

Lipoproteína (a): intervalo de referencia en la población sana

E. Salcedo Garayalde, A. Rosino Rodríguez, M. J. Zaro Bastanzuri, V. Martínez de Artola

Resumen

El objetivo del presente trabajo ha sido obtener el intervalo de referencia de la concentración sérica de lipoproteína (a) así como de otros constituyentes lipídicos. Para ello se estudió una población presuntamente sana constituida por 442 individuos (253 hombres y 189 mujeres) con edades comprendidas entre 20 y 65 años. La concentración de lipoproteína (a) se determinó mediante un método inmunonefelométrico. En todos los individuos se analizaron los constituyentes lipídicos siguientes: colesterol, triglicérido, colesterol de HDL, apolipoproteína AI y apolipoproteína B.

El intervalo de referencia, la mediana y la media de la concentración de lipoproteína (a) fueron de: 0,10 a 0,88 g/L, 0,12 g/L y 0,24 g/L, respectivamente, para el total de la población; 0,10 a 0,87 g/L, 0,13 g/L y 0,24 g/L, respectivamente, para los hombres y 0,11 a 0,95 g/L, 0,11 g/L y 0,24 g/L, respectivamente para las mujeres. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos ni entre los distintos grupos de edad establecidos. Existían diferencias estadísticamente significativas entre sexos en las concentraciones séricas de colesterol de HDL, colesterol de LDL, apolipoproteína A-I y apolipoproteína B.

Introducción

La lipoproteína (a) fue descubierta en el año 1963 por Berg (1). En un principio fue considerada como una variante genética de la lipoproteína de baja densidad (LDL). La lipoproteína (a) es una lipoproteína plasmática constituida por dos componentes, uno de ellos es la apolipoproteína (a) y el otro comparte propiedades estructurales y funcionales con las LDL. La apolipoproteína (a) es el componente que confiere las propiedades características a la lipoproteína (a). Se trata de una glicoproteína estructuralmente análoga al plasminógeno (2,3).

Cuando se descubrió se pensó que se trataba de un marcador genético cualitativo; sin embargo, con el desarrollo de los sistemas de medida, se demostró que la lipoproteína (a) era más bien un marcador cuantitativo, presente en los individuos en un amplio intervalo de concentraciones, regulado genéticamente. Debido a esto, su concentración sérica se mantiene estable a lo largo de la vida del individuo (2,4). Se cree que la lipoproteína (a) puede estar regulada por el gen estructural que expresa la apolipoproteína (a) y que se localiza en el cromosoma seis (5). En la actualidad esta lipoproteína es objeto de gran interés, ya que diversos

Summary

The aim of the present study has been to obtain the reference values of serum concentration of lipoprotein(a) and other lipidic quantities. We studied a normal population group formed by 442 individuals (253 men and 189 women) with ages between 20 and 65 years. Lipoprotein (a) was detected by an immunonephelometric method. The lipidic constituents analyzed were: cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, apolipoprotein A-I and apolipoprotein B.

The reference values, the median and the mean of the lipoprotein (a) concentration were 0,10 to 0,88 g/L, 0,12 g/L and 0,24 g/L, respectively for the total population; 0,10 to 0,87 g/L, 0,13 g/L and 0,24 g/L, respectively for men, and 0,11 to 0,95 g/L, 0,11 g/L and 0,24 g/L, respectively for women.

There were not significant statistical differences according to the sex and the several age groups studied. There were significant statistical differences according to sex in the serum concentrations of HDL cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein A-I and apolipoprotein B.

estudios asocian concentraciones séricas elevadas con un aumento del riesgo de sufrir enfermedad vascular coronaria y cerebral (6-12).

Por otra parte, se ha detectado una variación en la distribución de las concentraciones séricas de la lipoproteína (a) en diferentes grupos étnicos (13-15).

El objetivo del presente estudio ha sido obtener el intervalo de referencia de la concentración sérica de lipoproteína (a) en la población sana española, debido a la heterogeneidad observada entre las distintas poblaciones estudiadas hasta el momento. También se han obtenido los intervalos de referencia de otros constituyentes lipídicos asociados al riesgo de sufrir enfermedad vascular coronaria y cerebral.

Material y métodos

Reactivos e instrumentación

La determinación de la concentración sérica de lipoproteína (a) se efectuó con un nefelómetro (Instituto Behring, Marburg, Alemania), empleándose el reactivo «N-anti lipoproteína (a)» (Instituto Behring; ref. WTW 09). El estándar utilizado fue el «N-Standard Lipoproteína (a)» de 0,12 g/L (Instituto Behring; ref. WVY 03) y los materiales de control utilizados tenían unas concentraciones de 0,19 y 0,45 g/L (Diagnostic Products España, España; ref. INCS-86114).

La concentración de colesterol se determinó por el método de la esteroles esterasa/colesterol oxidasa/peroxidasa/p-aminofenazona (CHOP-PAP) (16) y el triglicérido mediante el método glicerol 3-fosfato oxidasa/peroxidasa/p-

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen del Camino. Pamplona (Navarra).
Recibido: 13-12-94.
Aceptado: 26-4-95.

Abreviaturas no estandarizadas: LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

aminofenazona (GPO-PAP) (17), realizándose ambas determinaciones en un analizador automático BM/Hitachi 717 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania) con reactivos de Boehringer Mannheim para el colesterol (ref. 1040839) y para el triglicérido (ref. 1058550). La concentración de colesterol de HDL se determinó mediante el método modificado CHOP-PAP con pretratamiento con cloruro magnésico-sulfato de dextrano (18), en un analizador TD_x® (Abbott Laboratories, North Chicago, EEUU) mediante inmunoanálisis de fluorescencia polarizada, utilizando los reactivos «TD_x Cholesterol reagent» (Abbott Laboratories; ref. 9540-60) y «TD_x Cholesterol pretratamiento» (Abbott Laboratories; ref. 9540-30). La concentración de colesterol de LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald (19). Las concentraciones de las apolipoproteínas A-I y B se determinaron por inmunonefelometría (20) en un nefelómetro (Instituto Behring) con los reactivos «N-anti apolipoproteína A-I» (Instituto Behring; ref. UED 15) y «N-anti suero B-lipoproteína» (Instituto Behring; ref. SAN 15).

Población estudiada

Se estudió una población presuntamente sana de 442 individuos con una media de edad de 39,8 años ($s=8,7$ años), constituida por 253 hombres con una media de edad de 42,5 años ($s=9,0$ años) y 189 mujeres con una media de edad de 36,2 años ($s=7,8$ años). Las edades de esta muestra estudiada estaban comprendidas entre 20 y 65 años. Se establecieron los siguientes grupos de edad: de 20 a 35 años ($n=180$), de 36 a 50 años ($n=170$) y de 51 a 65 años ($n=92$). Todos los individuos se sometieron a un reconocimiento médico y a determinaciones bioquímicas. Se eliminaron las personas que sufrían alguna patología cardiovascular, cerebrovascular, hepática, renal o metabólica, las que se encontraban tomando alguna medicación, las embarazadas y las que habían sido sometidas a una intervención quirúrgica reciente.

Especímenes

Los especímenes de sangre se obtuvieron por punción venosa, después de un ayuno de 12 horas. Se centrifugaron 15 minutos a 1500 g y a continuación se separó el suero en dos alícuotas. Una de ellas se congeló a -20°C durante un mes, después del cual se realizó la medida de la concentración de lipoproteína (a), para estudiar el efecto de la congelación durante el almacenamiento. La otra fue utilizada para el inmediato análisis de los siguientes constituyentes lipídicos: lipoproteína (a), colesterol, triglicérido, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol de HDL), apolipoproteína A-I y apolipoproteína B.

Análisis estadístico

Para comprobar la hipótesis de gaussianidad de la distribución de las concentraciones se calculó la asimetría y el apuntamiento obteniéndose una distribución no paramétrica. Se determinó el intervalo de referencia de la concentración sérica de lipoproteína (a) mediante el cálculo de los percentiles 2,5 y 97,5, para un intervalo de confianza del 95 %. Para comprobar si existían diferencias significativas en función

del sexo se empleó la prueba estadística *U* de Mann-Whitney. Para establecer la existencia de diferencias significativas entre las concentraciones séricas de lipoproteína (a) entre los distintos grupos de edad se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. La comparación entre las concentraciones séricas de los constituyentes lipídicos entre los dos sexos se realizó mediante la prueba estadística *t* de Student. Para todas las pruebas estadísticas realizadas se tomó el nivel de significación (α) del 0,01.

Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos antes de la congelación y los obtenidos después de la misma.

La distribución de los valores de concentración sérica de la lipoproteína (a) era asimétrica. El valor medio obtenido fue de 0,24 g/L y la mediana de 0,12 g/L. La media en los hombres fue de 0,24 g/L y la mediana de 0,13 g/L. En las mujeres la media fue de 0,24 g/L y la mediana de 0,11 g/L (tabla I). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de lipoproteína (a) entre los diferentes grupos de edad.

Los resultados de los distintos constituyentes lipídicos, en función del sexo y para el total de la población, se recogen en la tabla II.

Discusión y conclusiones

Parece ser que la masa molar de las distintas isoformas de la apolipoproteína (a) está inversamente relacionada con la concentración sérica de la lipoproteína (a), aunque los mecanismos por los que esto ocurre no se conocen. Existen estudios realizados en pueblos del Cáucaso que han demostrado esta relación (4,21,22). Se ha visto que las diferentes isoformas presentes en los distintos grupos étnicos, afectan a las concentraciones séricas de la lipoproteína (a) (14).

En el presente trabajo se obtuvo el intervalo de referencia y la mediana para la concentración sérica de lipoproteína (a) en nuestro medio, utilizando un método inmunonefelométrico.

La distribución de las concentraciones séricas de lipoproteína (a) de nuestro estudio era asimétrica, al igual que se ha encontrado en otras poblaciones estudiadas (2,14,23). El intervalo de referencia obtenido para un nivel de confianza del 95% fue de 0,10 a 0,88 g/L y la mediana de 0,12 g/L. Orem et al (15) encontraron un intervalo de referencia para la población turca de 0 a 0,75 g/L con una mediana de 0,15 g/L y Nilsson et al (24) obtenían para los hombres un intervalo de 0,005 a 1,29 g/L y una mediana de 0,116 g/L y para las mujeres un intervalo de 0,002 a 1,33 g/L y una mediana de 0,12 g/L. La mediana obtenida en un estudio realizado en Corea (23) fue de 0,12 g/L. Aunque la distribución de las concentraciones séricas de lipoproteína (a) es asimétrica, algunos autores comparan la concentración media en

Tabla I. Concentraciones séricas de lipoproteína (a) (g/L) en el total de la población y según el sexo

	Hombres ($n=253$)	Mujeres ($n=189$)	<i>P</i> *	Total ($n=442$)
\bar{x}	0,24	0,24	NS	0,24
Mediana	0,13	0,11		0,12
Intervalo del 95%	0,10-0,87	0,11-0,95		0,10-0,88

*Se utilizó la prueba estadística *U* de Mann-Whitney.

Tabla II. Concentraciones de los otros constituyentes lipídicos estudiados en el total de la población y según el sexo

	Hombres (n = 253)	Mujeres (n = 189)	P*	Total (n = 442)
	\bar{x} (s)	\bar{x} (s)		\bar{x} (s)
Colesterol (mmol/L)	4,46 (0,49)	4,41 (0,46)	NS	4,44 (0,48)
Triglicérido (mmol/L)	0,83 (0,43)	0,86 (0,28)	NS	0,84 (0,35)
Colesterol de HDL (mmol/L)	1,20 (0,24)	1,48 (0,27)	<0,01	1,31 (0,29)
Colesterol de LDL (mmol/L)	3,13 (0,60)	2,63 (0,66)	<0,01	2,92 (0,67)
Apo A-I (g/L)	1,62 (0,27)	1,80 (0,29)	<0,01	1,69 (0,29)
Apo B (g/L)	1,00 (0,20)	0,85 (0,16)	<0,01	0,94 (0,20)

*t de Student para establecer las diferencias entre los sexos; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B: apolipoproteína B.

contrada de esta lipoproteína en los distintos grupos étnicos (2,14,23). En nuestra población la media encontrada fue de 0,24 g/L, siendo muy diferente a la obtenida en estos estudios.

Los datos encontrados en la población española estudiada no pueden compararse estadísticamente con los de otros autores, debido a que se ha utilizado un método inmunonefelométrico, mientras que Kim et al (23) y Orem et al (15) emplearon un procedimiento de enzoinmunoanálisis; Sandholzer et al (14) y Utermann (2) usaron un método de electroinmunodifusión, y Nilsson et al (24) un radioinmunoanálisis.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para la concentración sérica de lipoproteína (a) entre sexos ni para los diferentes grupos de edad al igual que otros autores (15,23,24). En los demás constituyentes lipídicos estudiados en la población sana, se han observado diferencias estadísticamente significativas entre sexos para las concentraciones séricas de colesterol de HDL, colesterol de LDL, apolipoproteína A-I y apolipoproteína B (tabla II). Las concentraciones séricas de colesterol de HDL y de apolipoproteína A-I fueron significativamente superiores en las mujeres que en los hombres, tal como señalan otros autores (15,24), mientras que las concentraciones séricas de colesterol de LDL y de apolipoproteína B fueron mayores en los hombres que en las mujeres, mostrándose diferencias estadísticamente significativas.

Creemos que era importante establecer el intervalo de referencia de los distintos constituyentes lipídicos y en especial de la concentración sérica de lipoproteína (a) en una población española, ya que se ha comprobado que la distribución de las concentraciones séricas de esta lipoproteína es diferente en las distintas poblaciones estudiadas hasta el momento, debido a las variaciones genéticas existentes.

Agradecimientos

El presente trabajo se ha realizado mediante una ayuda a la investigación concedida por el Gobierno de Navarra en la convocatoria de 1992.

Correspondencia:
Aurora Rosino,
Servicio de Análisis Clínicos,
Hospital Virgen del Camino,
C/ Irunlarrea, 4,
31008 Pamplona, Navarra.

Bibliografía

1. Berg K. A new serum system in man the Lp system. *Acta Microbiol Scand* 1963; 59: 369-82.

- Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246: 904-10.
- Albers JJ, Marcovina SM, Lodge MS. The unique lipoprotein (a): Properties and Immunochemical Measurement. *Clin Chem* 1990; 36: 2019-26.
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kammler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes: Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentration in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458-65.
- Rader DJ, Brewer HB. Lipoprotein (a): Clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein. *JAMA* 1992; 269: 1109-12.
- Jover E, Vella JC. Lipoprotein (a) in serum and parental history of cardiovascular heart disease. *Eur Heart J* 1991; 12: 246.
- Scanu AM. Lipoprotein (a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 1992; 267: 3326-9.
- Schaefer EJ, Lamou-Fava S, Jenner JL et al. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid research clinics coronary primary prevention trial. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
- Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990; 36: 20-3.
- Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: A prospective case-control study in a general population sample of middle age men. *Br Med J* 1990; 301: 1248-51.
- Wu JH, Kao JT, Wen MS, Wu D. Coronary artery disease risk predicted by plasma concentrations of high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in a general Chinese population. *Clin Chem* 1993; 39: 209-12.
- Graziani MS, Zanolla L, Righetti G et al. Lipoprotein (a) concentrations are increased in patients with myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 135-7.
- Scanu AM, Scandiani L. Lipoprotein (a): Structure, biology, and clinical relevance. *Adv Int Med* 1991; 36: 249-70.
- Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, Sigurdsson G, Lackner C, Csaazar A. Effects of the apolipoprotein (a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentrations in the 7 ethnic groups. *Human Genet* 1991; 86: 607-14.
- Orem A, Orhan D, Onder E, Karahan SC, Efe H, Uzunosmanoglu D. Distribution of serum lipoprotein (a) concentrations in a healthy Turkish population. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 343-6.
- Allain C, Poo L, Can C, Richmond W, Fu P. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-5.
- Mc Gowan M, Artiss J, Strandbergh D et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 1983; 29: 538-42.
- Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg²⁺. Procedure for quantitation of high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982; 28: 1379-88.
- Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Majlecko JJ, Levinson SS, Markyvech L, Smith MP, Blevins RD. New assay of apolipoproteins A-I and B by rate nephelometric evaluation. *Clin Chem* 1987; 33: 538-42.
- Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferwieser T, Seitz C. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentration in plasma. *Human Genet* 1988; 78: 41-6.
- Utermann G, Duba C, Menzel HJ. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. II. Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. *Human Genet* 1988; 78: 47-50.
- Kim JQ, Song JH, Lee MM et al. Evaluation of Lp(a) as a risk factor of coronary artery disease in the Korean population. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 226-8.
- Nilsson JE, Lanke J, Nilsson-Ehle P, Trydings N, Schersten B. Reference intervals and decision limits for plasma lipids and lipoproteins: a practical evaluation of current recommendations. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 137-46.