

Influencia de la etnia sobre los niveles de Lp (a) y sus isoformas

Víctor Casanueva E.¹; Carlos Calvo M.²;
Ximena Cid C.³; Natalia Ulloa N.²; Jorge Sepúlveda T.²;
Cristián Milos G.⁴; M. Teresa Chiang S.⁵

Serum lipoprotein (a) in children of pehuenche ethnic origin

Serum levels and frequency distribution of lipoprotein (Lp) (a) in two samples of 71 white and 41 pehuenche children (6 to 15 years old) are described. These children are currently dwelling at High Bío-Bío river basin isolated rural communities of the VIIIth geopolitical region, midsouthern Chile. Lp(a) mean serum levels for pehuenche and caucasian children were 10.5 ± 6.2 and 21.3 ± 34.5 respectively ($p < 0.001$). Both samples frequencies were skewed to the left. The prevalence of serum levels considered at risk (30 mg/dl) was 21.1% and 7.3% for caucasian and pehuenche children respectively. As for Lp(a) isoforms, an inverse correlation was observed between isoform size and its serum level; $r = 0.77$ for caucasian and $r = -0.33$ for pehuenche children. Pehuenche children are probably at less potential cardiovascular risk than caucasian children as far as Lp(a) serum levels are concerned.

Key words: apolipoproteins, lipoproteins, ethnic groups.)

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una partícula lipoproteica rica en colesterol, similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL), que además de apoB-100 contiene una proteína de alto peso molecular denominada apoproteína (a) [apo(a)]. La apo(a) es una glicoproteína constituida por múltiples copias de secuencias de 80 a 90 aminoácidos, que se numeran 4 y 5 por su semejanza con los del plasminógeno². Se ha observado que la apo(a) exhibe un polimorfismo de tamaño genéticamente determinado, que se

relaciona en forma inversa con los niveles séricos de Lp(a)³.

Se desconoce la función exacta de la Lp(a). Por su semejanza estructural con el plasminógeno se postula que tendría acciones aterogénica y trombogénica². Los adultos caucásicos cuyas concentraciones séricas de Lp(a) son mayores que 30 mg/dl pudiesen tener tres veces más riesgo de afecciones coronarias que los sujetos controles⁴, considerándose a la Lp(a) un factor independiente para dicho riesgo. Por otra parte, los estudios de Bogalusa en niños blancos y negros han demostrado que la concentración sérica de Lp(a) difiere según la variable étnica⁵.

Se han encontrado diferencias significativas en el perfil lipídico de escolares caucásicos y pehuenches de la cuenca del Alto Bío-Bío (VIII Región, Chile)⁶. El objetivo del presente trabajo es describir las concentraciones séricas y la distribución de frecuencia de Lp(a) en una muestra de niños de cada una de esas poblaciones y determinar si existe alguna relación entre el tamaño de las respectivas isoformas de apolipoproteína (a) y las concentraciones séricas de Lp(a).

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
2. Bioquímico. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.
3. Bioquímico. Laboratorio Central, Hospital Clínico Regional Guillermo Grant Benavente. Servicio Salud Concepción, Arauco.
4. Químico Farmacéutico. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.
5. Bioquímico. Departamento de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. Proyecto financiado por la Dirección de Investigación, Universidad de Concepción, N° 948814-1.

Material y Método

En la localidad cordillerana del Alto Bío-Bío (Ralco y Ralco Lepoy, VIII Región, Chile) se estudiaron dos muestras de niños sanos de 6 a 15 años de edad, una pehuenche y otra caucásica, seleccionados al azar: 41 pehuenches (21 niñas) y 71 caucásicos (24 niñas). Para calificar como pehuenche a un niño se exigió que ambos apellidos fuesen de tal origen étnico. Se calificó como caucásicos a los hijos de padres procedentes de localidades lejanas, que habitasen en la zona en que se realizó el estudio por razones de trabajo y cuyos apellidos fuesen los comunes de la población chilena no indígena. Los pehuenches viven dispersos en sus comunidades y segregados por idioma, distancia y accidentes geográficos, lo que obliga a sus niños a asistir a las escuelas en régimen de internado. Los niños caucásicos, que tienden a vivir en comunidades más compactas, asisten a las mismas escuelas que los primeros y todos ellos reciben durante el día alimentos proporcionados por la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas del gobierno chileno. Todos los niños seleccionados fueron examinados por pediatras del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción, cuyo Comité de Ética aprobó esta investigación. El examen físico completo incluía mediciones de peso y talla de acuerdo a estándares descritos anteriormente y búsqueda sistemática de síntomas y signos de enfermedad⁶.

Después de obtener autorización de los caciques locales, padres y los mismos niños, y de un ayuno de 12 horas, se obtuvo de cada niño una muestra de sangre sin anticoagulantes, para mediciones de colesterol total, colesterol lipoproteína de alta densidad (C-HDL), colesterol lipoproteína de baja densidad (C-LDL), triglicéridos (TG), Lp(a) e isoformas de apo(a). Los lípidos y lipoproteínas fueron determinados por técnicas enzimáticas previamente descritas⁶. La Lp(a) se midió mediante un inmuno ensayo enzimático no competitivo, usando un anticuerpo monoclonal antiapolipoproteína (a) como anticuerpo de captura y uno antiapo(b) marcado con peroxidasa como sistema de revelado⁷. Las isoformas de apo(a) se determinaron mediante electroforesis en gel de agarosa, seguida de transferencia a placas de fluoruro de polivinilideno (PVDF), usando como sistema de revelado un anticuerpo antiapolipoproteína (a) marcado con peroxidasa y quimioluminiscencia sobre placas de fotografía⁸. Puesto que la distribución de Lp(a) no es gaussiana, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann y Whitney para comparar los promedios de ambos grupos. La correlación entre el tamaño de isoforma de apo(a) y la concentración de Lp(a) se calculó usando la correlación de Spearman.

Resultados

La distribución de frecuencia de las concentraciones séricas de Lp(a) en niños pehuenches y caucásicos se expresa en las figuras 1a y 1b. Las concentraciones de Lp(a) en los niños pehuenches dieron resultados desviados hacia la izquierda, es decir, hacia las concentraciones menores, encontrándose cifras mayores de 30

mg/dl en solamente tres de estos niños. En los caucásicos, en cambio, en 15 niños ellas eran superiores a 30 mg/dl, consideradas como límite superior de lo "inocuo"⁴. Las concentraciones de Lp(a) fueron, respectivamente en pehuenches y caucásicos (promedio y desviación estándar), $10,5 \pm 6,2$ y $21,3 \pm 34,5$ mg/dl ($p < 0,001$).

Las isoformas de apo(a) se determinaron solamente en una submuestra de niños pehuenches y colonos (n: 50). Con el método empleado se detectaron hasta 19 isoformas de apo(a) cuyo tamaño fluctuaba entre 540 y 960 kilodalton (kd). En los casos de individuos heterocigotos que presentaban dos bandas de los fenotipos, sólo se consideró la más pequeña, pues en la mayoría de ellos eran éstas las cuantitativamente predominantes. La distribución de tamaño de isoforma de apo(a) fue diferente en los niños pehuenches y caucásicos, lo que se hizo evidente al establecer correlaciones entre el tamaño de las isoformas de apo(a) y las concentraciones séricas de Lp(a). En los niños caucásicos se registró una correlación inversa entre el tamaño de la isoforma y la concentración plasmática de Lp(a) ($r = -0,77$), la que no fue tan evidente para la población pehuenche ($r = -0,33$) (figuras 2c y 2d).

Comentario

Las concentraciones séricas de Lp(a) aquí descritas provienen de niños de diferentes etnias que viven en una misma comunidad rural aislada y tienen estilos de vida similares. La población pehuenche del Alto Bío-Bío es una de las menos miscigenadas de Chile, con aporte genético no indígena inferior a 2%¹⁰. En Bogalusa los niños fueron clasificados como "blancos y negros", aunque entre las personas estadounidenses de raza negra la proporción de genes caucásicos puede ser del orden de 25%⁹. En nuestra muestra "caucásica" la concentración promedio de Lp(a) sérica fue similar a la de los niños "blancos" de Bogalusa y significativamente superior que en los niños pehuenches. La distribución de concentración de Lp(a) en los niños caucásicos del Alto Bío-Bío se asemeja a la descrita en otras poblaciones de semejante origen étnico en diferentes lugares del mundo^{9, 11}. Los dos grupos étnicos de esta muestra presentaron la misma distribución sesgada hacia

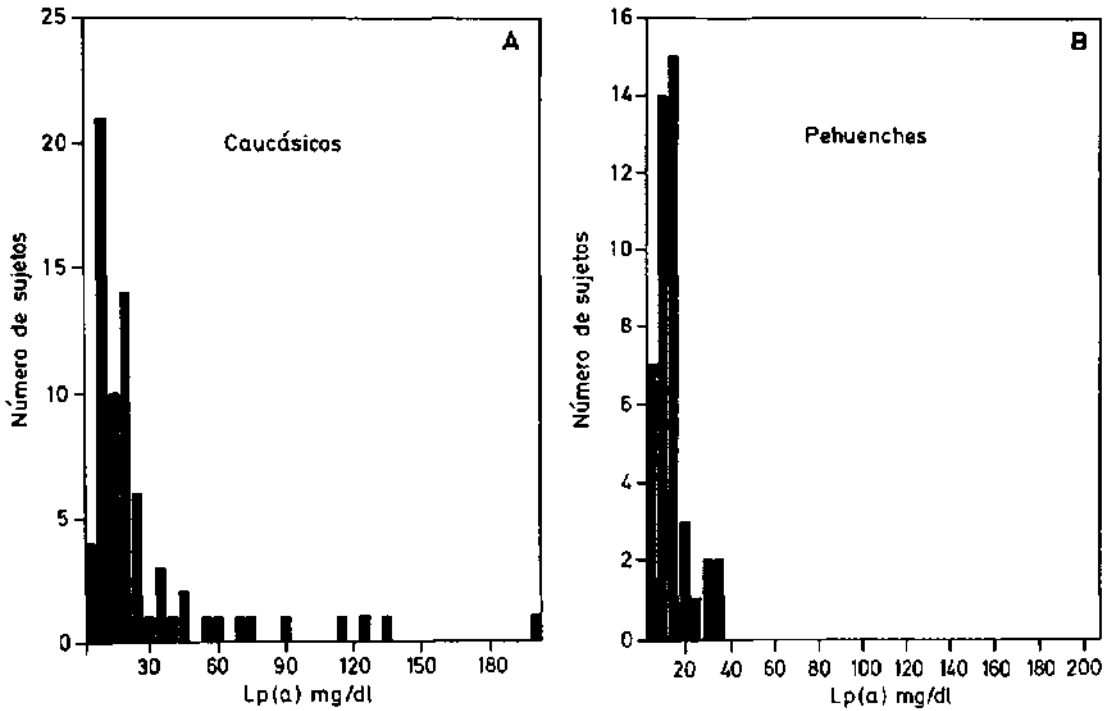


Figura 1. Distribución de la concentración de lipoproteína (a) en el suero de niños caucásicos (A) y pehuenches (B).

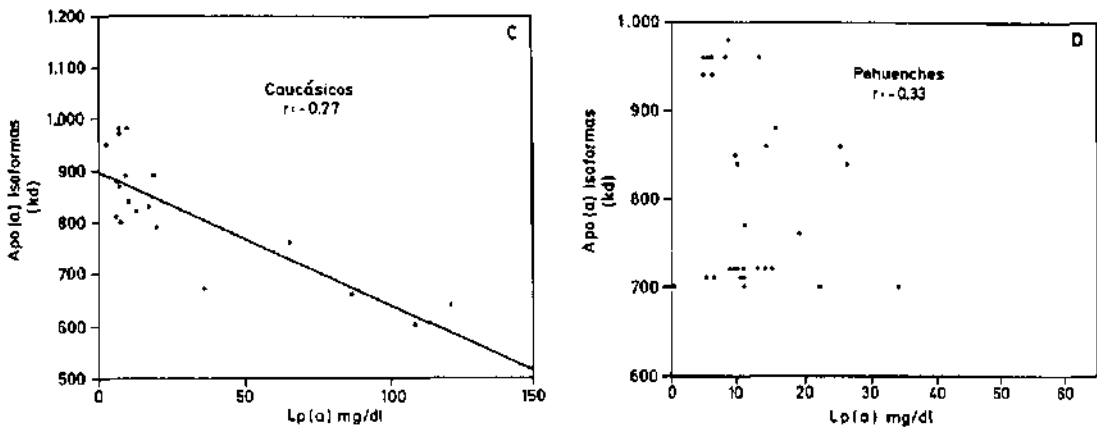


Figura 2. Relación entre el tamaño de las isoformas de apolipoproteína (a) y la concentración sérica de lipoproteína (a) en el suero de niños caucásicos (C) y pehuenches (D).

la izquierda, a diferencia de los niños de raza negra de Bogalusa, cuya curva de dispersión era cercana a la "normal", siendo esa raza la única que presenta esa forma de dispersión de las concentraciones séricas de Lp(a)⁵.

El estudio de Bogalusa no detectó correlación entre las concentraciones séricas de Lp(a),

edad, sexo, obesidad y tabaquismo en niños blancos o negros⁵. Tampoco se ha encontrado correlación de aquellas con las de colesterol total, C-HDL, C-LDL¹² y triglicéridos. En esta muestra tampoco encontramos correlaciones entre la concentración de Lp(a), edad, peso, estatura, colesterol total, sus fracciones y triglicéridos

en el suero de niños pehuenches y caucásicos. Puesto que en los estudios de Bogalusa no se determinaron las isoformas de apo(a), no encontramos patrones de referencia para niños y adolescentes.

Las concentraciones de Lp(a) en el suero tienden a ser similares en los miembros de una misma familia y las isoformas de apo(a) se heredan¹². Se ha señalado que en los hijos de padres con antecedentes de infarto precoz del miocardio la concentración promedio de Lp(a) es de 27 mg/dl, casi el doble que en los controles (14 mg/dl) lo que reafirma la influencia genética¹³. La región de la secuencia 4 de la apo(a), homóloga a la del plasminógeno, está presente en múltiples copias, cuyo número varía y es determinado genéticamente, originando diversas isoformas de apo(a) y por consiguiente diferentes concentraciones de Lp(a)¹. Las concentraciones séricas de Lp(a) varían considerablemente en cada individuo, siendo inversamente correlacionadas con el tamaño de la apo(a) y el número de regiones codificantes de la secuencia 4 presentes en el gen de la apo(a)¹⁴. La escasa correlación entre el tamaño de las isoformas de apo(a) y la concentración de Lp(a) observada entre los niños pehuenches podría explicarse por condiciones de vida cerradas que de una u otra forma los emparentan, favoreciendo mayor uniformidad entre sus isoformas. Entre los niños pehuenches, isoformas de apo(a) de igual masa molecular se asociaron a leves diferencias de las concentraciones de Lp(a), dentro del reducido margen de variación de estas últimas.

Se han encontrado diferencias significativas en la frecuencia de los alelos de la apo(a) entre caucásicos y africanos que viven en EEUU⁹, lo que permitiría especular que las diferencias encontradas en las isoformas de niños pehuenches y caucásicos pudiesen tener base genética.

Resumen

Se midieron las concentraciones séricas y la distribución de frecuencia de lipoproteína (a) en 71 niños caucásicos y 41 pehuenches (de 6 a 15 años de edad) que habitan en la zona del Alto Bío-Bío, VIII Región geopolítica de Chile. Adicionalmente se registraron las isoformas de apolipoproteína (a) en 50 de los participantes. Las concentraciones de lipoproteína(a) fueron 10,5 ±

6,2 y 21,3 ± 34,5 mg/dl, respectivamente, en los niños pehuenches y caucásicos ($p < 0,001$). La distribución de las frecuencias de ambos grupos mostró inclinación hacia las concentraciones más bajas de una curva "normal". La prevalencia de concentraciones séricas de lipoproteína (a) consideradas riesgosas en términos de enfermedades cardiovasculares (> 30 mg/dl) fue de 21,1% y 7,3%, respectivamente, para niños caucásicos y pehuenches. En los caucásicos se observó una correlación inversa entre el tamaño de la isoforma de apolipoproteína (a) y la concentración plasmática de lipoproteína (a) ($r = -0,77$), lo que fue menos claro en la población pehuenche ($r = -0,33$).

(Palabras clave: apolipoproteínas, lipoproteínas, grupos étnicos, pehuenche, caucásico.)

Referencias

1. Uterman G: The mystery of Lp(a) Science 1989; 246: 904-910.
2. Scanu A, Fless A: Lipoprotein (a). Heterogenicity and biological relevance. J Clin Inv 1990; 85: 1709-1715.
3. Bruckert E, Nguyen M: Lp(a) un nouveau facteur de risque cardiovasculaire. Cah Nutr Dietet 1993; 28: 151-156.
4. Hoefler G, Harmoncourt F, Pachke E, Miril W, Pfeiffer K, Kostner G: Lipoprotein (a). A risk factor for myocardial infarction. Artherosclerosis 1988; 8: 398-401.
5. Srinivasan S, Dahlen G, Jarpa R, Webber L, Berenson G: Racial (black-white) differences in serum Lp(a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. Bogalusa Heart Study. Circulation 1991; 84: 16-167.
6. Casanueva V, Milos C, Lopetegui B, Chiang M, Cid X: Influencia de la etnia y el ambiente en el perfil lipídico de escolares de la VIII Región. Rev Med Chil 1994; 122: 496-503.
7. Hevia L, Chapman J, Thillet H: Does apo(a) heterogenicity influence lipoprotein (a) effects on fibrinolysis? Blood 1993; 82: 392-397.
8. Doucet C, Huby T, Chapman J, Thillet J: Lipoprotein (a) in the chimpanzee: relationship of apo(a) phenotype to elevated plasma Lp(a) levels. J Lipid Res 1994; 35: 263-270.
9. Marcovina S, Albers J, Jacobs D, et al: Lp(a) concentrations and apo(a) phenotypes in caucasian and african americans. The CARDIA study. Atherosclerosis 1993; 13: 1037-1045.
10. Llop E, Harb Z, Acuña M, Barton S, Aspillaga E, Rithhammer F: Composición genética de la población chilena: los pehuenches de Trapa-Trapa. Rev Med Chil 1993; 121: 494-498.
11. Sandholzer C, Sana N, Karkk J, et al: Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart diseases. A study in six populations. Atherosclerosis 1992; 12: 1214-1226.

12. *Utermann G, Menzel H, Kraft H*: Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a) concentrations in plasma. *J Clin Inv* 1987; 80: 458-465.
13. *Márquez A, Mendoza S, Carrasco H, Hamer T, Glueck C*: High Lp(a) in children from kindred with parental premature myocardial infarction. *Pediatr Res* 1993; 3445: 670-674.
14. *Lackner C, Boerwinkler E, Leffert C, Rehnig T, Hobbs H*: Molecular basis of a apo(a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed field gel electrophoresis. *J Clin Invest* 1991; 87: 53-61.

Esta publicación está disponible en copias de microfilms de 16 y 35 mm y microfichas de 105 mm, las que pueden solicitarse a:

University Microfilms International
300 North Zeeb Road
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.

This journal is also available in 16 mm microfilm, 35 mm microfilm and 105 mm microfilm copies through

*University Microfilms International,
300 North Zeeb Road,
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.*