

Relación de la lipoproteína (a) con el control metabólico en la diabetes mellitus infanto-juvenil

R. Llopart Gil¹, I. Ferrer Codina, R. Artuch Iriberry, D. Moyano Ontiveros, C. Pavía Sesma², J. Ordóñez Llanos¹

Resumen. La lipoproteína (a) ha despertado gran interés como marcador bioquímico del riesgo de desarrollar alteraciones cardiovasculares en pacientes con concentraciones aumentadas de este constituyente. Hemos realizado un estudio de las concentraciones plasmáticas de la lipoproteína (a) y de otros constituyentes del metabolismo lipoproteico en niños diagnosticados de diabetes mellitus tipo I, en relación al grado de control metabólico, al tiempo de evolución de la enfermedad y a la presencia o no de microalbuminuria (albúmina en orina superior a 30 µg/minuto).

La población está formada por 211 niños con edades comprendidas entre 3 y 18 años, dividida de acuerdo al tiempo de evolución en tres grupos: debutantes (n = 15), tiempo de evolución menor o igual a cinco años (n = 99) y más de cinco años (n = 92). Todas las determinaciones se realizaron en especímenes recogidos en ayunas de 10 horas, antes de la dosis matutina de insulina. Se determinaron los siguientes constituyentes: colesterol total, triglicéridos, cHDL, cLDL, cVLDL, Apo AI, Apo B, lipoproteína (a), excreción de albúmina urinaria (AER), glucosa, fructosamina, hemoglobina glucosilada y aclaramiento de creatinina.

Según nuestros resultados, encontramos diferencias significativas en función de la existencia de microalbuminuria y de un tiempo de evolución mayor de cinco años. En conclusión, parece que el control metabólico no influye en las concentraciones de lipoproteína (a), aumentando el riesgo de padecer una alteración cardiovascular los pacientes de larga evolución y los que tienen microalbuminuria.

An Esp Pediatr 1996;44:7-10.

Palabras clave: Niños; Diabetes mellitus tipo I; Lipoproteína (a).

RELATIONSHIP BETWEEN LIPOPROTEIN (A) AND THE METABOLIC CONTROL OF DIABETES MELLITUS DURING THE INFANTILE-JUVENILE PERIOD

Abstract: Lipoprotein (a) has become of great interest as a biochemical marker for predicting the risk of developing cardiovascular alterations, with increased levels suggesting patients at a higher risk. We have realized a study of the plasma concentrations of lipoprotein (a) and other constituents of lipoprotein metabolism in children diagnosed with diabetes mellitus type I in relationship to the levels of metabolic control, the time of evolution of the disease and the presence or not of microalbuminuria (albumin in the urine greater than 30 µg/min). The study population was comprised of 211 children, between the ages of 3 and 18 years of age, divided into three groups according to the time of

evolution of the disease: beginners (n = 15), time of evolution less than or equal to 5 years (n = 99) and more than 5 years (n = 92). All determinations were performed on specimens collected after 10 hours of fasting and before the morning dose of insulin. The following determinations were made: total cholesterol, triglycerides, cHDL, cLDL, cVLDL, Apo AI, Apo B, lipoprotein (a), albumin excretion rate (AER), glucose, fructose, glycosylated hemoglobin and creatinine clearance. We found significant differences between the groups in function of the existence of microalbuminuria and if the time of evolution of the disease exceeded 5 years. In conclusion, it appears that metabolic control does not influence the concentrations of lipoprotein (a), with an increased risk of cardiovascular alterations in those patients with a long disease evolution an those that have microalbuminuria.

Key words: Childs; Insulin dependent diabetes mellitus. Lipoprotein (a).

Introducción

La diabetes mellitus insulino dependiente o tipo I (DMID) se asocia a una alta incidencia de alteraciones cardiovasculares. Dentro de las causas responsables de esta situación cabe incluir a las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas.

Recientemente ha despertado un especial interés el estudio de la lipoproteína(a) [Lp(a)] como una partícula lipoproteica que parece estar implicada tanto en procesos aterogénicos como trombogénicos⁽¹⁾. Numerosos estudios han demostrado que un aumento de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) se encuentra asociado con la enfermedad coronaria y con la enfermedad cerebrovascular⁽²⁻⁵⁾, si bien no todos los autores están de acuerdo con el hecho de que concentraciones aumentadas de Lp(a) estén asociadas a riesgo futuro de infarto de miocardio⁽⁶⁾. Por otro lado, existen estudios en pacientes diabéticos adultos, en los que las concentraciones de Lp(a) se encuentran elevadas⁽⁷⁾, habiéndose demostrado en otros la existencia de asociación significativa de las citadas concentraciones con el grado de control metabólico de la enfermedad^(8,9), así como con la existencia o no de microalbuminuria⁽¹⁰⁻¹²⁾, aunque no sean hechos aceptados unánimemente en la bibliografía⁽¹³⁻¹⁵⁾. En diabéticos infanto-juveniles existen pocos estudios realizados y son poco concluyentes⁽¹⁶⁾.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de Lp(a) y otros constituyentes del metabolismo lipoproteico con los indicadores bioquímicos del grado de control glucémico, el tiempo de evolu-

¹ Hospital Sant Pau. Barcelona. ² Sección Endocrinología, Hospital Universitario San Joan de Déu. Barcelona.

Correspondencia: Dra. Imma Ferrer Codina

Servicio de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Ctra. de Esplugues, s/n. 08034 Barcelona.

Recibido: Septiembre 1994

Aceptado: Mayo 1995

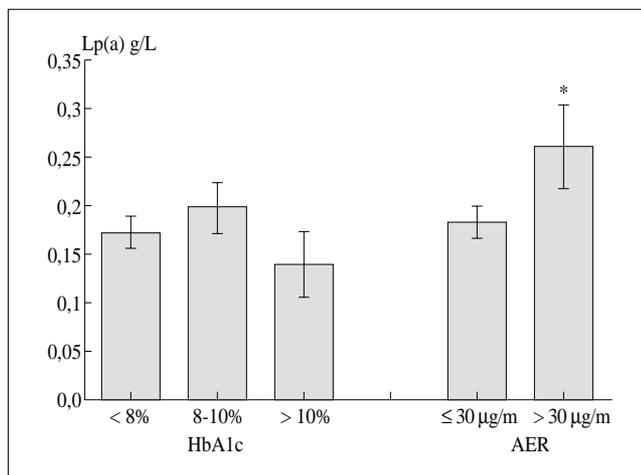


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de Lp(a) en relación a los valores de glucohemoglobina (HbA1c) y a las concentraciones de albúmina en orina (AER). Valores expresados como $X \pm ESM$; $p < 0,05$.

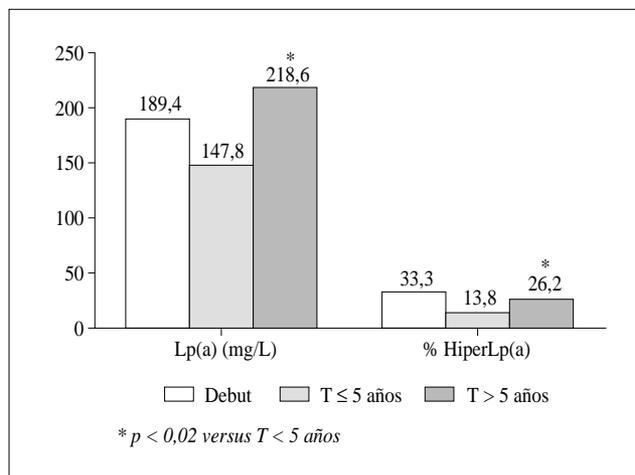


Figura 2. Concentraciones medias plasmáticas de Lp(a) y porcentaje de pacientes con hiper Lp(a) en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad. * $p < 0,02$ versus T < 5 años

Tabla I Marcadores bioquímicos

	Debut	T ≤ 5 años	T > 5 años
Edad	10,1 ± 3,4	11,2 ± 3,5	13,7 ± 3,0
Glu mmol/L	9,0 ± 4,4	10,9 ± 4,9	10,8 ± 5,5
HbA1c%	10,5 ± 1,9	7,8 ± 1,3*	8,4 ± 1,2*
AER µg/m	4,9 ± 3,2	16,9 ± 34,2	15,4 ± 26,6
A Crea ml/m	114 ± 30	105 ± 33	111 ± 27
Fruc umol/L	499 ± 90	383 ± 81*	450 ± 85*

Valores expresados como $X \pm DE$. * $p < 0,01$
 Glu: Glucemia; HbA1c: Glucohemoglobina; AER: Excreción de albúmina urinaria; A Crea: Aclaramiento de creatinina; Fruc: Fructosamina.

ción de la enfermedad y la existencia o no de microalbuminuria, en un grupo de niños afectados de DMID infanto-juvenil. Finalmente, el estudio ha valorado la frecuencia de hiper Lp(a), considerando como tal las concentraciones de Lp(a) > 300 mg/L en estos pacientes.

Pacientes y metodología

La población estudiada se ha compuesto de 211 niños diagnosticados de diabetes mellitus insulino-dependiente, 110 niños y 96 niñas, cuyas edades oscilaban entre los 3 y los 18 años. De acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad el grupo se subdividió en: 15 debutantes (10 niños y 5 niñas), 99 con un tiempo de evolución menor o igual a 5 años (50 niños y 49 niñas) y 92 con más de 5 años (50 niños y 42 niñas).

Todos recibían un tratamiento basado en una norma dietética adecuada a su edad y sexo, y en la inyección, cada 12 horas, de una mezcla de insulina regular e intermedia, manteniendo una dosis promedia de insulina, correspondiente a 1 U/kg de peso, con un suplemento de insulina regular antes del almuerzo,

cuando la glucemia era superior a 11,1 mmol/L. Cada tres días modificaban las dosis matutina y nocturna de insulina intermedia, en función de los controles realizados (glucosuria, cetonuria y glucemia capilar).

En todos estos niños se realizó un estudio de lípidos que incluía: colesterol total, triglicéridos, colesterol de alta densidad (cHDL), de baja densidad (cLDL), de muy baja densidad (cVLDL), apolipoproteína AI (Apo AI), apolipoproteína B (Apo B) y Lp(a); así como la excreción de albúmina urinaria (AER) (microalbuminuria > 30 µg/minuto). Como parámetros de control metabólico: glucemia, fructosamina, glucohemoglobina (HbA1c) y el aclaramiento de creatinina.

Todos los constituyentes del plasma se midieron en especímenes obtenidos en ayunas de 10 horas, antes de la dosis matutina de insulina; los constituyentes urinarios se midieron en especímenes de orina recogidos durante 3 horas postejercicio para la microalbuminuria y 24 horas para el aclaramiento de creatinina. Se emplearon los siguientes métodos para las determinaciones de las concentraciones de: colesterol (CT) y triglicéridos (Tg): métodos enzimáticos adaptados a un analizador AU510 (Merck). cHDL: precipitación con ácido fosfotúngstico. cLDL y cVLDL: cálculo mediante la fórmula de Friedewald. Lp(a): método ELISA (MACRA-TM Lp(a) Terumo). Las apolipoproteínas AI y B y la albúmina urinaria se determinaron por inmunofluorimetría cinética (Array Protein System, Beckman). La glucemia por método enzimático, la creatinina en plasma y orina por el método de Jaffé (Olimpus AU510), la fructosamina mediante un método colorimétrico con nitroazul de tetrazolio (Roche) y la HbA1c (medida como % sobre la Hb total) por cromatografía de intercambio iónico (Biorad). Una vez en posesión de los resultados, el estudio estadístico a que se sometieron, consistió en la aplicación del paquete estadístico Statgraphics-TM, aplicando los métodos no paramétricos de Mann-Witney (comparación de dos medianas) y Kruskal-Wallis

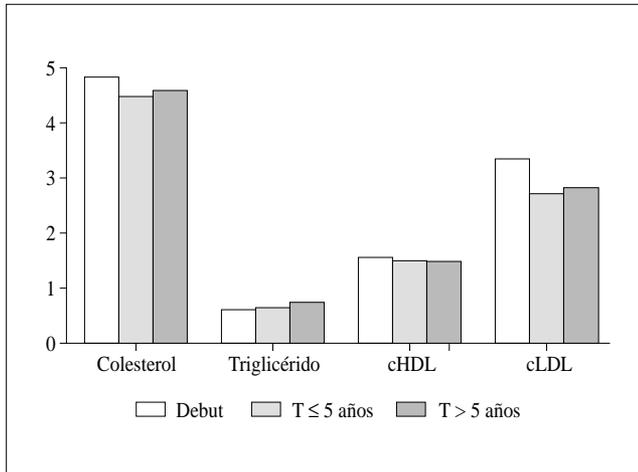


Figura 3. Concentraciones plasmáticas de lípidos en relación con el tiempo de evolución. cHDL; colesterol de lipoproteínas de alta densidad. cLDL; colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

(análisis de la variancia), la prueba de Chi cuadrado (comparación de frecuencias) y la correlación de Spearman (asociaciones estadísticas entre variables), considerando significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Considerando buen control metabólico de la enfermedad cuando la HbA1c es inferior a 8%, no hemos encontrado diferencias significativas entre las concentraciones de Lp(a) según los valores de glucohemoglobina. En cambio, sí las hemos encontrado en relación a la existencia de microalbuminuria (Fig. 1), así como cuando se clasificaban los pacientes según el tiempo de evolución de la enfermedad (mayor de cinco años).

Las concentraciones medias plasmáticas de Lp(a) (Fig. 2), así como el porcentaje de individuos con hiper Lp(a) eran significativamente superiores ($p < 0,02$) en los niños afectados de DMID con tiempo de evolución superior a 5 años, respecto a los niños con tiempo de evolución de la enfermedad igual o inferior a 5 años. No hemos encontrado diferencias significativas para las concentraciones de Lp(a) en los tres grupos de pacientes estudiados (debut, ≤ 5 años y > 5 años) considerando el grado de control metabólico ($HbA1c < 8\%$ y $HbA1c \geq 8\%$).

La edad media de los niños afectados de DMID, así como los resultados de los marcadores bioquímicos del control glucémico se muestran en la tabla I. Se observaron diferencias estadísticamente significativas, de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad para la hemoglobina glucosilada y fructosamina. En cambio, no se han encontrado asociaciones estadísticas entre la Lp(a) y los constituyentes representados en esta tabla.

Dentro de los resultados del perfil lipídico realizado, los valores medios de colesterol, triglicéridos, cHDL y cLDL vienen representados en la figura 3. Entre estos dos grupos de cifras no existen diferencias significativamente favorables. Por lo que respecta a las concentraciones medias de apolipoproteínas (Fig. 4)

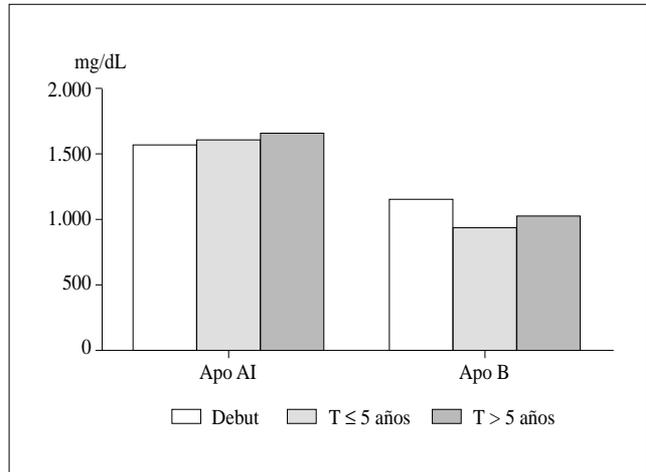


Figura 4. Concentraciones medias de apolipoproteínas en relación al tiempo de evolución.

Tabla II Asociaciones estadísticas

	HbA1c	Fructosamina
Colesterol	0,16 *	0,13 NS
Triglicéridos	0,36 ***	0,36 ***
cHDL	-0,22 **	-0,14 *
cLDL	0,24 ***	0,18 **
Apo B	0,38 **	0,34 **

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

tampoco existían diferencias significativas. Por tanto, parece que el tiempo de evolución de la enfermedad no tiene influencia en los valores de las magnitudes lipídicas anteriormente citadas. No se constató la existencia de asociaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de Lp(a) y las de glucosa, fructosamina, HbA1c y los valores del aclaramiento de creatinina. En la tabla II se muestran las asociaciones estadísticamente significativas entre la HbA1c, fructosamina y los constituyentes lipídicos.

Discusión

La Lp(a) es una lipoproteína que se asocia con el riesgo aumentado de desencadenar procesos de arterioesclerosis. En los pacientes diabéticos, las concentraciones de Lp(a) suelen ser más elevadas que en la población normal^(17,18). Se ha subrayado que existe una correlación entre el grado de control metabólico medido por glucohemoglobina y las concentraciones de Lp(a)⁽¹⁹⁾. En nuestro caso y tal como se ha referido por otros autores^(20,21), no hemos puesto de manifiesto una correlación entre el grado de control metabólico y los valores de Lp(a); en cambio, sí encontramos diferencias en las concentraciones de Lp(a) en relación a la presencia de microalbuminuria⁽²²⁾. Además, conviene señalar que el tiempo de evolución de la enfermedad puede ser

un factor importante a tener en cuenta, así como la predisposición genética. Al subdividir nuestra casuística según el tiempo de evolución, encontramos que los valores de Lp(a), cuando la diabetes es de mayor duración, son significativamente superiores al grupo con menor tiempo de evolución.

En cuanto a correlaciones con otras magnitudes, no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre la Lp(a) y ninguna de las magnitudes estudiadas. Hechos similares han sido encontrados por otros autores^(23,24).

De acuerdo a estos resultados, podemos deducir que las concentraciones plasmáticas de Lp(a), así como el porcentaje de sujetos presentando hiper Lp(a) se incrementan significativamente en los niños diabéticos insulino-dependientes de larga evolución de la enfermedad. No obstante, las concentraciones de Lp(a) no parecen asociadas a los marcadores bioquímicos del grado de control metabólico de la diabetes. Se concluye que así como los diferentes marcadores lipídicos clásicos tienen relación con el control metabólico de la diabetes, las concentraciones de Lp(a) representan un marcador bioquímico asociado a la evolución de la enfermedad y a la presencia o no de microalbuminuria, y no al grado de control metabólico de la misma.

Bibliografía

- Scanu AM. Lp(a): a link between thrombosis and atherosclerosis. *Eur J Epidemiol* 1992;**8**:76-78.
- Maranhao R, Arie S, Vinagre CG, Guimarñas JB, Strunz C, Pileggi F. Lipoprotein (a) plasma levels in normal subjects and patients with coronary disease confirmed by coronary cineangiography. *Arq Bras Cardiol* 1991;**56**:121-125.
- Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:792-802.
- Davidoff P. Lp(a) lipoprotein: a new independent risk factor for atherogenesis. *Rev Med Child* 1991;**119**:64-68.
- Srinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS, Berenson GS. Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parenteral myocardial infarction in children. Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1991;**84**:160-167.
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993;**270**:2195-2199.
- Irish AB, Simons LA, Simons J. Lipoprotein (a) concentrations in diabetes: relationship to proteinuria and diabetes control. *Aust N Z J Med* 1992;**22**:329-333.
- Editorial. Lipoprotein (a) and Diabetes. *Diabetes Care* 1991;**14**:347-349.
- Ramírez LC, Arauz-Pacheco C, Lackner C, Albright G, Adams BV, Raskin P. Lipoprotein (a) levels in diabetes mellitus: relationship to metabolic control. *Ann Intern Med* 1992;**117**:42-47.
- Winocour PH, Bhatnagar D, Ishola M y cols. Lipoprotein (a) and microvascular disease in type 1 (insulin-dependent) diabetes. Freeman Hospital, Newcastle. *Diabet Med* 1991;**8**(10):922-927.
- Jenkins AJ, Steele AS, Janus ED, Best JD. Increased Plasma Apolipoprotein (a) Levels in IDDM Patients with Microalbuminuria. *Diabetes* 1991;**40**:787-790.
- Kapelrud H, Bangstad H-J, Dahl-Jorgensen K, Berg K, Hanssen KF. Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991;**303**:675-678.
- Csaszar A, Dieplinger H, Sandholzer C, Karadi I, Juhász E, Drexel H, Halmos T, Romics L, Patsch JR, Utermann G. Plasma lipoprotein (a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;**36**:47-51.
- Klausen IC, Schmidt EB, Lervang HH, Gerdes LU, Ditzel J, Faergeman O. Normal lipoprotein (a) isoforms in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1992;**22**:538-541.
- Gall MA, Rossing P, Hommel E, Voldsgaard AI, Andersen P, Nielsen FS, Dyerberg J, Parving HH. Apolipoprotein (a) in insulin-dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;**52**:513-521.
- Austin A, Warty V, Janosky J, Arslanian S. The relationship of physical fitness to lipid and lipoprotein (a) levels in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1993;**16**:421-425.
- Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, González S, Argente J. Niveles de lipoproteína (a) (Lp[a]) en niños y adolescentes: comparación entre sujetos sanos, dislipémicos y diabéticos dependientes de la insulina. *Endocrinología* 1993;**38**:318-323.
- Haffner SM, Tuttle KR, David LR. Decrease of lipoprotein (a) with improved glycemic control in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1991;**14**:302-307.
- Lynne LL, Angelo MS, Samuel HG. Lipoprotein (a) levels in black and white children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1991;**14**:283-287.
- Maioli M, Tonolo G, Pacífico A, Ciccarese M, Brizzi P, Kohner EM, Porta M. Raised serum apolipoprotein (a) in active diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1993;**36**:88-90.
- Guillausseau PJ, Peynet J, Chanson P, Legrand A, Altman JJ, Poupon J, N'Guyen M, Rousselet F, Lubetzki J. Lipoprotein (a) in diabetic patients with and without chronic renal failure. *Diabetes Care* 1992;**15**:976-979.
- Oyazábal M, Elcarte R, Sola A, Bajo E, Aliaga M, Aizpún M, Echarte G. Lipoproteína (a) en una población diabética infanto-juvenil. XV Congreso Endocrinología Pediátrica 1993; 56-57.
- Nogués X, Sentís M, Pedro-Botet J. Enfermedad cardíaca coronaria y lipoproteína (a): su relación con otros factores lipídicos de riesgo cardiovascular. *Med Clín* 1992;**98**:171-174.
- Takegoshi T, Kitoh C, Haba T, Hiari J, Wakasugi T, Saga T, Yamazaki Y, Mabuchi H. A study of the clinical significance of lipoprotein (a) in nephrotic syndrome. *Jpn J Med* 1991;**30**:21-25.