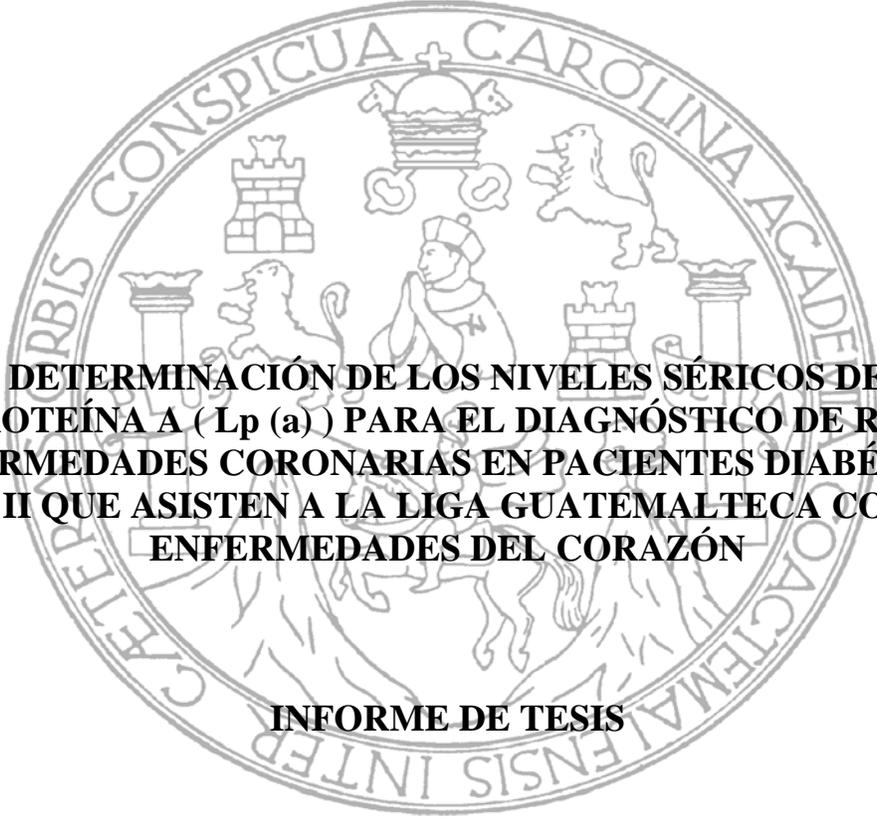


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE
LIPOPROTEÍNA A (Lp (a)) PARA EL DIAGNÓSTICO DE RIESGO A
ENFERMEDADES CORONARIAS EN PACIENTES DIABÉTICOS
TIPO II QUE ASISTEN A LA LIGA GUATEMALTECA CONTRA
ENFERMEDADES DEL CORAZÓN**

INFORME DE TESIS

PRESENTADO POR

WENDY LORENA AMADO HERNÁNDEZ

Previo a optar al título de

QUÍMICA BÍOLOGA

GUATEMALA, MAYO DEL 2,004

INDICE

I.	Resumen	2
II.	Introducción	4
III.	Antecedentes	6
A.	Generalidades de la Diabetes Mellitus	6
1.	Tipos de Diabetes Mellitus	7
2.	Causas de Diabetes Mellitus	8
3.	Epidemiología de la Diabetes Mellitus	9
4.	Manifestaciones clínicas de la Diabetes Mellitus	11
5.	Diagnóstico de la Diabetes Mellitus	12
B.	Generalidades de los Lípidos y de las Lipoproteínas	13
1.	Metabolismo de los Lípidos	14
2.	Apoproteínas	15
3.	Estructura General de las Lipoproteínas	17
4.	Metabolismo de las Lipoproteínas	18
5.	Clases de Lipoproteínas	19
C.	Generalidades de la Lipoproteína (a)	21
D.	Mecanismo de acción de la Lp (a)	25
1.	La Lp (a) en las Lesiones Ateroescleróticas	29
2.	Polimorfismo genético y heterogeneidad de la Lp (a)	30
E.	Lípidos y Lipoproteínas en la Diabetes Mellitus	33
F.	Métodos determinación de Lp (a)	37
IV.	Justificación	39
V.	Objetivos	40
VI.	Hipótesis	41
VII.	Materiales y Métodos	42
VIII.	Resultados	47
IX.	Discusión de resultados	54
X.	Conclusiones	58
XI.	Recomendaciones	59
XII.	Referencias bibliográficas	60
XIII.	Anexos	69

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, lugar donde me forme profesionalmente.

A mi Asesora Licda. Alba Marina Valdés de García, gracias por todo el aporte profesional, asesoría y confianza en mi persona.

A mis Revisores Licda. Karla Lange y Karin Herrera gracias por su tiempo y dedicación para el desarrollo de esta tesis.

A la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón por permitirme realizar este estudio, en especial a la Licda. Tarasena del Laboratorio Clínico y al personal técnico por su valiosa colaboración.

JUNTA DIRECTIVA

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Lic. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal II
Br. Carlos Enrique Serrano	Vocal IV
Br. Claudia Lucía Roca Berreondo	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A DIOS Y A LA VIRGEN
MARIA

Por ser mis guías y fuente de
sabiduría en toda mi vida.

A MIS PADRES

Víctor R. Amado y Gladys de
Amado.

Por todo su amor, apoyo,
comprensión y ejemplo, que Dios
los bendiga siempre.

A MIS HIJOS

Wendy Nicole y Alberto

Por ser los seres más maravillosos
que me han sucedido en mi vida y
el motivo de mi perseverancia.

A MI ESPOSO

Alberto Cordero por toda la ayuda
brindada, dedicación, amor y
paciencia durante estos años
compartidos, Gracias.

A MI HERMANO

Víctor Rodolfo por su apoyo y
consejos brindados.

A MIS SOBRINOS

Víctor Manuel, María Alejandra, y
Ruth María, por su cariño y
bondad.

A MIS SUEGROS

Eusebio y Juana Maria Por sus
oraciones y cariño brindado
aunque lejos están, siempre los he
sentido cerca.

A MI CUÑADOS

Ruth, Rosy, Lourdes, Humberto, y
Eusebito, por su apoyo y cariño.

A MIS AMISTADES EN
ESPECIAL A HUMBERTO
HERNANDEZ

Por todos los momentos, ayuda,
cariño y experiencias compartidas.

I. RESUMEN

La diabetes mellitus tipo II se considera un problema de salud en el mundo por su gran incidencia en la últimas décadas, siendo una de las principales causas de morbimortalidad, a pesar del tratamiento muchos individuos desarrollan complicaciones graves en lapsos de 10 a 15 años, estas complicaciones incluyen: retinopatía, fallo renal, defectos neurológicos, afecciones micro y macro vasculares. Aunque las expectativas de vida han aumentado para los pacientes diabéticos, los ataques cardíacos debido a complicaciones vasculares dan como resultado mortalidad prematura (1, 2).

La elevación sérica de lípidos, LDL (Lipoproteínas de baja densidad), HDL (Lipoproteínas de alta densidad), VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad), IDL (Lipoproteína de densidad intermedia), Quilomicrones y Lipoproteína (a) está asociada con el riesgo y severidad de enfermedades cardiovasculares, cerebro vasculares, y ateroscleróticas. La modificación de las LDL por glicosilación resulta la transformación estructural más importante, pero también es frecuente en el paciente diabético la LDL oxidada y la LDL pequeña y densa, ambas con elevado potencial aterogénico (3, 4). Los factores de riesgo considerados en estudios recientes incluyen los niveles séricos de la lipoproteína (a) (Lp (a)) y el fibrinógeno los cuales están fuertemente relacionados con el apareamiento de enfermedades cardiovasculares, ya que individuos con niveles plasmáticos de Lp (a) elevada tenían una significativa incidencia a infarto al miocardio comparado con otros que presentaban niveles bajos de Lp (a) (5). Esto hace que las nuevas tendencias de la medicina moderna estén encaminadas a determinar estrategias para la prevención de enfermedades coronarias por constituir la primera causa de mortalidad tanto en hombres como en mujeres.

Según reportes estadísticos recientes de la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón el 65 por ciento de pacientes que asisten a esta institución, presentan alteraciones en el metabolismo de los Lípidos y enfermedades cardiovasculares, por lo que esta evidencia un problema de salud (2, 6).

Dentro de las estrategias principales para la prevención de enfermedades coronarias está la reducción de la concentración sérica de colesterol total, LDL, HDL y la detección de concentraciones elevadas de Lipoproteína (a) la cual se puede presentar como un factor de riesgo adicional a enfermedades cardiovasculares o bien como un factor de riesgo independiente por lo que, se considera la elevación de la Lp (a) un factor de riesgo de padecer de enfermedades cardiovasculares (3, 8).

Para dicho propósito en el presente estudio se evaluaron 94 pacientes con DMII y se determinaron los niveles séricos de Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos y Lp (a) por el método Turbidimétrico en Látex y a través de una encuesta se determinaron los factores de riesgo.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que el 54.2 por ciento presentan enfermedad cardiovascular (ECV), y sus niveles séricos de Lp (a) se encuentran elevados. La significancia estadística se determinó por la razón de desigualdad de prevalencias (POR: prevalence Odds Rates), el cual fue > 0.5 , lo que permitió concluir que si existe asociación entre los niveles séricos elevados de Lp(a) y el riesgo a presentar ECV.

Se recomienda realizar controles periódicos de niveles séricos de Lp (a) en pacientes DMII, con el objetivo de iniciar tratamiento en forma oportuna y con el fin de minimizar el riesgo de enfermedades coronarias.

II. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) en la región de las Américas ha aumentado en los últimos años y es una de las principales causas de discapacidad y muerte. Existen tres tipos fundamentales de Diabetes: Insulino Dependiente (tipo I), No Insulino Dependiente (tipo II), Secundaria, Gestacional y otros tipos relacionados con otras enfermedades o síndromes. La que muestra mayor prevalencia es la DM tipo II, que ocurre en personas mayores de 30 años. La DM es una enfermedad crónica asociada por algún factor que le impide al organismo producir insulina o responder a ella, el resultado es la aparición de niveles elevados de glucosa sanguínea que trae complicaciones a corto y largo plazo (1,2).

A pesar del tratamiento con insulina, muchos individuos desarrollan complicaciones graves en un lapso de 10 a 15 años. Estas complicaciones, incluyen retinopatía que produce ceguera, fallo renal, defectos neurológicos y afecciones micro y macro vasculares. Aunque la expectativa de vida ha aumentado para los pacientes diabéticos, los ataques cardíacos debido a complicaciones vasculares dan como resultado mortalidad prematura (2).

Las elevaciones séricas de lipoproteínas (HDL-C, VLDL-C, y LDL-C) y Lipoproteína (a) están asociados con el riesgo y severidad de enfermedades cerebro vasculares, cardiovasculares y aterosclerosis, siendo estas últimas la primera causa de morbilidad y mortalidad en Europa Occidental, Australia, el Caribe, América del Norte, América del Sur tropical y templada, tanto en hombres como en mujeres. En Centroamérica, específicamente Costa Rica, la mortalidad por cardiopatía isquémica ha experimentado un aumento del 25 por ciento en un período de 10 años (3).

En Guatemala, el Ministerio de Salud pública y Asistencia Social, reportó para el año 1999, una incidencia del 1.21 por ciento, aumentando en el año 2000 a un 3.4 por ciento (3,4).

La Lipoproteína (a), es una lipoproteína plasmática de composición muy similar a la LDL. La acumulación de la Lp (a) en las lesiones parietales de aterosclerosis se debe a las interacciones privilegiadas de la apo (a) con la fibrina, las células endoteliales y las células del sistema monocitario/macrofágico (5).

Recientemente se ha estudiado el efecto de diferentes isoformas de apo (a) en relación con el comportamiento funcional de la Lp (a) y de sus interacciones con el plasminógeno, y se ha encontrado una relación inversa entre el tamaño de las isoformas y su afinidad por la fibrina, lo que indica que el número variable de kringles que constituye la molécula de apo (a) puede modificar su comportamiento funcional(6).

Este estudio se centró en el enfoque clínico y proporcionó otra estrategia diagnóstica y preventiva en pacientes diabéticos tipo II o no insulino dependientes que asisten a la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón, centro especializado en pacientes con problemas cardiovasculares. Según estadísticas de esta institución aproximadamente entre 65-70 por ciento de los pacientes presentan dislipidemias y un 30-40 por ciento Diabetes no insulino dependiente o tipo II, evidenciando esto un problema de salud, que va en aumento debido a los hábitos alimenticios, estilo y ritmo de vida de la población guatemalteca en las últimas décadas (1).

El método empleado en el presente estudio para la cuantificación sérica de Lp (a) es turbidimétrico, el cual se realizó en un equipo automatizado, AUTOHUMALYZER 900 S.®

III. ANTECEDENTES

A. Generalidades de la Diabetes:

El nombre médico de la diabetes, “Diabetes Mellitus”, se origina del idioma griego y latín. “Diabetes” significa en griego salir con fuerza y es el signo más obvio de la diabetes (orinar en forma excesiva). El agua pasa a lo largo del cuerpo de una persona con diabetes como si estuviera pasando por un sifón desde la boca hasta fuera del cuerpo a través del sistema urinario. “Mellitus” significa en latín dulce como la miel. La orina de una persona con diabetes contiene demasiada azúcar (glucosa). En 1679, un médico probó el sabor de la orina de una persona con diabetes, y la describió como siendo dulce como la miel. Cualquier persona puede enfermarse de diabetes de hecho, 14 millones de norteamericanos tienen diabetes, incluyendo actores, atletas y líderes políticos, a pesar de que deben controlar cuidadosamente su dieta y medicamentos, la mayoría de las personas con diabetes llevan una vida plena y activa (7).

La diabetes mellitus tipo II es la enfermedad endocrina más frecuente constituyendo el 90-95 por ciento de todos los casos de diabetes y se estima que la mitad de pacientes permanecen sin ser diagnosticados. El aumento de personas con obesidad, modos de vida sedentarios, ha colocado a la diabetes en primer plano entre las preocupaciones de salud pública en América (8).

La diabetes tipo II es un desorden heterogéneo ; la expresión clínica del mismo requiere factores tanto ambientales como genéticos. Una teoría sobre su etiología expresa que es resultado de la evolución de un genotipo conservado que ha sobrevivido ha cambios benéficos pasados pero que se encuentra en detrimento en el ambiente actual (2).

La resistencia a la insulina en estos pacientes está asociada con un grupo de anormalidades metabólicas que incluyen la intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia única, un estado pro-coagulante y un incremento de la enfermedad macrovascular. Se especula que las formas poligénicas de la diabetes tipo II son consecuencia de la evolución de un genotipo conservado desde tiempos antiguos cuando la ingesta alimentaría era insuficiente y la actividad física era alta para lograr sobrevivir. En nuestra sociedad moderna, este genotipo conservado es una desventaja que conduce a la obesidad, resistencia a la insulina, y diabetes tipo II. Una perspectiva opuesta a la teoría poligénica de la patogénesis de la diabetes tipo II es proporcionada por algunos estudios recientes que han demostrado que los individuos con un bajo peso corporal al nacer tienen una prevalencia más alta de obesidad, resistencia a la insulina, y diabetes tipo II en la edad adulta que aquellos que tuvieron un peso normal al nacer (2).

1. Tipos de Diabetes:

a. Diabetes tipo I o diabetes insulino dependiente:

Aproximadamente el 10 por ciento de personas tienen diabetes tipo I o diabetes insulino dependiente (DMID). Sus cuerpos no producen insulina. En el momento de ser diagnosticados, la mayoría de las personas con diabetes tipo I tienen menos de 40 años y son generalmente delgadas. Los síntomas son muy pronunciados y aparecen en forma repentina. Debido a que sus cuerpos no producen insulina las personas con diabetes tipo I deben obtenerla por medio de inyecciones (7, 9).

b. Diabetes tipo II o diabetes no insulino dependiente:

Aproximadamente el 85 por ciento de las personas con diabetes tienen diabetes tipo II o diabetes no insulino dependiente (DMNID). Sus cuerpos producen algo de

insulina pero no es suficiente o no funciona en forma apropiada para llevar glucosa hasta dentro de las células.

Cuando son diagnosticadas, la mayoría de las personas con diabetes tipo II tienen más de 40 años y tienen exceso de peso. Los síntomas no son en general muy pronunciados, y aparecen durante un largo período de tiempo. La diabetes tipo II, puede a veces ser controlada con una dieta cuidadosamente planeada, pero algunas veces son necesarios hipoglicemiantes orales o inyecciones de insulina (7).

C. Tolerancia a la glucosa anormal:

Las personas cuya sangre contiene más glucosa que lo normal, pero menos de la que se tiene con diabetes, se dice que tienen tolerancia disminuida a la glucosa (7, 10).

D. Diabetes gestacional:

Algunas mujeres sufren de una elevación en sus niveles de glucosa durante la gestación. Estas personas tienen una condición llamada diabetes inducida por el embarazo. Sus niveles sanguíneos de glucosa generalmente regresan a lo normal después de que sus bebés nacen.

Otros tipos de diabetes pueden ocurrir como consecuencia de enfermedades del páncreas o del sistema endocrino (glandular), enfermedades genéticas, o exposición a ciertos agentes químicos (7, 10).

2. Causas de Diabetes:

Los factores relacionados a la herencia que son especialmente importantes en el desarrollo de la diabetes. El riesgo de desarrollar diabetes tipo II si los padres o hermano/a tienen diabetes, es del cinco por ciento. Si los padres o hermanos tienen diabetes y se está excedido de peso, el riesgo se incrementa hasta un cincuenta por ciento. Existen otros factores que pueden provocar esta enfermedad como son:

La obesidad, el ochenta por ciento de las personas con diabetes tipo II están excedidas de peso (obesos) en el momento en que son diagnosticadas, los síntomas de la diabetes desaparecen en muchos de estos pacientes cuando pierden peso. Las células beta, productoras de insulina, disminuyen de cantidad en el cuerpo con la edad. Ciertos virus pueden destruir células beta en personas susceptibles. El sistema inmunológico defectuoso según científicos ahora creen que no hay una sola causa de diabetes, sino que múltiples factores contribuyen a provocar al sistema inmune a destruir células beta. Accidentes u otras lesiones pueden destruir el páncreas, órgano que produce la insulina. Ciertos medicamentos recetados para otro problema o enfermedad pueden evidenciar la diabetes. Durante períodos de estrés, ciertas hormonas producidas en esos momentos pueden impedir el efecto de la insulina. Defectos genéticos de las células beta, endocrinopatías, enfermedad exócrina del páncreas y bajo peso corporal al nacer que aumenta la prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo II en la edad adulta (2, 7, 9, 10).

3. Epidemiología de la Diabetes Mellitus Tipo II:

La diabetes mellitus está reconocida como un problema de salud pública importante. Su prevalencia aumenta cada vez más, es causa de un porcentaje importante de morbi-mortalidad en las estadísticas de los países. Causa un gran número de enfermedades cardiovasculares; es la causa del 75 por ciento de amputaciones no traumáticas en los miembros inferiores, a diferencia de la diabetes tipo I, los datos epidemiológicos de incidencia de la diabetes tipo II son escasos y la mayoría de los datos epidemiológicos son de prevalencia (1).

En los diferentes estudios epidemiológicos de la diabetes tipo II, se ha encontrado un porcentaje del 30 al 50 por ciento de pacientes no diagnosticados y un porcentaje similar de individuos que presentan disminución en la tolerancia a los

carbohidratos, los cuales tienen importancia epidemiológica puesto que presentan un alto riesgo de desarrollar posteriormente diabetes y enfermedades cardiovasculares (1, 2).

Se cree que la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo II varía de 1.4 por ciento en la población indígena mapuche de Chile a 17.9 por ciento en adultos de Jamaica. Las máximas tasas de prevalencia e incidencia de la enfermedad en el mundo, se han documentado en la población indígena pima de Arizona, donde la mayoría de los adultos padecen la enfermedad (1, 11).

Otros estudios epidemiológicos han sido incluso divididos entre aquellos que muestran una correlación entre las concentraciones de insulina plasmática y el desarrollo de una enfermedad cardíaca coronaria en los no diabéticos y aquellos que no muestran dicha correlación. La resistencia a la insulina es cuestionable, pero otros componentes del síndrome de resistencia a la insulina (hipertensión y dislipidemia) están relacionados claramente a la enfermedad macrovascular incrementada observada en los pacientes diabéticos tipo II (2).

La prevalencia de este tipo de diabetes varía en los diferentes países y grupos étnicos; en una misma región la prevalencia puede variar de acuerdo a los grupos étnicos, así en Estados Unidos, la prevalencia de diabéticos tipo II en los anglosajones es del 7.7 por ciento, en los negros del 11.1 por ciento, en los hispanos del 12-14 por ciento hasta el 56 por ciento de los indios pima (1, 11).

La asociación entre el peso corporal y la prevalencia de diabetes tipo II ha sido comprobada en diferentes estudios, pero es más evidente en las mujeres que en los hombres (11).

Ciertos estudios en familiares de diabéticos tipo II encuentran que cerca del 40 por ciento desarrollan este tipo de diabetes antes de los 40 años, el 40 por ciento entre

los 40 y 59 años y el resto después de los 60 años. La concordancia entre los gemelos ha sido demostrada entre el 40 al 90 por ciento en diferentes estudios (10, 11).

4. Manifestaciones Clínicas:

En la tabla 1 se muestran las diferencias clínicas entre la diabetes tipo I y la diabetes tipo II. El aumento de personas con obesidad, modos de vida, junto al envejecimiento de la población en todos los países, ha colocado a la diabetes mellitus tipo II en primerplano entre las preocupaciones de salud pública en América (2, 10).

Tabla 1. Diferencias clínicas entre la diabetes mellitus tipo I y tipo II (10).

Características	Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Edad de iniciación	Menor de 20 años	Mayor de 20 años
Sintomatología	Ruidosa	Leve o nula
Asociada a obesidad	No	Si
Propenso a la cetosis	Sí	No
Inicio clínico	Abrupto	Lento
Asociación con HLA	Si	No
Niveles de insulina en sangre	Nulos	Disminuidos, normal y aumentados
Resistencia periférica a insulina	Normal	Aumentada
Autoanticuerpos	Presentes	Ausentes
Porcentaje de la población	10 – 15 por ciento	85 – 90 por ciento
Tratamiento	Insulina, dieta, ejercicios.	Dieta, ejercicios, agentes orales y/o insulina

Las manifestaciones clínicas en las personas diabéticas varían de paciente a paciente, desde los pacientes asintomáticos, hasta pacientes con cetoacidosis o con estado hiperosmolar no cetósico (2).

Las manifestaciones más comunes y por las que consultan la mayoría de los pacientes son las derivadas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia); pueden acompañarse de otros síntomas como astenia, somnolencia, boca seca, piel seca, prurito genital, vaginitis o balanitis, pérdida de peso, alteraciones visuales y aun manifestaciones neurológicas resultantes de la hiperglucemia, un gran número de diabéticos tipo II se presentan sin manifestaciones clínicas por períodos variables, llegando aún a consultar por manifestaciones clínicas resultantes de las complicaciones crónicas, principalmente neuropáticas y oftalmológicas (2).

5. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus:

El diagnóstico positivo de este síndrome variará de acuerdo con el tipo de diabetes. En un paciente que presenta manifestaciones de diuresis osmótica y tiene hiperglicemia, el diagnóstico es inconfundible. Los problemas en el diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo II, surgen en pacientes asintomáticos, que por una u otra razón son considerados posibles diabéticos pero que tienen una glicemia en ayunas normal (12, 13).

En resumen, podemos señalar que el diagnóstico de la diabetes debe basarse en lo siguiente:

1. Elevación manifiesta de las concentraciones de la glucosa en sangre, asociada a los síntomas clásicos de poliuria, polidipsia, cetonuria, y rápida pérdida de peso.
2. Concentraciones de glucosa en ayunas mayor o igual a 140mg/dL en más de una ocasión.
3. Concentraciones séricas de 200 mg/dL en más de una ocasión, después de una sobrecarga de glucosa de 75 g. Aunque la prueba de la tolerancia a la glucosa se emplea para detectar el síndrome diabético en los estados más precoces, muchos

factores pueden elevar las cifras de la glucosa en ayunas (estrés, ayuno, drogas y hormonas) y pueden alterar la tolerancia a la glucosa.

4. La Hemoglobina Glicosilada es el parámetro más importante para definir un buen control metabólico de la diabetes y establecer un pronóstico. Este es un examen que mide la cantidad de hemoglobina glicosilada (HbG) y no es necesario el ayuno. En individuos normales un pequeño porcentaje de las moléculas de hemoglobina en los glóbulos rojos se vuelven glicosiladas. El porcentaje de glicosilación es proporcional al tiempo y a la concentración de glucosa; en otras palabras, los glóbulos sanguíneos más viejos tendrán un mayor porcentaje de HbG y los diabéticos mal controlados tendrán un mayor porcentaje de HbG.

5. HLA-Diabetes : Aunque en la diabetes tipo II no se ha encontrado relación alguna, se abren nuevas puertas para la investigación, favoreciendo asimismo la búsqueda de otros marcadores genéticos que puedan facilitar el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad . Los genes involucrados son los siguientes HLA-A25, B18, DR2, BFS, C4A4B2 (9, 13-15).

B. Generalidades de los lípidos y lipoproteínas:

Los lípidos son precursores de los ácidos biliares y las hormonas esteroideas, son insolubles por lo que requieren de un medio de transporte proteico que según la cadena proteica constituyen las lipoproteínas o las apolipoproteínas. Las apolipoproteínas han sido descritas en la actualidad 14 siendo las de mayor importancia clínica la A –1 y la B (16). Las lipoproteínas son complejos macromoleculares que transportan los lípidos plasmáticos hidrófobos, en especial el colesterol y los triglicéridos, en el plasma. Son de un tamaño menor que los hematíes y solamente son visibles al microscopio electrónico, están compuestas de centenares de moléculas de lípido y

proteína. Las lipoproteínas se consideran como paso vehicular, hasta cierto grado pasivos y poco específicos para el transporte extraintestinal de lípido (16).

Los lípidos son moléculas con grandes diferencias estructurales de unas a otras. Tienen características comunes de insolubilidad en agua. Tienen dos funciones principales: Componentes esenciales de membrana (fosfolípidos), y depósito de energía más importante de la célula (triglicéridos) (16).

a. Lípidos exógenos:

Cerca del 40 por ciento del consumo de calorías en la dieta norteamericana consta de lípidos y aproximadamente 35 por ciento proviene de lípidos animales y 5 por ciento de lípidos vegetales poliinsaturados. Los triglicéridos (grasas) constituyen una importante porción de los lípidos animales (de 98 a 99 por ciento) y el resto son colesterol y otros lípidos. Las personas normolipidémicas eliminan la mayor parte de la grasa dietética de la circulación en las 8 horas siguientes a la última toma de alimento, los que padecen de dislipidemia, en especial los que tienen niveles elevados de triglicéridos asociados a VLDL en ayunas, tienen niveles mensurables de lipoproteínas de origen intestinal en la circulación hasta 24 horas después de la última toma de alimento (16,17).

En la mucosa intestinal los triglicéridos y el colesterol se incorporan al núcleo de los quilomicrones nacientes. El revestimiento superficial del quilomicroón está compuesto de fosfolípidos, y colesterol libre. El quilomicroón, es básicamente una gotita de grasa que contiene entre un 80 y 95 por ciento de triglicéridos (18).

1. Metabolismo de los Lípidos:

En general la incorporación de los lípidos exógenos se lleva a cabo en tres fases: 1) digestión 2) absorción 3) transporte.

La digestión se efectúa en el lumen del intestino e incluye una alteración de la naturaleza química o del medio del lípido de tipo físico o enzimático. En la fase de absorción, las partículas de lípidos digeridos penetran las células de la mucosa intestinal y posteriormente el sistema linfático y circulatorio. En esta etapa, la naturaleza del mecanismo de transporte de lípidos depende del tipo de molécula que se transporta. Los ácidos grasos de cadena corta e intermedia se unen a la albúmina y se transportan en la circulación portal, mientras que los ácidos grasos de cadena larga se empaquetan en quilomicrones a las células de la mucosa y son liberados en el conducto torácico del sistema linfático para después penetrar al sistema circulatorio (16, 19, 20)

Los lípidos endógenos que genera el hígado son transportados posteriormente en forma de lipoproteínas para su uso en todo el cuerpo (20).

Debido a la importancia que se le ha dado a los alimentos libres de colesterol, es interesante observar que el organismo produce la mayor parte del colesterol en forma endógena.

Se puede dividir el sistema de transporte de los lípidos endógenos, que transfiere los lípidos desde el hígado a los tejidos periféricos y de éstos de nuevo al hígado, en dos subsistemas: el sistema de las lipoproteínas de apo B100 (VLDL, IDL Y LDL) y el sistema de las lipoproteínas de apo A1 (HDL) (20, 21).

2. Apoproteínas:

Las apoproteínas confieren la estabilidad estructural a las lipoproteínas y determinan el destino metabólico de las partículas en las que residen. Fueron denominadas en un orden alfabético arbitrario. Las unidades proteicas se encuentran en las lipoproteínas pero que aún no se incorporan a las partículas de lipoproteínas respectivas se denominan apoproteínas; cuando forman complejos con las partículas de lipoproteínas se denominan apolipoproteínas (16, 22).

a) Apoproteína AI:

La apo AI es el principal constituyente proteico de HDL (75 por ciento). Las partículas de HDL se forman en el plasma por coalescencia de complejos de fosfolípidos-apolipoproteína. La apo AI parece ser la apoproteína estructural crucial de las HDL los complejos apo AI/fosfolípido probablemente se fusionan con otras vesículas de fosfolípido que contienen apo AII y apo AIV para formar los diversos tipos de HDL (16).

b) Apoproteína B:

La apo B100 es la apolipoproteína principal de las VLDL, IDL, y LDL y supone en torno al 30, 60 y 95 por ciento de la proteína de estas lipoproteínas, respectivamente. La apo B100 tiene un peso molecular de unos 545 kDa y se sintetiza en el hígado. Es esencial para el ensamblaje y la secreción de VLDL por el hígado, y constituye el ligando para la eliminación de las LDL por el receptor de LDL. El receptor LDL es una proteína de la superficie celular que liga las lipoproteínas que contienen apo B100 o apo E, las transporta al interior de la célula (16, 22).

c) Apoproteína C:

La apo C se sintetiza en el hígado y tiende a asociarse principalmente con partículas de VLDL y HDL. Su principal función es activar a la lipoproteinlipasa (LPL) para que hidrolice los triglicéridos a nivel celular liberando ácidos grasos a las células para que sean metabolizados y almacenados. En la literatura se describen tres formas principales de apo C: la apo CI, apo CII, y apo CIII, con un contenido de aminoácidos variables (3).

d) Apoproteína D:

Es un péptido de línea delgada. Se considera que es una proteína de transferencia y participa en el movimiento de los ésteres de colesterol y los

triglicéridos entre las diversas lipoproteínas (3).

e) Apoproteína E:

Es un péptido rico en arginina. Su función principal es actuar como marcador de los receptores hepáticos. Se han estudiado 4 formas polimórficas: apo EI, apo EII, Apo EIII y apo EIV. Estas formas se sintetizan en el hígado y se incorporan al HDL (3,16).

2. Estructura general de las lipoproteínas:

La tabla 2 describe las características fisicoquímicas de las principales clases de lipoproteínas.

Tabla 2. Características fisicoquímicas de las principales clases de lipoproteínas(16).

Lipoproteína	Densidad g /dl	Peso Molecular, kDa	Diámetro nm	Lípidos, nm		
				TG	Col.	FL
Quilomicrones	0.95	400 x 1000	75-1200	80	2-7	3-9
VLDL	0.95	10-80 x 1000	30-80	95	5	10
IDL	1.006	5-10 x 1000	25-35	55	15	20
LDL	1.006	2.3 x 1000	18-25	80	20	15
HDL	1.019	1.7 -3.6 x 100	5- 12	20	40	25
	1.019			50	40	20
	1.063			5	50	25
	1.063			15	15	20
	1.210			5	25	30
				10		

Nota: TG = Triglicéridos; Col = La suma de colesterol libre y esterificado; FL =Fosfolípido.

La estructura general de las lipoproteínas es una mezcla de lípidos y determinadas proteínas (apoproteínas). Los componentes apolares (triglicéridos y ésteres de colesterol) constituyen de manera predominante, el éster de colesterol el

núcleo de las diferentes partículas, en tanto que las proteínas y los fosfolípidos más polares forman una envoltura cuyos grupos hidrófilos dirigidos hacia el exterior estabilizan las macromoléculas en ambientes acuosos (16).

3. Metabolismo de la Lipoproteín Lipasa (LPL):

Las Lipoproteín lipasa (LPL) son sintetizadas en el tejido adiposo y en el músculo, es segregada al espacio intersticial, transportada a través de las células endoteliales, y se une a los proteoglicanos de la superficie de la luz en los lechos capilares vecinos. La LPL media la hidrólisis de los triglicéridos presentes en los quilomicrones y la VLDL para generar ácidos grasos libres y glicerol (16).

La mayoría de las LPL circulante va asociada a las LDL. La insulina estimula la síntesis y secreción de LPL, y la disminución de la actividad de la LPL en la diabetes mellitus puede conducir a una disminución de la depuración de los triglicéridos. La LPL es también expresada por los macrófagos, incluidos los macrófagos cargados de ésteres de colesterol (células espumosas) presentes en las lesiones ateroscleróticas (16, 17).

La lipasa de triglicéridos hepática (HTGL), es miembro de una familia de enzimas que comprende la lipoprotein lipasa (LPL) y la lipasa pancreática, está sintetizada en el hígado e interactúa con las lipoproteínas en los sinusoides hepáticos. La HTGL puede eliminar triglicéridos de los restos de VLDL promoviendo de este modo la conversión de VLDL en LDL, y por este mecanismo desempeñar un papel en la depuración de los restos de quilomicrones (24).

La hipertrigliceridemia que presentan los individuos con deficiencias genéticas de HTGL se debe a la acumulación de quilomicrones y de restos de VLDL en el plasma. A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de los pacientes con hipertrigliceridemia, con deficiencia de HTGL tienen niveles normales de HDL (24).

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares que transportan los lípidos plasmáticos hidrófobos, en especial el colesterol y los triglicéridos, en el plasma. Más de la mitad de cardiopatías en Estados Unidos es atribuible a alteraciones en los niveles y el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas plasmáticos (24).

5. Clases de Lipoproteínas:

a. VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad):

Tienen un tamaño macromolecular de 5 a 80 μm . Su peso específico es de: 1.006 g/dl. Las VLDL son sintetizadas y secretadas en el hígado. En la práctica se usa el valor de los triglicéridos en ayunas para determinar la concentración de VLDL. La VLDL apo CII es un cofactor necesario para que la lipoproteinlipasa hidrolice triglicéridos que pasan a los tejidos. Esto da lugar a que el catabolismo de VLDL produzca lipoproteínas de densidad intermedia (3, 19-20).

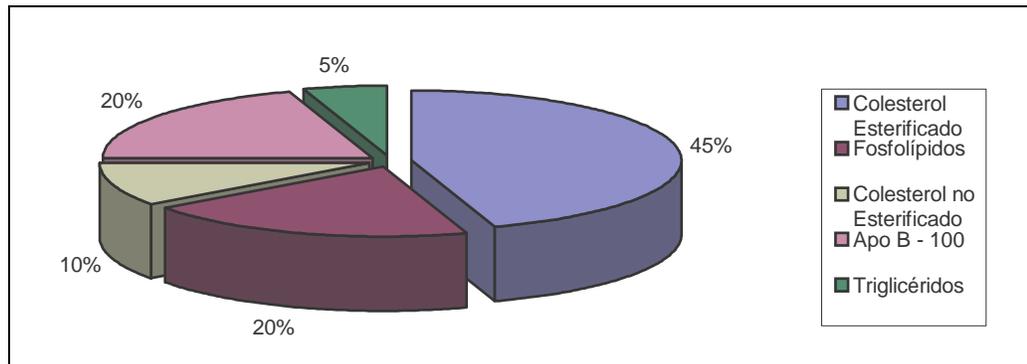
b. IDL (Lipoproteína de densidad intermedia):

Las VLDL al perder cada vez más su contenido de lípidos se transforman en partículas de IDL. Las IDL contienen cantidades casi iguales de colesterol y triglicéridos y principalmente apo B y apo E, La apo E es necesaria para consumo hepático y degradación posterior de IDL a LDL por acción de la lipasa hepática (3).

c. LDL (Lipoproteínas de baja densidad):

Las LDL son el vehículo principal del colesterol en un (50 por ciento); está compuesta del (10 por ciento) de colesterol no esterificado, (20 por ciento) de fosfolípidos, (45 por ciento) de colesterol esterificado, (5 por ciento) de triglicéridos y (20 por ciento) de apo B100 lo que podemos observar en la (gráfica 1) Un aumento o reducción aislado de colesterol significa siempre un incremento o una disminución de las partículas de LDL (5).

Gráfica 1 Composición de las Lipoproteínas de baja densidad (LDL) (25).



d. Quilomicrones:

Los quilomicrones llevan una concentración muy alta de lípidos y, proporcionalmente, muy baja de proteínas (98:2 por ciento). Representan la forma de transporte de grasas alimenticias recién absorbidas.

Los trastornos del transporte y el metabolismo de los quilomicrones pueden predisponer a la aterosclerosis, y la hiperlipidemia posprandrial puede ser un factor de riesgo de cardiopatía coronaria. Los quilomicrones y sus restos pueden ser captados por células de la pared vascular, entre las que se cuentan los macrófagos derivados de los monócitos que migran al interior de la pared vascular a partir del plasma. La acumulación de ésteres de colesterol por estos macrófagos los convierte en células espumosas, la primera lesión de la placa aterosclerótica. Si los niveles posprandiales de los quilomicrones o sus restos están elevados o su eliminación del plasma se prolonga puede aumentar el suministro de colesterol a la pared arterial (16, 19).

e. HDL (Lipoproteínas de alta densidad):

Las principales apoproteínas HDL son Apo AI, Apo AII, y Apo C. La HDL que se produce tanto en el hígado como en las paredes del intestino está formada básicamente por proteínas, fosfolípidos y colesterol esterificado.

Las partículas de HDL se forman en el plasma por coalescencia de complejos de HDL: HDL₂ y la HDL₃. La Apo AI parece ser la apoproteína estructural crucial de las HDL.

La HDL tiene una magnitud de 10 μ m, aproximadamente. Las partículas de HDL en forma de disco nascente contienen Apo AI, Apo AII, lecitina y colesterol libre y se libera principalmente en el plasma (3, 19-21).

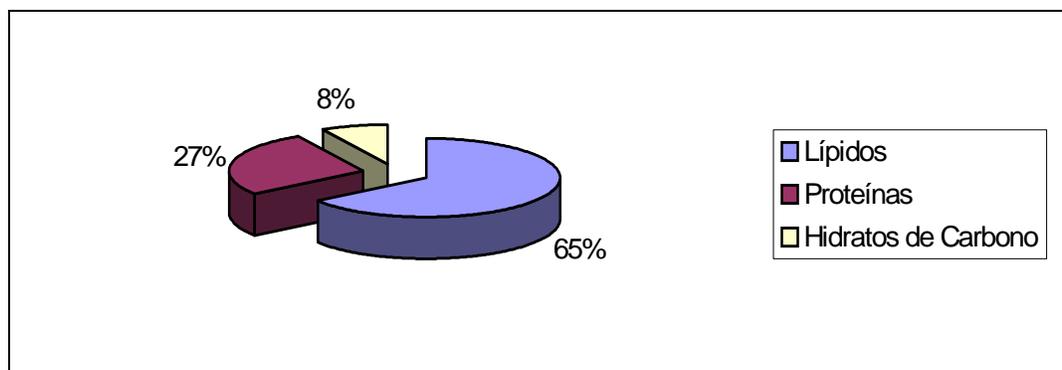
C. Generalidades de la Lp (a):

La Lipoproteína (a), (Lp (a)), es un factor genético de mayor riesgo para la aterosclerosis que otros factores de riesgo. La diferencia esencial entre esta lipoproteína y las lipoproteínas de baja densidad es la presencia de una apolipoproteína, la apo (a), estructuralmente parecida al plasminógeno. Esta similitud estructural le confiere la capacidad de unirse con la fibrina y a las proteínas de las membranas celulares. La Lp (a) puede interferir con la fibrinólisis, favorecer los depósitos de lípidos y estimular el crecimiento de células musculares lisas. Se admite que el efecto aterotrombogénico de la Lp (a) depende de su concentración plasmática elevada. Sin embargo, existe un aspecto cualitativo ligado a las isoformas de la apo (a) y a su importante homología estructural con el plasminógeno. En efecto, la existencia de una relación inversa entre el tamaño de las isoformas de la apo (a) y el efecto antifibrinolítico de la Lp (a), ha sido recientemente reportado. Así las isoformas más pequeñas tendrían una afinidad más elevada por la fibrina y como consecuencia, el efecto antifibrinolítico más pronunciado. Esta heterogeneidad funcional estaría ligada al polimorfismo estructural de la apo (a). En total, 34 alelos diferentes codifican a otro tanto de isoformas de apo (a), variando el tamaño entre 300 y 800 kD. Los sujetos heterocigotos constituyen el 94 por ciento de la población general y poseen en el plasma una isoforma heredada de cada progenitor, en este caso, el riesgo aterogénico

resultante del efecto antifibrinolítico de la Lp (a) estaría en relación con la concentración de cada isoforma y de su afinidad relativa por la fibrina con respecto al plasminógeno (25).

Lp (a), una partícula parecida a la LDL, considerada actualmente como un factor mayor e independiente de riesgo cardiovascular, y de aterosclerosis preclínica. El mecanismo de acción de esta lipoproteína no está todavía claramente establecido; sin embargo, se admite que ésta en razón de su estructura particular que posee un componente semejante a la LDL unida con una glicoproteína estructuralmente parecida al plasminógeno, la apo (a), sería capaz de favorecer la aterogénesis y la trombogénesis. Es precisamente la existencia de estos dobles componentes estructurales de tipo LDL y plasminógeno, lo que hace la Lp (a) un eslabón natural entre estos procesos. El depósito de colesterol y la acumulación de fibrina estarían así ligados por un mecanismo común que implica a la Lp (a), cuyo papel fisiológico permanece aún desconocido. La lipoproteína (a) (denominada lipoproteína a minúscula) es una lipoproteína plasmática de composición muy similar a la LDL, de la que difiere por su apolipoproteína, está compuesta por 27 por ciento de proteínas, 65 por ciento de lípidos y 8 por ciento de hidratos de carbono. (Gráfica 2) (6, 25, 26).

Gráfica 2 Composición de la Lipoproteína (a) (6).



1. Relación de la Lp (a) y la LDL:

La Lp (a) y la LDL están constituidas por un núcleo rico en ésteres del colesterol y fosfolípidos y de una apoproteína B-100 que contiene un sitio de unión para los receptores de LDL.

La diferencia esencial entre las partículas de LDL y de Lp (a) es la presencia de una molécula de apo (a) unida por un puente disulfuro a la B-100 de la lipoproteína. Como la apo B-100 rodea y penetra el núcleo lipídico de la LDL, la apo (a) estará extendida en el medio acuoso. La apo (a) por una parte neutraliza la capacidad de unión de la apo-B-100 al receptor de la LDL, y por la otra, confiere a la Lp (a) propiedades nuevas basadas en su comunidad estructural con el plasminógeno (figura 1) (6).

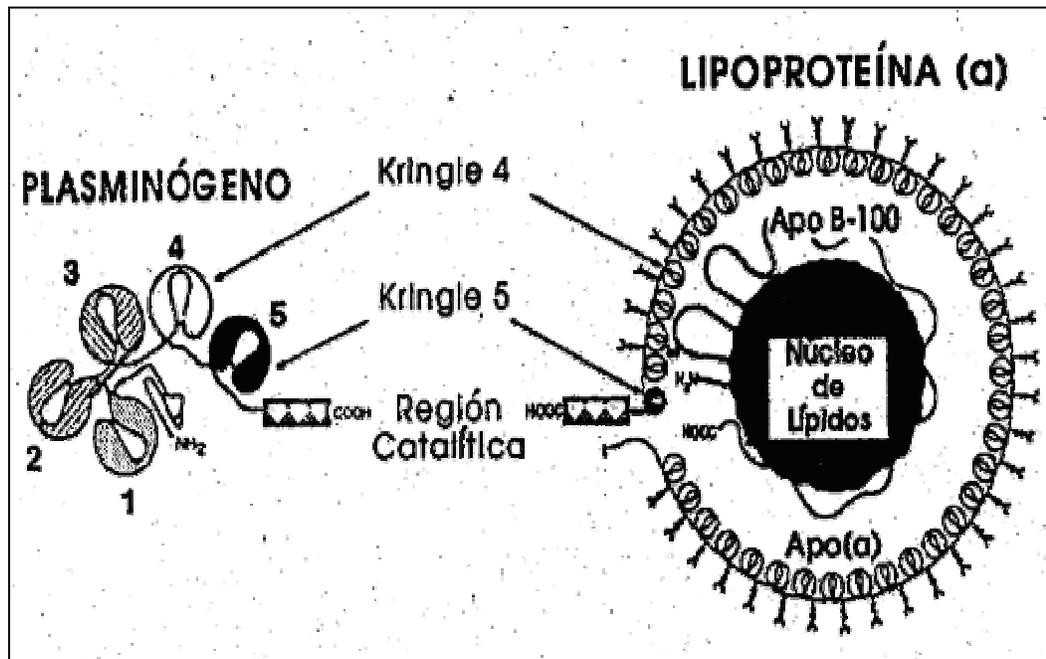
2. Relación de la apo (a) y el Plasminógeno:

La apo (a) y el plasminógeno derivan de un gen ancestral común y presentan importantes homologías estructurales donde el plasminógeno está constituido por 5 módulos llamados kringles y una región catalítica, los kringles son estructuras rígidas en triple bucle estabilizados por puentes disulfuros internos (figura 1). Dos de esos módulos, los kringles 1 y 4, poseen un sitio de unión con los residuos lisina de la fibrina y de las proteínas de las membranas celulares. La transformación del plasminógeno en plasmina se debe a la activación de un puente peptídico situado dentro de la región catalítica; esta activación permite la organización del sitio activo y el inicio de la actividad de la plasmina (26, 27).

La figura 1 indica que el núcleo lipídico y la apoproteína B-100 son comunes a la lipoproteína (a) y a las lipoproteínas de baja densidad; la apoproteína (a) es característica de la lipoproteína (a), ella es estructuralmente similar al plasminógeno y

comparte múltiples copias del Kringle 4 del plasminógeno y una copia del Kringle 5 y de la región catalítica.

Figura 1. Apoproteína y Plasminógeno: homología central (26, 27).



La apo (a) está constituida por un número variable de copias del kringle 4 del plasminógeno y de una copia del kringle 5 y de la región catalítica, las copias del kringle 4 son similares pero no idénticas, lo que permite clasificarlo en 10 tipos diferentes. El kringle 4 de tipo 2 es el más alejado estructuralmente del kringle 4 original, y no posee la función de unión con los residuos lisina; el número variable de copias de este kringle determina la existencia de múltiples isoformas de apo (a), por lo que sus medidas varían de 300 a 800 kD. Los otros 9 tipos de kringles están presentes en copia única. El kringle 4 de tipo 9 posee un residuo cisteína suplementario que permite la unión de la apo (a) con la apo B-100 de la LDL. Un sitio de unión con los residuos lisina idéntico a aquel del kringle 4 del plasminógeno está presente en el

kringle 4 de tipo 10, y sitios de unión a los residuos lisina ligeramente modificados se encuentran en los kringle 4 de tipo 3 al 8; ellos le confieren a la apo (a) capacidades de unión con la fibrina y con las células endoteliales y monocitarias similares a aquellas del plasminógeno. Sin embargo, la mutación de 2 aminoácidos de la apo (a) que constituyen el sitio de activación reconocido por los activadores (activador tisular del plasminógeno (t-PA) y uroquinasa) sobre el plasminógeno, impide su transformación en enzima proteolítica. Así, esta minúscula diferencia entre 2 serina-proteasas, con una gran homología estructural, se traduce por un efecto diametralmente opuesto en relación con la generación de plasmina (26 - 29).

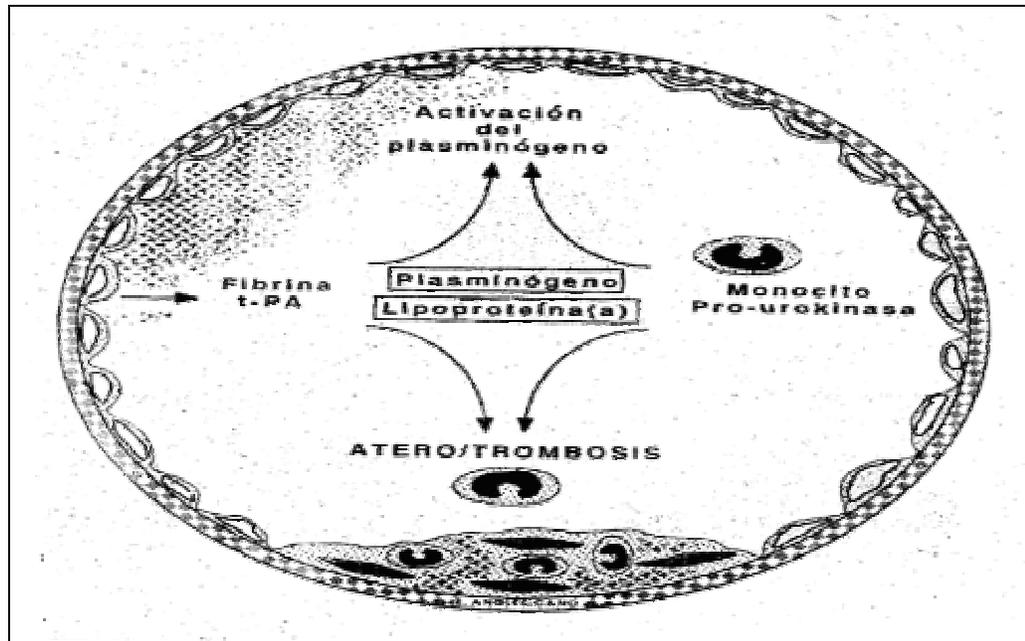
D. Mecanismos de acción de la lipoproteína (a) y activación del Plasminógeno:

La activación del plasminógeno en la superficie de la fibrina o de las membranas celulares es una reacción de alta especificidad. Ella constituye el fundamento fisiológico de la fibrinólisis y de las múltiples funciones ligadas con la proteólisis pericelular (ver figura 2). La homología estructural que existe entre la apo (a) y el plasminógeno condiciona un efecto competitivo que conduce, por una parte, a la unión preferencial de la Lp (a) con los residuos de lisina de la fibrina, y por la otra, a la inhibición de la unión del plasminógeno y de la cantidad de plasmina generada en la superficie de la fibrina, en las células endoteliales, de los monocitos y de las plaquetas.

La figura 2 indica que la activación del plasminógeno es un mecanismo mayor de defensa contra las trombosis. Su inhibición por la lipoproteína (a) constituye el fundamento del efecto aterotrombógeno de esta partícula.

La hipofibrinólisis y la acumulación de colesterol son las consecuencias directas de la presencia de Lp (a) en la superficie de la fibrina: la apo (a) inhibe la generación de plasmina y la fracción lipoproteína de baja densidad favorece el aporte de colesterol (30-34).

Figura 2. La activación del Plasminógeno (30, 31).

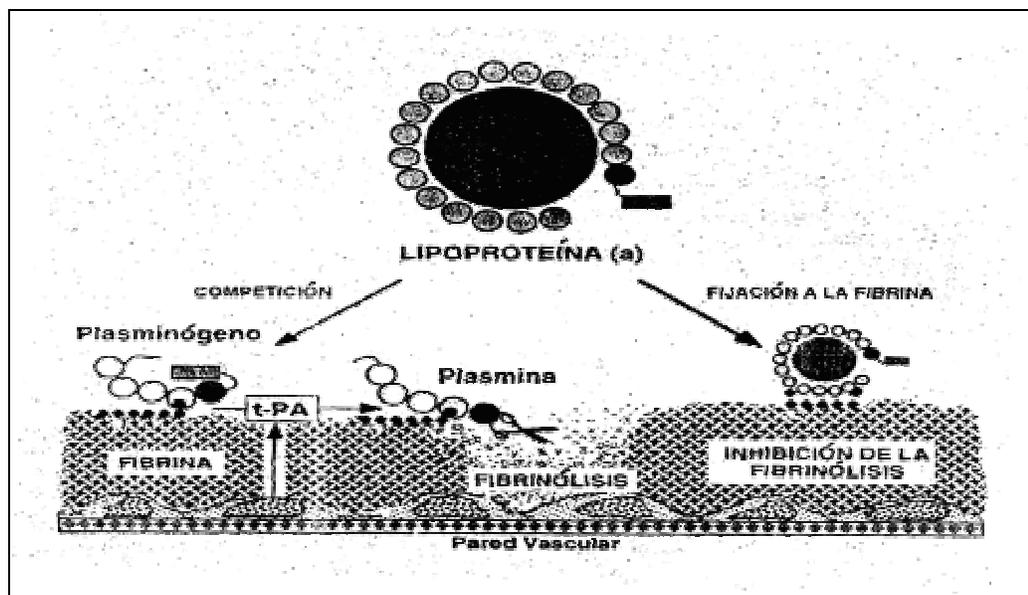


En la figura 3 se explica el mecanismo de acción de la lipoproteína (a). La inhibición competitiva de la unión del plasminógeno por la lipoproteína (a), tiene como consecuencia la acumulación de fibrina y colesterol en la pared vascular.

La migración y la proliferación de las células musculares lisas dentro de la íntima son mecanismos importantes en la formación de la placa de ateroma. Estos fenómenos son inhibidos por el TGF-beta (transforming growth factor-beta), un factor de crecimiento secretado en forma inactiva y activado por la plasmina. Un defecto de activación del TGF-beta por ausencia de plasmina puede inducir la migración y la

proliferación de células musculares lisas (35). Recientemente se ha demostrado en ratas transgénicas que sintetizan la apo (a) humana una disminución de la activación de TGF-beta asociada con una disminución de la generación de plasmina, (36). Lo que no fue, sin embargo, corroborado en un estudio reciente (37). Serán necesarios estudios in vivo, tanto en el hombre como en otros animales, para verificar estos resultados y determinar la importancia fisiopatológica de este mecanismo.

Figura 3. Mecanismo de acción de la lipoproteína (a) (33, 34).



1. Otros mecanismos de acción de la lipoproteína (a):

a. Modificación de la síntesis celular:

La Lp (a) es capaz de estimular la producción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I) o de disminuir la de t-PA por las células endoteliales en cultivo (38, 39). La modificación de la síntesis de estos factores puede traducirse por una hipofibrinólisis. La disminución de t-PA tendrá un efecto directo sobre la activación del plasminógeno, mientras que una concentración elevada de PAI-I puede inhibir sus

actividades. El efecto hipofibrinolítico de la apo (a) podría encontrarse también acentuado por ese mecanismo.

b. La unión de la Lp (a) a los componentes de la matriz extracelular:

Estudios recientes indican que la Lp (a) y la apo (a) recombinante poseen una afinidad elevada para la fibronectina y que la Lp (a) podría formar complejos con ciertos poliglicanos o glicosaminoglicanos de la matriz extracelular. Lo que favorecería la modificación de la Lp (a) y su consecuente captación por los monocitos. El mecanismo de esta interacción es desconocido y no parece depender del sitio de unión a los residuos de lisina de los kringles (40, 41).

c. Oxidación de la lipoproteína (a):

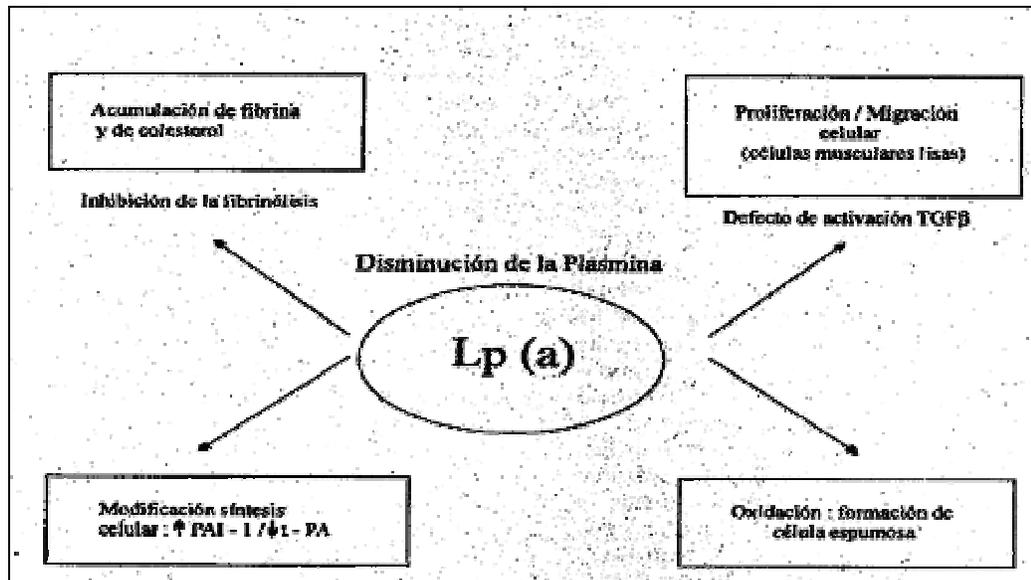
Los fosfolípidos del núcleo lipídico de la Lp (a) son, como aquellos de las LDL, sensibles a las reacciones de oxidación.

La Lp (a) modificada será captada por el receptor scavenger de los macrófagos y contribuirá así a la formación de las células espumosas (42, 43).

Los antioxidantes tales como el probucol, los beta-carotenos y las vitaminas C y E podrían prevenir ese fenómeno. Los macrófagos pueden también fagocitar de manera específica agregados de LDL y de Lp (a), o complejos insolubles entre esas lipoproteínas y ciertos compuestos de la matriz extracelular; este mecanismo constituye una segunda vía de formación de las células espumosas.

En la figura 4 se esquematiza una segunda vía de formación de las células espumosas los diversos modos de acción asociados con la lipoproteína (a) en la pared vascular (43).

Figura 4. Esquema general que representa los diversos modos de acción asociados con la lipoproteína (a) en la pared vascular (42, 43).



2. La lipoproteína (a) en las lesiones parietales de la aterosclerosis

La Lp (a) puede, como la LDL, atravesar la barrera endotelial e infiltrar la íntima, su influjo depende de su concentración plasmática. Así, la Lp (a) intacta es encontrada dentro de las lesiones parietales de aterosclerosis de las arterias humanas de grueso y mediano calibre, y se localiza tanto en la fibrina en la matriz extracelular, como dentro de las células espumosas. En las lesiones ateroscleróticas precoces, la cantidad de apo (a) y Lp (a) está correlacionada con la concentración plasmática; en las lesiones avanzadas esta cantidad es más importante y de 2 a 3 veces superior a aquella

que poseen las LDL cuando se comparan con sus concentraciones plasmáticas respectivas (44).

La acumulación de la Lp (a) en las lesiones parietales de aterosclerosis se debe a las interacciones privilegiadas de la apo (a) con la fibrina, las células endoteliales y las células del sistema monocitario/macrofágico. La unión de la Lp (a) a los componentes de la matriz extracelular: proteoglicanos, glicosaminoglicanos, fibronectina y laminina, podría desempeñar igualmente una función importante en la acumulación de la Lp (a) dentro de la placa de ateroma en desarrollo (45, 46).

3. Polimorfismo genético y heterogeneidad de la Lp (a):

El hecho de que no existe patología asociada con niveles bajos de Lp (a) y la ausencia de factores selectivos en la evolución que limitarán el desarrollo de un gran polimorfismo de la apo (a), sugiere que la Lp (a) no es un factor biológico vital.

Asimismo, estudios prospectivos recientes confirman que existe una relación directa entre niveles de Lp (a) y cardiopatía isquémica. A los mismos resultados se ha llegado para la claudicación intermitente y el infarto cerebral (47-50). Se admite actualmente que el efecto aterotrombógeno de la Lp (a) está ligado con su concentración plasmática elevada. El principal factor que determina el nivel circulante de Lp (a) es el tamaño del gen de la apo (a). El tamaño de cada alelo varía en función del número de secuencias repetitivas correspondientes al kringle 4 de tipo 2; en total 34 isoformas de apo (a) han sido identificadas por análisis de la proteína y del ADNc (51-53).

Si el tamaño de la región hipervariable es pequeño y la molécula es corta, en general la concentración plasmática de la Lp (a) está elevada; si la molécula de apo (a)

es larga, la concentración plasmática de ésta es baja. A pesar de que esta relación inversa entre tamaño de los alelos de apo (a) y concentración de Lp (a) no siempre se observa, la cuestión es saber si el riesgo atribuido a la Lp (a) está ligado o no con las isoformas de apo (a) de baja masa molecular (54, 55).

Recientes trabajos han encontrado diferencias en la distribución de los diversos alelos de apo (a) entre los pacientes con aterosclerosis y una población contro. Las isoformas de baja masa molecular B, S₁ y S₂ se encuentran más frecuentemente en los sujetos portadores de insuficiencia coronaria, de enfermedad isquémica cerebral de claudicación intermitente que muestran igualmente niveles elevados de Lp (a), lo que sugiere que los alelos cortos de apo (a) contribuyan a la aterogénesis aumentando la concentración plasmática de Lp (a) (56-59).

La existencia de una diversidad funcional de la Lp (a) ha sido evocada por los resultados obtenidos con el plasma de sujetos con una tasa elevada de ésta, pero sin efecto sobre la fibrinólisis . En estos casos particulares, la unión con el plasminógeno no se modificó y la Lp (a) no pudo ser detectada en la superficie de la fibrina. Recientemente se ha estudiado el efecto de diferentes isoformas de apo (a) en relación con el comportamiento funcional de la Lp (a) y de sus interacciones con el plasminógeno, y se ha encontrado una relación inversa entre el tamaño de las isoformas y su afinidad por la fibrina, lo que indica que el número variable de kringles que constituye la molécula de apo (a) puede modificar su comportamiento funcional. Así, las isoformas de baja masa molecular poseen un efecto más pronunciado sobre la fibrinólisis, lo mismo que epidemiológicamente, ellas están más directamente ligadas al riesgo cardiovascular (60).

En el caso de sujetos heterocigóticos, que representan más del 94 por ciento de la población, es la concentración de la isoforma con más alta afinidad por la fibrina y no la concentración absoluta de Lp (a) la que desempeña un papel primordial como factor de riesgo aterógeno. Mutaciones puntuales podrían igualmente conducir a modificaciones funcionales; sin embargo, su frecuencia en la población general (55,56, 61). es muy baja (menos del 2 por ciento) y la mutación al nivel de un solo kringle no sería suficiente para modificar significativamente un fenómeno de unión con la fibrina o las células, que depende probablemente de la interacción de muchos kringles en el seno de la molécula (55, 56, 61).

Globalmente, estos resultados indican que en adelante, además de un efecto cuantitativo, un efecto cualitativo ligado a las isoformas de la apo (a) debe ser considerado dentro del rol aterogénico y trombogénico de la lipoproteína (a). Esto podría explicar los resultados contradictorios comunicados en la literatura sobre la ausencia de correlación entre la tasa de lipoproteína (a) y la incidencia de infarto del miocardio (62, 63).

La unión con la fibrina: un nuevo enfoque metodológico dentro de la predicción del riesgo vascular asociado con la lipoproteína (a).

La predicción del riesgo cardiovascular asociado con la Lp (a) se realiza actualmente sobre la base de las concentraciones plasmáticas, está determinada por factores genéticos y se mantiene prácticamente constante en el curso de la vida: no se modifica con los cambios dietéticos; con los hipolipemiantes no se tienen resultados definitivos y los ácidos grasos omega-3 no parecen tener efecto sobre ésta. Sin embargo, el nivel de Lp (a) puede aumentar en el curso del síndrome nefrótico de reacciones de fase aguda, después de la supresión alcohólica y bajo la influencia de ciertas hormonas (63).

La Lp (a) plasmática es muy variable de un individuo a otro (menos de 1 mg hasta más de 1 g/L) y entre las diferentes poblaciones; así, los niveles séricos de Lp (a) en la población negra son superiores a los de la población caucásica, a pesar de que la primera no parece estar relacionada con el incremento de la aterogénesis. Esto complica la definición de umbral de riesgo más allá del cual la posibilidad de presentarse un accidente cardiovascular es significativo. Este problema es tanto más delicado cuanto que existe una gran variabilidad de sensibilidad y de fiabilidad en los métodos de dosificación (64).

La existencia de una caracterización funcional cuantitativa de la patogenicidad de la Lp (a) representará un avance mayor en la predicción del riesgo (64).

E. Lípidos y Lipoproteínas en la diabetes mellitus tipo II:

Los resultados del estudio prospectivo cardiovascular Munster (PROCAM) señalan que la hipertrigliceridemia es la dislipidemia más frecuente en la diabetes y que la hipercolesterolemia es más común que en la población general (68).

En el diabético se presentan alteraciones estructurales de las lipoproteínas que alteran la función plaquetaria y el sistema inmunológico, y se asocian cambios en el patrón de los lípidos séricos que constituyen un riesgo importante desde el punto de vista vascular (65 - 67).

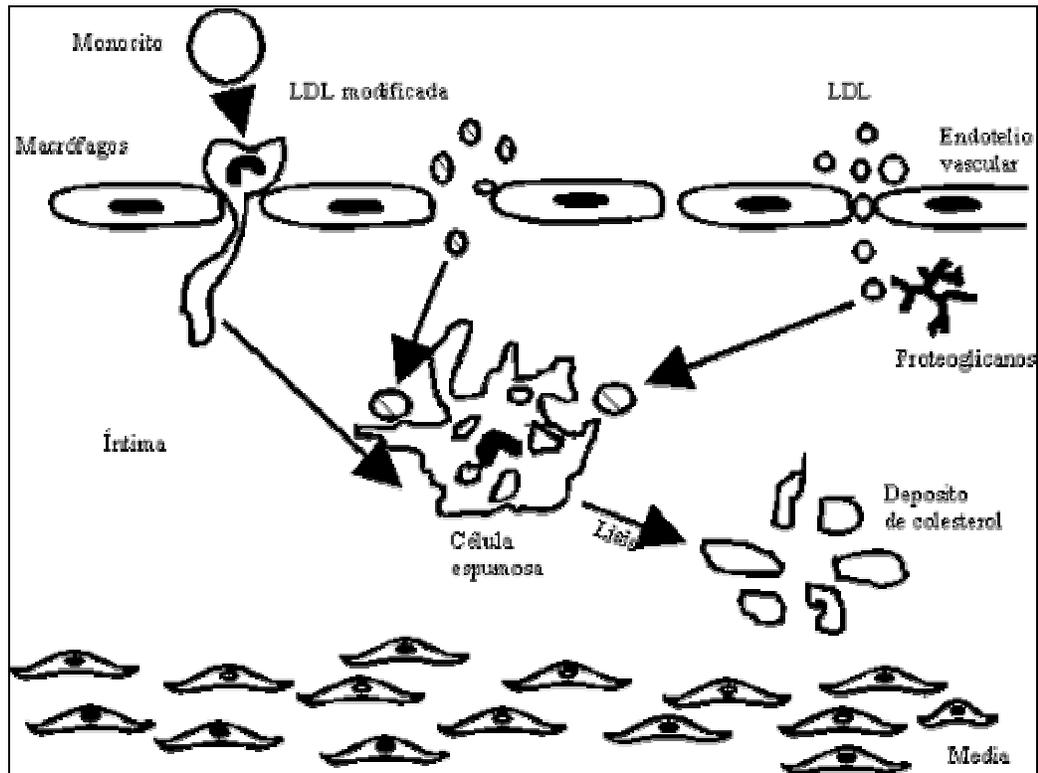
El daño vascular aterosclerótico es la complicación más común en los diabéticos. La enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular ocurren en el diabético en una frecuencia de 2 a 3 veces mayor que en aquellas personas que no padecen esta enfermedad. Estudios epidemiológicos destacan de manera especial que la frecuencia de insuficiencia arterial periférica es de 20 a 40 veces superior en los diabéticos en relación con las personas no diabéticas.

La frecuencia de los trastornos cardiovasculares en el diabético es no sólo mayor que en las personas no diabéticas, sino que además resulta más letal, sobre todo si se presenta acompañada de hipertensión arterial y albuminuria (66).

En la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) o tipo II, la insulinemia es normal o algo elevada en la mayoría de los pacientes (aunque bajos en relación con la alta concentración plasmática de glucosa). En estos casos, la presencia de insulina en el hígado aumenta la formación y la liberación de VLDL, por lo que también se detecta hipertrigliceridemia. Sin embargo, a pesar de las cifras elevadas de insulina, persiste un defecto del catabolismo de la VLDL por inhibición de la LPL al nivel del tejido adiposo. El colesterol podría estar aumentado, siempre que la conversión de VLDL en lipoproteína de baja densidad (LDL) no está inhibida al nivel del endotelio vascular. Además, la hipercolesterolemia en el diabético podría deberse a un incremento de la síntesis de colesterol independiente de insulina, por aumento de VLDL circulante que aporta el 20 por ciento del colesterol total y por disminución del catabolismo de LDL (67-69).

Los reportes más actuales concentran su atención en las modificaciones estructurales que tienen lugar en las LDL como consecuencia de la hiperglicemia mantenida. Debido a estas modificaciones, las LDL no son reconocidas por el receptor celular, se mantienen más tiempo en circulación, se incrementa su paso a través del endotelio vascular, aumentan la fagocitosis y el depósito de colesterol en la íntima arterial, y determina, por tanto, un aumento de su aterogenicidad (68). Este mecanismo de aterogénesis se presenta en la figura 5 .

Figura . 5 Mecanismo de Aterogénesis en la diabetes mellitus (69, 70).



La modificación de las LDL por glicosilación resulta la transformación estructural más importante, pero también es frecuente en el paciente diabético la LDL oxidada y la LDL pequeña y densa, ambas con elevado potencial aterogénico (69).

Se ha planteado que las LDL pequeñas y densas aparecen como consecuencia de las altas concentraciones de VLDL que condicionan estas transformaciones estructurales, de tal manera que se afecta su afinidad por los receptores. Como consecuencia, estas LDL pequeñas y densas aumentan su tiempo de vida media en la circulación sanguínea, así como su concentración plasmática, y se favorece de este modo la aterogénesis (69).

En la hiperlipidemia crónica, el incremento de las lipoproteínas plasmáticas, y principalmente de las LDL oxidadas, ofrece como resultado una lesión endotelial o el

daño funcional de la pared arterial. La LDL oxidada es un quimiotáctico para los monocitos circulantes. De esta manera, estos son atraídos y adheridos a las células endoteliales, favorecen su penetración hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos y éstos en células espumosas cargadas de ésteres de colesterol, los cuales están presentes desde las etapas iniciales de la formación de las estrías grasas (70).

Las lesiones endoteliales producidas por las LDL oxidadas estimulan la agregación plaquetaria en el área de la lesión arterial. Las plaquetas agregadas comienzan a liberar tromboxano, un potente vasoconstrictor y proagregante plaquetario, así como factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la migración del músculo liso. Todos estos elementos caracterizan el proceso multifactorial del desarrollo de la placa de ateroma (70).

Estas lipoproteínas modificadas también contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, porque disparan la respuesta inmune que conduce a la formación de anticuerpos, los cuales son agentes deletéreos de las células endoteliales, que contribuyen así al proceso aterogénico.

Las HDL también se modifican estructuralmente y esta condición puede dar como resultado una disminución de la salida de colesterol intracelular, pues la capacidad de unión de la HDL a sus receptores se deteriora. Además, la modificación de la HDL también puede dificultar su capacidad para disminuir los ésteres de colesterol contenidos en el macrófago.

Por otra parte, cobra cada vez mayor importancia como factor de riesgo independiente una lipoproteína denominada Lp (a), cuya concentración normal en sangre (30 mg/dL) es baja, si se compara con la concentración de las otras lipoproteínas. Esta partícula se caracteriza porque la apolipoproteína que la constituye tiene homología estructural con la secuencia aminoacídica del plasminógeno. Esta

Lp(a), inhibe la actividad del plasminógeno y estimula la expresión genética del inhibidor del activador del plasminógeno (60,71-73).

Algunos reportes señalan que en los pacientes con DMNID los niveles elevados de Lp (a) se asocian con la enfermedad cardiocoronaria. Sin embargo, los niveles elevados de Lp (a) no necesariamente reflejan un control glicémico deficiente y se considera independientemente del nivel de lípidos en otras lipoproteínas séricas, aun cuando se haya logrado un buen control de la glicemia (73).

La Lp (a) tiene afinidad por los glicosaminoglicanos a los cuales se une, y fácilmente forma agregados en presencia de concentraciones fisiológicas de Ca^{2+} , los cuales son fagocitados por los macrófagos (73).

Sobre la base de estas consideraciones, es posible concluir que la hipertrigliceridemia constituye la dislipidemia más frecuente en el diabético y que la hipercolesterolemia, menos frecuente y más leve, no puede, sin embargo, soslayarse debido a los cambios cualitativos presentes en las lipoproteínas transportadoras de colesterol (72- 76).

En Guatemala estudios recientes realizados en el año 2002 por Rodríguez K. y García AM. en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón, se encontró que más del 70 por ciento de los pacientes que asisten a dicho centro presentan hiperlipidemias. El estudio concluye que existe una asociación directamente proporcional en las concentraciones séricas elevadas de LDL – Colesterol y un aumento en la concentración sérica de Lp (a) (77).

f. Métodos de Determinación de Lp (a):

Los métodos utilizados para la determinación de Lp (a), en estudios realizados en Guatemala son los siguientes: Apo-Tek Lp (a) ELISA® (casa comercial ABBOT) sándwich y Turbidimétrico en Látex Lp (a)® (casa comercial HUMAN).

- a. Apo-tek Lp (a): Detecta todas las isoformas de Lp (a). El ELISA sándwich utiliza un anticuerpo monoclonal de captura (M0Ab) que reconoce las isoformas de Apo A y un anticuerpo policlonal para Apo B marcado con peroxidasa de rábano (77).
- b. Prueba Turbidimétrica de Látex :La presencia de Lp (a) en la muestra sérica o en el estándar produce aglutinación de las partículas de látex revestidas con anticuerpos Lp (a), La aglutinación es proporcional a la concentración de Lp (a) en la muestra y puede ser medida por turbidimetria.

IV. JUSTIFICACIÓN

La prevención y el control de las enfermedades cardiovasculares en gran escala ha sido posible gracias a la investigación de nuevos factores bioquímicos que ayudan a realizar un diagnóstico precoz de riesgo a enfermedades cardiovasculares.

En estudios realizados en otros países se ha identificado a la lipoproteína (a) como un factor genético de riesgo, para padecer aterosclerosis, ya que su estructura es similar al plasminógeno lo que confiere capacidad de interferir con la fibrinólisis y poseer un efecto aterotrombogénico. Así mismo la Lp (a) es una partícula similar estructuralmente a la lipoproteína de baja densidad (LDL), considerada actualmente un factor mayor e independiente de riesgo cardiovascular.

La determinación sérica de Lp (a) es útil para el monitoreo de pacientes diabéticos, los cuales por presentar como la dislipidemia más frecuente la hipertrigliceridemia, lo que contribuye un riesgo importante desde el punto de vista vascular. Estudios preliminares realizados en la Liga Guatemalteca del Corazón, en una muestra de 100 pacientes monitoreados, se encontró que el 9 por ciento de estos padecen de diabetes mellitus tipo II, de los cuales el 6 por ciento presentaron una concentración sérica de Lp (a) mayor de 30 mg/dL. Es necesario ampliar este estudio aumentando el número de pacientes diabéticos tipo II para confirmar este hallazgo y de esta forma contribuir al mejor manejo clínico y terapéutico del paciente.

V. OBJETIVOS

A. General:

Determinar la asociación entre los niveles séricos de lipoproteína (a) y el riesgo a infarto al miocardio en pacientes diabéticos que asisten a la Liga Guatemalteca Contra Enfermedades del Corazón.

B. Específicos:

1. Cuantificar los niveles séricos de Lipoproteína (a) en los pacientes que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.
2. Determinar otros factores de riesgo asociados a diabetes mellitus que aumenten el riesgo a enfermedad coronaria vascular.

VI. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Una elevación en la concentración sérica de Lipoproteína (a) mayor de 30 mg/dL aumenta la prevalencia de riesgo a enfermedades cardiovasculares en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que asisten a la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón.

VII. MATERIALES Y METODOS

A. Universo y Muestra

1. Universo de trabajo:

El universo de trabajo estuvo comprendido por los pacientes mayores de 30 años de edad de ambos sexos que asistieron a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón en el período de Noviembre del 2002 a Enero del 2003.

2. Muestra:

La muestra la constituyeron 100 pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que asistieron a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón en el período de Noviembre del 2002 a Enero del 2003.

B. Recursos

1. Humanos

Tesista : Wendy Lorena Amado Hernández

Asesora: Licenciada Alba Marina Valdés de García

2. Institucionales

a. Laboratorio y Personal de la Liga Guatemalteca Contra Enfermedades del Corazón.

b. Departamento de Bioquímica de la Facultad de CCQQ y Farmacia.

c. Biblioteca de la Facultad de CCQQ y Farmacia.

C. Materiales

1. EQUIPO

a. Autohumalayzer 900 S ®

b. Centrífuga

c. Refrigeradora

- d. Congelador a menos 20 grados Celsius
- e. Tubos eppendorf
- f. Tubos de ensayo

2. REACTIVOS

- a. Buffer de Lp (a) (Human)
- b. Reactivo látex (Human)
- c. Estándar de Lp (a) – 2 x 0.5 ml [50 mg/dL]
- d. Kit para la determinación de Colesterol Total (ROCHE)
- e. Estándar de Colesterol total-C.F.A.S. estándar de calibrador 151mg/dL
- f. Kit para la determinación de Triglicéridos (ROCHE)
- g. Estándar de Triglicéridos-C.F.A.S. estándar de calibrador 142 mg/dL
- h. Reactivo de Colesterol HDL (ROCHE)
- i. Estándar HDL-C – C.F.A.S. estándar de calibrador 57.7 mg/dL
- j. Reactivo de Colesterol LDL-C (ROCHE)
- k. Estándar LDL-C – C.F.A.S. estándar de calibrador 133 mg/dL
- l. Solución salina 0.9 %

3. MATERIALES

- a. Guantes
- b. Algodón
- c. Jeringas de 10 ml con aguja 22 x 1'
- d. Alcohol de uso medico
- e. Puntas amarillas desechables
- f. Gradillas para tubos de ensayo

D. Metodología

1) Obtención de la muestra:

Se extrajo 5 cc de sangre a cada uno de los pacientes seleccionados para este estudio. La sangre se colocó en tubos de ensayo sin anticoagulante. Por centrifugación se separó el suero el cual se mantuvo en congelación hasta su procesamiento.

Luego se procedió a realizar las determinaciones de Lipoproteína (a), por el método Turbidimétrico en "Latex" así como los niveles séricos de Colesterol total, Colesterol LDL, HDL y triglicéridos.

2) Principio de la Prueba:

El principio bioquímico de la prueba para la determinación de Lp (a) es Turbidimétrico "Látex". La presencia de Lp (a) en la muestra produce aglutinación de las partículas de látex, ya que están revestidas de anticuerpos de Lp (a). La aglutinación es proporcional a la concentración de Lipoproteína (a) en la muestra y puede ser medida por Turbidimetría.

3) Determinación de la Lipoproteína (a):

- a) Previo a la determinación de la Lipoproteína (a) se llevaron los reactivos a temperatura ambiente (18 a 26 grados centígrados).
- b) Se prepararon diluciones de estándar de Lipoproteína (a) utilizando solución salina al (0.9 por ciento) como diluyente, lo cual se indica en el cuadro.
- c) La muestra se diluyó 1:10, con solución salina. La solución salina se utilizó como valor cero.
- d) Curva de calibración:

Dilución	1	2	3	4	5	6
Calibrador	0	10	10	10	20	40
Solución salina (μ l)	200	790	390	190	180	160
Factor	0.0	0.125	0.25	0.5	1	2

- e) Se llevaron los reactivos a 37 grados Celsius antes de la medición
- f) Las cubetas se prepararon, agregándoles 80 ul de Buffer a cada una.
- g) Se pipeteó 10 ul de muestra y de estándar previamente diluidos.
- h) Transcurridos 10 segundos se le agregó 60 ul del reactivo látex.
- i) Se incubaron las cubetas con los reactivos 10 minutos a 37 grados C.
- j) Posteriormente se leyeron las concentraciones de Lipoproteína (a) (30 mg/dL) en los pozos del Lector HUMALAZER 900"S"® a una absorbancia de 570nm,Hg.

E. Diseño de Investigación

1. Diseño del estudio:

- a) . Por la Temporalidad: Transversal.
- b). Tipo de Muestreo: No probabilístico
- c). Tamaño de la Muestra : Por Cuota

2. Tamaño de Muestra:

Se seleccionaron 94 pacientes diabéticos que asistieron a la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón. En el período comprendido de Noviembre del 2002 a Enero del 2003.

3. Forma de Muestreo

Se muestrearon 94 pacientes diabéticos tipo II que asistieron a la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón. Cada muestra de suero se identificó con un número que correspondió a la boleta de recolección de datos (anexo 1) en esta boleta se incluyó la autorización por escrito de cada paciente para colaborar en esta investigación (anexo 2). Previo al muestreo se les dió a cada paciente entrevistado una explicación sobre el estudio (anexo 3).

Los datos fueron almacenados en el programa EpiInfo 6.0 y analizados a través de la Razón de desigualdad de Prevalencias (POR: Prevalence Odds Rates). Se tomó

en cuenta cada uno de los factores de riesgo asociados a Diabetes Mellitus tipo II presentes en la boleta de recolección de datos y se utilizó la siguiente fórmula con cada uno de los factores de riesgo establecidos:

$$\text{POR} = \frac{a \times d}{c \times b}$$

Donde, **a:** son todos los pacientes que presentan factores de riesgo predisponentes y que sí tienen elevada la concentración sérica de Lp(a); **b:** son los pacientes con Lp (a) elevada y sin factor de riesgo predisponente; **c:** son los pacientes que si tenían factor de riesgo predisponente, y la concentración sérica normal de Lp (a); y, **d:** son los pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo predisponente ni concentración sérica elevada de Lp (a).

F. Metodología del Estudio

a. Obtención de las muestras: Se realizó una encuesta a 94 pacientes diabéticos tipo II que asistieron a la Liga Guatemalteca del Corazón en el período de Noviembre del 2002 a Enero del 2003, adjunto a dicha encuesta está el consentimiento informado en el cual se indicó al paciente que no corre ningún tipo de riesgo a su salud siendo el único riesgo mínimo la extracción de la muestra de sangre venosa (3 cc). Cada muestra de suero se identificó con un número que correspondió a la boleta de recolección de datos.

b. Beneficio del paciente: A todos los pacientes diabéticos tipo II que se les determinó los niveles séricos de Lp (a) sin costo para éstos. Dichos resultados se adjuntaron a la boleta médica de cada uno. La interpretación de los resultados de laboratorio del presente estudio y el tratamiento adecuado del paciente lo realizan los cardiólogos y colaboradores de la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.

VIII. RESULTADOS

A. Factores de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo II.

En la tabla 1 se expone en forma resumida los resultados en cuanto a edad y sexo de los pacientes estudiados.

Tabla 1. Distribución por edad y sexo de pacientes encuestados en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

GRUPO DE EDADES	SEXO			
	FEMENINO		MASCULINO	
30 - 40 AÑOS	1	1,0 %	1	1,0 %
41 - 50 AÑOS	13	13,8 %	7	7,4 %
51 - 60 AÑOS	18	19,1 %	17	18,0 %
+ DE 61AÑOS	7	7,4 %	30	31,9 %
TOTAL	39	41,4 %	55	58.5 %
	94			

En la tabla 2 se muestran las principales causas de hospitalización de los pacientes seleccionados para el estudio.

Tabla 2. Antecedentes de hospitalización y sus causas en pacientes encuestados en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Motivos de hospitalización	Pacientes encuestados	Por ciento	N. elevados de Lp (a)	Por ciento
D.M. descompensada	12	19.3 %	4	33.3 %
Tratamiento quirúrgico	31	50.0 %	12	38.7 %
Por infecciones	8	12.9 %	2	25.0 %
Otras causas	11	17.7 %	4	36.3 %

En la tabla 3 se presenta los tratamientos para el control de la diabetes mellitus tipo II. Llama la atención que el 21.3 por ciento se mantienen sin control actual lo cual puede influir en complicaciones a corto y largo plazo, y un 7.5 por ciento utilizan como

control medicina natural, lo cual se debe a la introducción de ésta y el incremento en los conocimientos de la misma en nuestro país. Se determinó que no existe relación estadísticamente significativa entre los diferentes métodos de control de la diabetes mellitus utilizados por los encuestados con los niveles elevados de Lipoproteína (a). Sin determinar que el tratamiento combinado de insulina e hipoglicemiantes orales pueda constituir un factor de riesgo por que solamente 3 pacientes utilizan este método control.

Tabla 3. Tratamiento utilizado para el control de la DM II por los pacientes encuestados en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Tratamiento	Pacientes	Por ciento	N. elevados de Lp (a)	Por ciento
Dieta y ejercicios	36	38.2 %	11	30.5 %
Hipoglicemiantes orales	28	29.8 %	9	32.1 %
Hipoglicemiantes e insulina	3	3.2 %	2	66.6 %
Sin tratamiento	20	21.3 %	18	90.0 %
Tratamiento naturalista	7	7.5 %	4	57.1 %

En la tabla 4 se presentan de forma resumida los antecedentes de enfermedades cardiovasculares en los pacientes seleccionados. Estos resultados guardan relación con la bibliografía revisada donde las enfermedades cardiovasculares son una complicación a largo o a corto plazo de pacientes no controlados por el daño vascular que provoca la diabetes mellitus, llamándonos la atención que el 17.1 por ciento del total desconoce el antecedente de alguna enfermedad cardiovascular lo cual es muestra de un mal manejo en estos pacientes (1, 2, 11). Se demostró que los niveles séricos de

Lp (a) (> 30 mg/dL) en los pacientes encuestados constituye un factor de riesgo de padecer enfermedades coronarias.

Tabla 4. Antecedentes de enfermedades cardiovasculares en los pacientes seleccionados para el estudio en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Cardiopatías	Pacientes	Por ciento	N. elevados de Lp (a)	Por ciento
Cardiopatías Isquémicas	8	15.6 %	6	75.0 %
Arritmias	3	5.8 %	2	66.6 %
Insuficiencia Cardíaca	12	23.5 %	9	75.0 %
H.T.A.(Hipertensión arterial)	26	50.9 %	23	88.4 %
Cardiopatía congénita (soplos)	2	3.9 %	0	-

En la tabla 5 se muestran los años de evolución de enfermedades cardiovasculares en los pacientes encuestados, donde el 39.2 por ciento tiene entre 6-10 años de padecer de dicha enfermedad, un 35.2 por ciento son portadores de la misma entre 1-5 años y el 25.4 por ciento mas de 10 años de evolución. No demostrando asociación con los niveles séricos elevados de Lipoproteína (a).

Tabla 5. Años de evolución de enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM II seleccionados en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Años de evolución	Pacientes	Por ciento
1 – 5 años	18	35.2 %
6 – 10 años	20	39.2 %
Mas de 11 años	13	25.4 %

En la tabla 6 aparecen otras enfermedades crónicas que padecen los pacientes involucrados en el estudio, (de los 11 pacientes que son portadores de otras enfermedades crónicas) donde un 54.5 por ciento padecen de enfermedades renales, un 18.1 por ciento de enfermedades tiroideas, y un 27.2 por ciento de otras enfermedades

(artritis, cefalea migrañosa, trastornos psiquiátricos etc.). El 88.3 por ciento del total encuestado (94 pacientes) no tienen otros antecedentes patológicos personales.

Tabla 6. Otras enfermedades crónicas en los pacientes seleccionados para el estudio en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Enfermedades Crónicas	Pacientes	Por ciento	N. elevados de Lp (a)	Por ciento
Renales	6	54.5 %	2	33.3%
Tiroideas	2	18.1 %	0	-
Otras	3	27.2 %	0	-

En la tabla 7 se muestran los antecedentes de diabetes mellitus en los familiares de los pacientes encuestados donde 50 pacientes , que representan el 53.2 por ciento del total (94 pacientes) tienen antecedentes DM y un 46.8 por ciento no lo refieren. A pesar del alto porcentaje de pacientes encuestados con antecedentes familiares de diabetes mellitus, no constituyó un factor de riesgo de presentar niveles séricos elevados de Lp (a).

Tabla 7. Antecedentes de Diabetes Mellitus en familiares de pacientes seleccionados para el estudio en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Antecedentes Familiares	Pacientes	Por ciento	N. elevados de Lp (a)	Por ciento
Madre Diabética	12	24.0 %	4	33.3 %
Padre Diabético	6	12.0 %	1	16.6 %
Madre y padre Diabéticos	2	4.0 %	0	-
Hermano Diabético	25	50.0 %	6	24.0 %
Otro Familiar Diabético	5	10.0 %	2	40.0 %

En la tabla 8 se muestran los hábitos tóxicos de los pacientes seleccionados donde un 59.5 por ciento (n = 94) no manejan ningún tóxico, un 63.1 por ciento de los encuestados con hábitos tóxicos consumen alcohol, un 28.9 por ciento cigarro y un 7.8

por ciento drogas que representan un 40.5 por ciento del total. Aunque el mayor porcentaje no tienen hábitos tóxicos, 40.5 por ciento es un indicador alarmante si tenemos en cuenta que el 100 por ciento de los pacientes encuestados (94 pacientes) son portadores de diabetes mellitus tipo II. No se encontró asociación estadística con los niveles séricos elevados de Lp (a).

Tabla 8. Hábitos tóxicos en los pacientes seleccionados para estudio en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Hábito tóxico	Paciente	Por ciento	N. elevados de Lp (a)	Por ciento
Ingesta de Alcohol	24	63.1 %	4	16.6 %
Tabaquismo	11	28.9 %	2	18.1 %
Ingesta de Drogas	3	7.8 %	0	-
Otros	-	-	-	-

En la tabla 9 se resume la frecuencia de consumo de alcohol en los pacientes seleccionados donde el 25.5 por ciento del total (n = 94) consumen alcohol, el 54.1 por ciento de estos pacientes (n = 24) solo consumen de forma social, 33.4 por ciento lo hace de forma ocasional y solo un 12.5 por ciento (3 pacientes) lo hacen diariamente.

Tabla 9. Frecuencia de consumo de alcohol en pacientes encuestados. Liga guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Frecuencia de consumo de alcohol	Pacientes	Por ciento	N. elevados de Lp (a)	Por ciento
Diariamente	3	12.5 %	0	-
Ocasional	8	33.4 %	1	12.5 %
Social	13	54.1 %	3	23.0 %
TOTAL	24	100 %	4	16.6 %

En la tabla 10 se presenta el grado de tabaquismo; de los 11 pacientes (n = 94) que lo refieren el 54.5 por ciento consumen de 5 a 10 cigarrillos diarios, el 27.3 por

ciento de 1 a 5 diarios, y el 18.2 por ciento más de 10 cigarros diarios, si se tiene en cuenta el daño vascular que provoca la nicotina sumado al antecedente de diabetes, hacen que influya negativamente en su pronóstico y calidad de vida.

Tabla 10. Frecuencia de consumo de cigarro en pacientes encuestados. Liga guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Consumo diario de Cigarro	Paciente	Por ciento	N. elevados de Lp (a)	Por ciento
1 – 5 Cigarros	3	27.3 %	0	-
5 – 10 Cigarros	6	54.5 %	2	33.3 %
Mas de 10 Cigarros	2	18.2 %	0	-
TOTAL	11	100 %	2	18.1 %

B. Niveles séricos de colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Glucosa y Lp(a).

En la tabla 11 (anexo 4) y 12 se expresan los resultados de los niveles séricos de Colesterol total, Triglicéridos, LDL, HDL, Glucosa, Lipoproteína (a) realizados a los pacientes diabéticos tipo II seleccionados para el estudio. Con respecto al Perfil Lipídico de estos pacientes el 70.20 por ciento presentan niveles elevados de Triglicéridos, el 53.10 por ciento mantienen elevado sus valores de Colesterol en el momento del estudio, un 17.0 por ciento con HDL-C elevada y un 8.50 por ciento mantienen niveles elevados de LDL-C. EL 46.80 por ciento de los pacientes encuestados (n = 94), presentan niveles séricos elevados de Lipoproteína (a) (>30 mg/dL), 54.2 por ciento de estos pacientes (51 pacientes) son portadores de alguna enfermedad cardiovascular (Cardiopatía Isquémica, HTA, Cardiopatía Congénita e Insuficiencia Cardiaca) y de estos últimos el 78.4 % (40 pacientes) presentan niveles elevados de Lipoproteína (a).

Tabla 12. Resumen de niveles séricos elevados en pruebas bioquímicas realizadas a pacientes en la Liga guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Pruebas bioquímicas realizadas	Porcentaje de pacientes con niveles séricos elevados
Colesterol total	53.1 %
Colesterol HDL	17.0 %
Colesterol LDL	8.5 %
Triglicéridos	70.2 %
Lipoproteína (a)	46.8 %
Glucosa	100 %

En la tabla 13 se presenta la relación estadística de la muestra estudiada (n = 94) donde la elevación sérica de Lipoproteína (> 30 mg/dL) constituyó un factor de riesgo de padecer enfermedades coronarias. De los 51 pacientes encuestados con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, el 78.4 por ciento presentan niveles séricos elevados de Lp (a) y de los pacientes sin ese antecedente (43 pacientes sin antecedente de enfermedades cardiovasculares), solamente el 9.3 por ciento mantenían niveles séricos elevados de Lp (a) en el momento del estudio.

Tabla 13. La Lipoproteína (a) como factor de riesgo en pacientes DM II de padecer enfermedades coronarias, encuestados en la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

Factor de riesgo	Pacientes con Diabetes Mellitus tipo :II			
	Con enfermedad Coronaria	Por ciento	Sin enfermedad coronaria	Por ciento
Lipoproteína (a) >30 mg/dL	40	78.4	4	9.3
Lipoproteína (a) < 30 mg/dL	11	21.5	39	90.6

Pr = 0.000

IX. DISCUSION DE RESULTADOS

La Diabetes Mellitus tipo II (DMII); enfermedad que provoca daño vascular irreversible principalmente a nivel de la micro-circulación (2, 3). y que está reconocida como un problema de salud pública importante; su prevalencia aumenta cada vez más y es causa de un porcentaje importante de morbi-mortalidad en las estadísticas de los países, hace que las nuevas tendencias de la medicina moderna estén encaminadas a determinar estrategias para la prevención de enfermedades coronarias, ya que esta constituye la primera causa de mortalidad tanto en hombres como mujeres en países como Europa Occidental, Australia, El Caribe, America del Norte, América del Sur Tropical y Templada y han experimentado un aumento hasta más del 25 por ciento en los últimos 10 años (1). Estudios realizados por la interamerican heart foundation en Guatemala, reportan que a finales de la década de los noventas, el 2.9 por ciento de la población guatemalteca padecen de enfermedades cardiovasculares y según reportes estadísticos de la Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón en el período de 1999-2000, el 65 por ciento de los pacientes que asisten a esta institución presentan alteraciones en el metabolismo de las grasas y enfermedades cardiovasculares, estos resultados evidencian que este es un problema de salud que va en aumento (1, 74).

Las directrices para la aplicación de este enfoque fueron desarrolladas por otros países que consideran que la elevación de la concentración de lipoproteína (a) es un factor de riesgo a enfermedades coronarias por su composición que es muy similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL). La lipoproteína (a) (Lp (a)) tiene propiedades aterogénicas y antifibrinolíticas, que favorecen la deposición de colesterol en las paredes del endotelio y estimula la proliferación de las células del músculo liso ayudando al proceso aterosclerótico; estudios in vitro realizados por Graziani y Kung

(75, 76) demuestran que estas propiedades antitrombóticas de la Lp (a), hacen que compitan con el plasminógeno e interfieran con la lisis de los coágulos y facilita la deposición de colesterol en las lesiones del endotelio vascular y esto causa rápidamente un aumento de la presión sanguínea, siendo este uno de los primeros síntomas de un proceso aterosclerótico. Esto explica la relación existente entre la concentración sérica de Lp (a) y enfermedades vasculares (H.T.A., Cardiopatía izquémica, enfermedades Cerebro-Vasculares). Los resultados de este estudio indican que el 15.6 por ciento de los pacientes encuestados (n = 94) padecen de cardiopatía isquémica, el 50.9 por ciento presentan hipertensión arterial, seguido de un 23.5 por ciento de insuficiencia cardíaca y 3.9 por ciento de cardiopatía congénita. Estos resultados concuerdan con otros estudios, los que indican que las enfermedades cardiovasculares son una complicación a corto o largo plazo en pacientes diabéticos tipo II no controlados, y agravados por el daño vascular causado por los niveles séricos elevados de Lípidos y constituyéndose en un factor de riesgo de padecer enfermedades coronarias (11, 22, 41, 56, 69).

De los 94 pacientes encuestados para este estudio, 51 presentan enfermedades coronarias (54.2 %) y de éstos 40 (78.4 %) tienen niveles séricos elevados de Lp (a) mayor de 30 mg/dL. El análisis estadístico realizado demostró que estos resultados son significativos, si tenemos en cuenta que solo 4 pacientes (9.3 %) de los 43 encuestados que no presentan enfermedades coronarias y sus niveles séricos de Lp (a) están elevados. Estos resultados tienen relación con estudios realizados por otros autores (1, 78). (Tabla 11, Gráfica 2). Estadísticamente este resultado representa un factor de riesgo de padecer enfermedades coronarias en pacientes diabéticos tipo II, demostrándose la significancia por el análisis de la razón de desigualdad de prevalencia (POR: prevalence Odds Rates) el cuál fue $>$ de 0.5 en nuestro estudio.

Estudios realizados por Marcovina, y Graig (6, 4) indican que factores de riesgo como sexo y edad no afectan la concentración sérica de Lp (a), resultados similares se obtuvieron en nuestro estudio; no comportándose de igual forma los resultados obtenidos por estos autores con respecto a los niveles séricos de triglicéridos, Colesterol total, Colesterol LDL y Colesterol HDL, donde si constituyó un factor de riesgo y en el nuestro el análisis estadístico no demostró asociación entre los niveles elevados de triglicéridos, colesterol con el riesgo de presentar una Lp (a) mayor de 30 mg/dL en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II.

Estudios realizados por Graig (6) indican que los valores disminuidos de Lp (a) sérica están igualmente asociados con una alta ingesta de alcohol (mayor de 5 onzas diarias). En nuestro estudio se presentaron 24 pacientes de los encuestados que representa el 25.5 por ciento del total muestreado, que mantienen ese hábito tóxico, pero solo 3 pacientes lo consumen diariamente, en su gran mayoría el consumo era eventual, al realizar la asociación de este factor con la concentración sérica de Lp (a) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, no se demostró significancia.

A todos los pacientes se les cuantificó niveles séricos de Glucosa, Triglicéridos, Colesterol Total, HDL, y LDL; el 100 por ciento (94 pacientes), presentaron niveles elevados de glucosa, ya que se trata de pacientes diabéticos tipo II; el 70.20 por ciento presentan niveles elevados de triglicéridos, 53.10 por ciento de colesterol total y 8.5 por ciento de LDL; este último no relacionado directamente con la Lp (a), pero según estudios realizados por Rodríguez K. y García AM (77). se demostró que los pacientes con LDL elevada guardan relación directamente con los niveles séricos de Lp (a) (5). En este estudio no se logró demostrar dicha asociación.

Además se tomaron en cuenta los antecedentes patológicos de familiares de los pacientes seleccionados con Diabetes Mellitus tipo II, (madre/padre diabéticos,

madre diabética, padre diabético, hermanos diabéticos, familiares diabéticos) otras enfermedades crónicas, tratamiento realizado para el control de los Diabetes Mellitus tipo II, datos analizados por métodos estadísticos, sin determinar significancia con las concentraciones séricas de Lp (a) en pacientes diabéticos tipo II, como factor de riesgo de enfermedades coronarias.

X. CONCLUSIONES

1. Se determinó que un 46.8 por ciento de los pacientes con DMII presentaban niveles séricos de Lp (a) mayor de 30 mg/dL , lo que demostró que existe un aumento en la prevalencia de riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares.
2. No existe relación respecto a la edad, sexo, antecedentes patológicos familiares, otras patologías crónicas y el tratamiento que utilizan los pacientes encuestados con los niveles séricos de Lp (a).
3. Existe asociación entre los niveles séricos elevados de Lp (a) (>30mg/dL) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II con riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, determinándose por el método estadístico POR cuyo valor es menor de 0.5.
4. No existe asociación entre los niveles tóxicos (alcohol, tabaquismo y drogas) y niveles de Lp (a) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, resultado que no descarta que constituya un factor de riesgo, debido a la baja incidencia de hábitos tóxicos en los pacientes encuestados.
5. El 53.1 por ciento de pacientes presentan niveles séricos elevados de Colesterol total y 70.20 por ciento presentan niveles séricos elevados de Triglicéridos (> 200 mg/dL).

XI. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda tratamiento médico a pacientes con niveles séricos de Lipoproteína (a) (>30 mg/dL), por considerarse un factor de riesgo de enfermedades coronarias.
2. Realizar controles periódicos (cada 6 meses) de niveles séricos de Lp (a) a pacientes con DMII.
3. Es necesario realizar estudios similares con un mayor número de pacientes para mejorar el nivel de significancia estadística.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Llanos G. et al . **La diabetes en las Américas.** Boletín de la OPS. 118, 1995; (p. 114).
2. Lebovitz Harold E. **Type II diabetes : An Overview.** Clin Chem . 45, 1999; (1339-1345).
3. Tietz NW. **Fractionation of lipoproteins;** Textbook. Clin Chem Philadelphia , WB Saunders.1986. 276p. (p. 89-101).
4. Marcovina S. et al. **Efects of the number of Apolipoprotein (a) Kringle 4 domains on immunochemical measurements of Lp (a).** Clin chem. 1995;41,(246-255).
5. Rhoads GG. et al. **Lp (a) lipoprotein as a risk factor for myocardial Infarction.** JAMA.1986: 256: (p.240 – 2544).
6. Graig W. et al.**Lipoprotein (a) as a risk factor for inschemic Heart disease meto- analysisof prospective studies.** Clin Chem 2001; 44/11(p.2301-06).
7. Lundstrom Ruth E. **Manual guía para la diabetes.** Septiembre 2000. Vol.113.No. 8 (p. 290-291).
8. OPS. **La Salud en las Américas.** Washington, Organización Panamericana de la Salud, 2001,Vol. 1. Publicación Científica No. 569 (p. 183-185).
9. Heather Cullen J. **The medical clinics of North America, treatment of type II Diabetes Mellitus.** July 1998. Vol. 82. No. 4 (p. 757-759).
10. Perrase Villegas A. **Fundamentos de medicina endocrinología.** 5a ed. Medellín Colombia. 1998. (p 231-238).

11. Harrison. et al. **Diabetes Mellitus**. Principios de Medicina Interna. 14^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana. Vol II.1998. (p. 2341-2364).
12. Martín, S. J. **Diabetes Mellitus**. Junio1999.
[http:// www.terra.es/personal/ims00007/diabetesdiagnostic.htm](http://www.terra.es/personal/ims00007/diabetesdiagnostic.htm) ,Consultado Junio1999.
13. Majsky, A. Dvorakova, L. **HLA and potentielle Diabetic (type II)**. Folia Haematol. Leipzig 107. 1980. (p. 61).
14. Hernández, S. D. **Diabetes Mellitus**. Consultado Enero 1999.
[http:// www.cdc.gov/diabetes.](http://www.cdc.gov/diabetes)
15. Fernández J. et al. **Medicina General Integral**. Tomo IV, Editorial Pueblo y Educación, Habana Cuba 2002. (267-271).
16. Harrison P. **Principios de Medicina Interna. Trastornos del Metabolismo Intermediario**. 14^a. ed. Vol. I Editorial Fava 1998. (p. 2432-2438).
17. Jauhiainan M. **Clasificación, prevalencia, detección, evaluación**. USA. Consultado en Octubre de 1999.
<http://www.lymetel.com/formación/lclsifi/html/>
18. Castellanos R, Cordero A. **A.874b apolipoproteina A-1 por nefelometria**. México. Consultado noviembre de 2000.
[http://www.lablasamericas.com.co/seccione/.](http://www.lablasamericas.com.co/seccione/)
19. Mbewwu,a and Durrington. **1999 Lipoprotein (a)**. USA Consultado en enero del 2000.
<http://www.s/inmunoquimica.información/botyinmunoquimica.informaciont.htm>
20. Kaplan La, Pesce j. **Theory , análisis , correlation**. Clinical Chemistry St. Louis. Editorial panamericana. 1984.345: (p. 112,16).
21. Anderson S . et al . **Química Clínica**. México: Interamericana McGraw-Hill 1995. 752 (p. 171-181).

22. Manninen V. et al. **Joint effect of serum triglyceride and LDL, CHOL Y HDL** 1992. 85: (37 – 45).
23. Hunninghake Donad, **The medical clinics of North America.** 78: 1994. No. 1.
24. Sarría A. et al. Relationship between postprandial lipemia and body **composition inobe** . Annal. NY. Acad. Sc. 1997. vol. 817: 375. (p. 1,030)
25. Vander Gl. et al. **Correlation of the extent of a new enzyme immunoassay technique for Apo B.** Atherosclerosis 1984; 50:29 – 33.
26. Guevara J. et al. **A estructural assessment of the apo(a) protein of human lipoprotein (a).** Proteins. 1992;12:188-99.
27. Phillips ML. et al. **Physical properties of recombinant apolipoprotein (a) and its association with LDL to form an Lp(a)-like complex.** Biochemistry 1993; 32(14): 3722 -8.
28. Mc Lean J. et al. **cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen.** Nature 1987;330:132-7.
29. Lackner C. et al. **Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein (a).** Human Mol Gen 1993;2:933-40
30. Anglés-Cano E. **Overview on fibrinolysis: plasminogen activation pathways on fibrin and fibrin and cell surfaces.** Chem Phys Lipids 1994;67/68:353-62.
31. Rouy D. et al. **Apolipoprotein(a) and plasminogen interactions with fibrin: a study with recmbinant apolipoprotein(a) and isolated plasminogen fragments.** Biochemistry 1992; 31:6333-9.
32. Hajjar Ka. et al. **Lipoprotein(a) modulates endothelial cell surface fibrinolysis: potential role in atherosclerosis.** Nature 1999;339:303-5.

33. Miles LA. et al . **A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein(a).** Nature. 1989; 339: 301-03.
34. Ezaratty A. et al. **Lipoprotein(a) binds to human platelets and attenuates plasminogen bindings and activation.** Biochemistry 1993;32:4628-33.
35. Grainger DJ. et al. **Proliferation of human smooth muscles cells promoted by lipoprotein (a).** Science 1993;260:1655-8.
36. Wade DP. et al. **Atherogenesis in transgenic mice expressing human apolipoprotein.** Nature 1991;360:670-2.
37. Mancini FP. et al. **Relative contribution of apolipoprotein(a) apolipoprotein-B to the development of fatty lesions in the proximal aorta of mice.** Arterioscler Tromb Vase Biol 1995;15:1911-16.
38. Etingin O. et al. **Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells.** J Biol Chem 1991;266:2459-65.
39. Levin EG. et al. **Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells.** Arteriosclerosis Thromb 1994;14:438-42.
40. Van der Hoek YY. et al. **Binding of recombinant apolipoprotein(a) to extracellular matrix proteins.** Arterioscler Thromb 1994;14:1792-8.
41. Bihari-Varga M. et al. **Interaction of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta.** Arteriosclerosis 1988;8-7.

- 42.** Naruszewicz M, et al. **Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta carotene.** Metabolism 1992;41:1215-9.
- 43.** Haberland ME. et al . **Malondialdehyde modification of lipoprotein(a) produces avid uptake by human monocyte - macrophages.** J Biol Chem 1992;267: 4143-51.
- 44.** Beisegel U. et al. **Lipoprotein(a) in the arterial wall.** Eur Heart J 1990;11:174-83.
- 45.** Bini A. et al. **Identification and distribution of fibrinogen, fibrin and fibrinogen degradation products atherosclerosis.** Arteriosclerosis 1989;9:109-21.
- 46.** Dahlén GH. **Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease.** Atherosclerosis 1994; 108:111-26.
- 47.** Crener P. et al. **Cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS).** Eur J Clin Invest 1994; 24:444-53.
- 48.** Hiraga T. et al. **Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes.** Diabetes Care 1995; 18(2):241-4.
- 49.** Cantin B. et al. **Lipoprotein(a) distribution in a French population and its relation to intermittent claudication (The Quebec cardiovascular study).** Am J. Cardiol 1995; 75:1224-8.
- 50.** Shintani S. et al. **High serum lipoprotein(a) levels are an independent risk factor cerebral infarction.** Stroke. 1993;24:965-9.
- 51.** Boerwinkle E. et al. **Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90 % of variation in plasma lipoprotein(a) concentration .** J Clin Invest 1992;90:52-60.

- 52.** Kamboh MI .et al.**Expressed hypervariable polymorphism of apolipoprotein(a).**
Am J Hum Genet 1991;49:1063-74.
- 53.** Lackner G.et al.**Molecular basis of apolipoprotein(a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis.** J Clin Invest 1991;87:2153-61.
- 54.** Craig W. et al. **Further characterization of the plasma lipoprotein(a) distribution.** J Clin Lab Anal 1995;9:392-6.
- 55.**Molgaard J. et al. **Significant association between low-molecular-weight apolipoprotein(a) isoforms and intermittent claudication.** Arterioscler Thromb 1992; 12: 895-901.
- 56.** Sandholzer C. et al. **Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations.** Arterioscler Thromb 1992;12:1214-26.
- 57.** Kamboh MI. et al. **Genetic effect of apolipoprotein(a) and apolipoprotein E polymorphisms on plasma quantitative risk factor for coronary heart disease in American black women.** Atherosclerosis 1995; 117:73-81.
- 58.** Parlaivechia M. et al. **Evidence that apolipoprotein(a) phenotype is a risk factor for coronary artery disease in men 55 years of age.** Am J Cardiol 1994;74:346-51.
- 59.** Senti M. et al. **Influence of apolipoprotein(a) genetic polymorphism on serum lipoprotein(a) concentration in patients with ischemic cerebrovascular disease.** Cerebrovasc Dis 1994;4:298-303.
- 60.** Rouy D. et al. **Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator.** Arterioscler Thromb 1991;11:629-38.

- 61.** Hervio L. et al. **Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis** *Blood* 1993;82:392-7.
- 62.** Hervio L. et al. **Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effect of lipoprotein(a) on fibrinolysis.** *Biochemistry* 1995;34(41):13353-8.
- 63.** Jouhiainen M. et al. **Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants.** *Atherosclerosis* 2001;89:59-67.
- 64.** Anglés-Cano E. et al. **Relevance of lipoprotein(a) in cardiovascular disease: methodological approaches.** *Fibrinolysis* 1993;7(Suppl):66- 8.
- 65.** Steiner G. **Atherosclerosis, the mayor complication of diabetes.** In: Vranic M, Hollenberg C H, Steiner G. 3 eds. **Comparison of Type I and Type II Diabetes.** Plenum Publishing, 1985;277-83.
- 66.** West K M. et al. **The role of circulating glucose and tryglicerides concentration and their interaction with others "risk factors" as determined of arterial disease in nine diabetic population samples from WHO Multinational Study.** *Diabetic Care* 1983; 6(1):361-9.
- 67.** Assmann G. et al. **Results and conclusions of the prospective cardiovascular Muster (PROCAM) study.** In: **Lipid Methabolism Disorders and Coronary Heart Disease, Primary Prevention, Diagnosis and Therapy Guidelines for General Practice, Completely revised and enlarged second edition.** MMV Medizin Verlag Munchen 1993;19-67.

- 68.** Howard B V. **Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus.** *J Lipid Res* 1987; 28(6):613--28.
- 69.** Bierman EL. **Atherogenesis in diabetes.** *Atheroscler Thromb* 1992;12(5):647-56.
- 70.** Witztum J L. et al. **Non enzymatic glycosylation of LDL alters its biologic activity.** *Diabetes* 1982;31(2):283-91.
- 71.** Duell PB. et al. **Nonenzymatic glycosylation of HDL-receptor-mediated cholesterol efflux.** *Diabetes* 1991; 40(3):377-84.
- 72.** Scanu AM. **Lipoprotein (a): A genetic risk factor for premature coronary heart disease.** *JAMA* 1992;267(10):3326-9.
- 73.** Ruiz J. et al. **Association of elevated lipoprotein (a) levels and coronary heart disease in NIDDM patients. Relationship with apolipoprotein (a) phenotypes.** *Diabetología* 1994;37(5):585-91.
- 74.** Interamerican Heart Foundation. **Dedicated to reducing disability and death from cardiovascular diseases and stroke in the Americas.** *Cardiovascular and cerebrovascular Diseases in the Americas* 1996;210:39,66.
- 75.** Graziani M, et al. **Plasma apolipoprotein A-1 and B in survivors of myocardial infarction and in a control group.** *Clin Chem* 1998;44/1:134-140.
- 76.** Kung A, et al. **Changes in serum Lipoprotein (a) and lipids During Treatment of Hyperthyroidism.** *Clin Chem* 1995, 41/2:226-231.
- 77.** Rodríguez KL, Valdés A.M. **Estudio de Determinación de Lp (a) para el Diagnóstico de Riesgo a Enfermedades Coronarias en Pacientes que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.** Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2000.59p.

78. Dallas E. Johnson, **Métodos Multivariados Aplicados al Análisis de Datos**, Ed. International Thomson Editores, 1era, ed. 1999.

XIII. ANEXOS

Anexo No. 1

BOLETA DE DATOS

Determinación de los niveles séricos de lipoproteína (a) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que asisten a la liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón

A. Historia médica	
<p>1. Ha estado hospitalizado (a)</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SI (Pasar a pregunta 2)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> NO</p> <p>11. <input type="checkbox"/> desconocido</p>	<p>2. Hace cuánto tiempo.</p> <p>1. <input type="checkbox"/> En los últimos seis meses</p> <p>2. <input type="checkbox"/> De seis meses a un año anterior a la encuesta</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Pasado un año.</p> <p>11. <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>3. Cuál fue el motivo de la hospitalización:----- -----</p>
<p>4. Es diabético (a):</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SI (Pasar a pregunta 5)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> NO</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Desconocido</p>	<p>5. Qué tipo de diabetes en base a criterios Clínico y farmacológicos presenta.</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Tipo: I</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tipo :II</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nutricional</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Desconocido</p> <p>6. Cuántos años lleva de padecer diabetes:----- -----</p>
<p>7. Qué tratamiento médico utiliza para el control de la diabetes</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Hipoglicemiantes orales.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Dieta y ejercicios.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Insulinas (pasar a pregunta 8).</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Sin tratamiento actual.</p>	
<p>8. Que tipo de insulina utiliza: ----- , Número de dosis diaria -----</p>	

<p>9. Padece de alguna enfermedad del corazón</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SI (Pasar a pregunta 10)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> NO.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Desconocido</p>	<p>10. Qué tipo de enfermedad----- -----</p>
---	--

11. Cuántos años de padecer la enfermedad

1. Uno a cinco años
2. Dos a diez años
3. Más de diez años
11. Desconocido

<p>12. Padece de otras enfermedades Crónicas.</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SI (Pasar a pregunta 13)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> NO</p> <p>11. <input type="checkbox"/> Desconocido</p>	<p>13. Qué tipo de enfermedad</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Enfermedad renal</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Trastornos Tiroideos</p> <p>a). <input type="checkbox"/> Hipo... b) <input type="checkbox"/> Hipertiroidismo</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Otras : ----- (Especifique)</p>
---	--

B. Antecedentes familiares

14. En su familia hay diabéticos

1. Madre diabética
2. Padre diabético
3. Hermanos diabéticos (cuantos) # -----
4. Abuelos diabéticos.
5. Desconocido

C. Hábitos tóxicos

15. Ingiere bebidas alcohólicas

1. SI (pasar a pregunta 15 y 16)
2. NO
11. Desconocido

16. Con qué frecuencia ingiere

1. Diariamente
2. Ocasionalmente
3. Socialmente
17. Cuántas copas consume en cada ocasión-----

18. Fuma cigarrillos actualmente

1. SI (Pasar a pregunta 18)
2. NO

19. Cuántos años de fumador activo

1. De uno a cinco años
2. De cinco a diez años
3. Mas de diez años

20. Cuántos cigarrillos diarios.-----

D.Resultados de niveles sericos realizados al paciente encuestado:

Colesterol total ----- mg/dL, Triglicéridos -----mg/dL, LDL -----mg/dL

HDL -----mg/ dL, Lipoproteína (a) LP (a) -----mg/dL, Glucosa-----mg/dL

Otros---

Anexo No. 2

Determinación de los Niveles Séricos de Lipoproteína (a) (Lp(a)) para el diagnóstico de Riesgo a Enfermedades Coronarias en Pacientes Diabéticos Tipo II que asisten a la Liga Guatemalteca Contra Enfermedades Corazón.

Hoja de consentimiento informado

Establecimiento-----

Lugar ----- Fecha -----

Nombre del entrevistador ----- Firma -----

Yo ----- , hago constar que -----

(Nombre completo)

(Nombre del entrevistado)

me explicó que la Lipoproteína (a) es un factor de alto riesgo a padecer de enfermedades cardiovasculares. Me explicó que las personas con diabetes mellitus tipo II son la de mayor riesgo de padecer de hipertrigliceridemia. El también me explicó que se puede hacer un examen de sangre para saber si uno tiene elevada la lipoproteína (a).

El entrevistador me explicó que el estudio tiene como objetivo determinar la asociación entre los niveles séricos de Lipoproteína (a) y el riesgo a infarto al miocardio en pacientes con diabetes mellitus tipo II; me preguntó si quiero participar y me aclaró que para eso necesitan tomar una muestra de sangre del brazo y que esto no da ningún malestar, pero si puede ser que salga un morete, que se quita en pocos días.

El entrevistador me preguntó que si quiero participar y me dijo que el estudio no me pagará por eso ni me dará tratamiento si padezco la enfermedad. Me explicó también que los resultados de los exámenes de sangre y mi nombre se mantendrán en forma anónima. El me aclaró que tengo la libertad de decidir si quiero participar y de retirarme en cualquier momento que lo desee, sin ningún compromiso.

El me explicó que puedo preguntar todo lo que crea necesario a Wendy Amado al teléfono 2363862 o a los doctores especialistas cardiólogos en la Liga Guatemalteca del Corazón.

Habiendo preguntado todo lo necesario, acepto participar voluntariamente y firmo esta hoja de consentimiento informado o pongo mi huella digital para indicar que entendí las explicaciones y estoy de acuerdo.

Nombre del paciente-----

Firma o huella digital-----

Nombre del testigo----- Firma -----

Firma del entrevistador-----

Anexo No. 3

Guía del Entrevistador

Esta guía incluye las definiciones de cada término científico que se le explicará de forma comprensible a cada paciente entrevistado.

- Diabetes Mellitus: Elevación de azúcar en la sangre.
- Diabetes Mellitus tipo II: Elevación de azúcar en la sangre a consecuencia del sobrepeso por el tipo de alimentos que come.
- Diabetes Mellitus tipo I: Elevación de azúcar en la sangre desde el nacimiento.
- Tratamiento para la diabetes mellitus tipo II: Para bajar la azúcar en sangre debe hacer dieta, ejercicios, o tomar pastillas para bajar la azúcar y/o inyectarse insulina.
- Hipertrigliceridemia: Elevación de grasas en sangre.
- Hiperlipidemia: Elevación de colesterol bueno y malo en la sangre.
- Enfermedades crónicas:

Trastornos tiroideos:

- Hipotiroidismo: Si ha aumentado mucho de peso sin comer en exceso, dificultad para defecar, intolerancia a las temperaturas frías, la piel seca y voz ronca.
- Hipertiroidismo: Ha bajado de peso alimentándose siempre igual, temblor de las manos, intolerancia al calor, sudoración, diarreas y no duerme bien.
- Enfermedad Renal: Se levanta en las mañanas hinchado, la hinchazón se mantiene o aumenta durante el día y orina poco.
- Lipoproteína (a) Lp (a): Proteína parecida al colesterol malo en la sangre.

Anexo No. 4

Tabla 11 Niveles séricos de colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Glucosa y Lp(a). Realizados a pacientes encuestados en la Liga contra enfermedades del corazón (Noviembre 2002 a Enero 2003).

No. de orden	Edad	Sexo	Col. Total mg/dL	TG mg/dL	LDL mg/dL	HDL mg/dL	GLU mg/dL	Lp (a) mg/dL
1	58	F	255*	571*	89.2	51.2	242*	17.4
2	59	F	233*	245*	147.7	36.3	207*	24.6
3	54	F	247*	715*	64.9	39.1	128*	30.6*
4	49	F	162	222*	84.2	33.4	237*	20.5
5	51	M	167	426*	60.6	21.2	549*	17.1
6	49	M	193	165*	110.6	49.4	299*	16.1
7	58	M	198	269*	96.8	47.4	301*	8.3
8	69	M	190	202*	103.5	46.1	200*	38.6*
9	49	F	146	100	76.6	49.4	128*	35.6*
10	76	M	185	171*	108.7	42.1	160*	39.0*
11	40	F	196	95	106.0	71.0*	180*	30.6*
12	48	F	322*	356*	193.7*	57.1	257*	33.0*
13	61	M	268*	300*	146.9	61.1	233*	35.1*
14	44	F	142	74	87.2	40.0	298*	42.0*
15	49	M	182	356*	59.7	51.1	259*	17.1
16	57	M	148	78	85.3	47.1	192*	37.1*
17	51	F	199	172*	107.1	57.5	132*	15.6
18	63	M	237*	238*	143.7	45.7	140*	26.4
19	71	M	230*	198*	148.3	42.1	169*	31.2*
20	73	F	237*	215*	132	62	197*	38.0*
21	71	M	201*	404*	74.6	45.6	232*	32.9*
22	48	M	173	337*	70	35	179*	11.0
23	50	M	166	51	80.8	75*	129*	9.5
24	53	M	103	279*	22.9	24.3	121*	31.0*
25	46	F	147	202*	68.6	38	362*	6.0
26	57	F	212*	476*	55.0	61.8	120*	22.1
27	44	F	168	137	91.4	49.2	130*	23.1
28	59	M	251*	286*	120.9	72.9*	201*	39.0*
29	56	M	234*	451*	73.4	70.4*	136*	36.2*
30	78	M	166	51	80.5	75.0*	153*	32.2*
31	59	M	214*	308*	105.3	47.1	160*	11.5
32	62	M	201*	157*	129.5	40.1	132*	15.6
33	60	F	186	77.0	86.6	84.0	215*	18.3
34	61	M	130	150	58.0	42.0	200*	43.2*
35	52	F	180	179*	104.3	39.9	257*	17.5
36	49	M	176	114	97.3	55.9	128*	14.9
37	58	M	203*	310*	98.9	42.1	130*	30.5*

Continuación tabla No. 11

No. de orden Continuación	Edad	Sexo	Col. Total mg/dL	TG mg/dL	LDL mg/dL	HDL mg/dL	GLU mg/dL	Lp (a) mg/dL
38	47	M	180	70	106	60.0	150*	16.4
39	59	F	155	123	81.4	49.0	235*	37.0*
40	55	F	215*	300*	106	49.0	326*	41.1*
41	79	M	173	128	94.6	52.8	285*	35.2*
42	61	M	242*	193*	134.3	69.1	129*	21.5
43	69	F	196	147	106	61.46	200*	21.0
44	48	F	329*	329*	70.8	33.4	144*	28.4
45	56	M	275*	275*	103.8	32.2	136*	20.1
46	51	F	258*	258*	147.4	31.0	180*	49.6*
47	64	M	103	103	84	56.40	302*	33.7*
48	66	M	120	120	122	42.0	160*	22.5
49	67	M	113	113	115.4	58.0	136*	31.8*
50	67	M	84	84	127.2	44.0	208*	16.0
51	59	F	72	72	78.6	45.0	380*	57.9*
52	49	F	57	57	93.6	60.0	150*	49.6*
53	74	M	138	138	88	60.0	198*	22.8
54	48	F	146	146	66	41.0	131*	39.2*
55	53	M	268*	268*	136.5	43.3	204*	34.9*
56	64	M	433*	1576*	48.3	69.5	409*	38.0*
57	77	M	292*	292*	92	38.0	186*	18.4
58	49	F	107	107	61	34.0	130*	34.7*
59	53	M	242*	242*	179*	42.6	139*	35.4*
60	57	F	185	185*	144.4	63.6	130*	3.9
61	70	M	189	189*	123	41.2	201*	21.4
62	52	F	200	200*	110	39.0	140*	26.4
63	58	F	148	148	105	53.0	138*	38.0*
64	55	F	189	143	118	42	305*	14.9
65	45	M	154	147	62	63	190*	34.7*
66	56	M	197	146	111	57.0	201*	17.8
67	44	F	177	155*	102	44.0	180*	16.6
68	51	M	212*	276*	90	67	150*	10.1
69	72	M	248*	190.4*	172*	38	205*	12.0
70	78	M	236*	215*	131	62	198*	3.6
71	65	M	213*	287*	160*	50	136*	13.0
72	66	M	267*	450*	106	72*	180*	4.6
73	63	M	221*	335*	89	65	350*	55.2*
74	70	F	234*	181*	131	67	160*	21.8
75	61	F	262*	194*	161*	63	390*	30.3*
76	56	M	234*	181*	131	67	185*	50.4*
77	53	F	251*	286*	121	72.9*	200*	21.1
78	50	M	270*	252*	140	79*	300*	19.0
79	68	M	232*	310*	86	84.0*	188*	36.8*

Continuación tabla No. 11

No. de orden continuación	Edad	Sexo	Col. Total mg/dL	TG mg/dL	LDL mg/dL	HDL mg/dL	GLU mg/dL	Lp (a) mg/dL
80	60	M	251*	286*	121	72.9*	160*	15.6
81	74	M	267*	167*	157*	76.7*	206*	9.8
82	59	F	274*	242*	167*	59	202*	32.9*
83	72	M	249*	155*	149	75*	190*	13.2
84	53	M	264*	296*	129	75*	323*	49.6*
85	75	M	249*	342*	140.6	40.0	240*	11.0
86	78	F	232*	408*	89.0	62.11	198*	15.2
87	77	F	199	289*	84.2	57.0	315*	33.8*
88	78	F	211*	405*	64.0	66.0	280*	20.2
89	79	M	225*	170*	126	65.0	205*	16.2
90	80	M	243*	279*	139.2	58	380*	56.2*
91	38	F	263*	196*	153.8*	70	160*	51.2*
92	36	M	267*	450*	93	84*	200*	13.1
93	52	F	221*	335*	83	71*	197*	41*
94	62	F	262*	300*	119	83*	305*	12.1

Col. Total: Colesterol Total (Valor normal de referencia: 0 - 200 mg/dL)

TG: Triglicéridos (Valor normal de referencia: Hasta 150 mg/dL)

LDL: Lipoproteínas de baja densidad (Valor normal de referencia: Hasta 130 U/L)

HDL: Lipoproteína de alta densidad (Valor normal de referencia: m.35 - 70, f.45 - 70 mg/dL)

Lp (a): Lipoproteína (a) (Valor normal de referencia: < 30 mg/ dL)

Glu.: Glucosa. (Valor normal de referencia: 60 - 110 mg/ dL)

*: Niveles Séricos Elevados.