

**NIVELES DE LIPOPROTEINA (a) Y PERFIL LIPIDICO EN UN  
GRUPO DE INDIVIDUOS SANOS EN SANTA FE DE BOGOTA**

**CATHERINE HELENA RIVERA OWKIN  
SOFIA CAROLINA QUINTERO LEON**

**Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar el título  
de Bacteriólogas**

---

**Dra Martha Guerra  
DIRECTORA**

---

**Dra Ana Lucía Torres  
CODIRECTORA**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA  
BOGOTA D.C.  
2000**

**NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (a) Y PERFIL LIPIDICO EN UN  
GRUPO DE INDIVIDUOS SANOS EN SANTA FE DE BOGOTA**

**CATHERINE HELENA RIVERA OWKIN  
SOFIA CAROLINA QUINTERO LEON**

---

**Dra Martha Guerra  
DIRECTORA**

---

**Dra Ana Lucía Torres  
CODIRECTORA**

---

**Dra. Marta Alvarado  
ASESORA ESTADÍSTICA**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA  
BOGOTA D.C.  
2000**

## **NOTA DE ADVERTENCIA**

### **ARTICULO 23, RELUCION N° 13 JULIO 1946**

**”La universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus tesis de grado.**

**Este velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque los trabajos de grados no contengan ataques o polémicas puramente personales, anhelo de la verdad y la justicia“**

**NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (a) Y PERFIL LIPIDICO EN UN  
GRUPO DE INDIVIDUOS SANOS EN SANTA FE DE BOGOTA**

---

**Dr. Carlos Corredor**  
**DECANO ACADEMICO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**

---

**Dr. Aura Rosa Manascero**  
**DIRECTORA CARRERA BACTERIOLOGIA**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**CARRERA DE BACTERIOLOGÍA**  
**BOGOTA D.C.**  
**2000**

**NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (a) Y PERFIL LIPIDICO EN UN  
GRUPO DE INDIVIDUOS SANOS EN SANTA FE DE BOGOTA**

---

**Dra. Cecilia de Caro**

**JURADO**

---

**Dra. Marta Díaz**

**JURADO**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA  
BOGOTA D.C.  
2000**

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad coronaria aterosclerótica constituye la primera causa de morbi-mortalidad en muchos países, por este motivo ha adquirido una relevancia muy especial.

En el proceso de arterosclerosis influyen factores tanto genéticos como ambientales. Entre los genéticos se destacan los trastornos hereditarios de los lípidos sanguíneos llamados Dislipidemias o Dislipoproteinemias, que ocurren por anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas y en los ambientales se destacan los hábitos alimenticios, el tabaquismo y el estilo de vida (sedentarismo), entre otros.

El metabolismo de las lipoproteínas comprende tres vías: La exógena, la endógena y el transporte inverso del colesterol. La vía exógena es la responsable de la absorción y transporte de grasa de la dieta mediante los Quilomicrones cuyas apoproteínas son apo B<sub>48</sub>, A-I, A-II, C-II, C-III y E.

La vía endógena, comienza con la síntesis de triglicéridos en el hepatocito como consecuencia de un exceso de carbohidratos de la dieta. El hígado convierte los carbohidratos en ácidos grasos, los esterifica con glicerol formando triglicéridos y los libera a la circulación en forma de VLDL unidas a apo B<sub>100</sub>, C-I, C-II, C-III y E. Estas lipoproteínas se diferencian de los quilomicrones en que contienen apo B<sub>100</sub> en lugar de apo B<sub>48</sub>. (Matijasevic, E. 1996). El transporte reverso del colesterol, es aquel en el cual el colesterol esterificado componente de las

HDL2a es intercambiado por triglicéridos de las VLDL o de los quilomicrones mediado por la proteína de transferencia para convertirse en HDL2b.

Se ha determinado por estudios epidemiológicos que niveles altos de LDL, de Lipoproteína (a) [Lp(a)], apoproteína B-100 y bajos de HDL y apo A-I son causa en gran parte de riesgo de padecer enfermedad coronaria aterosclerótica.

La Lp(a) no es un descubrimiento reciente. Fue descrita por Kare Berg en 1963 en la universidad de Oslo, Noruega. La Lp(a) es una molécula lipoproteica similar a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que a diferencia de éstas, contiene una apoproteína específica, la apo (a), unida a la apo B-100 mediante puentes disulfuro lo cual le confiere características propias. (Lindahl G. y colaboradores.1989).

La lipoproteína (a) ha adquirido en los últimos años relevancia clínica como factor de riesgo independiente para el desarrollo prematuro de arterosclerosis asociándose también con accidentes cerebro vasculares, estenosis arteriales y reestenosis después de la instalación de puentes coronarios.

Estudios realizados sobre la Lp(a) y enfermedad coronaria se desarrollaron en conjunto con la Universidad de Tufts en Boston y el grupo del Framingham Heart Study, Massachusetts, (1991), determinando que un 17% de pacientes con coronariopatía presentaban niveles altos de Lp(a), los cuales no correlacionaban con los factores de riesgo tradicionales como son el colesterol, LDL y HDL; como tampoco con la apo A-I y la B. Casi el 20% de los familiares de los pacientes con enfermedad coronaria también presentaban niveles altos de Lp(a). Este estudio ratifica la asociación entre los niveles altos de Lp(a) y

enfermedad coronaria aterosclerótica así como la predisposición hereditaria determinante de los niveles de Lp(a), encontrándose a su vez, una relación inversa entre el peso molecular de la proteína y los niveles sanguíneos de ella.

El mecanismo por el cual la Lp(a) incrementa el riesgo aterogénico no está claro aún, pero parece ir más allá de una simple homología con el plasminógeno. (ILADIBA, 1989).

Muchos individuos con enfermedad coronaria prematura muestran niveles altos de Lp (a), en ausencia de alteraciones en el metabolismo de lípidos, con frecuencia de carácter hereditario o familiar. Recientes estudios revelan que el componente decisivo de esa conducta de la Lp(a) es el elemento proteínico o apoproteína (a), cuya síntesis está dada por control genético directo. De lo anterior se deduce que aparentemente la Lp(a) en el desarrollo de la enfermedad vascular es tanto aterogénica como trombogénica; ya que ésta se acumula en la placa aterogénica unida a la fibrina y en menor medida a la fibronectina y a los glucosaminoglicanos, contrario a lo que ocurre con la LDL. A nivel de la placa al parecer la Lp(a) activa los macrófagos que fagocitan las LDL que han sufrido modificaciones químicas, como por ejemplo oxidación por iones superóxido, contribuyendo así al proceso aterogénico. Adicionalmente se ha encontrado que, por la similitud de la Lp(a) con el plasminógeno se produce una acción antitromboítica local por inhibición de la estreptocinasa y del factor tisular activador del plasminógeno; de esta forma la Lp(a) compite con el receptor del plasminógeno en la superficie del endotelio vascular (Cano, C 1999).

## **ABREVIATURAS**

**Lp(a): Lipoproteína (a)**

**Apo: apoproteína**

**Quilo: Quilomicrones**

**Tg: triglicéridos**

**Ct: colesterol total**

**LDL: lipoproteína de baja densidad**

**VLDL: lipoproteína de muy baja densidad**

**HDL: lipoproteína de alta densidad**

**LPL: lipoprotein lipasa**

**HL: lipasa hepática**

**CETP: proteínas de transferencia de ésteres de colesterol**

**LCAT: lecitin-colesterol acil transferasa**

**Acetil co A: acetil coenzima**

**ACV: accidente cerebrovascular**

**IHD: enfermedad coronaria isquémica**

**IAM: infarto agudo al miocardio**

## **RESUMEN**

Esta investigación tuvo como objetivo la determinación de los niveles de Lp(a) y perfil lipídico en grupo de 200 individuos escogidos al azar ( hombres= 78; mujeres= 122) que residen en Bogotá D.C.

A estos individuos se les realizaron los siguientes parámetros bioquímicos : colesterol total ( Klosses y Shumberger, Lab Bayer), triglicéridos ( Wahlefeldwl , Lab Bayer S.A), colesterol HDL ( Finley, Warnik, Lab Bayer S.A), colesterol LDL ( Burstein y Sanoillee, Lab Bayer S.A), apo AI y B100 ( Brustolini D y Maiernam M, Lab Bayer S.A), glicemia ( Trinder, Lab Bayer. S.A), ácido úrico (Lab Bayer S.A). Estas determinaciones se realizaron por métodos colorimétricos. La Lp(a) ( BECKMAN) se determinó por nefelometría.

Los resultados obtenidos no mostraron una relación directa entre el perfil lipídico y los niveles de Lp(a).

A su vez el estudio permitió clasificar los individuos en cuatro grupos según la frecuencia de la distribución de sus niveles de Lp(a), concluyendo que esta lipoproteína es un factor de riesgo independiente asociado a la enfermedad cardiovascular.

## **DEDICATORIA**

*Fueron grandes los esfuerzos y el tiempo dedicado durante estos últimos años al sueño de lograr ser bacteriólogas profesionales y es grato culminar con la presentación de este proyecto que implicó responsabilidad, dedicación, madurez e integridad de todo el equipo de trabajo que nos ayudó a convertir esta ilusión en realidad.*

*A Dios gracias por permitirnos nuestro acercamiento a la investigación porque con su amor y sabiduría hacia nosotras, nos brindó la capacidad y aptitud que necesitábamos para ejercerla. Fué así como descubrimos el fascinante mundo de la ciencia y la investigación. Por esta razón nos es placentero dedicar este estudio al desarrollo de la ciencia y aquellas personas que dedican su vida en pro y exploración de las mismas; para que con su trabajo y esmero continúen en esta gran labor dedicando su tiempo y aplicando sus conocimientos al mundo investigativo.*

*A Dios por ser mi guía y mi vida. A mis padres por su apoyo y amor eterno. A mis amigos por su compañía y lealtad incondicional.*

*Sofía Carolina Quintero León.*

*A Dios por brindarme la sabiduría. A mis padres por su amor, desvelo y dedicación. A mi tía Omalina por su orientación. A mi madrina por su apoyo moral. A Junior por su amor y cariño.*

*Catherine Helena Rivera Owkin.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Doctora Martha Guerra, Docente investigadora, Directora Especialización Bioquímica clínica, Pontificia Universidad Javeriana; por su valiosa e incondicionable colaboración, ayuda y apoyo para sacar adelante este proyecto.

A la Doctora Ana Lucía Torres, Docente investigadora, Pontificia Universidad Javeriana por su ardua colaboración y ayuda para la realización de este trabajo.

A la Doctora Marta Alvarado, por su asesoría y valiosa colaboración.

A la Doctora Cecilia de Caro, Docente Pontificia Universidad Javeriana por brindarnos su ayuda y su enseñanza incondicional.

A la Doctora Maria Esperanza Lozano de la Fundación Cardioinfantil por su valiosa colaboración.

A la Doctora Marta Díaz, por sus aportes a este estudio.

A Laboratorios Bayer S.A por su generosa contribución a la realización de este proyecto.

Al Laboratorio de la Especialización de Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana, por permitirnos realizar este proyecto.

A todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron activamente en la realización del estudio.

---

Dra. Martha Guerra  
DIRECTORA

---

Dra. Ana Lucía Torres  
CODIRECTORA

## **1. MARCO TEORICO**

Las moléculas denominadas genéricamente lípidos (del griego “lipos”, grasa), contribuye un grupo químicamente heterogéneo de sustancias que tienen la propiedad común de ser insolubles en agua y solubilidad en solventes no polares (éter, benceno o cloroformo).

Los lípidos corporales son de diversos tipos: ácidos grasos libres, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos.

### **1.1 LIPOPROTEÍNAS**

Las lipoproteínas son macromoléculas que contienen un núcleo hidrofóbico constituido por triglicéridos y colesterol esterificado, una cubierta externa constituida por compuestos anfipáticos como fosfolípidos y colesterol libre y en la interfase, diversas proteínas llamadas apoproteínas. El extremo hidrofóbico de los fosfolípidos está compuesto de ácidos grasos que pueden ser saturados o insaturados. La presencia de uno o más dobles enlaces *cis*, que son los que generalmente se presentan en ácidos grasos insaturados naturales, hace que el eje de la cadena hidrocarbonada se doble  $120^\circ$  en cada doble enlace, lo que ocasiona espacios entre molécula y molécula. Si bien esto es importante porque le da a la superficie la fluidez necesaria para que adopte la forma de una esfera, tiene el inconveniente de que no genera suficiente cohesión molecular para mantener la forma. Este inconveniente se soluciona al introducir moléculas de colesterol en estos espacios. La proporción de colesterol a fosfolípidos es de 1:1,

de manera que se puede entonces completar la imagen de la superficie como una monocapa de moléculas de fosfolípidos con moléculas de colesterol intercaladas (Murphy DJ, 1999). La estructura de las lipoproteínas se muestra en la figura 1.

**FIGURA 1. ESTRUCTURA DE LAS LIPOPROTEINAS.**

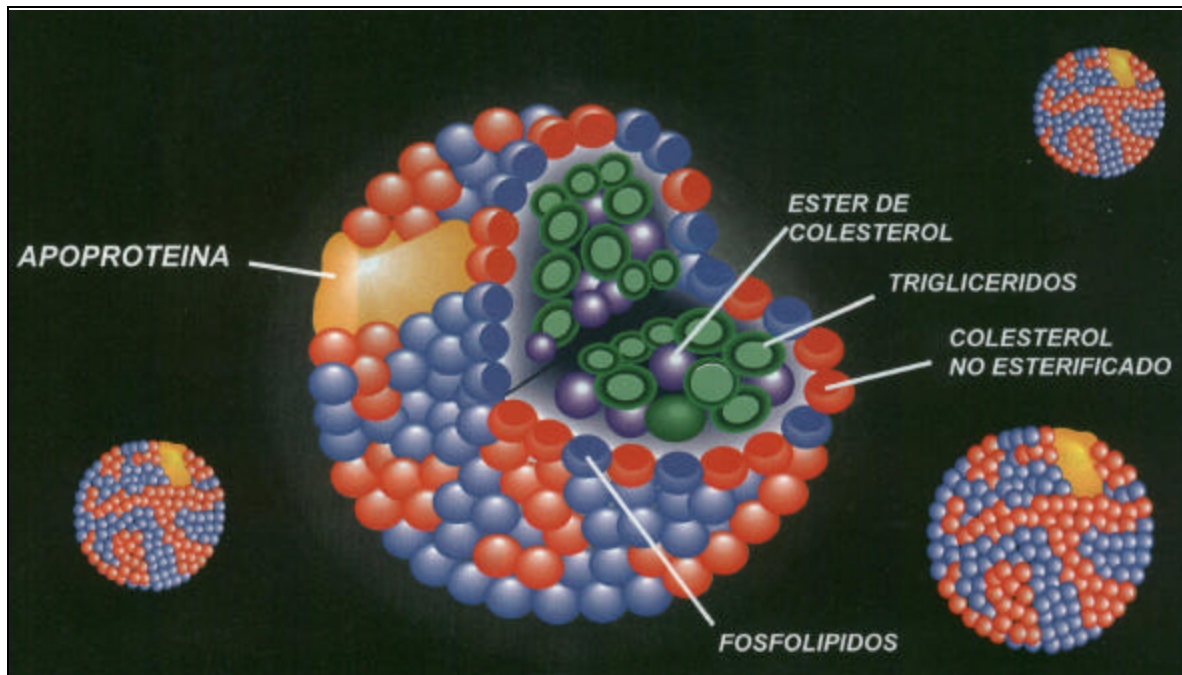


Figura tomada de la revista COLESTEROL, 1992

La unión de los lípidos del núcleo en la superficie exterior de fosfolípidos y apoproteínas no es covalente, sino mediante puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals lo que hace que sea relativamente lábil y permita el intercambio de lípidos y apoproteínas entre las distintas lipoproteínas séricas y entre éstas y los tejidos.

En el plasma se han identificado cinco clases principales de lipoproteínas, de acuerdo con sus propiedades físico-químicas y las consecuentes diferencias de comportamiento en los métodos de separación por ultracentrifugación y electroforesis. Estos son:

1. Quilomicrones.
2. Lipoproteínas de muy baja densidad, también conocidas como VLDL, o lipoproteínas pre beta, por su desplazamiento electroforético.
3. Lipoproteínas de densidad intermedia, conocidas también como IDL.
4. Lipoproteínas de baja densidad, LDL o lipoproteínas beta.
5. Lipoproteínas de alta densidad, HDL o lipoproteína alfa. Las HDL se subdividen a su vez en HDL 2 y HDL 3, subfracciones que se diferencian por sus características funcionales e incluso por sus implicaciones clínicas. Por medio de cromatografía en columna por afinidad a la heparina-separosa es posible separar de la HDL 2 una tercera lipoproteína, HDL 1, muy rica en apoproteína E.

Las lipoproteínas se han clasificado según diversos criterios como:

- Su composición química (cantidad y naturaleza de los lípidos y de las proteínas).
- Su actividad química frente a polianiones y lecitinas (reacciones de precipitación).
- Su actividad inmunológica frente a inmunosueros específicos (sueros anti apoproteínas).
- Su origen o su metabolismo.
- Su poder patógeno (patogenia).
- Sus propiedades físicas (dimensiones, movilidad electroforética, densidad).

En la tabla 1 se resume las diferentes características de las lipoproteínas.

TABLA 1.  
CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES Y FISICOQUIMICAS DE LAS LIPOPROTEINAS \*

	<b>QUILOMICRON</b>	<b>VLDL</b>	<b>IDL</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
<b>Fracción de las lipoproteínas circulantes</b>	Únicamente en periodo postpandrial	10-15%		50-60%	30-35%
<b>Triglicéridos</b>	87% - 95%	50-60%		5-10%	6%
<b>Colesterol</b>	3%	17%		45%	17%
<b>Fosfolípidos</b>	9%	19%		20-30%	24%
<b>Proteínas</b>	2%	10%		22%	52%
<b>Apoproteínas</b>	A, B <sub>48</sub> , C	A, B <sub>100</sub> , C	C, B, E	B <sub>100</sub>	A, C
<b>Densidad</b>	0.94	0.94-1.006	1.006-1.063	1.019-1.063	1.063-1.21

\* Diagnóstico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio. Novena edición 1993



## **1.2 APOPROTEÍNAS**

Las apoproteínas son polipéptidos de peso molecular variable que permiten la solubilización de la lipoproteína en la sangre, mantienen la integridad de la molécula, sirven como cofactores enzimáticos de la modificación tisular de la lipoproteína y ayudan a la interacción de la lipoproteína con el receptor de la membrana celular.

Estas proteínas varían de unas lipoproteínas a otras y se denominan por las letras del alfabeto, de acuerdo a la secuencia en que han sido descubiertas. El tabla 2 resume las características de las principales apoproteínas plasmáticas.

### **1.2.1 Apoproteína B**

Es una de las apoproteínas más grandes producidas por el organismo. Su cadena polipeptídica tiene aproximadamente 4536 aminoácidos. A ella se encuentran unida varias cadenas de oligosacáridos conformados por manosa, fucosa, galactosa, glucosa, glucosamina y ácido siálico.

Se conocen dos tipos de apoproteínas B: la B-48 la cual procede del intestino y es esencial para el ensamblaje y secreción de los Quilomicrones. Debe su nombre al hecho de que contiene 48% de la porción aminoterminal de la apo B-100, principal apoproteína de la LDL, VLDL e IDL. Los análisis genéticos realizados indican que apo B-48 derivan del mismo gen y RNA mensajero que codifica la producción de apo B-100; pero se diferencia en la aparición de una

proteína troncada que tiene el mismo extremo terminal N, pero solo posee el 48% de los aminoácidos de la apoproteína B que se expresa en el hígado.

Las dos apoproteínas son esenciales para la síntesis y secreción de las correspondientes lipoproteínas pero la apo B-100 constituye además el factor de reconocimiento de las LDL por receptores específicos que se encuentran tanto en el hígado como en tejidos extrahepáticos, y de esta forma desempeña un papel fundamental en la captación del colesterol transportado en dichas lipoproteínas por los tejidos.

### **1.2.2 Apoproteína A**

Esta conformada por cuatro subfamilias.

La apoproteína A-I está presente en mayor cantidad en las HDL, constituyendo entre el 70 y 80% de la masa proteínica total. Al contrario de las otras apoproteínas, es sintetizada tanto en el hígado como en la mucosa del intestino delgado y participa en la activación de la LCAT, estimulando así la esterificación de las moléculas de colesterol.

La apo A-I parece jugar un papel importante en el mantenimiento de la estructura molecular de las HDL circulantes, efecto que prolonga el tiempo de permanencia de la misma en la circulación sanguínea. Los pacientes con deficiencia genética de apo A-I carecen de HDL y exhiben tasas particularmente elevadas de aterosclerosis precoz. (Brewer, H. B y col 1988).

La apo A-II, al igual que la apo AI, es sintetizada en el hígado e intestino

delgado y constituye el segundo componente estructural de las HDL, se ha propuesto que activa la LCAT e inhibe la lipasa hepática(HL) (Brewer, H. B y col 1988).

La apo A-IV se sintetiza tanto en intestino como en hígado; aunque se encuentra en los quilomicrones recién sintetizados, es minoritaria de todas las lipoproteínas y su función está relacionada con los mecanismos activadores de LCAT (Brewer, H. B y col 1988).

**TABLA 2. CLASIFICACION Y FUNCION DE LAS APOPROTEINAS\***

<b>APOLIPOPROTEINA</b>	<b>ORIGEN</b>	<b>LIPOPROTEINA</b>	<b>FUNCION</b>
AI	INTESTINO-HIGADO	QUILOMICRONES, HDL	ACTIVADO LCAT
AII	INTESTINO-HIGADO	QUILOMICRONES, HDL	COFACTOR LPL
B100	HIGADO	VLDL, LDL	SE FIJA AL RECEPTOR LDL
B48	INTESTINO	QUILOMICRONES, VLDL	TRANSPORTADOR
CI	HIGADO	QUILOMICRONES, VLDL, HDL	ACTIVADOR LDL
CII	HIGADO	QUILOMICRONES, VLDL, HDL	ACTIVADOR LPL
CIII	HIGADO	QUILOMICRONES, VLDL, HDL	INHIBIDOR LPL
D	INTESTINO-HIGADO	HDL	LIPOPROTEÍNA DE TRANSFERENCIA
E	HIGADO TEJIDO EXTRAHEPATICO	QUILOMICRONES, VLDL, HDL	PROTEINA UNION RECEPTOR CELULAR
F	HIGADO	HDL	DESCONOCIDA
G	HIGADO	HDL	DESCONOCIDA
H	HIGADO	QUILOMICRONES	ACTIVACION LPL

\* Diagnostico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio. Novena edición 1996

### **1.3 ENZIMAS QUE INTERVIENEN EN EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS**

En el metabolismo intracelular del colesterol participan varias enzimas entre las cuales se destacan:

#### **1.3.1 Colesterol estearasa ( colesterol éster hidrolasa)**

Enzima que cataliza la hidrólisis de ésteres de colesterol en la formación de colesterol y la formación de ácidos grasos libres.

#### **1.3.2 Acil-coenzima A colesterol acil transferasa (ACAT)**

Cataliza la síntesis de ésteres de colesterol a partir de acil CoA y colesterol libre.

#### **1.3.3 3 - hidroximetil - glutaril - coenzima A reductasa (HMGCoA reductasa)**

Enzima que cataliza el paso clave de la síntesis del colesterol (reducción del 3- hidroximetil glutaril Coenzima A, a ácido mevalónico, con oxidación de dos moléculas de NADPH y formación de Coenzima A).

Además de estas enzimas existen otras que actúan más directamente sobre las lipoproteínas circulantes en sangre, estas son:

#### **1.3.4 Lipoproteína lipasa (LPL)**

Es una de las enzimas más estudiadas. Químicamente corresponde a una glicoproteína dimérica, con un contenido en carbohidratos que oscila entre un 3-10%, sintetizada principalmente en el tejido adiposo y muscular, y cuyo peso

molecular alcanza alrededor de 55 kd. Una vez liberada por las células que le dan origen, la LPL es transportada a través de las células endoteliales y ligada a la superficie luminal en los lechos capilares del tejido adiposo, pulmonar y muscular en cuya superficie tiene lugar la hidrólisis de los triglicéridos de las VLDL y los quilomicrones. Esta enzima se libera por heparina, es activada por la insulina y regulada por la apo C-II cedida por las HDL.

Varios estudios han determinado que la regulación de la síntesis de la LPL está dada por diversos estímulos, tales como la cantidad de grasa ingerida en la dieta, capaces de estimular la enzima del adipocito inhibiendo a su vez la presente en músculo. Por el contrario, el ayuno ejerce acciones opuestas estimulando la lipólisis; la insulina, estimula a su vez, la síntesis y secreción de la LPL mientras que la carencia de esta hormona deteriora la hidrólisis de triglicéridos.

Se han descrito variantes genéticas de la LPL. Los individuos homocigóticos para este tipo de mutaciones, padecen hipertrigliceridemias severas, usualmente de inicio en la infancia (hiperlipidemia Tipo I). A su vez, heterocigóticos para defectos en la expresión de LPL pueden exhibir elevaciones leves o moderadas de sus concentraciones séricas de triglicéridos.

Dado el importante papel de las LPL en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, tiene interés diagnóstico determinar su actividad. La LPL no tiene actividad plasmática debido a la forma como se encuentra anclada al endotelio vascular, pero puede ser liberada por la administración de heparina, que compite con las moléculas de heparán sulfato, a las que está unida la enzima. Por ello, la actividad plasmática LPL pos-heparínica constituye una

prueba clínica de importante valor para el diagnóstico de algunos tipos de hiperlipoproteinemia.

### **1.3.5 Lipasa hepática (HL)**

Llamada también HTGL, triacilglicérido lipasa hepática, lipasa endotelial hepática pertenece a la misma familia de lipasas que la LPL pero posee múltiples características que la hacen única. Es sintetizada en el hígado y se liga a la superficie luminal de las células endoteliales de los sinusoides hepáticos; se ha demostrado también su actividad en la corteza de las cápsulas suprarrenales y en los ovarios. Una vez sintetizada en las células parenquimatosas del hígado, es trasladada al exterior y se ancla al endotelio vascular, de manera semejante a la LPL mediante moléculas de heparán sulfato u otros aminoglicanos sulfatados. Es una glicoproteína monomérica de aproximadamente 62 kd. Hidroliza las uniones de acil éster de triglicéridos, diacil y monoacil gliceroles. Su actividad catalítica no requiere de la apo CII pero parece estar modulada por las apo C-III, A-I y A-II que disminuyen su efectividad. De acuerdo con los datos disponibles esta enzima participa en la remoción de triglicéridos a partir de IDL Y VLDL parcialmente catabolizadas, siendo necesaria así, en la conversión de estas últimas en LDL. También está implicada en la transformación de HDL2 en HDL3 y en la de VLDL en IDL.

### **1.3.6 Lecitin colesterol acil transferasa (LCAT)**

Esta enzima posee un peso molecular de aproximadamente 70 kd, es una glicoproteína con un contenido de alrededor de 5% de ácido siálico. Su actividad catalítica es modulada por distintas apoproteínas: la A-I es un cofactor para su actividad mientras que la C-II, C-III, D, y un exceso de A-II la inhiben.

Es sintetizada en el hígado y su papel es el de transferir residuos linoleato a partir de la lecitina, hasta el colesterol, proceso que finaliza en la esterificación de este último.

### **1.3.7 Proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)**

La CETP tiene un peso molecular de 67 kd. Luego de ser producida en el tejido hepático, circula en el plasma en asociación con las HDL.

Esta enzima cataliza el intercambio de ésteres de colesterol presentes en las HDL por triglicéridos residentes en las VLDL y quilomicrones, efecto que favorece la formación de LDL más pequeñas y densas.

## **1.4 METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS**

Los quilomicrones son moléculas grandes producidas por el intestino, muy ricas en triglicéridos (85 al 95%) de origen exógeno, pobres en colesterol libre y fosfolípidos y contienen un 1-2% de proteína. Debido a la muy elevada proporción lípido:proteína, el quilomicron es considerablemente menos denso que el agua y flota incluso sin centrifugación. Un alto contenido en quilomicrones da por resultado un plasma lechoso, en el cual los quilomicrones, después de ser refrigerada la muestra, se acumulan como una capa cremosa flotante. Las apoproteínas contenidas en los quilomicrones incluyen las apo B<sub>48</sub>, A-I, A-II, C-II, C-III y E.

Durante una comida las grasas ricas en triglicéridos se hidrolizan parcial o totalmente bajo la acción de enzima LPL, en ácidos grasos, glicerol y monoglicéridos. La absorción intestinal del glicerol es relativamente rápida pero los ácidos grasos mayores de 10 carbonos necesitan la presencia de sales biliares.

En el enterocito los ácidos grasos de bajo número de carbonos forman complejos con las sales biliares y por circulación porta llegan a las células hepáticas; por otra parte hay una resíntesis de triglicéridos a partir de glucosa o de los monoglicéridos o de los ácidos grasos que contengan más de 10 carbonos. Estos triglicéridos resintetizados con moléculas de colesterol y fosfolípidos se asocian con apo A-I y B-48 originando los quilomicrones “nacientes”; los cuales son transportados por la circulación linfática a la circulación general a través del canal torácico. En la figura 2 se puede observar este proceso. La vida media de los quilomicrones es muy breve y depende de la LPL. Al final de estos procesos forman los quilomicrones remanentes los cuales tienen menor cantidad de triglicéridos y relativamente mayor de ésteres de colesterol y apos B48 y E

### **FIGURA 2. SINTESIS DE LOS QUILOMICRONES**

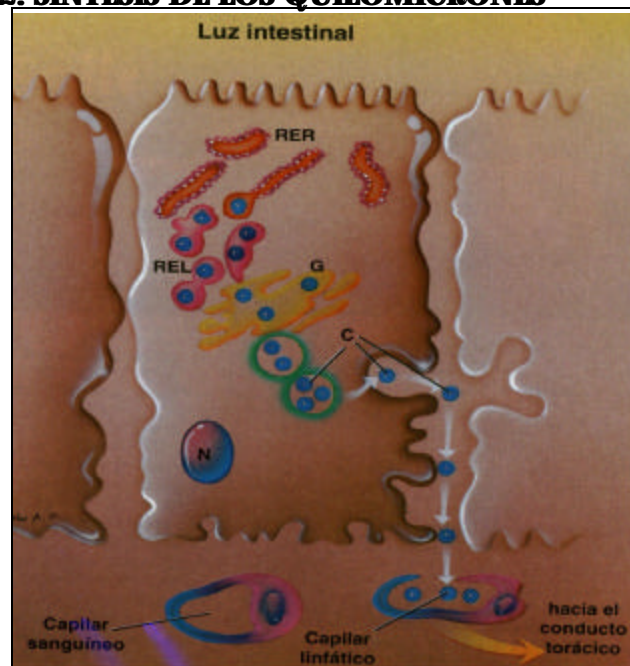


Figura tomada de la revista TRIBUNA MEDICA, 1992.

Las partículas de VLDL son más pequeñas que los quilomicrones y son ricas también en triglicéridos, aunque en menor grado. Tienen una proporción

lípidos:proteína más baja y así flotan a una densidad algo más alta. Al igual que ocurre en los quilomicrones, las moléculas son lo suficientemente grandes para dispersar la luz por lo cual cuando hay una cantidad excesiva, el plasma presenta un aspecto turbio. Los triglicéridos de VLDL son de origen endógeno, principalmente hepático y constituyen alrededor de la mitad de la masa de la partícula. El colesterol y los fosfolípidos constituyen el 40% de las moléculas y aproximadamente el 10% de la masa es proteína.

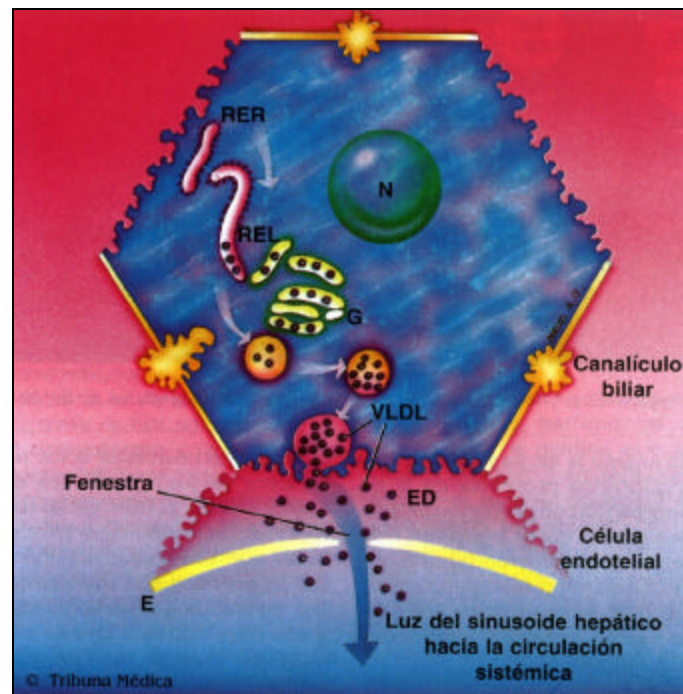
El intestino, pero sobre todo el hígado, son los lugares permanentes de síntesis de la VLDL. Así, las apo B-100, C y E se unen a los lípidos exógenos pero también endógenos, resultantes del catabolismo de los hidratos de carbono originándose las VLDL.

El catabolismo de las VLDL es intravascular e implica la participación de acción enzimática: la actividad LPL cuya regulación depende de la donación de apo C-II, de las HDL a las VLDL y la actividad de la LCAT que realiza la esterificación del colesterol libre de las VLDL. La actividad de LCAT está regulada por un intercambio de apoproteínas de la VLDL y HDL. En la Figura 3 se observa el metabolismo de las VLDL. El conjunto de estos procesos va acompañado por la pérdida de apo C, originando las IDL el cual siguen dos vías metabólicas:

- El 60% de ellos son captadas por los receptores para las LDL del hepatocito. Los receptores reconocen apo E con mayor afinidad que apo B-100 y una vez unidas a su receptor, las IDL son introducidas en la célula donde son degradadas en sus componentes integrales.
- El otro 40% de las IDL son hidrolizadas por la HL para formar LDL.

Las LDL son las principales moléculas transportadoras de colesterol en el plasma. Contiene en su núcleo colesterol esterificado y su única apoproteína es la B100.

### FIGURA 3. SINTESIS DE LAS VLDL.



**Figura tomada de la revista TRIBUNA MEDICA, 1992**

La síntesis de LDL es el resultado de la degradación intravascular de la VLDL, u originadas a partir del catabolismo de las IDL, aunque puede ocurrir producción directa por el hígado. Su catabolismo puede situarse a nivel periférico ya que se han puesto de manifiesto receptores de LDL a nivel de la fibra muscular lisa, del adipocito, de las células endoteliales e incluso de los fibroblastos (Goldstein, J.L. y col. 1985)

En circunstancias fisiológicas, la fijación de las LDL sobre su receptor depende del estado de su superficie. El receptor sintetizado en el retículo endoplasmático

es transportado a través del aparato de Golgi a la membrana celular, donde se coloca en las fosas revestidas. Una vez unido a las LDL, se internaliza mediante la formación de vesículas, que posteriormente se transforman en endosomas y se fusionan con los lisosomas para formar el fagolisosoma. En las correspondientes vesículas, el receptor vuelve de nuevo a la membrana celular.

Al endosoma se le adhieren lisosomas dentro del cual se hidrolizan los ésteres de colesterol por la colesterol esterasa. El colesterol esterificado es hidrolizado dando como producto el colesterol libre el cual permanece en la célula para dar origen a diferentes compuestos en tanto que la apoproteína es degradada en aminoácidos por proteasas. El colesterol libre se dispersa de esta manera en el citoplasma. El aumento de su concentración tiene un triple efecto : inhibición de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa y por ello se interrumpe la síntesis del colesterol intracelular; seguidamente se inhibe la síntesis de los receptores de LDL y por ello se interrumpe la llegada de colesterol extracelular. Finalmente se estimula la ACAT y por tanto se esterifica el colesterol libre citoplasmático. En la Figura 4 se puede observar el catabolismo de las LDL.

El conjunto de este proceso regulador tiene por objeto evitar la sobrecarga de colesterol en los tejidos periféricos.

La biosíntesis de la HDL es a la vez hepática e intestinal. En estado naciente su estado es discoidal y contiene colesterol libre, fosfolípidos, apo C y E y adquiere A-I procedente de la degradación de quilomicrones. Las HDL nacientes captan colesterol libre al ser esterificado por la LCAT llegándose a formar una HDL



madura, HDL3. Posteriormente aumenta su tamaño al incorporar más moléculas de colesterol libre, que se transforma en colesterol esterificado reacción catalizada por la LCAT, dando lugar a una molécula hidrofóbica que va a ser rechazada al centro de las HDL. La zona periférica, que ha quedado libre de esta manera, va a ser ocupada por una molécula de colesterol libre procedente de células tisulares que a su vez, se verá sometido a la acción de LCAT y así sucesivamente, transformándose en una lipoproteína esférica, con centro hidrofóbico y cobertura proteínica hidrosoluble llamada HDL2a. El colesterol esterificado de las HDL2a puede ser intercambiado por triglicéridos de la VLDL o de los quilomicrones reacción mediada por la proteína de transferencia para convertirse en HDL2b, proceso conocido como transporte reverso del colesterol. En la figura 5 se resume este proceso. Por su parte, las apoproteínas E y C de las HDL son transferidas a los quilomicrones y las VLDL. Posteriormente las HDL2b son nuevamente transformadas en HDL 3 por hidrólisis de sus triglicéridos acción catalizada por la lipasa hepática, por último, las HDL pueden ser captadas directamente por el hígado de manera que el colesterol que ella transporta puede ser eliminado a través de la bilis.

La HDL es una pequeña molécula constituida por un 50% de proteína, el 20% de colesterol (en su mayor parte esterificado), un 30% de fosfolípidos y sólo indicios de triglicéridos.

#### **FIGURA 5. VIA ENDOGENA DEL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS.**

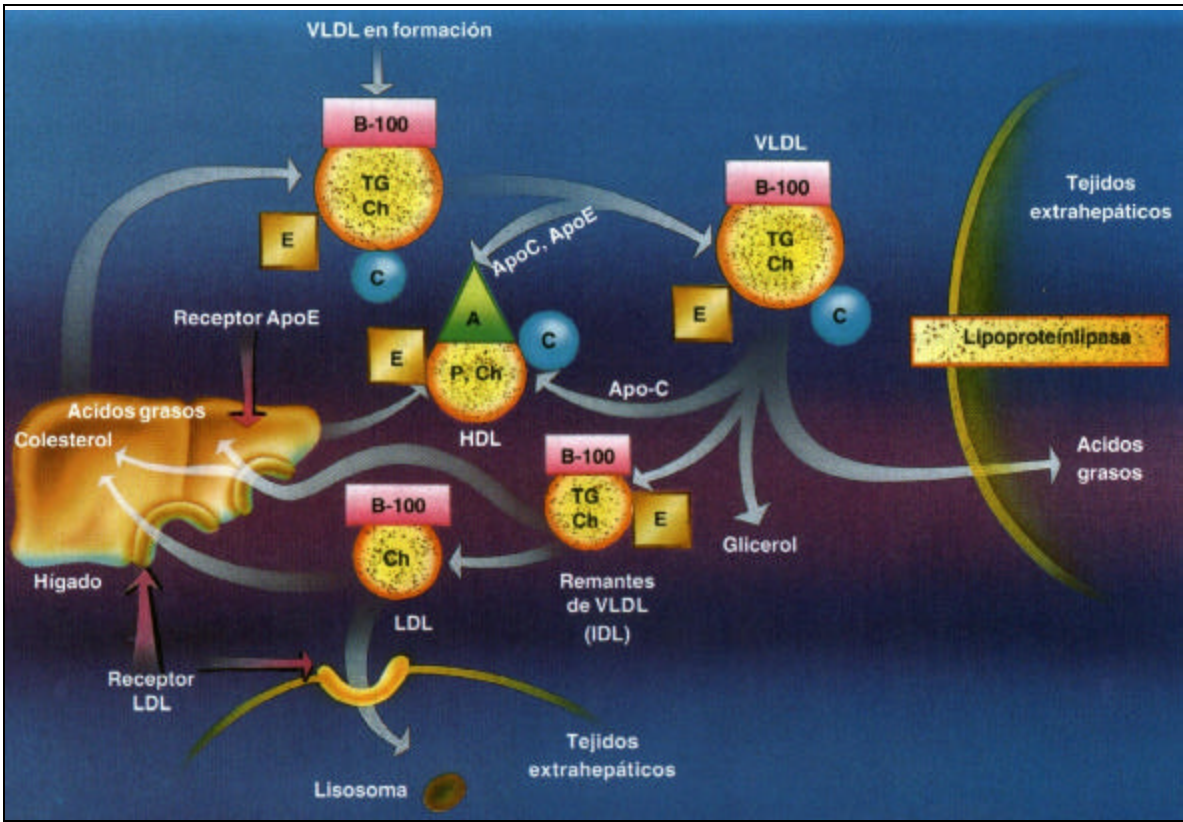


Figura tomada de la revista TRIBUNA MEDICA, 1991

### 1.5 DISLIPOPROTEINEMIAS

Bajo esta denominación se agrupa trastornos caracterizados por anomalías cuantitativas y/o cualitativas de las lipoproteínas plasmáticas. La acumulación de cantidades incrementadas de lipoproteínas suele ser el resultado de un fracaso del sistema catabólico, debido a anomalías de deficiencia, ausencia o anomalías de enzimas, de receptores celulares o bien a una estructura anormal de la partícula lipoproteica, que disminuye su capacidad para interactuar .

Las Dislipoproteinemias han sido clasificadas según el defecto o la anomalía de la lipoproteína en:

- **Primarias:** debido a trastornos genéticos los cuales se resumen en la tabla 3.
  
- **Secundarias:** subsecuentes a diversos factores ambientales, farmacológicos, o influencias de índole hormonal, metabólica, nutricional los cuales pueden alterar la cinética y la concentración de los lípidos en el plasma y pueden estar implicadas en la aparición de un patrón anormal de lipoproteínas. Estas características se pueden resumir en el tabla 4.

**TABLA 3. HIPERLIPIDEMIAS PRIMARIAS.\***

<b>TIPO</b>	<b>CAUSA</b>	<b>ANORMALIDAD/ AUMENTO</b>
<b>I HIPERQUILOMICRONEMIA</b>	Def. de LPL	Quilo;Tg; Pancreatitis
<b>IIa. HIPERCOLSTEROLEMIA FAMILIAR</b>	Def. receptor LDL	LDL; CT
<b>IIb. HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR</b>	Síntesis elevada de Apo B y Apo E defectuosa.	VLDL; LDL; CT; TG
<b>III. DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR</b>	Metabolismo anormal de IDL. Defecto en apo E	IDL; CT; TG
<b>IV. HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR</b>	Metabolismo anormal de VLDL	TG + CT
<b>V. HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR MIXTA</b>	Metabolismo anormal de quilomicrones y VLDL.	TG + CT; VLDL, Quilo y LDL

\* HYPERLIPIDEMIA, Nasr Anaizi.

**TABLA 4. HIPERLIPIDEMIAS SECUNDARIAS.\***

<b>ENFERMEDADES QUE INDUCEN HIPERLIPIDEMIA</b>	<b>DROGAS QUE INDUCEN HIPERLIPIDEMIA</b>
<p>DESORDENES ENDOCRINO-METABOLICOS  Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo</p> <p>ENFERMEDAD RENAL  Uremia, Síndrome Nefrótico.</p> <p>ENFERMEDAD HEPATICA  Cirrosis primaria, Hepatitis aguda, etc.</p> <p>SEPSIS</p> <p>OBESIDAD</p> <p>DIETAS MAL BALANCEADAS.</p>	<p>TIAZIDAS</p> <p>GLUCOCORTICOIDES</p> <p>B- BLOQUEADORES</p> <p>ANABOLICOS</p>

\* HYPERLIPIDEMIA. Nasr Anaizi.

## **1.6 ATEROSCLEROSIS Y ARTEROESCLEROSIS**

La aterosclerosis se caracteriza por formación de placas formadas por tejido muscular liso, hipertrófico infiltradas por macrófagos cargados de colesterol e incrustadas en la matriz de la membrana basal, constituido por proteoglicanos y por tejido conectivo lo cual se desarrolla lentamente en el curso de muchos años. Se ha demostrado que colesterol circulante unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), puede sufrir una oxidación y fagocitosis por macrófagos y monocitos, y se convierten en macrófagos vacuolados, originando células espumosas antes de acumularse en la pared arterial por debajo del endotelio vascular. El depósito de grasas en los macrófagos hace que éstos secreten sustancias que inducen la proliferación muscular lisa. Este crecimiento contribuye al desarrollo de la placa que eventualmente se hace más compleja y , que al crecer, estrecha el lumen arterial. En algún momento esa placa se fisura o rompe, precipitándose los fenómenos asociados a la trombosis.

El proceso aterosclerótico, consta de tres estadios para su formación:

- **Estría grasa:** es el estadio inicial, se caracteriza por la formación y acumulación de las células espumosas en la íntima.
- **Placa fibrosa:** se forma por la adición de nuevas células espumosas, LDL modificadas y la lesión del endotelio producen factores del crecimiento y otros moduladores celulares que estimulan la producción de colágeno y la proliferación de células musculares lisas.
- **Lesión complicada:** se manifiesta por calcificación, hemorragia y fisura de la placa con la consiguiente trombosis local.

Además de la proliferación de células musculares lisas, la formación de células

espumosas, la lesión endotelial y el depósito de tejido conectivo, la infiltración de lipoproteínas a través del endotelio contribuye a complicar la lesión aterosclerótica. El crecimiento progresivo de la placa lleva a necrosis celular y a deterioro de los vasos sanguíneos que impiden la reabsorción de las lipoproteínas de la placa. Toda esta combinación de eventos en los estados finales lleva a ruptura, hemorragia en la placa y trombosis vascular.

Las Dislipoproteinemias más implicadas en el desarrollo de enfermedad cardiovascular son las de Tipo IIa, IIb, III, según la clasificación ideada por Fredrichson, Levi y Lee. En las IIa y IIb se encuentra incrementos de LDL. Estas lipoproteínas son las más aterogénicas, por esta razón en personas con niveles altos de LDL se debe empezar el tratamiento dietario y/o farmacológico para prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

## 1.7 LIPOPROTEÍNA (a)

### 1.7.1 ANTECEDENTES HISTORICOS

- 1961, Kare Berg, Universidad de Oslo (Noruega), describió por primera vez mediante un estudio que buscaba detectar las variaciones antigénicas de la LDL, usando anticuerpos desarrollados en conejos contra preparaciones de beta lipoproteína humana. Kare pudo distinguir entre Lp(a-) y Lp(a+) demostrando una herencia autosómica dominante.
- 1970, Realización de la caracterización electroforética de Lp(a).
- 1982, Harvey y Shultz, reportaron heterogeneidad en cuanto al coeficiente de sedimentación en preparaciones de Lp(a).
- 1984, Gunther M. Fless, primer estudio sistémico sobre la heterogeneidad de Lp(a), no solamente confirmó los hallazgos de Harvey y Shultz, sino que además utilizando un pool de sueros humanos encontró heterogeneidad en cuanto al tamaño y características electroforéticas de la apo(a).
- 1987, Richard Mac Lawn y col. De Genetech (gigante biotecnológico) y Angelo M. Scanu de la Universidad de Chicago, lograron clonar el gen humano que codifica la apo (a), determinando su secuencia de DNA y revelando la enorme homología existente entre el plasminógeno y la apo (a).

- 1989, Miles y Hajjar, simultáneamente reportaron la secuencia de L(a) y el plasminógeno por los receptores ubicados en las células endoteliales, impidiendo que finalmente el plasminógeno se convierta en plasmina.
- 1990, Tufts en Boston y Framingham Heart Study en Massachusetts, ratifica la asociación entre los niveles altos de Lp(a) y la enfermedad coronaria.
- 1993, S. Mendoza y col., Universidad de los Andes, Mérida (Venezuela), describieron el papel protector que juegan los estrógenos y la progesterona en la enfermedad arterial coronaria en mujeres en edad reproductiva, al disminuir los niveles plasmáticos de Lp(a).
- 1995, Jurgens y col., determinaron los fenotipos de Lp(a) y apo(a) en enfermedad cerebrovascular.
- 1999, Peng D-Q y col., encontraron relación predictiva entre las concentraciones de Lp(a) y el genotipo de la apo E4, para sufrir enfermedad cerebrovascular, en adición con otros factores de riesgo como la hipertensión, antecedentes familiares y el tabaquismo.

### **1.7.2 ESTRUCTURA DE Lp(a)**

La Lp(a) es un complejo macromoleular que combina elementos estructurales de lipoproteína y de sistema de coagulación sanguíneas, considerada como una variante normal de la lipoproteína de baja densidad cuya estructura es semejante a las LDL. Está constituida de 65% de colesterol y fosfolípidos, 27% de

proteínas (65% de apo B100, 20% de apo (a) y 15% de albúmina) y 8% de carbohidratos presentes en la porción glicosilada de la apo(a), probablemente ligados a la serina y a la treonina.

En su estructura íntima la apo B100 se encuentra unida covalentemente por puentes disulfuro a una o dos moléculas de apo(a), una glicoproteína hidrofílica, sintetizada en el hígado que contiene aproximadamente 30% de carbohidratos, pesa entre 400 y 800 kd. (Gaubatz y coll,1983; Fless y coll,1984)

La apo (a) tiene en su estructura secuencias repetidas o Kringles con una homología estructural con el plasminógeno. El Plasminógeno contiene cinco Kringles denominados K I -V, seguidos de una proteasa de serina. Los Kringles son una secuencia de 80-90 aminoácidos arreglados en una estructura terciaria y unidos por tres puentes disulfuro. El plasminógeno y la apo(a) pertenecen a la misma superfamilia que incluye otras proteínas con funciones de la coagulación y que comparten un dominio o módulo homólogo de la tripsina que es en efecto una proteasa. (Richard M,1987). La Homología estructural entre la apo (a) y el plasminógeno ha permitido atribuir a la Lp(a) propiedades trombogénicas. (Uterman G ,1987). Esta homología se observa en la figura 6.

La apo(a) contiene múltiples copias semejantes al Kringle IV del Plasminógeno, seguidos por secuencias con un alto grado de similitud al Kringle V y a la proteasa de serina del mismo.

Al contrario del plasminógeno, la apo(a) es catalíticamente inactiva(Gabel y Koschinsky,1995) porque su proteasa no puede ser clivada por los activadores tisulares del plasminógeno. La apo(a) contiene diez clases diferentes de Kringle

IV semejantes al del Plasminógeno, los cuales difieren de un aminoácido a otro y son denominados K IV tipo 1-10(Marcovina M y coll,1998).

Se ha demostrado que el K4 tipo 1 y 3-10 de la apo(a) están presentes en todos los individuos de forma única (Lackner y coll. 1993; van der Hoek YY y coll.1993) mientras que el K IV tipo 2 está presente como múltiples copias idénticas. Además esta forma repetida le confiere la heterogeneidad en el tamaño de la Lp(a) en la población(Marcovina M y coll,1998).

Distintas funciones se han descrito para los diferentes tipos de Kringle IV, algunos de ellos son:

- **K IV Tipo 10** : contiene un sitio de unión fuerte a la lisina similar al encontrado en el K IV del plasminógeno (Hoover-Plow JL y coll, 1993; Sangrar W y coll,1994). Se ha postulado que este sitio de unión en este Kringle media la interacción de la Lp(a) con sustratos biológicos como la fibrina.(Sangrar W y coll.1993)
- **K IV tipo 5-8**: cada uno contiene sitios de unión débil a la lisina, los cuales se requieren para la interacción no covalente entre la apo(a) y la apo B-100 que posteriormente van a formar la Lp(a). (Santica M y coll, 1998)

## FIGURA 6. ESTRUCTURA DE LA Lp(a).

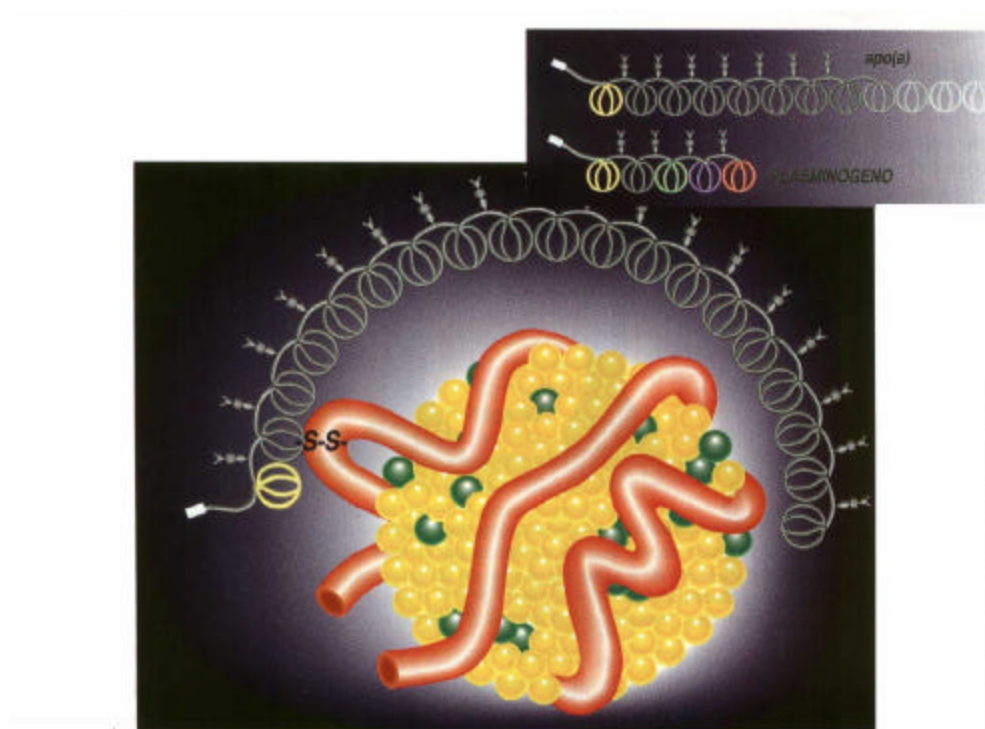


Figura tomada de la revista  
ILADIBA, 1992

### 1.7.3 GENÉTICA DE LA Lp(a)

Estudios realizados por Kare Berg demostraron que el tipo de herencia de la Lp(a) sigue las leyes mendelianas ya que está determinada por dos genes de rasgo dominante. (Berg K y coll, 1963; Harvie NR y coll, 1970).

Se ha demostrado que el gen que codifica para la apo(a) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 6 en la región 6q2.6q2.7 en cercanía de los genes del plasminógeno y el cual se considera el primer determinante para los niveles de Lp(a) en plasma.

Es importante resaltar que las diferencias entre el tamaño de la apo(a) no explican completamente la variabilidad de la Lp(a) y que la relación entre el tamaño de las isoformas y los niveles de la Lp(a) varían considerablemente entre poblaciones (Kraft HG y coll,1996). Es así como en la población caucásica el 40-70% ( 0.2 – 120 mg/dl) de los individuos tiene variabilidad en los niveles de la Lp(a), debido a diferencias en el Kringle IV que se encuentra en el gen que codifica la apo(a), mientras que en la población negra sólo el 20% de los individuos presenta esta variación (Marcovina SM y coll,1998). Estos estudios sirvieron para entender cuales son los roles de los factores que causan las diferencias en el gen de la apo(a) y su relación con los niveles de la Lp(a). Otros estudios reportaron la presencia de un sitio Cys que intervienen en la regulación del gen de la apo(a). Una secuencia semejante a la del pentanucleótido TTTA fue recientemente descubierta, la cual se encuentra en la posición -1371 en el sitio de partida transcripcional del gen de la apo(a). Tal vez este se encuentra en el 10-14% de los individuos Caucásicos( Trommsdorff M y coll,1995).

Adicionalmente la presencia de una secuencia microheterógena en el gen de la apo(a), más exactamente en el K IV tipo 2, se puede correlacionar con los bajos niveles en plasma de la Lp(a) en esta población( Mancini FP y coll,1995).

Datos provenientes de estudios realizados en diferentes poblaciones, indicaron que los niveles de Lp(a) son característicos de cada raza. En un estudio realizado por Marcovina SM y col., en el año de 1993 (THE CARDIA STUDY ), los niveles de Lp(a) fueron determinados en 4165 adultos jóvenes teniendo en cuenta una proporción igual entre blancos-negros y hombre-mujer. Los resultados de este estudio mostraron que la frecuencia de distribución de la

Lp(a) en blancos es tres veces más baja comparada con la frecuencia de la población negra. El estudio también demostró que la población negra tiene un incremento en la frecuencia de tamaños de los alelos, mientras que en la población blanca tienen una relación igual entre los alelos largos y cortos del gen de la apo(a). (Marcovina SM y coll,1996).

Para las moléculas de Lp(a) que contengan isoformas pequeñas de apo(a), las concentraciones de Lp(a) van a ser altas, pero esto no ratifica la diferencia entre negros y blancos.

Finalmente se pudo establecer que el determinante mayor de las diferencias de valores entre estos dos grupos, fue el tamaño de la apo(a) siendo en la población negra de 4-5 veces más alta que en la población blanca. (Marcovina Ms y coll,1998).

#### **1.7.4 METABOLISMO DE LA Lp(a)**

##### **1.7.4.1 SÍNTESIS**

El RNA mensajero que codifica la apo(a) y la apoB se encuentra presente en hígado, siendo este el órgano el de mayor producción, allí ocurre la unión de la apo (a) a la LDL para formar finalmente la molécula de Lp(a).

##### **1.7.4.2 CATABOLISMO :**

La Lp(a) contiene apo B-100 y apo (a) unidas por puentes disulfuro. La apo B-100 es uno de los principales ligandos para el receptor de la LDL ubicado en las

células periféricas del hígado, el cual se ha postulado como principal candidato para la depuración de la Lp(a). De acuerdo con esto la Lp(a) se debería unir con el receptor LDL y sería removida del plasma, disminuyendo su concentración.

La lipoproteinlipasa(LPL) tiene un efecto en la captación y la degradación de la Lp(a) por células in vitro, el cual tiene dos componentes:

- Dependiente del receptor LDL
- Independiente del receptor LDL

La LPL aumenta la unión celular independiente del receptor LDL y la degradación de la Lp(a), siendo su degradación enteramente lisosomal.

Se ha descrito que los fibroblastos expresan el receptor VLDL el cual también juega un papel importante dentro del catabolismo, ya que este puede fagocitar la Lp(a) por medio de lisosomas, por tanto si los fibroblastos tienen deficiencia de estos receptores tal vez no sería tan efectivo su catabolismo. Este catabolismo puede ser inhibido no sólo por la LDL, anticuerpos contra apo B-100, bloqueo del receptor LDL, sino que también, por la apo(a), lo cual indica que esta apoproteína interviene en la unión de la Lp(a) con el receptor. (Argraves MK y coll,1997).

### **1.7.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA Lp(a)**

La Lp(a) se fija al receptor de la LDL, aunque con una afinidad menor que la LDL (Floren y coll,1981). Si se elimina la apo(a), la Lp(a) aumenta su afinidad con el receptor ( Armstrong y coll,1985) de manera que la apo(a) puede interferir con la captación de moléculas de apo B-100 (Scanu y coll,1988).

#### **1.7.5.1 Relación del plasminógeno y la Lp(a)**

El plasminógeno es una proteína plasmática zimógena del sistema fibrinolítico de coagulación precursor de la plasmina, factor clave en la hemostasia sanguínea, en la trombosis y recanalización de vasos obstruidos. Está constituido por un dominio proteásico (tipo tripsina) y cinco Kringles.

Los receptores del plasminógeno se encuentran distribuidos en todas las células sanguíneas (Eaton DL y coll,1987), pero se encuentran en mayor concentración sobre las células endoteliales. (Miles LA y coll,1989). Estos receptores promueven la trombolisis por medio de la activación acelerada del plasminógeno. (Hajjar KA y coll 1986). Molecularmente la Lp(a) compite con el plasminógeno para unirse a sus receptores y la trombolisis es inhibida, promoviéndose la trombosis en presencia de altas concentraciones de Lp(a). (Miles LA y coll,1989).

El plasminógeno se fija a las células endoteliales y en menor grado a los fibroblastos, aparentemente a través de regiones de la molécula con las que la Lp(a) comparte la homología. Se ha sugerido también que, si la Lp(a) se une de manera similar, podría proporcionar una vía por la cual las moléculas ricas en

colesterol podrían penetrar en la pared arterial. (Scanu y coll,1988).

Se ha encontrado que la Lp(a) disminuye la actividad fibrinolítica cuando el plasminógeno es estimulado directamente por la estreptocinasa mediante la inhibición en la conversión del plasminógeno a la plasmina; para tal fin la Lp(a) se une a la estreptocinasa en el sitio de unión al plasminógeno actuando por inhibición competitiva a concentraciones bajas y por inhibición no competitiva a concentraciones altas.

Debido a esto, se ha especulado que la Lp(a) participa en la coagulación incorporando o llevando colesterol al tejido lesionado, permitiendo su fagocitosis por macrófagos y generando factores promotores de crecimiento de placa ateromatosa.

Muchos estudios muestran que la Lp(a) es el primer riesgo genético para contraer una enfermedad coronaria aunque el mecanismo no esté bien definido. Uno de ellos es la modulación de la fibrinólisis y la producción de fibrina por parte de las células de la lámina del vaso provocando estadios protrombóticos.

#### **1.7.5.2 Lp(a) y Homocisteína**

El riesgo de contraer eventos vasculares se incrementa cuando se encuentran niveles elevados de Lp(a) y homocisteína. Esta asociación es interesante porque tanto la Lp(a) como la homocisteína pueden tener efectos sobre coagulación ya que induce la adhesividad de las plaquetas y fibrinólisis, promoviendo la aterosclerosis. ( Harpel PC y col, 1992).

### **1.7.5.3 Lp(a) y Otros Factores de Riesgo Cardiovascular**

Las concentraciones de Lp(a), colesterol total, triglicéridos y VLDL pueden ser altas en pacientes con hipertensión. Recientemente se ha demostrado que los elevados niveles de Lp(a) y la presencia de bajos pesos moleculares de las isoformas de la apo(a) están estrechamente relacionadas con factores de riesgo para adquirir la Enfermedad Coronaria Isquémica (IHD) en pacientes con hipertensión. ( Gazzaruso C y col, 1997).

En pacientes diabéticos, los niveles de Lp(a) son elevados y éstos junto con la nefropatía pueden favorecer complicaciones ateroscleróticas en estos individuos. ( Krongberg F y col, 1996).

### **1.7.6 LIPOPROTEINA (a) Y ATEROSCLEROSIS**

La Lp(a) tiene un fuerte vínculo con la aterosclerosis y siendo un factor de riesgo independiente para provocar infarto al miocardio.

La Lp(a) puede influir y participar en el proceso aterosclerótico y trombogénico de diferentes maneras. Entre las alternativas que se han propuesto está el posible papel de la apo(a) en la cicatrización de lesiones, que podría favorecer el depósito del componente lipídico, la incorporación de la Lp(a) en macrófagos y la generación de factores promotores del crecimiento de la placa ateromatosa y una posible inhibición competitiva de las propiedades fibrinolíticas del plasminógeno.

La Lp(a) puede competir con el plasminógeno a nivel del sitio de unión sobre la superficie de las células endoteliales y promover la activación del plasminógeno por parte del activador tisular del mismo.

Las células endoteliales, por tener contacto con el sistema fibrinolítico, también juegan un papel importante en la tromboregulación ya que sintetizan y secretan el activador tisular de plasminógeno y además sitios de unión al mismo.

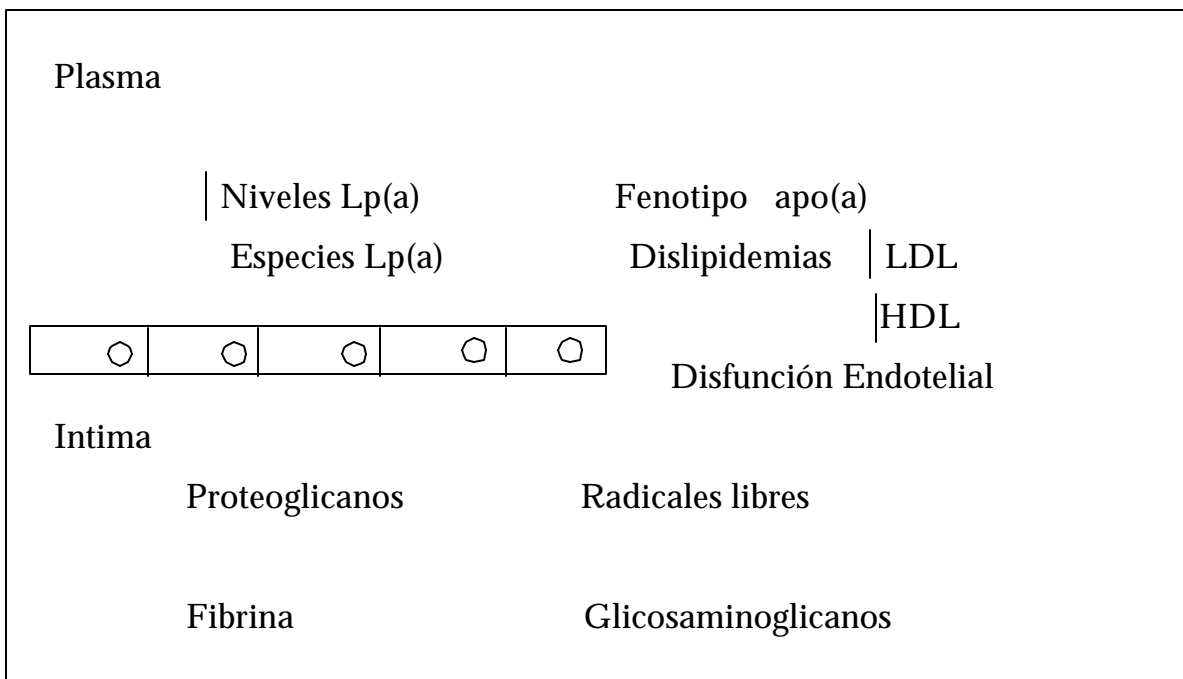
La acumulación de la Lp(a) puede modificar la actividad vascular por la disminución del factor de crecimiento secretado por el endotelio y por la inhibición del activador tisular del plasminógeno, como se mencionó anteriormente. (Etingin O y coll ,1991).

Uno de los primeros signos en este proceso es el aumento de calcio intracelular. Se ha demostrado que la unión de la LDL a su receptor aumenta los niveles de calcio en las células endoteliales, la cual dispara la inducción de bajos niveles de la molécula de adhesión celular (VCAM-1) y la Eselectina. (Allen S y coll, 1998). Esta unión puede provocar el aumento de leucocitos al endotelio vascular, la cual es un factor importante para el desarrollo de la aterosclerosis. Es posible que la Lp(a) produzca esta inducción de las moléculas de adhesión y de la aterosclerosis por tener una homología global con la LDL. (Allen S y coll,1998).

Tal vez, hoy en día no es posible determinar la importancia biológica de estas reacciones, ya que la Lp(a) no sólo interactúa con los macrófagos y con el

plasminógeno sino que también envuelve una serie de reacciones con los proteoglicanos, glicosaminoglicanos, fibronectina o radicales libres que se encuentran en la intima arterial; estas reacciones posteriormente pueden contribuir a acelerar el proceso aterogénico. (Scanu M,1991). Los factores involucrados en la atero-trombogénesis de la Lp(a) se explica en la figura 7.

**FIGURA 7. FACTORES INVOLUCRADOS EN LA ATERO-TROMBOGENESIS DE LA Lp(a)\***



\* Angelo Scanu. Update on lipoprotein (a). 1991

Aunque no de manera tan vigorosa como el plasminógeno, la apo(a) tiende a unirse a la fibrina. De esa manera la Lp(a) llevaría colesterol al sitio de la herida. Por otra parte, la apo(a) se une a ciertos componentes de la matriz intracelular como la elastina, fibronectina, colágeno y glicosaminoglicanos. Es factible visualizar que una colaboración en la cicatrización de la Lp(a) se pueda tornar en inducción de aterosclerosis si la lipoproteína se encuentra en exceso.

Los macrófagos actúan como barredores recogiendo detritos tisulares. Tienen

particular avidez por los lípidos oxidados que pueden llegar a abrumar a los fagocitos y convertirlos en células vacuoladas o espumosas que sirven de depósito inicial de los lípidos que participan en el proceso aterosclerótico. Una manera de cómo la Lp(a) puede penetrar en la pared vascular es a través de los macrófagos que liberan factores de crecimiento y promueven la replicación celular con el resultado de engrosamiento de la pared arterial.

Hay evidencia sugestiva de que la apo(a) compite con el plasminógeno por sitios de actividad de la fibrina, impidiendo o trastornando la fibrinólisis. La Lp(a) a través de la apo(a) se ubicaría en el trombo, alteraría la fibrinólisis y se quedaría en el sitio depositando lípidos y promoviendo el crecimiento de la lesión aterosclerótica y el engrosamiento del vaso arterial comprometido. (ILADIBA, 1991). La figura 8 muestra este proceso.

Diversas investigaciones han confirmado que existe una relación directa entre los niveles altos de Lp(a) y el riesgo aumentado de aterosclerosis; además de los procesos ateroscleróticos participa activamente en procesos trombogénicos siendo uno de los factores importantes por sí mismos que causan la mayoría de los infartos.

La enfermedad Arterial Coronaria es tal vez la más común de las enfermedades asociadas con niveles altos de Lp(a); en ella se presenta obstrucción de las arterias epicárdicas que irrigan el corazón presentándose isquemia miocárdica.

La estenosis producida por niveles altos de Lp(a) es un proceso en el cual se disminuye el área transversal de un vaso sanguíneo, de la válvula bicúspide o de

la válvula tricúspide, esto debido a obstrucciones fibrosas o por estructuras que disminuyen la luz del vaso, por ejemplo un ateroma.

Se ha demostrado la presencia de la Lp(a) en inflamaciones agudas, vasculopatías como la enfermedad de Crohn's, nódulos linfáticos granulomatosos, pericarditis y púrpura trombótica y trombocitopénica. (Nachman RL, 1992).

**FIGURA 8. MECANISMO DE ATEROGENESIS DE LA Lp(a).**

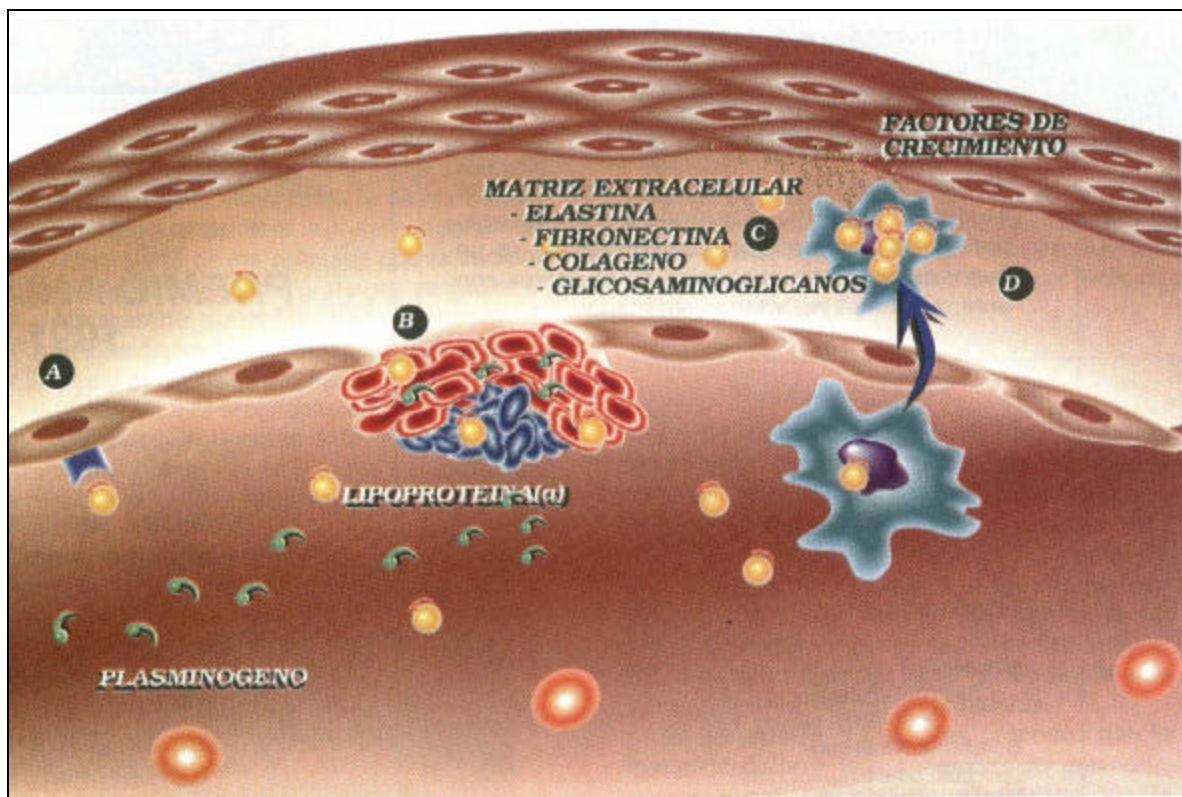


Figura tomada de la revista ILADIBA, 1992

## **2. JUSTIFICACIÓN**

En vista de la asociación entre los niveles de Lp (a), enfermedad coronaria prematura, enfermedad aterosclerótica y fibrinólisis defectuosa y dado que en la literatura colombiana revisada no se encontraron antecedentes al problema, se considera importante la determinación de la Lp (a) y perfil lipídico en la población sana de Bogotá D.C.

Después del nacimiento, la concentración plasmática de Lp (a) aumenta en los días siguientes (Van Bievliet JP. 1991), para permanecer prácticamente invariable a lo largo de la vida, tanto en la mujer como en el hombre. Por otra parte, la concentración plasmática de Lp (a) no se modifica por la acción de factores ambientales como la dieta y el ejercicio físico, ni por la mayoría de fármacos hipercolesterolemiantes, con excepción del ácido nicotínico solo o asociado a neomicina. Dada la estabilidad de los niveles de Lp(a), es suficiente una única determinación a lo largo de la vida, lo cual le confiere a este estudio un alto porcentaje de estabilidad ya que al determinar altos niveles de Lp(a) de la población en estudio, se puede clasificar los casos de alto riesgo de sufrir enfermedad aterosclerótica ya sea independiente o dependiente de los otros parámetros lipoproteínicos.

Se debe tener en cuenta además, que la Lp(a) pueda actuar conjuntamente con otros factores lipídicos y no lipídicos de riesgo cardiovascular potencializándose así el riesgo.

Entre los factores no lipídicos está la historia de infartos a familiares

principalmente si ha ocurrido a temprana edad y si el familiar es de primer grado de consanguinidad; y otros como hipertensos y tabaquismo. Los factores de riesgo de tipo lipídico son niveles sanguíneos altos de colesterol total, col-LDL, apo B100, Lp(a) y niveles bajos de col - HDL y apo AI. La combinación histórica familiar y cigarrillo presenta mayor riesgo relativo que la historia familiar y colesterol elevado .

Con base en lo anterior además de determinar los niveles de Lp(a), se destaca la importancia de obtener una minuciosa historia familiar de cada individuo de la población en estudio con el fin de identificar las personas con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria puesto que en estos individuos es más urgente la necesidad de cambiar positivamente el estilo de vida como una forma de disminuir el riesgo.

Por último, cabe resaltar la importancia de este estudio en individuos sanos de Bogotá D.C, ya que la enfermedad coronaria aterosclerótica, representa la segunda causa de mortalidad del país después de la muerte violenta; y en esta población no se ha llevado a cabo este tipo de estudio.

La determinación de niveles de Lp(a) y perfil lipídico en individuos sanos de Bogotá D.C, nos ayudará a detectar aquellos individuos de alto riesgo y en el futuro elaborar estrategias terapéuticas encaminadas a descender los niveles aumentados de Lp(a).

### **3. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los niveles de Lp(a) y perfil lipídico en un grupo de individuos sanos de Bogotá D.C.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar mediante técnicas inmunoturbidimétricas y colorimétricas, los valores de triglicéridos, colesterol total, col – HDL, col – LDL, apoproteína AI- B100 y Lipoproteína (a).
- Comparar los niveles de colesterol total, col – HDL, col- LDL, Lp(a), apo AI y B100 en hombres y mujeres sanos de Bogotá D.C.
- Valorar los niveles de Lp(a) y perfil lipídico en individuos sanos de Bogotá D.C.
- Relacionar los resultados obtenidos con estudios realizados en otras latitudes.

## **4. MATERIALES Y METODOS**

### **4.1 MUESTRA**

Este estudio se llevó a cabo en un grupo de 200 personas (hombres N= 78 , y mujeres N= 122), seleccionadas al azar entre estudiantes universitarios, trabajadores de oficina, almacenes y hospitales aparentemente sanas que residen en Bogotá D.C.

A todas ellas se les realizó una encuesta donde se indagó sobre sus hábitos de vida, antecedentes familiares, estado de salud, alimentación, entre otros. (Anexo 1)

### **4.2 PROCESO DE SELECCION**

4.2.1 Para su selección se tomaron en cuenta las siguientes condiciones preanalíticas universalmente utilizadas para este tipo de estudio. Algunas de ellas son :

- Ayuno de 12 horas.
- Restricción de alcohol mínimo de tres días.
- Una semana de dieta estable.
- No haber realizado ejercicio el día de la toma de la muestra.
- No estar en estado de embarazo.
- No padecer una enfermedad crónica.
- Ser pacientes ambulatorios.
- Tener una edad entre 20-65 años.

### 4.3 PROCEDIMIENTO

Los análisis fueron realizados con sangre total tomada por venopunción con agujas múltiples usando tubos secos al vacío (Venojet).

La muestra, se centrifugó durante 5 minutos a 3500 rpm para obtener suero con el cual se realizaron los diferentes parámetros bioquímicos propuestos a saber : colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol, HDL-colesterol , Apo A, Apo B-100, glicemia y ácido úrico. Se tomó una alícuota del suero la cual se congeló a -70°C para la realización posterior de la Lipoproteína (a) debido a que la técnica es estable estrictamente a esta temperatura.

Los fundamentos de las técnicas utilizadas son:

#### **COLESTEROL TOTAL**

Técnica: Kloses y Shumberger ( Laboratorio Bayer S.A)

**Principio:** Los ésteres de colesterol son hidrolizados por la colesterol éster hidrolasa a colesterol libre y ácidos grasos.

El colesterol libre existente conjuntamente con el producido por esta reacción es oxidado a delta , colesteno y peróxido de hidrógeno, este último en presencia de peroxidasa, oxida el cromógeno(4-aminofenazona/ ácido 2-hidroxifenilacético) a un compuesto de color rojo, el cual es directamente proporcional a la cantidad de colesterol de la muestra.

Reacción:

Col Esterasa

Colesterol éster ————— Colesterol + ácidos grasos

Col oxidasa

Colesterol + O<sub>2</sub> ————— Colesterol-4-ene-3one + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Peroxidasa

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4 aminofenazona + fenol ————— Quinoneimina + H<sub>2</sub>O

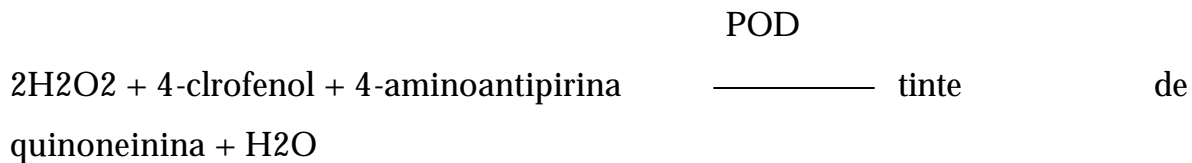
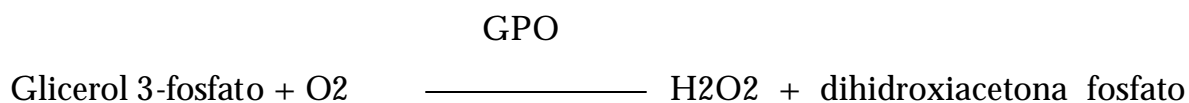
**Valor de Referencia:** < 200 mg/dL.

## **TRIGLICERIDOS:**

Técnica: Wahlefeld A. W (Laboratorio Bayer S. A)

**Principio:** El glicerol proveniente de la hidrólisis de los triglicéridos por la Lipoprotein Lipasa es convertido por la glicerolquinasa en glicerol-3-fosfato, el cual es oxidado por la glicerolfosfato oxidasa a dihidroxiacetona fosfato y a peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno oxida el cromógeno(4 aminofenazona/3.5-dicloro-2-ácido hidroxibenzenesulfónico) para dar un color rojo finalmente.

### **Reacción:**



**Valor de Referencia:** < 150 mg/dL.

## **COLESTEROL-HDL**

Técnica: Finley, Warnik (Laboratorio Bayer S.A)

**Principio:** Las partículas de Colesterol HDL son separada de los quilomicrones, VLDL y LDL por la adición de un precipitante( ácido fosfotungstánico) al suero. Después de centrifugar, el colesterol que contiene las partículas de HDL se determina por el método enzimático colorimétrico usando colesterol esterasa, colesterol oxidasa, peroxidasa y el cromógeno( 4-aminofenazona/fenol).

**Valor de Referencia:** Hombres > 40 mg/dL.

Mujeres > 45 mg/dL.

## **COLESTEROL-LDL:**

Técnica: Burstein y Sanoillel (Laboratorios Bayer S.A)

**Principio:** Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se precipitan específicamente mediante la heparina en el punto isoeléctrico (pH: 5.2). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de muy baja densidad (VLDL) permanecen disueltas en el sobrenadante. El colesterol ligado a las mismas se determina empleando el sistema enzimático colesterol oxidasa peroxidasa por colorimetría. Por diferencia de colesterol total y el determinado en el sobrenadante se obtiene el colesterol unido a las LDL.

LDL colesterol = Colesterol total – Colesterol en el sobrenadante.

**Valor de Referencia :** < 135 mg/dL.

## **APO A-1, APO B**

Técnica: Brustolin D. Maierna M (Laboratorio Bayer S.A)

**Principio:** Cuando la proteína que va a ser analizada( antígeno) reacciona con un anticuerpo específico se forma rápidamente inmunocomplejos precipitantes, en presencia de polietilenglicol. Si el anticuerpo está presente en exceso, estos precipitados producen una turbidez que está en relación con la concentración de proteína de la muestra. Las lecturas de las absorbancia obtenidas mediante el análisis de un conjunto de calibradores se utilizan para obtener una curva de calibración, a partir de la cual puede calcularse la concentración de la proteína en la muestra.

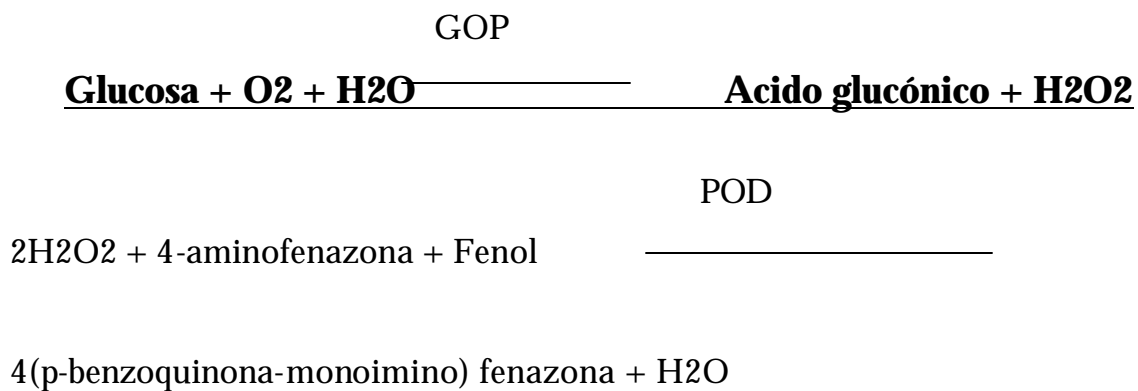
**Valor de Referencia:** 20 –350 mg/dL.

## **GLUCOSA**

Técnica: Trinder (Laboratorio Bayer S.A)

**Principio:** La glucosa es convertida por la glucosa oxidasa( GOD) hasta ácido glucónico y peróxido de hidrógeno, el cual en presencia de peroxidasa (POD), oxida el cromógeno( 4 aminofenazona/fenol) hasta dar un compuesto coloreado.

**Reacción:**



**Valor de Referencia:** 70 – 100 mg/dL.

**ACIDO URICO**

(Laboratorio Bayer S.A)

**Principio:** El ácido úrico es convertido por la uricasa en alantoina y peroxido de hidrógeno el cual, en presencia de peroxidasa oxida el cromógeno(4-

aminofenazona/ácido, 5 diclo 2 hidroxibencenosulfónico) formando un compuesto rojo.

**Valor de Referencia:** Hombres 3.4 – 7.0 mg/dL.

Mujeres 2.4 – 5.7 mg/dL.

### **LIPOPROTEINA a [LPA BECKMAN]**

**Principio:** Durante la realización del ensayo LPA, los anticuerpos entran en contacto con la Lp(a) humana por medio de la Lp(a) humana presente en la muestra. El incremento de la dispersión de luz resultante de la reacción antígeno-anticuerpo se convierte en una señal de pico cinético, el cual es una función de la concentración de la muestra de Lp(a).

Después de la calibración, el analizador convierte automáticamente en unidades de concentración la señal de pico cinético de un ensayo determinado.

**Valor de Referencia:** 2 – 128 mg/dL.

Las muestras se procesaron por duplicado y se utilizaron estándares y controles de calidad normal y anormal (Sera-Chek Laboratorios Bayer S.A. ).

Las determinaciones bioquímicas propuestas se realizaron en el laboratorio de la Especialización en Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana en un RA-50 (Bayer S.A.) y la Lp(a) en el equipo ARRAY SYSTEM PROTEIN de la Fundación Cardioinfantil de Santa fe de Bogotá.

## **MÉTODO ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico empleado fue el Prueba de Bondad de Ajuste, pero la metodología que se siguió no fue la tradicional debido a la asimetría de la distribución. Esta metodología fue basada en la mediana propuesta por ALVARADO Y RODRIGUEZ, la cual ha sido empleada en estudios anteriores y presentada en el Congreso Nacional de Ciencias Biológicas en 1998.

## **5. RESULTADOS**

Al cuantificar la Lp(a) en los 200 individuos aparentemente sanos, se observó que los resultados no mostraban una distribución normal, lo cual se pudo concluir por medio de la Prueba de Bondad de Ajuste. (gráfica 1). (Daniel W, 1996).

Con esta distribución se decidió aplicar la metodología basada en la mediana postulada por Alvarado y Rodríguez, en donde a partir de la aplicación de la Prueba de Bondad de Ajuste de los 200 datos, se pudo observar una marcada asimetría hacia la derecha y a su vez el comienzo de la agrupación de los mismos. De estos 200 datos originales, 128 de ellos mostraron valores de Lp(a) entre 2 -9 mg/dL; los últimos 12 datos que mostraron los valores más altos fueron extraídos del grupo original.

Se decidió reagrupar los 188 datos restantes a los cuales se volvió a aplicar la Prueba de Bondad de Ajuste seguido de la Desviación Absoluta Mediana en donde se observó dos tipos de distribuciones:

Un primer grupo que mostraba niveles de Lp(a) que fluctuaban entre 2 – 4.43 mg/dL y un segundo grupo cuyos niveles se encontraban entre 4.8 – 26.27 mg/dL, apareciendo de nuevo la asimetría. Además se pudo observar una posible distribución de 30 datos cuyos niveles de Lp(a) fluctúan entre 27 y 129 mg/dL. En esta última distribución se pudo observar que sólo tres datos presentaban valores mayores que los sugeridos por el kit LPA(BECKMAN) ( 2-128 mg/dL), por lo que se decidió separarlos del conjunto original y reagruparlos en una distribución diferente.

De acuerdo con esto se decidió entonces ubicar en cuatro grupos a cada uno de los individuos aparentemente sanos según su frecuencia de distribución. ( gráficas 2,3,4).

La mayoría de la población (85%) presentó valores de Lp(a) entre 2 – 26.27 mg/dL, sugiriendo que valores mayores de 26 podrían representar un factor de riesgo asociado a enfermedades cardiovasculares o por lo menos de alerta para nuestro medio.

De acuerdo a esto se puede considerar como personas de riesgo a las pertenecientes a los grupos 3 y 4 ya que sus niveles de Lp(a) fluctúan entre 27 y 129 mg/dL, aún cuando sus niveles correspondientes al perfil lipídico se encontraran dentro de los valores de referencia.

Según el método estadístico propuesto por Alvarado y Rodríguez fue conveniente aplicar la curva de regresión a cada uno de los grupos para hallar alguna relación entre el perfil lipídico y los niveles de Lp(a). Los resultados arrojados no mostraron ninguna correlación entre los parámetros bioquímicos estudiados y la Lp(a), debido que en todas las curvas el coeficiente de correlación múltiple era  $\leq 0.1$ . (gráficas 5,6,7,8,9).

Los valores individuales, promedios y desviación estándar de los parámetros bioquímicos de los 200 individuos se muestran en la tabla 1, donde se puede observar que los valores medios de los parámetros mencionados se encuentran dentro de los valores de referencia.

A continuación se muestran los valores promedios de los parámetros bioquímicos estudiados en cada grupo, donde se puede observar que entre grupo

y grupo los valores no varían entre sí y por lo tanto la diferencia entre sus niveles de Lp(a) no correlaciona con dicho perfil como se mencionó anteriormente.

El grupo 1 incluye aquellas personas que exhiben niveles de Lp(a) entre 2 y 4.43 mg/dL (tabla 2). Los resultados de los parámetros analizados en este grupo (n=89), fueron: colesterol total (x =166; s= 22.5); triglicéridos ( x =84; s = 28) ; colesterol - VLDL (x= 16.6; s = 5.5) ; colesterol - HDL (x = 43;s = 9.26); colesterol -LDL (x= 105; s= 21.3); apo AI (x= 163; s=49.6); apo B<sub>100</sub> (x=63; s= 36.6); Lp(a) (x=2.72; s= 0.67); glicemia ( x= 80; s= 9.9); ácido úrico (x= 5.0; s= 1.5). Se observa que los parámetros analizados están dentro de los límites de referencia y que la mediana para Lp(a) es de 2.64. Es importante señalar que el 50% de los individuos tienen valores  $\leq$  a 2.64.

El grupo 2 incluye aquellas personas que tienen valores de Lp(a) entre 4.8 y 26.27 mg/dL (tabla 3). Estos pacientes (n= 81) muestran valores de: colesterol total (x = 160; s= 20.71); triglicéridos (x = 83; s = 24.81); colesterol -VLDL (x = 16.7; s = 5); colesterol- HDL ( x = 43; s = 9.9); colesterol- LDL ( x = 100; s= 18.3); apo AI (x = 180; s= 55.8); apoB<sub>100</sub> (x= 58; s= 16.6); Lp(a) ( x= 12.43;s= 6.5); glicemia (x= 81; s= 11.2); ácido úrico (x= 5.1; s= 4.1). Se puede observar que los valores de los parámetros están dentro de las cifras normales, sin embargo se puede resaltar que la Lp(a) presentó valores que fluctuaban entre 4.8 y 26.27 mg/dL , una mediana de 13 y una desviación absoluta mediana (D.A.M) de 24.47, lo que significa que una persona normal puede tener valores de Lp(a)  $\leq$  24.47 mg/dL.

El grupo 3 lo conforman aquellos sujetos que tienen valores de Lp(a) entre 27 y 129 mg/dL ( tabla 4). Estos pacientes (n= 27) presentan: colesterol total (x= 164; s= 22.20); triglicéridos (x= 84; s= 29.45); colesterol VLDL (x= 16;s= 5); colesterol HDL (x= 45;s= 10.1); colesterol-LDL (x= 100; s= 18.3); apo AI (x= 178; s= 23.6); apo B<sub>100</sub> ( x= 62; s= 17.7); Lp(a) ( x= 62.85; s= 32.9); glicemia (x= 89; s= 15.7); ácido úrico (x= 4.1; s= 0.8). Este grupo presentó valores que fluctuaban entre 27 y 128 mg/dl con una mediana de 56 y con una desviación absoluta mediana (D.A.M) de 111.08.

El grupo 4 corresponde a tres casos especiales pues las cifras de Lp(a) son mayores a las de las cifras de referencia ( 129 mg/dL), presentando valores normales de: colesterol total ( x= 154; s= 27.7); triglicéridos (x= 70; s= 8.6); colesterol VLDL ( x= 14.1; s= 1.7); colesterol HDL (x= 46; s= 8.6); colesterol LDL (x= 93; s= 17.2); apo AI (x= 207; s= 18.2); apo B 100 ( x= 73; s= 16.31); glicemia ( x= 70; s= 4.0); ácido úrico (x= 4.1; s: 0.7)( tabla 5).

Los valores de los parámetros bioquímicos medidos y agrupados según la distribución de la Lp(a) se muestran en las gráficas 10,11,12,13.

Según los datos recolectados en la encuesta que se le realizó a cada individuo, se pudo indagar sobre la posible causa de los niveles de Lp(a) en cada uno teniendo en cuenta sus antecedentes familiares (enfermedades), tabaquismo y estilo de vida.

Teniendo en cuenta lo anterior se pudo observar que las diferentes condiciones de vida de los individuos no influían en sus niveles de Lp(a), ya que se

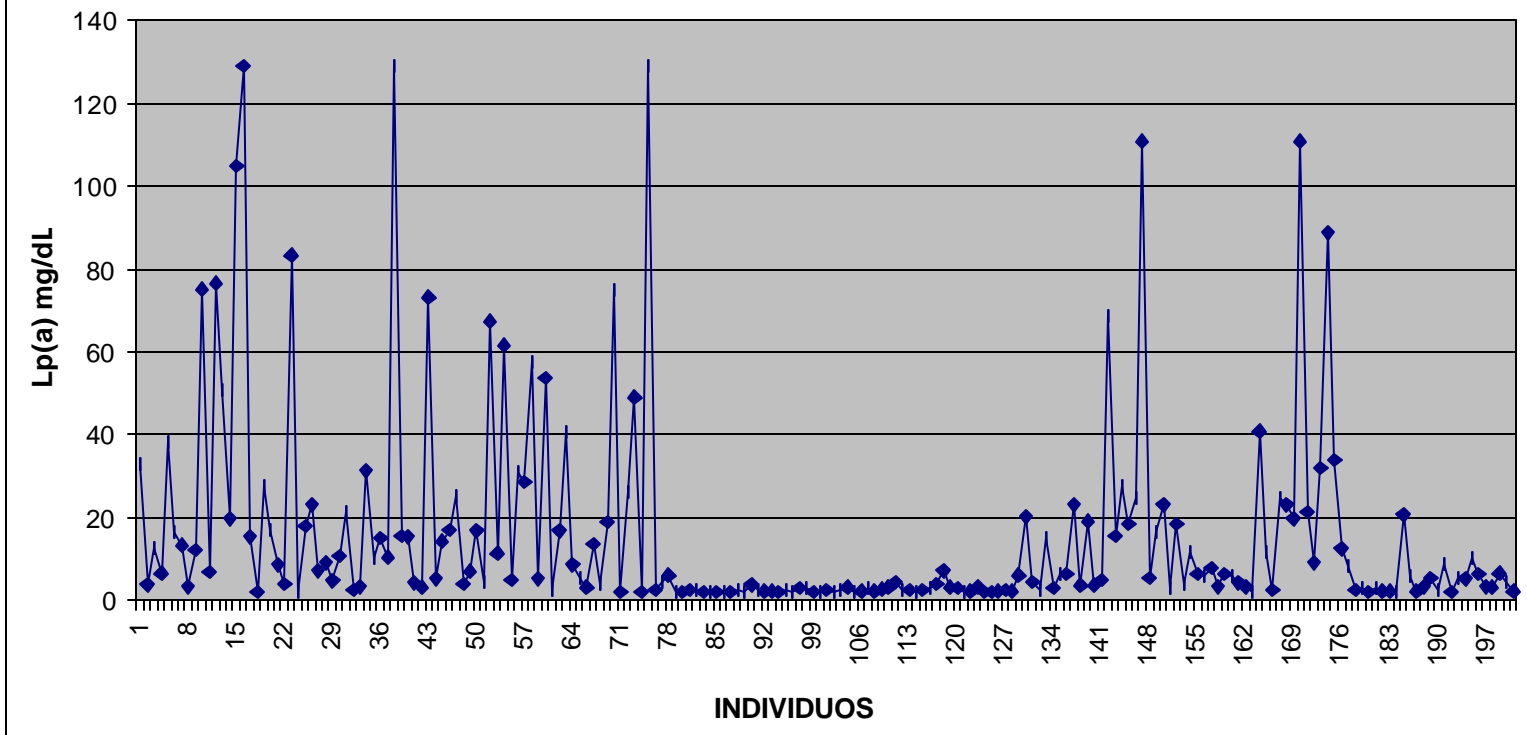
encontraron que tanto los individuos pertenecientes al grupo 1, 2 y 3, la gran mayoría presentaba antecedentes familiares de hipertensión arterial, infarto cardiaco, cáncer, Diabetes Mellitus y aumento de colesterol/triglicéridos, siendo este último el antecedente que se presentó con más frecuencia en esta población. En cuanto el estilo de vida se observó que la mayoría de estos sujetos no presentaban hábito de fumar, ni relacionados con la ingesta de bebidas alcohólicas como tampoco manifestaban realizar algún tipo de actividad física.

Todos los integrantes del grupo 4 fueron mujeres, las cuales son personas que tienen el hábito de fumar a diario, ingieren bebidas alcohólicas con cierta regularidad y no realizan ejercicio de manera constante, por lo tanto su estilo de vida puede representar riesgo para enfermedad cardiovascular, además de presentar niveles de Lp(a) elevados. Al estudiar sus antecedentes familiares se encontró el hábito de fumar en su historial esto agregado a ciertas patologías como Diabetes Mellitus, infartos e hipertensión.

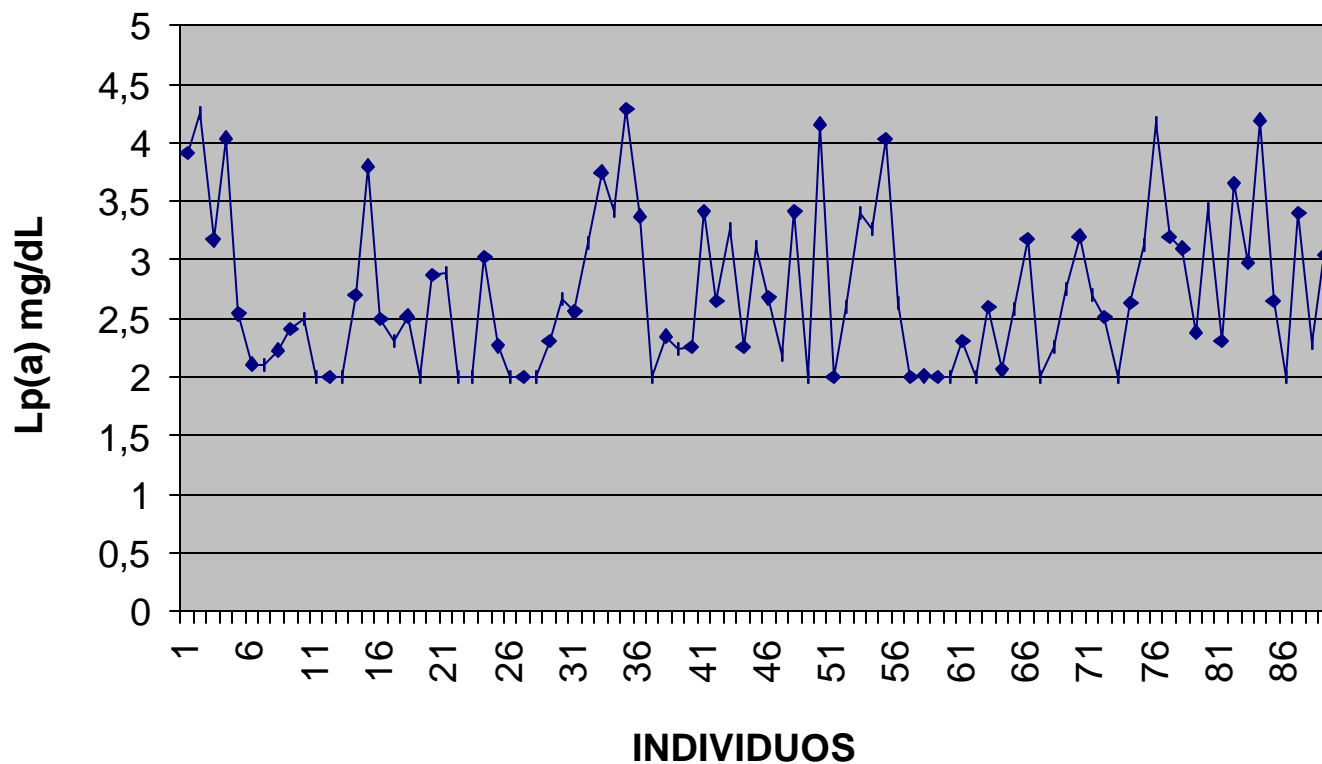
La distribución de la Lp(a) de cada grupo y su agrupación por edad y sexo se muestran en las gráficas 14,15,16,17 (mujeres) y 18,19,20 (hombres) donde se puede observar que tampoco hubo alguna relación entre estos parámetros con los niveles de Lp(a).

La cuantificación de la Lp(a) en los pacientes estudiados (n=200) muestran los siguientes resultados: 45% 2 - 4 mg/dL; 40% : 4 - 26 mg/dL y 15%: > 26 mg/dL.

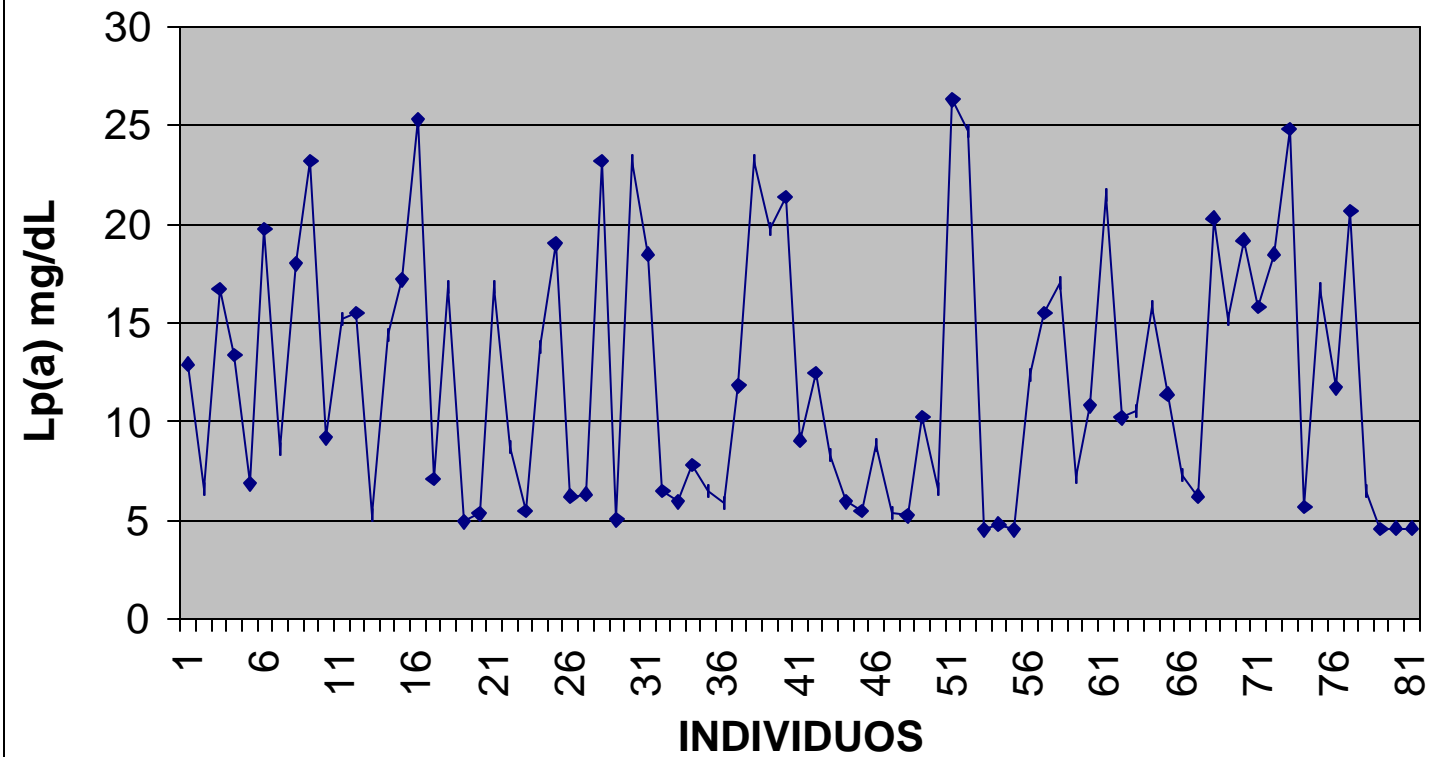
**GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE LOS NIVELES DE Lp(a)  
EN LOS 200 INDIVIDUOS APARENTEMENTE SANOS  
EN BOGOTA D.C.**



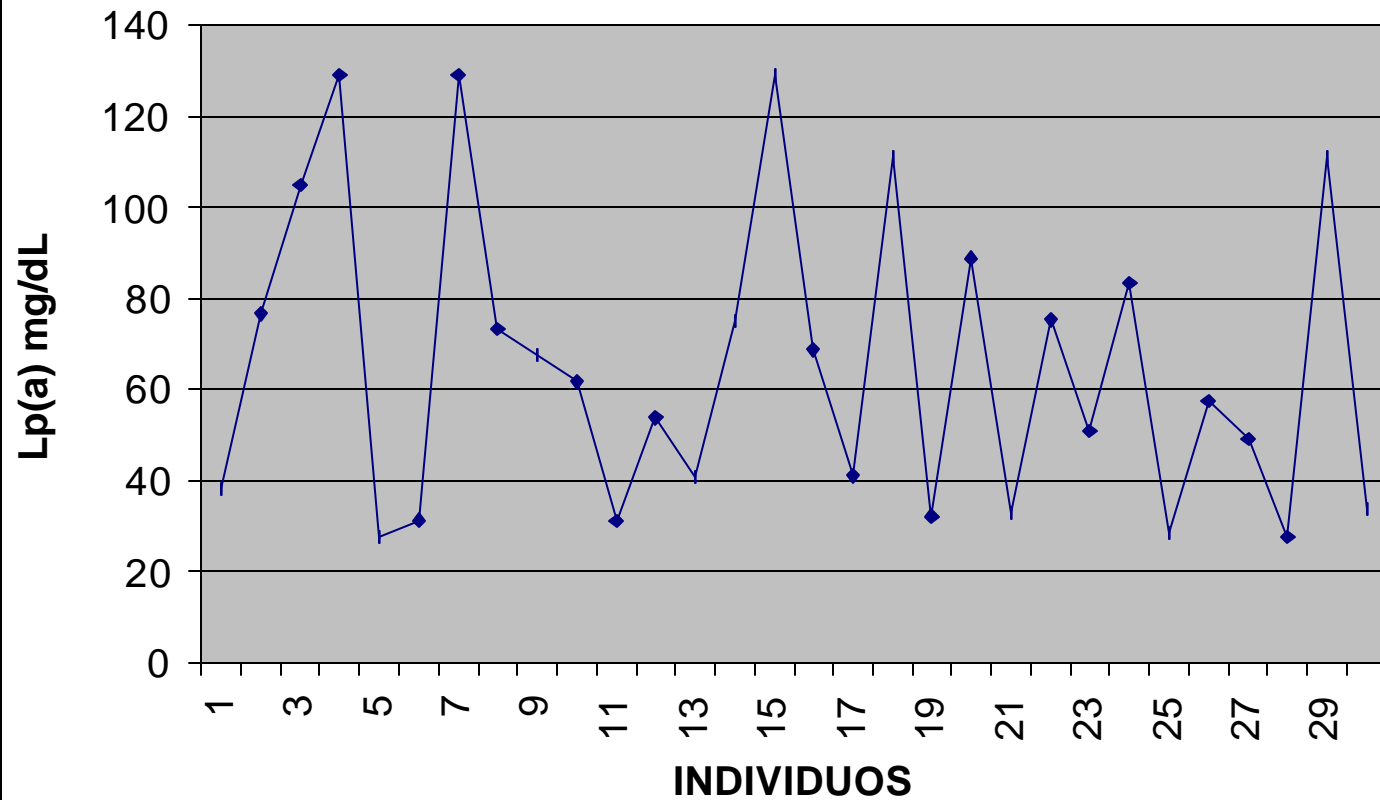
**GRAFICA 2. DISTRIBUCION DE LOS NIVELES DE Lp(a)  
EN INDIVIDUOS DEL GRUPO 1(n = 89) : 2- 4.43 mg/dL.**



**GRAFICA 3. DISTRIBUCION DE LOS NIVELES DE Lp(a)  
EN LOS INDIVIDUOS DEL GUPO 2 (n= 81) : 4.8 - 2.27  
mg/dL**



**GRAFICA 4. DISTRIBUCION DE LOS NIVELES DE Lp(a)  
EN LOS INDIVIDUOS DEL GRUPO 3 (n=30): 27- 129  
mg/dL**



**TABLA 1. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A1	APO B	LP (a)
E001	Claro	Claro	108	8,4	159	64	12,8	42	103	134	53	33
E003	Claro	claro	84	4,8	151	41	8,2	45	97	169	44	3,91
E006	claro	claro	80	2,2	162	111	22,2	40	94	189	51	12,9
E008	Claro	Claro	92	4,7	124	85	17	56	91	242	43	6,57
E009	Claro	Claro	81	5,3	150	55	11	42	82	166	57	38,3
E010	Claro	Claro	77	3,4	144	97	19,4	41	83	123	64	16,7
E011	Claro	Claro	90	2,5	126	102	20,4	53	102	289	47	13,4
E012	Claro	Claro	82	6,1	195	64	12,8	31	148	192	64	3,41
E014	Claro	Claro	75	4,8	165	103	20,6	45	98	306	53	12,4
E015	Claro	Claro	87	4,1	172	78	15,6	56	98	339	57	75,3
E017	Claro	Claro	84	4,2	163	53	10,6	48	103	181	42	6,83
E018	Claro	Claro	70	3,9	166	110	22	40	104	131	53	76,6
E019	Claro	Claro	84	5,1	200	132	26,4	36	136	104	65	51
E023	Claro	Claro	61	4,8	174	106	21,2	47	105	184	98	19,8
E024	Claro	Claro	77	6	158	125	25	38	94	136	46	105
E027	Claro	Claro	68	3,9	170	81	16,2	46	106	232	60	129
E028	Claro	Claro	93	3,9	178	102	24	41	112	206	65	15,5
E029	Claro	Claro	78	10	139	113	22,6	30	94	134	54	2
E032	Claro	Claro	70	4,1	178	109	21,8	48	108	211	78	27,7
E033	Claro	Claro	76	3,6	160	82	16,4	29	110	203	59	17
E037	Claro	Claro	77	3,5	128	64	12,8	43	83	335	47	8,59
E039	Claro	Claro	74	5,2	180	111	22,2	37	119	201	70	4,16

E041	Claro	Claro	83	5,6	153	113	22,6	37	91	173	42	83,4
------	-------	-------	----	-----	-----	-----	------	----	----	-----	----	------

**TABLA 1. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS ESTUDIADOS EN LOS 200 INDIVIDUOS.**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E042	Claro	Claro	83	4,5	196	131	26,2	40	129	223	70	2
E043	Claro	Claro	95	6	176	72	14,4	47	103	303	63	18
E044	Claro	Claro	94	5	178	56	12,4	35	127	181	65	23,2
E047	Claro	Claro	87	5,3	169	75	15	35	114	231	63	7,21
E048	Claro	Claro	77	3,3	157	35	7	38	95	202	48	9,18
E050	Claro	Claro	89	4,1	178	70	14	50	108	240	63	4,79
E051	Claro	Claro	91	5	147	81	16,2	35	95	147	42	10,8
E052	Claro	Claro	85	4,2	170	91	18	53	98	170	67	21,5
E053	Claro	Claro	84	6,6	162	39	7,8	50	104	162	59	2,6
E054	Claro	Claro	77	6	170	73	14,6	36	88	168	65	3,4
E056	Claro	Claro	60	4,2	162	91	18,2	38	105	195	62	31,4
E058	Claro	Claro	74	6,4	167	68	13,	35	11	180	58	10,2

							6		7			
E060	Claro	Claro	75	3,4	123	53	10,6	47	65	200	43	15,2
E062	Claro	Claro	80	6,4	148	118	23,6	26	105	81	52	10,5
E063	Claro	Claro	76	3,4	177	70	14	57	105	200	63	129
E065	Claro	Claro	108	3,3	151	85	17	42	90	198	50	15,8
E070	Claro	Claro	91	4,5	126	57	11,4	44	70	89	45	15,5
E072	Claro	Claro	96	3,5	181	85	17	44	116	90	76	4,25
E073	Claro	Claro	93	4,4	139	99	19,8	42	77	90	55	3,17
E074	Claro	Claro	100	4,2	152	48	9,6	59	83	202	53	73,3
E075	Claro	Claro	112	5,5	170	100	20	42	106	89	60	5,24
E076	Claro	Claro	97	3,2	178	104	20,8	40	117	90	64	14,4
E077	Claro	Claro	92	2,5	172	84	16,8	57	98	230	63	17,2

**TABLA 1. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 200 INDIVIDUOS**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E078	Claro	Claro	90	9,6	186	68	13,6	42	130	91	81	25,3

E079	Claro	Claro	85	6,2	179	91	18,2	56	101	222	63	4,04
E080	Claro	Claro	87	4,2	191	98	19,6	62	109	231	86	7,09
E081	Claro	Claro	82	4,3	176	107	21,4	49	103	203	66	16,8
E082	Claro	Claro	91	8	195	142	28,4	42	125	183	90	4,6
E083	Claro	Claro	100	5,5	185	93	18,6	46	120	192	75	67,6
E084	Claro	Claro	108	8,9	179	90	18	47	114	195	69	11,4
E085	Claro	Claro	110	4,5	189	56	11,2	47	130	197	83	61,7
E086	Claro	Claro	83	3,4	159	65	13	42	104	98	55	4,93
E088	Claro	Claro	79	5,7	184	67	13,4	52	90	190	77	31
E089	Claro	Claro	107	6,1	180	34	6,8	55	123	194	73	28,6
E090	Claro	Claro	88	3,8	151	128	25,6	34	101	215	54	57,7
E092	Claro	Claro	89	4,3	189	73	14,6	45	110	198	95	5,31
E093	Claro	Claro	84	3,4	125	43	8,6	44	73	123	43	53,8
E095	Claro	Claro	71	4,8	153	76	15,2	59	78	86	58	2,54
E096	Claro	Claro	80	3,3	146	79	15,8	43	87	90	67	16,8
E098	Claro	Claro	75	3,6	181	92	18,4	52	108	87	88	40,8
E099	Claro	Claro	86	3,4	135	53	10,6	58	64	124	67	8,71
E100	Claro	Claro	74	3,5	155	111	22,2	31	101	90	58	5,47
E101	Claro	Claro	71	5	142	81	16,2	50	73	98	60	3,27
E103	Claro	Claro	110	3,2	198	76	15,2	46	136	121	90	13,8
E104	Claro	Claro	78	6,1	173	91	18,2	37	113	93	63	4,03
E106	Claro	Claro	84	4,5	154	108	21,6	34	97	88	55	19
E107	Claro	Claro	70	3,3	158	59	11,8	48	95	93	60	75
E109	Claro	Claro	90	3,4	141	52	10,4	51	75	135	75	2,11
E110	Claro	Claro	71	4,7	179	97	19,4	31	145	109	58	26,3

**TABLA 1. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 200 INDIVIDUOS.**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E111	Claro	Claro	75	6,1	149	90	18	61	69	87	70	49,1
E112	Claro	Claro	71	8,3	187	95	19	50	117	189	51	2,1
E114	Claro	Claro	67	5	115	60	12	36	69	189	96	129
E116	Claro	Claro	100	7,8	184	84	16,8	40	133	87	100	2,63
E117	Claro	Claro	81	6,9	159	107	21,4	48	89	88	87	4,52
E118	Claro	Claro	98	5,4	188	57	11,4	63	119	188	61	6,22
E119	Claro	Claro	74	7,2	157	62	12,4	44	99	190	89	2
E121	Claro	Claro	87	5,8	162	73	14,6	48	98	160	111	2,23
E123	Claro	Claro	73	5,7	195	135	27	38	151	99	127	2,41
E124	Claro	Claro	77	6,3	176	92	18,4	43	116	125	90	2,5
E126	Claro	Claro	90	6,9	186	89	17,8	56	113	87	69	2
E127	Claro	Claro	80	5,6	184	121	24,2	50	105	188	74	2
E128	Claro	Claro	82	5	135	89	17,8	37	78	145	88	2
E129	Claro	Claro	76	6,9	140	104	20,8	28	91	115	66	2,01
E130	Claro	Claro	80	6,8	185	77	15,4	43	126	87	59	2
E131	Claro	Claro	83	4,4	138	34	6,8	47	84	167	87	2,7
E132	Claro	Claro	67	5	142	71	14,2	40	87	133	55	2
E133	Claro	Claro	74	4,4	168	68	13,6	52	103	126	50	3,8
E134	Claro	Claro	81	3,1	125	35	7	38	78	167	51	2,5
E135	Claro	Claro	74	5,6	118	40	8	45	64	134	44	2,31
E138	Claro	Claro	71	5	177	54	10,8	52	114	157	95	2,31
E142	Claro	Claro	82	3,1	171	103	20,6	47	103	169	37	2
E143	Claro	Claro	88	3,4	125	60	12	38	75	189	47	2,52
E145	Claro	Claro	87	3,2	187	90	18	42	127	166	48	2

E147	Claro	Claro	84	2,7	150	116	23,2	47	80	137	34	2,87
E148	Claro	Claro	63	2,9	135	41	8,2	53	73	131	93	2,89

**TABLA 1. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 200 INDIVIDUOS.**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E151	Claro	Claro	111	3	127	56	11,2	59	57	219	67	2
E153	Claro	Claro	66	3,3	190	56	11,2	54	124	141	58	2
E154	Claro	Claro	75	4,7	170	75	15	35	120	51	41	2,6
E156	Claro	Claro	124	7,4	178	141	28,2	35	115	181	51	2,06
E159	Claro	Claro	84	6,4	178	68	13,6	43	122	202	47	2,58
E160	Claro	Claro	102	5,9	190	105	21	49	120	213	48	3,18
E161	Claro	Claro	74	6,2	189	89	17,8	33	138	55	59	2
E170	Claro	Claro	88	7,6	158	113	22,2	31	105	181	56	2,25
E171	Claro	Claro	69	5	198	103	20,6	58	119	154	66	3,02
E172	Claro	Claro	84	3,9	200	118	23,6	42	134	216	44	2,27
E175	Claro	Claro	81	5,7	170	134	26,8	28	115	172	54	2,75
E176	Claro	Claro	78	5,8	177	62	12,4	38	124	181	44	3,2
E181	Claro	Claro	78	6,6	178	84	16,8	31	135	159	54	4,6
E183	Claro	Claro	78	4,2	190	100	20	42	132	197	47	2,7
E184	Claro	Claro	77	5	196	103	20,6	47	128	202	5	2,51
E188	Claro	Claro	77	4,4	138	64	12,8	41	84	221	46	2
E189	Claro	Claro	88	6,1	182	53	10,6	51	119	224	343	2,63
E190	Claro	Claro	82	4,8	182	105	21	41	118	206	52	3,13
E193	Claro	Claro	76	3,2	159	144	18,8	30	101	154	52	4,17
E195	Claro	Claro	71	4,9	160	119	23,8	42	90	138	34	7,31
E197	Claro	Claro	69	6,4	176	93	18,6	38	120	201	55	3,19
E198	Claro	Claro	85	6,4	196	64	12,8	44	140	197	55	3,1

E201	Claro	Claro	72	4	160	66	13,2	43	100	106	49	2
E202	Claro	Claro	82	4,3	159	60	12	41	105	210	51	2,38
E204	Claro	Claro	67	4,5	184	69	13,8	62	106	229	37	3,43
E205	Claro	Claro	69	3,9	122	89	17,8	30	81	25	34	2

**TABLA 1. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS (mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 200 INDIVIDUOS.**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E206	Claro	Claro	69	3,9	178	81	16,2	48	113	172	34	2
E207	Claro	Claro	88	2,9	161	58	11,6	44	105	220	38	2,31
E208	Claro	Claro	71	3,1	182	71	14,2	50	116	143	49	2,66
E210	Claro	Claro	84	4,1	186	125	25	45	118	24	34	2,31
E211	Claro	Claro	81	7,3	178	145	29	29	123	163	66	6,22
E212	Claro	Claro	69	3,6	189	101	20,2	38	130	174	44	20,3
E213	Claro	Claro	73	6,5	179	132	26,4	34	114	161	53	4,53
E215	Claro	Claro	64	2,6	171	58	11,5	55	101	227	40	2,56
E216	Claro	Claro	61	6,4	106	91	18,2	26	59	119	40	15,2
E218	Claro	Claro	67	5,3	163	106	21,2	43	98	156	43	3,15
E220	Claro	Claro	64	5,1	157	101	20,2	51	83	228	20	6,31
E222	Claro	Claro	77	5,1	148	72	14,4	40	90	167	63	23,2
E224	Claro	Claro	79	5	191	91	18,2	37	131	157	101	3,75
E226	Claro	Claro	79	6,4	147	56	11,2	36	100	179	86	19,2
E227	Claro	Claro	73	6,4	140	146	29,2	37	74	177	122	3,65
E228	Claro	Claro	80	4,3	173	56	11,2	61	100	259	70	5,04
E231	Claro	Claro	76	6,7	197	84	16,8	46	135	207	100	68,8
E233	Claro	Claro	77	6,6	154	116	23,2	38	90	207	96	15,8
E234	Claro	Claro	80	5,8	129	55	11	29	93	140	66	27,6

E235	Claro	Claro	73	6,4	135	54	10,8	36	87	173	67	18,5
E237	Claro	Claro	81	5	161	74	14,8	36	110	191	114	24,8
E238	Claro	Claro	80	5,7	127	145	29	30	70	166	112	111
E241	Claro	Claro	82	6,4	183	62	12,4	46	140	197	50	5,63
E243	Claro	Claro	80	8,7	184	97	19,4	35	127	183	45	16,7
E245	Claro	Claro	63	3,9	152	59	11,8	49	92	233	41	23,2
E246	Claro	Claro	79	5,6	175	51	10,2	43	118	200	110	2,98

**TABLA 1. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS (mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 200 INDIVIDUOS.**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E247	Claro	Claro	77	4,4	159	98	19,6	47	92	226	51	18,5
E249	Claro	Claro	76	5,8	156	116	23,2	2	99	143	61	4,19
E250	Claro	Claro	74	4,3	139	98	19,6	31	88	193	47	11,7
E251	Claro	Claro	68	4,5	168	132	26,4	30	111	157	48	6,45
E254	Claro	Claro	71	5,8	166	97	19,4	50	94	235	75	5,92
E256	Claro	Claro	78	5,3	165	118	23,6	35	106	217	55	7,81
E262	Claro	Claro	82	4,7	150	72	14,4	48	90	195	20	3,42
E263	Claro	Claro	64	3,9	143	41	8,2	41	92	212	41	6,45
E265	Claro	Claro	70	7,3	148	68	13,7	59	76	210	40	5,89
E266	Claro	Claro	72	5,8	121	137	27,4	24	71	190	57	4,29
E268	Claro	Claro	68	5,2	185	54	10,8	38	136	142	61	3,37
E269	Claro	Claro	74	3,2	180	52	10,4	41	128	196	56	2
E270	Claro	Claro	62	4,1	141	67	13,4	49	78	196	20	41
E271	Claro	Claro	64	3,2	116	62	12,4	7	64	176	39	11,8
E272	Claro	Claro	75	5	172	82	16,4	38	113	202	46	2,65
E273	Claro	Claro	80	3,6	167	84	16,8	44	105	210	57	24,7

E276	Claro	Claro	54	4,1	148	97	19,4	35	96	175	35	23,2
E277	Claro	Claro	71	3,4	126	67	13,4	31	82	156	34	19,8
E279	Claro	Claro	99	5,2	200	128	25,6	46	127	211	34	111
E280	Claro	Claro	89	4,2	133	71	14,2	37	80	190	65	21,4
E281	Claro	Claro	99	3,4	159	63	12,6	42	100	203	57	9,06
E283	Claro	Claro	93	4,2	177	61	12,2	47	114	239	34	32,2
E285	Claro	Claro	101	2,9	157	55	11	41	100	189	37	88,9
E290	Claro	Claro	93	7,6	165	123	2,6	35	104	200	34	33,9
E296	Claro	Claro	78	3,3	190	59	11,8	55	122	234	42	12,5
E297	Claro	Claro	67	3,2	190	127	25,4	55	109	21	46	8,33

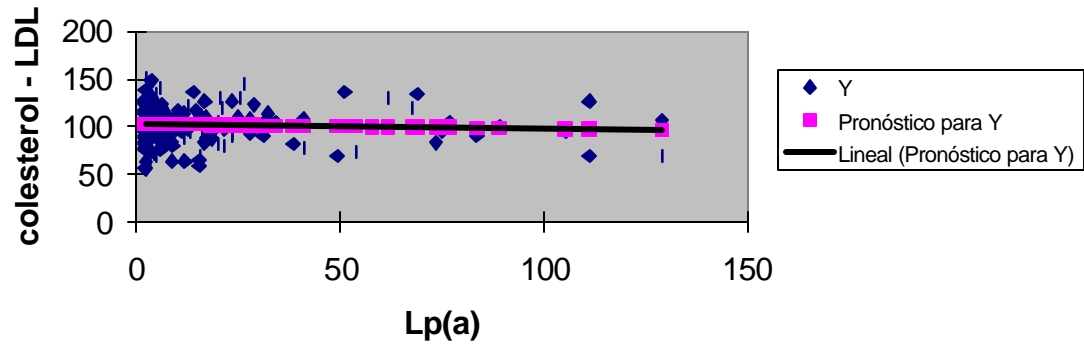
**TABLA 1. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS (mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 200 INDIVIDUOS.**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E298	Claro	Claro	81	4,3	161	136	27,2	41	90	245	54	2,35
E299	Claro	Claro	88	3,5	172	123	24,6	62	85	159	55	2,24
E300	Claro	Claro	62	3	174	63	12,6	42	120	150	52	20,7
E301	Claro	Claro	86	4,2	137	97	19,4	38	78	166	61	5,95
E302	Claro	Claro	74	3,9	156	56	11,2	48	97	178	74	2,25
E303	Claro	Claro	68	4,5	186	109	21,8	50	109	197	73	3,41
E304	Claro	Claro	70	3,9	141	54	10,8	41	90	164	43	5,47
E305	Claro	Claro	63	6	142	84	16,8	49	77	212	54	2,65
E306	Claro	Claro	73	5,3	156	68	13,6	62	79	222	51	8,79
E307	Claro	Claro	74	6	109	90	18	34	56	122	28	2
E308	Claro	Claro	60	4,5	162	47	9,4	45	107	234	45	5,4
E310	Claro	Claro	69	4	148	46	9,2	58	80	162	38	5,21
E311	Claro	Claro	82	4,4	156	51	10,2	50	112	200	51	10,3

E313	Claro	Claro	79	5	137	100	20	36	80	160	53	6,5
E314	Claro	Claro	77	5,4	187	74	14,8	45	127	156	70	3,4
E315	Claro	Claro	61	2,3	184	79	15,8	48	118	210	82	3,26
E316	Claro	Claro	86	2,3	191	69	13,8	61	115	222	60	6,59
E317	Claro	Claro	75	3,5	123	54	10,8	40	69	207	61	4,51
E318	Claro	Claro	78	3,4	200	96	19,2	64	112	290	86	2,25
E319	Claro	Claro	87	3,5	124	36	7,2	53	61	228	40	3,11
E321	Claro	Claro	85	4,2	185	78	15,6	48	121	189	45	2,29
E322	Claro	Claro	79	3,5	146	54	10,8	45	89	156	62	2,68
E323	Claro	Claro	81	6,2	179	69	13,8	44	119	142	75	3,04
E324	Claro	Claro	92	2,5	163	63	12,6	45	104	148	49	2,19
<b>X</b>			<b>80</b>	<b>5,0</b>	<b>163,3</b>	<b>83,5</b>	<b>16,6</b>	<b>43,3</b>	<b>96</b>	<b>172,4</b>	<b>60,8</b>	<b>9,68</b>
<b>S</b>			<b>11,4</b>	<b>2,8</b>	<b>22</b>	<b>27,18</b>	<b>5,4</b>	<b>9,4</b>	<b>###</b>	<b>53,3</b>	<b>28</b>	<b>17,6</b>
<b>VR</b>			<b>70-100</b>	<b>2.4-7.0</b>	<b>&lt;200</b>	<b>&lt;150</b>	<b>&lt;35</b>	<b>&gt;40</b>	<b>&lt;135</b>	<b>&lt;350</b>	<b>&lt;96</b>	<b>2-128</b>

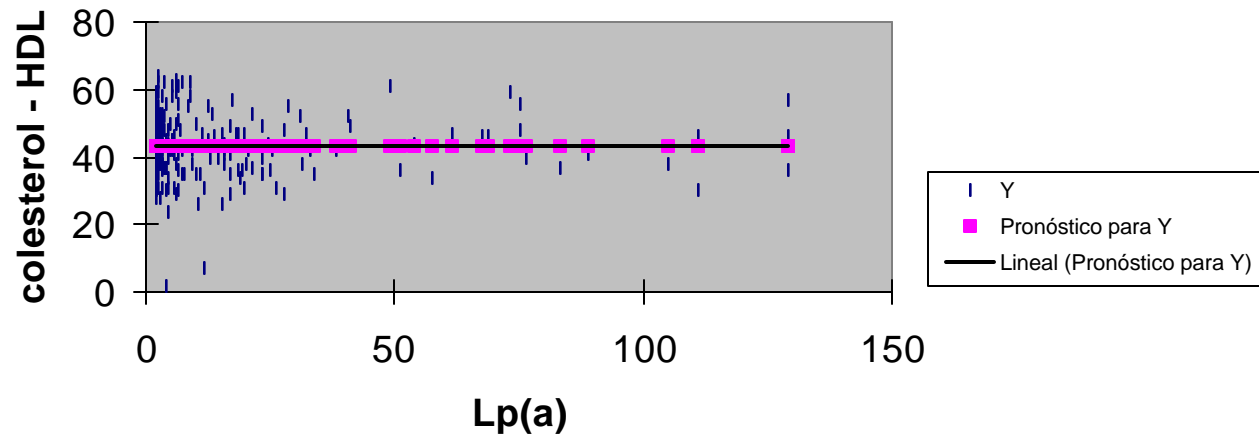
**GRAFICA 5.**

**Curva de regresión ajustada colesterol - LDL vs  
Lp(a) en 200 sujetos sanos de Bogotá D.C  
(  $r = 0.06$  )**

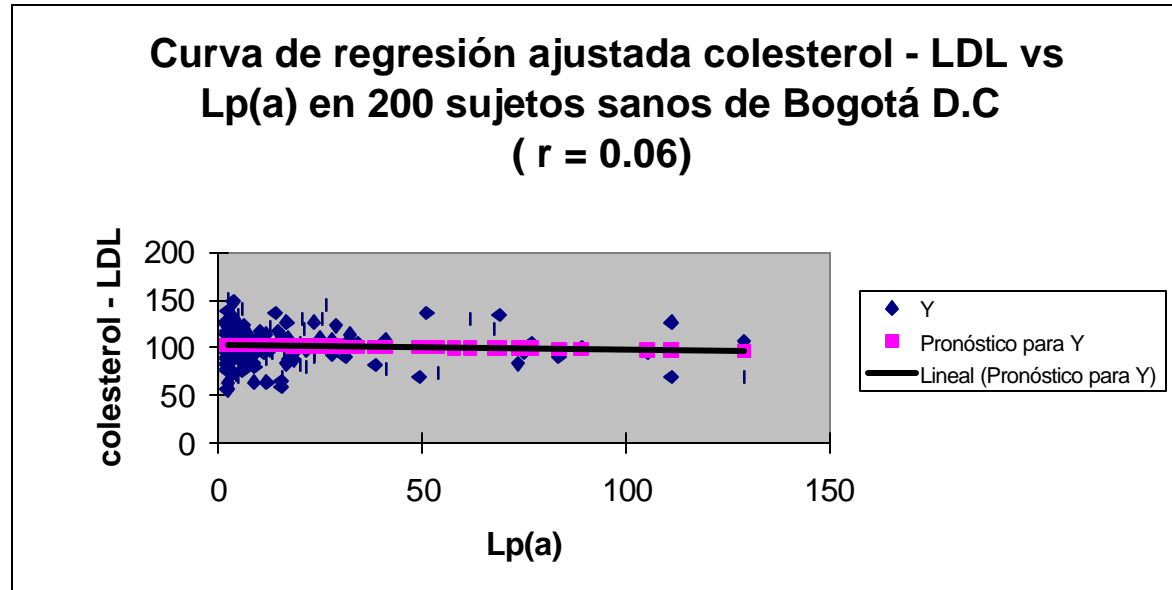


**GRAFICA 6.**

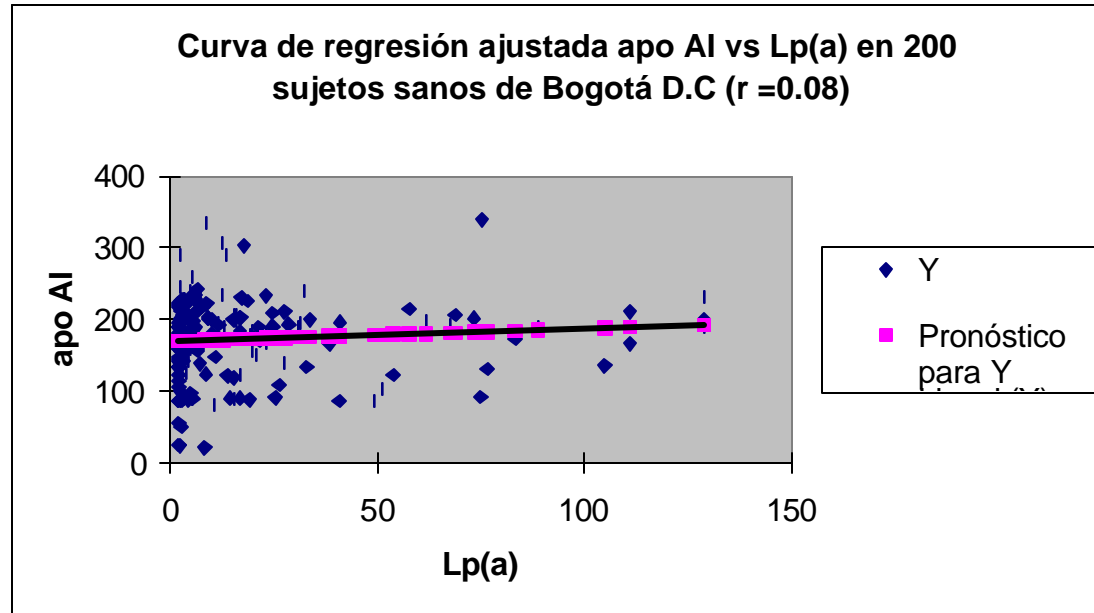
**Curva de regresión ajustada colesterol-HDL vs Lp(a) en  
200 sujetos sano de Bogotá D.C  
( $r= 0.004$ )**



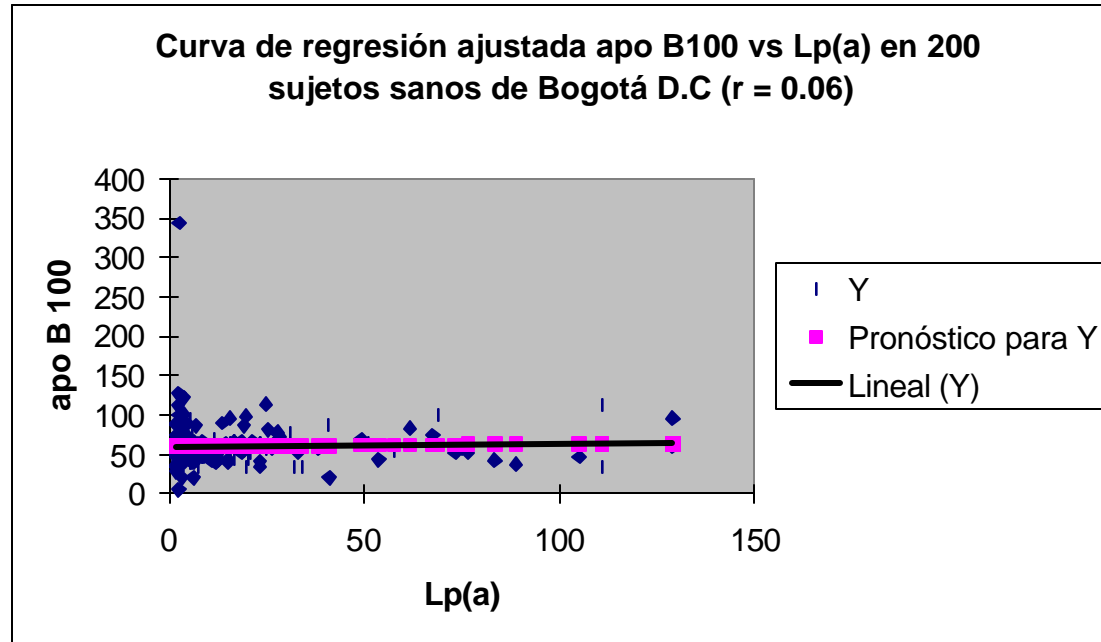
## GRAFICA 7.



## GRAFICA 8.



## GRAFICA 9.



**TABLA 2. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS (mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 89 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 2 Y 4.43**

mg/dl

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E003	Claro	claro		4,8	151	41	8,2	45	97	169	44	3,91
E072	Claro	Claro	96	3,5	181	85	17	44	116	90	76	4,25
E073	Claro	Claro	93	4,4	139	99	19,8	42	77	90	55	3,17
E079	Claro	Claro	85	6,2	179	91	18,2	56	101	222	63	4,04
E095	Claro	Claro	71	4,8	153	76	15,2	59	78	86	58	2,54
E109	Claro	Claro	90	3,4	141	52	10,4	51	75	135	75	2,11
E112	Claro	Claro	71	8,3	187	95	19	50	117	189	51	2,1
E121	Claro	Claro	87	5,8	162	73	14,6	48	98	160	111	2,23
E123	Claro	Claro	73	5,7	195	135	27	38	151	99	127	2,41
E124	Claro	Claro	77	6,3	176	92	18,4	43	116	125	90	2,5
E126	Claro	Claro	90	6,9	186	89	17,8	56	113	87	69	2
E127	Claro	Claro	80	5,6	184	121	24,2	50	105	188	74	2
E128	Claro	Claro	82	5	135	89	17,8	37	78	145	88	2
E131	Claro	Claro	83	4,4	138	34	6,8	47	84	167	87	2,7
E133	Claro	Claro	74	4,4	168	68	13,6	52	103	126	50	3,8
E134	Claro	Claro	81	3,1	125	35	7	38	78	167	51	2,5
E135	Claro	Claro	74	5,6	118	40	8	45	64	134	44	2,31
E143	Claro	Claro	88	3,4	125	60	12	38	75	189	47	2,52
E145	Claro	Claro	87	3,2	187	90	18	42	127	166	48	2
E147	Claro	Claro	84	2,7	150	116	23,2	47	80	137	34	2,87
E148	Claro	Claro	63	2,9	135	41	8,2	53	73	131	93	2,89
E151	Claro	Claro	111	3	127	56	11,2	59	57	219	67	2
E153	Claro	Claro	66	3,3	190	56	11,2	54	124	141	58	2
E171	Claro	Claro	69	5	198	103	20,6	58	119	154	66	3,02
E172	Claro	Claro	84	3,9	200	118	23,6	42	134	216	44	2,27
E201	Claro	Claro	72	4	160	66	13,2	43	100	106	49	2

E205	Claro	Claro	69	3,9	122	89	17,8	30	81	25	34	2
------	-------	-------	----	-----	-----	----	------	----	----	----	----	---

**TABLA 2. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 89 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 2 Y 4.43 mg/dl**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E206	Claro	Claro	69	3,9	178	81	16,2	48	113	172	34	2
E207	Claro	Claro	88	2,9	161	58	11,6	44	105	220	38	2,31
E208	Claro	Claro	71	3,1	182	71	14,2	50	116	143	49	2,66
E215	Claro	Claro	64	2,6	171	58	11,5	55	101	227	40	2,56
E218	Claro	Claro	67	5,3	163	106	21,2	43	98	156	43	3,15
E224	Claro	Claro	79	5	191	91	18,2	37	131	157	101	3,75
E262	Claro	Claro	82	4,7	150	72	14,4	48	90	195	20	3,42
E266	Claro	Claro	72	5,8	121	137	27,4	24	71	190	57	4,29
E268	Claro	Claro	68	5,2	185	54	10,8	38	136	142	61	3,37
E269	Claro	Claro	74	3,2	180	52	10,4	41	128	196	56	2
E298	Claro	Claro	81	4,3	161	136	27,2	41	90	245	54	2,35
E299	Claro	Claro	88	3,5	172	123	24,6	62	85	159	55	2,24
E302	Claro	Claro	74	3,9	156	56	11,2	48	97	178	74	2,25
E303	Claro	Claro	68	4,5	186	109	21,8	50	109	197	73	3,41
E305	Claro	Claro	63	6	142	84	16,8	49	77	212	54	2,65
E315	Claro	Claro	61	2,3	184	79	15,8	48	118	210	82	3,26
E318	Claro	Claro	78	3,4	200	96	19,2	64	112	290	86	2,25
E319	Claro	Claro	87	3,5	124	36	7,2	53	61	228	40	3,11
E322	Claro	Claro	79	3,5	146	54	10,8	45	89	156	62	2,68
E324	Claro	Claro	92	2,5	163	63	12,6	45	104	148	49	2,19

E012	Claro	Claro		6,1	195	64	12,8	31	148	192	64	3,41
E029	Claro	Claro	78	10	139	113	22,6	30	94	134	54	2
E039	Claro	Claro	74	5,2	180	111	22,2	37	119	201	70	4,16
E042	Claro	Claro	83	4,5	196	131	26,2	40	129	223	70	2
E053	Claro	Claro	84	6,6	162	39	7,8	50	104	162	59	2,6
E054	Claro	Claro	77	6	170	73	14,6	36	88	168	65	3,4

**TABLA 2. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 89 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 2 Y 4.43 mg/dl**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E101	Claro	Claro	71	5	142	81	16,2	50	73	98	60	3,27
E104	Claro	Claro	78	6,1	173	91	18,2	37	113	93	63	4,03
E116	Claro	Claro	100	7,8	184	84	16,8	40	133	87	100	2,63
E119	Claro	Claro	74	7,2	157	62	12,4	44	99	190	89	2
E129	Claro	Claro	76	6,9	140	104	20,8	28	91	115	66	2,01
E130	Claro	Claro	80	6,8	185	77	15,4	43	126	87	59	2
E132	Claro	Claro	67	5	142	71	14,2	40	87	133	55	2
E138	Claro	Claro	71	5	177	54	10,8	52	114	157	95	2,31
E142	Claro	Claro	82	3,1	171	103	20,6	47	103	169	37	2
E154	Claro	Claro	75	4,7	170	75	15	35	120	51	41	2,6
E156	Claro	Claro	124	7,4	178	141	28,2	35	115	181	51	2,06
E159	Claro	Claro	84	6,4	178	68	13,6	43	122	202	47	2,58
E160	Claro	Claro	102	5,9	190	105	21	49	120	213	48	3,18
E161	Claro	Claro	74	6,2	189	89	17,8	33	138	55	59	2
E170	Claro	Claro	88	7,6	158	113	22,2	31	105	181	56	2,25

E175	Claro	Claro	81	5,7	170	134	26,8	28	115	172	54	2,75
E176	Claro	Claro	78	5,8	177	62	12,4	38	124	181	44	3,2
E183	Claro	Claro	78	4,2	190	100	20	42	132	197	47	2,7
E184	Claro	Claro	77	5	196	103	20,6	47	128	202	5	2,51
E188	Claro	Claro	77	4,4	138	64	12,8	41	84	221	46	2
E189	Claro	Claro	88	6,1	182	53	10,6	51	119	224	343	2,63
E190	Claro	Claro	82	4,8	182	105	21	41	118	206	52	3,13
E193	Claro	Claro	76	3,2	159	144	18,8	30	101	154	52	4,17
E197	Claro	Claro	69	6,4	176	93	18,6	38	120	201	55	3,19
E198	Claro	Claro	85	6,4	196	64	12,8	44	140	197	55	3,1
E202	Claro	Claro	82	4,3	159	60	12	41	105	210	51	2,38

**TABLA 2. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 89 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 2 Y 4.43 mg/dl**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E204	Claro	Claro	67	4,5	184	69	13,8	62	106	229	37	3,43
E210	Claro	Claro	84	4,1	186	125	25	45	118	24	34	2,31
E227	Claro	Claro	73	6,4	140	146	29,2	37	74	177	122	3,65
E246	Claro	Claro	79	5,6	175	51	10,2	43	118	200	110	2,98
E249	Claro	Claro	76	5,8	156	116	23,2	2	99	143	61	4,19
E272	Claro	Claro	75	5	172	82	16,4	38	113	202	46	2,65
E307	Claro	Claro	74	6	109	90	18	34	56	122	28	2
E314	Claro	Claro	77	5,4	187	74	14,8	45	127	156	70	3,4
E321	Claro	Claro	85	4,2	185	78	15,6	48	121	189	45	2,29
E323	Claro	Claro	81	6,2	179	69	13,8	44	119	142	75	3,04
<b>X</b>			<b>80</b>	<b>5,0</b>	<b>166</b>	<b>84</b>	<b>16,6</b>	<b>43</b>	<b>105</b>	<b>163</b>	<b>63</b>	<b>2,72</b>

S			9,9	1,5	22,51	28,02	5,5	9,26	21,3	49,6	36,6	0,67
---	--	--	-----	-----	-------	-------	-----	------	------	------	------	------

**TABLA 3. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 81 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 4.8 Y 26.27 mg/dl**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E006	claro	claro		2,2	162	111	22,2	40	94	189	51	12,9
E008	Claro	Claro		4,7	124	85	17	56	91	242	43	6,57
E010	Claro	Claro		3,4	144	97	19,4	41	83	123	64	16,7
E011	Claro	Claro		2,5	126	102	20,4	53	102	289	47	13,4
E017	Claro	Claro	84	4,2	163	53	10,6	48	103	181	42	6,83
E023	Claro	Claro	61	4,8	174	106	21,2	47	105	184	98	19,8
E037	Claro	Claro	77	3,5	128	64	12,8	43	83	335	47	8,59
E043	Claro	Claro	95	6	176	72	14,4	47	103	303	63	18

E044	Claro	Claro	94	5	178	56	12,4	35	127	181	65	23,2
E048	Claro	Claro	77	3,3	157	35	7	38	95	202	48	9,18
E060	Claro	Claro	75	3,4	123	53	10,6	47	65	200	43	15,2
E070	Claro	Claro	91	4,5	126	57	11,4	44	70	89	45	15,5
E075	Claro	Claro	112	5,5	170	100	20	42	106	89	60	5,24
E076	Claro	Claro	97	3,2	178	104	20,8	40	117	90	64	14,4
E077	Claro	Claro	92	2,5	172	84	16,8	57	98	230	63	17,2
E078	Claro	Claro	90	9,6	186	68	13,6	42	130	91	81	25,3
E080	Claro	Claro	87	4,2	191	98	19,6	62	109	231	86	7,09
E081	Claro	Claro	82	4,3	176	107	21,4	49	103	203	66	16,8
E086	Claro	Claro	83	3,4	159	65	13	42	104	98	55	4,93
E092	Claro	Claro	89	4,3	189	73	14,6	45	110	198	95	5,31
E096	Claro	Claro	80	3,3	146	79	15,8	43	87	90	67	16,8
E099	Claro	Claro	86	3,4	135	53	10,6	58	64	124	67	8,71
E100	Claro	Claro	74	3,5	155	111	22,2	31	101	90	58	5,47
E103	Claro	Claro	110	3,2	198	76	15,2	46	136	121	90	13,8
E106	Claro	Claro	84	4,5	154	108	21,6	34	97	88	55	19
E118	Claro	Claro	98	5,4	188	57	11,4	63	119	188	61	6,22

**TABLA 3. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 81 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 4.8 Y 26.27 mg/dl**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E220	Claro	Claro	64	5,1	157	101	20,2	51	83	228	20	6,31
E222	Claro	Claro	77	5,1	148	72	14,4	40	90	167	63	23,2
E228	Claro	Claro	80	4,3	173	56	11,2	61	100	259	70	5,04
E245	Claro	Claro	63	3,9	152	59	11,8	49	92	233	41	23,2
E247	Claro	Claro	77	4,4	159	98	19,6	47	92	226	51	18,5

E251	Claro	Claro	68	4,5	168	132	26,4	30	111	157	48	6,45
E254	Claro	Claro	71	5,8	166	97	19,4	50	94	235	75	5,92
E256	Claro	Claro	78	5,3	165	118	23,6	35	106	217	55	7,81
E263	Claro	Claro	64	3,9	143	41	8,2	41	92	212	41	6,45
E265	Claro	Claro	70	7,3	148	68	13,7	59	76	210	40	5,89
E271	Claro	Claro	64	3,2	116	62	12,4	7	64	176	39	11,8
E276	Claro	Claro	54	4,1	148	97	19,4	35	96	175	35	23,2
E277	Claro	Claro	71	3,4	126	67	13,4	31	82	156	34	19,8
E280	Claro	Claro	89	4,2	133	71	14,2	37	80	190	65	21,4
E281	Claro	Claro	99	3,4	159	63	12,6	42	100	203	57	9,06
E296	Claro	Claro	78	3,3	190	59	11,8	55	122	234	42	12,5
E297	Claro	Claro	67	3,2	190	127	25,4	55	109	21	46	8,33
E301	Claro	Claro	86	4,2	137	97	19,4	38	78	166	61	5,95
E304	Claro	Claro	70	3,9	141	54	10,8	41	90	164	43	5,47
E306	Claro	Claro	73	5,3	156	68	13,6	62	79	222	51	8,79
E308	Claro	Claro	60	4,5	162	47	9,4	45	107	234	45	5,4
E310	Claro	Claro	69	4	148	46	9,2	58	80	162	38	5,21
E311	Claro	Claro	82	4,4	156	51	10,2	50	112	200	51	10,3
E316	Claro	Claro	86	2,3	191	69	13,8	61	115	222	60	6,59
E110	Claro	Claro	71	4,7	179	97	19,4	31	145	109	58	26,3
E273	Claro	Claro	80	3,6	167	84	16,8	44	105	210	57	24,7

**TABLA 3. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 81 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 4.8 Y 26.27 mg/dl**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E317	Claro	Claro	75	3,5	123	54	10,8	40	69	207	61	4,51

E050	Claro	Claro	89	4,1	178	70	14	50	108	240	63	4,79
E117	Claro	Claro	81	6,9	159	107	21,4	48	89	88	87	4,52
E014	Claro	Claro		4,8	165	103	20,6	45	98	306	53	12,4
E028	Claro	Claro	93	3,9	178	102	24	41	112	206	65	15,5
E033	Claro	Claro	76	3,6	160	82	16,4	29	110	203	59	17
E047	Claro	Claro	87	5,3	169	75	15	35	114	231	63	7,21
E051	Claro	Claro	91	5	147	81	16,2	35	95	147	42	10,8
E052	Claro	Claro	85	4,2	170	91	18	53	98	170	67	21,5
E058	Claro	Claro	74	6,4	167	68	13,6	35	117	180	58	10,2
E062	Claro	Claro	80	6,4	148	118	23,6	26	105	81	52	10,5
E065	Claro	Claro	108	3,3	151	85	17	42	90	198	50	15,8
E084	Claro	Claro	108	8,9	179	90	18	47	114	195	69	11,4
E195	Claro	Claro	71	4,9	160	119	23,8	42	90	138	34	7,31
E211	Claro	Claro	81	7,3	178	145	29	29	123	163	66	6,22
E212	Claro	Claro	69	3,6	189	101	20,2	38	130	174	44	20,3
E216	Claro	Claro	61	6,4	106	91	18,2	26	59	119	40	15,2
E226	Claro	Claro	79	6,4	147	56	11,2	36	100	179	86	19,2
E233	Claro	Claro	77	6,6	154	116	23,2	38	90	207	96	15,8
E235	Claro	Claro	73	6,4	135	54	10,8	36	87	173	67	18,5
E237	Claro	Claro	81	5	161	74	14,8	36	110	191	114	24,8
E241	Claro	Claro	82	6,4	183	62	12,4	46	140	197	50	5,63
E243	Claro	Claro	80	8,7	184	97	19,4	35	127	183	45	16,7
E250	Claro	Claro	74	4,3	139	98	19,6	31	88	193	47	11,7
E300	Claro	Claro	62	3	174	63	12,6	42	120	150	52	20,7

**TABLA 3. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS (mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 81 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 4.8 Y 26.27 mg/dl**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E313	Claro	Claro	79	5	137	100	20	36	80	160	53	6,5
E213	Claro	Claro	73	6,5	179	132	26,4	34	114	161	53	4,53
E082	Claro	Claro	91	8	195	142	28,4	42	125	183	90	4,6
E181	Claro	Claro	78	6,6	178	84	16,8	31	135	159	54	4,6
<b>X</b>			<b>81</b>	<b>5,1</b>	<b>160</b>	<b>83</b>	<b>16,7</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>180</b>	<b>57,9</b>	<b>12,3</b>
<b>S</b>			<b>11,2</b>	<b>4,1</b>	<b>20,71</b>	<b>24,81</b>	<b>5,00</b>	<b>9,9</b>	<b>18,3</b>	<b>55,8</b>	<b>16,6</b>	<b>6,5</b>

**TABLA 4. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS**

**PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 27 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 27 Y 128 mg/dl**

PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E001	Claro	Claro	108	8,4	159	64	12,8	42	103	134	53	33
E015	Claro	Claro		4,1	172	78	15,6	56	98	339	57	75,3
E019	Claro	Claro	84	5,1	200	132	26,4	36	136	104	65	51
E041	Claro	Claro	83	5,6	153	113	22,6	37	91	173	42	83,4
E089	Claro	Claro	107	6,1	180	34	6,8	55	123	194	73	28,6
E090	Claro	Claro	88	3,8	151	128	25,6	34	101	215	54	57,7
E111	Claro	Claro	75	6,1	149	90	18	61	69	87	70	49,1
E234	Claro	Claro	80	5,8	129	55	11	29	93	140	66	27,6
E238	Claro	Claro	80	5,7	127	145	29	30	70	166	112	111
E290	Claro	Claro	93	7,6	165	123	2,6	35	104	200	34	33,9
E009	Claro	Claro		5,3	150	55	11	42	82	166	57	38,3
E018	Claro	Claro	70	3,9	166	110	22	40	104	131	53	76,6
E024	Claro	Claro	77	6	158	125	25	38	94	136	46	105
E032	Claro	Claro	70	4,1	178	109	21,8	48	108	211	78	27,7
E056	Claro	Claro	60	4,2	162	91	18,2	38	105	195	62	31,4
E074	Claro	Claro	100	4,2	152	48	9,6	59	83	202	53	73,3
E083	Claro	Claro	100	5,5	185	93	18,6	46	120	192	75	67,6
E085	Claro	Claro	110	4,5	189	56	11,2	47	130	197	83	61,7
E088	Claro	Claro	79	5,7	184	67	13,4	52	90	190	77	31
E093	Claro	Claro	84	3,4	125	43	8,6	44	73	123	43	53,8
E098	Claro	Claro	75	3,6	181	92	18,4	52	108	87	88	40,8
E107	Claro	Claro	70	3,3	158	59	11,8	48	95	93	60	75

E231	Claro	Claro	76	6,7	197	84	16,8	46	135	207	100	68,8
------	-------	-------	----	-----	-----	----	------	----	-----	-----	-----	------

**TABLA 4. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS**

**BIOQUIMICOS(mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 27 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) ENTRE 27 Y 128 mg/dl**

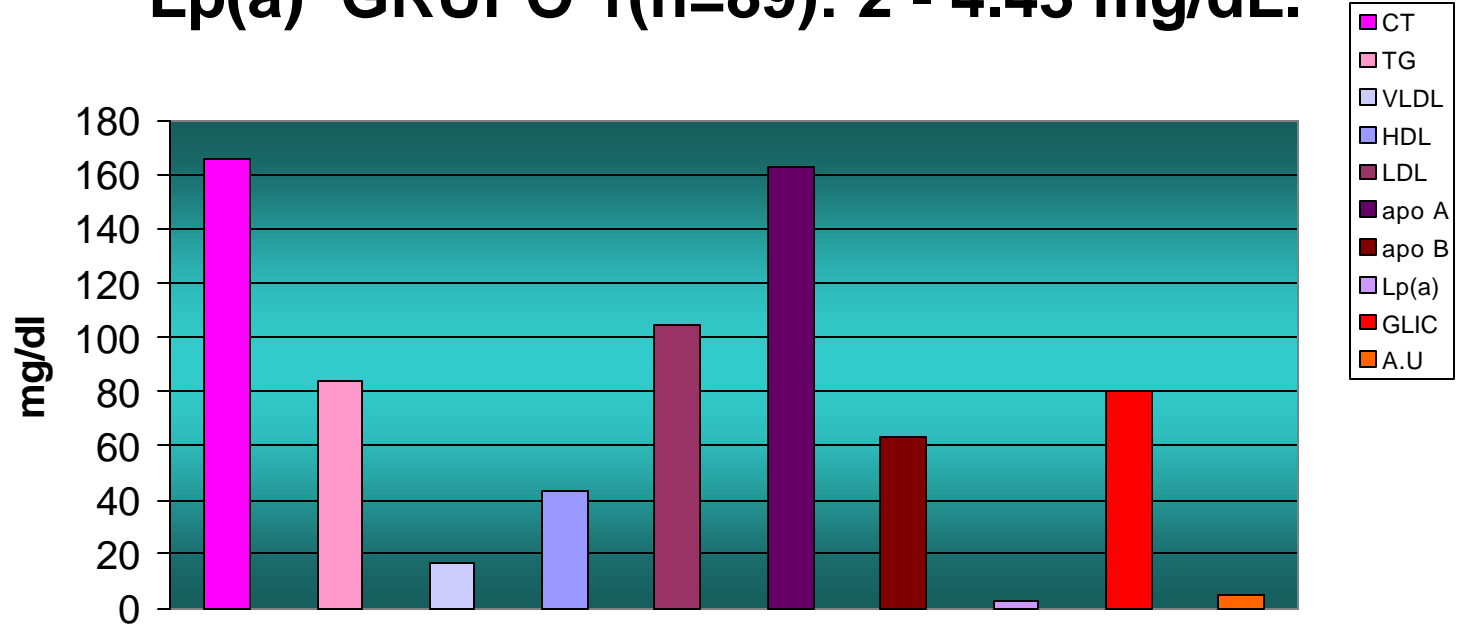
PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E270	Claro	Claro	62	4,1	141	67	13,4	49	78	196	20	41
E279	Claro	Claro	99	5,2	200	128	25,6	46	127	211	34	111
E283	Claro	Claro	93	4,2	177	61	12,2	47	114	239	34	32,2
E285	Claro	Claro	101	2,9	157	55	11	41	100	189	37	88,9
<b>X</b>			<b>89</b>	<b>4,1</b>	<b>164</b>	<b>84</b>	<b>16</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	<b>178</b>	<b>62</b>	<b>62,9</b>
<b>S</b>			<b>15,7</b>	<b>0,8</b>	<b>22,20</b>	<b>29,45</b>	<b>5,87</b>	<b>3,0</b>	<b>18,3</b>	<b>23,6</b>	<b>17,7</b>	<b>32,9</b>

**TABLA 5. VALORES INDIVIDUALES, PROMEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS (mg/dL) ESTUDIADOS EN LOS 3 INDIVIDUOS CON NIVELES DE Lp(a) DE 129 mg/dl**

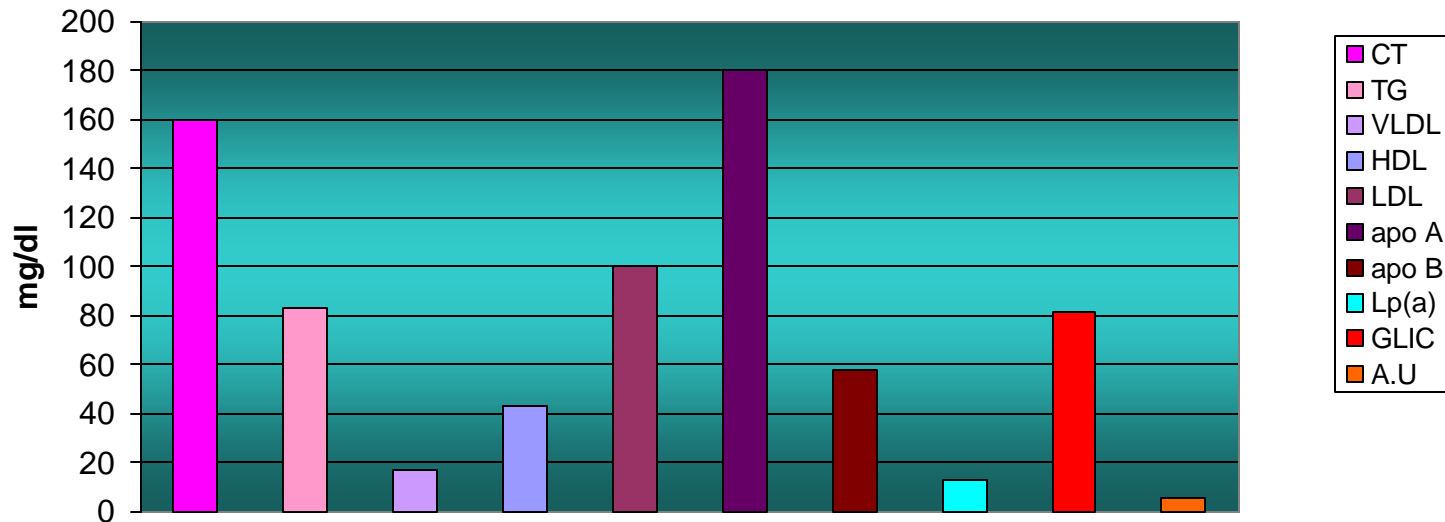
PACIENTE	ASP. SUERO SIN REFRIGERAR	ASP. SUERO REFRIGERADO	GLICEMIA	AC. URICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	VLDL	HDL	LDL	APO A-1	APO B	LP (a)
E027	Claro	Claro	68	3,9	170	81	16,2	46	106	232	60	129
E114	Claro	Claro	67	5	115	60	12	36	69	189	96	129
E063	Claro	Claro	76	3,4	177	70	14	57	105	200	63	129
<b>X</b>			<b>70</b>	<b>4,1</b>	<b>154</b>	<b>70</b>	<b>14,1</b>	<b>46,3</b>	<b>93,3</b>	<b>207</b>	<b>73</b>	<b>129</b>
<b>S</b>			<b>4,0</b>	<b>0,7</b>	<b>27,7</b>	<b>8,6</b>	<b>1,7</b>	<b>8,6</b>	<b>17,2</b>	<b>18,2</b>	<b>16,3</b>	<b>0</b>



# GRAFICA 10. PERFIL LIPIDICO vs Lp(a) GRUPO 1(n=89): 2 - 4.43 mg/dL.

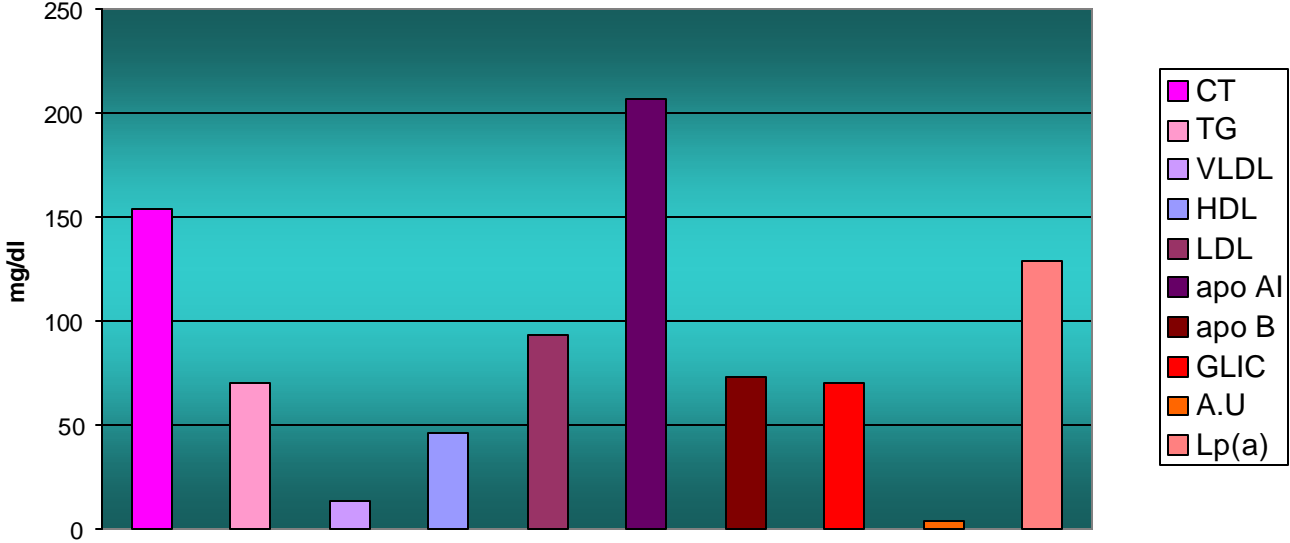


# GRAFICA 11. PERFIL LIPIDICO vs Lp(a) GRUPO 2 (n=81): 4,5-26,27 mg/dL

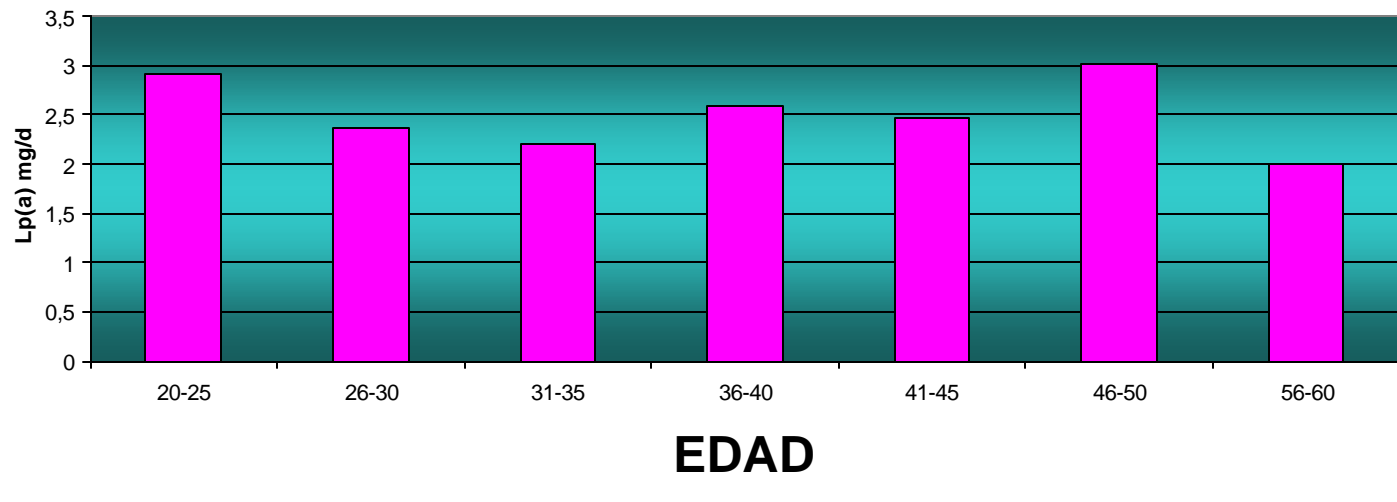




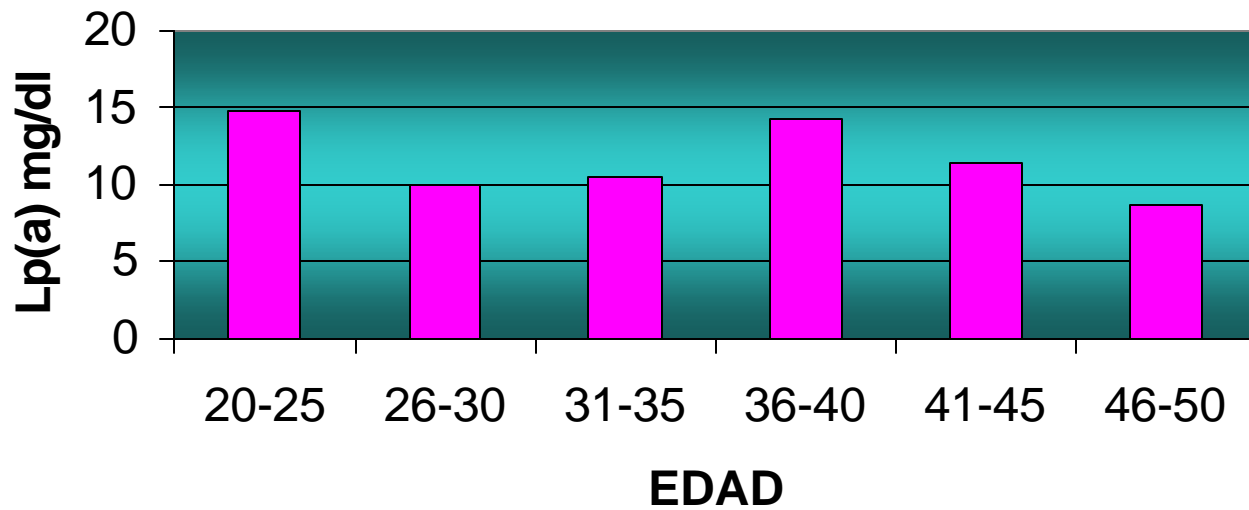
**GRAFICA 13.**  
**PERFIL LIPIDICOvs Lp(a) GRUPO 4(n=3):129 mg/dL**



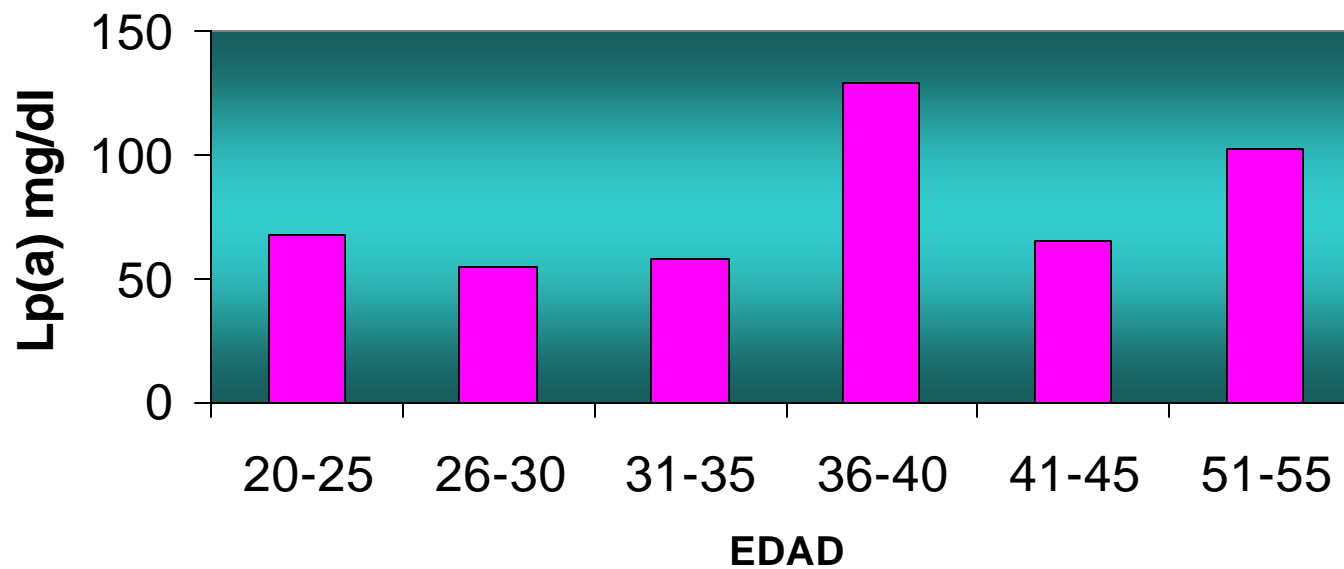
**GRAFICA 14.**  
**NIVELES DE Lp(a) AGRUPADOS POR EDAD SEGÚN**  
**FRECUENCIA DE DISTRIBUCIÓN EN**  
**MUJERES.GRUPO 1.**  
**Lp(a): 2- 4,43 mg/Dl.**



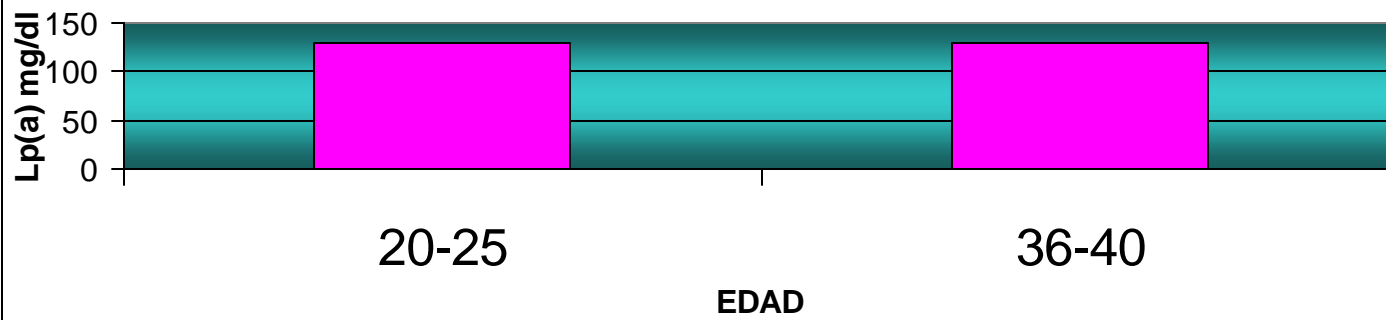
**GRAFICA 15.**  
**NIVELES DE Lp(a) AGRUPADOS POR EDAD SEGUN**  
**FRECUENCIA DE DISTRIBUCION EN MUJERES.**  
**GRUPO 2. Lp(a): 4.8- 26.27 mg/dL.**



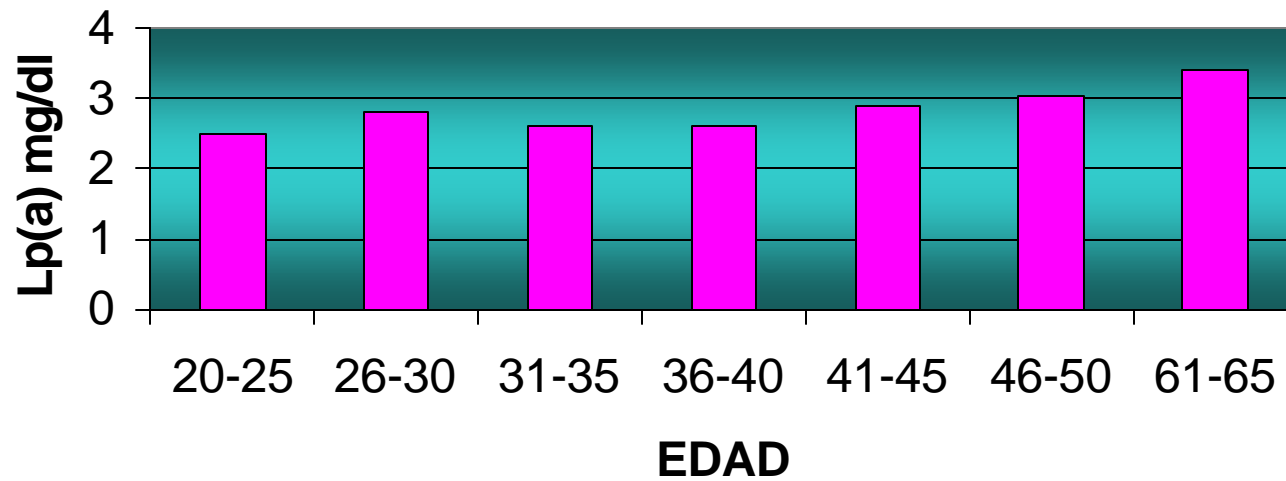
**GRAFICA 16.**  
**NIVELES AGRUPADOS POR EDAD SEGUN**  
**FRECUENCIA DE DISTRIBUCION EN**  
**MUJERES.GRUPO 3. Lp(a):27- 128 mg/dL.**



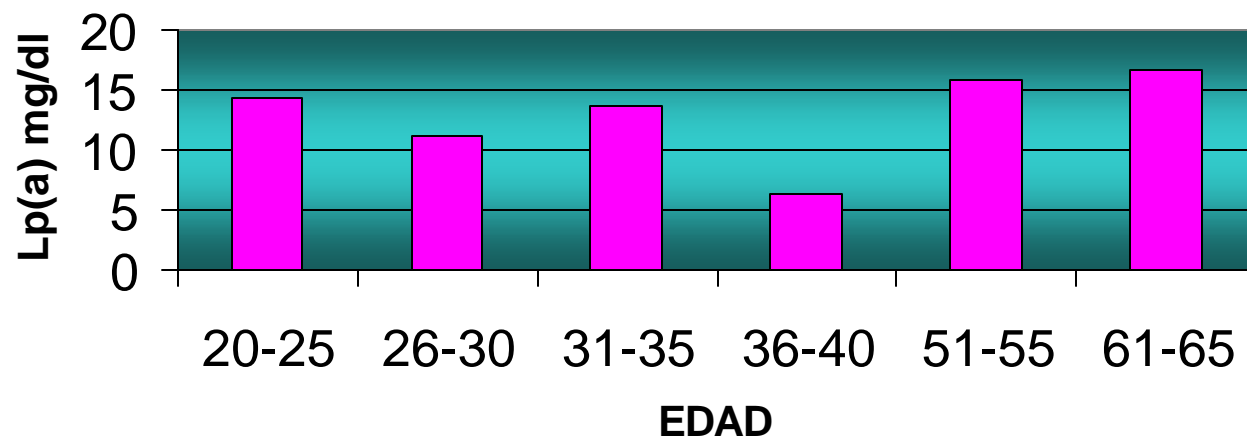
**GRAFICA 17.**  
**NIVELES DE Lp(a) AGRUPADOS POR EDAD**  
**SEGUN FRECUENCIA DE DISTRIBUCION EN**  
**MUJERES.GRUPO 4.**  
**Lp(a): 129 mg/dL.**



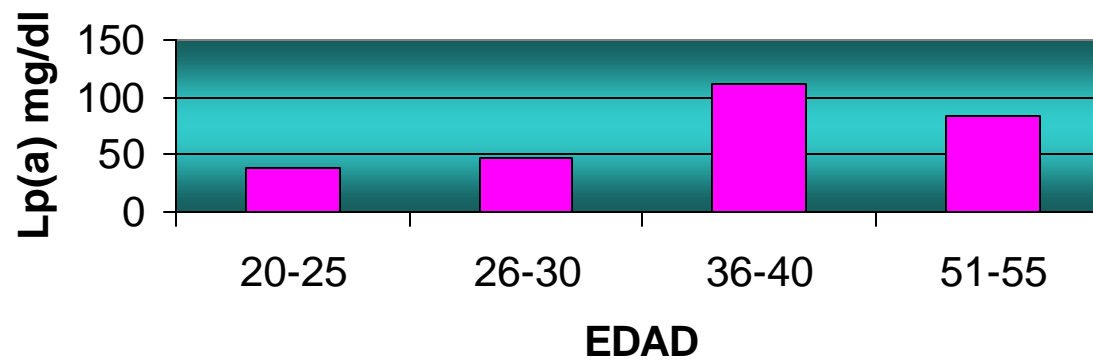
**GRAFICA 18.**  
**NIVELES DE Lp(a) AGRUPADOS POR EDAD**  
**SEGÚN FRECUENCIA DE DISTRIBUCION EN**  
**HOMBRES.GRUPO 1.**  
**Lp(a):2- 4,43 mg/dL.**



**GRAFICA 19.**  
**NIVELES DE Lp(a) AGRUPADOS POR EDAD**  
**SEGÚN FRECUENCIA DE DISTRIBUCION EN**  
**HOMBRES.GRUPO 2.**  
**Lp(a): 4,8 - 26,27 mg/dL**



**GRAFICA 20.**  
**NIVELES DE Lp(a) AGRUPADOS POR EDAD**  
**SEGÚN FRECUENCIA DE DISTRIBUCION EN**  
**HOMBRES.GRUPO 3.**  
**Lp(a): 27 - 128 mg/dL.**



## **6. DISCUSION**

Se estudiaron los valores de la Lp (a) en 200 individuos aparentemente sanos, de Bogotá D.C. y su posible relación con el perfil lipídico. La Lp(a) es una lipoproteína de la familia de las LDL, cuyas concentraciones en plasma están determinadas por la presencia de un gen polimórfico ubicado en el brazo largo del cromosoma 6 ( Shultz Js y col, 1974).

Originalmente, con base en estudios en familias y en gemelos, se pensó que la Lp(a) era un rasgo cualitativo heredado en forma autosómica dominante.

Estudios posteriores sugieren que se trata de un carácter hereditario cuantitativo, posiblemente transmitido en forma codominante y bajo el control del gen principal.

Los resultados obtenidos en la población estudiada mostraron valores entre 2 – 129 mg/dL con una distribución marcadamente asimétrica como se observa en la gráfica 1, por lo que se puede concluir que las concentraciones de Lp(a) varían considerablemente entre y al interior de las poblaciones. Estos resultados son similares a los observados por Kraft H.G y col, 1996, los cuales estudiando una población caucásica encontraron que entre el 40 – 70% de estos individuos tenían valores de Lp(a) comprendidos entre 2 – 120 mg/dL.

Los niveles de Lp(a) están determinados en un 90%, por el gen de la apo (a) y 10% por factores ambientales. Es por esta razón que, a lo largo de la vida del hombre, los valores de Lp(a) son muy constantes y no se modifican fácilmente

por la influencia de factores externos como la dieta, los fármacos, concentración de lípidos sanguíneos, la edad, el sexo o el estilo de vida.

Los niveles de Lp (a) no correlacionaron con los factores de riesgo tradicionales como son el colesterol total, colesterol-LDL, como tampoco con la apo AI o B100 por lo tanto se puede determinar que los niveles de Lp(a) son un factor de riesgo independiente, como se observó en los integrantes del grupo 4 los cuales presentan cifras correspondientes al perfil lipídico normales y una Lp (a) incrementada. Estos hallazgos y la asociación de valores altos (mayores de 30mg/dL) con enfermedad arterial coronaria apoyan la hipótesis de que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la arteriosclerosis. Kostner y col, 1981 encontraron en un estudio realizado en hombres normolipémicos con edades comprendidas entre 40 – 60 años, que tenían riesgo de padecer infarto de miocardio 1.75 veces más, cuando sus niveles de Lp (a) estaban alrededor de 30 mg/dL y dos a tres veces mayor cuando exhibían cifras alrededor de 50 mg/dL, concluyendo que niveles  $\geq$  30mg/dL representaba un factor de riesgo independiente asociado al IAM. Estos estudios son similares a los obtenidos en esta investigación (26 mg/dL). Este valor podría convertirse al analizarlo junto con otras variables, en un factor de riesgo independiente o por lo menos de alerta para nuestro medio.

Estas observaciones coinciden con las llevadas a cabo por Morrisett y col. ,1987 los cuales experimentalmente encontraron como el tipo de dieta (grasa saturada y grasa saturada + 6 huevos/día y lacto-ovo-vegetariana) no mostraba cambios, y anabólicos esteroideos tipo Stanozolol así como el tratamiento combinado (niacina + dieta y niacina + neomicina) no mejoró los  $\Delta$  % de las concentraciones de Lp(a).

Otro de los factores que se ha relacionado con las concentraciones de esta lipoproteína es la raza. La distribución de frecuencia de los valores de Lp(a) en diferentes grupos étnicos se encuentra notablemente desplazados hacia los valores bajos. Sin embargo, al comparar los valores promedios y la mediana de distintas razas se observan claras diferencias. En poblaciones de raza negra las concentraciones son mayores que en la de caucásicos y asiáticos.

Datos provenientes de diversos estudios realizados en diferentes poblaciones, indican que los niveles de Lp (a) fueron determinados en 4165 adultos jóvenes teniendo en cuenta una proporción igual entre hombre - mujer y blancos - negros. Los resultados de este estudio mostraron la frecuencia de distribución de Lp (a) en blancos es tres veces más baja comparada con la frecuencia de la población negra. El estudio también demostró que la población negra tiene un incremento en la frecuencia de los tamaños de los alelos, mientras que la población blanca tienen una relación igual entre los alelos largos y cortos del gen de la apo (a) (Marcovina SM y col, 1996).

En 1991, en la ciudad de México se estudiaron 728 sujetos mestizos de ambos sexos (411 hombres y 317 mujeres) seleccionadas en forma aleatoria. Se encontró que la distribución de las concentraciones de Lp (a) en la población total es similar a la de poblaciones blancas. Este estudio guarda similitud con los obtenidos en la presente investigación lo cual podría explicarse por el hecho de que la etnia entre México y nuestro país es parecida.

El análisis por sexo y por edad, mostró que la distribución en varones y mujeres son muy similares a las de la población total; no se encontró una relación directa entre lípidos y Lp (a) ya que anteriormente se describió que los niveles de esta Lipoproteína están determinados por el contexto genético del individuo

como se demostró en estudios realizados por Berg y col. en 1963 y por Harvie y col. en 1970.

## 7. CONCLUSIONES

- No se evidenció correlación entre los niveles del perfil lipídico y Lp(a). Esto está corroborado con los coeficientes de correlación ya que en todos los casos el resultado fue  $\leq$  de 0.1
- La Lp(a) puede ser considerada un factor de riesgo independiente para enfermedades coronarias.
- Probabilísticamente se encontró que el valor de 26 mg/dL o valores mayores podrían convertirse eventualmente en un factor de riesgo, o por lo menos de alerta, para enfermedad cardiovascular en la población bogotana.
- El comportamiento de la Lp(a) en la población estudiada es similar al de individuos sanos de otras latitudes reportados en la literatura científica investigada.

## **ANEXO**

### **FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO DE LOS SUJETOS PARA LA INVESTIGACION**

#### **Formulario de consentimiento para la investigación**

La enfermedad cardiovascular esta determinada por múltiples factores de riesgo tales como: niveles sanguíneos altos de colesterol total, colesterol-LDL y de Lipoproteina (a), y niveles bajos de colesterol-HDL. Estos factores pueden estar influenciados por el tipo de dieta y la herencia. Mediante estudios epidemiológicos en poblaciones se pueden evaluar dichos riesgos y determinar posibles predisposiciones de padecer enfermedades cardiovasculares.

A partir de la muestra de sangre que se le va a tomar se determinará el perfil lipídico (niveles de colesterol total, colesterol-LDL, HDL, triglicéridos). Estos análisis permitan realizar una evaluación del estado de su metabolismo lipídico y permitirá en caso de ser necesario la implementación de una dieta adecuada, igualmente van a servir para evaluar el comportamiento de estos factores de riesgo en una población de individuos sanos colombianos y ayudar en el avance del conocimiento. Es posible que otros análisis sean realizados a partir de la muestra que va a ser conservada, los resultados van a ser guardados de una forma confidencial.

Deseo manifestar que teniendo conocimiento de las características de la investigación: NIVELES DE Lp (a) Y PERFIL LIPIDICO EN UN GRUPO DE INDIVIDUOS SANOS EN SANTAFE DE BOGOTA, estoy de acuerdo en participar del estudio.

Me comprometo libremente a someterme a los exámenes de laboratorio y cumplir con las siguientes condiciones:

- No estar recibiendo algún tipo de medicamento.
- No seguir algún tratamiento dietético al iniciar esta investigación

En el caso de retirarme del estudio, avisaré oportunamente a los investigadores (as).

\_\_\_\_\_  
Firma

Nº c.c. \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Este cuestionario consta de una serie de preguntas acerca de aspectos relacionados con la salud. La información que se obtenga ayudará en la prevención de las enfermedades. Los datos que se suministren serán de carácter estrictamente confidencial.

Fecha: Día \_\_\_\_\_ Mes \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

## DATOS GENERALES

Apellidos: \_\_\_\_\_

Nombres: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

1. Lugar de nacimiento (Ciudad/Departamento) \_\_\_\_\_

2. Fecha de nacimiento Día \_\_\_\_\_ Mes \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

Coloque un círculo alrededor del número que corresponda a la respuesta

3. Género

masculino	1
femenino	2

4. Cual es su estado civil actual?

soltero	1
casado/unión libre	2
viudo	3
separado	4

5. Qué estudios ha realizado?

primaria	1
secundaria	2
técnicos	3
universitarios	4
postgrado	5

6. Cual es su situación actual?

estudiante	1
ama de casa	2
empleado	3
trabajador independiente	4
pensionado	5
desempleado	6

7. En relación con sus ingresos son:

inferiores a \$ 236.460	1
entre \$236.481 y \$945.840	2
entre \$945.841 y \$1'891.880	3
entre \$1'891.581 y \$3'783.360	4
mayor de \$3'783.360	5

## ANTECEDENTES MEDICOS

8. Usted considera que en general su salud es:

excelente	1
muy buena	2
buena	3
regular	4
mala	5

9. Alguna vez un médico le ha diagnosticado:

Sí NO

a.	hipertensión arterial	1	2
b.	infarto cardíaco	1	2
C.	aumento de colesterol o triglicéridos	1	2
d.	Diabetes Mellitus	1	2
e.	cáncer	1	2

Si su respuesta en todos los casos en negativa pase a la pregunta 12

10. Le han formulado medicamento para el tratamiento de:

	Sí	NO
a.	hipertensión arterial	1 2
b.	infarto cardíaco	1 2
C.	aumento de colesterol o triglicéridos	1 2
d.	Diabetes Mellitus	1 2
e.	cáncer	1 2

11. Ha seguido una dieta para el tratamiento de:

	Sí	NO
a.	hipertensión arterial	1 2
b.	aumento de colesterol o triglicéridos	1 2
C.	Diabetes Mellitus	1 2
d.	exceso de peso	1 2

12. A sus padres, tíos o abuelos les han diagnosticado:

	Sí	NO	NO SABE
a.	hipertensión arterial	1 2	8
b.	infarto cardíaco	1 2	8
C.	aumento de colesterol o triglicéridos	1 2	8
d.	Diabetes Mellitus	1 2	8
e.	cáncer	1 2	8

13. Usted considera que su peso corporal es:

elevado	1
normal	2
bajo	3

14. Consume usted actualmente algún tipo de anticonceptivo?

Si	1 (pase a la siguiente pregunta)
No	2

15. En relación con el consumo de anticonceptivos, usted:

consume hace menos de 1 año	1
consume desde hace 1 -2 años	2
consume desde hace 2-5 años	3
consume hace más de 5 años	4

16. Actualmente esta usted en Terapia de Reemplazo Hormonal?

Si	1
No	2

17. En relación con la Terapia hormonal, usted:

empezó hace menos de 1 año	1
empezó hace 2 años	2
empezó hace 5 años	3
empezó hace más de 5 años	4

## ESTILO DE VIDA

18. Ha fumado más de 100 cigarrillos en toda su vida?  
 Si 1 (pase a la siguiente pregunta)  
 No 2 (pase a la pregunta 22)
19. Qué edad tenía cuando empezó a fumar regularmente? \_\_\_\_\_ años
20. En relación con el hábito de fumar, usted:  
 dejó de fumar hace más de 10 años 1 (pase a la pregunta 22)  
 dejó de fumar hace menos de 10 años 2 (pase a la pregunta 22)  
 fuma en algunas ocasiones 3  
 fuma todos los días 4
21. En promedio cuantos cigarrillos fuma por día? \_\_\_\_\_ cigarrillos
22. Su consumo de bebidas alcohólicas es:  
 1 vez al día 1  
 3 veces por semana 2  
 1 vez por semana 3  
 ocasionalmente 4  
 nunca 5 (pase a la pregunta 24)
23. La bebida alcohólica que usted acostumbra consumir es:  
 Vino 1  
 Whisky, aguardiente, brandy, ron, ginebra 2  
 Cerveza 3

24. Con qué frecuencia lleva a cabo las siguientes actividades:

	Actividad	Rara vez o nunca	1 vez por semana	3 veces por semana	1 vez por día
a	Fútbol, basketball, voleibol, natación, ciclismo, tenis	1	2	3	4
b	Aeróbicos, gimnasia	1	2	3	4
c	Caminatas	1	2	3	4
d	Otro, cual?	1	2	3	4

25. En el momento de comer, usted adiciona sal a sus alimentos:  
 siempre 1  
 después de probarlos 2  
 nunca 3
26. A sus bebidas frías (jugos) o calientes (café), para endulzar les adiciona:  
 azúcar, panela, miel 1  
 endulzantes artificiales 2  
 nada 3
27. Para la preparación de sus alimentos, emplea:  
 aceite vegetal (soya, maíz, girasol) 1  
 margarina 2

mantequilla

3

**Gracias por su colaboración. Esta información será de gran utilidad.**

## **BIBLIOGRAFÍA**

Albers JJ, Whal P, Hazzard WR. Quantitative genetic studies of human plasma Lp(a) lipoprotein. *Biochem Genet.*1974.11:475.

Allen SP, Khan S, Al-Mohanna FA, Batten P, Yacoub MH. Native low-density induce calcium transients trigger VCAM-1 and E-selectin expression in cultured human vascular endothelial cell. *J Clin Invest.* In press.

Argraves MK, Kozarsky KF, Fallon JT, Harpel PC, Strickland DK. The atherogenic lipoprotein(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest.*1997.100:2170-2181.

Armstrong, V.W., et al. Isolation, characterization and uptake in human fibroblast of an apo(a)-free lipoprotein obtained on reduction of lipoprotein (a). *J. Lipid Res.*1985.26: 1314.

Bachorick PS, Kwiterowich PO Jr. Apolipoprotein measurement in clinical biochemistry and their utility vis-avis conventional assays. *Clin Chim Acta.* 1988.178:1.

Bachorick PS, Virgil DG and Kmitervich PO. Effect of apolipoprotein E-free high density lipoprotein on cholesterol metabolism in culture pig hepatocytes.

Bachorick PS. Collection of blood samples of lipoprotein analysis. *Clin Chem.*1982.28:1375.

Berg K, Mohr J. Genetics of the Lp system. *Acta Genet.* 1963.13:349.

Berg K. A new serum type system in man: The Lp-system. *Acta Pathol*

*Microbiol Scand.*1963.59:369.

Brewer HB. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. *Clin Chem.* 1988. 34: B4-B67.

Brown MS, Kovanem PT and Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptor. *Science.*1981.212:628.

Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. 1981. *Science.*212:628-635.

Brunner, C.,Kraft H-G., Utermann, G., Muller H-J. Cys4057 of apolipoprotein(a) is essential for lipoprotein (a) assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.*1993.90:11643-11647.

Cano Ponce Climaco. Balance oxidación/antioxidación tisular: como puede ser evaluado su trascendencia en el pronóstico de la enfermedad. 1999. Jornada Científico-Culturales. Pag 19.

Cheng SW, ing AC, Wong J. Lipoprotein (a) and its relation to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur\_Vasc Endovasc Surg.* 1997. 14: 17-23.

Chiesa, G., Hobbs HH., Koschinsky, ML.,Lawn RM., Maika, SD., Hammer RE. Reconstitution of lipoprotein(a) by infusion of human low density lipoprotein into transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *J Biol*

*Chem.*1992.267:24369-24374.

Danhlen G. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1994.108: 111-126.

Daniel W. Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud.1996.643-656.

Etingin O, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator-1 expression in endothelial cells. *J Biol Chem*.1991.266:2459.

Fless, G.M., Rolih. C.Q., and Scanu, A.M. Heterogeneity of human plasma lipoprotein(a). Isolation and characterization of lipoprotein subspecies and their apoproteins. *J. Biol. Chem*.1984. 259:11470.

Fless,G.M, ZumMallen, M.E and Scanu, A.M.Isaltion of apolipoprotein (a) from lipoprotein (a). *J. Lipid. Res*. 1985.26:1224.

Floren CH, Albers JJ, and Bierman EL. Uptake of Lp(a) lipoprotein by culture fibroblast. *Biochem. Biophys. Commun*. 1981.102:636.

Gabel, BR., Koschinsky, ML.. Analysis of the proteolytic activity of a recombinant form of apolipoprotein(a). *Biochemistry*. 1995.34:15777-15784.

Gaubatz,J.W., Heideman, C., Gotto, A.M., Jr, Morriset, Jd., and Dahlen,G.H. Human plasma lipoprotein (a).Structural properties. *J.Biol Chem*.1983. 258:4582.

Gazzaruso C, Buscaglia P, Garzaniti A. Association of lipoprotein (a) levels

abd apoprotein (a) phenotypes with coronary heart disease in patients with essential hypertension. *Hypertens.* 1997.15:227-235.

Glass C, Pittman RC, Weinstein DB, and Steinberg D. Dissociation of tissue uptake of cholesterol ester from that apoprotein A-1 of rat plasma high density lipoprotein: Selective delivery of cholesterol ester to liver, adrenal and gonad. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*1983.80: 5435.

Hajjar KA, Harpel PC, Jaffe EA, Nachman RL. *J Biol Chem.*1986.261:11656-11662.

Hajjar KA, Nachman RL, Gavish D, Breslow JL. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature.*1989.339:303-305

.

Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: a potential link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992.89:10193-10197.

Harvie NR, Shultz JS. Studies of Lp-lipoprotein as a quantitative trait. *Proc Natl Acad Sci USA.*1970.66:99.

Havel RJ. Lipoprotein biosynthesis and metabolism. *Ann N Y Acad Sci.*1980.348:16.

Herrera E. Elementos de Bioquímica. 1993. Editorial Interamericana. México. 585-608.

Hoover-Plow, JL., Miles, LA., Fless GM.,Scanu, AM., Plow, EF.

Comparison of the lysine binding functions of lipoprotein(a) and plasminogen. *Biochemistry*.1993.32:13681-13687.

Jurgens G, Taddei-Peters WC, Koltringer P. Lipoprotein (a) serum concentration and apoprotein (a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*.1995.26:1841-1848.

Koschinsky, ML., Cote , GP., Gabel B., van der Hoek YY. Identification of the cystein residue in apolipoprotein (a) that mediates extracellular coupling with apolipoprotein B-100. *J Biol Chem*.1993. 268:19819-19825.

Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bitolo-Bon G, Quinci GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1981. 38: 51.

Kraft HG, Linhenhel A, Pang RWC, Delpont R, Trommsdorff M, Vermaak H, Janus ED, Utermann G. Frequency distributions of apolipoprotein (a) Kringle IV repeat alleles and their effects on lipoprotein (a) levels in Caucasian, Asian and African populations: the distribution of null alleles is non-random. *Eur J Hum Genet*.1996.4:74-87.

Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM. Lipoprotein (a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*.1996.33:495-543.

Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphisms in apolipoprotein (a). *Hum. Mol. Genet*.1993.2:933-940.

Lawn RM. Lipoprotein (a) and heart disease. *Sci Am*. 1992. 266: 54-60.

Lepre F, Campbell B, Crane S, Hickman P. Low- dose sustained release

nicotinic acid ( tri-b3) and lipoprotein (a). *Am J Cardiol.* 1992. 70:133p.

Lindahl G, Gersdorf E, Menzel HJ, Duba C, Cleve H, Humphries S. The gene for the Lp(a) specific glycoprotein is closely linked to the gene for plasminogen on chromosome 6. *Hum Genet.* 1989. 81: 149 – 152p.

Lindgren A, Nilsson-Ehle P, Norrving B. Plasma lipids and lipoproteins in subtypes of stroke. *Acta:Neurol Scand.* 1992. 86: 572-578

Lp(a) Factor Independiente de Riesgo de Infarto de Miocardio. *ILADIBA.*1991.5(7):12-13.

Mancini FP, Mooser V, Guerra R, Hoobs HH. Sequence and microheterogeneity in apolipoprotein (a) gene repeats and the relationship to plasma Lp(a) levels. *Hum Mol Genet.*1995.4:1535-1542.

Marcovina SM, Albers JJ, Jacobs DR Jr, Perkins LL, Lewis CE, Howard BV, Savage P. Lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in Caucasians and African Americans: The CARDIA study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.*1993.13:1037-1045.

Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, Zhang ZH, Chapman NH, Kennedy H. Differences in Lp(a) concentrations and apo(a) polymorphs between black and white americans. *J Lipids Res.*1996.37:2569-2485.

Marcovina, M., Koschinsky, ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.*1998.82:57u-66u.

Miles LA, Fless GM, Levin G, Scanu AM, Plow F. A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein (a). *Nature.*1989.339:301-303.

Murphy DJ, Vance J. Mechanisms of lipid-body formation. 1999. *Trends Biochem Sci.* 24:109-115.

Nachman RL. Thrombosis and atherogenesis:molecular connections. *Blood.*1992.79:1897-1906.

Oppenheimer MJ, Oran JF and Bierman EL. Down regulation of high density lipoprotein receptor activity of cultured fibroblast by platelet-derived growth factor. *Arteriosclerosis.* 1987.7:325.

Oram JF. Receptor-mediate transport of cholesterol between cultured cell and high density lipoprotein. *Methods Enzymol.*1986.129:645.

Peng D-Q, Zhao SP, Wang JL. Lipoprotein(a) and apolipoprotein Ee4 as independent risk factors in ischemic stroke. *J Cardiovasc Risk.*1999.6: 1-6.

Peynet J, Beaudetnt JL, Woimant. Apolipoprotein (a) size polymorfism in young adults with ischemic stroke. *Stroke.* 1999.142:233-239.

Sangrar,W., Marcovina,SM., Koschinsky, ML. Expression and characterization of apolipoprotein(a) Kringle IV types 1,2 and 10 in mammalian cells. *Protein Eng.*1994.7:723-731.

Scanu AM, Byrne RE and Mihovilovic M. Functional roles of plasma high density lipoprotein. *CRC Crit Rev Biochem.*1982.13:109.

Scanu AM. Update on lipoprotein (a). *Current Opinion of Lipidology*.1991. 2:253-258.

Scanu, A.M. Lipoprotein(a). A potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*1988. 112:1045.

Shultz JS, Shreffler DC, Sing CF. The genetics of the Lp antigen. *Ann Hum Genet*.1974.38:39.

Sing CF, Shultz JS, Shreffler DC. The genetics of the Lp antigen.II. A family study and propose models of genetic control. *Ann Hum Genet*.1974.38:47.

Srinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS, Berenson GS. Racial (black-white) differences in serum Lp(a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children: Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1991. 84:160.

Stein O, Stein Y, Coetzee GA and Van Der Westhyzen DR. Metabolic fate of low density lipoprotein and high density lipoprotein labeled with an ether analogue of cholesteryl ester. *Klin. Wochenschr*. 1984.62:1151.

Trommsdorff M, Kochl S, Lingenhel A, Kronenberg F, Delpont R, Vermaak H, Lemming L, Clausen IC, Faergeman O, Utermann G, Kraft HG. A pentanucleotide repeat polymorphism in the 5'control region of the apolipoprotein (a) gene is associated with lipoprotein (a) plasma concentrations in Caucasians. *J Clin Invest*.1995 96:150-157.

Utermann g, Menzel hj, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz c: Lpa(a) glycoproteins phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J. Clin. Invest.* 1987. 80:458.

Van Biervliet JP, Labeur C, Michiels G, Usher DC, Rosseneu M. Lipoprotein (a) profiles and evolution in newborns. *Atherosclerosis.* 1991. 86: 173-181 p.

van der Hoek YY, Wittekoek ME, Beisiegel U, Kastelein JJ, Koschinsky ML. The apolipoprotein (a) kringle IV repeats which differ from the major repeat kringle are present in variably sized isoforms. *Hum. Mol. Genet.* 1993.2:361-366.

White, Al., Rainwater, DL., Lanford RE. Intracellular maturation of apolipoprotein(a) and assembly of lipoprotein(a) in primary baboon hepatocytes. *J Lipid Res* 1993.34:509-517.

White,AL.,Lanford, RE. Cell surface assembly of lipoprotein(a) in primary cultures of baboon hepatocytes. *J Biol Chem.* 1994.269:28716-28723.