

Lipoproteína (a) y riesgo aterogénico

en pacientes en hemodiálisis crónica

Palabras clave: Lipoproteína (a), atherosclerosis, valvulopatía aórtica, hemodiálisis crónica.

Key words: Lipoprotein(a), atherosclerosis, aortic valvulopathy, chronic hemodialysis.

Recibido: 21/05/2001

Aceptado: 30/06/2001

A. Olascoaga,* J. Ventura,* N. Tavella,* C. Romero,* A. Petraglia,* A. Baz,* L. Muñoz,* M. Andújar,* M. Garau,* W. Alallón*

* Departamento de Laboratorio Clínico. Departamento de Cardiología. Facultad de Medicina. Montevideo. República de Uruguay.

Correspondencia:

Dra. Alicia Olascoaga

Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital de Clínicas.

Avenida Italia s/n. Montevideo, Uruguay.

E-mail: neirolas@chasque.apc.org

Resumen

Introducción: La lipoproteína (a) (Lp(a)) mayor o igual a 30 mg/dL es considerada como factor de riesgo, independiente mente de enfermedad cardiovascular. El proceso aterosclerótico de estenosis o fibrosis vascular aórtica, valvulopatía aórtica (VA), es frecuente en la insuficiencia renal crónica (IRC). **Objetivo:** Evaluar la Lp(a) y su riesgo aterogénico en pacientes en hemodiálisis crónica (HDC) con VA. **Material y método:** Se estudiaron 116 pacientes en HDC, 93 con VA diagnosticada por ecocardiografía, según las recomendaciones de la American Society of Echocardiography y 70 personas procedentes del Carnet de Salud con características poblacionales semejantes. Se estudió la Lp(a) por inmunoturbidimetría y colesterol (C) total, HDL-C, LDL-C, apolipoproteína AI y B en sangre con 9 a 12 horas de ayuno. **Resultados:** En HDC la Lp(a) aumenta significativamente $p < 0.05$ (38 ± 33 vs 25 ± 15 mg/dL grupo testigo) y Lp(a) ≥ 30 mg/dL aumentada significativamente $p < 0.01$ para HDC con VA (52.6 vs 32.9% grupo testigo, 54.8% en HDC con VA). **Comentarios:** El Cardiovascular Health Study plantea la hipótesis de que la lesión inicial de VA es la misma que la de la aterosclerosis y sobre ambas inciden los mismos factores de riesgo. La Lp(a) presenta en los HDC un aumento significativo ($p < 0.01$), comportándose como un factor de riesgo positivo Lp(a) ≥ 30 mg/dL, OR 1.58 (CI 95% 1.02-2.44) para VA en HDC.

Introducción

La lipoproteína (a) (Lp(a)) constituye una lipoproteína con un contenido en apolipoproteína

Summary

Purpose: The lipoprotein (a) (Lp(a)) higher or equal to 30 mg/dL is considered an independent risk factor to cardiovascular disease. The atherosclerotic process of aortic stenosis and/or fibrosis aortic valvulopathy (AV), is frequent in chronic renal failure patients. The aim of this study was to assess the Lp(a) and its atherogenic risk in patients with AV in chronic hemodialysis (HDC). **Methods:** We analyzed 116 patients in HDC, 93 with AV diagnosed according the American Society of Echocardiography recommendations; and 70 persons from Health Card with similar population characteristic. We assessed Lp(a) immunoturbidimetric method and total cholesterol, HDL-C, LDL-C, apolipoprotein AI and B in blood with a fast period between 9 and 12 hours. **Results:** In HDC Lp(a) is significative increase ($p < 0.05$) 38 ± 33 vs 25 ± 15 mg/dL of control group. Lp(a) higher or equal to 30 mg/dL is significative increase ($p < 0.01$) in patients with AV in HDC (52.6 vs 32.9% of control group, 54.8% in patients with AV in HDC). **Conclusions:** The Cardiovascular Health Study support the hypothesis that the initial lesion in AV is the same in the atherosclerosis and on both fell the same risk factors. The Lp(a) showed in patients in HDC a significative increase ($p < 0.01$) behaving like a positive risk factor Lp(a) higher or equal to 30 mg/dL OR 1.58 (CI 95% 1.02-2.44) to patients with AV in HDC.

161

(apoLp)B, estructuralmente semejante a la lipoproteína (Lp) de baja densidad (LDL), constituyendo el polo aterogénico y un contenido en apoLp(a), glicopéptido plasminógeno-simil, polo trombótico.¹⁻³

La valvulopatía aórtica (VA) calcificada era considerada como proceso degenerativo vinculado a la edad, actualmente se plantea como proceso activo de aterosclerosis, teniendo en cuenta que la mayoría de estos pacientes tienen enfermedad coronaria asociada y a menudo depósitos de calcio en la válvula mitral.⁴

Existe una similitud histológica entre la lesión aterosclerótica y la lesión inicial de la VA, encontrándose en esta lesión, en la cara aórtica de las valvas, una rotura de la membrana basal con depósitos de lípidos, calcio, proteoglicanos, macrófagos y linfocitos T, con una disposición idéntica a las lesiones arteriales⁵ y con modificaciones histoquímicas específicas que constituyen otro argumento en favor de un proceso activo.⁶

Si el proceso que conduce a la VA es similar al de la aterosclerosis, es probable que los mismos factores de riesgo participen en ambos procesos, a saber entre otros, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA), LDL-colesterol (LDL-C) \geq a 160 mg/dL, HDL-colesterol (HDL-C) $<$ a 35 mg/dL y Lp(a) \geq a 30 mg/dL.⁷⁻¹¹

En el paciente con insuficiencia renal crónica (IRC), la VA es frecuente,¹² en el presente trabajo se estudia la implicancia de Lp(a) como factor de riesgo para VA en el paciente en hemodiálisis crónica (HDC).

162

Material y métodos

Se estudiaron 116 pacientes de cuatro centros de hemodiálisis y 70 personas procedentes de Carnet de Salud, las características de ambas poblaciones se muestran en el cuadro I.

Estudio ecográfico

A todos los pacientes en hemodiálisis crónica se les realizó ecocardiografía al finalizar la sesión de diálisis para excluir cambios cardíacos dependientes de la sobrehidratación. Se obtuvieron los cor-

tes ecocardiográficos estándar paraesternal izquierdo eje largo y eje corto, cuatro y dos cámaras apical y cuatro cámaras subcostal, en las modalidades M, bidimensional y Doppler.

Las medidas se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de la American Society of Echocardiography.¹³

Se calculó el gasto cardíaco (método Doppler) por la fórmula: $GC = \text{flujo aórtico por latido} \times \text{frecuencia cardíaca}$; en donde: flujo aórtico = VTI aórtica \times área de sección del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI) y el área de sección = π (TSVI/2)², VTI representa la integral de la velocidad del flujo en el tracto de salida del VI (TSVI).⁷

En la válvula aórtica se estudió:

- El aspecto ecográfico (en modo bidimensional) que se calificó como normal, fibrocalcificado (por aumento de la ecogenicidad y del espesor de las valvas sin restricción de su movimiento), estenótica (por engrosamiento de las valvas con reducción de la apertura sistólica y aumento de la velocidad máxima anterógrada ≥ 2.5 m/s) o presencia de prótesis.
- El flujo transvalvular aórtico por VTI y velocidad máxima.

Estudio de Lp(a) y lipoproteínas plasmáticas

Se extrajo sangre de la fístula arteriovenosa en pacientes en hemodiálisis crónica y de la vena de pliegue de codo en los pacientes testigo, luego de

Cuadro I.		
	Pacientes en HDC (n = 116)	Control (n = 70)
Edad	54 \pm 14	52 \pm 12
Sexo masculino	64 (55%)	39 (55%)
Diabetes mellitus	15 (13%)	4 (6%)
HTA	35 (30%)	18 (25%)
Tabaquismo	33 (29%)	21 (30%)

Cuadro II. Estudio de parámetros lipídicos.	
Parámetro	Técnica
Colesterol total (CT) (mg/dL)	Enzimático (14)
Triglicéridos (TG)(mg/dL)	Enzimático (14)
HDL-colesterol (HDL-C)(mg/dL)	Homogénea (15)
LDL-colesterol (LDL-C)(mg/dL)	Calculado por fórmula de Friedwald (16)
CT/HDL-C	Calculado (17)
ApoLp AI y B (mg/dL)	Inmunoturbidimétrico (18)
Lp(a) (mg/dL)	Inmunoturbidimétrico (18)

9 a 12 horas de ayuno. Se separa el suero por centrifugación y se determinan los siguientes parámetros bioquímicos (cuadro II).

Todas las determinaciones fueron realizadas en un multianalizador BM Hitachi 911, empleando reactivos, calibradores y controles Roche.

Métodos estadísticos

La media y la desviación estándar se utilizaron como medida descriptiva, las pruebas Ji cuadrada (r de Pearson) y de Fisher para demostrar asociación entre variables. La prueba t de student para datos no pareados se usó con el propósito de comparar grupos dentro de la población. En todos los casos se exigió un nivel de significación < 5%. El

procedimiento estadístico se realizó con SPSS (versión 5.0 Z). El riesgo relativo se calculó a través del Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza de 95%.¹⁹

Resultados

El estudio lipoproteínico se muestra en el cuadro III para el grupo testigo y para los 116 pacientes en HDC estudiados, de los cuales 93 presentaban valvulopatía aórtica.

En el cuadro IV se observa una disminución significativa ($p < 0.01$) para HDL-C en ambos grupos de HDC vs testigo y un aumento significativo de Lp(a) en HDCc/VA vs testigo, entre los pacientes HDC con Lp(a) ≥ 30 mg/dL existe un OR 1.58 (CI 95% 1.02-2.44) para valvulopatía aórtica.

Comentarios y discusión

La prevalencia de estenosis aórtica en nuestro grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica en HDC es de 6%, aproximadamente tres veces mayor que la prevalencia en la población general, en grupos estudiados con la misma metodología 2%⁷ y 2.2%,²⁰ donde la fibrosis aórtica tiene el mismo comportamiento de casi tres veces mayor (72% vs 26%).⁷

El Cardiovascular Health Study plantea la hipótesis que la lesión inicial de valvulopatía aórtica

163

Cuadro III.				
Parámetros ($x \pm DS$)	Testigo (n = 70)	HDC total (n = 116)	HDC s/VA (n = 23)	HDC c/VA (n = 93)
CT (mg/dL)	210 \pm 36	184 \pm 45	173 \pm 31	187 \pm 48
LDL-C (mg/dL)	136 \pm 30	118 \pm 52	107 \pm 47	121 \pm 53
HDL-C (mg/dL)	46 \pm 12	32 \pm 10 (*)	29 \pm 8	33 \pm 10
TG (mg/dL)	124 \pm 50	112 \pm 65	137 \pm 90	106 \pm 57
ApoAI (mg/dL)	112 \pm 38	94 \pm 24	89 \pm 15	95 \pm 25
Apo B (mg/dL)	101 \pm 36	81 \pm 25	74 \pm 19	83 \pm 28
Lp(a) (mg/dL)	25 \pm 15	38 \pm 33 (**)	30 \pm 22	40 \pm 35
IA	4.6 \pm 1.5	5.6 \pm 1.8 (**)	5.8 \pm 1.2	5.4 \pm 2.0

(*) $p \leq 0.05$ (**) $p \leq 0.02$

Cuadro IV. HDL-colesterol y Lp(a) como variables categóricas como factor de riesgo de VA.

Parámetros (x)	Testigo (n = 70)	HDC s/VA (n = 23)	HDC c/VA (n = 93)
HDL-C < 35 mg/dL	10.0 (7)	56.5 (13) (*)	53.8 (50) (*)
Lp(a) ≥ 30 mg/dL	32.9 (23)	43.5 (10) (ns)	54.8 (51) (*)

(x) % (valores absolutos) (*) p ≤ 0.01

es la misma que la de la aterosclerosis, y que sobre ambas inciden los mismos factores de riesgo. Apoyan esta hipótesis la similitud histológica y bioquímica de las lesiones,^{5,6} la asociación a hiperlipidemia²¹ y la localización de los cambios focales iniciales en el lado aórtico de las valvas, donde es mayor la carga de tensión.

En los pacientes en hemodiálisis crónica el riesgo aterogénico lipídico en nuestra serie está dado por HDL-colesterol bajo, con expresión sobre el índice de aterogenidad y por la Lp(a) elevada (cuadro III) que coincide con otros estudios.^{22,25} El comportamiento para riesgo de valvulopatía aórtica es diferente, mientras en relación con los pacientes en HDC sin y con VA, aumenta significativamente HDL-colesterol, Lp(a) aumenta (significa un aumento del riesgo) significativamente sólo en los pacientes HDC con VA en relación con el grupo testigo.

Lp(a) ≥ 30 mg/dL se comporta como un factor de riesgo para VA con un OR 1.58 (CI 95% 1.02-2.44), comportamiento que ha sido observado en pacientes ancianos con valvulopatía aórtica,²⁶ que apoyan la participación de la Lp(a) como factor de riesgo de valvulopatía aórtica.

164

Referencias

- Utermann G, Weber W. Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. *FEBS Lett* 1983; 154: 357-361.
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes: Inheritance and relation to Lp(a) concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458-465.
- Rader DJ, Brewer HB. Lipoprotein(a): Clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein. *JAMA* 1992; 267: 1109-1112.
- Stephan PJ, Henry AC, Hebeher RF, Whiddon L, Roberts W. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular systemic arterial peak systolic gradient in adults, having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis. *Ann J Cardiol* 1997; 79: 166-172.
- Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844-853.
- Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in non-rheumatic stenotic aortic valves. *J Ann Coll Cardiol* 1994; 23: 1162-1170.
- Stewart F, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith DE, Kitzman DW, Otto K. The Cardiovascular Health Study. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 14: 995-999.
- Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Hamey WP, Waller EF. Development and progression of aortic valve stenosis. Atherosclerosis risk factors, a causal relationship? A clinical morphological study. *Clin Cardiol* 1991; 14: 995-999.
- Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (The JMJ Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Card* 1995; 76: 928-932.
- Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis. Segundo Consenso Uruguayo sobre Dislipemias. *Rev Urug Card* 1998; 13: 176-204.
- Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Krauzer H, Seidel D. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 62: 249-257.
- Llach F. Cardiac calcification: dealing with another risk factor in patient with kidney failure. *Seminars in Dialysis* 1999; 12: 293-295.
- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weiman A. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
- Tietz NW. *Clinical guide to laboratory test*. 3a edición, Philadelphia, Pa: WB Saunders 1995: 610-611.
- Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekman K, Kayahara N. Direct measurement of high density lipoprotein cholesterol in serum with polyethyleneglycol modified enzymes and sulfated alfa-ciclodextrin. *Clin Chem* 1995; 41: 717-723.
- Friedewald WF, Levy RS, Frederickson DS. Estimation of LDL-cholesterol concentration without use the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Castelli WB, Doyle JT, Gordon T. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. *Circulation* 1977; 55: 767-772.
- Tietz NW. *Clinical guide to laboratory test*. 3a ed. Philadelphia. Pa: WB Saunders 1995: 400-401.
- Martell M, Fescina R, Martínez M, Delgado L, Roca R, Barrios E. *Introducción a la metodología de la investigación científica*. Montevideo. Ed. Oficina del libro AEM, 1997.
- Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tiulis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in elderly: an echocardiographic study. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 27-32.

- graphic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-1225.
21. Sprecher DL, Shaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, Mc Manus B, Roberts WS, Brewer B. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 20-30.
22. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-1085.
23. Ohashi H, Oda H, Ohno M, Watanabe S, Sakata S. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56(supl): 242-244.
24. Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, Pelegri A, Nogues X, Rubies-Prat J. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normallipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 41: 1394-1399.
25. Koda Y, Nishi S, Suzuki M, Hirasawa Y. Lipoprotein(a) is a predictor of cardiovascular mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56(supl): 251-253.
26. Suzuki S, Sato K, Tamiguchi H, Mizagawa K, Kajina M, Dohi Y, Veda R. Clinical significance of serum lipoprotein(a) in elderly patients with aortic valve sclerosis. *Nippon RIZ* 1998; 35(6): 444-450.