

# Lipoproteína (a) y riesgo de enfermedad coronaria en hombres hipercolesterolémicos

RICARDO H. REY\*, ANGELA OXILIA, LUIS A. CUNIBERTI, JORGE A. ROZLOSNIK<sup>Δ</sup>, JOSE P. WERBA

Centro de Lípidos y Detección Precoz de la Aterosclerosis. Fundación Universitaria Dr. René G. Favaloro e Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Trabajo recibido para su publicación: 2/97 Aceptado: 8/97

Dirección para separatas: Dr. Ricardo Horacio Rey. Centro de Lípidos y Detección Precoz de la Aterosclerosis. Fundación Favaloro. Solís 453, 4º piso, (1078) Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

La determinación de parámetros no convencionales del perfil lipídico podría permitir una mejor definición del riesgo vascular individual asociado con la hiperlipidemia. La lipoproteína(a) es una partícula con capacidad aterogénica y antifibrinolítica. Su concentración sanguínea [Lp(a)] ha sido propuesta, con resultados contradictorios, como factor de riesgo vascular independiente.

## Objetivo

Definir el valor predictivo de enfermedad coronaria (EC) de la [Lp(a)] en una población de hombres con hipercolesterolemia severa o hiperlipidemia combinada.

## Material y método

Se seleccionaron 121 pacientes con hiperlipidemia primaria y colesterol total sérico (CT)  $\geq 300$  mg/dl. CT, triglicéridos (TG), HDL-colesterol (HDL-C), apolipoproteína B (apoB), [Lp(a)] y ácido úrico (AU) se determinaron en ausencia de medicación hipolipemiente y durante dieta libre. La [Lp(a)] fue semicuantificada por contraelectroforesis (valor positivo  $\geq 30$  mg/dl). Se definió EC por el antecedente de infarto de miocardio o revascularización miocárdica y no-EC por ausencia de síntomas y/o estudios funcionales negativos para cardiopatía isquémica. El valor predictivo de EC de las variables analizadas se estudió efectuando: 1) Análisis univariado para los siguientes parámetros: edad, tabaquismo (TBQ), sedentarismo (SED), hipertensión arterial (HTA), diabetes tipo II (DBT), índice de masa corporal (IMC), CT, TG, HDL-C, apoB, [Lp(a)] y AU. 2) Un análisis multivariado con regresión logística que incluyó en el modelo: edad, HTA, CT, HDL-C, TG, DBT, TBQ y [Lp(a)].

## Resultados

Estadística descriptiva (media  $\pm$  DS): edad =  $51,9 \pm 11$  años; CT =  $334 \pm 38$  mg/dl; TG =  $317 \pm 242$  mg/dl; HDL =  $38,5 \pm 11$  mg/dl; apoB =  $151 \pm 53$  mg/dl; glucemia  $109 \pm 32$  mg/dl; ácido úrico  $6,5 \pm 2,1$  mg/dl; IMC =  $27 \pm 4,3$ . En el análisis univariado resultaron significativas ( $p < 0,05$ ): edad, TBQ, HDL-C, DBT y [Lp(a)], mientras que en el multivariado resultaron significativos: edad [OR 1,05 (IC95% 1,01-1,09)  $p = 0,01$ ] y [Lp(a)] [OR 2,62 (IC95% 1,15-5,99)  $p = 0,02$ ].

## Conclusión

Los resultados del presente estudio sugieren que la [Lp(a)] es un parámetro de riesgo vascular independiente en hombres con hiperlipidemia severa, por lo que su determinación permitiría seleccionar entre los pacientes hiperlipidémicos un subgrupo con mayor riesgo de enfermedad coronaria. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (5): 591-595.

*Palabras clave* Lipoproteína (a) - Lp(a) - Enfermedad coronaria - Factores de riesgo coronario

La lipoproteína (a) [Lp(a)] ha sido descrita, hace más de 25 años, por Berg como una variante genética de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). (1) Estructuralmente es una molécula similar a la LDL, cuya apolipoproteína B100 se halla ligada a otra apoproteína altamente glicosilada denominada apo(a). (2) La secuencia del ADN de la apo(a), descrita por McLean y colaboradores, presenta una elevada homología con la del plasminógeno. (3) Dicha similitud explicaría las observaciones *in vitro* sobre la competencia de la [Lp(a)] con el plasminógeno en su unión con la fibrina y con los receptores de plasminógeno a nivel endotelial, inhibiendo la acción de su activador TPA. (4) Se ha demostrado que por estos mecanismos, elevadas concentraciones sanguíneas de Lp(a) podrían alterar la fibrinólisis y favorecer el desarrollo de fenómenos aterotrombóticos. (5) Esta lipoproteína pudo ser identificada en lesiones ateroscleróticas de arterias de monos tratados con dieta rica en colesterol (6) y en pacientes con enfermedad coronaria precoz. En humanos, Genest verificó que el 18,6% de los sujetos con enfermedad coronaria precoz presentaban una forma familiar de hiperLp(a). (7)

Aunque varios estudios epidemiológicos realizados en poblaciones no seleccionadas apoyan la asociación entre hiperLp(a) y enfermedad coronaria, las evidencias no son concluyentes. (8, 9) En efecto, en dos estudios prospectivos no ha sido identificada la Lp(a) como variable de riesgo independiente. (10, 11) Para explicar estas controversias, se ha sugerido que la presencia de alteraciones metabólicas asociadas a la hiperLp(a) podrían influir sobre la patogenicidad de esta lipoproteína y, por ende, su relevancia como factor de riesgo coronario. (12)

Este hecho ha llevado a investigar la asociación entre [Lp(a)] y enfermedad coronaria en pacientes hipercolesterolémicos familiares. Nuevamente en esta subpoblación las evidencias vuelven a ser controvertidas. (13-15) El objetivo de la presente investigación es determinar el valor predictivo de enfermedad coronaria (EC) de la [Lp(a)] en sujetos de sexo masculino con hipercolesterolemia severa o hiperlipidemia combinada primarias, población considerada de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica. (16)

## MATERIAL Y METODO

Se incluyó, en forma consecutiva, a 121 hombres con valores de colesterol total (CT)  $\geq 300$  mg/dl, de un total de 1.401 pacientes evaluados en el Centro de Lípidos de la Institución desde junio de 1993 hasta diciembre de 1995. La población estaba compuesta por 55 sujetos sin evidencias de enfermedad coronaria, dato extraído por historia personal o pruebas funcionales negativas (prueba ergométrica graduada o estudios de cámara gamma) y 66 pacientes

coronarios, definidos por la presencia de infarto de miocardio previo o procedimientos de revascularización miocárdica quirúrgica y/o angioplastia coronaria. Fueron excluidos los sujetos que presentaron causas secundarias de hiperlipidemias y/o medicación hipolipemiente en un período menor a los 45 días de los análisis basales. En todos se efectuó examen físico, control de presión arterial y valoración del índice de masa corporal. Las determinaciones de laboratorio fueron realizadas en el laboratorio central y en el Centro de Lípidos de la Institución. Para la valoración del nivel sérico de Lp(a) se empleó una técnica semicuantitativa de contrainmuno-electroforesis, determinándose el valor de corte en 30 mg/dl. (17) Este método fue validado en nuestro laboratorio, obteniéndose una sensibilidad y una especificidad del 90%, considerando como estudio patrón la determinación de Lp(a) con la técnica comercial de ELISA (Macra, Terumo, USA). Los estudios de las concentraciones séricas de colesterol total y en HDL, triglicéridos, glucosa y ácido úrico se realizaron por métodos enzimático-colorimétricos, utilizando un equipo Spectrum CCX de Abbott. La determinación de colesterol en HDL (HDL-C) se realizó por medición de colesterol en el sobrenadante de suero precipitado con ácido fosfotúngstico.

## Método estadístico

Para evaluar la asociación de cada factor con la enfermedad coronaria se efectuó, como primer paso, un análisis univariado para los siguientes parámetros: edad, tabaquismo (TBQ), sedentarismo (SED), hipertensión arterial (HTA), diabetes tipo II (DBT), índice de masa corporal (IMC), CT, triglicéridos (TG), HDL-C, apoB, [Lp(a)] y ácido úrico (AU). Las variables que resultaron significativas y/o se consideraron clínicamente importantes [edad, HTA, CT, HDL-C, TG, DBT, TBQ y Lp(a)] fueron incluidas en un análisis multivariado con regresión logística.

## RESULTADOS

Estadística descriptiva (media  $\pm$  DS): edad = 51,9  $\pm$  11 años, 47% TBQ, 83% SED, 18% obesos definidos por IMC  $> 30$ , 8% DBT y 60% hiperLp(a). Los valores de CT = 334  $\pm$  38 mg/dl, TG = 317  $\pm$  242 mg/dl, HDL-C = 38,5  $\pm$  11 mg/dl, apoB = 151  $\pm$  53 mg/dl, glucemia 109  $\pm$  32 mg/dl, AU 6,5  $\pm$  2,1 mg/dl, IMC = 27  $\pm$  4,3. En el análisis univariado resultaron significativas ( $p < 0,05$ ): edad, TBQ, HDL-C, DBT y Lp(a), mientras que en el multivariado resultaron significativas: edad [OR 1,05 (IC95% 1,01-1,09)  $p = 0,01$ ] y Lp(a) [OR 2,62 (IC95% 1,15-5,99)  $p = 0,02$ ] (Tabla 1).

## DISCUSION

La presencia de hiperLp(a) ha sido relacionada con enfermedad vascular en distintos territorios. (18)

**Tabla 1**  
Análisis multivariado con regresión logística

Variable	Odds ratio ajustado	Intervalo de confianza 95%
Edad	1,05	1,01-1,09*
Diabetes	1,63	0,35-7,70
Hipertensión	1,60	0,72-3,54
Tabaquismo	0,62	0,28-1,39
ApoB	0,83	0,31-2,19
HDL-C	0,94	0,76-1,18
Lp(a)	2,62	1,15-5,99+
Colesterol	0,99	0,98-1,00
Triglicéridos	1,65	0,69-3,98
IMC	0,61	0,21-1,84

\*:  $p = 0,01$ . +:  $p = 0,02$ .

Watts y colaboradores han demostrado con estudios angiográficos que la Lp(a) es un determinante de la severidad del compromiso aterosclerótico a nivel carotídeo. (19) Coincidentemente, los hallazgos del estudio ARIC evidenciaron que altas concentraciones de Lp(a) aumentan el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. (20)

No obstante la existencia de una fuerte asociación entre aterosclerosis carotídea y coronaria (21), los datos respecto al papel de la Lp(a) en el desarrollo de enfermedad coronaria no son concluyentes. En el Physicians Health Study, estudio que incluyó a 14.916 hombres sanos que fueron seguidos durante 60 meses, la presencia de Lp(a) elevada no resultó ser una variable de riesgo independiente. (11) Datos similares fueron obtenidos en el seguimiento del grupo de control del estudio de Helsinki. (10) En contraposición, los resultados de Framingham (22) y de múltiples estudios caso-control sugieren que la presencia de Lp(a) elevada es, en efecto, un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria. (9, 23, 24) Los factores subyacentes a estas discordancias podrían depender del diferente diseño de los estudios realizados, de variaciones en la metodología analítica o de diferencias en las poblaciones estudiadas. En este último aspecto, los resultados del estudio de Armstrong y colaboradores sugieren que la presencia de hipercolesterolemia aumenta el riesgo de enfermedad coronaria atribuible a la hiperLp(a). (12) Sin embargo, aún en estudios realizados en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) —alteración metabólica con alta prevalencia de enfermedad coronaria—, los resultados respecto al papel de la Lp(a) como factor de riesgo coronario no fueron concluyentes. Carmena estudió 112 pacientes con HF y no observó asociación entre los niveles de Lp(a) y la presencia de enfermedad vascular. (25) Similares resultados fueron hallados por Mbewu y colaboradores. (15) En sentido opuesto, Wiklund y colaboradores reportaron que en pacientes con HF y evidencias de cardiopatía isquémica,

la Lp(a) es un factor de riesgo independiente. (26) Estas inconsistencias motivaron la presente investigación respecto de la trascendencia como factor de riesgo coronario de la Lp(a) en una población de pacientes con hipercolesterolemia primaria severa atendida en una clínica lipídica de nuestro medio. Diferenciándose de trabajos precedentes, (25) en el presente estudio no se caracterizó la hipercolesterolemia desde el punto de vista funcional (receptores B-E) o molecular (gen del receptor B-E, apoB 3500, etc). Por ende, cabe remarcar que fueron incluidos todos los pacientes que presentaban una forma primaria de hipercolesterolemia severa, independientemente de su defecto genético subyacente. Además, algunos sujetos presentaron hipercolesterolemia y niveles elevados de triglicéridos, forma de hiperlipidemia combinada asociada a un sensible incremento del riesgo de enfermedad coronaria. (27) El principal resultado del presente trabajo sugiere que, en la población estudiada, la presencia de hiperLp(a) es un marcador de riesgo independiente de enfermedad coronaria y se constituye en una información de importancia para la valoración del riesgo global en el paciente individual. La edad resultó, asimismo, una variable de riesgo independiente, hallazgo coincidente con reportes previos. (22, 25) El antecedente de DBT mostró una tendencia hacia la significación con un *odds ratio* de 1,63 (IC95% 0,35-7,70); es probable que la falta de significación estadística se deba al bajo número de diabéticos en nuestra población.

Cabe mencionar que la presente investigación tiene las limitaciones inherentes a los estudios caso-control. Por ende, sería necesario complementar y confirmar los resultados obtenidos con futuros ensayos clínicos prospectivos.

La particular eficacia para prevenir eventos coronarios reduciendo los niveles de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia e hiperLp(a) se documentó recientemente. (28) Esta información, sumada a los hallazgos del presente estudio, sugiere que aunque no se dispone hasta la actualidad de medidas terapéuticas eficaces y bien toleradas para reducir la Lp(a), el conocimiento de la concentración plasmática de esta lipoproteína permite seleccionar una subpoblación de pacientes dislipidémicos con mayor riesgo coronario que pudieran beneficiarse de un tratamiento hipocolesterolemizante y un seguimiento particularmente intensivo.

## SUMMARY

### LIPOPROTEIN(a) AS A RISK FACTOR FOR CORONARY HEART DISEASE IN HYPERCHOLESTEROLEMIC MEN

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a blood lipoprotein that has

recently raised major interest because its proposed involvement in both atherogenic and thrombogenic phenomena. Lp(a) has been implicated with contradictory results as an independent coronary heart disease (CHD) risk factor.

#### Objective

To assess the predictive value of Lp(a) as a risk factor for CHD in male patients with severe hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia.

#### Material and method

121 men with primary hyperlipidemia and total cholesterol (TC) > 300 mg/dl were recruited from our Lipid Clinic. TC, tryglicerides (TG), HDL-cholesterol (HDL-C), apolipoprotein B (apoB), Lp(a) and uric acid (UA) were measured in the absence of any hypolipidemic drug therapy. Lp(a) was semiquantified by a counterimmunoelectrophoresis method that accurately discriminates serum Lp(a) levels lower or higher than 30 mg/dl. CHD was defined by a previous acute myocardial infarction or revascularisation procedure (coronary by-pass or PTCA). No-CHD was determined by the absence of symptoms and/or negative functional tests for ischemic heart disease. The predictive value for CHD of age, smoking (SM), sedentarism (SED), arterial hypertension (HTA), type II diabetes (DBT), body mass index (BMI), TC, TG, HDL-C, apoB, [Lp(a)] and UA were investigated using univariate regression analysis. A multiple logistic regression analysis included in the model: age HTA, TC, HDL-C, TG, DBT, SM and [Lp(a)].

#### Results

Population data (mean  $\pm$  SD). Sixty-six out of the 121 subjects had CHD. Age =  $51,9 \pm 11$  years; TC =  $334 \pm 38$  mg/dl, TG =  $317 \pm 242$  mg/dl, HDL-C =  $38,5 \pm 1$  mg/dl, apoB =  $151 \pm 53$  mg/dl, blood glucose =  $109 \pm 32$  mg/dl, UA =  $6,5 \pm 2,1$  mg/dl, BMI =  $27 \pm 4,3$ . Age, SM, HDL-C, DBT, and Lp(a) were significant risk factors ( $p < 0.05$ ) by univariate analysis. In multivariate analysis only age and [Lp(a)] remained significantly and positively associated with CHD [odds ratio 1.05 (IC95% 1.01-1.09)  $p = 0.01$  and odds ratio 2.62 (IC95% 1.15-5.99)  $p = 0.02$ , respectively].

#### Conclusion

Our findings suggest that Lp(a) is an independent risk factor for CHD in primary hyperlipidemia. Therefore, the measurement of Lp(a) might be considered as a further parameter in the evaluation of the global coronary risk in hyperlipidemic patients.

**Key words** Lipoprotein(a) - Coronary heart disease - Coronary risk factor

#### BIBLIOGRAFIA

1. Berg K. A new serum type system in man. The Lp(a) system.

- Acta Path Microbiol Scand 1963; 59: 369-382.
2. Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 209-218.
  3. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-137.
  4. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell fibrinolysis and its potential role surface in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305.
  5. Lozclaso J, Weinfield M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation. *Atheroscl Thomb* 1990; 10: 240-245.
  6. Nachman RL, Gavish D, Azrolan N, Clarkson TB: Lipoprotein(a) in diet-induced atherosclerosis in non human primates. *Arterioscl Thomb* 1991; 11: 32-38.
  7. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Silberman SR, Wilson PWF y col. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-2033.
  8. Schaefer EJ, Lamou-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis E y col. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
  9. Kario K, Matsuo T, Imiya M, Kayaba K, Kuroda T, Nago N y col. Close relation between lipoprotein(a) levels and atherothrombotic disease in Japanese subjects > 75 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1187-1190.
  10. Jauhainen M, Koskinen P, Ehnholm C, Heikki Frick M, Manttari M, Manninen V y col. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991; 89: 59-67.
  11. Ridker PM, Hennekens CH, Stamfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-2199.
  12. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H y col. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1968; 62: 249-271.
  13. Ghiselli G, Gaddi A, Barozzi G, Ciarrocchi A, Descovich G. Plasma lipoprotein(a) concentration in familial hypercholesterolemic patients without coronary artery disease. *Metabolism* 1992; 41: 833-838.
  14. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boewinkle E y col. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-1499.
  15. Mbewu AD, Bhatnagar D, Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Arrol S y col. Serum lipoprotein(a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated populations. *Arterioscl Thomb* 1991; 11: 940-946.
  16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
  17. Molinati E, Pichler P, Krempler F, Kosner G. A rapid screening method for pathological lipoprotein Lp(a) concentrations by counter immunoelectrophoresis. *Clin Chimica Acta* 1983; 128: 373-378.
  18. Cambillau M, Simon J, Amar J, Giral V, Atger V, Segond P and the PVCMETRA Group. Serum Lp(a) as a discriminant marker of early atherosclerotic plaque at three extracoronary sites in hypercholesterolemic men. *Atheroscl Thomb* 1992; 12: 1346-1352.
  19. Watts GF, Mazurkiewicz JC, Tonge K, Nelson V, Warburton FG, Slavin BM. Lipoprotein(a) as a determinant of severity of angiographically defined carotid atherosclerosis. *Q J Med* 1995; 88: 321-326.

20. Scriver PJ, Chambless LE, Brown SA, Watson RL, Toole J, Heiss G. Lipoprotein(a) as correlated of stroke and transient ischemic attack prevalence in a biracial cohort. The ARIC Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 351-359.
21. Berkoff HA, Levine RL. Manejo del paciente vascular con aterosclerosis multisistémica. *En: Sonnenblick EH, Lesch M. Progresos en enfermedades cardiovasculares. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1988, pp 189-223.*
22. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Serman LJ, Wilson PWF y col. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276: 544-548.
23. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D. Apoprotein(a), A-I and B and parenteral history in men with early onset ischemic heart disease. *Lancet* 1988; *i*: 1070-1073.
24. Dahen GH, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein(a), plasma lipids, and other lipoprotein with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758-765.
25. Carmena R, Lussier-Cacan S, Roy M, Minnich A, Lingernhel A, Kronenberg F, Davignon J. Lp(a) levels and atherosclerotic vascular disease in a sample of patients with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. *Arterioscl Thomb Vasc Biol* 1996; 16: 129-136.
26. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, Eriksson M, Fager G, Berlund L, Bondjers G. Apolipoprotein(a) and ischemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1990; 335: 1360-1363.
27. Schaefer EJ. Diagnosis and management of lipoprotein disorders. *En: Rifkind BM (ed). Drug treatment of hyperlipidemia. Dekker Marcel Inc., New York, 1991, pp 17-53.*
28. Maher VMG, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XO, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274: 1771-1774.