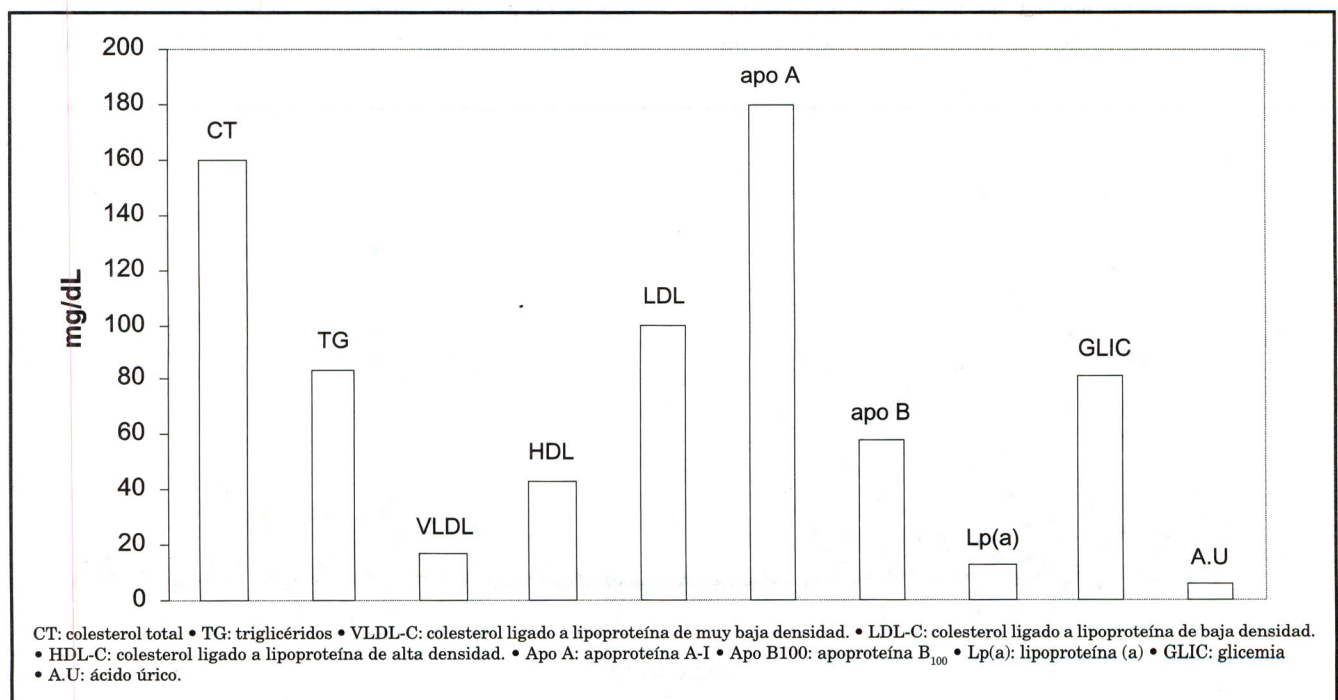


Figura 4. Perfil lipídico vs Lp(a). Grupo 2 (n=81): 4.5-26,27 mg/dL.

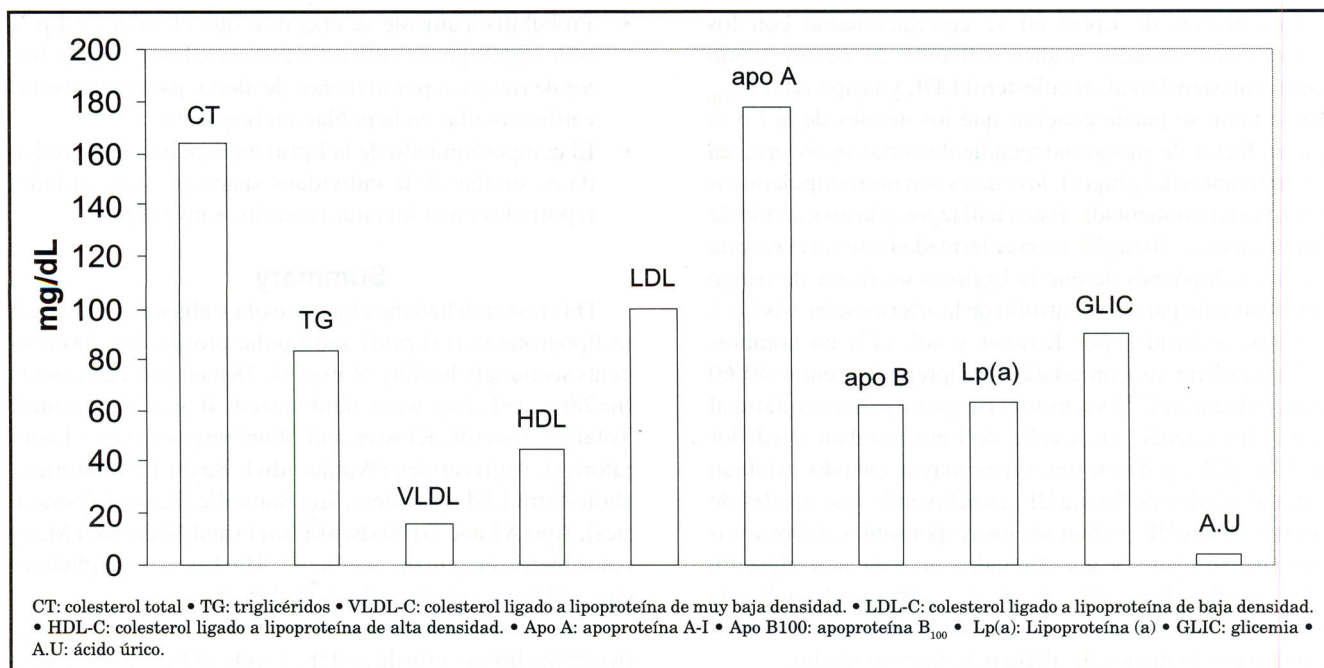


Figura 5. Perfil lipídico vs Lp(a). Grupo 3 (n=27): 27-128 mg/dL.

Discusión

Los resultados obtenidos mostraron valores entre 2 y 129 mg /dL con una distribución marcadamente asimétrica como se observa en la Figura 1, por lo que se puede concluir que las concentraciones de la Lp(a) varían considerablemente entre y al interior de las poblaciones. Estos resultados son similares a los observados por Kraft H.G. y col. (15), los cuales estudiando una población caucásica

encontraron que entre el 40-70% tenían valores comprendidos entre 2 - 120 mg/dL.

Los niveles de Lp(a) están determinados en un 90% por el gen de la apo(a) y en un 10% por factores ambientales; por esta razón, a lo largo de la vida los valores de Lp(a) son constantes y no se modifican por influencia de la dieta, los fármacos, la edad, el sexo, el estilo de vida o la concentración de los lípidos sanguíneos (16).

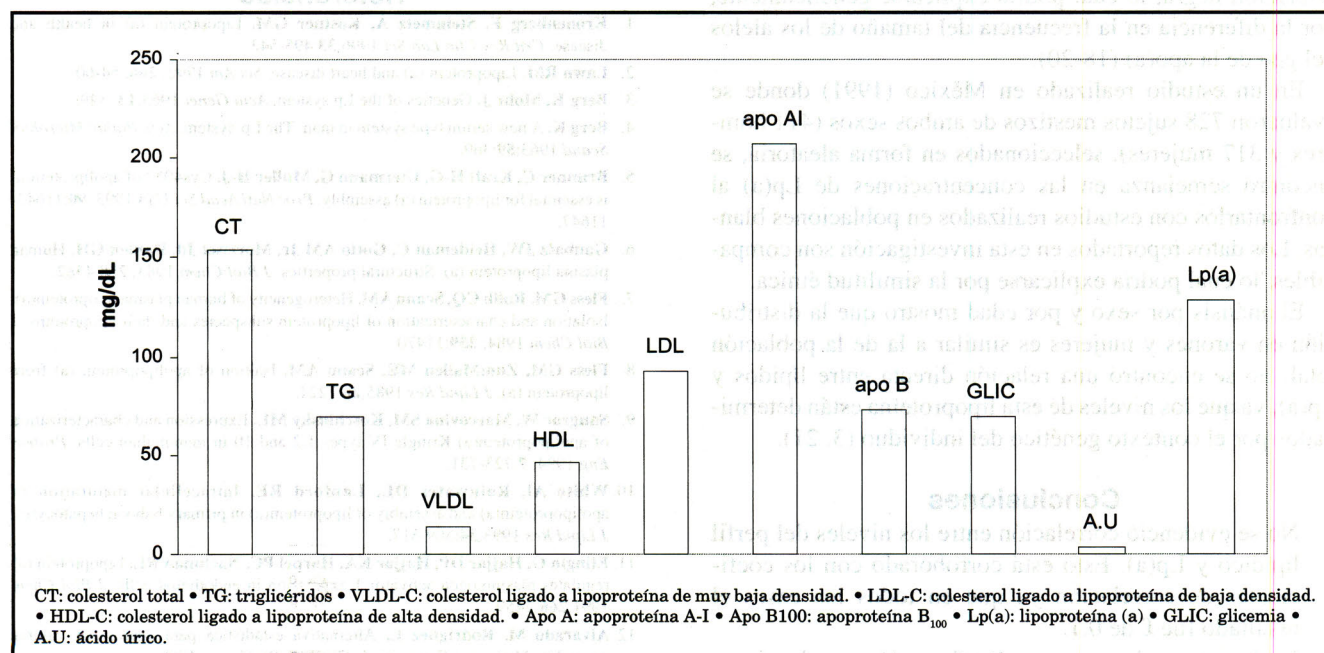


Figura 6. Perfil lipídico vs Lp(a). Grupo 4 (n=3): 129.0 mg/dL.

Los niveles de Lp(a) no se correlacionaron con los factores considerados tradicionalmente de riesgo, como son el colesterol total, el colesterol LDL y la apo AI o B₍₁₀₀₎ por lo tanto se puede concluir que los niveles de la Lp(a) son un factor de riesgo independiente como se observó en los integrantes del grupo 4, los cuales son normolipidémicos con Lp(a) incrementada. Estos hallazgos y la asociación de valores altos (> 30 mg/dL) con enfermedad arterial coronaria apoyan la hipótesis de que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la arterioesclerosis (16). Estudios realizados por Kostner y col. (17) en hombres normolipidémicos con edades comprendidas entre 40-60 años, mostraron 1.75 veces más riesgo de padecer infarto al miocardio, cuando sus niveles de Lp(a) estaban alrededor de 30 mg/dL, y dos a tres veces mayor cuando exhibían cifras alrededor de 50 mg/dL, concluyendo que niveles de Lp(a) > 30 mg/dL podían ser los responsables. Estos estudios son similares a los obtenidos en esta investigación (>26 mg/dL). Esta cifra puede convertirse, al analizarla junto con otras variables, en un factor de riesgo independiente o por lo menos de alerta para nuestro medio.

Otro de los factores que se ha relacionado con las concentraciones de esta lipoproteína es el grupo étnico. La distribución de frecuencia de los valores de Lp(a) en diferentes poblaciones se encuentra notablemente desplazada hacia los valores bajos. Sin embargo, al comparar los valores promedios y la mediana de distintas etnias se observan claras diferencias. En poblaciones negras las concentraciones son mayores que en las caucásicas y asiáticas. Datos provenientes de diversos estudios realizados en diferentes poblaciones indican que los niveles de Lp(a) en sujetos blancos son tres veces más bajos comparados con los de la población negra, lo cual podría explicarse genéticamente, por la diferencia en la frecuencia del tamaño de los alelos del gen de la apo(a) (18-20).

En un estudio realizado en México (1991) donde se evaluaron 728 sujetos mestizos de ambos sexos (411 hombres y 317 mujeres), seleccionados en forma aleatoria, se encontró semejanza en las concentraciones de Lp(a) al confrontarlos con estudios realizados en poblaciones blancas. Los datos reportados en esta investigación son comparables, lo cual podría explicarse por la similitud étnica.

El análisis por sexo y por edad mostró que la distribución en varones y mujeres es similar a la de la población total; no se encontró una relación directa entre lípidos y Lp(a), ya que los niveles de esta lipoproteína están determinados por el contexto genético del individuo (3, 21).

Conclusiones

- No se evidenció correlación entre los niveles del perfil lipídico y Lp(a). Esto está corroborado con los coeficientes de correlación ya que en todos los casos el resultado fue r de 0.1.
- La Lp(a) puede ser considerada un factor de riesgo independiente para enfermedades coronarias.

- Probabilísticamente se encontró que el valor de Lp(a) >26 mg/dL puede convertirse eventualmente en un factor de riesgo, o por lo menos de alerta, para enfermedad cardiovascular en la población bogotana.
- El comportamiento de la Lp(a) en la población estudiada es similar al de individuos sanos de otras latitudes reportados en la literatura científica investigada.

Summary

This research had the objective of establishing the levels of lipoprotein (a) (Lp(a)) and lipid profile, for 200 residents seemingly healthy of Bogotá. 78 men and 122 women (n=78m, n=122w) were randomized. It was determined: Total cholesterol (Klosses and Shumbergere, Bayer Laboratories), triglycerides (Wahlefeldwl, Bayer Laboratories), cholesterol LDL (Burststein, and Samoille, Bayer Laboratories), Apo AI and B100 (Brustolini D and Maiernam M, by colorimetric enzymatic methods). The Lp(a) by nephelometry and the apoproteins by turbidimetry.

The results did not show any direct relationship between the lipid profile and the levels of Lp(a), observing that this is a factor of independent risk, that can induce cardiovascular illness. This study allowed to classify everyone in four groups according to the distribution frequency of the Lp (a), showing that 85% of the exhibited values are below 26 mg/dL. Probably superior values were found, that eventually could become a risk factor or at least a sign for cardiovascular illness for the population of Bogotá.

Key words: lipoprotein (a), cardiovascular risk factors, lipid profile.

Referencias

1. Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM. Lipoprotein (a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:495-543.
2. Lawn RM. Lipoprotein (a) and heart disease. *Sci Am* 1992; 266: 54-60.
3. Berg K, Mohr J. Genetics of the Lp system. *Acta Genet* 1963;13: 349.
4. Berg K. A new serum type system in man: The Lp-system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369.
5. Brunner C, Kraft H-G, Utermann G, Muller H-J. Cys4057 of apolipoprotein(a) is essential for lipoprotein (a) assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:11643-11647.
6. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM Jr, Morriset Jd, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein (a). Structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258:4582.
7. Fless GM, Rohh CQ, Scanu AM. Heterogeneity of human plasma lipoprotein(a). Isolation and characterization of lipoprotein subspecies and their apoproteins. *J Biol Chem* 1984; 259:11470.
8. Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM. Isolation of apolipoprotein (a) from lipoprotein (a). *J Lipid Res* 1985 ;26:1224.
9. Sangrar W, Marco vina SM, Koschinsky ML. Expression and characterization of apolipoprotein(a) Kringle IV types 1,2 and 10 in mammalian cells. *Protein Eng* 1994; 7:723-731.
10. White AI, Rainwater DL, Lanford RE. Intracellular maturation of apolipoprotein(a) and assembly of lipoprotein(a) in primary baboon hepatocytes. *J Lipid Res* 1993;34:509-517.
11. Etingin O, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator-1 expression in endothelial cells. *J Biol Chem* 1991;266:2459.
12. Alvarado M. Rodríguez L. Alternativa estadística para determinar valores normales. *Memorias Congreso de Ciencias Biológicas* 1998.
13. Gazzaruso C. Buscaglia P, Garzaniti A. Association of lipoprotein (a) levels

- and apoprotein (a) phenotypes with coronary heart disease in patients with essential hypertension. *Hypertens* 1997; **15**:227-235.
14. **Cheng SW, Ing AC, Wong J.** Lipoprotein (a) and its relation to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur-Vasc Endovasc Surg* 1997; **14**: 17-23.
 15. **Kraft HG, Linhenhel A, Pang RWC, Delpont R, Trommsdorff M, Vermaak H, et al.** Frequency distributions of apolipoprotein (a) Kringle IV repeat alleles and their effects on lipoprotein (a) levels in Caucasian, Asian and African populations: the distribution of null alleles is non-random. *Eur J Hum Genet* 1996; **4**:74-87.
 16. **Scanu AM.** Lipoprotein(a). A potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 1988; **112**:1045.
 17. **Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bitolo-Bon G, Quinci GB.** Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; **38**: 51.
 18. **Marcovina SM, Albers JJ, Jacobs DR Jr, Perkins LL, Lewis CE, Howard BV, et al.** Lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in Caucasians and African Americans: The CARDIA study. *Atheroscler Thromb Vase Biol* 1993;**13**:1037-1045.
 19. **Marcovina S.M, Albers JJ, Wijsman E, Zhang ZH, Chapman NH, Kennedy H.** Differences in Lp(a) concentrations and apo(a) polymorphisms between black and white americans. *J Lipids Res* 1996; **37**: 2569-2485.
 20. **Marcovina M., Koschinsky ML.** Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; **82**:57u-66u.
 21. **Harvie NR, Shultz JS.** Studies of Lp-lipoprotein as a quantitative trait. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970; **66**:99.