

Correlación entre los niveles sanguíneos de lipoproteína(a) y las lipoproteínas transportadoras de colesterol en un grupo de expedicionarios, durante la IX Expedición Antártica Ecuatoriana, 2004.

Correlation between lipoproteins (a) and cholesterol transporting lipoproteins blood levels in a group of members of the IX Ecuadorian Antarctic Expedition, 2004.

David Galarza Bernita *
Alfonso Tafur Chang **

RESUMEN

Durante la permanencia en áreas polares se altera el metabolismo lipídico por la ingesta hipercalórica en compensación al ambiente frío; sin embargo, existirán otros factores lipídicos genéticamente determinados que no serían modificados por este ambiente como es el caso de la lipoproteína(a). **Tipo de estudio:** ensayo clínico, observacional, longitudinal, prospectivo, realizado a un grupo de expedicionarios durante el verano polar Antártico. **Objetivos:** demostrar si el estrés ambiental en el polo sur altera los niveles sanguíneos de la lipoproteína(a) y establecer su correlación en este ambiente con las lipoproteínas de alta(c-HDL) y baja densidad(c-LDL). **Metodología:** se extrajeron muestras sanguíneas semanales luego de 10 horas de ayuno, para determinar los niveles de la lipoproteína(a), y del perfil lipídico estándar a 20 expedicionarios sanos al inicio y al final de las 10 semanas de permanencia en la Antártida. **Resultados:** el universo estudiado fue de 20 personas con un promedio de edad de 39,5 años. Del grupo en estudio, el 25% (n=5) tuvo al comienzo elevación de la Lp(a) (62,8+/-32,3) del valor de referencia normal de 30mg/dl; de estos el 100%(n=5) tuvieron el c-LDL < de 140mg/dL (127+/-15,2) con HDL > de 38(46,2+/-5,6); el 40%(n=2) mantuvo sus valores de Lp(a) elevados hasta el final de las 10 semanas de expedición (88,7+/-1,1), pero con una c-LDL > de 160mg/dL (190+/-7,0) y HDL de (38-39); el otro 60%(n=3) en el cual se normalizó la Lp(a) al final del estudio continuó con niveles elevados de c-LDL (190+/-21,5). **Conclusiones:** el metabolismo de las c-LDL se alteró elevándose en el 100% de los casos y disminuyendo las c-HDL en el 80% de los mismos. Los niveles plasmáticos de la LP(a) permanecieron estables durante todo el estudio, no fueron influenciados de manera significativa por el medio polar Antártico ni por la elevación de las c-LDL. Comportándose los niveles de Lp(a) de manera independiente a la de los otros lípidos.

Palabras clave: Lipoproteína(a). Lipoproteínas de alta y baja densidad.

SUMMARY

During the stay in polar areas the lipids metabolism changes because of the hypercaloric ingesta to make up for the cold environment; nevertheless, there would be another lipids factors genetically set that would not be modified by the environment as in the case of lipoprotein (a). **Study type:** clinical trial, observational, longitudinal, prospective carried out to a group of members of an expedition during the Antarctic polar summer. **Objectives:** To demonstrate whether the environmental stress in the South pole changes lipoprotein (a) blood levels, and to establish its correlation in this environment with high (c-HDL) and low (c-LDL) density lipoproteins. **Methodology:** Blood samples were taken out weekly, after 10 hours fast, to determine lipoprotein(a) levels, and the standard lipid profile to 20 healthy members of the expedition at the beginning and at the end of the 10 weeks of the stay in Antarctica. **Results:** the universe studied was one of 20 individuals; average age: 39.5 years old. From the studied group, 25% (n=5) had at the beginning a raise in the LP(a) (62.8 +/- 32.3) from the normal reference level of 30 mg/dl; of these five 100%(n=5) had c-LDL < 140 mg dl(127 +/- 15.2) and c-HDL > 38(46.2 +/- 5.6); 40%(n=2) kept its Lp(a) raised to the end of the 10 weeks expedition (88.7 +/- 1.1), but with c-LDL > 160 mg/dl (190 +/- 7.0), and HDL 38-39; the remaining 60%(n=3) in which LP(a) went normal, at the end of the study went on with raised levels of c-LDL(190 +/- 21.5). **Conclusions:** c-LDLs metabolism changed, raising in 100% of cases, and lessening c-HDL in 80% of cases. Plasma levels of Lp(a) remain stable along the study, they were not influenced in a significant way neither by the Antarctic polar environment, nor by the c-LDL raising. Lp(a) levels worked in an independent way from the other lipids.

Key words: Lipoprotein(a). High and low density lipoproteins.

Introducción

Antecedentes: es ampliamente conocido que las alteraciones de las lipoproteínas de baja y alta densidad son factores de riesgo cardiovasculares de mayor valor predictivo y que muestran una estrecha relación con la severidad de las lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, existe evidencia en la literatura de episodios coronarios en individuos aparentemente sanos con un perfil lipídico normal. Por este motivo, fue necesario buscar nuevos biomarcadores de riesgo como la lipoproteína(a) que al igual que la PCR ultrasensible pudieran utilizarse como factores predictivos de enfermedad coronaria^{5,21,22}.

La Lp(a) fue descubierta por Kare Berg en 1963^{2,24}. Es una lipoproteína esférica, sintetizada en el hígado, rica en ésteres de colesterol y fosfolípidos y cuyos niveles plasmáticos elevados se han asociado con la génesis de la enfermedad coronaria y aterosclerosis. Esta proteína es ensamblada a partir de una partícula de LDL y una glucoproteína grande hidrófila llamada apolipoproteína(a) "Apo (a)", proteína similar al plasminógeno, que por competir con el mismo podría inhibir la fibrinólisis^{1,2,8,11}. La Lp(a) al igual que la LDL, contiene Apo B100, ligada con Apo (a), su heterogeneidad funcional está ligada al polimorfismo estructural de la apo (a), en total 34 alelos diferentes codifican a otro tanto de isoformas heredadas de apo (a), variando el tamaño entre un peso molecular de 300.000 a 800.000. Por la similitud con el plasminógeno y su componente lipídico parecido a la lipoproteína (LDL), se le atribuye un rol trombogénico y/o aterosclerótico^{8,9,11,13,14}.

En una investigación realizada por Kostner y col. en hombres normolipidémicos, entre 40 a 60 años, sobrevivientes de infarto al miocardio encontraron que aquellos individuos con niveles séricos de Lp(a) mayores a 30 mg/dL tenían un riesgo de infarto 1,75 veces mayor que los sujetos con niveles menores, por lo tanto su nivel elevado ligado al aspecto cualitativo de sus isoformas, sería otro factor de riesgo cardiovascular independiente y genéticamente determinado^{1,7,13,14,19}.

El hallazgo inmunohistoquímico de la Lp (a) en lesiones ateromatosas indica que esta lipoproteína puede atravesar la pared arterial y quedar retenida

en la subíntima. Una vez en el espacio subendotelial, los fosfolípidos de su núcleo lipídico son como aquellos de las LDL, se unen a los fosfolípidos proinflamatorios oxidados²⁶.

La Lp(a) modificada químicamente será captada por el receptor scavenger de los macrófagos y contribuirá así a la formación de las células espumosas que forman parte de la estría grasa (lesión aterosclerótica inicial)^{6,11,18,25}. Estos forman complejos con los glicosaminoglicanos de la pared arterial, originando la acumulación de lípidos en la íntima de las arterias y promoviendo, con ello, la formación de la placa de ateroma²³.

Existe una relación inversa entre los niveles de Lp(a) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) activado que inhibe la migración y proliferación de las células del músculo liso en la íntima, mecanismo importante en la formación de esta placa^{2,3,11}. También, podría disminuir la síntesis de óxido nítrico, favoreciendo la vasoconstricción y la agregación plaquetaria¹⁷.

Se ha comprobado que la lipoproteína(a) atenúa la activación del plasminógeno, por su homología estructural, compete con éste por los receptores situados en la superficie celular y con su principal activador por los sitios de unión de la fibrina^{4,9,12,13,15,16}. De esta manera, la Lp (a) impide la conversión del plasminógeno en plasmina y estimula la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) en el endotelio inhibiendo la fibrinólisis (efecto antifibrinolítico o pretrombótico); la modificación oxidativa de la lipoproteína(a) amplifica este fenómeno^{11,13,20}.

Los niveles plasmáticos permanecen estables durante toda la vida de un mismo individuo, no se ven afectados por la dieta, terapia con estatinas, índice de masa corporal (IMC), ni con otras variables antropométricas, sólo se han reportado aumentos después de un infarto al miocardio, procesos inflamatorios severos o en otras situaciones de estrés agudo^{1,2,10}.

Planteamiento del problema: en los ambientes polares se produce un aumento del metabolismo, originándose una mayor ingesta de calorías con aumento de peso, elevación de las lipoproteínas c-LDL y en algunos casos disminución de las c-HDL, siendo éstos, factores de riesgo cardiovasculares, al igual que la Lp(a).

Objetivos

- Determinar las alteraciones que se producen en los niveles sanguíneos de otras lipoproteínas como la lipoproteína(a), también considerada como un biomarcador aterogénico.
- Encontrar una relación entre la lipoproteína(a) y las lipoproteínas de baja y alta densidad en el medio Antártico, en expedicionarios.

Hipótesis

“La lipoproteína(a) es un factor de riesgo aterogénico genéticamente determinado independiente de las variaciones del perfil lipídico y no modificable por factores ambientales.”

Materiales y métodos

Población: participaron en el estudio un total de 20 personas (16 hombres y 4 mujeres) de 32 a 50 años de edad, de raza mestiza aparentemente sanos con características clínicas similares, por lo tanto no presentaban antecedentes familiares de evento arterial coronario prematuro (EAC), tampoco enfermedades personales equivalentes a este riesgo, ni hábitos (tabaquismo negativo).

Diseño: Estudio clínico observacional, prospectivo de corte longitudinal, realizado a un grupo homogéneo una semana antes y al final de las 10 semanas de permanencia en la Antártida.

Criterios de inclusión: al inicio, los pacientes fueron escogidos luego de realizarles un examen físico clínico riguroso mediante una ficha médica que incluyó además un perfil lipídico básico: colesterol total, LDL, HDL, índices (CT/HDL, c-LDL/HDL) y triglicéridos, que resultaron dentro de los parámetros normales; también se determinaron los niveles de proteína C reactiva (PCR) cuantitativa como marcador inflamatorio no lipídico para excluir algún proceso inflamatorio que pudiera influenciar en los niveles plasmáticos iniciales de la lipoproteína(a).

Metodología

Las muestras de sangre se extrajeron después de 10 a 12 horas de ayuno, una semana antes de la llegada a la Antártida; luego se tomaron muestras para iguales determinaciones a las 4, 8 y 10 semanas de permanencia en la misma.

La temperatura promedio semanal en el verano Peninsular Antártico (isla Greenwich) fue de +2,6 °C (0° a +3,8°) con sensación térmica media de -10°C y presión atmosférica promedio de 992 milibares. El tiempo de actividad física diaria fue 8 horas, con trabajos de fuerte a moderada intensidad como (excavaciones, estiba de equipos y suministros, limpieza de áreas, caminatas en cuestas, labores de mantenimiento, etc.).

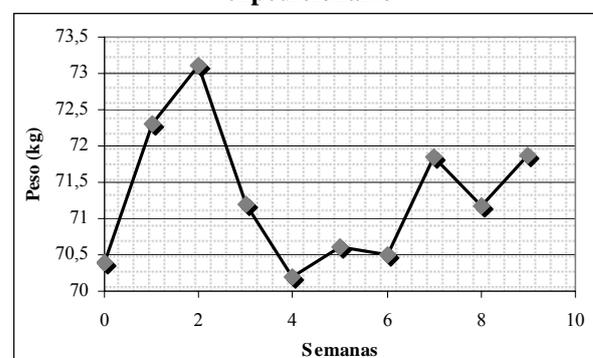
La dieta fue hipercalórica normograsa (no más de un 10% de grasas saturadas), con variaciones individuales determinadas por los hábitos alimentarios, metabolismo, actividad física y reajuste dietético realizado por cada persona según la curva de peso semanal e índice de masa corporal (IMC) con el fin de mantener el peso ideal.

Las muestras de sangre después de extraídas fueron centrifugadas, refrigeradas, trasladadas en termos y procesadas al retorno de la expedición. Las técnicas de laboratorio que se emplearon fueron: bioquímico-enzimático colorimétrico para la determinación de lípidos con equipo Clinicon 4010 e inmunoenzimático para la Lp(a).

Resultados

El peso promedio del grupo de personas en Kg. al inicio de la expedición fue de (70,4+/-7,96) y de (71,88+/-8,30) al final según la curva semanal promedio. Gráfico 1. Al inicio un paciente tuvo sobrepeso (IMC: 27) según la fórmula de $IMC = \text{Peso (Kg.)} / \text{talla en (m)}^2$, pero mantuvo su mismo peso hasta el final de la expedición.

Gráfico 1
Curva de peso semanal promedio del grupo expedicionario

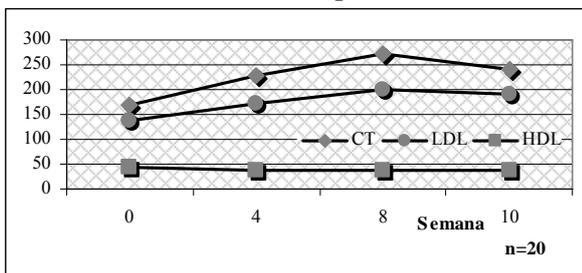


Se observa aumento en la curva de peso en las dos primeras semanas de expedición.

Fuente: Instituto Antártico Ecuatoriano.

En el análisis de la primera determinación sanguínea realizada una semana previa al comienzo de la expedición, se encontró, que el 30% del grupo (n=6) tenían los índices elevados CT/HDL (5,7+/-0,7) y LDL/HDL (4,5 +/-1,1). Con valores referenciales normales de: (CT/HDL: 4,5) y (LDL/HDL: 3,5). Hacia el final de la décima semana de estudio, el 100% (n=20) elevó los índices CT/HDL en (6,95+/-1,46) y el LDL/HDL en (5,21+/-0,7). Gráfico 2a y 2b.

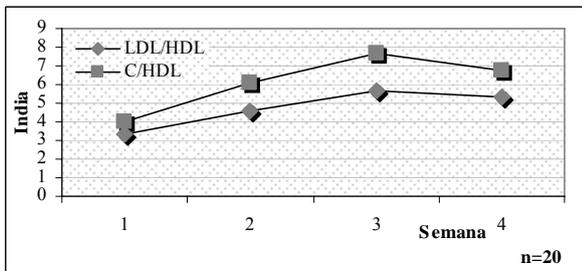
Gráfico 2a
Parámetros lipídicos



Perfil lipídico: colesterol total (CT) y colesterol LDL se elevaron hacia el final de la décima semana de expedición. Los niveles colesterol HDL se mantuvieron estables.

Fuente: Instituto Antártico Ecuatoriano.

Gráfico 2b
Correlación de índices lipídicos vs. semanas en Antártida

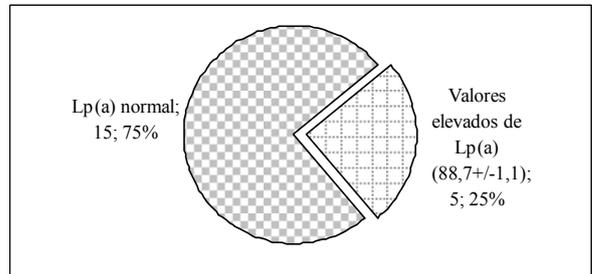


Elevación de los índices lipídicos (LDL/HDL y CT/HDL) en todo el grupo hacia el final de la décima semana de expedición.

Fuente: Instituto Antártico Ecuatoriano.

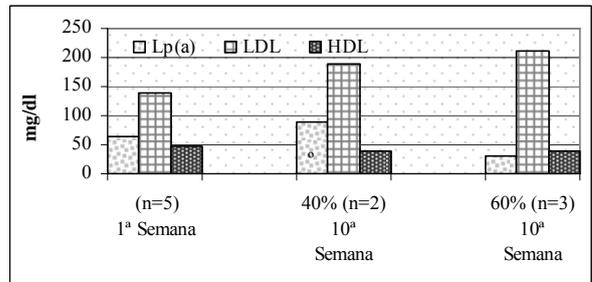
Del grupo de estudio (n=20), el 25% (n=5) tuvo al inicio elevación de la Lp(a) (62,8+/-32,3) del valor de referencia normal de 30mg/dl. Gráfico 3a; de éstos el 100%(n=5) tenían la c-LDL < de 140mg/dL (127+/-15,2) con HDL > de 38(46,2+/-5,6); el 40%(n=2) mantuvo sus valores de Lp(a) elevados hasta el final de las 10 semanas de expedición (88,7+/-1,1), pero con una c-LDL > de 160mg/dL (190+/-7,0) y HDL de (38-39); el otro 60%(n=3) en el cual se normalizó la Lp(a); al final del estudio continuó con niveles elevados de c-LDL (190+/-21,5). Gráfico 3b.

Gráfico 3a
Elevación inicial de la Lp(a) (62.8+/-32.3) del valor referencial normal de 30mg/dl con respecto a la muestra (n=20)



Fuente: Instituto Antártico Ecuatoriano.

Gráfico 3b
Elevación inicial de la Lp(a) vs. LDL y HDL al final de las 10 semanas en la Antártica



Se observa una relación inversa entre la elevación en los niveles de colesterol LDL vs. lipoproteína(a) al final de la décima semana de expedición. El C-HDL se mantuvo en niveles estables.

Fuente: Instituto Antártico Ecuatoriano.

La diferencia entre los valores de la LP (a) inicial (t Student -0,06) vs final (t Student -0,16) de todo el grupo en estudio (n=20) fue significativo con un Student T de 0,003. La Lp (a) no arrojó correlación significativa en relación con las otras variables lipídicas (CT, c-LDL, HDL) ni al comienzo ni al final de las 10 semanas de estudio. Gráfico 4a, 4b, 5a, 5b, 6a y 6b.

Gráfico 4a
Colesterol total (CT) vs. lipoproteína(a) antes de la Expedición

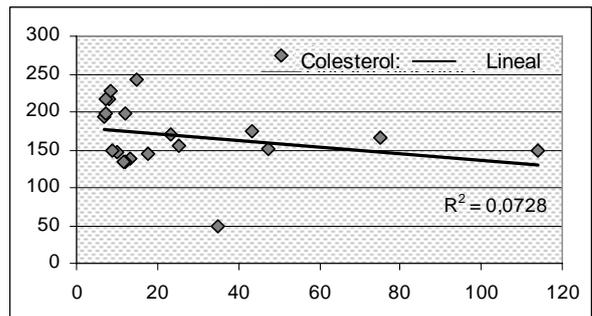
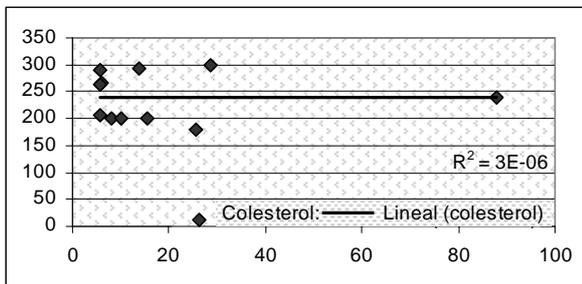


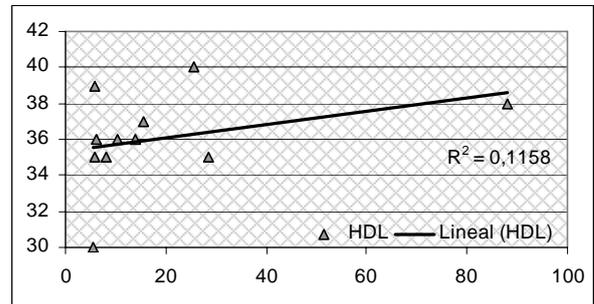
Gráfico 4b
Colesterol total (CT) vs. lipoproteína(a) a las 10 semanas



Correlación entre la lipoproteína(a) y la variable lipídica (CT), al inicio (gráfico 4a) y al final (gráfico 4b) de las 10 semanas de estadía en la Antártida.

Fuente: Instituto Antártico Ecuatoriano.

Gráfico 6b
C-HDL vs. lipoproteína a las 10 semanas



Correlación entre la lipoproteína(a) y la variable lipídica (C-HDL), al inicio (gráfico 6a) y al final (gráfico 6b) de las 10 semanas de estadía en la Antártida.

Fuente: Instituto Antártico Ecuatoriano.

Gráfico 5a
C- LDL vs. lipoproteína(a) al inicio de la expedición

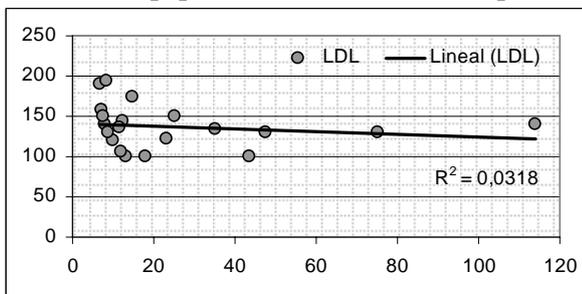
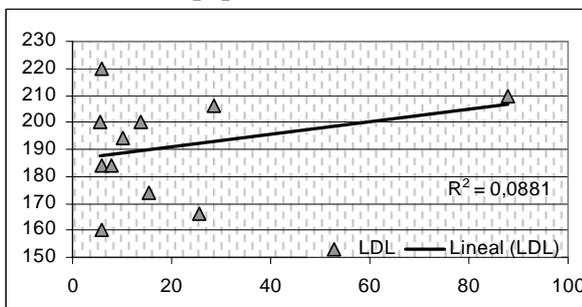


Gráfico 5b

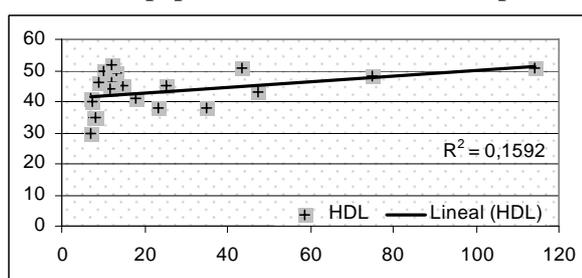
C-LDL vs. lipoproteína(a) a las 10 semanas



Correlación entre la lipoproteína(a) y la variable lipídica (C-LDL), al inicio (gráfico 5a) y al final (gráfico 5b) de las 10 semanas de estadía en la Antártida.

Fuente: Instituto Antártico Ecuatoriano.

Gráfico 6a
C-HDL vs. lipoproteína(a) al inicio de la Expedición



Discusión

Todo el perfil lipídico exceptuando las HDL se elevó en el 100% de los expedicionarios, hacia el final de las 10 semanas, gráfico 2a, originado por la ingesta de una dieta hipercalórica y permanente sensación de hambre en respuesta al cambio metabólico propios de los ambientes polares para poder mantener la temperatura corporal. Sin embargo la Lp(a) tuvo un comportamiento inverso, es decir, una tendencia hacia la disminución en todo el grupo, con normalización en tres de los cinco pacientes que la tuvieron elevada antes del comienzo de la expedición, gráfico 3b; no sabemos si esta disminución tiene algo que ver con el cambio metabólico en estos ambientes gélidos, o como respuesta compensadora al aumento de las otras variables lipídicas estudiadas.

Conclusiones

1. Este estudio no encontró relación directa entre la elevación de las variables lipídicas y la lipoproteína(a), más bien, ésta tuvo una relación inversa, con tendencia a la disminución de sus niveles en todo el grupo hacia el final del estudio.
2. La correlación de la Lp(a) con la HDL fue mínima pero no significativa.
3. En el grupo estudiado los niveles sanguíneos de lipoproteína(a), no demostraron estar influenciados positivamente por el medio Antártico ni por el perfil lipídico estándar, comprobándose así la hipótesis de este estudio.

Recomendaciones

Estudiar la relación que existe con otros biomarcadores aterotrombóticos o inflamatorios como la homocisteína, IL-6, E-selectina, S-trombomodulina, fibrinógeno, entre otros, con la finalidad de comprender mejor la relación que existe entre estas sustancias protéicas y los lípidos en un ambiente diferente al nuestro.

Resulta muy difícil mantener un control dietético y de horario de alimentación en estos climas gélidos, pero hay que insistir en disminuir la ingesta de grasas saturadas, evitar los ácidos grasos hidrogenados o “trans” y controlar la ingesta de azúcares simples. Incrementar alimentos ricos en fibra, vitaminas naturales antioxidantes (frutas) y pequeñas cantidades de vino. Verificar semanalmente el peso del personal para realizar reajustes en la dieta.

Comentarios

El factor determinante primario del nivel de lipoproteína(a) es genético a pesar que hay múltiples estudios que la relacionan como parte de la génesis de la enfermedad coronaria.

En la práctica clínica no se dispone de métodos comunes de medición y estandarización de sus niveles sanguíneos. Actualmente se desconoce la importancia clínica de las modificaciones en la cantidad de dicha sustancia.

Además, sus características metabólicas dependen del tamaño de sus isoformas y de la cantidad de kringles que tenga en su cadena proteica, razón por la cual, no se han establecido hasta el momento recomendaciones definitivas en cuanto a la medición de los niveles sanguíneos de sus isoformas y el tratamiento de los pacientes que tengan elevaciones de la lipoproteína(a).

Referencias bibliográficas

1. Berg, K: Lp(a) lipoprotein: an overview. *Chem Phys Lipids*, 67:689, 1992.
2. Dahlén, GH: Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 108: 111-26, 1994.
3. Graingner DJ, Kemp PR, et al: The serum concentration of active transforming growth factor-b is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med*, 1: 74-9, 1995.
4. Grinstead GF: Lipoprotein(a). Review and update. *The factor life*, 4(7): 2-8, 1990.
5. Grundy SM, et al: Beyond secondary prevention: Identifying the high risk patient for primary prevention. *Medical office assessment*. *Circulation*, 101: e3-e11, 2000.
6. Haberland ME, Fless GM: Modification of lipoprotein(a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem*, 267: 4143-51, 1992.
7. Kamboh MI, Evans RW, Aston CE: Genetic effect of apolipoprotein(a) and apolipoprotein E polymorphisms on plasma quantitative risk factor for coronary heart disease in American black women. *Atherosclerosis*, 117: 73-81, 1995.
8. Kasper D, Braunwald E, Jameson J: *Principios de Medicina Interna de Harrison*. Edición 16ª, McGraw-Hill Interamericana Editores S.A., México D.F.2: 1578.
9. Koschinsky ML, Marcovina SM: Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res*, 27(1): 14-23, 1997.
10. Kostner GM: Apolipoproteins and lipoproteins of human plasma. Significance in health and disease. *Adv Lipid Res*, 20: 1, 1986.
11. Lázaro E. Alba Zayas, Dra. Giovanna Pereira Rocat: Lipoproteína(a): estructura, metabolismo, genética y mecanismos patogénicos: *Rev Cubana Invest Bioméd* V.22 N.1 Ciudad de la Habana enero – marzo 2003.

12. Lenzi S, Scanu AM, De Caterina R: Lipoprotein (a) as an athero-thrombotic risk factor: epidemiologic evidence and possible mechanisms. *G Ital Cardiol*; 26(10): 1203-25, 1996.
13. Loscalzo J: Lipoprotein(a) and atherothrombosis. *Arteriosclerosis*; 10(5): 672-9, 1990.
14. M.Gotto Jr, A: Conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Segunda edición, Eos-Edimsa Ltda, Bogota-Colombia, p.42-134, 2003.
15. Mbewu AD, Durrington PN: Lipoprotein(a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis*, 85: 1-14, 1990.
16. Miles LA, Dahlberg CM: The cell binding domains of plasminogen and their functions in plasma. *J Biol Chem*, 263: 11928-34, 1988.
17. Moeslinger T, Fiedl R, Volf I: Inhibition of nitric oxide synthesis by oxidized lipoprotein(a) in a murine cell line. *FEBS Lett*, 478(1-2): 95-9, 2000.
18. Naruszewicz M, Selinger E: Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta carotene. *Metabolism*, 41: 1215-9, 1992.
19. Parlauechia M, Pancaldi A, et al Evidence that apolipoprotein(a) phenotype is a risk factor for coronary artery disease in men 55 years of age. *Am J Cardiol*, 74: 346-51, 1994.
20. Ren S, Man RY, Angel A: Oxidative modification enhances lipoprotein(a) – induced overproduction of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 128(1): 1-10, 1997.
21. Ridker PM Evaluating novel cardiovascular risk factors. *Ann Intern Med*. 130:933-7, 1999.
22. Ross R: Atherosclerosis: Lipoprotein(a) an inflammatory disease. *N Engl J. Med*, 340: 115-26, 1999.
23. Sampol J, Dignat-George F: Thrombosis and endothelium activation and/or alteration. *Rev Iberoam Tromb Hemost*, 9:40, 1996.
24. Schachter M: Lipoprotein(a) and cardiovascular risk. *Int J Cardiol*, 74(2-3): 169-70, 2000.
25. Sonmez H, Suer S, et al: The importance of Lp (a)-fibronectin interaction in atherogenesis. *Haematologia*, 28(3): 149-53, 1997.
26. Sobrios T, Emmanouil. S. Brilakis. R. Millar, et al: Fosfolípidos oxidados, lipoproteína(a) y enfermedad coronaria. *The New England Journal of Medicine*, 353: 46-57, 2005.

Dr. David Galarza Bernita

Teléfonos: 593-04-2862152; 098070181

Correo electrónico: drgalarzab@hotmail.com

Fecha de presentación: 02 de octubre de 2006

Fecha de publicación: 31 de diciembre de 2007

Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL