

Concentraciones séricas de lipoproteína(a) en pacientes cubanos dislipémicos

A. Nasiff-Hadad^a, A. Núñez-Suárez^a, N. Cordero-Rojas^a, R. Simón-Carballo^b, P. Ramos^a y E. Meriño-Ibarra^a

^aGrupo de Dislipidemias y Aterosclerosis. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

^bInstituto de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana. Cuba.

Objetivo. Determinar las concentraciones de lipoproteína(a) [Lp(a)] en una muestra de población adulta cubana con dislipemia.

Método. Se estudió a 170 pacientes con concentraciones de colesterol total > 6,2 mmol/l y de cLDL > 3,4 mmol/l, y 197 individuos con colesterol < 5,2 mmol/l y triglicéridos < 2,3 mmol/l, como grupo control. Se determinaron las concentraciones de colesterol, triglicéridos, colesterol de alta densidad (cHDL), apolipoproteína B-100 (apo B-100) y Lp(a) y se calculó el cLDL por la fórmula de Friedewald.

Resultados. Se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,0001$) para la Lp(a) entre pacientes y controles ($54,44 \pm 36,93$ frente a $31,08 \pm 27,79$ mg/dl), diferencias que se mantuvieron para cada sexo por separado. Se demostró una fuerte correlación de la Lp(a) con el cLDL y la apo B-100 y, en menor grado, con el colesterol total sólo en los pacientes dislipémicos. El histograma de frecuencia en los pacientes mostró una tendencia a la desviación hacia la derecha (valores más altos), mientras en los controles, esta desviación a la izquierda. Finalmente, se encontró valor promedio de Lp(a) más elevado en el subgrupo de individuos hipertriglicéridémicos, al compararlo con los normotriglicéridémicos.

Conclusiones. La muestra de población cubana analizada presentó concentraciones séricas de Lp(a) elevadas, tanto en pacientes hipercolesterolémicos como hipertriglicéridémicos.

Palabras clave:

Lipoproteína(a). Hipercolesterolemia. Adultos cubanos.

SERUM CONCENTRATIONS OF LIPOPROTEIN(A) IN CUBAN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

Objectives. To determine concentrations of lipoprotein(a) [Lp(a)] in a sample of the adult Cuban population with dyslipidemia.

Method. We studied 170 patients with total cholesterol concentrations of > 6.2 mmol/L and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol of > 3.4 mmol/L and 197 individuals with cholesterol levels of < 5.2 mmol/L and triglyceride levels of < 2.3 mmol/L as a control group. Concentrations of cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, apolipoprotein B-100 (Apo B-100) and Lp(a) were determined and LDL cholesterol was calculated using Friedewald's formula.

Results. Significant differences ($p < 0.0001$) were obtained for Lp(a) between patients and controls (54.44 ± 36.93 vs 31.08 ± 27.79 mg/dl) and these differences were maintained when each sex was analyzed separately. A strong correlation was found between Lp(a) and LDL cholesterol and Apo B-100 and to a lesser extent with total cholesterol in dyslipidemic patients only. Frequency histogram in patients showed a tendency to deviation toward the right (higher values) while in controls, deviation was toward the left. Finally, a higher mean value of Lp(a) was found in the subgroup of hypertriglyceridemic individuals compared with those with normal triglyceride levels.

Conclusions. The sample of the Cuban population analyzed showed elevated serum concentrations of Lp(a) both in patients with hypercholesterolemia and in those with hypertriglyceridemia.

Key words:

Lipoprotein(a). Hypercholesterolemia. Cuban adults.

Correspondencia: Dr. A. Nasiff-Hadad.
Hospital Hermanos Ameijeiras.
San Lázaro, 701. 10300 Centro Habana. La Habana. Cuba.
Correo electrónico: nasiff@infomed.sld.cu

Tabla 1. Características clinicoepidemiológicas en la muestra de población cubana

	Varones (n = 170)		Mujeres (n = 197)	
	Pacientes (n = 61)	Controles (n = 109)	Pacientes (n = 109)	Controles (n = 88)
Edad (años)	55,00 ± 10,61	58,15 ± 13,6	58,47 ± 9,8	62,46 ± 9,31
IMC (kg/m ²)	25,05 ± 4,04	25,41 ± 2,75	25,88 ± 5,10	25,90 ± 3,53
Tabaquismo (%)	44,6	50,0*	24,3	23,0
Diabetes (%)	10,7	11,5	14,7	15,4
Hipertensión (%)	51,8	57,7*	50,0	61,5*
Colesterol (mmol/l)	6,97 ± 1,66	4,26 ± 0,67**	7,18 ± 2,05	4,09 ± 0,69**
Triglicéridos (mmol/l)	2,49 ± 2,12	1,18 ± 0,68**	2,42 ± 2,43	0,95 ± 0,42**
cHDL (mmol/l)	1,04 ± 0,29	1,10 ± 0,25	1,11 ± 0,33	1,09 ± 0,26
cLDL (mmol/l)	4,95 ± 1,75	2,65 ± 0,68**	5,02 ± 1,55	2,54 ± 0,75**
Apo B-100 (g/dl)	105,32 ± 41,03	81,60 ± 31,14**	98,97 ± 44,98	75,80 ± 28,43**

*p < 0,05; **p < 0,0001.

Introducción

En diversos estudios poblacionales se ha encontrado que la hiperlipoproteinemia(a) es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica^{1,2}. Aunque aún se especula acerca de su papel fisiológico³, la lipoproteína(a) (Lp[a]) interfiere la trombólisis al competir con el plasminógeno en los sitios de unión con la fibrina e inhibe la unión de la fibrina con el activador tisular del plasminógeno, así como la unión del plasminógeno a los monocitos y las células endoteliales^{4,5}.

La Lp(a) tiene control genético y su concentración no está influida por la edad, el sexo ni la dieta, encontrándose grandes diferencias interindividuales pero con relativa estabilidad intraindividual. Los únicos fármacos con efecto reductor de la concentración plasmática de Lp(a) son el ácido nicotínico, la neomicina y los estrógenos. Concentraciones séricas de Lp(a) superiores a 30 mg/dl comportan un mayor riesgo de enfermedad coronaria, principalmente cuando se asocia a elevación del colesterol vehiculado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL)¹. La Lp(a) no sólo ha sido relacionada con la enfermedad coronaria, sino también con otras enfermedades y con otros factores de riesgo. Mientras Ridker et al⁶ y Wityk et al⁷ no hallaron asociación entre la Lp(a) y el riesgo de presentar un infarto cerebral isquémico, Scherle et al⁸ observaron en una serie de pacientes con infarto cerebral concentraciones de Lp(a) más elevadas que el grupo control. Por otra parte, se ha descrito que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente para el engrosamiento del complejo íntima-media⁹ y la presencia de placas de ateroma de arterias carótidas en individuos sin enfermedad coronaria¹⁰. Recientemente ha sido descrita esta asociación en población anciana, sólo cuando la Lp(a) contiene

isoformas de apo(a) de tamaño pequeño¹¹. Concentraciones reducidas de Lp(a) se han hallado en individuos con cirrosis hepática, y una cierta tendencia a concentraciones bajas se encuentra en la trombosis venosa profunda, mientras en la hipertensión arterial, en el cáncer de pulmón y en la insuficiencia renal crónica, las concentraciones son significativamente elevadas¹²⁻¹⁴. En los diabéticos tipo 2 no se encuentran diferencias en relación a los controles, y en los fumadores las concentraciones son más bajas que en los no fumadores¹⁵. En individuos con dependencia al alcohol se demostró después de cuatro semanas de abstinencia un incremento de las concentraciones séricas de Lp(a)¹⁶. Los estudios que analizan la Lp(a) en población dislipémica sugieren que ésta se eleva en las hipercolesterolemias¹⁷, sobre todo en presencia de una elevación de las partículas de LDL pequeñas y densas¹⁸, no así en las hipertrigliceridemias, donde se encuentran valores normales o bajos¹⁷. En el presente estudio se describen las concentraciones de Lp(a) en una muestra de población adulta cubana dislipémica.

Pacientes y método

Población y muestra

Se estudió a 170 pacientes de ambos sexos que acudieron de forma consecutiva a la consulta de dislipemia y aterosclerosis del Hospital Hermanos Ameijeiras en el período comprendido entre octubre de 2000 y marzo de 2001, con edades comprendidas entre 16 y 80 años, en los que se demostró concentraciones de colesterol total > 6,2 mmol/l y de cLDL > 3,4 mmol/l. De forma paralela se estudió un grupo de 197 individuos con una colesterolemia < 5,2 mmol/l y trigliceridemia < 2,3 mmol/l, que fue considerado grupo control.

Se excluyó a quienes se encontraban bajo tratamiento hipolipemiante (dietético o farmacológico), embarazadas, pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o infarto cerebral de menos de tres meses de evolución y personas tratadas con

Tabla 2. Concentraciones séricas de lipoproteína(a) (mg/dl) en pacientes dislipémicos y controles

Varones (n = 170)		Mujeres (n = 197)		Todos (n = 367)	
Pacientes (n = 61)	Controles (n = 109)	Pacientes (n = 109)	Controles (n = 88)	Pacientes (n = 170)	Controles (n = 197)
51,28 ± 33,15	33,17 ± 28,38	56,20 ± 38,93	28,49 ± 26,97	54,44 ± 36,93	31,08 ± 27,79
p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001	

fármacos que contengan esteroides suprarrenales, tiazidas o bloqueadores beta. Se excluyó además a los individuos con triglicéridos séricos superiores a 4,5 mmol/l, y a los que presentaron un episodio febril o infeccioso agudo en los 30 días anteriores a su evaluación en la consulta.

Determinaciones

A los pacientes y controles se les determinó la concentración sérica de colesterol total, triglicéridos, cHDL, apoproteína B-100 y Lp(a) y se calculó el cLDL mediante la fórmula de Friedewald. Las muestras de suero fueron tomadas por punción de una vena periférica sin el uso de torniquetes tras ayuno de 12 h.

Método analítico

Las determinaciones séricas de colesterol y triglicéridos se realizaron mediante métodos enzimáticos automatizados en Hitachi 705, y el cHDL, por precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio según método de Bursstein modificado por López Virella. La Lp(a) y la apo-B fueron determinadas por ELISA (Boehringer Mannheim).

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS con el fin de calcular los valores medio y desviación estándar de las variables lipídicas, entre ellas la Lp(a) en dislipémicos y controles. El test de Spearman se empleó para establecer la correlación entre Lp(a) y algunas variables lipídicas. La significación estadística fue definida para una p < 0,05.

Resultados

En la tabla 1 se detallan las características clínico-epidemiológicas de los sujetos incluidos en el estudio. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular cabe destacar que el porcentaje de fumadores varones fue significativamente mayor en los controles, así como el porcentaje de hipertensos en el grupo control en relación a los pacientes dentro del mismo sexo. El perfil lipídico fue significativamente diferente entre pacientes y controles de cada sexo, excepto para el cHDL.

La tabla 2 muestra las concentraciones de Lp(a) por sexo, observándose una diferencia significativa (p < 0,0001) entre pacientes dislipémicos y controles. La distribución de la frecuencia de pacientes y controles por rangos de valores de Lp(a) muestra una desviación hacia la derecha en los pacientes, a diferencia de lo que ocurre en los controles (fig. 1).

Tabla 3. Análisis de correlación de la lipoproteína(a) con otras variables lipídicas

	Pacientes			Controles		
	n	r	p	n	r	p
Colesterol	178	0,15	0,023	189	0,11	0,070
Triglicéridos	178	0,01	0,446	189	0,09	0,102
cLDL	166	0,24	0,001	189	0,05	0,233
Apo B-100	172	-0,25	0,001	170	0,12	0,059

cLDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad; Apo B-100: apolipoproteína B-100.

El porcentaje de sujetos con Lp(a) ≥ 30 mg/dl fue del 64,12% (109 de 170) en los pacientes y del 42,64% (84 de 197) en los controles. La concentración de Lp(a) en los hipertrigliceridémicos (≥ 2,3 mmol/l) fue de 52,14 mg/dl (n = 66) y en los normotrigliceridémicos (< 2,3 mmol/l) fue de 39,65 mg/dl (n = 301). El análisis de correlación entre las concentraciones de las variables lipídicas con la Lp(a) (tabla 3) mostró significación estadística entre Lp(a) y colesterol total, cLDL y apo B-100 sólo en los pacientes.

Discusión

La cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares constituyen la primera y tercera causa, respectivamente, de muerte para todas las edades en Cuba¹⁹. Asimismo, se estima que la población cubana tiene una alta prevalencia de dislipemias²⁰. La concentración plasmática de Lp(a) está determinada por varios factores. El primero es la isoforma de la apo(a), siendo el tamaño de la misma inversamente proporcional a la concentración de Lp(a)²¹. Rader et al²² demostraron que las variaciones en las concentraciones de Lp(a) entre individuos con la misma isoforma de apo(a) dependen de la tasa de producción de Lp(a). Se han señalado otras condiciones que pudieran influir en la concentración plasmática de Lp(a), entre las que se encuentra la hipercolesterolemia. La población dislipémica cubana mostró concentraciones séricas de Lp(a) más altas que la

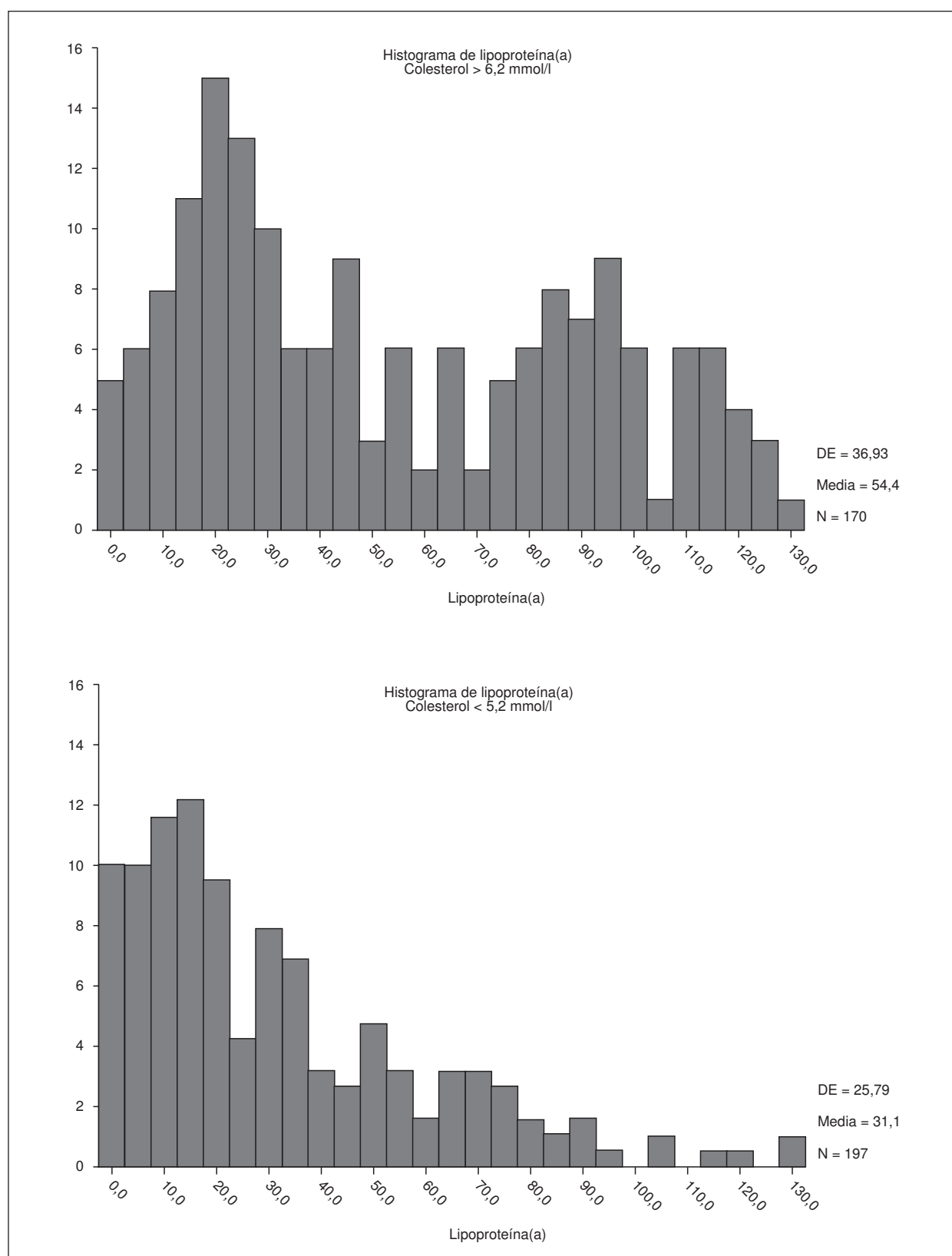


Figura 1. Distribución de la lipoproteína(a).

población control no dislipémica, lo que la sitúa en un nivel de riesgo cardiovascular superior, ya que su efecto aterogénico es mayor cuando a la elevación de la Lp(a) se asocia la elevación del cLDL^{17,23}. Recientemente, Fan et al²⁴ han demostrado en conejos transgénicos que expresan apo(a) humana, que la Lp(a) exacerba el desarrollo de la aterosclerosis en la hipercolesterolemia, posiblemente mediando en la proliferación de las células musculares lisas²⁵. Es de destacar que las concentraciones de Lp(a) y el porcentaje de sujetos con Lp(a) > 30 mg/dl de la población cubana analizada, tanto dislipémica como normolipémica, son mayores que las descritas en poblaciones étnicamente diferentes^{16,26-33}. Si bien Mbewu et al²⁶ sólo encontraron elevación de Lp(a) plasmática en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, no así en otras formas de hipercolesterolemias primarias, la población dislipémica del presente estudio estaba constituida por hipercolesterolemias poligénicas. En este sentido, en población afroamericana se ha descrito que aquellos con concentraciones elevadas de cLDL presentaron Lp(a) más elevada, independientemente de la presencia o ausencia de cardiopatía isquémica³⁴. En el presente estudio se demostró una fuerte correlación entre Lp(a) y colesterol total, cLDL y apo B-100, tal y como han descrito otros autores³⁵. Además encontramos concentraciones de Lp(a) mayores en el subgrupo de sujetos hipertriglicéridémicos que en el de los normotriglicéridémicos, resultados similares a los referidos en la población sueca y en la de Sri Lanka²⁷. No se conoce la causa por la que en sujetos dislipémicos se detectan concentraciones de Lp(a) más elevadas. Bartens et al¹⁷ señalan como posible explicación que el hígado incrementa la tasa de producción de apo(a) contenida en cLDL en estados de hipercolesterolemia o de apo(a) contenida en lipoproteínas ricas en triglicéridos, en estados de hipertriglicéridemias, o como señalan Friedlander et al³⁶ que el efecto de la hipercolesterolemia familiar sobre la Lp(a) varía en función del tipo de mutación del receptor de las cLDL.

La muestra de población cubana analizada mostró concentraciones séricas de Lp(a) elevadas, tanto en pacientes hipercolesterolémicos como hipertriglicéridémicos. Dado que la mayoría de fármacos hipolipemiantes de que disponemos en la actualidad, y muy especialmente las estatinas, no tienen efecto sobre las concentraciones de Lp(a), es imprescindible alcanzar los objetivos terapéuticos en términos de cLDL recomendados por las guías clínicas al uso.

Bibliografía

- Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994;108:111-26.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.
- Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? *QJM* 2000;93:75-84.
- Hervio L, Durlach V, Girard-Globa A, Angles-Cano E. Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effect of lipoprotein(a) on fibrinolysis. *Biochemistry* 1995;34:13353-8.
- Morrisett JD. The role of lipoprotein(a) in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:243-50.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995;273:1269-73.
- Wityk RJ, Kittner SJ, Jenner JL, Hebel JR, Epstein A, Wozniak MA, et al. Lipoprotein(a) and the risk of ischemic stroke in young women. *Atherosclerosis* 2000;150:389-96.
- Scherle CE, Nasiff-Hadad A, Beguería RA, Pérez-Nellar J, Colina-Rodríguez AJ. Lípidos y lipoproteínas en un grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Rev Neurol* 1998;27:804-8.
- Schreiner PJ, Morrisett JD, Sharrett AR, Patsch W, Tyroler HA, Wu K, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1993;13:826-33.
- Cambillau M, Simon A, Amar J, Giral Ph, Atger V, Segond P, et al. Serum Lp(a) as a discriminant marker of early atherosclerotic plaque at three extracoronary sites in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1346-52.
- Paultre F, Tuck CH, Boden-Albala B, Kargman DE, Todd E, Jones J, et al. Relation of apo(a) size to carotid atherosclerosis in an elderly multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:141-6.
- Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, Sechi G, Catena C, Falletti E, et al. Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998;129:457-61.
- Bairaktari E, Elisaf M, Tsolas O, Siamopoulos KC. Serum Lp(a) levels in patients with moderate renal failure. *Nephron* 1998;79:367-8.
- Van Wersch JWJ. The behaviour of Lipoprotein(a) in patients with various diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:559-62.
- Siekmeier R, Marz W, Kronenberger H, Seiffert UB, Groß W. Effects of cigarette smoking on plasma lipids, apolipoproteins, and lipoprotein(a) in healthy subjects. *Clin Chem* 1994;40:1350-1.
- Huang C-M, Elin RJ, Ruddel M, Schmitz J, Linnoila M. The effect of alcohol withdrawal on serum concentrations of Lp(a), apolipoproteins A-1 and B, and lipids. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:895-8.
- Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HB. Lipoprotein(a) in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Nutr* 1995;25:647-53.
- Rainwater DL, Ludwig MJ, Haffner SM, VandeBerg JL. Lipid and lipoprotein factors associated with variation in Lp(a) density. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:313-9.
- Anuario Estadístico de Salud (año 2000). Dirección Nacional de Estadísticas, Ministerio de Salud Pública, República de Cuba.
- Nasiff-Hadad A, Klaindorff SB, Jiménez PR, Baldor NF. Prevalencia de hipercolesterolemia en la población adulta del Municipio Habana Vieja. *Rev Cubana Med Gen Integral* 1992;8:293-306.
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987;80:458-65.
- Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994;93:2758-63.
- Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434-9.
- Fan J, Sun H, Unoki H, Shiomi M, Watanabe T. Enhanced atherosclerosis in Lp(a) WHHL transgenic rabbits. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:362-5.
- Ichikawa T, Unoki H, Sun H, Shimoyamada H, Marcovina S, Shikama H, et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. *Am J Pathol* 2002;160:227-36.

26. Mbewu AD, Ghatnagar D, Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Arrol S, et al. Serum lipoprotein(a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated control populations. *Arterioscler Thromb* 1991;11:940-6.
27. Junger I, Mendis S, Bjellerup P. Lipoprotein(a): levels in a Swedish Population in relation to other lipid parameters and in comparison with a male Sri Lankan population. *Clin Biochem* 1995;28:427-34.
28. Cobbaert C, Kesteloot H. Serum Lipoprotein(a) levels in racially different populations. *Am J Epidemiol* 1992;136:441-9.
29. Elisof M, Bairaktari H, Siamopoulos KC. Lp(a) levels in Greek patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 1996;53:314-6.
30. Iso H, Koike KA, Folsom AR, Shimamoto T, Sato S, Lida M, et al. Lipoprotein(a) and its correlates in Japanese and US population samples. *Ann Epidemiol* 1996;6:324-30.
31. Aydenian H, Fadel MA, Baddoura R. Epidemiological study of hyperlipemia in a Lebanese population. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999; 57:697-703.
32. Hoogeveen RC, Gambhir JK, Gambhir DS, Kimball KT, Ghazzaly K, Gaubatz JW, et al. Evaluation of Lp[a] and other independent risk factors for CHD in Asian Indians and their USA counterparts. *J Lipid Res* 2001;42:631-8.
33. Vrhovski-Hebrang D, Flegar-Mestric Z, Bobetic-Vranic T, Surina B. Lipoprotein(a) concentrations in school children and adolescents in Croatia. *Coll Antropol* 1999;23:79-86.
34. Moliterno DJ, Jokinen EV, Miserez AR, Lange RA, Willard JE, Boerwinkle E, et al. No association between plasma lipoprotein(a) concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis in African-Americans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:850-5.
35. Cheng SWK, Ting ACW, Wong J. Lipoprotein(a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:17-23.
36. Friedlander Y, Leitersdorf E. Segregation analysis of plasma lipoprotein(a) levels in pedigrees with molecularly defined familial hypercholesterolemia. *Gen Epidemiol* 1995;12:129-43.