

FACTORES DE RIESGO ATEROSCLEROTICO CON SIGNIFICACION GENETICA: SU PRESENTACION AL AÑO DE EDAD

UNIVERSIDAD DE LA HABANA. FACULTAD DE BIOLOGIA

Lic. Angel Sánchez,* Lic. Gladys Fonseca,**
Lic. Enrique Almunia,*** Lic. Gisela Santibáñez,****
Dra. Silvia Porto***** y Dr. Alfredo Dueñas*****

En este trabajo se analizaron las concentraciones séricas de colesterol total y colesterol de las lipoproteínas con significación genética en 57 niños normales de 1 año de edad. La determinación de dichas concentraciones se llevó a cabo por métodos basados en principios químicos y enzimáticos de la firma comercial Boering Germannhein GMBH para diagnósticos. En los resultados se reportan los valores medios y las correlaciones encontradas, y resulta altamente significativa la existente entre el colesterol sérico total y el colesterol de la fracción lipoproteica de baja densidad, sin que se encontraran diferencias significativas entre hembras y varones.

INTRODUCCION

Para entender la esencia de la aterosclerosis es importante conocer cómo varían los factores de riesgo durante la vida del individuo y cómo es la permanencia en cada edad de los niveles de estos factores, para más tarde poder identificar a los individuos con gran riesgo de la enfermedad.¹

* Licenciado en Biología. Profesor Auxiliar. Universidad de La Habana. Facultad de Biología. Departamento de Genética y Evolución.

** Licenciada en Biología. Aspirante a Investigadora. Universidad de La Habana. Facultad de Biología. Departamento de Genética y Evolución.

*** Licenciado en Bioquímica. Laboratorio de Neonatología del Hospital Ginecoobstétrico Docente "Ramón González Coro".

**** Licenciada en Bioquímica. Laboratorio de Neonatología del Hospital Ginecoobstétrico Docente "Ramón González Coro".

***** Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico Docente "Ramón González Coro".

***** Especialista de I Grado en Cardiología. Instituto de Cardiología.

En este sentido se conoce que las hiperlipidemias son unos de los factores de riesgo fundamentales de la aterosclerosis, al contribuir al incremento de las enfermedades cardiovasculares prematuras, pues presentan alta penetración y expresividad temprana.²

Diversas investigaciones^{3,4} en esta temática han sugerido la posibilidad de realizar, durante los primeros años de vida, el diagnóstico de estas enfermedades, para lo cual es de gran importancia conocer, junto a la influencia del tipo de alimentación^{1,5} y las diferencias entre razas y sexos,^{6,7} la presencia de los factores genéticos que pueden predisponer el padecimiento de dichas afecciones.

Este trabajo comprende el estudio de una muestra de niños normales de 1 año de edad, en los cuales analizamos el comportamiento de un conjunto de variables lipídicas con significación genética, y la influencia del sexo sobre esas variables.

MATERIAL Y METODO

En el Hospital Ginecoobstétrico Docente "Ramón González Coro", se seleccionaron al azar 57 niños supuestamente normales de 1 año de edad.

La muestra se analizó de forma general y dividida por sexos: 24 hembras y 33 varones.

Después de un ayuno de 12 horas se efectuó la extracción de 5 mL de sangre, los que se dejaron en reposo durante 30 minutos a 37°C, luego se separó el suero por centrifugación a 2 000 rev/min y a 4°C durante 15 minutos.

Las variables lipídicas analizadas en este trabajo se seleccionaron en correspondencia con la clasificación de la OMS de 1983:⁸

1. Factores de riesgo con alta contribución genética:

Colesterol sérico total (CT).

Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (CLDL).

Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (CHDL).

2. Factores de riesgo con una contribución genética potencialmente informativa:

Colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (CVLDL).

Los métodos de determinación para el colesterol sérico total y triglicéridos, estuvieron basados en principios químicos y enzimáticos respectivamente, según los juegos comerciales de la Boehringer Mannheim GMBH; las lipoproteínas de alta densidad fueron aisladas por el método de precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico y Cl_2Mg ⁹ y el colesterol de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad² (CLDL y CVLDL) fue calculado según la fórmula de Friedewald.¹⁰

Para el análisis estadístico se aplicaron el test de Kolmogorov-Smirnov, el análisis de correlación, el análisis de varianza basado en un diseño completamente aleatorizado y el test de la t de Student de comparación de medias.¹¹

RESULTADOS Y DISCUSION

Como se observa en la tabla 1, entre las hembras y los varones los valores de colesterol total son similares y en cuanto al colesterol de las fracciones lipoproteicas, las ligeras diferencias no son estadísticamente significativas, lo que fue corroborado por el test de la t de Student de comparación de medias. Se muestran además los valores medios, la desviación estándar (DE) y el 80 percentil de las determinaciones lipídicas realizadas a la muestra total.

TABLA 1. Valores medios (x), desviación estándar (DE) y 80 percentil (p) de las concentraciones de las variables analizadas (mg/100 mL) para la muestra total y dividida por sexos

n		CT	CLDL	CHDL	CVLDL
		$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$
Hembras	24	144.2 \pm 23.8	87.3 \pm 34.2	39.9 \pm 27.9	15.7 \pm 6.1
Varones	33	144.0 \pm 22.8	88.2 \pm 26.3	43.3 \pm 22.0	12.3 \pm 4.2
Total	57	144.1 \pm 23.0	87.8 \pm 29.6	41.9 \pm 24.5	13.7 \pm 5.3
80p		161	112	53	18

El análisis de correlación entre las variables seleccionadas (tabla 2) mostró que r (coeficiente de correlación) es altamente significativo entre el colesterol sérico total y el colesterol de las LDL para $p \leq 0.001$.

TABLA 2. Valores del coeficiente de correlación entre las analizadas

	CT	CLDL	CHDL	CVLDL
r		0.6	0.2	-0.2
Significación		***	N.S.	N.S.
p < 0,001				

Al analizar cuántos niños tenían valores superiores o iguales al 80 percentil se obtuvieron los datos de la tabla 3, donde además se observan los porcentajes de los niños que, con respecto a la muestra total, tienen más del 80 percentil en cada una de las variables.

TABLA 3. Niños con altos valores (> 80 percentil) en las variables analizadas

Niño	CT	CLDL	CHLDL	CVLDL
> 80P	17	12	14	17
%	29.8	21.5	24.5	29.8

El análisis de las variables lipídicas al año de edad se justifica no sólo por su valor epidemiológico, sino también diagnóstico, pues diversos autores como Darmady et al. en 1972,¹² Rojas et al. en 1979⁴ y Webber et al. en 1980¹ plantean que el pronóstico de las hiperlipidemias familiares es factible realizarlo entre el año y los 2 años de edad, periodo en el cual el niño ya está consumiendo una dieta promedio bien establecida, pues durante las primeras semanas, dichas variables están sometidas a drásticos cambios derivados de las condiciones perinatales;¹³ por otra parte, durante los primeros meses, los valores lipídicos son tan dependientes del tipo de leche ingerida y de la forma en que se le van incorporando nuevos tipos de alimento, que los niveles normales tendrán que establecerse para las condiciones específicas de cada tipo de alimentación. Así pues, las valoraciones más generales serán posibles sólo en condiciones ambientales más estables en las cuales las variantes de los genes que influyen en dichos niveles emergen como determinantes de niveles superiores a los normales.^{14,15}

Los valores obtenidos en esta investigación para cada una de las variables lipídicas incluidas en la misma (tabla 4) se asemejan a los resultados de otros autores,^{1,14,16} aunque éstos puedan tener sus variaciones de acuerdo con la técnica empleada, el hábito dietético de las poblaciones estudiadas y el intervalo de edad considerado.

TABLA 4. Comparación de los resultados de este trabajo* con los de otros autores para la misma edad

Variable	Sánchez, A. et al. 1988*	Webber, L. 1979 ¹	Boulton y Hill 1980 ¹²	Llanea, J. 1984 ⁷
CT	144.12	146	169.99	169
CHDL	41.91	52	41.14	65
CLDL	87.85	84	91.36	-
CVLDL	13.75	10	-	-

Con respecto a las diferencias entre los sexos en los lípidos y lipoproteínas, éstas son bien conocidas en adultos sanos, pero durante la infancia los reportes son pocos y controvertidos.⁷ Nosotros, en este sentido, no encontramos diferencias significativas entre hembras y varones, al igual que Boulton y Hill en 1980¹⁴ y a diferencia de Abraham en 1982.⁶

El análisis de la correlación entre el CT y el colesterol de las fracciones lipoproteicas (tabla 2) evidencia que ya al año de vida, de los 3 tipos de lipoproteínas, el colesterol contenido en las LDL ocupa un lugar relativamente preponderante, al igual que en los adultos.^{14,15,17,18}

Del total de niños estudiados, el 21.5 % (12 niños) presenta niveles de colesterol LDL superior al 80 percentil, 9 de ellos coinciden en tener altos niveles de colesterol sérico total (15.7 % total). De estos últimos, ninguno tiene altos valores de colesterol HDL y 8 los tienen por debajo del 50 percentil (38 mg/dL), este hecho está en correspondencia con la relación metabólica encontrada por diferentes autores entre estas 2 fracciones, CLDL y CHDL.¹⁹⁻²¹

En el caso del colesterol HDL, el 24.5 % con niveles superiores al 80 percentil incluye un total de 14 niños, y de éstos, el 6 % del total tiene, a su vez, altos niveles de colesterol total (\geq 80 percentil).

Si tanto el CT, el CLDL como el CHDL son factores con un alto componente genético,⁸ los 2 primeros difieren del tercero en cuanto a la función que desempeñan en el riesgo cardiovascular. Los niveles elevados del colesterol sérico total y el de las LDL favorecen la aparición de enfermedades coronarias^{22,23} mientras que, en tal sentido,^{22,24} a los niveles elevados de las HDL se les atribuye un efecto protectorio.

De acuerdo con lo anterior, resulta importante el hecho de que, en edades tan tempranas como el año de vida, sea posible evaluar no sólo los valores individuales de las variables lipídicas, sino también la composición relativa entre las mismas cuando son observadas en su condición de factores de riesgo. La caracterización, en este momento, de niños con una coincidencia de altos niveles en aquellas variables lipídicas que no tienen efecto protectorio, así como cualquiera de sus combinaciones con la fracción HDL, permite establecer patrones lipídicos, con mayor o menor propensión al riesgo cardiovascular, cuya evolución podrá ser seguida en etapas sucesivas de la vida, fundamentalmente en aquellos casos en que la historia familiar contribuye a la sospecha de futuras hiperlipidemias.

CONCLUSIONES

1. En niños supuestamente normales de 1 año de edad, el colesterol sérico total se encuentra en una concentración de 144.12 mg/100 mL, y es transportado en el 60.95 % por las LDL.
2. Los valores de las variables analizadas están en correspondencia con reportes de otros países para esa edad.
3. No se encontraron diferencias significativas entre hembras y varones para las variables analizadas.

SUMMARY

This paper analyzes the serum concentrations of whole cholesterol and cholesterol from lipoproteins with genetic significance in 57 normal children aged 1 year. The determination of such concentrations was carried out by methods based on chemical and enzymatic principles of the trade mark Boering Germannhein GMBH for diagnosis. Results report mean values and the correlations found; highly significant is the correlation found between whole serum cholesterol and cholesterol of the low-density lipoproteic fraction, without any significant difference between males and females.

RESUME

Dans ce travail on a analysé les concentrations sériques de cholestérol total et de cholestérol des lipoprotéines avec signification génétique chez 57 enfants normaux âgés d'un an. Ces dosages ont été réalisés par des méthodes basées sur des principes chimiques et enzymatiques de la maison Boering Germannhein GMBH pour diagnostics. Dans les résultats on rapporte les valeurs moyennes et les corrélations observées, étant d'une grande signification celle existante entre le cholestérol sérique total et le cholestérol de la fraction lipoprotéique de faible densité; les différences observées entre les filles et les garçons n'ont pas été significatives.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WEBBER, L. S. ET AL.: Persistence of levels for risk factor variables during the first year of life. The Bogalusa heart study. *J Chron Dis* 33: 157, 1979.
2. KWITEROVICH, O. P.; D. S. FREDRICKSON; R. I. LEVY: Familial hypercholesterolemia. A study of biochemical, genetic, and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest* 53: 237, mayo, 1974.
3. KWITEROVICH, O. P.; R. I. LEVY; D. S. FREDRICKSON: Neonatal diagnosis of familial type II hypercholesterolemia. *Lancet* 20: 118, enero, 1973.
4. ROJAS, E. ET AL.: Aspectos genéticos de la aterosclerosis. *III Gaceta Médica de México* 115 (12): 548, diciembre, 1979.
5. FRERICHS, R. R.: Serum lipids and lipoproteins at birth in a biracial population: The Bogalusa heart study. *Pediatrics* 12: 858, 1979.
6. ABRAHAM, M. E.: Determinación de lípidos y lipoproteínas en el niño hasta el año de edad. Tesis de Especialista de I Grado, 1982.
7. CARLSON, A. L.; L. I. HARDELL: Sex differences in serum lipids and lipoproteins at birth. *Eur. J Clin Invest* 7: 133, 1977.
8. OMS: Consultation on genetic approaches to the prevention of coronary heart disease. Génova 9 y 10 de mayo, 1983.
9. BURNSTON, M.; H. SCHOLNIC; R. MORFIN: Rapid method for the isolation of lipoproteins from serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* II: 583, 1970.
10. FRIEDEWALD, W. T.: Estimation of the concentration of LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499, 1972.
11. SOKAL, R.: F. ROHLF: "Biometry". San Francisco, Ed. W. H. Freeman and Co., 1981. P. 776.
12. DARMADY, J. M.; S. FOSBROOKEL; J. K. LLOYD: Prospective study of serum cholesterol levels during first year of life. *Br Med J* 2: 685, 1972.
13. ALVAREZ, R.: Proteínas, lipoproteínas y lípidos del suero del recién nacido. Tesis de Especialista de I Grado, 1981.
14. BOULTON, T. J.; G. N. HILL: Serum cholesterol levels from birth to maturity. *Med J Aust* 12 (1): 20, enero, 1980.

15. BERENSON, G. S.: Cardiovascular Disease risk factor variables at the preschool age. *Circulation* 157 (3): 603, marzo, 1978.
16. LLANES, J. R.: Estudio de algunas variables lipídicas en niños normales. *Rev Cubana Pediatr* 56: 460, julio-agosto, 1984.
17. HENRY, R. J.; D. C. CANNON; J. W. WINKELMAN: Bases y técnicas. *Química Clínica*. 2da. ed., T. 2, Cap. 28-29, 1980.
18. VEGUILLA, M. A.: Lípidos, lipoproteínas y sistemas de grupos sanguíneos ABO y Rh. Tesis de Diploma. Facultad de Biología, 1986.
19. MASDEU, S.; A. GALAN: Colesterol HDL en un grupo de deportistas. *Ap Med Dep* 18 (70): 65, 1981.
20. FABIANI, F.: Coronary arteriosclerosis ischemic cardiopathy and lipoproteins, their relationship. *Rev Clin Esp* 168 (3): 179, febrero 15, 1982.
21. KOVANEN, P. T.: El control del colesterol. *Mundo Científico* 6: 157, 1985.
22. LEVY, R. I.: Cholesterol lipoprotein apoprotein and heart disease: present status and future prospects. *Clin Chem* 27: 673, 1981.
23. LEREN, T. P.: Maximal low density lipoprotein receptor activity and the effect of lipid lowering diet on total serum cholesterol. *Clin Genetics* 27: 543, 1985.
24. LEES, R. S.; A. M. LEES: High density lipoproteins and the risk of atherosclerosis. *N Engl J Med* 25 (306): 1546, 1982.

Recibido: 20 de abril de 1988. Aprobado: 30 de mayo de 1988.

Lic. Ángel Sánchez. Universidad de La Habana, Facultad de Biología. Calle 25 esquina a J, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, 10400, Cuba.