

Instituto Nacional de Endocrinología

## NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (a) EN MUJERES DE MEDIANA EDAD. INFORME PRELIMINAR

Lic. Giovanna Pereira Roca,<sup>1</sup> Dra. Daysi Navarro Despaigne,<sup>2</sup> Dra. Vivian de la C. Betancourt Rodríguez<sup>3</sup> y Lic. Arturo Reyes Durán<sup>4</sup>

### RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo transversal para conocer los niveles de lipoproteína (a) en mujeres de edad mediana. Se investigaron las 32 mujeres asistentes consecutivamente a la Consulta de Climaterio del INEN en los meses de mayo a noviembre de 1997, en cada una se precisó: edad actual (años), raza, etapa climaterica (pre y posmenopausia), tipo de menopausia (espontánea o quirúrgica), índice de masa corporal, tensión arterial máxima y mínima. Se determinaron los parámetros lipídicos siguientes: colesterol total, triglicéridos, HDLcol, Lp(a), apoproteína A1 y B, y la relación colesterol total/HDLcol. Se obtuvieron los resultados siguientes: Lp(a) y la razón Col.total/HDLcol elevados mientras que las restantes variables lipídicas estudiadas se encontraron dentro del rango de referencias. Los niveles de LDLcol fueron mayores ( $p < 0,05$ ) durante la posmenopausia y en aquellas mujeres con menopausia quirúrgica, aunque en ambos casos los valores estuvieron en el rango de referencia. Se encontró correlación lineal positiva significativa entre los niveles de Lp(a) y la LDLcol. En conclusión, los niveles de la Lp(a) tienden a elevarse a partir de la menopausia y al parecer, más rápidamente que el resto de los parámetros lipídicos estudiados, lo cual pudiera identificar la presencia silente del desarrollo de la aterosclerosis.

*Descriptores DeCS:* CLIMATERIO; APOLIPOPROTEINAS A/sangre.

A partir de la menopausia, en la mujer se producen cambios fisiológicos permanentes que se expresan con manifestaciones clínicas como síntomas vasomotores, genitourinarios y psico-

lógicos, entre otros,<sup>1,2</sup> además, en esta etapa de la vida femenina aumenta la morbilidad y la mortalidad por aterosclerosis (en sus diferentes expresiones clínicas).<sup>3-6</sup>

<sup>1</sup> Licenciada en Bioquímica. Investigadora Agregada.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Titular. Profesora Asistente.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Endocrinología.

<sup>4</sup> Licenciado en Bioquímica.

Se considera actualmente que altos niveles en suero de la lipoproteína (a) [Lp(a)] constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la aterosclerosis.<sup>7,8</sup> La concentración sérica de Lp(a) parece estar determinada genéticamente lo que explicaría las marcadas diferencias interindividuales, se observa un amplio rango de distribución de valores de Lp(a) en una población dada, que pueden variar desde < 0,5 mg/dL hasta 200 mg/dL, pero que permanecen constantes a través de toda la vida del individuo,<sup>9</sup> aunque existe la observación general de que las mujeres tienden a tener los niveles de Lp(a) más altos que los hombres, especialmente después de la menopausia.

Esta singular lipoproteína ofrece relativa resistencia a la terapia con medicamentos hipolipemiantes,<sup>10</sup> no está influenciada por la dieta y es generalmente insensible a los efectos de la edad, sexo y estilo de vida, aunque es posible que la estrogenterapia disminuya sus niveles.<sup>11-15</sup>

Desde hace aproximadamente 2 años se vienen desarrollando en el Instituto Nacional de Endocrinología (INEN) estudios sobre la asociación de los niveles séricos de Lp(a) y otros factores de riesgo en grupos de pacientes con diferentes endocrinopatías; sin embargo, no se había abordado este análisis en la mujer climatérica, por ello en este trabajo nos propusimos conocer los niveles en suero de Lp(a) y su asociación con variables biológicas (como el IMC y la tensión arterial) y con los demás parámetros lipídicos, en un grupo de mujeres de edad mediana.

## MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo transversal que estuvo constituido por las

32 mujeres asistentes consecutivamente a la Consulta de Climaterio del INEN entre los meses de mayo y noviembre de 1997.

En cada mujer precisamos: edad actual (años), raza, etapa climatérica (perimenopausia o posmenopausia), tipo de menopausia (espontánea o quirúrgica), índice de masa corporal (IMC), tensión arterial máxima (TAM<sub>áx</sub>) y mínima (TAM<sub>ín</sub>).

Después de un ayuno de 12 h se extrajo 10 mL de sangre de una vena antecubital a cada una de las mujeres que participó en el estudio; para determinar los niveles de colesterol total (col total), triglicéridos (Tg), colesterol presente en las lipoproteínas de alta densidad (HDL-col), colesterol presente en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-col), lipoproteína(a) [Lp(a)], apolipoproteína A1 (apo A1), apolipoproteína B (apo B), así como el índice aterogénico siguiente: (col total/HDL-col). Las determinaciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas se realizaron en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del INEN, por personal técnicamente capacitado.

La muestra de sangre fue centrifugada a 1 500 rpm, a 4 °C durante 5 min para separar el suero de los glóbulos rojos. Los sueros fueron alicuotados en tubos plásticos y mantenidos a -20 °C para su posterior procesamiento.

- Lp(a): se determinó según un método ELISA tipo *sandwich* estandarizado en nuestro laboratorio.<sup>16</sup>
- Col total y Tg: se precisaron con el método enzimático-colorimétrico adaptado al SUMA.<sup>17,18</sup>
- HDLcol: se determinó después de la precipitación con fosfotungstato/Mg<sup>++</sup> de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) según instrucciones del fabricante Boehringer Mannheim.<sup>19</sup>

- LDLcol: sus valores se calcularon mediante la fórmula modificada de Friedewald.<sup>20</sup> Esta fórmula puede ser utilizada cuando los valores de Tg son < 4,5 mmol/L.
- Apolipoproteína A1 y B: método inmunoturbidimétrico estandarizado en nuestro laboratorio.<sup>21</sup>

## VALOR DE CORTE PARA LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO<sup>22</sup>

Lp(a) < 30 mg/dL	LDL < 3,3 mmol/L
Col total < 5,2 mmol/L	Apo B (70 - 90 mg/dL)
Tg < 2,2 mmol/L	Apo A1 (80 - 120 mg/dL)
HDL col > 1,16 mmol/L	Col total/HDL col (4 mmol/L)

- Obesidad: determinada por el índice de masa corporal que es igual a:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso kg}}{\text{Talla (m)}^2}$$

Valores normales entre 21 y 24

- Tensión arterial: se consideró hipertenso, según los criterios de la OMS, si presentaba cifras de 140 mmHg y más de presión sistólica; 90 mmHg y más de presión diastólica.

Empleamos el paquete estadístico SPSS para el análisis estadístico. Calculamos las medias ( $\bar{x}$ ) y desviaciones estándares (DE) de las variables edad, IMC, TAMáx y TAMín, así como las variables lipídicas. Analizamos la varianza de las variables estudiadas y obtuvimos las correlaciones (Pearson) entre la Lp(a) y las variables lipídicas.

## RESULTADOS

El grupo estudiado estuvo constituido por: mujeres con la piel blanca 60 % vs. 31 % con la piel negra, mientras que el 66 % estaba en la premenopausia y el 34 % en la

posmenopausia, de estas últimas, el 56 % refirió que su menopausia fue espontánea.

La edad media del grupo fue de 46,97 ± 5,87 años; el IMC, de 25,28 ± 2,36; la TAMáx, de 119,70 ± 13,56 mmHg y la TAMín de 77,50 ± 6,72 mmHg.

En la tabla 1 se reflejan los valores promedios de los parámetros lipídicos estudiados, la Lp(a) y la relación Col total/HDLcol están elevados y fuera del rango normal de referencia utilizado por nuestro laboratorio, el resto de los parámetros se encuentran dentro del rango normal. De los 32 casos estudiados encontramos que 17 (53,1 %) tenían niveles elevados de Lp(a) (> de 30 mg/dL considerados en la literatura como valor francamente patológico). Los niveles de Lp(a) se encontraron elevados tanto en la premenopausia como en la posmenopausia al igual que en aquellas mujeres con menopausia quirúrgica o espontánea. En este subgrupo de casos las otras variables lipídicas estudiadas se encontraron dentro del rango normal.

En las tablas 2 y 3 mostramos los resultados del estudio lipídico según el tipo de menopausia y la etapa climática, donde con excepción de mayores niveles de LDLcol en la posmenopausia ( $p < 0,05$ ) no hubo diferencias entre los mismos. Es importante señalar que los triglicéridos se encontraron elevados en las mujeres premenopáusicas y aquellas con menopausia espontánea (> 2,2 mmol/L).

TABLA 1. Valores de  $\bar{X} \pm DE$  de los parámetros lipídicos estudiados. (n = 32)

Parámetros	$\bar{X}$	DE
Col total (mmol/L)	4,50	1,02
Tg (mmol/L)	1,78	1,68
HDL col (mmol/L)	1,14	0,33
LDL col (mmol/L)	2,66	0,78
Lp(a) (mg/dL)	41,40	36,21
Apo A1 (mg/dL)	115,04	25,04
Apo B (mg/dL)	66,35	21,62
Col total/HDL col	4,25	1,09

TABLA 2. Valores de  $\bar{X} \pm DE$  de los parámetros lipídicos distribuidos según etapa climatérica

Parámetros	Premenopausia (n = 10)		Posmenopausia (n = 21)	
	$\bar{X}$	DE	$\bar{X}$	DE
Col total (mmol/L)	4,08	1,01	4,7	0,98
Tg (mmol/L)	2,26	2,64	1,54	0,85
HDL col (mmol/L)	1,11	0,33	1,15	0,34
LDL col (mmol/L)	1,98*	0,61	2,53*	0,68
Lp(a) (mg/dL)	49,8	42,50	37,00	32,70
Apo A1 (mg/dL)	104,28	14,18	116,95	27,89
Apo B (mg/dL)	57,46	21,07	69,30	21,67
Col total/HDL col	3,89	1,31	4,28	0,98

\*  $p < 0,05$ .

TABLA 3. Valores de  $x \pm DE$  de parámetros lipídicos distribuidos según el tipo de menopausia

Parámetros	Espontánea (n = 10)		Quirúrgica (n = 13)	
	$\bar{X}$	DE	$\bar{X}$	DE
Col total (mmol/L)	4,55	1,07	4,8	0,89
Tg (mmol/L)	2,39	2,88	1,54	0,56
HDL col (mmol/L)	1,15	0,20	1,17	0,42
LDL col mmol/L)	2,36	0,73	2,64	0,62
Lp(a) (mg/dL)	36,35	39,31	38,65	24,08
Apo A1 (mg/dL)	107,67	26,60	125,07	28,06
Apo B (mg/dL)	71,20	30,66	67,65	11,2
Col total/HDL col	3,96	0,73	4,41	1,12

La relación Col total/HDLcol presentó valores elevados en el subgrupo de mujeres posmenopáusicas y en las que tuvieron menopausia quirúrgica. Hubo correlación lineal positiva significativa entre los niveles de la Lp(a) y la LDL col, con el resto de los parámetros no ocurrió así.

## DISCUSIÓN

El motivo por el cual el estudio de la Lp(a) ha despertado gran interés en los últimos años ha sido la relación entre la concentración en suero de esta lipoproteína y el riesgo para sufrir enfermedad aterosclerótica, no sólo en la localización cardíaca coronaria sino también en las arterias de las extremidades inferiores y en

el territorio vascular cerebral.<sup>23</sup> En el caso de los pacientes con otros factores de riesgo presentes para la enfermedad cardíaca coronaria, el aumento de la concentración plasmática de la Lp(a) puede actuar de forma sinérgica incrementando notablemente el riesgo.<sup>9</sup> La función de la Lp(a) no está definida, aunque parece que podría ejercer la de aceptar ésteres de colesterol y ser una vía alternativa para el transporte de colesterol.

Los estrógenos desempeñan una función fundamental en la modulación del metabolismo de las lipoproteínas LDL y HDL y, más recientemente, de la Lp(a); el efecto antiaterogénico de los estrógenos vendría dado porque inducen incremento de los niveles de HDL-col y disminución de la LDL y de la Lp(a) en suero.<sup>15</sup>

Los estrógenos son de los pocos medicamentos que se asocian con disminución en los valores de Lp(a), aunque en este sentido los resultados no parecen ser concluyentes, pues se ha encontrado que los mismos producen un decremento de la Lp(a) en mujeres con valores bajos; sin influir en aquéllas con valores elevados (que constituyen las que tienen riesgo para aterosclerosis).<sup>4</sup>

Desde hace aproximadamente 2 años se vienen desarrollando en el INEN estudios sobre niveles de Lp(a) y su asociación con factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis, en poblaciones como: sujetos jóvenes, pacientes con aterosclerosis coronaria demostrada angiográficamente, con dislipoproteinemia, con hipopituitarismo, etc., en estos estudios se comprobó que la Lp(a) se encontraba elevada en sujetos con estos tipos de alteraciones,<sup>24</sup> sin embargo, no se estudió la influencia del climaterio sobre los niveles de esta lipoproteína. Este estudio sería el primero realizado en nuestro medio, en el 53 % de la muestra encontramos aumento de los niveles de Lp(a) y de la relación CoLT/HDL con normalidad de los demás parámetros lipídicos, lo cual

confirmaría que durante la edad mediana, a partir de la menopausia, se favorece el desarrollo de un patrón lipídico aterogénico donde, al parecer, la elevación de la Lp(a) podría constituir el evento inicial, pero, por las características de la muestra no es posible confirmar esta hipótesis ni extender estos resultados para todas las mujeres de edad mediana, quedaría por definir, o precisar si realmente es el déficit estrogénico el que modifica los niveles de la Lp(a), sobre todo si se tiene en cuenta que al parecer los mismos están genéticamente determinados.

Estructuralmente, la Lp(a) recuerda la partícula de LDL con apoproteína Apo B100 y Apo A como principales constituyentes proteicos, esta semejanza quizás explique la correlación lineal encontrada entre Lp(a) y niveles de LDLcol.

En conclusión, en este informe inicial hallamos que los niveles plasmáticos de la Lp(a) en la menopausia tienden a elevarse más rápidamente que el resto de los parámetros lipídicos estudiados, lo cual pudiera identificar la presencia silente del desarrollo de la aterosclerosis.

## SUMMARY

---

A descriptive cross-sectional study was conducted to know the levels of lipoprotein(a) in middle aged women. 32 women who consecutively attended the Department of Climateric at the National Institute of Endocrinology from May to November, 1997 were investigated. Present age (years), race, climateric stage (pre-and postmenopausia), type of menopausia (spontaneous or surgical), body mass index, and maximum and minimum blood pressure were taken into consideration. The following lipidic parameters were determined: total cholesterol, triglycerides, HDLcol, Lp(a), apolipoproteins A1 and B, and the total cholesterol/HDLcol relationship. The results obtained were as follows: Lp(a) and the total cholesterol/HDL ratio were elevated, whereas the rest of the lipidic variables studied were within the range of references. The levels of LDLcol were higher ( $p < 0.05$ ) during postmenopausia and among those women with surgical menopausia, although in both cases the values were in the reference range. A significant positive lineal correlation was found between the levels of Lp(a) and LDLcol. To conclude, the levels of Lp(a) tend to increase from the menopause on and faster than the rest of the lipidic parameteres studied, which could identify the silent presence of the development of atherosclerosis.

*Subject headings:* CLIMATERIC; APOLIPOPROTEINS A/blood.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarro D. ABC en climaterio y menopausia. México, DF: Novo Nordisk, 1996.
2. Celades M. Aspectos clínicos de la menopausia. En: Palacio S. Climaterio y menopausia. Madrid: Murpal Ed, 1993:64-9.
3. Artiaga E. Terapia hormonal de reemplazo y riesgo cardiovascular. En: González O, Artiaga E, Contreras P, eds. Menopausia y patologías asociadas. Chile: Editorial Sc Chilena de Climaterio, 1997:135-42.
4. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-72.
5. Barrett-Connon E, Slone S, Greendale G. The post menopausal estrogen/progestin interventions study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261-5.
6. Gorodeski GI, Utman W. Epidemiology and risk factors of cardiovascular disease in postmenopausal women. En: Lobo R, ed. Treatment of the postmenopausal women: Basic and clinical aspects. New York: Raven, 1994:199-222.
7. Maranhao RC, Vinagre CG, Arie S, Guimaraes JB, Da Luz P, Bellotti G, et al. Lipoprotein(a) in subjects with or without coronary artery disease: relation to clinical history and risk factors. *Braz J Med Biol Res* 1995;24(4):439-46.
8. Durrington PN. Lipoprotein (a). *Baillieres Clin Endocrinol Metabol* 1995;9(4):773-95.
9. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996;276(7):544-8.
10. Dobs AS, Prasad M, Goldberg A, Guccione M, Hoover Ar. Changes in serum lipoprotein (a) in hyperlipidemic subjects undergoing long term treatment with lipid lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9(5):677-84.
11. Grinstead GF. Lipoprotein (a): review and update. *AACC lipids and lipoproteins Division Newsletter. Fast Life* 1990;4(1):1-8.
12. Bonetty A, Tirelli F, Arsenio L, Cioni F, Strata A, Zuliani U. Lipoprotein (a) and exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1995;35(2):131-5.
13. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R. Race and gender difference in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(3):471-8.
14. Kim CJ, Ryu WS, Kwak JW, Park CT, Ryoo UH. Changes in Lp(a) lipoprotein and lipid levels after cessation of female sex hormone production and estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1996;156(5):500-4.
15. Krauss R. Lipids and lipoproteins and effects of hormone replacement. En: Lobo RA, ed. Treatment of the postmenopausal women: Basic and Clinical Aspect. New York: Raven, 1994:235-41.
16. Labeur C, Michiels G, Bury J, Usher DC, Rosseneu M. Lipoprotein Lp(a) quantified by an enzyme linked immunosorbent assay with monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1989;35:1380-5.
17. Allain CC, Poon LS, Chan CSG. Método enzimático para la determinación de colesterol total en suero. *Clin Chem* 1974;20:470-5.
18. Bucolo G, David H. Método enzimático para la determinación de triglicéridos en suero. *Clin Chem* 1989;35:1380-5.
19. Lopez V, Stone MF, Ellis S. Determinación de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad separadas por tres métodos diferentes. *Clin Chem* 1977;23:882-5.
20. Kong M, Li' W, David EL, Dudman NPB. Effect of serum Lp(a) on estimation of low density lipoprotein cholesterol by the friedwald formula. *Clin Chem* 1994;40(4):571-3.
21. Siedel J, Schiefer S, Rossenau M. Immunoturbidimetric method for routine determinations of apolipoproteins AI, AII, and B in normo and hyperlipemic sera compared with immunonephelometry. *Clin Chem* 1988;34:1821-5.
22. Study Group of European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988;9:571-600.
23. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein (a) atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med* 1996;47:423-42.
24. Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HBJr. Lipoprotein (a) in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 1995;25(9):647-53.

Recibido: 3 de agosto de 1998. Aprobado: 15 de febrero de 1999.

Lic. *Giovanna Pereira Roca*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.