

UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA FACULTAD DE CIENCIAS

*DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA*

ESTUDIO DE LÍPIDOS Y DE FACTORES DE RIESGO EN  
ALUMNOS DE ESCUELAS UNIVERSITARIAS DE FERROL.

Memoria presentada por  
**Pedro Román Castro Romero**  
para optar al grado de Doctor  
Noviembre, 1993

T. UDC-99

UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA FACULTAD DE CIENCIAS

*DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA*

**ESTUDIO DE LIPIDOS Y DE FACTORES DE RIESGO EN  
ALUMNOS DE ESCUELAS UNIVERSITARIAS DE FERROL.**

Memoria presentada por  
**Pedro Román Castro Romero**  
para optar al grado de Doctor  
Noviembre, 1993



## UNIVERSIDADE DA CORUÑA

### DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA

Campus da Zapateira, s/n  
15071 A Coruña  
España-Spain  
Telf.: 10.00.00  
Ext. 2050  
Fax: 10.41.29

DARÍO PRADA RODRÍGUEZ, CATEDRÁTICO Y  
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
ANALÍTICA DE LA UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA.

AUTORIZA a D. Pedro Román Castro Romero a  
presentar el trabajo titulado "ESTUDIO DE LÍPIDOS Y  
FACTORES DE RIESGO EN ALUMNOS DE ESCUELA UNIVERSITARIAS DE  
FERROL" para optar al Grado de Doctor en Química.

A Coruña, noviembre de 1993



Fdo.: Darío Prada Rodríguez



## UNIVERSIDADE DA CORUÑA

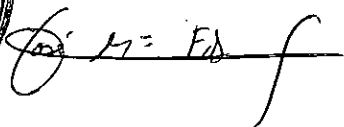
### DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA

Escuela Universitaria Politécnica  
Ctra. Aneiros, s/n. Serantes  
15405 Ferrol. España-Spain

JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ SOLÍS, CATEDRÁTICO DE ESCUELA UNIVERSITARIA Y JESÚS MANUEL CASTRO ROMERO, PROFESOR TITULAR DE ESCUELA UNIVERSITARIA, AMBOS PERTENECIENTES AL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA DE LA UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA,

CERTIFICAN: Que la tesis titulada "ESTUDIO DE LÍPIDOS Y FACTORES DE RIESGO EN ALUMNOS DE ESCUELAS UNIVERSITARIAS DE FERROL" presentada por D. PEDRO ROMÁN CASTRO ROMERO para optar al Grado de Doctor, ha sido realizada bajo nuestra dirección en los laboratorios del Hospital General "Juán Cardona" de Ferrol y de Química de la Escuela Universitaria Politécnica de la Universidad de La Coruña.

Y para que así conste, se expide la presente en Ferrol, noviembre de mil novecientos noventa y tres.



J.M. Fernández Solís



J.M. Castro Romero



Deseo expresar mi sincero agradecimiento :

Al Dr. D. Dario Prada Rodriguez, por haberme permitido presentar el presente trabajo.

A los Dres. D. José María Fernández Solís y D. Jesús Manuel Castro Romero, bajo cuya inmediata dirección se ha desarrollado.

Al Profesor D. José Manuel Andrade por su asesoramiento en el desarrollo de los estudios estadísticos.

A mi padre, autor de la confección de la mayoría de las composiciones y esquemas que figuran en el presente trabajo.

A la Dirección de las Escuelas Universitarias Politécnica y de Enfermería por las autorizaciones y permisos para la realización de las extracciones y a todos los alumnos participantes en el estudio por su colaboración.

A la Dirección del Hospital "Juan Cardona" y de la Escuela Universitaria Politécnica por las facilidades encontradas para el desarrollo de la parte experimental.

**ESTUDIO DE LIPIDOS Y DE FACTORES DE RIESGO EN  
ALUMNOS DE ESCUELAS UNIVERSITARIAS DE FERROL.**

## INDICE

I.- INTRODUCCION. ....	1
II.- DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. ....	4
II.1.- MANIFESTACIONES ANATOMO-PATOLÓGICAS. ....	5
II.2.- ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS. EL ESTUDIO DE FRAMINGHAM.....	8
II.3.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. ....	11
II.3.1.- El Colesterol. ....	11
II.3.2.- El Colesterol de las Lipoproteínas. ....	12
II.3.3.- La Hipertensión Arterial. ....	13
II.3.4.- El Hábito del Tabaco. ....	14
II.3.5.- La Edad y el Sexo. ....	15
II.3.6.- La Diabetes. ....	16
II.3.7.- La Obesidad. ....	17
II.3.8.- Los Anticonceptivos. ....	17
II.3.9.- El Consumo de Alcohol. ....	18
II.3.10.- Los Hábitos de Vida. ....	18
II.3.11.- La Personalidad. ....	18
II.3.12.- Los Antecedentes Familiares. ....	18
II.4.- LOS LÍPIDOS COMO FACTOR DE RIESGO PRINCIPAL. ....	20
II.4.1.- Estudios Epidemiológicos en Adultos. ....	20
II.4.2.- Estudios Epidemiológicos en la Infancia. ....	21
III.- LIPIDOS. ....	23
III.1.- LOS ÁCIDOS GRASOS (AG). ....	25
III.1.1.- Ácidos Grasos Saturados. ....	26
III.1.2.- Ácidos Grasos Insaturados. ....	27
III.1.3.- Ácidos Grasos Esenciales . ....	28
III.2.- LOS ACILGLICÉRIDOS (GRASAS). ....	29
III.2.1.- Grasas Naturales. ....	29
III.3.- LOS FOSFOLÍPIDOS. ....	32
III.3.1.- Los Glicerofosfátidos. ....	32
III.4.- EL COLESTEROL. ....	34
III.5.- FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS. ....	37

IV.- LIPOPROTEINAS. ....	39
IV.1.- CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS. ....	40
IV.1.1.- Composición de las Lipoproteínas. ....	40
IV.1.2.- Estructura de las Lipoproteínas. ....	42
IV.1.3.- Clasificación de las Lipoproteínas. ....	44
IV.2.- APOLIPOPROTEÍNAS. ....	46
IV.2.1.- Apolipoproteína A. ....	55
IV.2.1.1.- Apo A-I. ....	55
IV.2.1.2.- Apo A-II. ....	56
IV.2.1.3.- Apo A-IV. ....	56
IV.2.2.- Apolipoproteína B. ....	57
IV.2.3.- Apolipoproteína C. ....	57
IV.2.3.1.- Apo C-I. ....	58
IV.2.3.2.- Apo C-II. ....	58
IV.2.3.3.- Apo C-III. ....	59
IV.2.4.- Apolipoproteína E. ....	59
IV.3.- METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS. ....	61
IV.3.1.- QUILOMICRONES. ....	63
IV.3.1.1.- Estructura y Composición. ....	63
IV.3.1.2.- Absorción de las Grasas. ....	63
IV.3.1.3.- Síntesis de Quilomicrones. ....	64
IV.3.1.4.- Catabolismo de los Quilomicrones. ....	64
IV.3.2.- LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL). ....	67
IV.3.2.1.- Estructura y Composición. ....	67
IV.3.2.2.- Síntesis de VLDL. ....	67
IV.3.2.3.- Catabolismo de las VLDL. ....	68
IV.3.3.- LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA (IDL). ....	69
IV.3.3.1.- Síntesis de IDL. ....	69
IV.3.3.2.- Catabolismo de IDL. ....	69
IV.3.4.- LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL). ....	70
IV.3.4.1.- Estructura y Composición. ....	70
IV.3.4.1.- Síntesis de LDL. ....	70
IV.3.4.2.- Catabolismo de LDL. ....	71
IV.3.5.- LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL). ....	75
IV.3.5.1.- Estructura y Composición. ....	75
IV.3.5.2.- Síntesis de HDL. ....	75
IV.3.5.3.- Metabolismo de las HDL. ....	76
IV.3.5.4.- Actividad Receptor de las HDL. ....	76



## V.- LIPOPROTEINAS, APOPROTEINAS Y ARTERIOSCLEROSIS.

V.1.- <i>LIPOPROTEÍNAS Y ARTERIOSCLEROSIS.</i> .....	81
V.1.1.- <i>Quilomicrones.</i> .....	82
V.1.2.- <i>Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).</i> .....	82
V.1.3.- <i>Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL).</i> .....	82
V.1.4.- <i>Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL).</i> .....	84
V.2.- <i>PATOGENÍA ACTUAL DE LA ARTERIOSCLEROSIS Y PAPEL DE     LOS MACRÓFAGOS.</i> .....	86
V.2.1.- <i>Los Receptores para "LDL modificada".</i> .....	86
V.2.2.- <i>Los Receptores de <math>\beta</math>-VLDL.</i> .....	87
V.2.3.- <i>Los Receptores de HDL.</i> .....	88
V.3.- <i>APOLIPOPROTEÍNAS Y ARTERIOSCLEROSIS.</i> .....	89
V.4.- <i>LA LIPOPROTEÍNA (a).</i> .....	90
V.4.1.- <i>Estructura de la Lp(a).</i> .....	91
V.4.2.- <i>Composición de la Lp(A).</i> .....	93
V.4.2.1.- <i>Fracción Lipídica.</i> .....	93
V.4.2.2.- <i>Fracción Proteica.</i> .....	93
V.4.3.- <i>Clases de apo(a) y Concentración de Lp(a).</i> .....	94
V.4.4.- <i>La Lp(a) y el Plasminógeno.</i> .....	96
V.4.5.- <i>Genética de la Lp(a).</i> .....	97
V.4.6.- <i>Metabolismo de la Lp(a).</i> .....	99
V.4.6.1.- <i>Síntesis.</i> .....	99
V.4.6.2.- <i>Catabolismo de la Lp(a).</i> .....	100
V.4.6.3.- <i>Variaciones de los niveles plasmáticos.</i> .....	100
V.4.7.- <i>Significado Clínico de la Lp(a).</i> .....	102
V.4.7.1.- <i>Acción Trombogénica.</i> .....	102
V.4.7.2.- <i>Acción Aterógena.</i> .....	104

## VI.- LA NUTRICION EN EL DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS.

VI.1.- <i>MODIFICACIONES SOBRE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS.</i> .....	108
VI.1.1.- <i>Naturaleza de los AG de la Dieta.</i> .....	108
VI.1.1.1.- <i>Ácidos Grasos Saturados.</i> .....	108
VI.1.1.2.- <i>Ácidos Grasos Poliinsaturados.</i> .....	108
VI.1.1.3.- <i>Ácidos Grasos Monoinsaturados.</i> .....	109
VI.1.2.- <i>Proporción de Grasas en la Dieta</i> .....	110
VI.1.3.- <i>Colesterol en la Dieta.</i> .....	110
VI.1.4.- <i>Hidratos de Carbono en la Dieta.</i> .....	112

<b>VII.- MATERIAL Y METODOS.</b> .....	116
<b>VII.1.- MUESTRAS.</b> .....	116
VII.1.1.- <i>Sujetos.</i> .....	116
VII.1.2.- <i>Muestras sanguíneas</i> .....	117
VII.1.3.- <i>Aparatos.</i> .....	117
VII.1.4.- <i>Reactivos.</i> .....	118
VII.1.5.- <i>Calibradores y controles.</i> .....	119
<b>VII.2.- METODOS ANALÍTICOS.</b> .....	120
VII.2.1.- <i>Análítica Básica.</i> .....	120
VII.2.2.- <i>Análisis de Lípidos.</i> .....	121
VII.2.3.- <i>Análisis de Apoproteínas.</i> .....	122
VII.2.4.- <i>Análisis de la Lp(a).</i> .....	125
<b>VII.3.- METODOS ESTADÍSTICOS -PROCESO DE DATOS-</b> .....	127
<b>VII.4.- CONTROL DE CALIDAD.</b> .....	128
VII.4.1.- <i>Control de Calidad Interno.</i> .....	128
VII.4.2.- <i>Control de Calidad Externo.</i> .....	130
<b>VII.5.- REALIZACIÓN DE LA ENCUESTA.</b> .....	132
<b>VIII.- RESULTADOS.</b> .....	134
<b>VIII.1.- RESULTADOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.</b> .....	136
<b>VIII.2.- ESTUDIOS QUIMIOMÉTRICOS.</b> .....	139
VIII.2.1.- <i>Procedimientos Descriptivos.</i> .....	139
VIII.2.1.1.- <i>Estudio de la Distribución.</i> .....	139
VIII.2.1.2.- <i>Detección de Valores Aberrantes.</i> .....	143
VIII.2.2.- <i>Datos Corregidos.</i> .....	147
VIII.2.3.- <i>Correlaciones entre Variables.</i> .....	151
VIII.2.4.- <i>Aplicación del "SUN RAY PLOT".</i> .....	154
VIII.2.5.- <i>Carta de Control de Multivariante.</i> .....	162
VIII.2.6.- <i>Aplicación del Análisis CLUSTER.</i> .....	164
VIII.2.7.- <i>Análisis de los Componentes Principales (PCA).</i> .....	168
VIII.2.7.1.- <i>Aplicación del Análisis PCA.</i> .....	170
VIII.2.7.2.- <i>Estudio de los LOADING (Relación PC -variables).</i> .....	172
VIII.2.7.3.- <i>Estudio de los SCORES (Relaciones PC -muestras).</i> .....	175
<b>VIII.3.- RESULTADOS DE LA ENCUESTA.</b> .....	185
VIII.3.1.- <i>Resultados sobre la Incidencia de los Factores de Riesgo.</i> ....	185
VIII.3.2.- <i>Resultados sobre el Tipo de Alimentación.</i> .....	187
<b>VIII.4.- ESTUDIOS DE GRUPOS.</b> .....	191
VIII.4.1.- <i>Comparaciones de las Medias.</i> .....	198
VIII.4.2.- <i>Comparación con otros Grupos de Población.</i> .....	207

IX.- CONCLUSIONES. ....	214
X.- BIBLIOGRAFIA. ....	221

**I.- INTRODUCCION.**

## I.- INTRODUCCION.

Según el reciente informe "*CONSENSO PARA EL CONTROL DE LA COLESTEROLEMIA EN ESPAÑA*" (1) en nuestro país al igual que en los países occidentales, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémicas se han elevado vertiginosamente en la década de los años 70. Todo parece indicar que la causa principal ha sido el deterioro de la tradicional dieta mediterránea de nuestro país y que ha sido sustituida en determinadas zonas geográficas por otras dietas más negativas con un aumento significativo del porcentaje de materia grasa consumida y de mayor consumo de grasa saturada. Y en particular es preocupante este deterioro de la dieta entre los niños, adolescentes y jóvenes, como parecen indicar los recientes estudios sobre niveles de colesterol en diversas regiones españolas según queda reflejado en la "*PRESENTACION DEL DOCUMENTO DE CONSENSO DEL COLESTEROL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ESPAÑOLES*" (2), que realiza un metaanálisis sobre los estudios realizados durante la década de los años ochenta y que ponen de manifiesto una evolución adversa en los niveles de colesterol incrementándose en un 10% a lo largo de la década.

En nuestra región también se ha realizado un importante estudio sobre los niveles de colesterol en niños y adolescentes como es el estudio "*GALANTE*" (3), los niveles de colesterol hallados en este estudio son más altos comparados con los encontrados para otros grupos de población españoles por otros autores.

En Galicia según las publicaciones de los "*ANALISE DA MORTALIDADE EN GALICIA*" (4) la distribución de las causas de muerte en nuestra región sigue también las pautas de las poblaciones del mundo occidental, siendo las enfermedades del aparato circulatorio la causa principal que representan alrededor del 45.5% del total.

La insuficiencia cardiaca es la primera causa de muerte con una tasa del 68.4 por 100.000, seguida de los accidentes cerebro vasculares y el infarto de miocardio, siendo la cuarta la oclusión de las arterias cerebrales.

Si tenemos en cuenta que en todas estas enfermedades intervienen como causas principales el *colesterol* y los denominados *factores de riesgo*, consideramos de sumo interés realizar un pequeño estudio sobre los niveles en sangre de colesterol y lipoproteínas en jóvenes de la comarca de Ferrol, y comparar los resultados obtenidos con los valores hallados de otros estudios realizados en otras zonas geográficas y en nuestra región.

Así, como estudiar también sus hábitos alimenticios y hábitos sociales que afectan a los *factores de riesgo* para el desarrollo de una enfermedad cardiovascular y valorar la situación de este grupo de población de jóvenes en relación con la posibilidad de sufrir complicaciones derivadas de la aterosclerosis a partir de la edad adulta.

**II.- DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS EN NIÑOS Y  
ADOLESCENTES.**

## II.- DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

### II.1.- MANIFESTACIONES ANATOMO-PATOLÓGICAS.

La aterosclerosis es un proceso de naturaleza proliferativa y degenerativa de las lesiones de la pared íntima arterial cuya consecuencia final es la pérdida de elasticidad y el endurecimiento de las arterias debido a la acumulación de depósitos grasos en las paredes arteriales que conducen a una proliferación de tejido fibroso cicatrizante alrededor del depósito de grasa, formándose la placa ateromatosa en la pared del vaso.

Estas placas que pueden llegar a calcificarse provocan un endurecimiento de las arterias y además una obstrucción parcial de la luz del vaso sanguíneo que progresivamente puede alcanzar la obstrucción total.

La aterosclerosis se caracteriza por su ubicación multifocal, y aunque no esta bien aclarada su etiología se reconoce su origen multifactorial, estos factores denominados *factores de riesgo* son factores *desencadenantes* y *acelerantes* de un proceso secuencial denominado *aterogénesis*. La aterosclerosis también se caracteriza por la predisposición genética de cada individuo que hace que la sensibilidad de un determinado sujeto a estos *factores de riesgo* sea variable (5).

El proceso aterosclerótico (cuyo aspecto bioquímico se explicará con detalle más adelante) tiene su origen en la lesión inicial del revestimiento endotelial de los vasos. Esta lesión endotelial, que puede deberse a múltiples causas, permiten la entrada de monocitos circulantes que se transforman en *macrófagos* en las capas íntimas liberando diversas sustancias, fundamentalmente factores de crecimiento, que estimulan a las células musculares lisas de la capa media, las cuales migran hacia el subendotelio donde, en un intento de reparar la lesión, proliferan agravando el proceso y



disminuyendo la luz del vaso sanguíneo. Esta proliferación celular sería desencadenada o favorecida directa o indirectamente por los *factores de riesgo* (6).

Esto se complica además por el hecho de que los *macrófagos* captan lípidos a un ritmo diez veces superior al normal, convirtiéndose en *células espumosas*, las cuales aumentan de tamaño y quedan retenidas conduciendo a un estrechamiento progresivo del vaso cada vez mayor.

Mediante el estudio microscópico y ultraestructural de arterias procedentes de sujetos fallecidos como consecuencia de un accidente vascular relacionado con la aterosclerosis, se ha reconstruido el proceso evolutivo de las lesiones ateroscleróticas (7). Estas lesiones evolucionan sin manifestación clínica durante muchos años y se acepta que la primera lesión aterosclerótica detectable microscópicamente es una proliferación de células musculares lisas a nivel de la íntima arterial y que ocurre principalmente en las zonas de ramificación de las arterias. Estas *células miodes* proliferan cuando todavía no es demostrable la presencia de lípidos intracelulares ni extracelulares.

Con la progresión de la lesión aparecen lípidos en el seno de las células de la íntima y luego en el espacio extracelular lo que da lugar a las *estrías lipídicas* que son manchas o estrías amarillentas a nivel de la íntima visibles macroscópicamente y teñibles con Sudan IV. Este tipo de lesiones pueden encontrarse ya en el primer año de vida. Al microscopio se caracterizan por el depósito intracelular y extracelular de lípidos y la presencia de células del tipo *fusiformes-miointimales* y *células espumosas*.

El siguiente curso evolutivo del proceso se caracteriza por la abundante aparición de tejido fibroso en la íntima que configura la placa fibrosa, en cuyo núcleo se acumulan células espumosas y depósitos extracelulares de lípidos dando lugar a la formación de la *placa de ateroma* o *placa fibroateromatosa* que macroscópicamente se presenta como una formación prominente de color amarillo o blanquecino, localizada preferentemente en determinadas zonas de la íntima arterial. Microscópicamente se

distingue un magma lipídico que constituye el núcleo ateromatoso de la lesión y una acumulación marginal de elementos conjuntivos y células de presunto origen miocítico y macrafágico cargadas de lípidos.

Las lesiones más avanzadas son en general predominantemente fibrosas y pueden progresar a lesiones complicadas cuando se desarrolla trombosis, ulceración, calcificación o aneurisma.

El proceso aterosclerótico, tras un prolongado período asintomático, se manifiesta clínicamente en forma de cardiopatía isquémica, isquemia cerebral o arteriopatía ocliterante de las extremidades inferiores.

A pesar de que la manifestación clínica de la aterosclerosis no se produce normalmente antes de la edad adulta (4ª década de la vida) existen evidencias de que el desarrollo de la placa de ateroma comienza ya en la infancia; esto ha sido comprobado inicialmente en las autopsias realizadas en jóvenes soldados fallecidos en combate en Corea y en Vietnam donde se observó que el 77,3% y 45% respectivamente de los jóvenes presentaban algún grado de lesiones coronarias (8)(9).

Un estudio posterior realizado sobre 4737 necropsias de personas entre los 10 y los 39 años de edad pone de manifiesto una transición gradual desde las estrías grasas a las placas fibrosas, proceso que comienza ya en algunos casos antes de los 20 años y se incrementa rápidamente en las dos décadas siguientes. A los 10 años de edad casi todas las aortas presentan estrías grasas, son menos frecuentes en las coronarias, pero a los 14 años ya están presentes frecuentemente y llegan al 90–100% de las coronarias en los mayores de 20 años (10).

Otros estudios realizados con edades comprendidas entre los 8 meses fetales y los 15 años demostraron que en un 51% de los varones y en un 71% de las mujeres existía un engrosamiento de la íntima coronaria, ocupando de un 10% a un 50% de la luz arterial (11).

## II.2.- ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS. EL ESTUDIO DE FRAMINGHAM.

Hace tan solo 40 años los médicos, investigadores y el público en general ignoraban que el hábito de fumar, los niveles elevados de colesterol (CLT) y la hipertensión arterial (TA) contribuían significativamente a la producción de cardiopatía coronaria (CHD), enfermedad que había reemplazado a los procesos infecciosos como la primera causa de muerte en la mayoría de los países industrializados occidentales.

En los Estados Unidos, en el año 1950, uno de cada tres varones americanos sufría enfermedad cardiovascular antes de los sesenta años de edad. La expectativa de vida aumentada durante esas décadas se vio contrarrestada por el riesgo de acortamiento a partir de los 45 años. Dado el conocimiento médico en aquella época poco se podía hacer para prevenir o mejorar la CHD. La muerte repentina se convertía a veces en el primer y único síntoma, a la vez que se consideraba que cierto grado de cardiopatía coronaria era una causa inevitable del envejecimiento de las personas.

Fue entonces cuando surgió la idea de realizar un estudio para conocer las causas de esta terrible enfermedad, así nació el "*FRAMINGHAM HEART STUDY*" (12)(13), uno de los más amplios y ambiciosos estudios epidemiológicos prospectivos jamás realizados.

El estudio continuado de un grupo numeroso de población permitiría conocer los determinantes de la enfermedad cardiovascular, así como datos sobre la patogenia y la cadena de acontecimientos que dan lugar a su aparición y de este modo investigar las posibles vías que redujeran la enorme incidencia de ataques cardíacos entre la población.

El *Estudio de Framingham* que se inició ya hace cuatro décadas, ha constituido el estudio longitudinal de mayor duración sobre el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Y ha permitido identificar y documentar los principales factores contribuyentes a la aparición de CHD, agrupándolos en varias categorías:

- rasgos aterogénicos que pueden ser cuantificados.
- hábitos y estilos de vida que los facilitan.
- signos de afección preclínica producidos por una aterogénesis acelerada.
- y susceptibilidad genética basada en antecedentes familiares de coronariopatía prematura.

El estudio consistió en investigar que *factores de riesgo* (término empleado por vez primera en el *Estudio de Framingham*) sospechosos de estar implicados en la aterogénesis estaban presentes en los comienzos de las cardiopatías que se detectaban en una población aleatoria de adultos, habitantes de una pequeña ciudad de Nueva Inglaterra, la ciudad de Framingham, en Massachusetts. Se eligió esta ciudad para el estudio por ser una pequeña ciudad próspera cercana a Boston y por poseer una población representativa de la población americana.

Se inició con el seguimiento de una cierta cantidad de adultos de la ciudad, elegidos al azar, durante diez años. Cerca de 5000 hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 30 y 62 años de edad, que al inicio del estudio no presentaban alteraciones cardiovasculares. Los síntomas de origen coronario fueron monitorizados mediante controles cada dos años (análisis de sangre, un control de presión sanguínea y un electrocardiograma), realizándoles también una historia clínica en la que se les preguntaba sobre su estilo de vida, principalmente dieta, actividad física, consumo de tabaco, alcohol y café y al mismo tiempo se investigaron los antecedentes familiares de cada paciente.

Todos los datos fueron registrados, así como las informaciones obtenidas de los clínicos que atendieron a los pacientes, las incidencias diarias habidas en el hospital de la ciudad y la información suministrada por los médicos forenses.

Con el seguimiento continuado de este grupo se obtuvo un retrato de los americanos con el mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria; aquellos que llevaban

lo que entonces se llamaba "*buena vida*", con dietas abundantes (ricas en grasas), ganancias de peso, escaso ejercicio y hábito de tabaco.

Y que en el desarrollo de la aterogénesis estaban implicados gran cantidad de *factores de riesgo* entre los que destacan los niveles plasmáticos de colesterol y de lipoproteínas, la presión sanguínea, el tabaco, la edad, sexo, la obesidad, la diabetes, la vida sedentaria, el estrés, la historia familiar de enfermedad cardiovascular y el contenido en grasa de la dieta habitual.

Este método epidemiológico ha revelado también que los *factores de riesgo* tienden a interaccionarse, determinando la posibilidad de cada persona de padecer CHD.

Muy pronto también los investigadores del *Estudio de Framingham* descubrieron que muchos de los ataques cardíacos son asintomáticos y que tales infartos "*silenciosos*" predisponen a sus víctimas a un mayor riesgo de infarto fatal posterior.

### II.3.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

Dada la importancia de los llamados *factores de riesgo* en el desarrollo del proceso aterogénico y aunque existen pocos trabajos epidemiológicos que confirmen que niños con hiperlipemias hayan padecido posteriormente, en la edad adulta, enfermedades cardiovasculares nadie duda de la importancia de la identificación de los *factores de riesgo* en las poblaciones infantiles y juveniles. Además, es en esta etapa de la vida cuando se forman los hábitos alimenticios, de consumo de tabaco, de actividad física, por lo es muy importante el desarrollo de una buena educación preventiva para paliar el efecto aterogénico de los *factores de riesgo*.

#### II.3.1.- El Colesterol.

El exceso de lípidos en sangre, especialmente el CLT (12), fue un factor fundamental en el desarrollo del proceso aterosclerótico de la enfermedad, de acuerdo con los datos proporcionados por el *Estudio de Framingham*. Se observó hacia el sexto año de seguimiento una dramática correlación entre el CLT total y el desarrollo de CHD.

El estudio descubrió que por debajo de los 50 años de edad la muerte por enfermedad cardiovascular aumentaba en un 9% por cada 10 mg/dl de aumento de CLT total. Al margen de la edad, los participantes en el estudio con niveles de CLT total por debajo de 150 mg/dl tuvieron muy pocos ataques cardíacos. Actualmente se sabe que la mayoría de los ataques tienen lugar entre las personas con niveles de CLT que durante mucho tiempo se han considerado como normales; entre 200 y 250 mg/dl.

Por lo que es muy conveniente controlar que los niveles de colesterol plasmático en niños y adolescentes no superen los 200 mg/dl.

Numerosos estudios posteriores realizados en todo el mundo han confirmado que los descensos de los niveles de CLT en sangre (ya sea mediante dieta, medicación o ambas) reducen el riesgo de CHD (14)(15).

### II.3.2.- *El Colesterol de las Lipoproteínas.*

A medida que fueron apareciendo métodos para cuantificar a las diferentes fracciones lipoproteicas del CLT el *Estudio de Framingham* también demostró que el análisis del colesterol de las diferentes lipoproteínas (16) constituía también un valioso factor para predecir el riesgo de padecer la enfermedad. Epidemiológicamente, se demostró la relación directa entre riesgo coronario y los niveles altos de cLDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad), y la relación inversa con los niveles de cHDL (colesterol de las lipoproteínas de alta densidad) (17). Así mismo, tanto para el CLT como para sus componentes lipoproteicos, el riesgo varía ampliamente a cualquier nivel dependiendo de la interacción con otros *factores de riesgo* (18).

El nivel de colesterol sérico total como factor pronóstico también disminuye con la edad; por encima de los 55 años de edad, el cHDL es el indicador lipídico de riesgo más importante. Cuanto mayor sea el nivel de cHDL menor es el riesgo de un problema coronario.

Estos efectos producidos por los lípidos representan, como más adelante se comentará, una vía de dos direcciones en cuanto al nivel sérico de CLT: el componente cLDL es transportado hacia los tejidos y el componente cHDL es transportado hacia fuera de los tejidos. A nivel experimental, las partículas HDL compiten de forma aparente con las LDL en su fijación a los tejidos, interfiriendo en la captación celular de cLDL. Además, la HDL está íntimamente implicada en la eliminación del CLT a partir de los tejidos; los niveles elevados facilitan esta eliminación.

### II.3.3.- *La Hipertensión Arterial.*

La relación entre hipertensión arterial (TA) también se hizo evidente durante la primera década del estudio (19). La hipertensión incluso a niveles moderados se ha comprobado que constituye una de los principales *factores de riesgo* que rivaliza con el nivel de lípidos en sangre. Se ha comprobado que la aterosclerosis se desarrolla muy raramente en los segmentos de baja presión de la circulación. Por lo que las venas y las arterias pulmonares aparecen libres de lesiones a pesar de su exposición a los mismos niveles de lípidos que la circulación coronaria.

La hipertensión predispone a todas las manifestaciones clínicas de la CHD. Se considera que en los individuos hipertensos la frecuencia de cardiopatía isquémica es tres veces mayor y la de enfermedad vascular cerebral siete veces mayor que en la población general. Esto sucede tanto si la elevación de la presión se produce en el componente diastólico o en el sistólico, y también si la hipertensión es lábil (presión sanguínea que fluctúa por encima y por debajo de un límite normal bastante arbitrario) o fija.

El riesgo de muerte súbita en el grupo de *Estudio de Framingham* se incrementó en relación con la presión sistólica y con la diastólica; no se observó ninguna indicación de correlación más fuerte con la presión diastólica. Incluso un grado leve de hipertensión eleva al doble el riesgo de muerte súbita.

Existe una relación directa entre tamaño corporal y TA, cuanto más peso y/o talla más presión sanguínea para niños y adolescentes de la misma edad con mayor influencia de la talla para los niños y del peso para las niñas. De los 5 a los 19 años, y para ambos sexos, por cada 10 kg de aumento de peso se eleva la TA de 0,5 a 0,7 mmHg (20).



La edad es cuantitativamente el factor más importante en la elevación de la TA, ya que se eleva inicialmente mucho en los primeros meses de vida, luego se estaciona un poco hasta los 5 años y a partir de esta edad y durante la niñez y adolescencia se eleva alrededor de 1–2 mmHg/año la presión sistólica y de 0,5–1 mmHg/año la presión diastólica. Esta elevación fisiológica con la edad esta presente en todas las poblaciones (21). A partir de la séptima u octava década de la vida se produce un incremento desproporcionado en la presión sistólica (22), por lo que los ancianos presentan un mayor riesgo de problemas cardiovasculares.

#### II.3.4.– *El Hábito del Tabaco.*

Un hallazgo histórico del estudio fue el de la estrecha relación entre tabaco y enfermedad coronaria y constituye uno de los factores de riesgo tan importante como la hipertensión arterial o los niveles de colesterol (13). Se advirtió que los fumadores presentaban una vez y media más incidencia de la enfermedad que los no fumadores y que la mortalidad producida por CHD en la población fumadora es más de tres veces superior a la producida por cáncer de pulmón y duplica a la de los no fumadores. El consumo de tabaco potencia otros componentes de riesgo, así en los hipertensos, son notoriamente más susceptibles de padecer muerte súbita por ataques cardíacos, de infarto de miocardio y de arteriopatía periférica oclusiva.

El estudio también puso de manifiesto que fumar cigarrillos con filtro no disminuía el riesgo, mientras que abandonar el hábito de fumar igualaba el nivel de riesgo con los no fumadores en aproximadamente un año.

Los posibles mecanismos patogénicos son abundantes (23): el consumo de cigarrillos aumenta de forma transitoria la adhesividad plaquetaria, aumenta la presión arterial, acelera la frecuencia cardíaca, y disminuye el umbral de fibrilación ventricular. Al mismo tiempo, la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre disminuye por el aumento de carboxihemoglobina y se altera la utilización hística de mioglobina. Estos

efectos, junto con la estimulación aguda que produce la liberación de catecolaminas, pueden precipitar un infarto de miocardio o una muerte súbita en los pacientes con una circulación coronaria comprometida.

En estudios sobre autopsias realizadas a accidentados mortales de edades comprendidas entre los 15 y los 34 años de edad, demuestran una potente asociación entre los niveles séricos de tiocianato (marcador de tabaco) y la existencia de lesiones ateroscleróticas en aorta abdominal y menos frecuentes en arterias coronarias (24).

Estos hallazgos, corroborados por otros estudios (25)(26), han movido a las Autoridades Sanitarias y Públicas a advertir a la población sobre el riesgo del hábito de fumar. Estas campañas son probablemente la causa de la disminución del hábito de fumar en todos los grupos demográficos.

#### II.3.5.- *La Edad y el Sexo.*

La edad es un factor de riesgo obvio de aterosclerosis (a mayor edad, más riesgo). También lo es el sexo masculino, si bien la aparente protección de que disfruta la mujer durante la edad fértil cesa con la menopausia.

En cuanto a los niveles de CLT en los niños se comprobó que se produce una elevación sustancial de la tasa de CLT de los recién nacidos a los dos años. Los recién nacidos poseen unas cifras de colesterol muy bajas con respecto a las cifras medias halladas para poblaciones escolares, pero son muy similares para todas las poblaciones estudiadas,  $70 \pm 18$  mg/dl, estas cifras se elevan rápidamente alcanzando una elevación del 100% aproximadamente al año de vida. Un incremento similar acontece para los triglicéridos (TGL), de  $40 \pm 23$  mg/dl en el recién nacido se eleva a  $82 \pm 34$  mg/dl al año de vida (27).

Estas elevaciones están bajo control genético y también bajo influencia ambiental, así, los cambios tan rápidos que se producen en los siguientes días del

nacimiento se deben seguramente al cambio de la vía de alimentación (placentaria por intestinal); al cambio de sustrato energético (glucosa por grasa) y a la finalización de la influencia hormonal materna (28). Los cambios posteriores hasta los dos años están muy influenciados por la alimentación, especialmente por el tipo de grasa exógena consumida (28). Así, los lactantes alimentados con leche materna, rica en colesterol, tienen niveles plasmáticos más elevados de CLT, TGL y LDL, que los lactantes alimentados con leches de fórmula, ricas en grasas poliinsaturadas y bajas en colesterol.

Entre los 2 y 11 años de edad los niveles de CLT permanecen relativamente estables, produciéndose a partir del inicio de la pubertad cambios importantes, tanto en CLT como en las demás lipoproteínas con marcadas diferencias entre los dos sexos. Aquí la influencia es fundamentalmente hormonal y marca la diferencia entre los varones y las mujeres adolescentes, ya que el estradiol aumenta el cHDL y descende el cVLDL, mientras que la testosterona hace descender el cHDL e incrementa el cVLDL, de este modo los varones tienen los niveles de CLT y cHDL más bajos que las mujeres, siendo más elevados los de TGL, cLDL y cVLDL (29).

La mayor correlación de las cifras de colesterol niño-adulto se dan al final de la adolescencia, incrementándose en ambos sexos el CLT con la edad. En consecuencia el perfil lipídico, que se establece al final de la adolescencia predictivo de los niveles del adulto, indica una mayor susceptibilidad de los varones al desarrollo de la aterosclerosis y mayor riesgo de sufrir CHD que se ve nivelada tras la menopausia por las mujeres (30).

### II.3.6.- *La Diabetes.*

En el *Estudio de Framingham* también se han investigado otros factores como los niveles altos de glucosa en sangre (31), la diabetes duplica de forma independiente el riesgo de coronariopatía en la población en general y en particular en los hipertensos. El impacto producido por la alteración de la tolerancia a la glucosa es

mayor en las mujeres, eliminando de esta forma su ventaja sobre los varones en presencia de otros factores simultáneos de riesgo.

### II.3.7.- *La Obesidad.*

La obesidad relativa expresada como índice de masa corporal o grasa corporal incrementa el riesgo de CHD (32), principalmente por su asociación con factores aterógenos que son facilitados por la obesidad. El incremento en peso del 10% puede dar lugar a un aumento del 30% en la incidencia de coronariopatía en los varones debido a la alteración de los lípidos en sangre y a la aparición de hipertensión. En las mujeres, la disminución del 10% en el peso corporal reduce la incidencia de CHD en un 20%.

La distribución de la grasa según el sexo tiene un efecto muy importante en el desarrollo aterogénico y en el perfil lipídico adverso ya desde la niñez. La distribución de la grasa en los varones (grasa troncal) tiene un riesgo aterogénico mayor que la distribución de la grasa en las mujeres (grasa glúteo-femoral) y comienza a manifestarse en la pubertad, al aumento de la grasa troncal en los varones le corresponde un descenso de los niveles de cHDL, mientras que en las mujeres al aumento de la grasa glútea le corresponde un aumento del nivel de cHDL (33).

### II.3.8.- *Los Anticonceptivos.*

El empleo a largo plazo de anticonceptivos también se vio que incrementaba los riesgos de CHD, especialmente entre mujeres fumadoras. El empleo sistemático de los anticonceptivos desde la adolescencia influye en el perfil lipídico de las adolescentes y depende de su composición hormonal y dosis, si poseen dosis altas de estrógenos elevan el cHDL y la Apo A-I, y disminuye el cLDL, mientras que si predominan los progestágenos producen un perfil lipídico más aterógeno, disminución de cHDL y aumento de cLDL (34).

### II.3.9.– *El Consumo de Alcohol.*

El consumo excesivo de alcohol, además de ser hepatotóxico, puede lesionar directamente el miocardio, causar muerte súbita. Además, aumenta el riesgo de hipertensión, de accidentes cerebrovasculares, obesidad, enfermedad mental, cáncer de mama, alteraciones nutricionales, y la accidentalidad en general (35).

Por lo que se recomienda limitar la ingesta de alcohol debido a las causas antes mencionadas y por el efecto perjudicial sobre el comportamiento personal y social. No hay evidencia de que la ingesta moderada aumente el riesgo de CHD a no ser en las personas que tienden a desarrollar hipertrigliceridemia por alcohol.

### II.3.10.– *Los Hábitos de Vida.*

El modo de vida sedentario y la inactividad tienen una correlación directa con el desarrollo de CHD (36) (37). En los niños y adolescentes esta inactividad está asociada con largas horas ante la televisión y con un consumo alto de productos ricos en grasas potenciados precisamente por la TV.

### II.3.11.– *La Personalidad.*

La personalidad patrón de conducta tipo A, espíritu agresivo y temperamento competitivo, se ha relacionado con un incremento del riesgo de CHD y del estrés en los varones adultos (38). En los adolescentes este tipo de conducta también es más frecuente en los varones y está asociado al consumo de tabaco y alcohol, pues ambos aminoran el estrés, la ansiedad, la agresividad y el miedo al fracaso (39).

### II.3.12.– *Los Antecedentes Familiares.*

La historia familiar de CHD en familias de primer grado resultó ser otro indicador significativo del riesgo a desarrollar CHD en los hijos (27); el riesgo puede

multiplicarse por cinco entre los varones cuyos padres tuvieron ataques cardíacos antes de los 50 años (40).

A la indudable importancia del componente genético como queda demostrada en la mayor similitud en los niveles de CLT entre gemelos monocigotos frente a los dicigotos (41), y en la hipercolesterolemia familiar monogénica, enfermedad que se transmite por herencia de forma autosómica dominante y que se caracteriza por la elevación plasmática de cLDL debido a un defecto de los receptores de LDL provocando una aterosclerosis prematura (42). En los sujetos homocigotos el infarto de miocardio y la angina de pecho ya aparecen a veces en los primeros años de vida y el proceso aterosclerótico se desarrolla tan rápidamente, en todos, que suelen fallecer antes de los 30 años de edad. En los heterocigotos suele aparecer síntomas de enfermedad coronaria en la cuarta década en el 50% de los casos.

A la influencia genética hay que añadir la influencia de los factores ambientales como son los mismos hábitos dietéticos, similar nivel de ejercicio, consumo de tabaco, alcohol, etc. (43). Así desde la niñez los hijos de padres con historia prematura de CHD presentan perfiles lipídicos y otros factores de riesgo ausentes en los demás niños lo que demuestra una asociación de riesgo a desarrollar CHD ligada a factores genéticos y ambientales. Tanto el estudio "*MUSCATINE*" (44) como el estudio de "*BOGALUSA*" (45) ponen de manifiesto que la asociación familiar no es sólo para los niveles de lípidos y lipoproteínas o riesgo de CHD, sino que también existe una relación padres-hijos con acumulo de otros factores de riesgo, la hipertensión de los padres se asocia con un incremento estadísticamente significativo de la presión sistólica y diastólica en los hijos, el infarto de miocardio-diabetes con los niveles elevados de lípidos en hijos. Es decir, existe una relación entre los factores de riesgo de padres e hijos, donde la contribución genética es muy importante, pero la de los factores ambientales también lo es.

## II.4.- LOS LÍPIDOS COMO FACTOR DE RIESGO PRINCIPAL.

### II.4.1.- Estudios Epidemiológicos en Adultos.

A este primer estudio epidemiológico prospectivo de *Framingham* (12)(13)(23) le siguieron numerosos estudios en todo el mundo, en donde se comprobó de una manera irrefutable que los niveles elevados de lípidos y lipoproteínas están relacionados con la enfermedades cardiovasculares. Principalmente los niveles plasmáticos de CLT total y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), están directamente implicados en el desarrollo de cardiopatía coronaria (CHD) y constituyen los principales *factores de riesgo* en la producción de la aterosclerosis.

Así, estudios clínicos longitudinales como el de "*HONOLULU HEART STUDY*" (46) confirmaron que a un mayor nivel de CLT total en sangre, correspondía una mayor frecuencia de CHD. Y por otro lado, estudios de intervención tanto dietéticos como farmacológicos, como el "*THE LIPID RESEARCH CLINICS CORONARY PRIMARI PREVENTION TRIAL*" (47) (48) y el "*HELSINKI HEART STUDY*" (49), confirmaron que la reducción de los niveles plasmáticos de CLT total y cLDL se asociaban con un descenso en la incidencia de CHD y que la morbilidad y mortalidad por cardiopatía coronaria también era menor.

Los estudios clínicos transversales entre diferentes poblaciones, como el de "*SEVEN COUNTRY*" (50), también demostraron que los niveles de CLT y el porcentaje de grasas saturadas consumidas en la dieta influían en la incidencia de CHD y que a mayor nivel de CLT en sangre correspondía mayor tasa de CHD. Y que la incidencia de la CHD varía ampliamente entre las poblaciones.

También se comprobó que cuando la gente se desplaza de un país de baja incidencia en enfermedad coronaria a otro país con mayor incidencia, su susceptibilidad a la enfermedad rápidamente se aproxima a la de su nueva población (51). Sugiriendo

que *factores ambientales* más que *factores genéticos* causan la alta frecuencia de enfermedad coronaria en las poblaciones.

De los muchos trabajos epidemiológicos realizados se establece que la *dieta* constituye uno de los *factores ambientales* de mayor importancia sobre los niveles plasmáticos de CLT y de incidencia de CHD a nivel de población (52). Pues además, de sus efectos sobre los lípidos sanguíneos y la grasa corporal, la dieta puede promover o inhibir la aterosclerosis coronaria a través de sus efectos sobre la presión sanguínea y la coagulación de la sangre.

Pero es sin embargo, en su acción sobre las concentraciones de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas donde es más manifiesta y significativa esta influencia (52).

#### II.4.2.- *Estudios Epidemiológicos en la Infancia.*

A diferencia de los abundantes estudios sobre el colesterol en poblaciones adultas existen pocos trabajos que confirmen que niños con hiperlipemias hayan padecido posteriormente, en la edad adulta, enfermedad coronaria. Pero lo que si está demostrado es que el *colesterol del niño* es el parámetro con mayor valor predictivo del *colesterol de la edad adulta* y por tanto sería un marcador temprano del riesgo de cardiopatía isquémica (2).

Además, es en esta edad cuando se forman los hábitos alimenticios, de consumo de tabaco y de actividad física. Es por tanto en la niñez el momento adecuado para comenzar la prevención primaria de la aterosclerosis mediante el control de los *factores de riesgo* (53).



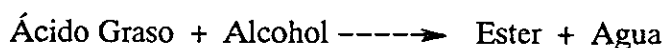
III.- LIPIDOS.

### III.- LIPIDOS.

El término lípidos se aplica a todo un grupo de sustancias naturales que contienen fundamentalmente carbono, hidrógeno y oxígeno, algunos compuestos lípidos contienen además nitrógeno y fósforo. Son compuestos orgánicos insolubles en agua, pero solubles en solventes orgánicos no polares (relativamente polares) tales como alcohol, cloroformo, éter, acetona, hexano, y benceno (54).

Estos compuestos son muy abundantes en la naturaleza y muy variados y difieren en gran medida en sus propiedades físicas y químicas y en sus funciones fisiológicas, según sea a la clase de lípidos a que pertenezcan.

La *Esterificación* constituye una de las reacciones más características de los lípidos:



Al proceso inverso se le denomina *Hidrólisis*.

En base a esta reacción se ha establecido una de las clasificaciones de lípidos más utilizada:

I- *Lípidos simples*: son los ésteres de Ácidos Grasos (AG) con alcoholes.

II- *Lípidos conjugados*: son los ésteres de AG que contienen otros grupos además del alcohol, del tipo del ácido fosfórico, nitrogenados o hidratos de carbono.

III- *Lípidos derivados*: se denominan así a los compuestos obtenidos por hidrólisis de los lípidos simples o conjugados.

Basándose en esta clasificación se elabora la siguiente tabla (Tabla I):

**TABLA I**

**CLASIFICACIÓN Y COMPONENTES DE LOS LÍPIDOS**

<p><b>LÍPIDOS SIMPLES:</b> ésteres de ácidos grasos y diversos alcoholes</p>
<p><b>ACILGLICEROLES</b> (grasas): el alcohol es el glicerol          Monoglicéridos          Diglicéridos          Triglicéridos (grasas neutras)  <b>CERAS:</b> alcohol diferente al glicerol          Ceras genuinas – alcoholes alifáticos de cadena larga          Ésteres de esteroides – alcoholes cíclicos complejos.          Ésteres de vitaminas</p>
<p><b>LÍPIDOS CONJUGADOS:</b> ésteres de ácidos grasos que contienen otros grupos además del alcohol y ácido graso, del tipo del ácido fosfórico, nitrogenados o hidratos de carbono.</p>
<p><b>FOSFOLÍPIDOS:</b> sustancias que llevan un residuo de ácido fosfórico          – <b>GLICEROFOSFÁTIDOS</b> o <b>FOSFOGLICÉRIDOS:</b> el alcohol es el glicerol          Ac. fosfatídico          Lecitinas: un ácido graso esterificado a glicerol es reemplazado por el ácido fosfórico y la colina (compuesto nitrogenado)          Cefalinas: la molécula nitrogenada es la serina, etanolamina o el inositol en vez de colina          Plasmalógenos: son ésteres de glicerol y éter enólico y llevan etanolamina o colina          – <b>ESFINGOLÍPIDOS:</b> el componente estructural es la esfingosina (alcohol diaminado)          Esfingomielinas: llevan colina como base nitrogenada          Cerebrósidos (Glucolípidos): contienen ácidos grasos y carbohidratos (galactosa y glucosa) y esfingosina          Sulfátidos: derivados sulfatados de los residuos galactosilo de los cerebrósidos          Gangliósidos: de estructura similar a los Cerebrósidos pero con el componente hidrocabonado más complejo          Aminoglucolípidos</p>
<p><b>LÍPIDOS DERIVADOS:</b> derivados hidrolíticos de las sustancias anteriores</p>
<p><b>ÁCIDOS GRASOS:</b> ácidos carboxílicos de cadena recta          Saturados          Insaturados  <b>ALCOHOLES DE CADENA RECTA:</b> Glicerol  <b>ALCOHOLES CÍCLICOS:</b>          Esteroides          Esteroides          Ácidos biliares          Hidrocarburos: compuestos alifáticos cíclicos          Vitaminas liposolubles</p>

### III.1.- LOS ÁCIDOS GRASOS (AG).

Son *lípidos derivados*, que se obtienen por hidrólisis de los *lípidos simples* y de los *lípidos conjugados*, casi todos los lípidos existentes en la naturaleza dan AG por hidrólisis.

Los AG son ácidos monocarboxílicos, cuya fórmula es:



En el cual R puede estar saturado o no, ser de cadena recta o ramificada y, en algunos casos, con un grupo hidróxilo o muy raramente grupos ceto, fluorados, o enlaces cíclicos y acetilénicos (55).

Se representan con el símbolo  $C_{x:y}$ , en el cual "x" corresponde al número total de átomos de carbono de la cadena e "y" al número de dobles enlaces.

Se han aislado más de 100 clases diferentes a partir de lípidos de animales, de vegetales o de microorganismos. La mayoría de los AG de las grasas naturales poseen una cadena de tipo hidrocarburo y un grupo carboxilo terminal y contienen habitualmente un número par de átomos de carbono y son derivados de cadena recta. Y esta cadena puede ser *saturada* (sin dobles enlaces) o *insaturada* (con dobles enlaces), denominándose *monoinsaturada* si sólo tiene un doble enlace y *poliinsaturada* si contiene dos o más dobles enlaces.

**TABLA II**  
**ESTRUCTURAS DE VARIOS ÁCIDOS GRASOS**

SATURADOS		NOTACION
Ac Láurico	=-----=	C <sub>12:0</sub>
Ac Mirístico	=-----=	C <sub>14:0</sub>
Ac Palmítico	=-----=	C <sub>16:0</sub>
Ac Esteárico	=-----=	C <sub>18:0</sub>

MONOINSATURADOS		
Ac.Oleico	=-----=-----=	C <sub>18:1ω9</sub>
Ac.Eurico	=-----=-----=	C <sub>22:1ω9</sub>

POLIINSATURADOS		
Ac.Linoleico	=-----=-----=	C <sub>18:2ω6</sub>
Ac.Linolénico	=--=-----=-----=	C <sub>18:3ω3</sub>
Ac.Araquidónico	=-----=-----=-----=	C <sub>20:4ω6</sub>
Ac.Eicosapentan.	=--=-----=-----=	C <sub>20:5ω3</sub>
Ac.Dodecosahexa.	=--=-----=-----=	C <sub>22:6ω3</sub>

### III.1.1.- Ácidos Grasos Saturados.

Los *AG saturados* tienen sólo simples enlaces y son cadenas rectas que cristalizan fácilmente.

Los *AG saturados lineales* más importantes son: el ácido palmítico C<sub>16:0</sub> , que se encuentra muy difundido en la naturaleza, prácticamente en todas grasas de los animales y vegetales estudiados y el ácido esteárico C<sub>18:0</sub> muy abundante en las grasas de depósito de los animales (Tabla II).

### III.1.2.- Ácidos Grasos Insaturados.

Los AG *monoinsaturados* en su mayoría contienen un doble enlace entre los carbonos 9 y 10. El ácido palmitoleico  $C_{16:1}$  distribuido entre las grasas animales y vegetales (aceites de semillas) y el ácido oleico  $C_{18:1}$  (aceite de oliva) pertenecen a este grupo (Tabla II).

#### Los AG *poliinsaturados*.

Son AG que contienen dos o más dobles enlaces y éstos nunca se encuentran conjugados sino separados por un grupo metileno  $-CH_2-$ .

Los AG *poliinsaturados* se caracterizan por:

a) La posición que ocupa el primer doble enlace, contando el número de átomos de carbono que hay desde el grupo metilo  $-CH_3-$  terminal hasta el primer doble enlace (Tabla II).

Esto da origen a familias o series, siendo la serie *omega* ( $\omega-3$ ), cuyo AG inicial es el ácido linolénico  $C_{18:3\omega3}$ , y la serie *omega* ( $\omega-6$ ), cuyo AG inicial es el ácido linoleico  $C_{18:2\omega6}$ , las más importantes.

Los AG poliinsaturados de la serie  $\omega-3$  se encuentran preferentemente en los aceites de pescado (bacalao, salmón, sardina, lenguado, etc.) y los AG de la serie  $\omega-6$ , en los aceites vegetales (maíz, girasol, etc.).

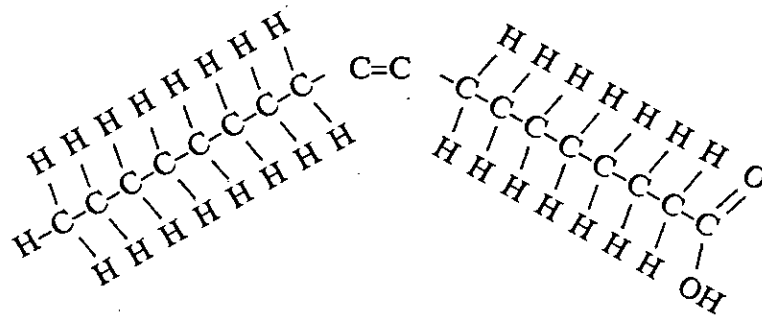
b) El número de átomos de carbono, que oscila entre 18 y 24.

c) El número de dobles enlaces, que puede oscilar entre 2 y 6.

d) Y por la forma estereoquímica del doble enlace, que puede ser *cis* o *trans*. En los AG naturales la configuración es del tipo *cis*, en la que los hidrógenos se

encuentran del mismo lado de la cadena, y existe un ángulo de  $120^\circ$  en la cadena propiamente dicha.

Esta curvatura en la cadena carbonada interfiere en la formación de cristales y mantienen a las grasas en estado líquido, como ocurre en los aceites (Fig.1).



**Fig. 1.** Fórmula estructural del ácido oleico. La forma isomérica-cis del ácido oleico presenta una curvatura en su doble enlace.

### III.1.3.- Ácidos Grasos Esenciales (AGE).

Al ácido linolénico, al ácido linoleico junto con el ácido araquidónico  $C_{20:4w6}$  se les denomina *ácidos grasos esenciales* (AGE), pues no pueden ser sintetizados por el organismo y han de ser suministrados por la dieta.

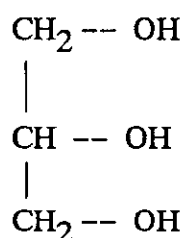
### III.2.- LOS ACILGLICÉRIDOS (GRASAS).

Pertenecen a los *lípidos simples*, ésteres de AG con alcohol.

Los *acilglicéridos* o *glicéridos* denominados también *grasas neutras* son los lípidos resultantes de la esterificación del glicerol con AG generalmente de peso molecular relativamente elevado.

El *glicerol* es un alcohol trihidroxílico (el único importante en la naturaleza, que se encuentra en las grasas de animales y aceites vegetales).

Contiene dos grupos alcohólicos primarios y uno secundario:



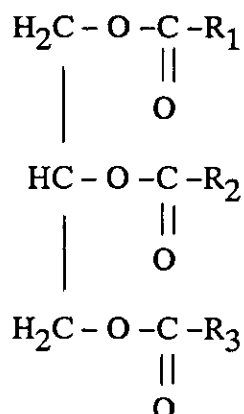
Los *glicéridos* se clasifican atendiendo al número de grupos hidroxilo de la molécula de glicerol, esterificados por uno, dos o tres AG, dando lugar, respectivamente a *monoacilglicéridos*, *diacilglicéridos* o *triacilglicéridos* o más comúnmente *triglicéridos* (TGL) (54).

#### III.2.1.- Grasas Naturales.

Las *grasas naturales* se componen casi exclusivamente de TGL con algunos indicios de mono y diglicéridos, ésteres del glicerol y AG. Son mezclas complejas de TGL y reflejan las propiedades físicas y químicas de los AG que las componen.



La fórmula general de estas grasas es:



Si  $R_1 = R_2 = R_3$  (donde R= ácido graso), se obtiene un *TGL simple*. Si  $R_1 \neq R_2 \neq R_3$ , se obtiene un *TGL mixto*. Las *grasas naturales* son habitualmente mezclas de triglicéridos mixtos.

Las grasas que ingerimos son principalmente TGL que contienen AG con un número par de átomos de carbono, variando desde el ácido butírico ( $C_4$ ) al ácido lignocérico ( $C_{24}$ ) y tal vez AG de cadenas mayores.

Los *triacilglicéridos* o TGL son los lípidos más abundantes en la naturaleza, forman parte de las *grasas animales y vegetales*, dependiendo como ya hemos dicho sus propiedades de los AG que forman parte de su molécula.

Así, las grasas corporales y de la leche del ganado y rebaños domésticos son ricas en AG saturados y representan su exceso de calorías. La carne de los animales salvajes es más baja en grasa probablemente a causa de que comen menos y se mueven mucho más que el ganado y rebaños de animales domésticos.

Las grasas de depósito de los animales terrestres superiores contienen ácido oleico  $C_{18:1}$ , ácido palmítico  $C_{16:0}$  y a menudo alto contenido de ácido esteárico  $C_{18:0}$ .

Las grasas de leche de los mamíferos presentan AG saturados inferiores ( $C_4$ - $C_{10}$ ) siendo el ácido palmítico y el oleico los componentes principales.

Las grasas de los animales acuáticos presentan un bajo contenido en AG saturados y se caracterizan por la alta insaturación de sus AG superiores ( $C_{16}$  y  $C_{22}$ ).

La mayoría de las plantas almacenan sus reservas energéticas en forma de almidón, pero ciertas semillas y frutos producen grasas que son predominantemente saturadas (coco, almendras, etc.), monoinsaturadas (aceitunas, semilla de colza) o poliinsaturadas (soja, maíz, girasol).

Los aceites vegetales suelen ser ricos en AG  $C_{18}$  monoinsaturados: oleico  $C_{18:1}$  y poliinsaturados: linoleico  $C_{18:2}$ ; linolénico  $C_{18:3}$ .

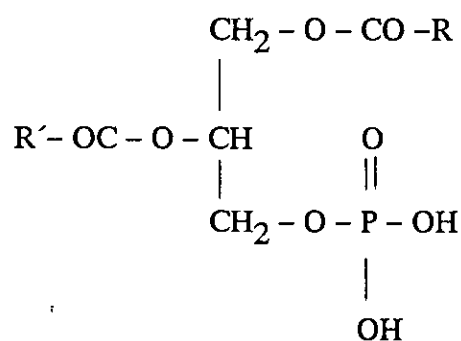
### III.3.- LOS FOSFOLÍPIDOS.

Los *fosfolípidos* son *lípidos conjugados*. Por tanto, son ésteres de AG en los que además del alcohol contienen un grupo fosfato (residuo de ácido fosfórico), bases nitrogenadas u otros componentes (54).

Comprenden principalmente a los *glicerofosfátidos*, en los cuales el alcohol es el glicerol, y a las *esfingomielinas* en las que en su estructura participa la *esfingosina* (alcohol diaminado).

#### III.3.1- Los Glicerofosfátidos.

Se les denomina también *fosfoglicéridos* o más comúnmente *fosfolípidos*. Derivan del ácido fosfatídico, en los que uno de los grupos OH primarios del glicerol se esterifica con el ácido fosfórico; los otros grupos OH se esterifican con ácidos grasos:



ÁCIDOS FOSFATÍDICOS  
(en los que R -CO y R' -CO son restos de AG)

Al igual que el colesterol, los *fosfolípidos* son componentes estructurales importantes para la formación de las membranas celulares y para su mantenimiento. Los *fosfolípidos* están caracterizados por la presencia de cadenas laterales hidrófobas no polares y de grupos cefálicos hidrófilos polares. Esta organización química convierte a estos compuestos en elementos apropiados para actuar como constituyentes principales a nivel de las interfases biológicas, como son las membranas (56).

Están presentes en todos los organismos celulares estudiados, tanto animales como vegetales. Probablemente son un componente de toda célula viva. Se encuentran en todos los órganos, especialmente en los tejidos más activos, son muy abundantes en el cerebro y tejido nervioso periférico, también abundan en el corazón, riñón, etc., pero escasean en las grasas de reserva.

Intervienen en un crecido número de procesos metabólicos, se ha comprobado que participan en la absorción intestinal de las grasas, donde actúan como importantes compuestos anfipáticos, los cuales se combinan con las sales biliares en forma específica para solubilizar el colesterol. Participan también, en la formación de las lipoproteínas destinadas al transporte de colesterol e intervienen en el proceso de esterificación del colesterol libre. Participan en el transporte y la oxidación de AG, y en el desarrollo de la adiposis hepática. También se los considera elementos integrantes de órganos y participantes en la coagulación de la sangre. Los *fosfolípidos* se sintetizan con facilidad en el organismo, sobre todo en el hígado y el intestino delgado (55).

### III.4.- EL COLESTEROL.

Al Grupo de los *lípidos derivados*, que son los lípidos que se obtienen por hidrólisis de los lípidos simples y de los lípidos conjugados, pertenecen los *alcoholes superiores alifáticos* (54).

Estos *alcoholes superiores* pueden ser de cadena recta o cíclica y a estos pertenecen los *esteroides* que a su vez se subdividen en (54):

*Esteroles.*

*Ácidos biliares.*

*Sustancias obtenidas de glucósidos cardíacos.*

*Sustancias obtenidas de saponinas.*

*Hormonas sexuales.*

*Adrenocorticoesteroides.*

*Vitamina D.*

Y a los *esteroles* (alcoholes cíclicos que contienen el núcleo ciclopentanohidrofenantreno) pertenece el *colesterol* (Fig. 2).

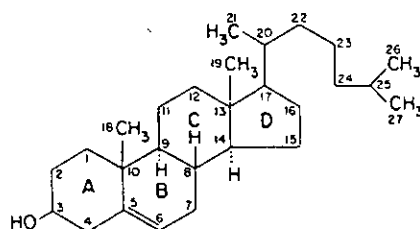


Fig. 2. Estructura de la molécula de colesterol.  
Un esteroide de 27 átomos de carbono.

El *colesterol* es un alcohol esteroide que contiene un grupo hidroxilo en el C-3 del anillo A y una cadena alifática ramificada de 8 o más átomos de carbono en el C-17. Los esteroides se encuentran como alcoholes libres o como ésteres de AG de cadena larga del grupo hidroxilo del C-3; todos son sólidos a temperatura ambiente.

El *colesterol* funde a 150°C y es insoluble en agua pero fácilmente extraíble de los tejidos con cloroformo, éter o alcohol en caliente.

Debido a la asociación positiva firmemente establecida entre la concentración plasmática de *colesterol* y la cardiopatía coronaria (CHD), se le considera como una sustancia perjudicial. Sin embargo es vital para el normal funcionamiento del organismo pues es un componente esencial de todas las membranas plasmáticas de las células animales y las partículas subcelulares. Está presente en todas las células animales y en especial en el cerebro, tejido nervioso y en el hígado (54).

Se halla en cantidades variables en las grasas de origen animal pero no en las grasas vegetales. Los vegetales poseen *fitosteroides*, que son *esteroides vegetales*, como el *estigmasterol*, *campesterol* y *sitosterol* (Fig. 3), estos *fitosteroides* poseen cadenas laterales más ramificadas y pueden mostrar una segunda unión doble en el núcleo. Los *fitosteroides* tienen importancia en la alimentación pues compiten con el *colesterol* a nivel de su incorporación a la célula mucosa. Por tanto, cuanto mayor sea la cantidad de *fitosteroides* ingerida, menor será la cantidad de *colesterol* absorbida por las células mucosas del intestino. Los hongos y levaduras contienen otros tipos de esteroides, los *micosteroides*, entre los cuales está el *ergosterol* que es convertido en vitamina D.

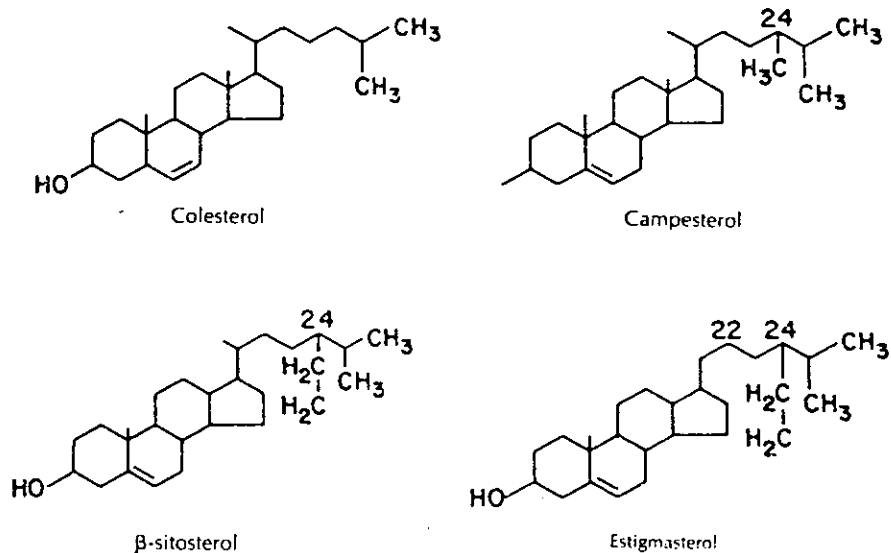


Fig. 3. Estructura del colesterol y de los fitosteroles o esteroides vegetales (campesterol, sitosterol y estigmasterol).

El *colesterol* es además el precursor de otros muchos *esteroides* de los tejidos animales como son: los *ácidos biliares*, compuestos que actúan como detergentes colaborando en la emulsión y absorción de los lípidos en el intestino; las *hormonas esteroideas* como los andrógenos u hormonas masculinas y los estrógenos u hormonas femeninas; las *hormonas progestacionales* y las *hormonas adrenocorticales*.

### III.5.- FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS.

Los lípidos desempeñan funciones importantes en el organismo, como hemos visto el colesterol y los fosfolípidos participan en la formación de las membranas celulares y en la composición de las partículas lipoproteicas.

El colesterol como precursor de los ácidos biliares y los fosfolípidos actúan como emulsionantes en la absorción de las grasas dietéticas.

Los TGL como componentes de las grasas animales desempeñan tres funciones fisiológicas importantes en el cuerpo animal (57):

- a) *son materia alimenticia de reserva.*
- b) *sirven como aislantes contra la pérdida de calor del cuerpo.*
- c) *y son importantes como material de sostén y protección de los órganos internos.*

Como *material de reserva* constituyen la denominada "*grasa de depósito*". Se almacenan principalmente en el músculo, tejido subcutáneo, en el epiplón, así como en las inmediaciones de numerosos órganos (corazón, riñón, mesenterio, ovario, etc.).

La función primaria de estos "*depósitos*" consiste en proporcionar energía a las células en un momento determinado. Las células consumen AG para transformarlos por combustión en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . El organismo humano almacena una gran cantidad de AG en uniones éster con el glicerol en el tejido adiposo. Esta forma de energía es altamente eficaz debido a la magnitud del intercambio de energía libre que se produce cuando los AG son catabolizados. La liberización de energía equivale a 9 cal/g y es aproximadamente dos veces y media mayor que la generada por proteínas o hidratos de carbono (HC). Además, los AG que constituyen los TGL se encuentran en forma anhidra, mientras que los HC y las proteínas son almacenados en un medio acuoso. Es



indudable que, en términos de proporción energía/masa, la grasa representa un medio de almacenamiento de energía mucho más eficaz que los HC y las proteínas.

En ciertas especies marinas, los TGL están casi por completo reemplazados por otros lípidos (ceras), en su papel de reserva de energía.

Como *material aislante* la grasa subcutánea sirve a menudo como aislante contra las pérdidas de calor y desempeña un papel de importancia vital en los animales de sangre caliente.

Como *material de sostén y protección* la grasa forma también una almohadilla que protege hasta cierto punto los órganos importantes contra las lesiones mecánicas.

Las principales funciones de las grasas se resumen en la (Tabla III) (58).

### TABLA III

#### FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS EN EL ORGANISMO

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Componentes estructurales de las membranas celulares y de las lipoproteínas plasmáticas.</li><li>- Formas de almacenamiento de energía.</li><li>- Combustible metabólico.</li><li>- Agentes emulsificantes.</li><li>- Compuestos funcionales (hormonas, prostaglandinas, vitaminas).</li></ul> |
|--|

**IV.- LIPOPROTEINAS.**

#### IV.- LIPOPROTEINAS.

Los lípidos que en mayor proporción se encuentran en el plasma son colesterol (CLT), triglicéridos (TGL) y fosfolípidos (FLP); pero estos lípidos no se encuentran aislados, como tales en el plasma sino que están formando parte de unos complejos llamados *lipoproteínas*.

##### IV.1.- CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS.

Los lípidos son compuestos que tienen en común su insolubilidad en solventes acuosos y cumplen, como ya hemos visto, diversas funciones en el organismo (Tabla III) y prácticamente todas las células del cuerpo están implicadas en su consumo.

Entre los lípidos existen, como ya mencionamos anteriormente, moléculas esenciales (no sintetizables por el organismo) muchas de las cuales requieren modificaciones sobre su estructura nativa para poder realizar su función, y hay otras moléculas de lípidos no esenciales cuya síntesis (potencialmente posible para la mayoría de las células) se localiza fundamentalmente en un determinado órgano (el hígado) y son necesarias para la mayoría de las células de los tejidos. Esto hace que se haga imprescindible un transporte plasmático de los lípidos.

##### IV.1.1.- Composición de las Lipoproteínas.

Los lípidos no son lo suficientemente polares para poder circular libremente disueltos en el plasma sanguíneo. De ahí que, a excepción de la mayor parte de AG no esterificados y los AG libres (AGL) que circulan en el plasma unidos a la albúmina, forman unos complejos multimoleculares con proteínas específicas denominados *lipoproteínas*.

Las *lipoproteínas* están compuestas por los lípidos mayoritarios del organismo (colesterol, triglicéridos y fosfolípidos) unidos a una serie de proteínas

TABLA IV

**LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS**

Lipoproteína	Tamaño(A)	Proteína	Composición (%)		
			CLT	TGL	FLP
Quilomicrones	750-10.000	2	5	90	3
VLDL	300-800	10	12	60	18
IDL	250-400	10	30	40	20
LDL	200-220	25	40	10	15
HDL	75-100	50	18	2	30

TABLA V

**CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS**

	Quilomicrones	VLDL
Densidad (g/ml)	< 0.95	0.95-1.006
Movilidad Electroforetica	Origen	Pre-beta
Peso molecular	$0.4 - 30 \times 10^9$	$5 - 10 \times 10^6$
Diametro (nm)	> 70	25 - 70
Relación L/P	99:1	90:10
Lípidos principal	TGL exóg.	TGL endóg.
Apolipoproteínas	A-I B-48 C-I C-II C-III	B-100 C-I C-II C-III E

	IDL	LDL	HDL
Densidad (g/ml)	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Movilidad Electroforetica	Entre beta y pre-beta	Beta	Alfa
Peso molecular	$3.9 - 4.8 \times 10^6$	$2.75 \times 10^6$	$3.6 - 1.8 \times 10^5$
Diametro (nm)	22 - 24	19 - 23	4 - 10
Relación L/P	85:15	80:20	50:50
Lípidos principal	TGL endóg. ésteres de CLT	ésteres de CLT. CLT libre	Fosfolípidos ésteres de CLT.
Apolipoproteínas	B-100 E	B-100	A-I A-II

específicas que son las *apolipoproteínas*. Las *lipoproteínas* transportan los lípidos, en el organismo, en diversas direcciones y con diversas estructuras y composición (Tabla IV) (Tabla V) dependiendo del estadio metabólico de las mismas (59) (60).

La mayor concentración de TGL, la presentan las VLDL en estado de ayunas y los quilomicrones en estado de no ayuno; las LDL transportan el 70% del colesterol del plasma, mientras que las HDL contienen una pequeña cantidad de TGL y alrededor del 20% del colesterol del plasma (61).

#### IV.1.2.- Estructura de las Lipoproteínas.

Las *lipoproteínas* tienen unos rasgos estructurales comunes. Estos complejos multimoleculares tienen en general una forma casi esférica (Fig.4) y se estructuran de forma que las moléculas hidrofóbicas, ésteres de colesterol (EC) y los TGL fundamentalmente, quedan en el interior de las partículas de *lipoproteínas*, constituyendo el núcleo central (no polar); mientras que las moléculas hidrofílicas (apoproteínas, colesterol libre (CL) y FLP) forman la corteza externa o zona periférica, aislando a la zona central del entorno acuoso del plasma, permitiendo de este modo su solubilidad (62).

Las apoproteínas y los FLP son los que confieren solubilidad a los lípidos, que de otro modo serían insolubles y facilitan su transporte por la sangre hacia todo el organismo y así pueden ser liberados en el lugar de su utilización. La unión entre los lípidos internos y los FLP y la envoltura proteica es predominantemente no covalente, ocurriendo primariamente mediante puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals (63). Estas uniones de lípidos y proteínas son lo bastante débiles como para permitir un rápido intercambio de lípidos entre las *lipoproteínas*, y también, un intercambio entre los lípidos del plasma y los lípidos tisulares. Pero también son lo bastante fuertes como para permitir que los complejos lipoproteicos puedan ser separados mediante varias técnicas analíticas (64).

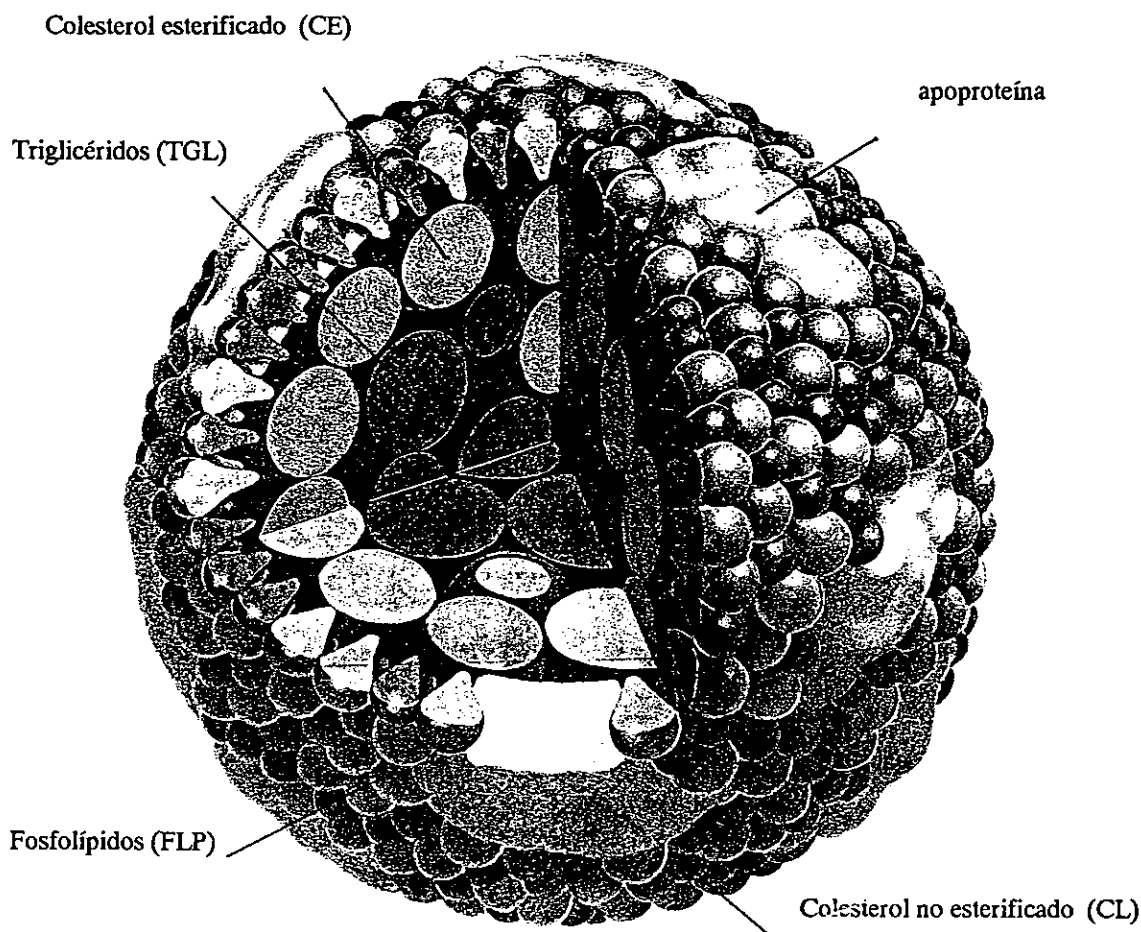


Fig. 4. Estructura de la lipoproteína HDL.

En el plano de la configuración molecular, la disposición espacial de los distintos componentes de las lipoproteínas de HDL y posiblemente de las LDL, se encuentran próximas a la ilustración.

Se observa que en la **superficie** de estas lipoproteínas se encuentran mezcladas las *apoproteínas* de las que ciertas partes son muy hidrosolubles, el *colesterol no esterificado* que es débilmente hidrófilo por su función alcohol secundaria libre y los *fosfolípidos* que presentan la doble característica de ser hidrófilos (grupos fosforil-colina o fosforil-etanolamina ionizados) e hidrófobos (cadenas alifáticas de dos moléculas de ácidos grasos esterificando el glicerol).

Los fosfolípidos se orientan de manera que presentan su grupo polar hacia el exterior y sus cadenas grasas hacia el interior de la lipoproteína.

Por el contrario, en el **centro** de la partícula lipoproteica, se encuentran las dos sustancias francamente apolares: los *TGL* y el *colesterol esterificado*.

Esta disposición espacial es seguramente incierta para las VLDL y por supuesto para los quilomicrones por su contenido en sustancias hidrófilas insuficientes para lograr un revestimiento total de la superficie. La microscopía electrónica muestran a estas partículas como elipsoidales o casi esféricas.

Los principales componentes de las *lipoproteínas* son pues:

- *Lípidos no polares*. Esteres de colesterol (EC) y Triglicéridos (TGL), que son los lípidos transportados.

- *Lípidos polares*. Fosfolípidos (FLP) y Colesterol no esterificado (CL)

- *Apolipoproteínas*. Son las proteínas portadoras de la información necesaria para la correcta metabolización de las lipoproteínas (66). Algunas de estas proteínas son intercambiables, entre sí, entre las diversas lipoproteínas dependiendo de su estado metabólico.

#### IV.1.3.- *Clasificación de las Lipoproteínas.*

Las *lipoproteínas* difieren en su densidad a causa de las diferentes proporciones de lípidos y de apolipoproteínas, esto hace que posean una densidad inferior al resto de las proteínas plasmáticas.

Por su diferente tamaño y composición (Tabla IV) las *lipoproteínas* tienen características físico-químicas diferentes (Tabla V). Por medio de la ultracentrifugación y, debido a la diferente densidad de las lipoproteínas en un medio acuoso, utilizando un gradiente de densidad (67) (68) se clasifican en (Tabla VI):

*Quilomicrones*, con densidad inferior a 0.96 g/ml. (No están presentes en el suero de un individuo sano en ayunas).

*VLDL* (lipoproteínas de muy baja densidad), con densidad en el rango de 0.96-1.006 g/ml.

*IDL* (lipoproteínas de densidad intermedia), con densidades en el rango 1.006-1.019 g/ml. (Tan solo están presentes en el suero, en ayunas, de pacientes afectados por algunos tipos de dislipemias).

*LDL* (lipoproteínas de baja densidad), con densidades en el rango de 1.006–1.063 g/ml.

*HDL* (lipoproteínas de alta densidad), con densidades en el rango de 1.063–1.210. A su vez suelen subdividirse en  $HDL_2$  y  $HDL_3$  que difieren en su papel metabólico y significado clínico (69).

TABLA VI

CLASIFICACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS		
<i>Clase</i>	<i>Densidad</i>	<i>Electroforesis</i>
Quilomicrones	< 0.960	No migran
VLDL	0.960 - 1.006	Pre-beta
IDL	1.006 - 1.019	
LDL	1.019 - 1.063	beta
$HDL_2$	1.063 - 1.125	
HDL		alfa
$HDL_3$	1.125 - 1.210	

Las *lipoproteínas* tienen también diferentes puntos isoelectricos y pueden ser separadas por electroforesis (70) sobre papel u otros soportes como acetato de celulosa (71), gel de agarosa (72), etc., distinguiéndose cuatro fracciones (Tabla VI):

- las *quilomicrones* que permanecen en el punto de aplicación sin migrar.
- las *pre  $\beta$ -lipoproteínas* se sitúan entre las *alfa* y las *beta* lipoproteínas a nivel de las  $\alpha_2$ -globulinas, se corresponden con las VLDL.
- las  *$\beta$ -lipoproteínas* que emigran a nivel de las *beta*-globulinas, se corresponden con la LDL.
- las  *$\alpha$ -lipoproteínas* que tienen la misma movilidad que las *alfa*-globulinas y se corresponden con las HDL.



#### IV.2. APOLIPOPROTEÍNAS.

Las *apolipoproteínas* fueron definidas por ALAUPOVIC en 1972. Sus investigaciones (73)(74) han llevado al conocimiento de su estructura y funciones, así como de sus correlaciones con la parte lipídica y con varias enzimas claves en el metabolismo lipídico.

Las *apolipoproteínas* o *apoproteínas* se definen como proteínas constituidas por uno o varios polipéptidos con capacidad para unirse a lípidos y formar con ellos partículas lipoproteicas solubles.

Son por tanto, componentes importantes de las *lipoproteínas*, esenciales para la integridad estructural y su especificidad funcional.

Se sintetizan únicamente en el intestino y en el hígado. Sus funciones son diversas, y no hay que considerarlas como meros componentes estáticos de las lipoproteínas ya que su estructura puede ser modificada durante su vida plasmática para dirigir adecuadamente el recambio metabólico de las mismas (63).

Cada partícula de lipoproteína contiene diversos tipos de *apoproteínas*, cuya cantidad y clase va a depender, en cada momento, del tipo de partícula y de su estado metabólico.

La distribución de las *apoproteínas* en cada lipoproteína la reflejamos en la Tabla VII.

**TABLA VII**

<b>DISTRIBUCIÓN DE APOLIPOPROTEÍNAS</b>		
<b>Lipoproteína</b>	<b>Composición de apoproteínas (%)</b>	
Quilomicrones	Apo A-I	33
	Apo C	32
	Apo A-IV	14
	Apo E	10
	Otras	11
VLDL	Apo B	25
	Apo C	55
	Apo E	15
	Otras	5
LDL	Apo B	95
	Otras	5
HDL	Apo A-I	65
	Apo A-II	25
	Otras	10

Basándose en la publicada por NADER RIFAI (1991) (75), se efectúa un resumen de las características más importantes de las apolipoproteínas (Tabla VIII).

TABLA VIII

CARACTERÍSTICAS DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS

Apo A-I

Peso molecular	28.100 daltons.
Vida media	4-5 días.
Distribución	Quilomicrones y HDL.
Densidad	Principalmente de 1.063 a 1.210 g/ml.
Lugar de síntesis	Intestino e Hígado.
Función	-Componente estructural de las HDL. -Activación de la LCAT. -Interacciones específicas con los receptores de apo A-I de las membranas celulares.
Isoformas genéticas	-Se aprecia una isoforma principal A-I <sub>0</sub> (pI 5.6-5.7) y otra menor A-I <sub>1</sub> . Han sido descritas hasta diez raras variantes genéticas.
Alteraciones con bajas concentrac.	-Enfermedad de Tangier. -Hipoalfalipoproteinemia familiar. -Deficiencia LCAT familiar. -Hiperlipoproteinemia tipos I y V. -Infección. -Colestásis. -Hemodiálisis. -Fumador habitual. -Diabetes. -Drogas (diuréticos, beta-bloqueantes, andrógenos, glucocorticoides, ciclosporinas).
Alteraciones con altas concentrac.	-Embarazo. -Terapia con estrógenos. -Ejercicio físico. -Consumo de alcohol. -Hiperalfalipoproteinemia familiar.
Aterogenicidad	-La disminución de la concentración está asociada con el incremento del riesgo de desarrollar CHD.
Valores de referencia normales	Mujeres: 115-190 mg/dl. Hombres: 115-222 mg/dl.

ABREVIATURAS:

ACTH : Hormona adrenocorticotrópica.

Apo : Apolipoproteína.

CHD : Enfermedad coronaria.

LCAT : Lecitina colesterol acil transferasa.

LPL : Lipoproteinlipasa.

pI : Punto isoeléctrico.

SDS-PAGE: Electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato sódico.

TABLA VIII

CARACTERÍSTICAS DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS

**Apo A-II**

Peso molecular	17.440 daltons.
Vida media	4-5 días.
Distribución	HDL.
Densidad	1.063 a 1.210 g/ml.
Lugar de síntesis	Hígado.
Función	Componente estructural de las HDL.
Isoformas genéticas	Una isoforma principal (pI 4.9-5.0).
Alteraciones con bajas concentrac.	-Enfermedad de Tangier. -Colestásis. -Fumador habitual.
Alteraciones con altas concentrac.	Consumo de alcohol.
Aterogenicidad	No establecida.
Valores de referencia	21-53 mg/dl.

**Apo A-IV**

Peso molecular	46.000 daltons.
Vida media	18-27.30 horas.
Distribución	Quilomicrones y HDL.
Densidad	Principalmente mayor de 1.210 g/ml.
Lugar de síntesis	Hígado e Intestino.
Función	-Activación de la LCAT. -Posible papel en el transporte reverso del colesterol.
Isoformas genéticas	-Una isoforma principal (pI 5.12-5.15). Se han descrito también otras isoformas de menor importancia.
Alteraciones con bajas concentrac.	-Pancreatitis crónica. -Síndrome de mala absorción. -Ictericia obstructiva. -Hepatitis aguda. -Abetalipoproteinemia. -Nutrición parenteral total.
Alteraciones con concentrac disminuid.	Lipemia postpandrial.
Aterogenicidad	No establecida.
Valores de referencia	13-16 mg/dl.

TABLA VIII

**CARACTERÍSTICAS DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS**

<b>Apo (a)</b>	
Peso molecular	300.000–800.000 daltons.
Vida media	3–4 días.
Distribución	Lp(a), LDL y HDL.
Densidad	Principalmente 1.050–1.080 g/ml.
Lugar de síntesis	Hígado.
Función	–Compite con el plasminógeno por sus receptores y de este modo inhibe la trombolisis y favorece la trombosis.
Isoformas genéticas	–La SDS–PAGE revelan al menos 13 isoformas que difieren en su tamaño.
Alteraciones con bajas concentrac.	–Drogoterapia (ácido nicotínico, neomicín, esteroides anabólicos).
Alteraciones con altas concentrac.	–Pacientes que tienen o han tenido un infarto de miocardio. –Embarazo.
Aterogenicidad	–Concentraciones mayores de 0,30 g/L están asociadas con un significativo aumento de desarrollo de CHD.
Valores de referencia	0 –30 mg/dl.
<b>Apo B-48</b>	
Peso molecular	241.000 daltons.
Vida media	< 12 horas.
Distribución	Quilomicrones y Quilomicrones residuales.
Densidad	< 0.95 g/ml.
Lugar de síntesis	Intestino.
Función	Importantes en el transporte de TGL fuera del intestino.
Isoformas genéticas	–Múltiples y raras isoformas están asociadas con hipobetalipoproteinemia.
Alteraciones con bajas concentrac.	–Enfermedades del Hígado. –Abetalipoproteinemia. –Hipobetalipoproteinemia. –Retenciones de Quilomicrones (malabsorción).
Alteraciones con altas concentrac.	–Hiperlipoproteinemia tipos I y V. –Pacientes con deficiencias de apo E.
Aterogenicidad	No establecida.
Valores de referencia	–No se encuentran normalmente presentes en el suero de los individuos en ayunas.

**TABLA VIII**

**CARACTERÍSTICAS DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS**

**Apo B-100**

Peso molecular	513.000. daltons.
Vida media	3 días cuando corresponde a las LDL. < 1 día cuando corresponde a las VLDL o IDL.
Distribución	VLDL, IDL, y LDL.
Densidad	0.95- 1.063 g/ml.
Lugar de síntesis	Principalmente en el Hígado.
Función	-Toma del colesterol hacia el hígado y en los tejidos extrahepáticos mediante receptores B/E. -Importantes en el transporte de TGL fuera del hígado.
Isoformas genéticas	-Múltiples y raras isoformas están asociadas con hipobetalipoproteinemia.
Alteraciones con bajas concentrac	-Abetalipoproteinemia. -Hipobetalipoproteinemia. -Hiperlipoproteinemia tipo I (hiperquilomicronemia). -Terapia con estrógenos. -Enfermedades del Hígado. -Ejercicio físico. -Administración de drogas para reducir el nivel de CLT.
Alteraciones con altas concentrac.	-Hiperlipoproteinemia tipos IIa y IIb, IV, y V. -Síndrome Nefrótico. -Embarazo. -Hiperalfalipoproteinemia familiar. -Obstrucción biliar. -Fumador habitual. -Hemodiálisis. -Drogoterapia (Diuréticos, beta-bloqueantes, ciclosporina, glucocorticoides).
Aterogenicidad	-El incremento de la concentración está asociado con un incremento en el desarrollo de CHD.
Valores de referencia	Mujeres: 60-150 mg/dl. Hombres: 70-160 mg/dl.

**TABLA VIII**

**CARACTERÍSTICAS DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS**

**Apo C-I**

Peso molecular	6.500 daltons.
Vida media	10 -18 horas.
Distribución	Quilomicrones, VLDL, y HDL.
Densidad	-La mayor parte de la apo C-I en los sujetos normolipémicos en ayunas esta presente en la HDL (1.063 - 1.210 g/ml), mientras que los sujetos hiperlipidémicos se presenta principalmente en las VLDL (0.95-1.006 g/ml).
Lugar de síntesis	Hígado y en el Intestino.
Función	Activación de la LCAT in vitro.
Isoformas genéticas	Se aisló una variante genética de pI 6.5.
Alteraciones con bajas concentrac.	Enfermedad de Tangier.
Alteraciones con altas concentrac	Hiperlipoproteinemia tipos I, III, IV, y V.
Aterogenicidad	No establecida.
Valores de referencia	5 -11 mg/dl.

**Apo C-II**

Peso molecular	8.800 daltons.
Vida media	10-18 horas.
Distribución	Quilomicrones, VLDL, y HDL.
Densidad	-La mayor parte de la apo C-II en los sujetos normolipémicos en ayunas esta presente en la HDL (1.063 -1.210 g/ml), mientras que los sujetos hiperlipidémicos se presenta principalmente en las VLDL (0.95-1.006 g/ml).
Lugar de síntesis	Hígado y en el Intestino.
Función	Activación de la LCAT in vitro.
Isoformas genéticas	Se aisló una variante genética de pI 5.0.
Alteraciones con bajas concentrac.	-Enfermedad de Tangier. -Hipoalfalipoproteinemia. -Síndrome nefrótico. -Deficiencia de Apo C-II.
Alteraciones con altas concentrac	Hiperlipoproteinemia tipos I, III, IV, y V.
Aterogenicidad	No establecida.
Valores de referencia	Mujeres 1 -6 mg/dl. Hombres 2 -8 mg/dl.

**TABLA VIII**

**CARACTERÍSTICAS DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS**

<b>Apo C-III</b>	
Peso molecular	8.700 daltons.
Vida media	10-18 horas.
Distribución	Quilomicrones, VLDL, y HDL.
Densidad	-La mayor parte de la apo C-III en los sujetos normolipémicos en ayunas esta presente en la HDL (1.063 -1.210 g/ml) , mientras que en los sujetos hiperlipidémicos esta presente principalmente en las VLDL (0.95-1.006 g/ml).
Lugar de síntesis	Hígado y en el Intestino.
Función	-Posible regulación de la toma de los quilomicrones residuales ricos en TG por receptores hepáticos. -Posible inhibición de la LPL. -Posible activación de la LCAT.
Isoformas genéticas	-Se encuentran revela tres isoformas: apo C-III <sub>0</sub> , apo C-III <sub>1</sub> , apo C-III <sub>2</sub> con pls. de 5.1, 4.9 y 4.8.
Alteraciones con bajas concentrac.	-Enfermedad de Tangier. -Deficiencia hereditaria combinada con disminución de apo A-I (disminución de HDL y presencia de aterosclerosis prematura).
Alteraciones con altas concentrac.	Hiperlipoproteinemia tipos III, IV, y V.
Aterogenicidad	Pacientes con deficiencia hereditaria combinada de apo A-I y C-III tienen elevado riesgo de desarrollar CHD prematura.
Valores de referencia	Mujeres: 5 -18 mg/dl. Hombres: 4 -16 mg/dl.



TABLA VIII

CARACTERÍSTICAS DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS

Apo E	
Peso molecular	34.200 daltons.
Vida media	0,7 días.
Distribución	Quilomicrones, VLDL, y HDL <sub>c</sub> (HDL con apo E), HDL <sub>2</sub> , y B-VLDL (Quilomicrones y VLDL residuales).
Densidad	-La mayor parte de la apo E en los sujetos normolipémicos en ayunas esta presente en la HDL (1.063 -1.210 g/ml) y VLDL (0,95 -1.006 g/ml) mientras que en los sujetos hiperlipidémicos esta presente principalmente en las VLDL.
Lugar de síntesis	Principalmente en el hígado y algo en el cerebro y macrófagos.
Función	-Toma de colesterol hacia el hígado y tejidos extrahepáticos mediante receptores apo B/E y hacia los tejidos hepáticos a través de receptores apo E. -Mediadores en la captación de quilomicrones y VLDL residuales por el hígado. -Formación de partículas LDL ricas en ésteres de colesterol. -Redistribución de los lípidos en los tejidos durante la homeostasia del colesterol y durante la lesión y reparación.
Isoformas genéticas	-Tres variantes homocigotas, E <sub>2/2</sub> , E <sub>3/3</sub> y E <sub>4/4</sub> , y tres variantes heterocigotas, E <sub>2/3</sub> , E <sub>3/4</sub> , y E <sub>2/4</sub> , con pIs de 5.7 -6.2. El fenotipo E <sub>2/2</sub> esta habitualmente asociado con baja concentración de colesterol, mientras que el fenotipo E <sub>4/4</sub> está asociado a concentraciones altas de colesterol.
Alteraciones con bajas concentrac.	ACTH.
Alteraciones con altas concentrac.	-Hiperlipoproteinemia tipos I, III, IV, y V. -Embarazo. -Terapia con drogas (dexametasona). -Fase de remisión de la esclerosis múltiple (suero y LCR). -Colestasis.
Aterogenicidad	-Los fenotipos E <sub>3/4</sub> y E <sub>4/4</sub> estan posiblemente asociados con riesgo elevado de desarrollar CHD, mientras que los fenotipos E <sub>2/2</sub> y E <sub>2/3</sub> (sin hiperlipidemia) pueden estar asociados con disminución del riesgo a desarrollar CHD.
Valores de referencia	Mujeres: 1 -5 mg/dl. Hombres: 1 -6 mg/dl.

#### IV.2.1.- *Apolipoproteína A.*

Dentro de esta familia encontramos varios polipéptidos con distinta estructura primaria: Apo A-I, Apo A-II, Apo-III y Apo-IV.

Las más importantes son la Apo A-I y la Apo A-II que constituyen cerca del 90 % de las proteínas totales de las HDL con una relación de 3:1 por peso (76).

##### IV.2.1.1.- *Apo A-I.*

La apo A-I es un proteína de 243 aminoácidos, con un peso molecular de 28.000 daltons. Carece de glúcidos asociados y tiene una alta proporción de alfa-hélice que aumenta tras su asociación a los fosfolípidos (63).

La apo A-I tiene dos lugares de síntesis, en el intestino y en el hígado. La apo A-I de origen intestinal entra en la circulación asociada con los quilomicrones pero rápidamente es transferida a las partículas de HDL durante la hidrólisis de los quilomicrones. La apo A-I de origen hepático se sintetiza en forma de *pre-pro-apo A-I*. Este precursor se transforma en *pro-apo A-I* como forma de secreción, y ya en el plasma por medio de un sistema convertidor, en Apo A-I madura (77) asociada a las partículas de HDL. La apo A-I se encuentra también en las partículas de HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>.

La apo A-I, forma parte del denominado "*complejo de transferencia de ésteres de colesterol*" (78) y actúa como activador de la LCAT (79). La apo A-I transfiere el material procedente de la lipólisis de los quilomicrones y VLDL (fosfolípidos y Apo C) a las HDL. De este modo, las HDL<sub>3</sub> se transforman en HDL<sub>2</sub>, principal sustrato para la acción de la LCAT (80).

Las anomalías bioquímicas (enfermedad de Tangier, de Milano, de Marburg, etc.) provocadas por un déficit de Apo A-I se traducen en un incremento de las IDL y un descenso del cHDL. Podrían estar relacionadas con defectos estructurales de la apo A-I,

estos defectos disminuirían su capacidad de unión a lípidos, con el consiguiente aumento de su catabolismo (81) (la apo A-I en forma libre tiene un catabolismo muy rápido).

La deficiencia de apo A-I da lugar a diversos síntomas clínicos, como hepatoesplanomegalia, xantomas planos y opacidad corneal.

#### IV.2.1.2.- Apo A-II.

La apo A-II es la segunda proteína más importante de las HDL y puede estar asociada con otras lipoproteínas en mucha menor proporción. La apo A-II puede tener también origen hepático o intestinal, aunque el principal lugar de síntesis es el hígado. Y al igual que la apo A-I, es sintetizada como *pre-pro* Apo-II, transformada en *pro* apo A-II como forma de secreción, y en Apo A-II en el plasma (82). Esta formada por un dímero de 77 aminoácidos con un peso molecular de 17.000 daltons.

Aunque la función de la apo A-II no esta totalmente aclarada, todavía, parece ser que juega un papel muy importante en la estructura de las partículas de HDL. Posee una capacidad de interacción con los fosfolípidos más intensa que la Apo A-I formando complejos proteína-fosfolípido (83). Además, algunas evidencias parecen sugerir que la apo A-II podría inhibir a la LCAT y/o activar la Lipasa hepática (84). El proceso seguramente ocurre en el hígado o en el riñón, o en ambos. La apo A-II tiene idénticas rutas de catabolismo a la apo A-I (85).

#### IV.2.1.3.- Apo A-IV.

La apo A-IV, una variante menor de las apo A, es un componente recientemente descubierto en los quilomicrones pero que no se halla en cantidades significativas en los quilomicrones residuales, VLDL, LDL, o HDL (86). La apo A-IV es sintetizada en el hígado y en el intestino, siendo éste último el órgano de síntesis más importante (87). El lugar del catabolismo y la función de esta proteína permanecen todavía desconocidas.

#### IV.2.2.- *Apolipoproteína B.*

Es una apoproteína de alto peso molecular, que está formada por dos subunidades, la apo B-48 de origen intestinal y de peso molecular de 264.000 daltons y la apo B-100, de origen hepático y de 549.000 daltons de peso molecular (88)(89).

Se sintetiza bajo las dos formas y ambas están codificadas por un mismo gen, pero en el hígado el RNAm producto de la transcripción es procesado de forma habitual, mientras que en el intestino es parcialmente modificado, produciéndose una señal de fin de síntesis prematura dando lugar a la apo B-48 que posee un peso aproximado de 250.000 daltons (90).

La mayor parte de apo B presente en el plasma consiste en apo B-100. Esta proteína está presente en las partículas de VLDL y LDL predominando en estas últimas (91).

La apo B-48 no es un producto ni el precursor de la apo B-100. Tiene aproximadamente la mitad del peso molecular de la apo B-100 y es sintetizado en el yeyuno intestinal (92). La apo B-48 se encontró en los quilomicrones.

Tanto la apo B-100 como la apo B-48 juegan un importante papel, como se comentará más adelante, en la regularización de la síntesis y catabolismo del colesterol. Las apo B controlan la interacción de las LDL y de los quilomicrones ya metabolizados (quilomicrones residuales) con los receptores específicos localizados en el hígado y en las células extrahepáticas (93).

#### IV.2.3.- *Apolipoproteína C.*

Son unas apoproteínas de bajo peso molecular, 6.000- 9.000 daltons, siendo el hígado el principal lugar de síntesis de apoproteínas C, mientras que el intestino contribuye con una menor proporción (94).

La familia de las apo C consta de tres proteínas principales la apo C-I, apo C-II y apo C-III. Estas proteínas se hallan en gran proporción en las lipoproteínas ricas en TGL y en menor proporción en las HDL. Las apo C constituyen más del 60% de las proteínas totales de los quilomicrones, del 40% al 80% de las apoproteínas de las VLDL y del 2% al 10% de las apoproteínas de las HDL (95).

#### IV.2.3.1.- Apo C-I.

La apo C-I es la más pequeña de las apo C (57 AA). Su función es la de actuar como activador de la LCAT "*in vitro*" (79). Este hallazgo podría explicar los niveles normales de colesterol esterificado en sujetos con deficiencias en apo A-I.

#### IV.2.3.2.- Apo C-II.

La apo C-II es una proteína de 78 aminoácidos con 8.800 daltons de peso molecular y de síntesis principalmente hepática (96). Juega un papel muy importante en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TGL (VLDL y quilomicrones). Activa la lipoproteinlipasa (LpL), enzima que hidroliza los TGL, en las lipoproteínas, liberando AG (63).

Pacientes con deficiencias genéticas de apo C-II tienen severas hipertrigliceridemias y deteriorado el aclaramiento en el plasma de las VLDL y quilomicrones (hiperlipemia de Tipo I) a pesar de la presencia de una lipasa funcional. Estas hipertrigliceridemias se producen tanto por déficit de apo C-II, lo que impide la activación de la LpL (97), como por exceso de C-II produciéndose una deformación de la partícula lipoproteica (98).

Normalmente, la cantidad de apo C-II que se encuentra en el plasma excede considerablemente la cantidad que se requiere para la activación de la LpL, por lo que estas hipertrigliceridemias solo se presentan en los sujetos homocigotos para el déficit de apo C-II (99).

#### IV.2.3.3.- *Apo C-III*.

La *apo C-III* es la más abundante de las apoproteínas C en las VLDL y quilomicrones. Es una proteína de 79 aminoácidos y de 8.700 daltons de PM. Existen al menos tres formas isomórficas (*apo C-III-0*), (*apo C-III-1*), y (*apo C-III-2*) según contengan 0, 1 ó 2 residuos de ácido siálico al final de la cadena de carbohidratos (100). La *apo C-III* se sintetiza en el hepatocito, donde es sializada y entra en la circulación plasmática en forma de glucoproteína. Su función metabólica y el significado de la heterogeneidad del ácido siálico están sin clarificar todavía. Se ha demostrado, mediante estudios *in vitro*, que la *apo C-III* activa la LCAT (101) e inhibe la activación de la LpL (97) (102).

#### IV.2.4.- *Apolipoproteína E*.

La *apo E* es un constituyente de los quilomicrones, VLDL y HDL. La *apo E* es una apoproteína genéticamente heterogénea y controlada por dos alelos codominantes (103). Contiene 299 aminoácidos y un PM de 34.000 daltons (63).

Se presenta bajo varias formas polimórficas que corresponden a variaciones genéticas de la secuencia de aminoácidos y que dan lugar a diferentes proteínas de las cuales la *apo E4*, *apo E3* y la *apo E2* son las que presentan mayor difusión entre la población y los correspondientes fenotipos homocigotos (*E4/4*, *E3/3* y *E2/2*) y los heterocigotos (*E4/3*, *E4/2* y *E3/2*) son los que se observan con mayor frecuencia (103). El *E3/3* esta presente en el 60% de la población y es el más común (104). En pacientes con hiperlipemia tipo III se ha descrito que presentan un incremento en la frecuencia del fenotipo *E2/2*, las lipoproteínas de estos pacientes presentan en su superficie *E2* y no se catabolizan normalmente acumulándose a nivel plasmático (105).

El principal lugar de síntesis de *apo E* es el hígado (106). Se ha demostrado que los "*macrófagos*" producen también esta proteína (107).

La apo E juega un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TGL. Esto facilita la regulación y la toma de colesterol a través de la interacción de los quilomicrones residuales con receptores específicos (108) en las membranas celulares hepáticas y extrahepáticas. La apo E es también muy importante en la interacción de apo E-HDL enriquecido, denominado HDL<sub>c</sub> el cual es producido por dietas con exceso de colesterol, con los receptores específicos (66).

Además de estas lipoproteínas principales, existen otras apoproteínas, tales como la apo D y apo F que se encuentran en mucha menor proporción.

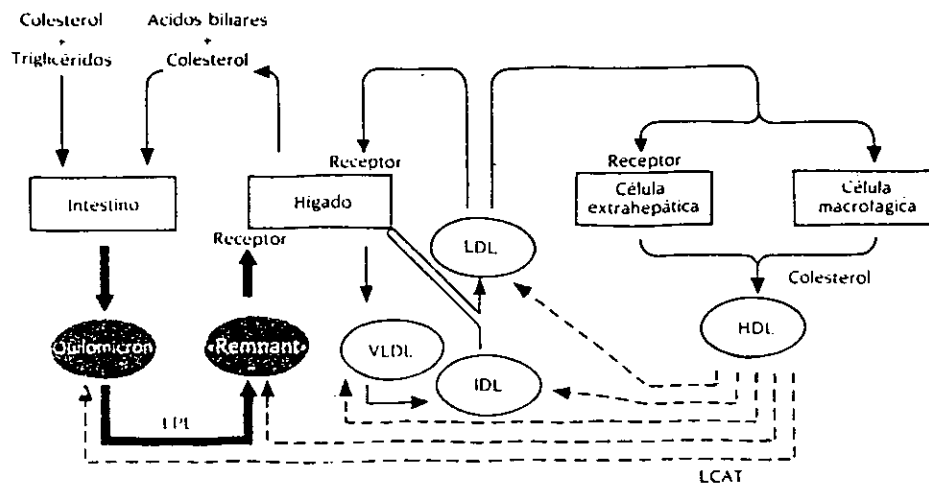
#### IV.3.- METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS.

Las lipoproteínas son eficientes transportadores de TGL y ésteres de colesterol (EC). Pero antes de que puedan ser utilizados por las células, los TGL y los EC deben ser hidrolizados para liberar los AG y el colesterol libre (CL), respectivamente. Los AG son enviados posteriormente a los tejidos adiposos y a los músculos para ser almacenados u oxidados para obtener energía, mientras que el CL es utilizado por las células como componente estructural de sus membranas. El colesterol (CL) es también esencial para la síntesis de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares (62).

Las lipoproteínas además de transportar a las dos clases de lípidos hidrofóbicos, los TGL y EC, transportan también FLP, CL y apoproteínas. Las apoproteínas a través de interacciones con enzimas y receptores celulares, llevan a cada lipoproteína a su lugar de metabolismo (109) (110).

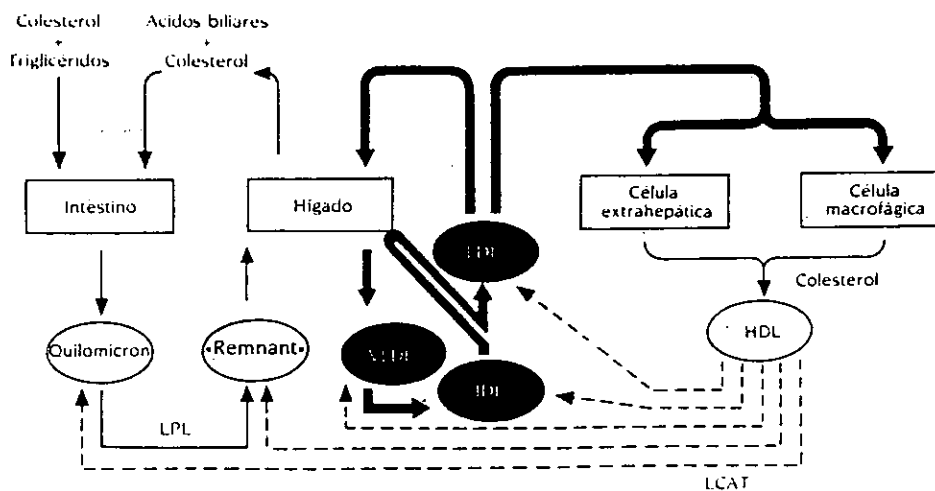
Las vías del metabolismo de las lipoproteínas es compleja. Pero puede ser dividida conceptualmente en dos sistemas: uno *exógeno* y el otro *endógeno* que transportan los lípidos de la dieta y los lípidos de origen hepático, respectivamente (62) (Fig. 5) (Fig. 6).





**Fig. 5. Transporte de lípidos procedentes de la dieta (vía exógena).**

El colesterol y los AG procedentes de la dieta son esterificados en la célula intestinal e incorporados al núcleo de los quilomicrones. Posteriormente por acción de la LpL, en los tejidos periféricos, las partículas residuales y con ellos los ésteres de colesterol se incorporan a los hepatocitos mediante receptores que reconocen a la apo E. En la figura esta vía exógena esta resaltada en negro.



**Fig. 6. Transporte de lípidos procedentes del hígado (vía endógena).**

Los TGL de origen hepático son vehiculizados por las VLDL y su formación es similar a la de los quilomicrones. Las partículas derivadas de las VLDL, las IDL, se convierten en LDL que son metabolizadas lentamente en los tejidos periféricos con la participación de receptores apo B-100, E. Los ésteres de colesterol proceden de las HDL. Esta vía endógena esta resaltada en negro y con líneas discontinuas el transporte centrípeto de colesterol desde la periferia al hígado o a otras células.

Adaptadas de Soler-Argilaga (5).

## SÍNTESIS EXÓGENA DE LÍPIDOS

### IV.3.1.- QUILOMICRONES.

#### IV.3.1.1.- Estructura y Composición.

Los quilomicrones (QLM) son las lipoproteínas encargadas del transporte de los lípidos que provienen de la dieta, no hallándose en el plasma de los sujetos sanos más que en situación postprandial.

Por su riqueza en TGL, que constituyen el 90% de su peso, los QLM son los complejos lipoproteicos menos solubles y por tanto enturbian el plasma y la linfa de forma lechosa característica. Su diámetro varía de 750 a 10.000 A, por lo que se pueden apreciar al microscopio óptico como partículas redondeadas o elipsoidales, y cuya superficie aparece lisa al microscopio electrónico. Por su tamaño y su pobre contenido en proteínas en general no migran en la electroforesis (105).

#### IV.3.1.2. - Absorción de las Grasas.

La síntesis de los QLM tiene lugar en las células epiteliales de la mucosa intestinal a nivel del yeyuno, como respuesta a la ingestión de las grasas "exógenas" de la dieta compuestas por TGL con AG de cadenas largas, superiores a 12 carbonos, CL y FLP que se mezclan con la secreción biliar (EC y FLP) y se emulsionan formando micelas, en cuyo interior se sitúan los lípidos no polares (TGL y EC). Estas micelas, posteriormente, son atacadas por los enzimas hidrolíticos procedentes del páncreas (*Lipasa, Colesterol esterasa y Fosfolípasa A2*) dando lugar a AG libres, colesterol y monoglicéridos que penetran en el interior de la mucosa intestinal por difusión pasiva (112).

Los TGL con AG de cadena media pasan al interior de las células de la mucosa intestinal intactos, y en su interior son hidrolizados completamente a glicerol y AGL mediante una lipasa microsomal. Estos AGL pasan también a la circulación portal y son conducidos hacia el hígado ligados a la albúmina como sistema de transporte (112).

#### IV.3.1.3.- *Síntesis de Quilomicrones.*

Ya en el interior de las células epiteliales del intestino (113), a partir de los AGL y monoglicéridos son reconstituidos los TGL y recubiertos por una capa polar formada por los EC y FLP que posteriormente son ensamblados con las apoproteínas B-48, A-I y A-II, sintetizadas por las propias células intestinales, formándose los "*quilomicrones nacientes*" que son vertidos al sistema linfático y desde ahí, a través del canal torácico, vuelven al torrente sanguíneo donde se produce su proceso catabólico.

La cantidad y tamaño de los QLM sintetizados dependen de los AGL procedentes del proceso de absorción de grasas. Así, inmediatamente después de la ingesta los QLM son de gran tamaño, entre 750 a 10.000 A, luego en el periodo postabsortivo los QLM reducen mucho su tamaño que puede ser inferior a 500 A. Los QLM "*mayores*" contienen hasta un 95% de TGL, mientras que los "*pequeños*" tan sólo 80-85% de TGL (112). Los "*quilomicrones nacientes*" están desprovistos de Apo C y son relativamente ricos en Apo A-I. Durante su paso por la linfa y posteriormente en el plasma sufren un proceso de *maduración* en el que reciben Apo E y Apo C procedentes de las HDL (114).

#### IV.3.1.4.- *Catabolismo de los Quilomicrones.*

Al recibir apo C-II y apo E, los QLM pasan a denominarse "*quilomicrones maduros*", siendo susceptibles de ser atacados por la LpL, ya que poseen el activador de ésta, la apo C-II.

Esta enzima que se encuentra fijada en la parte externa de las membranas de las células endoteliales que rodean la luz de los capilares sanguíneos de los tejidos adiposo y muscular, activada por la apo C-II, es la encargada de hidrolizar los TGL de los QLM a AGL y monoglicéridos (115), y posteriormente por la acción de una monoglicérido lipasa endotelial se completará la hidrólisis con la liberación de glicerol libre.

A medida que los QLM van perdiendo TGL por la acción de la LpL se van *deshinchando* y quedan con un exceso de material de superficie (apo A, apo C y FLP) a partir del cual se podrían generar partículas de HDL con las características de "*HDL nacientes*" (116) o ser transferidos a HDL<sub>3</sub> con formación de HDL<sub>2</sub> (117) (Fig.7).

Durante este proceso, llega un momento en que los QLM se encuentra considerablemente deslipidizados y sin apo C-II, por lo que ya no son susceptibles de ser atacados por la LpL, denominándose "*quilomicrones residuales*" (118), partículas pobres en TGL y relativamente ricas en CLT y apo E, de vida media muy corta, que serán rápidamente retiradas de la circulación por receptores específicos de apo E localizados en el hígado (119).

Estas partículas que ahora tienen de 30 a 80 Å son fijadas, mediante estos receptores de alta afinidad, a las membranas de las células hepáticas e inmediatamente internalizadas por un proceso de endocitosis y posteriormente degradadas por lisozimas hepáticas, quedando libre el CLT.

De este modo, mediante estas partículas *residuales* la mayor parte del CLT de la dieta, llega hasta el hígado donde es metabolizado y se incorpora a la reserva hepática de CLT, donde interviene en la regulación de la producción de CLT *endógeno*.

Los AGL procedentes de los TGL transportados penetran en las células del tejido muscular, para su consumo inmediato para la obtención de energía, o bien

penetran en las células del tejido adiposo, donde son almacenados, transformados de nuevo en TGL, como energía de reserva.

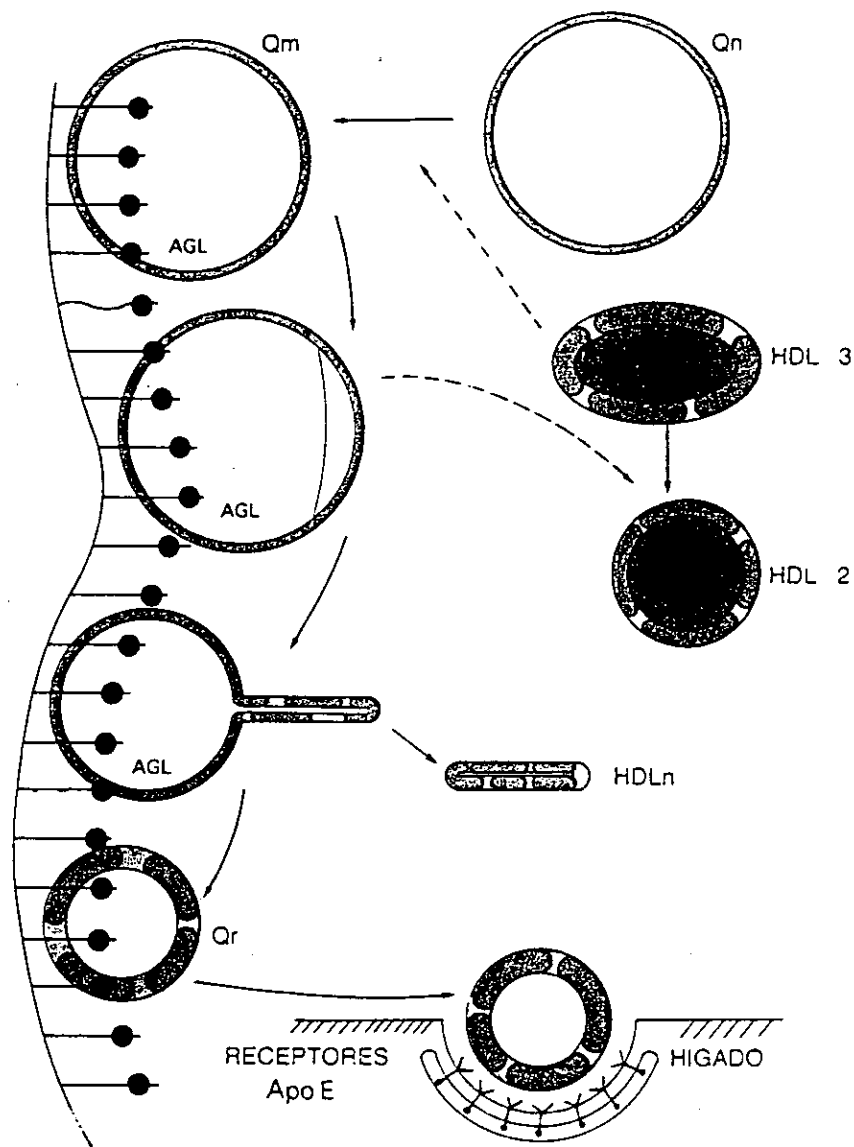


Fig. 7. METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES.

Tras la maduración de los quilomicrones, la LpL actúa sobre los mismos hidrolizando progresivamente sus TGL. El exceso de su material de superficie es transferido a la HDL, o incluso aparece en forma de HDL naciente ( $HDL_n$ ). Los quilomicrones residuales (Qr) son eliminados de la circulación por el hígado.

## SÍNTESIS ENDÓGENA DE LÍPIDOS

Si bien, todas las células del organismo pueden sintetizar colesterol en caso de ser necesario, normalmente las células utilizan el colesterol plasmático procedente de la síntesis hepática. Los AGL, además de proceder de la dieta, también pueden ser sintetizados por el organismo siendo también el hígado el principal lugar de síntesis. Ambos lípidos mediante rutas metabólicas distintas son sintetizados a partir del *acetil-Co-A*, molécula que procede de cualquiera de los principios inmediatos (112).

### IV.3.2.- LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL).

#### IV.3.2.1.- Estructura y Composición.

Las VLDL son las encargadas de iniciar el metabolismo de los lípidos *endógenos* (120). Son los vehículos fundamentales de los TGL *endógenos* que pueden constituir hasta el 50% de su peso. Su tamaño varía desde 300 a 700 Å, sin límites netos respecto al tamaño de los QLM más pequeños por un lado y al de sus propios productos catabólicos, las LDL, por el otro. Al microscopio electrónico aparecen como partículas redondeadas y que parecen deformarse como los QLM y al igual que éstos también presentan la superficie lisa (111).

Las VLDL son más ricas en fosfolípidos y colesterol que los QLM y presentan 1/3 del CLT en forma libre.

#### IV.3.2.2.- Síntesis de VLDL.

Se sintetizan en el hígado; el CLT y TGL hepáticos junto con determinadas apoproteínas transportadoras y FLP forman unas partículas lipoproteicas llamadas VLDL (*lipoproteínas de muy baja densidad*). La síntesis de las VLDL se produce de forma

constante por el hígado, aunque su intensidad parece depender de la reserva de los lípidos hepáticos, pues el hígado puede manejar pero no almacenar CLT y TGL (112).

Así pues, los ácidos grasos libres representan el principal estímulo para la síntesis de TGL *endógenos*. En estado de absorción, la glucosa y los AG procedentes de los TGL de los QLM *residuales* son los precursores de los AGL, mientras que en estado de postabsorción predominan los AGL movilizados desde el tejido adiposo (121).

Por otro lado, cuando el CLT de la dieta es suficiente, el hígado utiliza el CLT procedente de la incorporación de los "*QLM residuales*" para la síntesis de VLDL. Pero si el CLT de la dieta es insuficiente, el hígado sintetiza su propio CLT (115).

Las VLDL secretadas por el hígado son ricas en TGL y llevan apo B-100, apo E y apo C como principales apoproteínas y reciben el nombre de "*VLDL nacientes*".

Una vez en el torrente sanguíneo, las "*VLDL nacientes*" sufren un proceso de *maduración* similar al de los QLM, necesario para el correcto metabolismo de la partícula. Este proceso de maduración se realiza mediante intercambios con las HDL.

#### IV.3.2.3.- *Catabolismo de las VLDL.*

Las VLDL captan apo C-II procedente de las HDL, permitiendo su metabolización por la Lipoproteinlipasa endotelial (LpL), lo que implica la hidrólisis de los TGL (122) a AGL para la obtención inmediata de energía o como energía de reserva. Al mismo tiempo que las VLDL van perdiendo TGL, aumentan su contenido en EC probablemente también por intercambio de CLT y ésteres de CLT con las HDL. Este último proceso parece estar regulado por la LCAT (*Lecitina Colesterol Acil Transferasa*), el denominado "*complejo de transferencia de ésteres de colesterol*" (123) y la "*proteína transportadora de triglicéridos*" (124)(112).

Las partículas de VLDL interaccionan con la LpL en los tejidos capilares y esta activación de la LpL es dependiente de la proporción apo C-II/apo C-III de la

partícula. La apo C-II es un activador de la LpL, mientras que la apo C-III inhibe esta activación. Durante este proceso de pérdida de TGL, la apo C-II pierde afinidad por la VLDL y junto al exceso de componentes de superficie, es transferido a las HDL (117), con lo que el tamaño de las partículas de VLDL disminuye paulatinamente y recibe el nombre de "*VLDL residual*". Esta "*VLDL residual*", cuya densidad aumenta, se convierte en partículas de IDL (119) (120), que ya no son atacadas por la LpL y si son reconocidas por los receptores celulares de apo E.

#### IV.3.3.- *LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA (IDL)*.

Las IDL son partículas lipoproteicas con características físico y químicas intermedias entre las VLDL y las LDL. Se producen en el proceso de degradación de las lipoproteínas ricas en TGL a LDL.

Su vida media es muy corta. Contienen aún cierta cantidad de TGL y poseen apo A, apo B y apo C en su superficie lo que las diferencia de las VLDL y LDL y además conservan la mayor parte de la apo E presente en las *VLDL nacientes* (112).

##### IV.3.3.1.- *Síntesis de IDL*.

Como ya hemos mencionado provienen de la degradación de las VLDL mediante la acción de la LpL

##### IV.3.3.2.- *Catabolismo de IDL*.

El material de superficie de las IDL, incluyendo algunos FLP, CLT libre, y apoproteínas son transferidos a las HDL. La LCAT, la cual es activada por la apo A-I, esterifica el CLT libre de las HDL. El éster de colesterol formado es transferido a las partículas IDL, aparentemente por la acción de una proteína de intercambio plasmático de ésteres de colesterol (125).



El resultado neto de ambas acciones, *lipólisis e intercambio*, es el reemplazo de la mayor parte del núcleo original *triglicérido* de las IDL por *ésteres de colesterol*. Las IDL, liberadas de la pared capilar a la circulación (121), experimentan más tarde una transformación en la que la mayoría de los TGL que aún le quedan y todas las apoproteínas, excepto la B-100, son transferidas a otras lipoproteínas. Las partículas resultantes contienen, en su núcleo, prácticamente sólo ésteres de CLT y apo B-100 en su superficie y constituyen las *LDL*.

La presencia de las IDL en la circulación es muy corta pues se transforman muy rápidamente en LDL. Una fracción variable de IDL no llega a transformarse en LDL y se elimina vía hepática receptor dependiente (apo E o apo B, E) (110).

#### IV.3.4.- *LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)*.

##### IV.3.4.1.- *Estructura y Composición*.

Las lipoproteínas de esta fracción presentan un diámetro de 200 A y forma redondeada vistas al microscopio electrónico. Constituyen el vehículo de transporte fundamental para el colesterol que constituye el 45% de su peso (111).

##### IV.3.4.1.- *Síntesis de LDL*.

Como se ha mencionado antes, se sintetizan a partir de las IDL, derivan del catabolismo de las VLDL, una vez que han perdido casi todos los TGL y las apoproteínas apo E y apo C, quedando transformadas en LDL. La apo B-100 constituye casi exclusivamente su única apoproteína (112).

Las células del organismo utilizan el CLT con múltiples finalidades, entre las que se encuentran la síntesis de sus propias membranas, de las que el CLT es un elemento fundamental. Todas las células de los tejidos del organismo pueden sintetizar

colesterol, pero "*prefieren*" utilizar el que les llega transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Las LDL son las encargadas del transporte del CLT *endógeno* a las células del organismo. Las LDL pueden contener hasta el 60% del colesterol sérico total, en condiciones normales. Esta partícula circula prácticamente por todo el organismo y se metaboliza al cabo de unos días, a diferencia de la corta vida de las VLDL y IDL (121).

#### IV.3.4.2.- *Catabolismo de LDL.*

La LDL pueden ser captada por la mayoría de las células extrahepáticas mediante receptores específicos (Fig.8) que reconocen a las apoproteínas B o E (*receptores de LDL, apo B, E específicos*) (126). El número de receptores que expresa cada una de las células está en función de sus necesidades de CLT.

Los *receptores de LDL* son insertados en la membrana celular gracias a su dominio hidrofóbico, y se desplaza lateralmente sobre la misma. En este desplazamiento puede unir una partícula de LDL o no, pero de cualquier manera entra en contacto con una proteína intracelular, la *clatrina*, que lo ancla en zonas concretas de la membrana plasmática que reciben el nombre de "*hoyos recubiertos*" (112).

Posteriormente, la *clatrina* sufre un proceso de internalización, arrastrando con ella hacia el interior de la célula a los receptores que se hayan unido a ella y a los *ligandos* que hayan unido estos receptores (no es necesario que un receptor haya unido a su ligando para ser internalizado), dando lugar a un "*receptosoma*" o "*vesículas endocíticas*". Una vez en el interior de la célula el *receptosoma* sufre un cambio de pH que hace que el *receptor de LDL* se disocie de la LDL y vuelva a migrar a la membrana celular (127).

Posteriormente, los *receptosomas* migran en el citoplasma hacia los lisosomas fusionándose con ellos (128). Una vez allí, la "*LDL transportada*" es entonces

atacada por los enzimas hidrolíticos del lisosoma que degradan a la apo B a sus péptidos y aminoácidos, y los ésteres de CLT a CLT libre que abandona los lisosomas y se integra en el reservorio celular de CLT que posteriormente será utilizado en la síntesis de membranas celulares o como sustrato de otras reacciones celulares (129).

### *Regulación celular del colesterol*

El contenido intracelular de colesterol se mantiene aproximadamente constante y la célula dispone de diversos mecanismos para evitar el acúmulo de esta molécula.

El exceso de colesterol celular se regula mediante:

- la inhibición de la actividad de la *HMG-CoAA reductasa* que es el enzima regulador de la síntesis del CLT, con lo que se bloquea la síntesis de CLT por la célula.

- La inhibición de la síntesis de los *receptores de LDL*, con lo que desciende la captación de partículas de LDL (y por tanto de nuevo CLT a la célula).

- La activación de la enzima *AcilCoA Colesterol Acil Transferasa (ACAT)* que transforma el CLT libre, en exceso, en colesterol esterificado lo que conduce a su almacenamiento intracelular.

Por consiguiente el resultado neto de la fijación e internalización de las LDL es la inhibición y activación recíproca de las enzimas que sintetizan y almacenan CLT celular y la reducción del número de receptores disponibles para fijar LDL.

Casi todos los pacientes con *hipercolesterolemia familiar* tienen defectos en esta vía metabólica (62). Estos defectos incluyen la reducción o ausencia de receptores de LDL o poseen un defecto en la internalización de las partículas de LDL ya ligadas a los receptores. La consecuencia de las alteraciones o fallos en el catabolismo de la LDL por la vía *afinidad-receptor* es la acumulación de LDL en el plasma (109).

Además del mecanismo normal de degradación de LDL, mediante los receptores celulares de LDL de alta afinidad, las LDL plasmáticas pueden ser degradadas por mecanismos menos eficaces que requieren elevados niveles plasmáticos para lograr un índice significativo de rendimiento. Uno de estos mecanismos tiene lugar en los *macrófagos* del sistema reticuloendotelial (121). Cuando estas células se encuentran sobrecargadas de EC se convierten en "*células espumosas*", las cuales son componentes clásicos de las placas de ateroma.

En el hombre, la estimación de la proporción de LDL plasmática degradada por el sistema de receptores oscila entre un 33% y 66%. El resto es degradada por el sistema de macrófagos y tal vez por otros mecanismos todavía no esclarecidos (62).

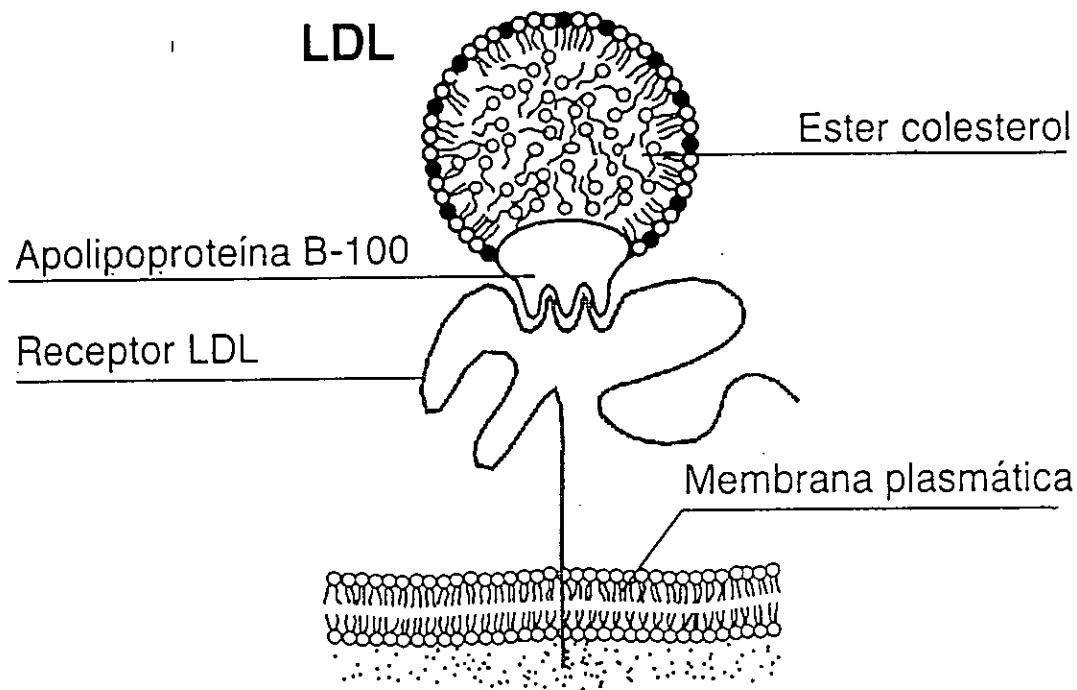


Fig. 8. REPRESENTACIÓN DEL RECEPTOR DE LDL.

El receptor de LDL, es sintetizado como una proteína de 120.000 daltons de PM, sufre posteriormente una maduración intracelular en el aparato de Golgi donde es glicosilada y se transforma en una glicoproteína de 160.000 daltons de PM. Este receptor tiene 5 dominios bien definidos: Un dominio intracelular que está destinado a entrar en contacto con una proteína específica: la *clatrina* (proteína intracelular que actúa como concentrador de receptores de membrana). Un dominio hidrofóbico que permite su inserción en la membrana plasmática. Un dominio rico en hidratos de carbono, que "posiciona" al receptor en el exterior de la membrana plasmática. Un dominio con una estructura similar al precursor del EGF, que aleja al dominio siguiente de la superficie celular, y un quinto dominio, rico en ác. glutámicos, que es el que reconoce (dominio de unión) a la apo B o apo E de la LDL (o de la HLD rica en apo E) (127).

## ELIMINACIÓN DEL COLESTEROL

El proceso de eliminación del CLT se realiza en el hígado. Esto hace que deba de existir un sistema de transporte eficaz desde los tejidos hacia el hígado.

### IV.3.5.- LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL).

Las lipoproteínas HDL tiene como misión transportar el CLT desde las células de los diversos tejidos hacia el hígado.

#### IV.3.5.1.- Estructura y Composición.

Al microscopio electrónico aparecen como partículas irregulares de 70- 100 A de diámetro y presentan una superficie de aspecto criboso (111).

En estas partículas el contenido proteico iguala al lipídico, que esta constituido fundamentalmente por FLP y CLT.

#### IV.3.5.2.- Síntesis de HDL

Su síntesis tiene lugar en las células de la mucosa intestinal y en los hepatocitos mediante un proceso análogo al de la síntesis de VLDL y QLM, es decir mediante síntesis microsómica de los componentes lipídicos y proteicos seguida de un almacenamiento y una posterior secreción como una partícula discoidal denominada "*HDL naciente*" ( $HDL_n$ ) rica en proteínas, FLP y CLT no esterificado (121).

También pueden formarse, como ya se ha mencionado, a partir de la hidrólisis de los QLM (130) y de las VLDL (117) en los procesos de reorganización de sus materiales de superficie resultantes del catabolismo de estas partículas mediante la acción de la LpL (121).

La mayor parte de VLDL se transforma en LDL, pero ocurre también, durante el proceso catabólico de las VLDL, que una pequeña proporción se convierte en partículas de HDL, así parte del material de superficie procedente de partículas ricas en TGL es transferida a las HDL<sub>3</sub> circulantes en el plasma, el cual a continuación es convertido en partículas HDL<sub>2</sub> ricas en EC por la acción de la LCAT (117) (125).

#### IV.3.5.3.– *Metabolismo de las HDL.*

Las *HDL nacientes*, que son ricas en FLP y CLT libre que se combinan con apoproteínas específicas, apo A-II, apo C y apo E, son partículas de pequeño tamaño y tienen una estructura discoidal, pues apenas tienen en su núcleo material lipídico por lo que poseen una densidad muy alta. Captan CLT libre procedente de membranas celulares y del interior de determinadas células, intercambian lípidos y apoproteínas con otras partículas de lipoproteínas (112), y sufren en el plasma un proceso de maduración mediante el cual se van llenando de EC y de una pequeña cantidad de TGL. De este modo va disminuyendo progresivamente su densidad y tomando formas que se denominan HDL<sub>n</sub>, HDL<sub>3</sub>, HDL<sub>2</sub>, y HDL<sub>1</sub> (131).

En este proceso de maduración interviene la LCAT (*Lecitina Colesterol Acil Transferasa*), enzima que esterifica el CLT libre de las HDL. Este mecanismo explica la disminución progresiva de la densidad de las HDL, ya que los EC así formados o bien son transferidos a otras lipoproteínas o pasan al núcleo de las HDL por lo que las HDL disminuyen su densidad, aumentan de volumen y se van haciendo más esféricas (120).

#### IV.3.5.4.– *Actividad Receptor de las HDL.*

Otro mecanismo que determina la disminución progresiva de la densidad de las HDL está ligado a la función de las HDL de captar colesterol celular, proceso de transporte *inverso* de colesterol hacia el hígado para su posterior eliminación (132).

El proceso de recogida de colesterol por parte de las HDL parece mediado por un receptor específico de la apo A-I de las partículas de HDL presente en macrófagos y otros tipos de células. Tras la unión, la HDL sería internalizada, y a diferencia de las LDL no sería degradada, sino que tomaría el CLT libre del citoplasma celular y sería de nuevo resecretada como una forma de HDL más rica en CLT (132).

Las HDL también intervienen en los procesos metabólicos de las lipoproteínas ricas en TGL, primero para poder interaccionar con la LpL y más tarde en la lipólisis para regular su exceso de material de superficie. En estos procesos las HDL intervienen tanto cediendo apoproteínas C y E, como admitiendo lípidos y apoproteínas.

Las partículas de HDL, que ahora serían grandes y esféricas (por tener su núcleo cargado de colesterol) son eliminadas de la circulación mediante un proceso regulado por receptores hepáticos que parecen ser *receptor dependiente*.

En estos procesos de maduración el perfil apoproteico de las HDL también va cambiando según se producen los cambios lipídicos. Así, la apo E componente principal de las "*HDL nacientes*" disminuye en las HDL plasmáticas o *maduras* que se caracterizan por la presencia de Apo A-I (121).

Tampoco está claro si las partículas de HDL son metabolizadas como unidades o si sus constituyentes tienen rutas metabólicas separadas, aunque las evidencias parece que demuestran la última posibilidad. Primero, la apo A tiene una vida media más larga que la apo C. Segundo, el CLT libre de la HDL desaparece del plasma más rápidamente que los EC de la misma lipoproteína. Tercero, el riñón elimina mayor cantidad de apo A-I de las HDL que el hígado, mientras que la mayor parte de los EC de las HDL aparecen principalmente en el hígado (109).

Tanto el colesterol total transportado por las HDL y el transportado por los quilomicrones en su proceso de absorción va a parar al hígado (112). Y la actividad



ACAT (acil CoA colesterol acil tranferasa) hepática es muy débil (133), por lo tanto la capacidad de almacenamiento de EC por las células hepáticas es muy limitada.

Las principales vías en que el hígado puede utilizar el colesterol son las siguientes:

- Síntesis de nuevas moléculas de lipoproteínas (VLDL y HDL).
- Síntesis de los componentes de su propia membrana celular.
- Síntesis de ácidos biliares.
- Secreción como tal colesterol (sin modificar) al intestino delgado, como componente de la bilis.

De esta manera el hígado se desprende del exceso de CLT del organismo fundamentalmente por vía biliar, ya sea como CLT o transformado en sales biliares (112).

**V.- LIPOPROTEINAS, APOPROTEINAS Y  
ARTERIOSCLEROSIS.**

## V.- LIPOPROTEINAS, APOPROTEINAS Y ARTERIOSCLEROSIS.

El desarrollo de la aterosclerosis está considerado como un proceso multifactorial del que se conocen un buen número de los denominados "*factores de riesgo*" (factores que de una manera directa o indirecta favorecen su desarrollo).

La presencia de una *dislipemia* (alteración de las lipoproteínas plasmáticas) ya sea de tipo cualitativo, cuantitativo o de ambos, parece ser el factor más importante y casi constantemente asociado a la presencia de una arteriosclerosis avanzada (134). Esto que había sido inicialmente demostrado por el "*FRAMINGHAM HEART STUDY*" (12) (13) (16) (23), y posteriormente confirmado por numerosos estudios epidemiológicos (14) (15) (46) (47) (48) (49), en los que quedó de manifiesto que un incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y en particular las de colesterol LDL, constituyen la principal causa de mortalidad debida a cardiopatía coronaria.

La presencia de CLT en la lesiones de las arterias, ya fue puesta de manifiesto, en el año 1910, por WINDAUS y desde entonces numerosos estudios confirmaron que tanto el CLT libre como el CLT esterificado se acumulaba en las aortas, arterias coronarias, arterias cerebrales y otras, y que el nivel de acumulación variaba según los individuos (62).

Sin embargo, no están todavía claros los mecanismos ni cual es la secuencia de hechos que inician la lesión en el endotelio vascular. Tampoco están claros, por el momento, cuales son los procesos por los que estas lesiones desembocan en la formación de placas de ateroma, ni si es realmente posible la regresión del proceso aterosclerótico (134). Existen actualmente múltiples datos y una gran cantidad de hipótesis que adjudican diversos grados de responsabilidad a las *alteraciones del metabolismo de*

lipoproteínas, al sistema plaquetar, o incluso a otros sistemas que secundariamente interaccionarían con ambos (135).

#### V.1.- LIPOPROTEÍNAS Y ARTERIOSCLEROSIS.

##### V.1.1.- Quilomicrones.

El hecho de que los pocos individuos identificados como hiperquilomicronémicos no presentasen signos prematuros de aterosclerosis, hizo que no se tuviesen en cuenta a estas lipoproteínas en los procesos aterogénicos. Sin embargo existen actualmente una serie de datos que indican la posible aterogenicidad de estas partículas.

Así, se ha sugerido que los "QLM residuales", resultantes de la ruptura de los quilomicrones, pueden llegar a ser muy importantes en el proceso aterogénico. Pues estas partículas podrían interaccionar con la superficie endotelial a causa de su prolongada presencia en el plasma y a la presencia de LpL en la superficie del endotelio. La LpL localizada en la superficie de la íntima arterial (115) podría inducir la unión de las partículas ricas en TGL (VLDL y QLM) e hidrolizarlas dando lugar a la formación de partículas residuales (118). Posteriormente parte de estas partículas se internalizarían en las células de la íntima y liberarían en su interior una cantidad importante de AG con la consiguiente toxicidad para la célula receptora y de esta forma provocar el desarrollo de aterosclerosis (136).

También, se han comprobado "in vitro" como varios tipos de receptores presentes en las células endoteliales, normalmente inactivos ya que solo pueden unir pero no internalizar IDL, VLDL y QLM residuales (137), recobran su capacidad de internalizar tras haberse producido el "daño" en la superficie endotelial.

En este sentido se ha identificado un receptor tipo "fosa" (receptores scavenger) para los "QLM residuales" y éste podría ser un mecanismo de entrada para el

colesterol de los QLM en las paredes arteriales (62). No obstante, estos estudios "in vitro", no se han podido demostrar "in vivo", ni se conoce cual sería la función de este receptor en ausencia de lesión endotelial.

#### V.1.2.- *Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).*

Las VLDL son las lipoproteínas encargadas de transportar los TGL de origen *endógeno* y sus características metabólicas son similares a las de los QLM. Sin embargo, la vida media de las VLDL es mayor que la de los QLM, de manera que en un individuo normal los niveles plasmáticos en ayunas de TGL son reflejo de los transportados por las VLDL (112).

La internalización de VLDL por cualquier tipo de célula es perjudicial para la misma, debido a que la hidrólisis no controlada de la partícula por las *hidrolasas lisomales* libera gran cantidad de AG con su consiguiente toxicidad para la célula.

Hay que señalar la gran diferencia que se observa en el desarrollo de aterosclerosis en dos enfermedades que cursan con hipertrigliceridemia: La "*Hiperlipemia Familiar Combinada*" y la "*Hipertrigliceridemia Familiar*". En la primera de ellas las partículas de VLDL son más pequeñas y relativamente más ricas en CLT que las "*VLDL normales*" y se asocian con aterosclerosis prematura (138); en la segunda, las partículas de VLDL son más grandes y con un contenido en TGL superior al de las "*VLDL normales*" (139) y no se asocian a un desarrollo aterosclerótico acelerado.

#### V.1.3.- *Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL).*

La LDL es el principal transportador del CLT plasmático. La relación entre CLT total y cLDL con la aterosclerosis y sobre todo con la aterosclerosis de las arterias coronarias, está ampliamente demostrada por abundantes estudios epidemiológicos, experimentales y anatomopatológicos.

Los estudios clínicos epidemiológicos demuestran que existe una correlación directa entre los niveles de cLDL y la prevalencia de enfermedad coronaria, esta correlación es aún mayor que la encontrada para el CLT total. Esta correspondencia se comprobó también, en el estudio de familias con "*Hipercolesterolemia Familiar*", que se caracterizan por altos niveles plasmáticos de esta lipoproteína que se acompañan de manifestaciones de aterosclerosis prematura y enfermedad coronaria precoz (140).

Los estudios con experimentación animal, también demostraron que una ingesta a base de *dieta aterogénica* se acompaña siempre de un aumento de los niveles plasmáticos de LDL. Y los estudios anatomopatológicos demuestran la presencia de apo B, proteína principal de la LDL, en las lesiones arteriales (141).

Desde el punto de vista metabólico la lipoproteína LDL es el producto del catabolismo de las VLDL, la cual tras haber perdido sus TGL y parte de sus apoproteínas queda convertida en una partícula rica en CLT y con apo B como único componente proteico. Esta lipoproteína tiene como fin primordial el aporte de CLT a la mayoría de las células del organismo, que prefieren utilizar el CLT transportado por la LDL a realizar su síntesis en la propia célula.

La LDL por sí misma no es una *lipoproteína aterógena* pues es catabolizada por los receptores de LDL celulares de una forma perfectamente regulable. Estos receptores están considerados como un mecanismo protector de la aterosclerosis, pues su función es captar y eliminar por vía hepática, las LDL plasmáticas (142).

No obstante, durante su vida plasmática la LDL puede ser *modificada* por interacción con diversos agentes químicos que bloquean los aminoácidos reconocibles por los receptores específicos de LDL y obligan a que esta partícula sea eliminada de la circulación por vías alternativas. Esta "*LDL modificada*" es la que realmente puede ser considerada como aterógena (143).

La concentración de "*LDL modificada*" depende por una parte de la concentración total de LDL, ya que a medida que aumenta la concentración aumenta también su vida media y por tanto la probabilidad de su modificación. Por otra parte depende también de la intensidad de los agentes modificantes. Cuando coinciden ambos, altos niveles plasmáticos de LDL y elevación de la actividad *modificante*, aumenta extraordinariamente la aterogenicidad de la LDL.

La saturación del sistema de captación de LDL por sus receptores específicos producen una acumulación en el plasma de LDL que debe ser eliminada por sistemas alternativos como son los "*receptores scavenger*" que aunque no están perfectamente localizados, si se han relacionado en macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas entre otras (112) (127).

Las LDL una vez modificadas ya no son reconocidas por los receptores específicos de LDL, con lo cual deben ser eliminadas del plasma mediante interacción con estos receptores presentes en macrófagos y células endoteliales (143). El colesterol así captado no regula la captación de nuevas moléculas de "*LDL modificadas*" por lo que se produce un acúmulo de CLT dentro de la célula provocando determinados cambios metabólicos desfavorables en el interior de la misma.

Se calcula que un 20% de las LDL son catabolizadas de esta forma. Esta proporción puede aumentar debido a la elevación de la concentración plasmática de LDL que produce una saturación de la capacidad de los receptores específicos de LDL o por *modificación* de las LDL que impiden su reconocimiento por los receptores.

#### V.1.4.- *Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL).*

La concentración de las lipoproteínas de HDL o mejor aún el nivel plasmático de cHDL es un indicador del riesgo cardiovascular independiente del CLT

total y del cLDL y se correlaciona inversamente con la incidencia de cardiopatía isquémica (16) (17).

Entre las principales funciones de las HDL destaca, su papel como fuente de apoproteínas, y su participación en la eliminación del CLT del organismo (144) incluyendo la función de liberar a las LDL que se unen a receptores de la pared arterial y sobre los que las HDL tiene mayor afinidad (145). Esta capacidad para arrancar colesterol de la membrana celular y la existencia de receptores de HDL en macrófagos hacen que actualmente las HDL jueguen un papel metabólico importante actuando como una lipoproteína "*antiaterógena*".

En este sentido las últimas investigaciones realizadas demuestran que la disminución del CLT contenido en la fracción  $HDL_2$  o "*cHDL<sub>2</sub>*" se correlaciona mejor, que el cHDL total o la fracción de "*cHDL<sub>3</sub>*", con el riesgo de desarrollar CHD (146).



## V.2.- PATOGENÍA ACTUAL DE LA ARTERIOSCLEROSIS Y PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS.

Aunque todavía no se conoce bien el mecanismo por el cual se inicia el proceso que desemboca en el desarrollo de la *placa de ateroma*, actualmente se cree que al producirse una lesión endotelial, debida a múltiples causas, se produce el paso de *monocitos* circulantes a la capa íntima del endotelio (147), estos monocitos se transforman en "*macrófagos*" liberando diversas sustancias, fundamentalmente factores de crecimiento, que estimulan a las células musculares lisas de la capa media y hacen que emigren hacia el subendotelio, donde proliferan provocando una disminución ostensible de la luz del vaso arterial.

Un punto importante en este proceso es la vía por la cual el *macrófago* puede cargarse de lípidos y convertirse en "*célula espumosa*", las cuales quedan retenidas también en la zona lesionada, haciendo que aumenten de tamaño las células musculares. Lo que conduce también a un estrechamiento progresivo del vaso cada vez mayor.

El *macrófago* posee muy pocos receptores de apo B, E, (receptores de las LDL), pero si consta de otros tipos de receptores (Fig. 9).

### V.2.1.- Los Receptores para "*LDL modificada*".

Son los denominados "*receptores scavenger*" (148). Estos receptores aunque no son estrictamente específicos para estas partículas (149) se unen a determinados tipos de "*LDL modificadas*", aquellas en las que se ha producido un aumento neto de la carga negativa en su superficie, y las internaliza.

Las características de la internalización de las LDL por este tipo de receptor son:

- *No se disminuye la síntesis de receptores.*
- *No se disminuye la síntesis de CLT endógeno.*

- Aumenta la actividad de la ACAT.

Por lo que esta captación de "LDL modificada" no es autolimitante y el "macrófago" continua cargándose paulatinamente de CLT y evoluciona hacia su transformación en "célula espumosa".

En las células endoteliales también se han descrito este tipo de "receptores scavenger" (150). Las "LDL peroxidadas" internalizadas en las células endoteliales mediante estos receptores provocan una serie de efectos que causan un importante daño en el endotelio (151).

#### V.2.2.- Los Receptores de $\beta$ -VLDL.

Son receptores capaces de reconocer formas anormales de VLDL. La captación de CLT por medio de estos receptores implica los siguientes efectos:

- Disminuye la síntesis de receptores de  $\beta$ -VLDL.

- Disminuye la síntesis endógena de CLT.

- Aumenta la actividad de la ACAT.

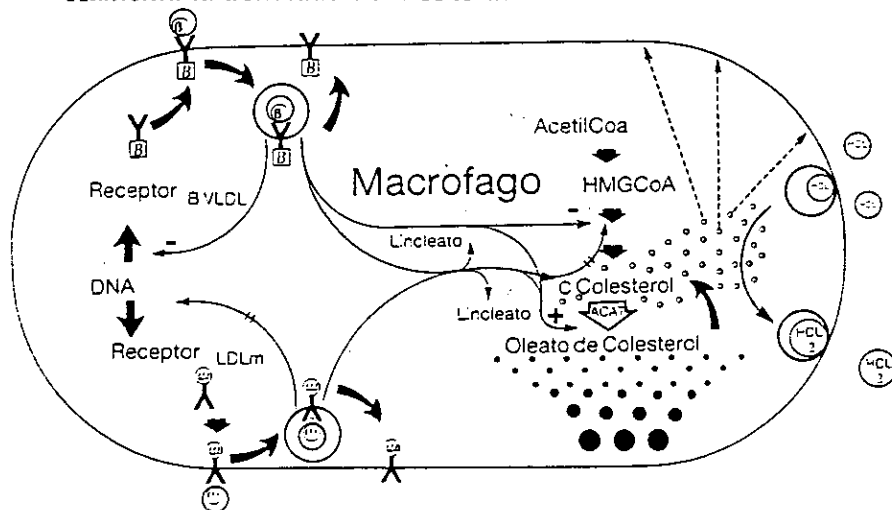


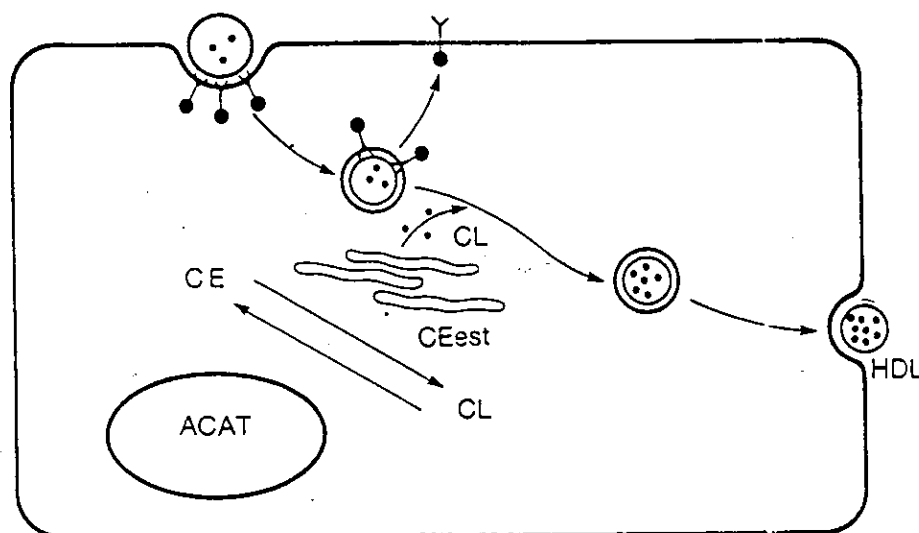
Fig. 9. RECEPTORES DEL MACRÓFAGO.

A. Receptores de HDL, B., Receptores de LDL modificadas,  
C. Receptores de VLDL residual.

### V.2.3.- Los Receptores de HDL.

Consisten en receptores que reconocen a la HDL que contiene apo A-I y la capta mediante un proceso no ligado a lisosomas. La HDL internalizada puede captar CLT no esterificado del interior del *macrófago* y ser secretada como una HDL más rica en CLT. Por lo que representa una vía de eliminación de CLT del *macrófago* (132) (Fig.10).

Por tanto el contenido en ésteres de colesterol del *macrófago* dependerá de la presencia en su medio de lipoproteínas *alteradas* y de la actividad de los receptores mencionados. También hay que tener en cuenta que las HDL solamente pueden captar CLT no esterificado, por lo que la capacidad de las HDL para captar CLT dependerá del equilibrio entre las actividades de la ACAT y la Colesterol Esterasa.



**Fig. 10. RECEPTOR DE HDL EN MACRÓFAGOS.**

El macrófago expresa receptores para LDL modificadas y también para HDL. La capacidad para eliminar el colesterol depende de la concentración relativa de CLT libre en el interior del macrófago, que a su vez depende del equilibrio entre las actividades de la ACAT y la CLT esterasa.

### V.3.- APOLIPOPROTEÍNAS Y ARTERIOSCLEROSIS.

En 1970 ALAUPOVIC (62) sugirió que las apoproteínas podrían también ser consideradas como unos marcadores excelentes del riesgo a desarrollar cardiopatía coronaria al igual que los lípidos y lipoproteínas. Recientes estudios han demostrado que en el desarrollo de CHD, los cambios en los niveles plasmáticos de la apo A y apo B son similares a los que se producen para el cHDL y cLDL, respectivamente.

Se ha demostrado que los niveles de apo B están elevados y los niveles de apo A-I disminuidos en los individuos que sufren enfermedad coronaria comparados con los valores hallados en el plasma de sujetos que no padecen enfermedad. Como la apo B es la proteína principal de las LDL, cuanto más elevada sea la concentración plasmática de apo B, mayor será el riesgo para sufrir CHD, por el contrario, como la apo A-I a su vez representa la principal proteína de las HDL, cuanto más elevado sea el nivel de apo A-I mayor será la protección frente a la CHD (152).

Ultimamente se ha comprobado la existencia de una partícula cuya concentración en plasma se encuentra fuertemente elevada en pacientes que han sufrido infarto de miocardio, se trata de la Lp(a), lipoproteínas ricas en colesterol con composición lipídica parecida a la de las LDL pero con movilidad electroforética pre-Beta. Este hecho y los resultados de varios estudios epidemiológicos establecieron una asociación entre la Lp(a) y la enfermedad cardiovascular y que además constituye un factor de riesgo independiente para prevenir el desarrollo de CHD.

#### V.4.- LA LIPOPROTEÍNA (a).

La lipoproteína (a) o Lp(a) es un complejo macromolecular presente en el plasma humano que combina elementos estructurales de las lipoproteínas y del sistema de coagulación de la sangre y representa un factor de riesgo independiente, altamente determinado genéticamente, para el desarrollo prematuro de CHD, infarto de miocardio (153) (154) y aterosclerosis cerebrovascular (155).

La Lp(a) es una partícula rica en colesterol que consta de una fracción lipídica semejante a la de las LDL y una fracción proteica que además de la apo B-100, principal componente proteínico de las lipoproteínas LDL y VLDL, contiene una larga glicoproteína hidrofílica llamada apoproteína (a) o apo (a) que podría interferir en la fibrinólisis a causa de su semejanza con el plasminógeno (156), proenzima del sistema fibrinolítico.

BERG describió en 1963 una variación genética de las LDL (157), que aisló utilizando antiseros procedentes de conejos inmunizados con LDL humanas; el atribuyó esta variación genética a un antígeno que denominó Lp(a) y que no estaba relacionado con el antígeno Ag, antígeno que previamente se había asignado a las LDL. Utilizando técnicas de doble inmunodifusión estudió los sueros humanos con relación a este antígeno Lp(a) y pudo distinguir dos tipos de sueros, unos que exhibían una línea de precipitación y los designó como Lp(a) (+) y otros que no mostraban esta línea y los designó como Lp(a) (-). También demostró, más tarde, que estos dos antígenos pertenecían a dos partículas diferentes (158).

Los primeros estudios sobre la Lp(a) ya mostraron que la Lp(a) no era simplemente una variante de las LDL que se diferenciaba por sus propiedades antigénicas, sino por tener una diferente composición proteica y una diferente movilidad electroforética. Los estudios sobre el contenido proteico demostraron que la Lp(a) altamente purificada contenía apo B y apo (a) (159) y que la Lp(a) exhibía una movilidad

pre-Beta en la electroforesis sobre gel de agarosa; esta migración era más rápida que la que presenta la LDL y menor que la que presenta la VLDL, probablemente debido a la presencia de la apo (a), la cual posee un alto contenido en ácido siálico (unas seis veces más que la LDL) que aumenta significativamente la carga negativa de la partícula, incrementando su migración anódica (Tabla X) (160).

V.4.1.- Estructura de la Lp(a).

Las LDL como las demás lipoproteínas poseen una estructura globular. Las LDL contienen una simple cadena proteica de apo B-100 de 513.000 daltons de masa molecular. Esta cadena proteica contiene además el principal punto de unión a los receptores de la LDL, lo que facilita la unión de las partículas de LDL a las células del parénquima hepático. Las LDL constituyen el principal medio de transporte del colesterol en el plasma humano.

La Lp(a) representa una clase de lipoproteínas semejante a una partícula de LDL en la cual una simple copia de apo B-100, esta unida por un puente disulfuro a la fracción carboxilica de una proteína de alto peso molecular llamada apolipoproteína (a) o apo (a) (Fig.11). Al igual que la LDL la Lp(a) es también una lipoproteína rica en colesterol (Tabla IX) (161).

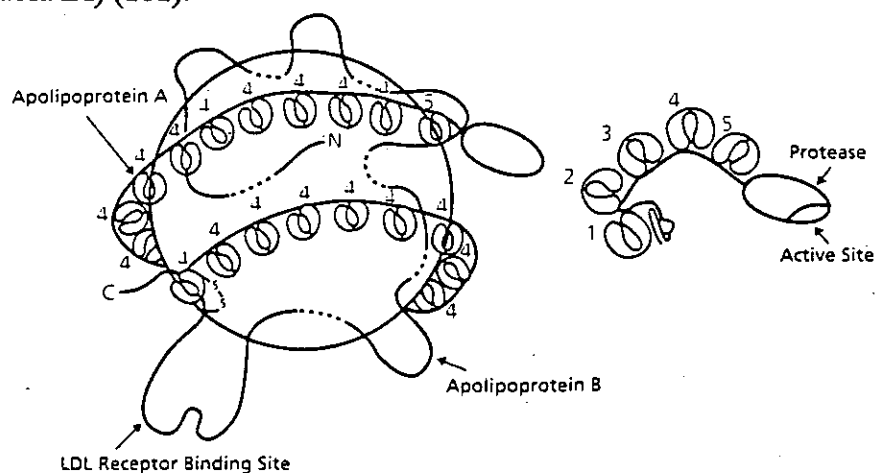


Fig.11. Estructura de la Lp(a) comparada con el plasminógeno. Las regiones numeradas son los *Kringler*.

**TABLA IX**

**COMPOSICIÓN EN LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS DE LA Lp(a) (en % de peso)**

Densidad (g/ml)	Proteínas	FLP	Colt.	Ester Col	TGL
1.05 -1.08	26.0	23.4	8.9	37.8	3.9
1.08 -1.12	29.7	22.0	10.2	35.2	2.9
1.12 -1.21	35.7	22.0	7.6	26.0	8.7

Tomada de MORRISETT, J.D. y col. (160).

**TABLA X**

**COMPOSICIÓN EN CARBOHIDRATOS DE LA LDL, Lp(a) Y SUS APOPROTEÍNAS (g carbohidrato/mg proteínas)**

	<i>Galactosa</i>	<i>Manosa</i>	<i>Galacto-samina</i>	<i>Gluco-samina</i>	<i>Ac. Siálico</i>	<b>Carbohidratos totales</b>
LDL	21.3	48.8	0.0	9.4	17.3	98.6
Lp(a)	161.0	84.0			66.0	311.0
Apo B de la Lp(a)					23.0	
Apo (a)	83.2	39.5	67.6	50.2	148.5	385.0

Tomada de MORRISETT, J.D. y col. (160).

La presencia de apo (a) hace que sea una partícula de mayor tamaño que la LDL (236 a 255 Å de la Lp(a) frente a 200 a 225 Å de la LDL), que presenta una amplia variación en concentración y tamaños en el plasma, y un amplio rango de densidades (de 1,055 a 1.110 g/l para la Lp(a) frente a los 1,030 a 1,060 g/l de la LDL) (156).

#### V.4.2.- *Composición de la LP(A).*

##### V.4.2.1.- *Fracción Lipídica.*

La reducción de los disulfuros permite una selectiva separación de apo (a) a partir de las partículas de Lp(a) utilizando técnicas de ultracentrifugación o de electroforesis (162).

La lipoproteína libre de apo (a) resultante, encierra semejanzas con la LDL respecto a su movilidad electroforética, composición química, rango de densidad, reactividad inmunoquímica, y uniones a receptores de LDL, pero es ligeramente mayor en masa y contiene más triglicéridos (163).

##### V.4.2.2.- *Fracción Proteica.*

La apo B-100 consiste en una cadena polipeptídica de 4.536 residuos aminoácidos. Es insoluble en medio acuoso y tiene una densidad de 1,040 g/l, con un peso molecular de 510.000 a 550.000 daltons. La apo (a) es una larga y glicosilada proteína, cuyo tamaño es muy variable entre los individuos y presenta varias isoformas, sobre la electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato sódico, en un rango de 300.000 a 700.000 daltons (164) (165). También mediante la ultracentrifugación en gradiente de densidades se obtienen fracciones que varían desde 1,055 a 1,110 g/l. La densidad aumenta cuando crece la proporción de proteínas y la distinta densidad se atribuye al diferente contenido en apo (a), quizá debido a que contienen distintas cantidades de carbohidratos, atribuible a la diferente proporción en ácido siálico en las distintas isoformas.



Hay que destacar que mientras la apo B contiene de un 5 a 10% de su peso en carbohidratos, la apo(a) contiene hasta casi un 40% (Tabla X).

La fracción proteica de la Lp(a), formada por la apo B y el complejo (a), es soluble en medio acuoso a diferencia de la apo B. La hidrofílica apo (a) confiere a toda la molécula capacidad hidrofílica, previniendo así su precipitación (166).

#### V.4.3.- Clases de apo(a) y Concentración de Lp(a).

Se han identificado seis isoformas de apo (a), designadas de acuerdo con su movilidad electroforética relativa a la de la apo B-100 como F, B, S1, S2, S3, y S4 (siendo F la isoforma más ligera, la movilidad de B similar a la de apo B-100 y la de las isoformas S las más lentas) (164) (165). En cada individuo solo existen una o dos isoformas de Lp(a) o puede no detectarse ninguna (Tabla XI) (156).

Existe también, una fuerte relación inversa entre la aparente masa molecular de la isoforma de apo (a) y la concentración plasmática de la Lp(a). Las isoformas de menor masa molecular, ocurren con baja frecuencia y están asociadas con altas concentraciones plasmáticas de Lp(a), mientras que las isoformas mayores aparecen con mayor frecuencia y están asociadas a bajas concentraciones de Lp(a) (160).

Así, la media de la concentración de Lp(a) en individuos con apo (a) del tipo B es unas diez veces más alta que la media de los individuos con apo (a) tipo S4 (Tabla XI) (156).

Las isoformas de bajo peso molecular, al estar más relacionadas con la molécula del *plasminógeno* y al presentar normalmente altas concentraciones de Lp(a), se corresponden con un mayor riesgo de aterosclerosis (161).

TABLA XI

ISOFORMAS, FENOTIPOS Y CONCENTRACIÓN DE LA Lp(a)

Isoforma	masa molecular (kD)	alelo	Fenotipo	Frecuencia Fenotipo en la población (%)	Conc Lp(a) (mg/dl) en la población.
F	400	Lp <sup>F</sup>			
B	460	Lp <sup>S</sup>	B	1.1	61.7 ± 33.8
S1	520	Lp <sup>S1</sup>	S1	2.9	34.4 ± 20.7
S2	580	Lp <sup>S2</sup>	S2	17.9	24.5 ± 24.2
S3	640	Lp <sup>S3</sup>	S3	20.8	10.2 ± 9.7
S4	700	Lp <sup>S4</sup>	S4	31.9	5.7 ± 7.0
		Lp <sup>0</sup>	O	5.7	0.4 ± 1.3

Isoformas de apo(a), frecuencias de fenotipos y concentraciones plasmáticas de Lp(a) expresadas como media ± DS en una población austriaca. UTERMANN (156).

Recientemente utilizando sofisticadas técnicas se han aislado hasta 11 diferentes isoformas de apo (a) que varían en su peso molecular de 400.000 a 800.000 daltons pero todavía no han sido identificadas (167).

#### V.4.4.- *La Lp(a) y el Plasminógeno.*

La estructura primaria de proteínas y la secuencia de aminoácidos de la cDNA en las apo (a) han revelado un alto grado de semejanza con el *plasminógeno* (168). Esta semejanza también fue comprobada mediante estudios inmunoquímicos que demostraron una reacción cruzada entre la apo (a) y plasminógeno (156).

El *plasminógeno* (Pg) es una proenzima del sistema fibronolítico. El Pg consiste en una simple cadena de glicoproteína cuyo PM es menor de 90.000 daltons. Como muchas de las proteínas del sistema de coagulación y del sistema fibrinolítico posee un dominio proteasa C-terminal y un dominio N-terminal. La región N-terminal consta de cinco estructuras iguales semejantes a "*rosquillas*", llamadas "*Kringles*" (Fig. 11) (169).

Los *kringles* son polipéptidos de 13.000 daltons y contienen cerca de 80 aminoácidos que se mantienen unidos mediante la unión de tres puentes disulfuro internos. Los *kringles* facilitan la unión de estas proteínas a los receptores celulares. Estas estructuras también han sido identificadas en otras proteínas implicadas en los sistemas de coagulación y fibrinolíticos de la sangre, incluyendo *protrombina*, *el factor activador tisular del plasminógeno (t-PA)*, *la uroquinasa*, *el factor XII de coagulación* y también en otras proteínas como la *fibronéctina* (156).

Mientras que el Pg contiene una simple copia de los *kringles* 1 al 5, en la molécula de apo (a) faltan los *kringles* 1 al 3, pero contiene de 15 a 37 copias del *kringle* 4 y una simple copia del *kringle* 5. Los *kringles* 4 de la apo (a) presentan una semejanza del 61% al 75% con los aminoácidos del Pg y de un 75% al 85% con los nucleótidos del Pg. El *Kringler* 5 presenta una semejanza del 82% en la secuencia de aminoácidos y de un 91% en los nucleótidos (168).

La variación en el número de copias del *kringle* 4 en la apo (a) da origen a la diferencia de tamaños encontrada para las distintas isoformas aisladas, que oscilan en un rango de 300.000 a 700.000 daltons. Esta variación en el número de copias se encuentra bajo control genético y existe una correlación inversa muy significativa entre el tamaño de la isoforma de la apo (a) y el nivel plasmático de la Lp(a) (164) (165).

A pesar de que los dominios *kringle* de la apo (a) y del Pg poseen un alto grado de semejanza existen, sin embargo, diferencias específicas. A diferencia del plasminógeno, la apo (a) no puede ser convertida en una proteasa activa por los activadores usuales del Pg, como el t-PA, uroquinasa, o estreptoquinasa. Esto es debido a una simple sustitución de aminoácidos en la cadena C-terminal de la apo (a). En el plasminógeno los aminoácidos en la posición 560 y 561 son arginina y valina, respectivamente; mientras que en la apo (a) se han reemplazado por serina e isoleucina. Esta posición es clave para que los activadores del plasminógeno puedan transformar la proenzima en una proteasa activa (169).

Existe también otra diferencia, el análisis de la cDNA muestra que el *kringle* 36 de la apo (a) presenta un residuo de cistina, el cual facilita la unión covalente de la apo (a) a la apo B (166).

La unión de la apo (a) al dominio C-terminal de la apo B-100, el cual también contiene el dominio de unión al receptor de las LDL, podría explicar la baja afinidad encontrada de la Lp(a) por los receptores de las LDL (166); esto explicaría el porqué los niveles plasmáticos de la Lp(a) son virtualmente indiferentes al tratamiento con inhibidores de la HMG CoA reductasa, los cuales regulan los receptores de LDL y por lo tanto bajan la concentración de LDL.

#### V.4.5.- Genética de la Lp(a).

Los trabajos de BERG (157) (158) parecían demostrar que la Lp(a) era un marcador genético cualitativo y que se transmitía en la herencia como un *carácter mendeliano dominante* bajo el control de dos alelos,  $Lp^a$  y  $Lp^0$ , así los individuos eran clasificados en Lp(a) positivos y Lp(a) negativos. Esta idea fue pronto descartada a raíz del desarrollo de métodos inmunológicos cuantitativos que permitieron detectar los niveles de Lp(a) con mayor sensibilidad y se comprobó que individuos considerados como negativos presentaban concentraciones débiles de Lp(a), por lo que se concluyó que la transmisión de la Lp(a) era un *carácter autosómico cuantitativo* (171).

Hoy en día, se acepta que la influencia genética sobre la concentración de la Lp(a) es muy alta, que el gen de la apo(a) se transmite de un modo *autosómico codominante* y que actúa sobre un fondo poligénico probablemente afectado por factores ambientales (156) (167).

El gen de la apo (a) está localizado sobre una extensa zona del *cromosoma 6*, estrechamente ligado al gen del plasminógeno, concretamente en la región *q2.6 a q2.7* del cromosoma 6 (171). La apo (a) está controlada por un simple *locus* que consta de varios alelos, cada uno de los cuales codifica a cada una de las isoformas de la apo (a).

Estudios efectuados en humanos y en mandriles han demostrado una relación lineal entre el tamaño de la copia de RNA (*transcripts*) y el de la isoforma de apo(a) (167), cuyo tamaño viene determinado por el número de repeticiones del *kringle 4*.

#### V.4.6.- METABOLISMO DE LA Lp(a).

##### V.4.6.1.- Síntesis.

La Lp(a) no es una partícula derivada del catabolismo de las VLDL u otra partícula que contenga apo B-100, ni se forma por inserción de apo (a) a las LDL circulantes. El hígado es el principal y quizá el único lugar de síntesis de la Lp(a) que posteriormente es secretada a la circulación, los pasos de la síntesis de la apo (a) y de su unión a la apo B-100 todavía no están bien aclarados.

Los estudios efectuados sobre cultivos de hepatocitos parecen indicar que la apo B-100 y la apo (a) se sintetizan separadamente y que su unión ocurre intracelularmente, posiblemente en el *aparato de Golgi* donde seguramente también tiene lugar la glicosilación de la apo (a) (172).

También parece confirmar que el hígado es el principal lugar de síntesis, el hecho de que en un transplante hepático se produce una completa transformación del fenotipo de apo (a) del paciente y de su concentración de Lp(a) que varía conforme al órgano donado (173).

Los animales comunes de laboratorio no expresan en sus plasmas actividad antigénica de Lp(a), y solamente se ha detectado Lp(a) en *mandril* y *monos rhesus*. La Lp(a) del *mono rhesus* tiene una estructura muy similar a la humana, y poseen la misma variabilidad de densidad y tamaño así como un similar polimorfismo (174).

También se ha detectado, en los *monos rhesus*, la presencia de RNAm de la apo (a) pero no de la apo B en tejidos tan dispares como testículos y cerebro, pero parece que no pueden producir apo (a) *maduras* (175).

#### V.4.6.2.- *Catabolismo de la Lp(a).*

Algunos estudios iniciales (176) parecían demostrar una función importante de los *receptores de LDL* en la captación de Lp(a), pero si la hay parece muy poco efectiva y estudios más recientes demuestran que la Lp(a) puede atravesar el endotelio vascular y permanecer intacta. Así pues, es posible que alguna degradación de Lp(a) ocurra en el subendotelio acompañada de modificaciones químicas que convierten a esta lipoproteína en apta para su captación por los *receptores scavenger* de los macrófagos (177).

Los estudios de KEMPLER y colaboradores (178), que se han efectuado "*in vivo*" en humanos después de una inyección de Lp(a) marcado, demuestran que la radioactividad sérica permanece asociada a la fracción de Lp(a) durante al menos 14 días, y solamente una insignificante cantidad de radioactividad se detectó en las otras fracciones lipoproteicas. Se valoró la actividad específica del  $I^{125}$  en las dos apoproteínas de la Lp(a) y se comprobó un periodo de actividad muy semejante para las dos, lo cual sugiere que tienen un catabolismo análogo.

Una simple explicación a este hecho es suponer que la apo (a) y la apo B-100 permanecen juntas en una misma partícula, hasta que dicha partícula es eliminada de la circulación. La vida media de una partícula de Lp(a) en el plasma es de 3.3 días, y la de los productos de su catabolismo 0.31 días.

#### V.4.6.3.- *Variaciones de los niveles plasmáticos.*

Los *factores* que regulan el nivel plasmático no están aún bien establecidos, pero algunos autores sugieren que son *la propia síntesis de Lp(a), la remodelación intravascular, la redistribución y el catabolismo de la Lp(a)* (156).

La Lp(a) es la única entre las lipoproteínas que su concentración en suero está *determinada genéticamente* y que es un *factor hereditario cuantitativo* (170). La

Lp(a) está universalmente presente, pero en algunos individuos, su concentración está muy *disminuida* y no es detectable *inmunológicamente*.

Una de las características de la Lp(a) es que varía casi 100 veces su concentración plasmática *entre* los individuos, pero su concentración permanece constante durante meses o incluso varios años *en cada* individuo. Los niveles de la Lp(a) y apo B se incrementan significativamente entre el nacimiento y el séptimo día después de nacer, posteriormente la Lp(a) sufre un incremento a los ocho meses de edad, mientras que la apo A-I y la apo B permanecen constantes (161).

La curva de la *distribución de frecuencias* de los niveles plasmáticos de la Lp(a) en los adultos de la población blanca es *positivamente sesgada*, con una mayor frecuencia en los valores bajos. Alrededor del 80% de la población tiene valores *normales* independientemente de la edad y el sexo (166).

Las concentraciones de Lp(a) por encima de 30 mg/dl doblan el riesgo de CHD, si la LDL también está elevada el riesgo se incrementa cinco veces.

La *distribución de frecuencias* para la población negra sigue una distribución *casi gaussiana* y los niveles plasmáticos son dos veces más altos que en la población blanca. La razón de esta diferencia racial, la cual ya se manifiesta desde niños, no está todavía aclarada (179).

Los niveles de Lp(a) también pueden ser influenciados por *factores metabólicos*. Así, se ha comprobado que pacientes con desordenes hepáticos y pacientes alcohólicos presentan concentraciones de Lp(a) disminuidas.

Una *elevación transitoria* de la concentración de la Lp(a) ocurre en la fase aguda después de un infarto, operaciones quirúrgicas y en el embarazo. Los pacientes insulino dependientes con diabetes pobremente controlada y los diabéticos que presentan fallo renal crónico presentan también niveles elevados de Lp(a).



La incidencia de CHD es dos veces más alta en pacientes diabéticos que padecen nefropatías que en sujetos controles sanos. La *hipertrigliceridemia* asociada a un incremento de las VLDL es la alteración más frecuente que padecen los pacientes con fracaso renal crónico que son tratados con hemodiálisis (161).

#### V.4.7.- SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA Lp(a).

Se desconoce la función fisiológica de la apo(a) y de la Lp(a), aparentemente la *ausencia* de Lp(a) en el plasma no causa ningún síndrome de deficiencia o alguna clase de enfermedad. Además, tanto la Lp(a) como la apo (a) no parecen estar presentes en el plasma de la mayoría de las especies animales excepto en simios y monos del Viejo Continente, no se encuentra en el plasma de los monos del Nuevo Mundo (180).

Como ya se ha mencionado solamente los altos niveles en plasma de Lp(a) están asociados con un incremento de la incidencia de CHD. La Lp(a) puede representar un *factor de riesgo* de dos maneras diferentes; la primera como una *partícula que interfiere* en la *fibrinólisis* debido de su semejanza al plasminógeno y la segunda como una *lipoproteína aterógena* a causa de sus características similares a las de las LDL.

##### V.4.7.1.- Acción Trombogénica.

La estrecha semejanza estructural entre la apo (a) y el Pg, precursor inactivo del *sistema fibrinolítico*, facilita la posibilidad de que la Lp(a) pueda tener una acción *trombogénica* al interferir la función fisiológica del Pg y su regulación fibrinolítica.

El plasminógeno es la principal proteasa del sistema fibrinolítico. Una vez activado, se transforma en *plasmina*, enzima que es capaz de degradar tanto los *coágulos de fibrina* como al *fibrinógeno nativo*. Se ha comprobado que la Lp(a) debido a su semejanza estructural con el Pg, aunque no presenta actividad proteolítica, interfiere en el sistema fibrinolítico inhibiendo la fibrinólisis mediante la reducción de la formación de *plasmina* por varios mecanismos (167):

a) – *Competición por los lugares de unión a la fibrina.*

Se ha comprobado que la Lp(a) compite con el plasminógeno por su unión a los *cuábulos* de fibrina o a los *monómeros* de fibrina. La plasmina normalmente estimula su propia formación aumentando la unión del plasminógeno a la fibrina, los *altos niveles de Lp(a)* bloquean esta unión limitando por tanto la formación de plasmina. La unión de la Lp(a) a la fibrina y consecuentemente del colesterol a los lugares recién dañados podría acelerar la formación de la placa ateromatosa en el vaso lesionado.

b) – *Inhibición de la activación del plasminógeno.*

La Lp(a) es un *inhibidor fisiológico* de la activación del Pg. Se ha demostrado que la Lp(a) prolonga el tiempo requerido para la fibrinólisis en los ensayos donde la actividad fibrinolítica es estimulada con estreptoquinasa, pues parece ser que la Lp(a) inhibe la conversión de plasminógeno a plasmina cuando el proceso es activado por la estreptoquinasa (156). Se ha comprobado que sucede lo mismo cuando el Pg es activado por la t-PA, la Lp(a) compite con el Pg y la t-PA en su unión a la fibrina *in vitro* (181).

Esta inhibición de la activación del Pg se produce por *inhibición no competitiva* a altas concentraciones de Lp(a) y por *inhibición competitiva* a bajas concentraciones de Lp(a).

c) – *Competición por los receptores celulares del plasminógeno.*

Los lugares de unión al Pg están ampliamente distribuidos en todas las células sanguíneas periféricas, células endoteliales y macrófagos. Recientes estudios han demostrado que la Lp(a) *desplaza* al Pg de estos receptores por su semejanza molecular (181), de este modo la *trombolisis* podría disminuir y favorecerse la *trombosis*.

Así pues, una concentración elevada de Lp(a) podría disminuir, por competencia, en un porcentaje significativo la fijación del plasminógeno a sus receptores celulares e interaccionar con los *activadores tisulares* del Pg, lo cual conduciría a una *reducción de la formación de plasmina* que a su vez podría alterar su equilibrio hemostático disminuyendo la fibrinólisis y producir un estado *protrombótico local* (182).

#### V.4.7.2.- *Acción Aterógena.*

Los *altos niveles* de Lp(a) son un *factor de riesgo* para el desarrollo prematuro de CHD, embolismos, reestenosis en *bypass* arteriales e infarto agudo de miocardio. Además, la Lp(a) constituye el factor de riesgo *más importante* de lípidos y lipoproteínas en la *enfermedad cerebro-vascular*.

La evidencia de que la *acción aterógena* de la Lp(a) y la LDL son similares ha sido ampliamente documentada por estudios angiográficos, sobre ambas lipoproteínas, en ateromas arteriales e injertos venosos (183).

La aterogenicidad de la Lp(a) podría estar causada por la dificultad de reconocimiento de la Lp(a) por los *receptores de LDL*, a causa de la unión de la apo (a) a la apo B-100 (180). Esta escasa capacidad de degradación de la Lp(a) por los receptores específicos de LDL, podría *prolongar* su permanencia en el plasma y por tanto sufrir una serie de *transformaciones* en su estructura causadas por la acción de *glucosaminoglucanos, proteoglucanos, radicales oxígeno libres o fibrina* que ocurrirían una vez atravesado el endotelio vascular. Esta interacción, que se vería facilitada por lesiones del endotelio vascular, permitirían a la Lp(a) *infiltrarse y acumularse* en la capa íntima. Estas Lp(a), ya modificadas, serían *captadas* por los *receptores scavenger* de los macrófagos y células musculares lisas, al igual que ocurre con las *LDL modificadas* (178).

El resultado final sería un aumento significativo del colesterol intracelular y la transformación de los macrófagos en *células espumosas*, y se desarrollaría el *proceso aterosclerótico* (149) (150) (151).

La presencia de material reconocido por anticuerpos anti-Lp(a), acumulado en los espacios subendoteliales de arterias o venas injertadas (177), demuestra la *filtración* de la Lp(a) y hace suponer que la aterogenicidad de la Lp(a) es proporcional a su nivel plasmático.

La aterogenicidad de la Lp(a) parece incrementarse en presencia de otros *factores de riesgo*, como la presencia de hipercolesterolemia familiar, hipoalfabetalipoproteimemia, diabetes, obesidad, hipertensión, etc.. La presencia de *factores exógenos* relacionados con el *estilo de vida* como el hábito de tabaco, la vida sedentaria, estrés, etc., también pueden contribuir a incrementarla.

Por tanto es muy conveniente, desde el punto de vista preventivo, el actuar sobre la *instauración* de un modo de *vida sano* desde edades muy jóvenes que aminoren los efectos de los *factores de riesgo* y así disminuir el *establecimiento y progresión* de procesos ateroscleróticos. El control lipídico de la población infantil está indicado en aquellos niños cuyas familias presenten historias de CHD prematuras. La Lp(a) presenta, como ya hemos mencionado, un modo de transmisión hereditaria *autosómico codominante* que ya se manifiesta a edades muy tempranas.

**VI.- LA NUTRICION EN EL DESARROLLO DE LA  
ATEROSCLEROSIS.**

## VI.- LA NUTRICION EN EL DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS.

Las investigaciones realizadas durante las últimas cuatro décadas han proporcionado una gran cantidad de datos acerca de la relación entre los trastornos lipídicos y la enfermedad coronaria, así se comprobó que las poblaciones con *niveles plasmáticos medios de colesterol bajos* se corresponden con unos índices también *bajos* en la incidencia de CHD en dicha población y que aquellas poblaciones que poseen sus *niveles medios de colesterol elevados* tienen también una *alta* incidencia de CHD. También, quedó demostrado que la incidencia de CHD varía ampliamente de una población a otra y que cuando los individuos emigran de una población de baja incidencia a otra de elevada incidencia, su susceptibilidad a la enfermedad enseguida se aproxima a la de su nueva población. Lo cual sugiere que *factores ambientales adversos* más que factores genéticos endógenos son la causa de la mayor frecuencia en el desarrollo de CHD en estas poblaciones (184).

La dieta, y en particular una dieta *rica* en *grasas saturadas*, parece ser el principal *determinante* en las diferencias observadas en los niveles plasmáticos de colesterol y de mortalidad coronaria entre las distintas poblaciones. Además de sus efectos sobre la concentración de los lípidos plasmáticos, la dieta promueve o inhibe la aterosclerosis a través de sus efectos sobre la presión sanguínea y sobre la coagulación, aparición de obesidad y diabetes mellitus, factores estrechamente relacionados con la CHD.

## VI.1. – MODIFICACIONES SOBRE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS.

Las modificaciones de los lípidos séricos mediante cambios dietéticos han sido ampliamente estudiadas y aunque las respuestas de los niveles plasmáticos de lípidos son bien conocidas y reproducibles, los mecanismos bioquímicos de estas respuestas no están todavía suficientemente aclarados.

### VI.1.1.– *Naturaleza de los AG de la Dieta.*

Las grasas de la dieta consisten fundamentalmente en largas moléculas de TGL, cada una formada por tres AG esterificados con glicerol.

La distinta naturaleza de estos AG, es decir el número, localización y geometría de los dobles enlaces en los AG tienen un diferente efecto sobre los niveles de los lípidos plasmáticos en el hombre (185).

#### VI.1.1.1.– *Ácidos Grasos Saturados.*

Las *grasas saturadas*, presentes en la mayoría de las grasas animales, aumentan los niveles de colesterol incluso en una dieta sin colesterol, debido a que elevan la concentración de las lipoproteínas LDL como consecuencia de la reducción de su catabolismo por la inhibición de la *eficiencia* de los receptores apo B y apo E (186).

#### VI.1.1.2.– *Ácidos Grasos Poliinsaturados.*

Durante los últimos 30 años, diversos estudios han demostrado que grandes cantidades de *grasa polinsaturada* en la dieta tienen un marcado efecto *hipocolesterolemizante* (187), mediante una reducción de las LDL. Estos estudios están basados principalmente en el consumo de aceites vegetales altamente poliinsaturados que contienen grandes cantidades del ácido linoleico perteneciente a la serie  $\omega-6$ . Los aceites de pescado, ricos en AG de la *familia*  $\omega-3$ , poseen también un efecto similar sobre el colesterol y las LDL (188). Si bien los aceites de pescado rico en AG

polinsaturados de la familia  $\omega-3$ , reducen los niveles plasmáticos de TGL debido probablemente a una reducción de la síntesis de lipoproteínas VLDL (189).

#### VI.1.1.3.- Ácidos Grasos Monoinsaturados.

Los AG monoinsaturados, como el ácido oleico presente en el aceite de oliva y otros aceites de semillas. Cuando se añaden a la dieta, tienden a desplazar a los AG saturados y reducen por tanto también la tasa de colesterol.

Recientes hallazgos basados en el consumo de una dieta rica en estos aceites sugirieron que el ácido oleico podrían reducir las LDL de igual modo que los AG poliinsaturados, y elevar además la concentración de la HDL (190).

Se ha comprobado que las dietas más *efectivas* para rebajar los niveles de colesterol total y de las LDL, consisten en *reemplazar* a los alimentos ricos en grasas saturadas por otros alimentos que posean *grasas insaturadas*.

Un incremento en el *cociente* entre ácidos grasos poliinsaturados y saturados (*cociente P/S*) de la dieta reduce el colesterol sérico (191). La *disminución* del colesterol dietético y la *elevación* del cociente P/S (de 2 a 2,5) proporcionarán una mayor reducción del colesterol que el descenso exclusivo del colesterol dietético. El mecanismo por el cual un aumento del cociente P/S reduce el colesterol no está aclarado, pero se ha postulado que actuaría mediante la disminución de la síntesis del colesterol endógeno.

Se sugiere que *debe reducirse* el nivel de grasas saturadas en la ingesta, *sin modificación* o una *moderada elevación* de la ingesta de grasas poliinsaturadas. El *efecto neto* sería una reducción del porcentaje total de calorías aportadas por las grasas en favor de los hidratos de carbono complejos. Con lo que se evitarían algunos de los potenciales efectos secundarios *no deseables* provocados por una *ingesta elevada* de grasas poliinsaturadas: como cálculos biliares de colesterol, aumento de los requerimientos de vitamina E y, tal vez, estimulación carcinogénica incrementada (191).



### VI.1.2.- *Proporción de Grasas en la Dieta*

La *cantidad total* de la grasa en la dieta también *influye* en nivel plasmático de los lípidos, así dietas *muy ricas en grasas* aumentan la síntesis intestinal de quilomicrones y secundariamente provocan la aparición de *quilomicrones residuales* de alto poder aterógeno.

El *principal factor* en la producción de quilomicrones y de VLDL, es la *síntesis* de TGL en el enterocito y en el hepatocito, respectivamente. El nivel de síntesis de TGL en el enterocito se halla determinado por la *ingesta total de grasas*, y el nivel de síntesis de TGL en el hepatocito viene determinado por la *ingesta calórica total* y la *ingesta de grasas*. Por lo que una *restricción calórica* disminuye tanto la síntesis de quilomicrones como la de VLDL, mediante la disminución de la síntesis de TGL.

Se ha comprobado que las grasas tampoco pueden ser enteramente suprimidas de la dieta, pues los efectos producidos por su omisión al no mantenerse constante la ingesta de energía, producen un efecto semejante al producido por dietas con grasas, en relación con los niveles de colesterol finales.

### VI.1.3.- *Colesterol en la Dieta.*

Aunque la mayor parte del *colesterol sérico* (2/3 a 3/4) tiene una procedencia *endógena* y no *dietética*, el contenido de colesterol en la dieta es un factor capaz de producir modificaciones en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de las LDL.

La elevación de la *colesterolemia* que resulta del *elevado consumo de colesterol en la dieta* refleja el incremento de las LDL, pero también afecta a las IDL, VLDL y HDL (192).

El aumento de la concentración de LDL, el efecto *más destacado* tras la *sobrecarga de colesterol*, se produce a partir de la hiperformación de IDL. Se sintetiza primero una  $\beta$ -VLDL (lipoproteína de emigración beta que flota con una densidad de 1,006 en la ultracentrifugación), estas partículas son los precursores inmediatos de las IDL y se caracterizan por su alto poder aterógeno (193).

Por otra parte, la *captación hepática* del colesterol dietético no es compensado por la *inhibición hepática* de la síntesis de colesterol endógeno o el *aumento de su secreción* a la bilis o al plasma, por lo cual se produce una *acumulación* de colesterol en el hígado y consecutivamente una *disminución de la actividad* de los receptores hepáticos de apo B y apo E, responsables del catabolismo de las LDL. Así pues, el aumento de la producción de LDL junto a una disminución de su catabolismo explicarían el efecto hipercolesterolemizante de la sobrecarga dietética del colesterol (186).

Además, del referido aumento de LDL, y de las IDL, la ingesta excesiva de colesterol provoca el aumento de HDL pero con apo E ( $HDL_C$ ). Son partículas similares en composición lipídica (*ricas en ésteres de colesterol*) y tamaño a las LDL pero con un *contenido apoproteico distinto*, pues contienen apo E en vez de apo B. Además disminuye la concentración de las HDL típicas ( $HDL_2$ ) (194).

La *disminución* de la ingesta de colesterol a su vez disminuye la tasa plasmática del colesterol y de las LDL. Sin embargo, existen grandes variaciones individuales en la calidad de la respuesta conseguida, de forma que modificaciones dietéticas que causan marcadas caídas en los niveles de colesterol para un individuo pueden tener un efecto pequeño o nulo en otro individuo (195). Estas respuestas individuales están justificadas porque la mayoría de las hipercolesterolemias primarias están en parte *determinadas por factores genéticos*, que producen variaciones en el metabolismo lipoproteico de cada paciente.

Por otro lado, también hay que tener en cuenta que el descenso en el nivel de colesterol no es proporcional al grado de restricción dietética. Y que la reducción de colesterol sérico es mucho más marcada cuando se efectúa una disminución del colesterol de la dieta hasta un nivel muy bajo (menos de 100 mg/día) (186).

El descenso en el nivel de colesterol esta principalmente causado por una reducción notable de la concentración de LDL, y un pequeño porcentaje corresponde a un descenso de las VLDL.

#### VI.1.4.- *Hidratos de Carbono en la Dieta.*

Algunos autores han relacionado el alto consumo de hidratos de carbono con un incremento en el riesgo de padecer cardiopatía isquémica (196). Este hecho podría estar relacionado con el efecto aterogénico de los *QLM residuales* y las *VLDL residuales*.

No está demostrado que los hidratos de carbono modifiquen la concentración plasmática de colesterol. Pero si se ha comprobado, en sujetos sanos, una hipertrigliceridemia concomitante a una hiperproducción hepática de VLDL. El consumo de una dieta con elevado contenido en hidratos de carbono puede inducir un fenómeno conocido como "*hipertrigliceridemia inducida por hidratos de carbono*", sin embargo, este es un efecto agudo y transitorio (197). El alto contenido en hidratos de carbono en la dieta origina una entrada, en el hepatocito, de glucosa que excede tanto la demanda de energía como la capacidad de almacenamiento de glucógeno. Esto provoca una producción de AG y glicerol, es decir los mecanismos enzimáticos se vuelcan hacia la síntesis de TGL y se manifiesta en los individuos susceptibles bajo una hipertrigliceridemia.

Las dietas ricas en azúcares simples, principalmente fructosa y sacarosa, se absorben rápidamente y elevan velozmente la glucosa y por tanto producen una mayor

elevación de lípidos en el plasma e hígado que las dietas a base de azúcares complejos, especialmente los ricos en fibras, pues son absorbidos más lentamente.

Por otro lado, los "*dulces*" elaborados industrialmente, ricos en azúcares refinados, tienden también a ser ricos en grasa saturada, colesterol y calorías. Los alimentos elaborados ricos en almidón y los alimentos ricos en azúcares naturales, contienen poca grasa y suele ser poliinsaturada, como la fruta, leguminosas, vegetales y contienen además fibra (peptinas) que tiene también un efecto favorable sobre el control del nivel del colesterol.

Durante la última década ha resurgido el interés por el componente *fibra* de la dieta y su efecto beneficioso en diversas patologías entre ellas la aterosclerosis. Se ha comprobado que el incremento de la ingesta de las denominadas *fibras hidrosolubles* producen descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y colesterol de LDL (198). Este efecto puede ser debido a la posibilidad de captar ácidos biliares y TGL de cadena larga en los tramos superiores del intestino delgado que, al ser liberados en el intestino grueso y mediante la acción de las bacterias del colon, se transforman en *monohidroxiácidos*. Estos tienen un efecto laxante, aumentando la pérdida fecal de ácidos biliares y esteroides neutros, lo que produce una interrupción del ciclo enterohepático.

La sustitución isocalórica de los AG saturados de la dieta por hidratos de carbono complejos baja los niveles de colesterol y de LDL y HDL, mientras que elevan las concentraciones de VLDL y TGL (184). Los bajos índices de CHD observados, entre las poblaciones con elevadas ingestas de carbohidratos complejos (199), sugieren que estos hipotéticos efectos adversos sobre la HDL y VLDL son contrarrestados por el descenso de la LDL y por la adaptación de estilos de vida saludables, sobre todo el ejercicio físico.

Se ha comprobado que los individuos que realizan ejercicio físico no presentan incrementos de las concentraciones de TGL y de VLDL tras la ingesta de dietas con un alto contenido en sacarosa, éste hecho podría estar relacionado con un incremento de la actividad de la LpL (*Lipoproteinlipasa*), con un mayor efecto de la insulina en los tejidos periféricos o bien debido a un incremento en la secreción pancreática de insulina (200).

En los últimos años, coincidiendo con el aumento del nivel de vida, se ha producido una mejoría en la nutrición de la población infantil española, habiendo desaparecido las enfermedades carenciales y la morbilidad y mortalidad producidas por las mismas. Actualmente nuestro país se sitúa más bien en el otro extremo, el de la abundancia, con una elevada prevalencia de obesidad y niveles altos de factores de riesgo secundarios a la alimentación, por una parte excesiva y por otra parte inadecuada con respecto a la prevención de las enfermedades cardiovasculares (2).

Un reciente estudio, sobre adolescentes españoles, indican un consumo de grasas saturadas superior la 13% de la energía total (201). El estilo de vida moderno ha propiciado el abandono de la dieta mediterránea tradicional española, caracterizada por un alto consumo de verduras, frutas, pescado y aceites vegetales mono y poliinsaturados, por productos precocinados y elaborados industrialmente, fáciles y rápidos de preparar, pero en general con un mayor contenido en grasas saturadas, colesterol y sal. También a aumentado, entre los adolescentes, el consumo de alimentos sin procesar, especialmente de origen animal, muy ricos en grasas saturadas y colesterol.

**VII.- MATERIAL Y METODOS.**

## VII.- MATERIAL Y METODOS.

### VII.1. - MUESTRAS.

#### VII.1.1.- *Sujetos.*

El grupo objeto de nuestro estudio estuvo constituido por 93 voluntarios sanos, de 18 a 22 años de edad, 47 varones y 46 mujeres, pertenecientes a los primeros cursos de las Escuelas Universitarias de Enfermería y Politécnica, ambas de la ciudad de Ferrol.

Para este estudio se admitieron a todos los voluntarios de estos primeros cursos y el único requisito establecido , con anterioridad, fue el de la edad (de 18 a 22 años) para obtener una muestra lo más homogénea posible.

El número de alumnos voluntarios en la Escuela Universitaria Politécnica fue de 53, siendo 205 los alumnos matriculados en el primer curso que tenían entre 18 y 22 años de edad. El número de participantes en la Escuela de Enfermería fue de 40, siendo 60 el número de alumnos matriculados en el primer curso de esta escuela.

A todos los participantes se les instruyó sobre las condiciones previas de ayuno a la obtención de las muestras sanguíneas y sobre la formalización de unos cuestionarios donde se les preguntaba sobre sus datos personales, enfermedades padecidas y medicamentos administrados en el periodo de efectuar el análisis, costumbre de fumar, consumo de alcohol, actividad física, historia familiar de enfermedad cardiovascular u otras enfermedades causantes de dislipemias y finalmente un pequeño resumen sobre sus hábitos alimenticios más destacables.

La recogida de muestras y recolección de cuestionarios se efectuó en la primera quincena de diciembre de 1991.

### VII.1.2.- *Muestras sanguíneas*

De todos los participantes se obtuvo una muestra de suero bajo las condiciones recomendadas por la Comisión de Lípidos de la SEQC (202) después de 12 horas de ayuno, recogiendo la muestra en tubos de vacío con separador de gel y obteniéndose los sueros correspondientes después de centrifugar durante cinco minutos a 3.000 r.p.m., y transcurridos entre 45 y 60 minutos desde la extracción de la muestra. Las pruebas bioquímicas se realizaron entre las dos y cuatro horas después de haber obtenido los sueros y para la determinación de apo A-I, apo B y Lp(a) se separaron alícuotas que se conservaron a  $-30^{\circ}\text{C}$  (de 4 a 8 semanas).

### VII.1.3.- *Aparatos.*

Autoanalizador de bioquímica del tipo discreto "RA-XT" de TECHNICON INSTRUMENTS CORP., de BAYER DIAGNOSTICS S.A., dispone de un microprocesador (8085 A-2) que permite calcular reacciones de orden cero, primer orden, punto final y cinéticas cuadráticas. También puede realizar análisis de parámetros con reacción no lineal, tipo inmunoensayo con curvas de calibración de ajustes a ecuaciones cúbicas y logarítmicas.

LLeva incorporada una memoria PROM -4 Kbytes, RAM -500 Kbytes para el manejo de todas sus funciones y donde están almacenadas las metodologías para las pruebas bioquímicas, calibraciones y cualquier variación en los métodos introducidas por el operador. Permite también la definición o adaptación de cualquier método por el usuario.

El volumen de aspiración de las muestras, según el método, varía entre 2  $\mu\text{l}$  y 30  $\mu\text{l}$ . El volumen de los reactivos entre 30  $\mu\text{l}$  y 400 $\mu\text{l}$  y utiliza un plato de reacción desechable de 100 cubetas ópticas de 7 mm de paso de luz. La fuente de luz es una



lampara de tungsteno halógeno y posee filtros de 340, 380, 405, 500, 550 y 600 nm.. La temperatura de trabajo es opcional entre 30° C y 37° C

#### VII.1.4.- *Reactivos.*

Se utilizaron los siguientes reactivos:

- **GLUCOSA (GOD-POD)** (Código T01-1492-56) de TECHNICON.
- **COLESTEROL Fast color** (Código 6671) de SERA-PAK (AMES).
- Reactivo precipitante para la determinación de **COLESTEROL HDL** (Reagent A) QUANTOLIP HDL (Código 825 1015) de IMMUNO AG.
- Reactivo precipitante para la determinación de **COLESTEROL HDL<sub>3</sub>** (Reagent B) QUANTOLIP HDL<sub>2</sub>/HDL<sub>3</sub> (Código 825 2015) de IMMUNO AG.
- **TRIGLICÉRIDOS DHBS color** (Código 6639) de SERA-PAK (AMES).
- **Apo A-I** (Código T01-2271) de TECHNICON.
- **Apo B** (Código T01-2272) de TECHNICON.
- **Specific Protein Antiserum Diluent.** (Código No. T21-1548) de TECHNICON.
- **Specific Protein Sample Diluent.** (Código No. T21-1547) de TECHNICON.
- **Antibody Reagent Set for Lp(a) SPQ<sup>TM</sup> Test System** (Código No.: 86084), de INCSTAR Corporation - Stillwater, Minesota, USA.
- **CREATININA** (Código T01-1297-02) de TECHNICON.
- **SODIO y POTASIO-** Solución Tampón ISE (Código T01-1393-02), Solución de Referencia ISE (Código T01-1300-17) y Wash Solution ISE (Código T03-1392-91) de TECHNICON.

VII.1.5.- *Calibradores y controles.*

Como calibradores:

- SETpoint RA- Calibrator (Código No. T03-1921-62) de TECHNICON.
- SET Calibration Apo A-I /Apo B (Código No. T03-3015) de TECHNICON.
- Calibration Set for Lp(a) SPQ<sup>TM</sup> Test System (Código. No.: 86114) de INCSTAR.
- Ionomat (Código B 301) de KNICKERBOCKER, S.A.E..

Como controles:

- TESTpoint Assayed Control 1 (Código No. T03-1220-62) de TECHNICON.
- TESTpoint Assayed Control 2 (Código No. T03-1221-62) de TECHNICON.
- INMUNOLIP Control serum (Código 8220005) de IMMUNO AG.
- Omega Lipid fraction control serum (Código No. T03-2554-55) de TECHNICON.
- Control Set for Lp(a) SPQ<sup>TM</sup> Test System (Cod. No.: 86114) de INCSTAR.

## VII.2.- MÉTODOS ANALÍTICOS.

Se practicó a todas las muestras una analítica que se dividió en cuatro grupos:

- *Analítica básica.*
- *Análisis de lípidos.*
- *Análisis de apoproteínas.*
- *Determinación de Lp(a).*

La temperatura de trabajo utilizada para todas las determinaciones fue de 37°C.

### VII.2.1.- *Analítica Básica.*

Se realizó, a todas las muestras, la determinación de glucosa, creatinina, sodio y potasio con el objeto de descartar una diabetes o un problema renal que pudieran causar una hiperlipidemia secundaria.

La glucosa se determinó utilizando un método enzimático basado en el ya clásico método de TRINDER (203).

La D-glucosa se oxida por la glucosa oxidasa a ácido glucónico, produciendo peróxido de hidrógeno. El sodio hidroxibenzoato 4-aminofenazona, presente en el reactivo es a su vez oxidada por el peróxido de hidrógeno en presencia de peroxidasa formando un complejo rojo de quinona estable.

La creatinina se determinó según una variación de la reacción del ácido pícrico con la creatinina en medio alcalino, según el método descrito por JAFFE (204).

Los iones sodio y potasio se determinaron por potenciometría indirecta mediante un sistema de electrodos selectivos adaptado al autoanalizador RA-XT (205), consta de un *electrodo de referencia* de Ag/ClAg, un *electrodo de vidrio* para el Na y un *electrodo de membrana* con valinomicina para el K.

#### VII.2.2.- *Análisis de Lípidos.*

Se realizó la determinación del **colesterol total** y del **colesterol** correspondiente a las fracciones lipoproteicas de las HDL (el **cHDL total**, y el de sus fracciones **cHDL<sub>3</sub>** y **cHDL<sub>2</sub>**) y el **colesterol** correspondiente a la LDL, el **cLDL**. También se determinó la cifra de **triglicéridos totales** para cada individuo.

El **colesterol total** y el **cHDL total** y **cHDL<sub>3</sub>** se midieron utilizando el método enzimático de ALLAIN (206).

Los ésteres de **colesterol** son hidrolizados mediante una **colesterol esterasa** a **colesterol libre** y **ácidos grasos**. El **colesterol liberado** en la reacción es entonces oxidado para producir  $\Delta^4$ -**colesteno**na y **peróxido de hidrógeno**. El **peróxido de hidrógeno**, en presencia de **peroxidasa**, oxida al **cromógeno** a un compuesto de color rojo.

Los niveles de **cLDL** se calcularon por la habitual fórmula de *Friedewald* (207) cuando la cifra de **triglicéridos** no excedió de 300 mg/dl.

*Fórmula de Friedewald:*

*Colesterol LDL = Colesterol total - (Colesterol HDL + Colesterol VLDL).*

$$cLDL = Col T. - (cHDL + TGL/5)$$

El **cHDL total** y la fracción **cHDL<sub>3</sub>** se obtuvieron mediante métodos de precipitación con **PEG (Polietilen glicol)** (208) a diferentes concentraciones y diferentes valores de pH. Los valores de **cHDL<sub>2</sub>** se obtuvieron por diferencia entre **cHDL total** y **cHDL<sub>3</sub>**.

$$\text{cHDL}_2 = \text{cHDL T} - \text{cHDL}_3$$

Los niveles de **triglicéridos** plasmáticos se midieron utilizando también un método enzimático (209).

El glicerol liberado en la hidrólisis de los triglicéridos, catalizada por la lipoproteinlipasa, se convierte, mediante la glicerolquinasa, en glicerol 3-fostato, que se oxida a dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno en presencia de la glicerolfostato oxidasa. Ante la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno oxida al cromógeno (en este caso ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfónico/ 4-aminofenazona) a un compuesto de color rojo.

#### VII.2.3.- *Análisis de Apoproteínas.*

Se determinaron los niveles plasmáticos de **apo A-I** y **apo B** como indicadores proteicos de las lipoproteínas. Para su determinación se adaptó un método inmunturbidimétrico (210) (211) al autoanalizador RA-XT.

Los métodos se basan en la reacción de precipitación obtenida al reaccionar el antisuero del reactivo con las apo A-I o apo B presentes en las muestras analizadas, produciéndose una turbidez proporcional a la concentración de apo A-I o apo B presentes en el plasma que pueden ser medidas a 340 nm de longitud de onda y tras 5 minutos de incubación a 37° C.

La reacción es del tipo *inmuno* y a *punto final* y la calibración se realizó mediante un *set* de sueros de calibración valorados a cinco niveles diferentes.

El antisuero de Apo A-I o Apo B debe ser previamente diluido a 1:16 en un tampón (de tipo polímero) que favorece la unión antígeno-anticuerpo (212).

Se realizó la siguiente adaptación al autoanalizador RA-XT, tanto para la Apo A-I como para la Apo B:

## ADAPTACIONES DE LA APO A-I Y APO B AL RA-XT.

NOMBRE	APO A-I	APO B
INMUNO		
INDICE IE		
TIPO	PUNTO FINAL	PUNTO FINAL
% MUESTR VOLUM	4	6
FILTRO	340	340
RETAR HORA	5:00	5:0
DEFECTO MUESTR BLANCO		
% REACT. VOLUM.	75	75
UNID	MG/DL	MG/DL
UNIT FACTOR	1.0000	1.0000
DECIMAL PUNTO	1	1
BLR BAJ	0.000	0.000
BLR ALTO	0.500	0.500
RANGO BAJ	0	0
RANGO ALTO	240	180
NORM BAJO	90	44
NORM ALTO	188	110
PEND	1.000	1.000
INTERSEC	0.000	0.000
FINPUNTO LIMIT	1.0000	1.0000
IE TIPO		SIMPLE LINEAL
Nº DE ESTANDAR		6
Nº DE ASPIRACION		2
CAL 1		0.0
CAL 2		(su valor)
CAL 3		(su valor)
CAL 4		(su valor)
CAL 5		(su valor)
CAL 6		(su valor)
% LIMIT PRECISION 1		99
% LIMIT PRECISION 2		99
% LIMIT PRECISION 3		5
% LIMIT PRECISION 4		5
% LIMIT PRECISION 5		5
% LIMIT PRECISION 6		5
% DEVIAC LIMIT 1		99
% DEVIAC LIMIT 2		5
% DEVIAC LIMIT 3		5
% DEVIAC LIMIT 4		5
% DEVIAC LIMIT 5		5
% DEVIAC LIMIT 6		5
RESP. PREDICHA (10)		0.0
% DEVIAC PERMISIBLE AT 10		99
RESP. PREDICHA (50)		0.0
% DEVIAC PERMISIBLE AT 50		99
RESP. PREDICHA (90)		0.0
% DEVIAC PERMISIBLE AT 90		99
ERR, ESTANDAR REGRESION		200.0

#### VII.1.2.4.- *Análisis de la Lp(a).*

La determinación cuantitativa de la Lp(a) se realizó también por un método *inmunoturbidimétrico* que permite la determinación cuantitativa de la concentración plasmática de la Lp(a) humana mediante un análisis de inmunoprecipitación.

Las muestras (antígenos) y la solución de antisuero (anticuerpos) son mezclados en las cubetas de reacción, formándose inmediatamente complejos *antígeno-anticuerpo insolubles*, produciendo una turbidez en la mezcla y de este modo una disminución de la cantidad de luz que atraviesa las cubetas de reacción proporcional a la cantidad de Lp(a) presente en el suero analizado. La reacción se produce en un periodo de incubación de aproximadamente 10 minutos, y la absorción final de la solución es medida a una longitud de onda de 340 nm.

La curva de calibración se efectuó mediante el procesado de una serie de sueros de calibración con concentraciones ya valoradas de Lp(a), tanto los calibradores como las muestras se colocan en el RA-XT sin diluir. Cuando alguna de las muestras da resultados por encima de la curva de calibración se realiza una dilución a 1:2 con suero salino y se vuelve a analizar.

- El diluyente de la Lp(a) se utiliza como primer reactivo, ("% REACT VOL") en el programa de definición de la analítica y se utiliza como estándar CERO en el proceso de calibración.

- El Antisuero no necesita preparación y se coloca en el autoanalizador sin dilución. El antisuero en la analítica es programado como el segundo reactivo ("2ND REACT VOL").

Se realizó la siguiente adaptación al autoanalizador RA-XT:



## ADAPTACION DE LA Lp(a) AL RA-XT.

NOMBRE	Lp(a)
IMMUNO	SI
INDICE IE	
TIPO	
% MUESTRA VOLUM.	16
FILTRO	340
RETARDO HORA	8:00
% REACT. VOLUM.	57
SEGUNDO REACT.	SI
2ND REACT VOLUM.	6
RETAR A2	0:45
UNID	MG/DL
UNIT FACTOR	1.000
DECIMAL PUNTO	1
BLR BAJ	0.000
BLR ALTO	1.000
RANGO BAJ	3.3
RANGO ALTO	101.0
REACT. BLANCO	0.000
NORMAL BAJO	5
NORMAL ALTO	30
PEND.	1.000
INTERSEC.	0.000
FIN PUNTO LIMIT	2.000
CORRECC LIMIT (AUTOLIN)	0.20
PEND. (A) (AUTOLIN)	1.00
INTERSEC (B) (AUTOLIN)	0.00
IE TIPO	CUBIC SIMPLE
N DE ESTANDAR	5
N DE ASPIRACION	2
CAL 1	(su valor)
CAL 2	(su valor)
CAL 3	(su valor)
CAL 4	(su valor)
CAL 5	(su valor)
% PRECISION LIMIT 1	99
% PRECISION LIMIT 2	99
% PRECISION LIMIT 3	15
% PRECISION LIMIT 4	15
% PRECISION LIMIT 5	15
% DEVIAC LIMIT 1	99
% DEVIAC LIMIT 2	99
% DEVIAC LIMIT 3	15
% DEVIAC LIMIT 4	15
% DEVIAC LIMIT 5	15
RESP. PREDICHA (10)	0.0
% DEVIAC. PERMISIBLE AT 10	99
RESP. PREDICHA (50)	0.0
% DEVIAC. PERMISIBLE AT 50	99
RESP. PREDICHA (90)	0.0
% DEVIAC. PERMISIBLE AT 90	99
ERR. ESTANDAR REGRESION	200.0

- LIMITACIONES DEL MÉTODO.

1- Las muestras lipémicas pueden producir falsos resultados. Las muestras con TGL por encima de 400 mg/dl, deben ser diluidas a la mitad con suero salino y vueltas a analizar.

2- Las muestras muy turbias deben ser clarificadas por filtración previa al ensayo.

3- Las cifras de bilirrubina de hasta 4 mg/dl no interfieren en los resultados.

4- Las cifras de Hb hasta 1 g/dl tampoco interfieren en los resultados. Sin embargo se recomienda no utilizar sueros hemolizados.

5- Las cifras de plasminógeno de hasta 230 mg/dl tampoco interfieren en el análisis.

6- Las cifras de Apo B de hasta 436 mg/dl tampoco interfieren en el análisis.

VII.3.- *MÉTODOS ESTADÍSTICOS -PROCESO DE DATOS-*.

Se han utilizado los programas STATGRAPHICS STATISTICAL SYSTEM. Versión 5.0 de GRAPHIC SOFTWARE SYSTEM y el programa del CENTER FOR PROCES ANALYTICAL CHEMISTRY (CPAC). Univ. de SEATTLE, WASHINGTON. Ver. 2.1.

Se han manejado en un ordenador ATAI0 386 con microprocesador matemático.

#### VII.4.- CONTROL DE CALIDAD.

La finalidad del control de calidad es establecer la fiabilidad de los procedimientos utilizados, es decir controlar la *exactitud* y la *precisión* de los métodos empleados.

En el laboratorio del HOSPITAL GENERAL "JUAN CARDONA", donde se realizó la parte experimental, se cuenta con un control de calidad ya en funcionamiento desde el año 1988, que consta de un *control de calidad interno* instaurado en el ordenador del autoanalizador del RA-XT y un *control de calidad externo* que es el perteneciente a la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUIMICA CLINICA.

##### VII.4.1.- Control de Calidad Interno.

Se procesa un suero control por cada serie analítica de sueros problemas y para su aceptación o rechazo se utilizan las reglas del algoritmo de WESTGARD (213) (214).

El algoritmo de WESTGARD, consiste en una aplicación del método gráfico clásico sobre control de calidad de SHEWHART adaptadas al laboratorio clínico posteriormente por LEVEY- JENNINGS (215) (216), que opera simultáneamente a la ejecución de los análisis de las muestras control, facilitando de forma inmediata la *aceptación* o *rechazo* de una serie analítica. El protocolo de WESTGARD utiliza una serie lógica de reglas de control con el objeto de minimizar los falsos rechazos, potenciar la detección de errores y facilitar la identificación de los mismos en *sistemáticos* y/o *aleatorios*, lo cual simplifica la corrección de las causas que los originan.

Se utiliza la regla 1:2s como señal de alarma: si un espécimen de control supera las dos desviaciones estándar, tanto por encima como por debajo, se desencadena el resto del proceso, sino las supera se aceptan los resultados analíticos obtenidos.

Las reglas son consideradas de forma secuencial, si una de ellas no es superada se rechaza la serie analítica, si se supera esta etapa, se pasa a considerar la siguiente y así sucesivamente. Las reglas incluidas en el algoritmo son:

$1_{3s}$ : RECHAZAR la serie cuando el resultado de un espécimen control supere tres desviaciones estándar por encima o por debajo de la media. Esta regla es sensible al *error aleatorio* y al *sistemático grosero*.

$2_{2s}$ : RECHAZAR la serie cuando dos resultados de especímenes control superen dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media. Si los sueros control tienen la misma concentración de constituyente analizado, indica la presencia de un error sistemático a esta concentración. Si poseen diferente concentración, se detectan los errores sistemáticos en el intervalo comprendido por ambas concentraciones.

$R_{4s}$ : RECHAZAR la serie analítica cuando la amplitud entre el control alto y el control bajo excede cuatro desviaciones estándar (uno superior al límite  $x + 2s$  y otro inferior al límite  $x - 2s$ ). Esta regla es sensible al *error aleatorio*.

$4_{1s}$ : RECHAZAR la serie analítica cuando cuatro mediciones de control sucesivas sobrepasan una desviación estándar. Esta regla es sensible a la presencia de un *error sistemático*.

$10_x$ : RECHAZAR la serie cuando diez valores consecutivos del control se encuentran todos a un mismo lado de la media. Esta regla es sensible también a la presencia de un *error sistemático*.

#### VII.4.2.– *Control de Calidad Externo.*

El laboratorio del Hospital también participa, como complemento del control de calidad interno, en el **Control de Calidad Externo de la SEQC (217)**.

El principal objetivo del control de calidad externo es establecer una comparación entre laboratorios con el fin de contribuir a:

- *Mejorar los resultados de los laboratorios clínicos.*
- *Comprobar la imprecisión de los resultados obtenidos con los métodos analíticos empleados en el propio laboratorio.*
- *Comparar la inexactitud de los métodos analíticos propios con la de otros participantes.*
- *Apoyar el control de calidad interno.*

El *Programa de Bioquímica del Control de Calidad de la SEQC* es de periodicidad quincenal y de un año de duración, el número de magnitudes que controla es de 28, mediante el procesado de 24 especímenes de control a lo largo del año, con informes quincenales de los resultados e evaluaciones trimestrales a cada participante y un informe final sobre la evaluación global del Programa.

Los informes quincenales miden la *inexactitud* para cada *magnitud* y *laboratorio* expresada como porcentaje y en número de desviaciones estándar respecto a la media del método. Los resultados obtenidos por el laboratorio en la quincena correspondiente a la de la realización del estudio experimental (del 1 al 15 de diciembre de 1991) y para las determinaciones comprendidas en el estudio fueron:

	Inexactitud (en)	
	porcentaje	desviación Estándar
glucosa	- 1%	- 0.27 DE
Colesterol	0%	+ 0.09 DE
Triglicéridos	+ 1%	+ 0.13 DE
Sodio	0%	+ 0.03 DE
Potasio	- 1%	- 0.43 DE
Creatinina	- 1%	- 0.08 DE

De la evaluación final del Programa de Control de Calidad Interlaboratorios de la SEQC correspondiente al año 1991 (218), y con respecto a las analíticas de lípidos correspondientes al estudio experimental y una inscripción de 602 laboratorios con una participación activa del 69,86%, merece señalarse:

**Colesterol**– El método *colecsterol esterasa/ colecsterol oxidasa/ peroxidasa* utilizado en el estudio es el método de mayor participación en el control de calidad externo (97,2% del total de participantes) y tiene un 4,73% de CV, el más bajo de los métodos de colesterol utilizados.

**Triglicéridos**– El método de *lipasa/ glicerol kinasa/ glicerol fosfato oxidasa/ peroxidasa* utilizado en el estudio posee un nivel de participación del 65,4% y un 6,73% de CV.

## VII.5.- REALIZACIÓN DE LA ENCUESTA.

A los sujetos voluntarios del estudio se les solicitó la cumplimentación de un pequeño cuestionario basado en otros similares realizados en otros estudios sobre hábitos alimentarios (201).

El cuestionario se dividió en tres partes:

I- Datos personales, enfermedades padecidas, **hábito de consumo de alcohol, de tabaco, de deporte y horas pasadas ante la TV.** Las preguntas siempre fueron concretas y en el caso del *hábito de fumar*, con las opciones como respuestas de "*Nunca*", "*A veces*" o "*Si*"; en el caso de *consumo de alcohol* además si el consumo de alcohol era "*a diario*" o "*de fin de semana*".

II- Datos familiares sobre los **antecedentes de alteraciones y enfermedades padecidas por sus padres y familiares directos** que pudieran constituir un *factor genético* en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

En este apartado del cuestionario iban especificados los procesos y enfermedades más frecuentes en el desarrollo de enfermedad arteriocoronaria en las que los encuestados solo tenían que marcar con una cruz la respuesta adecuada.

III- Por último, un pequeño resumen sobre sus **hábitos alimenticios** que pudieran resaltar cualquier característica que estuviera relacionada con los resultados de los parámetros bioquímicos analizados en el estudio.

Para la cumplimentación de este apartado también se les formularon una serie de preguntas con unas opciones de respuestas concretas y también se les concedió unas líneas para que anotaran cuales fueron sus alimentos ingeridos en una semana, fuera de las "comidas principales" con el ánimo de valorar el "*consumo habitual*" o "*no habitual*" de alimentos, especialmente de aquellos potencialmente ricos en colesterol ingeridos "*entre horas*".

**VIII.- RESULTADOS.**



## VIII.- RESULTADOS.

La parte experimental realizada consta de:

- 1- Determinación de los PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.
- 2- Realización de ESTUDIOS QUIMIOMÉTRICOS.
- 3- Realización de la ENCUESTA.

El número de participantes en ambos estudios y el nivel de cooperación se expresan en las tablas XII, XIII y XIV.

Los sujetos participantes fueron voluntarios de los primeros cursos de las Escuelas Universitarias de Enfermería y Politécnica, cuya única condición requerida fue el de tener de 18 a 22 años de edad.

**TABLA XII****DATOS GENERALES DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES**

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
Número de sujetos	47 50.54 (%)	46 49.46 (%)	93
Pertenecen a la Esc. Politéc.	42 45.16 (%)	11 11.82 (%)	53 56.98 (%)
Pertenecen a la Esc. de Enfer.	5 5.38 (%)	35 37.34 (%)	40 43.02 (%)

**TABLA XIII****NIVEL DE COOPERACION ESCUELA UNIVERSITARIA POLITÉCNICA**

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
Alumnos (18-22 años)	181	24	205
Cooperaron en el estudio	42 23.2 (%)	11 45.8 (%)	53 25.85 (%)

**TABLA XIV****NIVEL DE COOPERACION ESCUELA UNIVERSITARIA DE ENFERMERÍA**

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
Alumnos (18-22 años)	6	44	50
Cooperaron en el estudio	5 83.33 (%)	35 77.54 (%)	40 80 (%)

### VIII.1.- RESULTADOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.

A cada muestra se le realizaron las determinaciones analíticas de: *colesterol total (CLT)*, *colesterol de la HDL total (cHDL- T)*, *colesterol de HDL<sub>3</sub> (cHDL-3)*, *colesterol de HDL<sub>2</sub> (cHDL-2)*, *colesterol de LDL (cLDL)*, *triglicéridos (TGL)*, *apoproteínas apo A-I y apo B*, *Lp(a)*, *glucosa (GLU)*, *sodio*, *potasio* y *creatinina*.

Los nueve primeros parámetros corresponden a los niveles plasmáticos de lípidos y apoproteínas de cada sujeto participante en el estudio; el décimo corresponde a la determinación de la glucemia, por ser la diabetes uno de los factores de riesgo importantes en el desarrollo de enfermedad coronaria, independiente de la existencia de otros factores. Estos diez parámetros son los que vamos a utilizar a lo largo de la exposición de resultados.

Los otros tres restantes: creatinina, sodio y potasio se determinaron para descartar una alteración renal causante de una hiperlipemia secundaria. No se ha observado ninguna alteración de estos tres parámetros en ninguno de los sujetos del estudio.

Los resultados de los trece parámetros se recogen en las Tablas XV y XVI, pertenecientes a la Escuela Universitaria Politécnica y a la Escuela Universitaria de Enfermería, respectivamente.

Las unidades de medida utilizadas para todas las determinaciones fueron mg/dl excepto para Na y K que se expresan en mEq/l.

TABLA XV

E SCUELA UNIV. POLITÉCNICA

		CLT	TGL	cHDL	cHDL3	cHDL2	cLDL	APO A	APO B	Lp(a)	GLU	NA	K	CREA
sexo														
V	1	132	61	45	37	8	75	103.4	50.6	0.5	68	141	4.2	1.20
V	2	178	95	63	57	6	96	152.4	62.8	5.1	66	141	4.3	1.02
V	3	136	61	62	50	12	62	132.1	40.7	10.7	62	142	4.1	0.96
V	4	196	76	54	44	10	127	116.9	81.9	91.6	70	141	4.3	1.24
V	5	146	98	48	38	10	78	112.2	49.2	41.4	66	142	3.6	0.99
V	6	164	60	61	55	6	91	107.8	58.5	0.8	71	141	4.4	1.06
V	7	179	95	39	36	3	121	102.6	75.5	54.3	71	142	4.0	1.08
V	8	177	82	50	44	6	111	110.3	72.6	6.8	72	142	3.5	1.14
M	9	243	81	58	49	9	169	135.4	92.8	39.8	73	142	4.2	1.00
M	10	166	73	56	44	12	95	120.4	65.8	23.3	72	141	3.9	1.09
V	11	185	129	61	51	10	98	152.6	70.7	16.5	61	142	3.5	1.13
M	12	164	58	45	40	5	107	122.3	63.3	94.3	64	142	3.7	0.98
M	13	141	39	55	51	4	78	107.1	51.8	74.4	55	142	3.7	0.92
V	14	182	71	47	37	10	121	127.6	83.1	49.1	63	141	3.5	1.12
V	15	151	78	38	33	5	97	106.1	55.4	0.6	69	142	4.0	1.06
V	16	172	88	40	35	5	114	114.1	74.6	25.6	83	142	3.6	1.07
V	17	146	62	50	40	10	84	112.7	56.9	36.2	74	142	3.7	1.02
V	18	177	71	64	47	17	99	120.5	64.8	0.5	73	141	3.7	0.95
V	19	153	95	71	62	9	63	148.0	48.2	25.6	63	141	4.0	1.01
V	20	166	92	63	47	16	85	135.6	50.9	0.5	80	143	4.8	1.04
M	21	151	72	76	66	10	61	171.1	40.8	20.7	76	142	4.0	0.98
V	22	190	243	40	33	7	101	114.9	77.1	0.5	68	141	4.0	1.04
V	23	204	61	60	55	5	132	155.8	66.5	54.0	71	142	4.4	1.32
V	24	161	54	51	41	10	99	116.8	64.3	0.6	63	145	3.8	1.13
M	25	171	56	62	49	13	98	143.6	54.3	0.3	73	142	3.7	1.15
V	26	189	82	50	42	8	123	131.0	74.9	0.5	61	142	3.5	1.57
V	27	215	106	54	45	9	140	140.2	92.7	15.8	58	140	3.6	1.00
M	28	146	32	56	52	4	82	138.8	54.8	0.4	65	141	3.5	1.14
M	29	151	55	61	52	9	79	136.2	48.4	50.3	68	142	4.0	1.05
M	30	162	78	66	53	13	80	153.4	55.5	27.7	72	141	4.4	0.92
V	31	145	101	32	27	5	93	85.4	61.7	6.8	60	142	3.5	1.34
V	32	142	83	57	46	11	68	131.9	48.6	19.4	60	142	3.7	1.09
M	33	172	83	61	46	15	94	151.3	66.2	76.3	64	141	3.8	0.91
V	34	152	65	40	36	4	99	112.2	64.1	6.8	59	142	4.0	0.90
V	35	135	91	51	35	16	66	113.5	53.3	12.1	63	142	3.5	1.09
V	36	141	86	42	31	11	82	103.0	58.8	0.8	58	142	3.6	1.40
V	37	226	283	33	29	4	116	110.9	92.5	18.5	63	142	4.0	1.44
V	38	177	118	44	36	8	109	129.5	67.5	0.5	57	140	3.3	1.23
V	39	146	57	65	53	12	70	157.9	46.7	0.5	74	141	4.7	1.21
V	40	158	82	50	39	11	92	116.6	63.1	13.6	70	142	3.6	1.09
V	41	146	179	50	38	12	60	125.4	63.6	37.1	61	142	3.7	1.37
V	42	175	121	46	37	9	105	127.7	68.7	25.6	68	142	3.8	1.13
V	43	138	68	51	41	10	73	123.6	56.1	11.3	65	141	4.0	1.04
M	44	156	88	50	38	12	88	114.3	64.3	28.1	84	142	4.0	1.04
V	45	167	82	45	39	6	106	108.2	65.5	0.5	77	142	4.3	0.94
V	46	206	144	55	51	4	122	148.1	77.0	28.8	72	142	4.1	1.07
V	47	146	51	62	48	14	74	134.9	47.1	0.7	71	142	4.6	1.23
V	48	162	58	52	42	10	98	126.9	65.7	34.3	67	142	4.0	0.95
V	49	156	71	56	46	10	86	134.8	56.7	5.2	74	141	4.0	1.06
V	50	152	74	42	36	6	95	113.2	65.5	10.1	75	142	4.2	1.06
V	51	136	68	50	46	4	72	118.2	47.1	0.6	67	142	3.6	1.03
V	52	168	98	54	47	7	94	131.5	62.0	18.4	87	142	3.8	1.09
V	53	161	108	35	29	6	104	102.4	66.7	0.5	62	142	3.6	1.02

TABLA XVI

ESCUELA UNIV. ENFERMERÍA

	COL	TGL	cHDL	TcHDL	3cHDL	2	cLDL	APO A	APO B	Lp(a)	GLU	NA	K	CREA
sexo														
M	54	113	57	56	51	5	46	128.9	39.4	0.3	72	139	3.6	0.85
M	55	120	62	48	37	11	60	116.5	46.9	5.8	89	141	4.3	0.81
M	56	141	66	55	48	7	73	136.6	61.5	14.2	76	141	4.1	0.91
M	57	181	88	58	40	18	105	140.8	62.9	1.7	79	141	4.3	0.88
M	58	128	62	61	47	14	55	129.6	42.1	0.4	79	138	4.1	0.93
M	59	151	46	72	63	9	70	158.4	50.8	20.1	82	139	3.8	0.86
M	60	184	64	66	58	8	101	157.6	70.3	7.1	89	142	4.0	0.95
M	61	151	55	51	44	7	89	128.0	55.3	0.6	76	141	3.9	0.89
V	62	162	58	54	48	6	96	124.6	65.7	11.2	88	142	4.2	1.06
V	63	119	82	42	39	3	61	100.9	40.7	9.6	88	141	4.2	1.06
M	64	164	55	54	44	10	99	128.9	73.2	8.6	84	142	4.1	0.98
M	65	171	72	57	55	2	100	141.1	64.4	0.4	82	142	4.5	0.90
M	66	168	81	54	47	7	98	165.1	74.2	11.2	77	142	4.2	0.95
M	67	162	58	56	48	8	94	135.1	56.2	34.9	83	141	3.9	0.89
M	68	140	72	50	47	3	76	113.0	45.4	7.8	83	141	4.3	0.75
M	69	181	61	51	46	5	118	125.3	66.8	0.6	80	142	4.2	0.88
M	70	142	71	50	44	6	78	123.0	48.4	36.0	81	140	4.8	0.78
M	71	198	96	63	56	7	122	135.1	76.5	9.7	85	142	4.5	0.85
M	72	162	82	49	43	6	97	136.9	64.5	0.5	84	142	4.2	0.99
M	73	151	36	67	55	12	77	137.6	50.0	11.1	86	142	4.1	0.96
M	74	142	51	60	48	12	72	116.6	49.7	0.3	74	141	3.8	0.81
M	75	194	99	48	41	7	126	116.2	84.5	41.1	88	141	4.0	0.79
M	76	199	91	60	52	8	121	151.1	73.1	0.8	80	141	4.5	0.77
M	77	135	58	54	46	8	69	127.7	47.2	13.1	94	141	4.2	0.93
M	78	162	102	50	47	3	92	138.4	61.2	13.3	85	141	3.8	0.90
V	79	205	101	54	48	6	131	124.4	84.1	58.0	75	140	4.3	0.99
M	80	171	55	62	54	8	98	141.8	56.1	11.2	90	141	4.1	1.07
M	81	133	51	52	48	4	71	125.4	40.0	5.6	83	141	4.8	0.87
M	82	141	65	56	44	12	72	140.6	51.4	8.4	70	141	4.3	1.07
V	83	131	84	49	38	11	65	106.8	54.2	0.7	89	142	4.0	1.36
M	84	165	45	58	50	8	98	123.6	59.5	15.1	92	142	4.3	1.04
M	85	189	68	56	45	11	119	118.2	92.0	25.2	94	141	4.0	0.99
M	86	161	42	61	48	13	92	133.5	56.3	26.3	93	141	3.7	0.98
V	87	136	68	31	29	2	91	89.1	53.9	0.6	80	142	4.0	1.01
M	88	175	84	52	41	9	106	125.4	78.9	11.6	75	142	4.1	0.96
M	89	146	66	61	52	9	72	141.6	53.8	12.5	86	141	4.3	0.89
V	90	178	139	36	25	11	114	100.3	75.9	0.5	94	142	4.0	1.16
M	91	188	51	72	60	12	106	150.9	60.7	8.7	84	141	4.8	0.68
M	92	141	52	47	44	3	84	128.0	57.4	3.4	84	142	4.2	0.94
M	93	162	74	53	49	4	94	134.6	52.8	11.4	85	142	4.0	0.90

## VIII.2.- ESTUDIOS QUIMIOMÉTRICOS.

### VIII.2.1.- Procedimientos Descriptivos.

Antes de proceder a la obtención de los estadísticos se ha efectuado un *estudio descriptivo previo* con la finalidad de establecer el tipo de distribución de los valores obtenidos para cada variable y detectar la existencia de valores aberrantes.

#### VIII.2.1.1.- Estudio de la Distribución.

Se ha realizado un estudio de la distribución mediante el método de las "*Barras suspendidas*" (Hanging Histobars).

Este método produce un gráfico de distribución de frecuencias semejante al Histograma, excepto que aquí las columnas están suspendidas de la curva de distribución normal ideal. El eje vertical representa el grado de desviación respecto a la frecuencia esperada. Cualquier valor hallado para las columnas verticales que oscile alrededor del eje horizontal tomado como cero indica la desviación de la frecuencia respecto a la de la distribución normal.

Se encontró que todas las variables siguen aproximadamente una distribución gaussiana (Fig. 12, 13 y 14), excepto para la  $L_p(a)$  que presenta una distribución altamente sesgada hacia la izquierda (Fig. 14 a).

Histobars

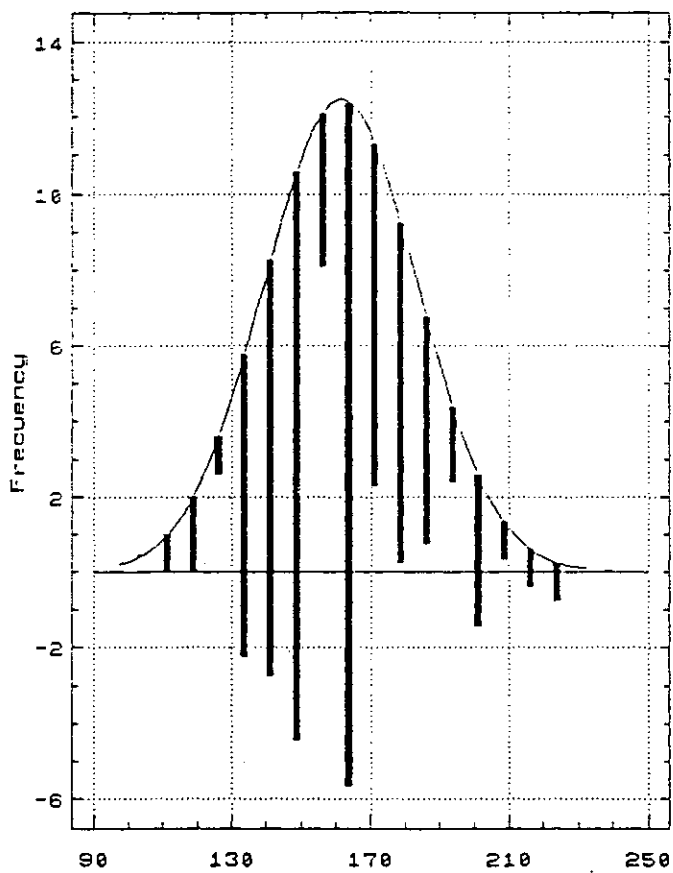


Fig.12 a. COLESTEROL

Histobars

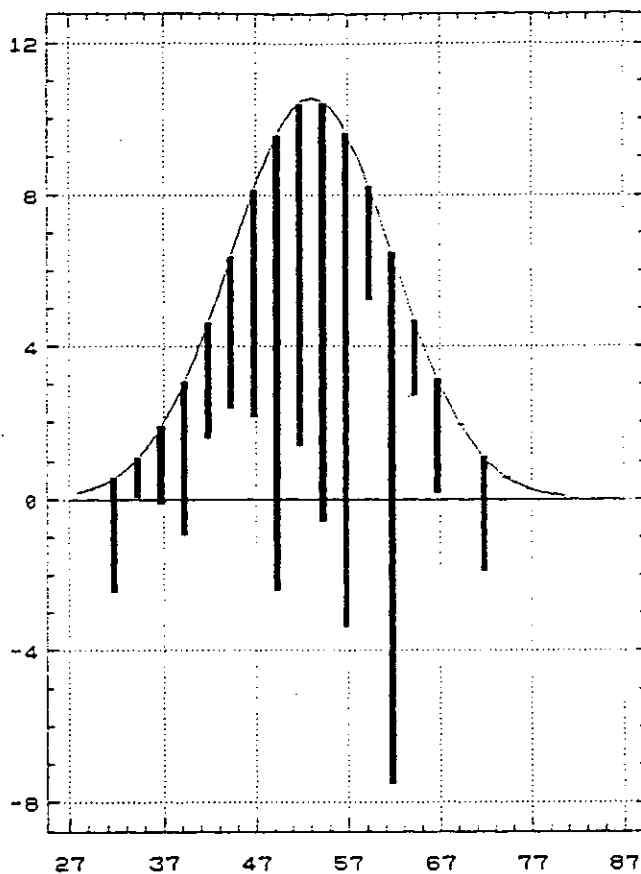


Fig.12 b. CHDL-T

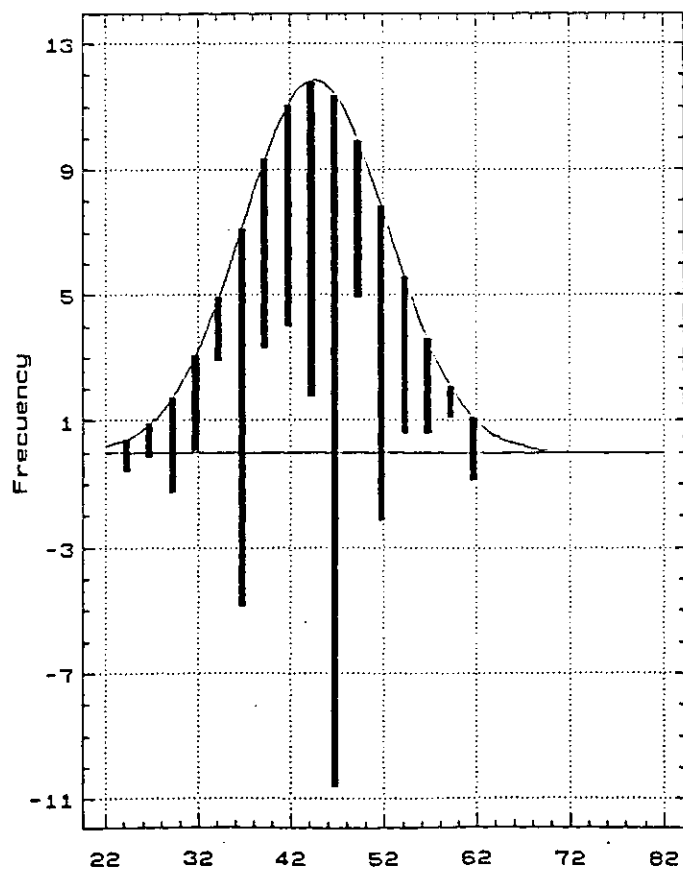


Fig.12 c. CHDL-3

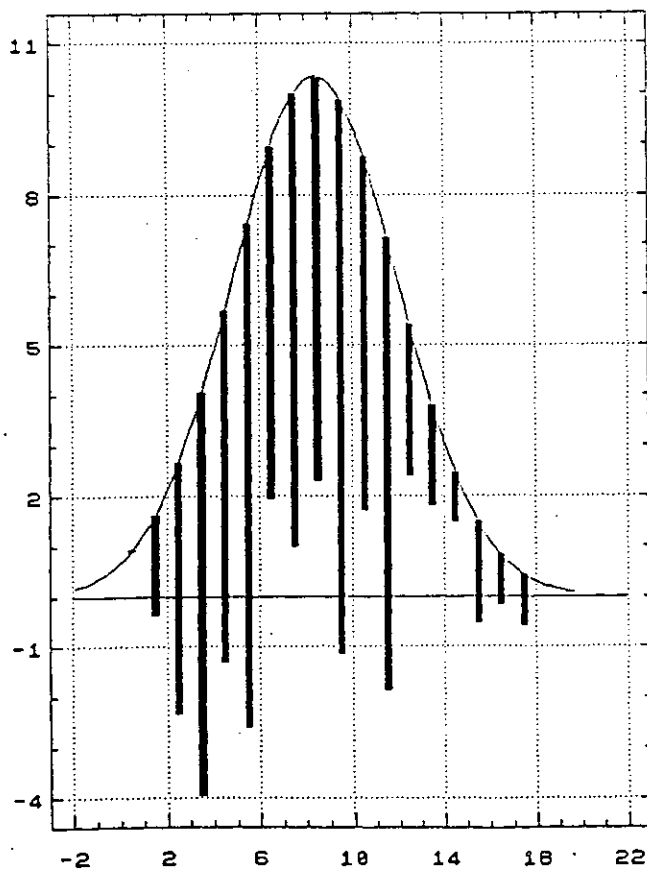


Fig.12 d. CHDL-2

Histobars

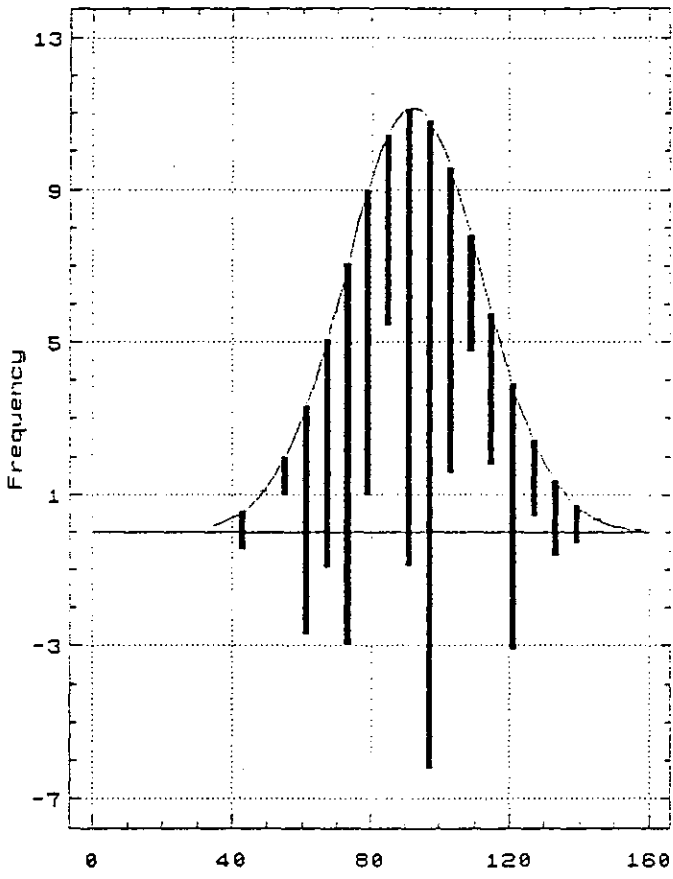


Fig.13 a.

LDL

Histobars

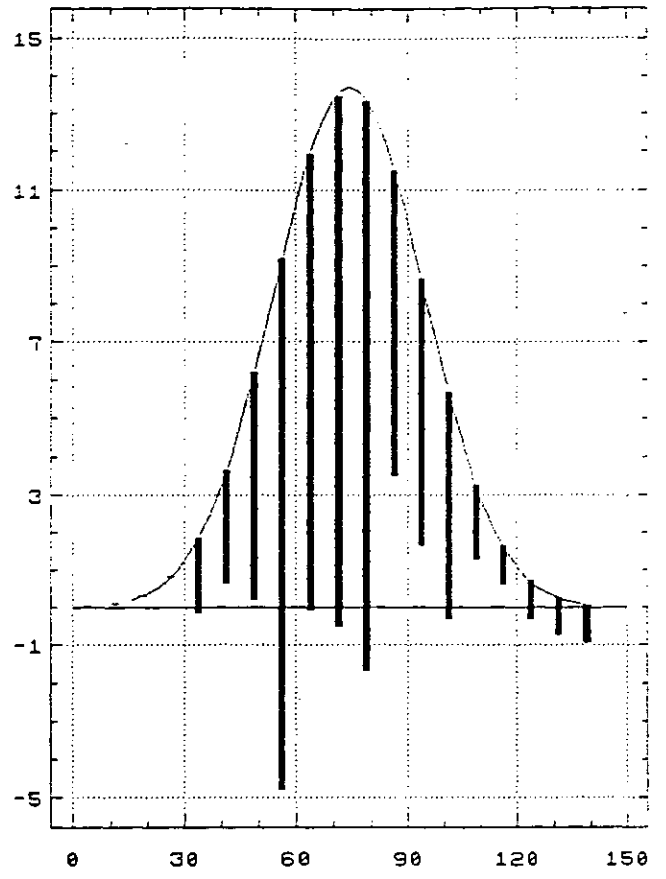


Fig.13 b.

TRIGLICERIDOS

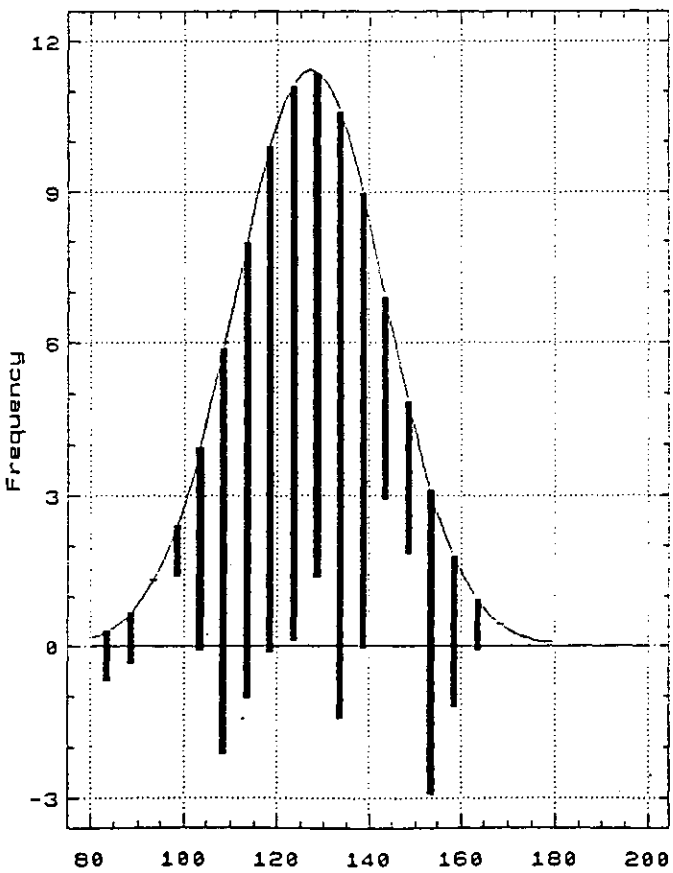


Fig.13 c.

APO A-I

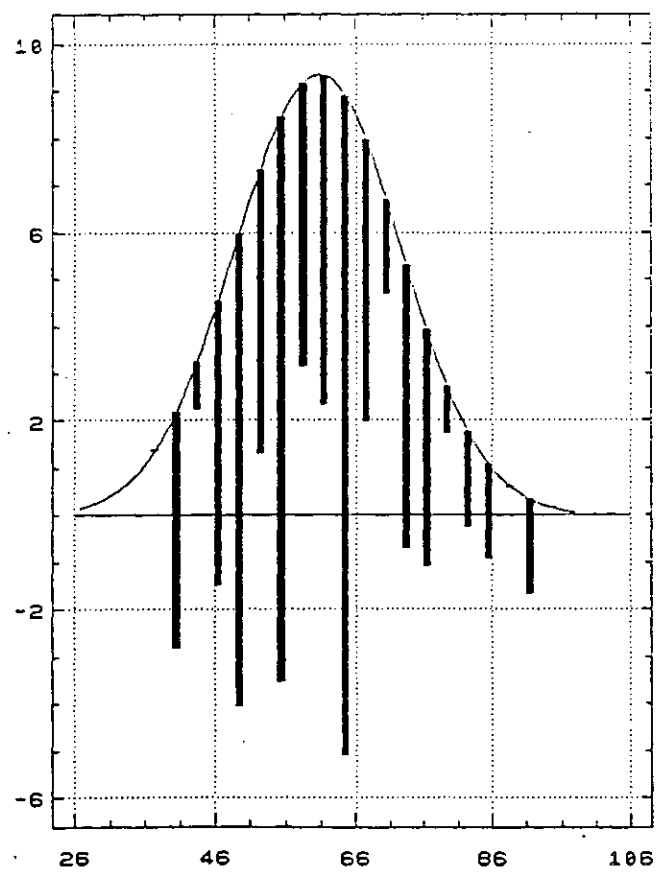


Fig.13 d.

APO B



Histobars

Fig. 14 a.

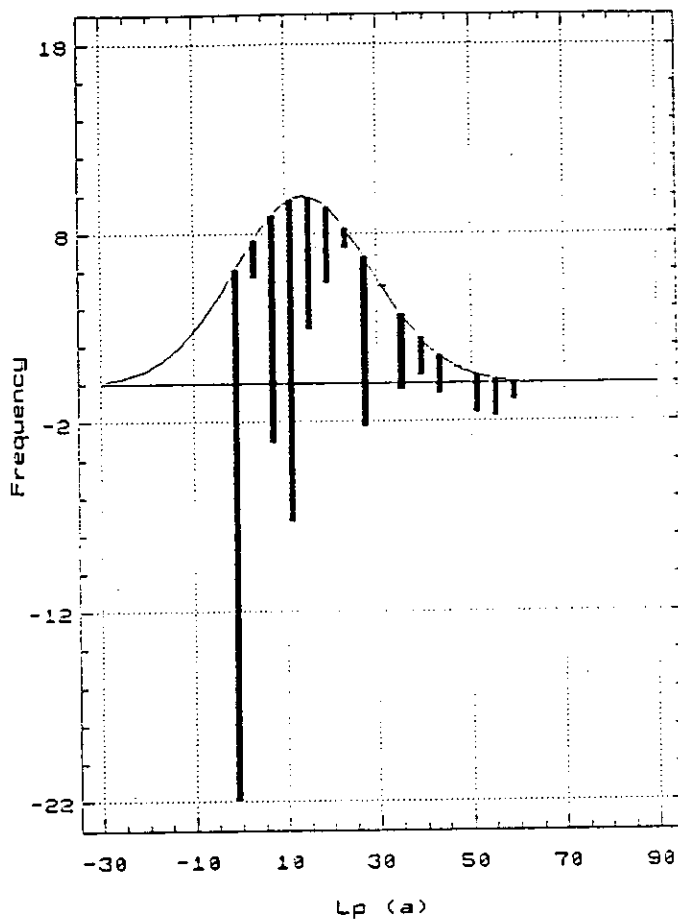
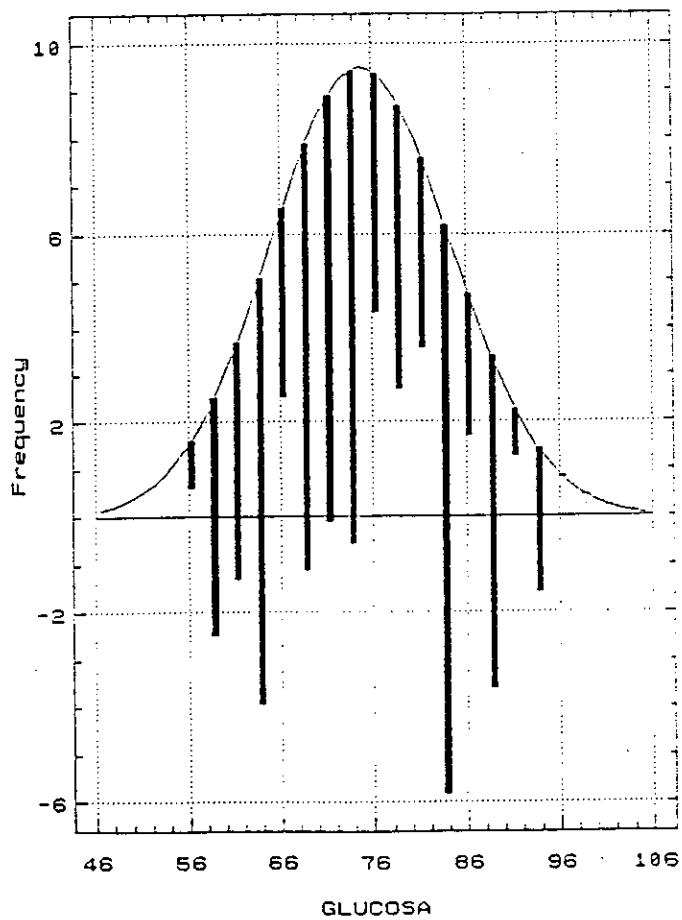


Fig. 14 b.



### VIII.2.1.2.- *Detección de Valores Aberrantes.*

Se ha procedido posteriormente a la aplicación de un procedimiento estadístico no paramétrico en busca de **valores aberrantes** u "*outliers*".

En una representación gráfica de la distribución de los datos, los "*outliers*" son aquellos datos que se apartan aparentemente del núcleo central de los demás componentes de la muestra.

El procedimiento estadístico "*robusto*" aplicado fue el de "*Box and Whisker*" (219) cuyas representaciones gráficas aplicadas a todos los parámetros realizados y divididas en poblaciones de varones (1) y mujeres (2) se exponen en las figuras 15, 16 y 17. Un procedimiento estadístico se califica de *robusto* cuando mantiene su validez en diferentes situaciones y no se ve afectado por la presencia de valores extremos.

En la representación "*Box and Whisker*", la caja central abarca una fracción equivalente al 50% de la población representada, la línea horizontal central corresponde a la mediana y el límite superior al cuartil mayor y el límite inferior al cuartil menor. La línea vertical que se extiende hasta los resultados extremos se denomina "*whisker*" (bigote). Los resultados aberrantes "*outliers*" se representan por puntos fuera de los "*bigotes*".

Las representaciones "*box*" también sirven para comparar grupos de datos. Los resultados obtenidos para los chicos (1) y las chicas (2) en cada variable se aprecian claramente en los gráficos obtenidos. Es claramente manifiesta, por la observación de los gráficos "*Box and whisker*", la diferencia que hay entre los dos grupos de población para algunas de las variables que pueden ser confirmadas por otros test estadísticos (por ejemplo, el test de la t). También, se puede observar gráficamente la dispersión de los datos para estos dos grupos.

Multiple Box-and-Whisker Plot  
COLESTEROL

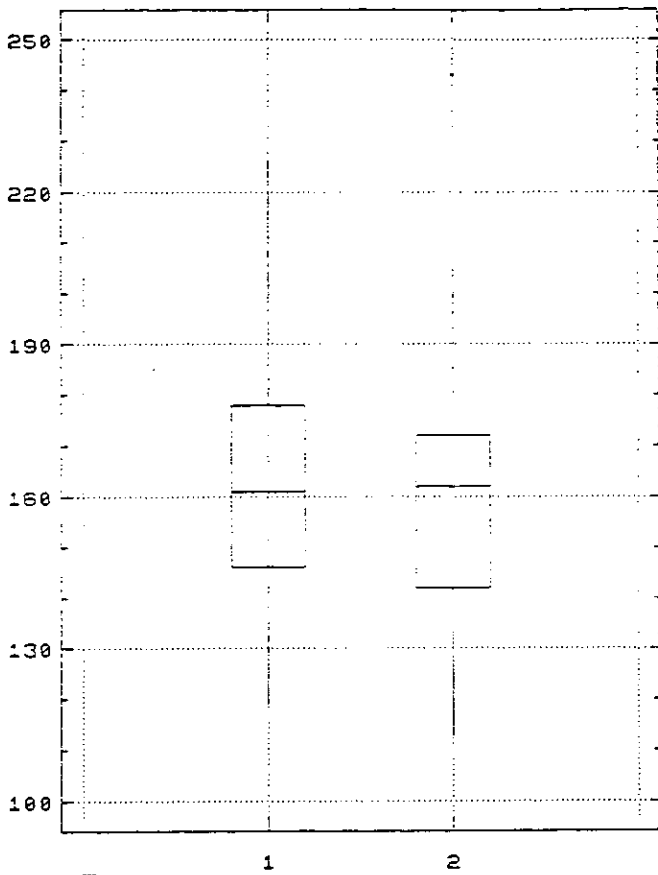


Fig.15 a.  
CHICOS vs CHICAS

Multiple Box-and-Whisker Plot  
CHOL-T

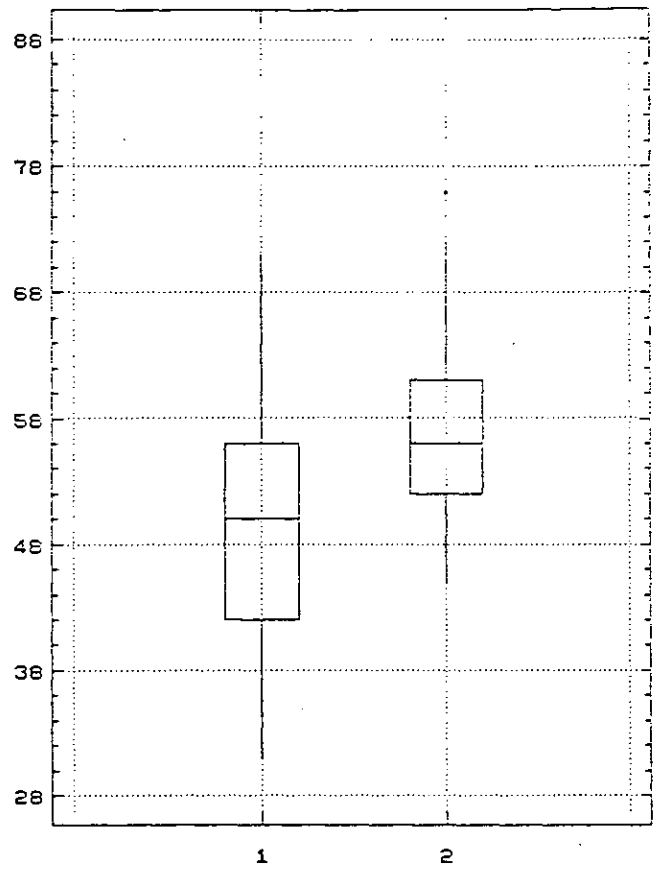


Fig.15 b.  
CHICOS vs CHICAS

CHDL-3

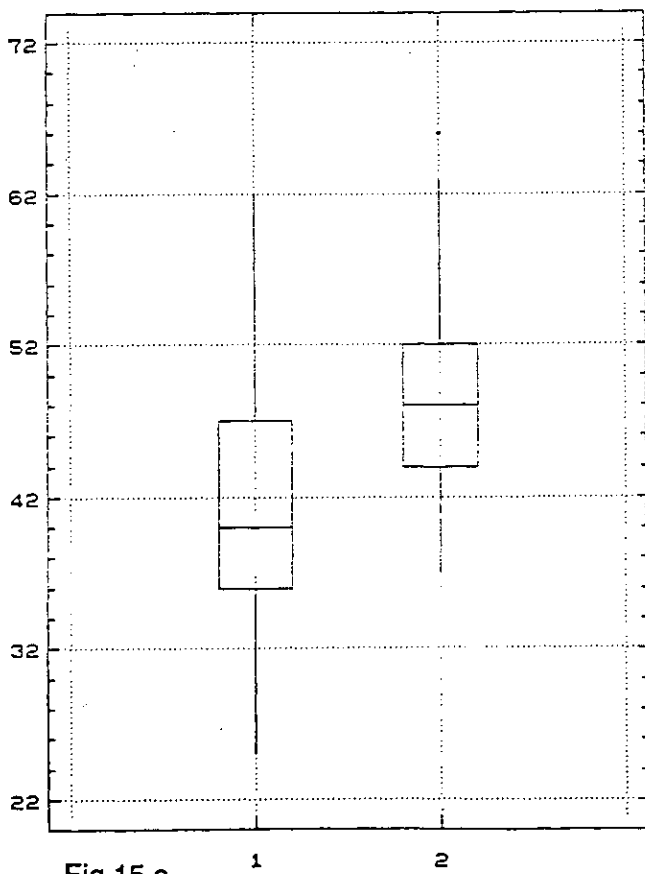


Fig.15 c.  
CHICOS vs CHICAS

CHDL-2

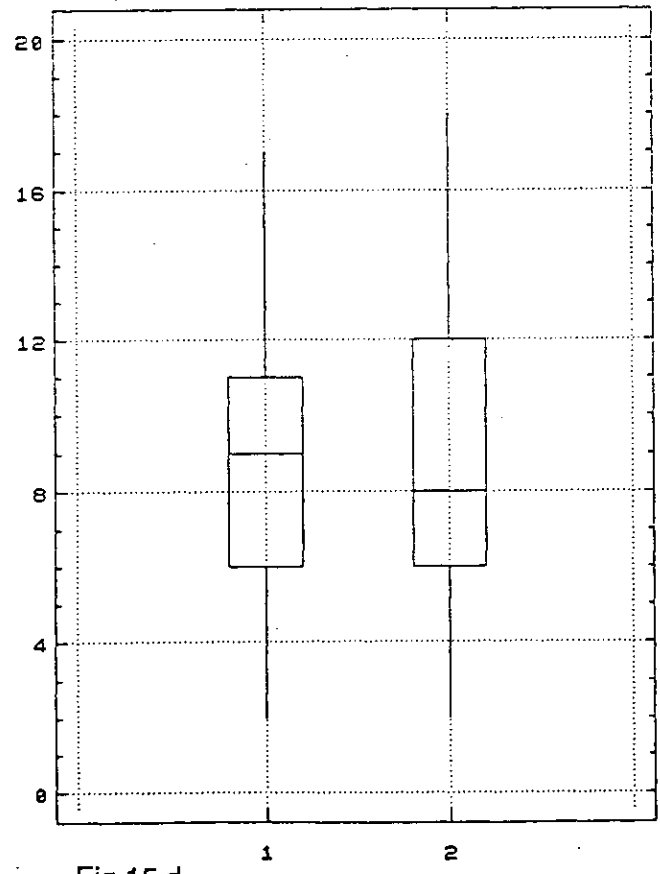


Fig.15 d.  
CHICOS vs CHICAS

Multiple Box-and-Whisker Plot  
LDL

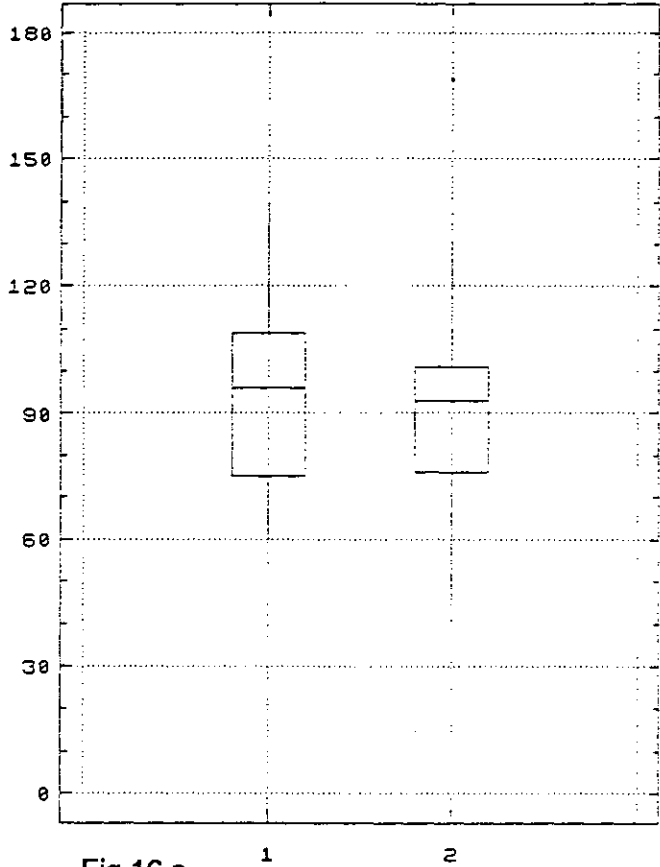


Fig.16 a.  
CHICOS vs CHICAS

Multiple Box-and-Whisker Plot  
TRIGLICERIDS

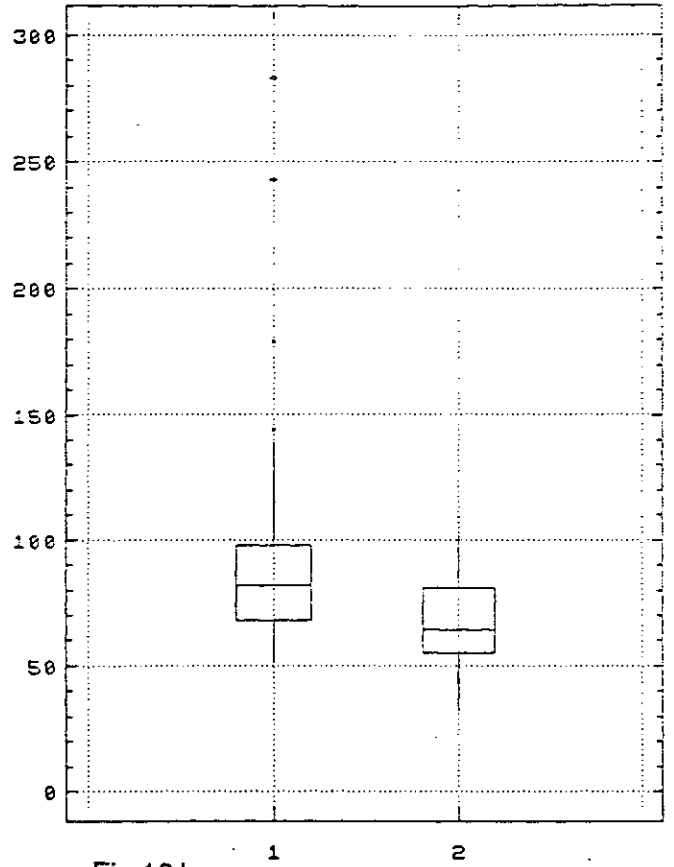


Fig.16 b.  
CHICOS vs CHICAS

APO A-I

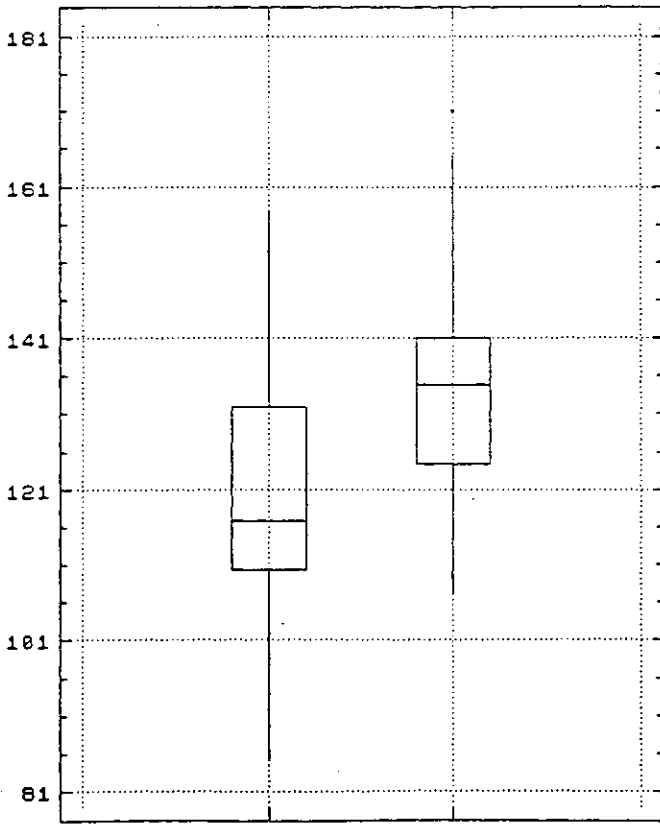


Fig.16 c.  
CHICOS vs CHICAS

APO B

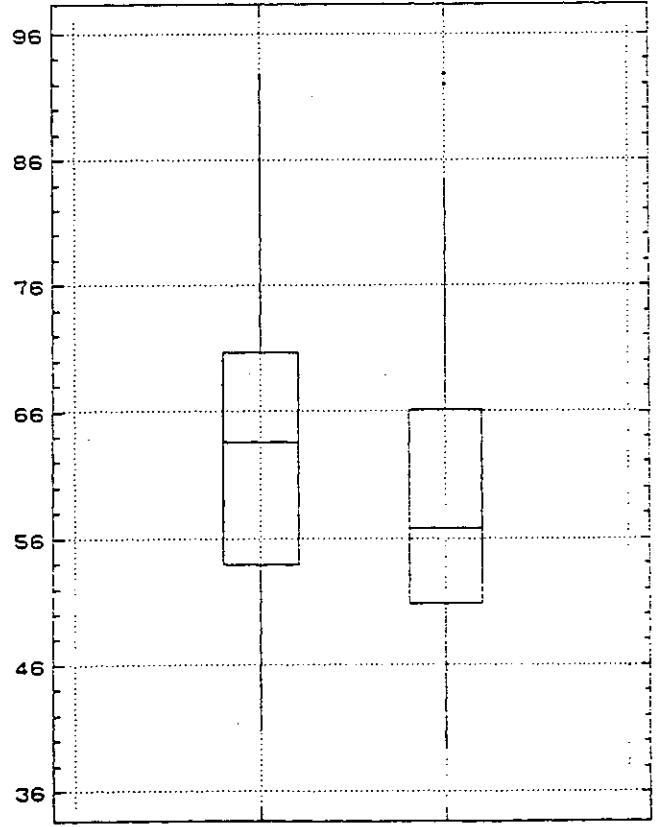
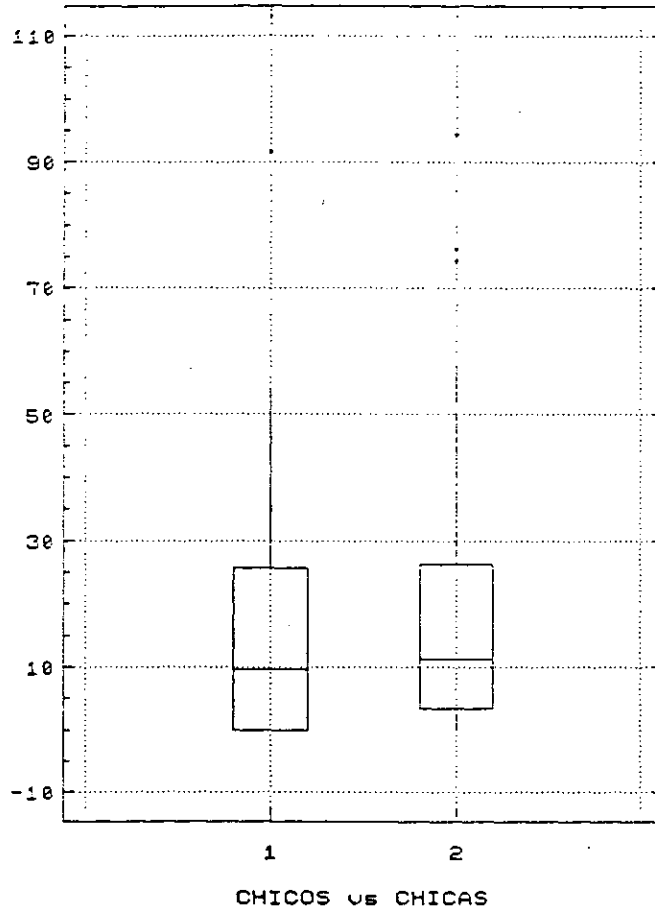


Fig.16 d.  
CHICOS vs CHICAS

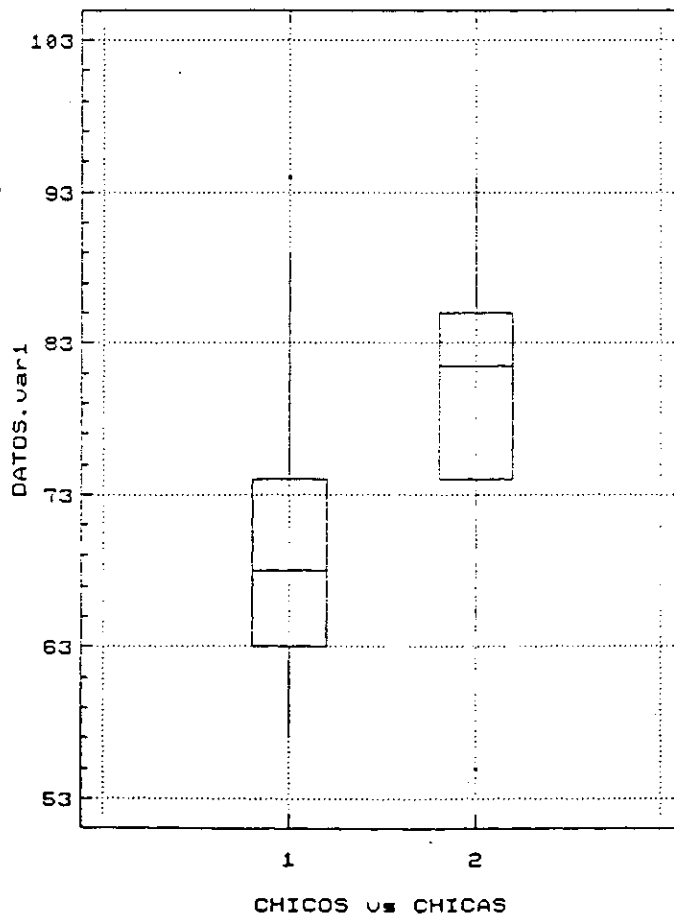
Multiple Box-and-Whisker Plot  
Lp (a)

Fig. 17 a.



GLUCOSA

Fig. 17 b.



### VIII.2.2.- *Datos Corregidos.*

Una vez eliminados los "outliers" se han vuelto a calcular los parámetros estadísticos. Para ello, cada dato *aberrante* ha sido sustituido por el valor de la mediana correspondiente a su variable.

Los resultados obtenidos para la **media, desviación estándar, varianza, máximo y mínimo, límites de confianza y coeficiente de variación** para cada variable se exponen en la Tabla XVII.

**TABLA XVII**  
**DATOS ESTADÍSTICOS CORREGIDOS**

<b>COLESTEROL</b>	<b>General</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	161,5	162,98	160
desv. estándar	22,3	23,72	20,89
varianza	497,16	562,89	436,44
mínimo	113	119	113
máximo	226	226	205
límite de conf.	4,53	7	6,2
coef. variación	13,8	14,58	13,06
<b>TGL</b>	<b>General</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	74,32	82,08	66,39
desv. estándar	20,26	19,91	17,51
varianza	410,39	396,3	306,69
mínimo	32	51	32
máximo	139	139	102
límite de conf.	4,12	5,8	5
coef. variación	27,26	24,25	26,38
<b>cHDL-T</b>	<b>General</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	53,28	49,68	56,3
desv. estándar	9,19	9,64	6,48
varianza	84,55	92,92	42,04
mínimo	31	31	44
máximo	78	71	72
límite de conf.	1,9	2,8	1,9
coef. variación	17,25	19,4	11,51
<b>cHDL-3</b>	<b>General</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	44,64	41,28	48,09
desv. estándar	7,84	8,34	5,52
varianza	61,42	69,55	30,52
mínimo	25	25	37
máximo	63	62	63
límite de conf.	1,6	2,4	1,6
coef. variación	17,55	20,2	11,49

**TABLA XVII**  
**DATOS ESTADÍSTICOS CORREGIDOS**

<b>cHDL-2</b>	<b>General</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	8,41	8,4	8,43
desv. estándar	3,58	3,57	3,64
varianza	12,85	12,72	13,27
mínimo	2	2	2
máximo	18	17	18
límite de conf.	0,6	1	1,1
coef. variación	42,58	42,44	43,19
<b>cLDL</b>	<b>General</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	92,11	94,21	89,95
desv. estándar	19,92	20,6	19,1
varianza	396,79	424,51	367,9
mínimo	46	60	46
máximo	140	140	131
límite de conf.	4	5,9	5,7
coef. variación	21,63	21,87	21,32
<b>Apo A-I</b>	<b>General</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	127,1	121,09	133,24
desv. estándar	16,35	17,17	13
varianza	267,45	294,93	168,96
mínimo	85,5	85,5	107,1
máximo	165,1	157,9	165,1
límite de conf.	3,3	5	3,9
coef. variación	12,87	14,18	9,75
<b>Apo B</b>	<b>General</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	60,8	62,98	58,58
desv. estándar	11,88	12,27	11,15
varianza	141,08	150,67	124,37
mínimo	39,4	40,7	39,4
máximo	92,7	92,7	84,5
límite de conf.	2,4	3,6	3,3
coef. variación	19,53	19,48	19,03



**TABLA XVII**  
**DATOS ESTADÍSTICOS CORREGIDOS**

Lp(a)	General	Varones	Mujeres
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	13,92	13,53	14,33
desv. estándar	14,9	15,74	14,15
varianza	221,97	247,76	200,21
mínimo	0,3	0,5	0,3
máximo	58	54,3	58
límite de conf.	3	4,6	4,2
coef. variación	107,03	116,36	98,77

Glucosa	General	Varones	Mujeres
tamaño muestra	93	47	46
media aritmética	74,71	69,3	80,24
desv. estándar	9,76	8,43	7,76
varianza	95,23	71,08	60,18
mínimo	57	57	64
máximo	94	89	94
límite de conf.	1,99	2,47	2,3
coef. variación	13,06	12,16	9,67

VIII.2.3.- *Correlaciones entre Variables.*

Se realizó un estudio de la correlación existente entre todas las variables iniciales obteniéndose los siguientes resultados:

variables	1	2	3	4	5
1	1				
2	-.0382	1			
3	-.2440	.4307	1		
4	.1717	.0608	-.4044	1	
5	.2096	.0806	-.4155	.9190	1
6	-.0402	-.0318	-.0841	.4531	.0657
7	-.0179	.9126	.2529	-.1916	-.1351
8	.1051	.2529	-.1407	.7817	.7684
9	-.0690	.8591	.4710	-.2623	-.2530
10	-.1946	.2727	.0375	.0292	.0441

variables	6	7	8	9	10
6	1				
7	-.1860	1			
8	.2409	.0068	1		
9	-.0997	.8799	-.0409	1	
10	-.0244	.2696	.0301	.2684	1

para n= 93 observaciones, siendo:

var1 : Glucosa	var6 : cHDL-2
var2 : Colesterol	var7 : cLDL
var3 : Triglicéridos	var8 : Apo A-I
var4 : cHDL-T	var9 : Apo B
var5 : cHDL-3	var10 : Lp(a)

Se eligieron las variables que presentan mayor correlación con las demás como son: colesterol, cHDL T, cHDL 3, cLDL, Apo A-I y Apo B y se realizó un gráfico múltiple donde se representan las correlaciones más importantes cuyo resultado se presenta en la figura 18.

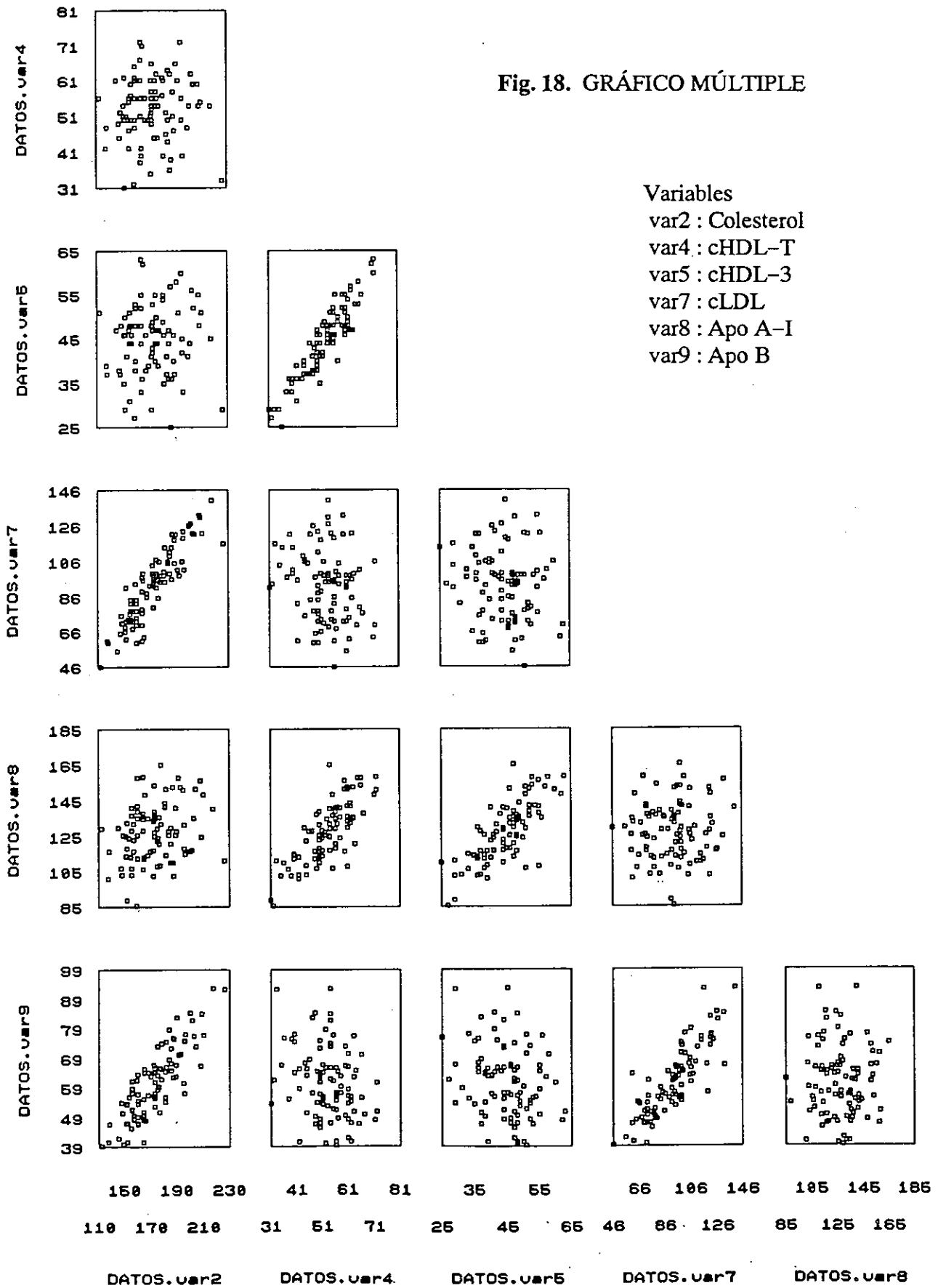
La *var2* (Colesterol) presenta una excelente correlación con la *var7* (cLDL) y con la *var9* (Apo B). Esto es así pues, las lipoproteínas LDL son las que transportan la cifra más alta de colesterol de todas las lipoproteínas y además la Apo B es la apoproteína fundamental de las LDL.

La *var4* (cHDL-T) presenta una excelente correlación con la *var5* (cHDL-3) y con la *var8* (Apo A-I). Pues en este caso la subfracción de HDL-3 es la más importante de las subfracciones de las HDL y la Apo A-I es la apoproteína principal de las HDL.

La *var5* (cHDL-3) se correlaciona también con la *var8* (Apo A-I). Por la misma causa que la anterior.

Y finalmente la *var7* (cLDL) con la *var9* (Apo B), como ya hemos mencionado la Apo B es la apoproteína principal de las lipoproteínas LDL.

Fig. 18. GRÁFICO MÚLTIPLE



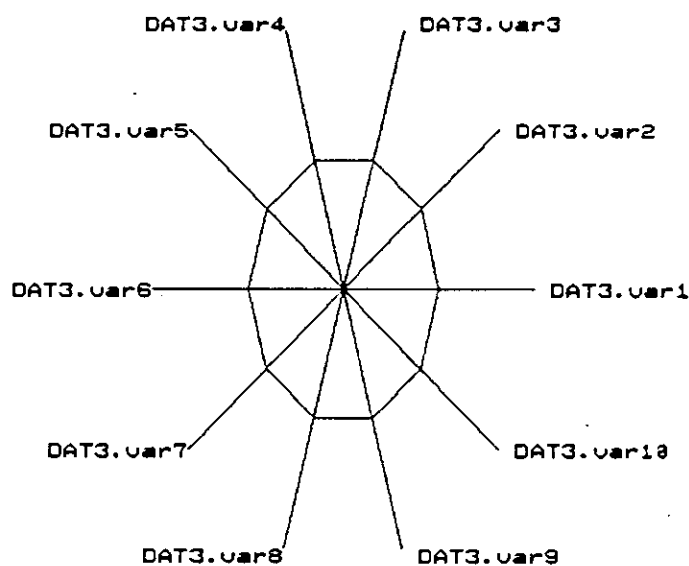
#### VIII.2.4.- Aplicación del "SUN RAY PLOT".

Para realizar una primera aproximación a los datos obtenidos se realizó un estudio de los resultados para cada variable en cada muestra, mediante el *diagrama "SUN RAY PLOT"* (Polígonos de radios centrados). Que consiste en una representación gráfica de los valores obtenidos en cada una de las variables para cada muestra.

Cada observación individual se representa por un *polígono* donde *cada variable* se corresponde con un *radio*. El lugar de la intersección de un lado del polígono y el radio correspondiente a una variable equivale al valor de la medida de la muestra para esa variable y coincidirá con el punto medio si se corresponde con la media aritmética de todas las muestras. El extremo del radio representa la desviación estándar o un múltiplo de esa variable si así se desea.

Este estudio permite apreciar de forma somera la similitud existente entre las diversas muestras. Lo cual produce resultados acordes con el anterior estudio de valores aberrantes u "*outliers*".

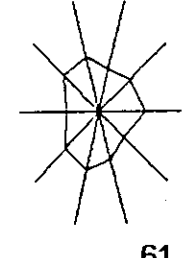
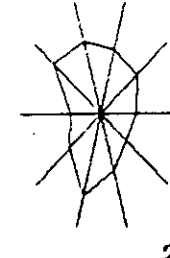
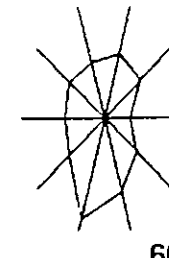
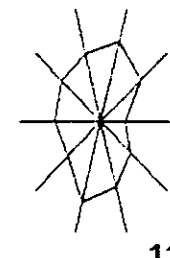
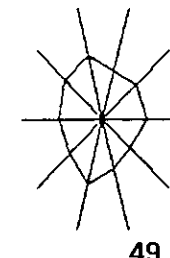
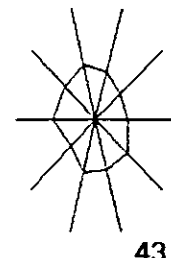
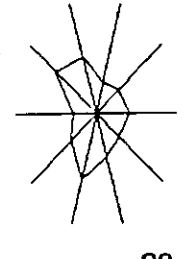
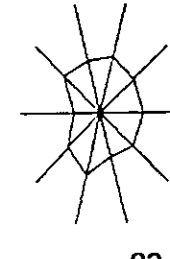
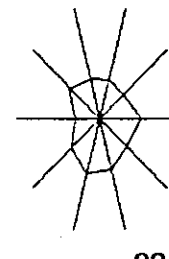
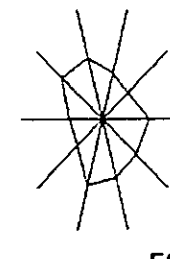
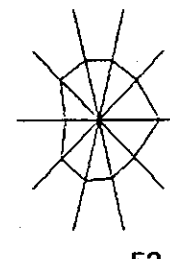
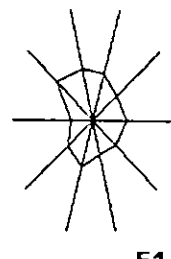
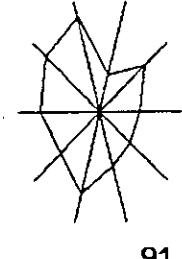
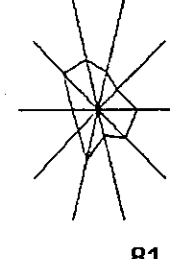
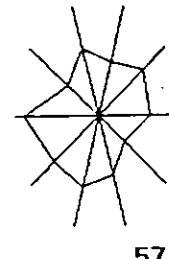
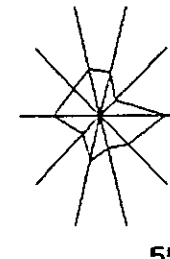
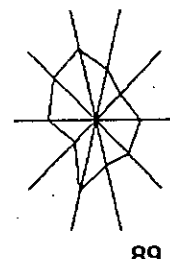
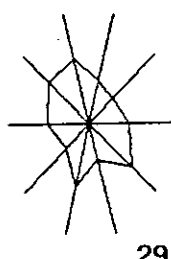
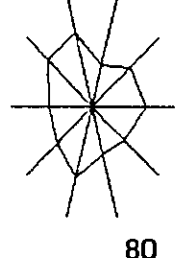
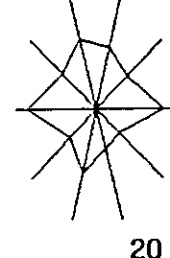
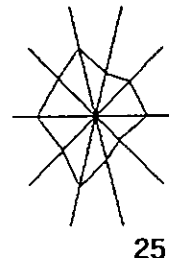
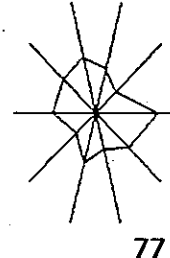
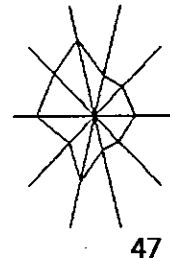
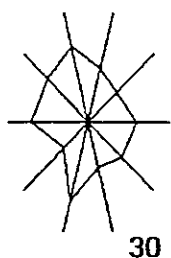
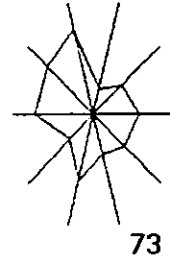
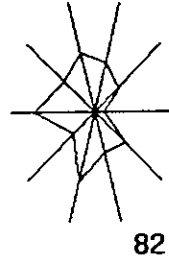
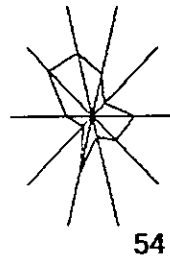
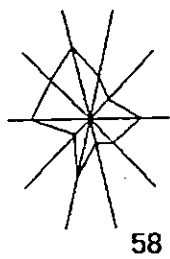
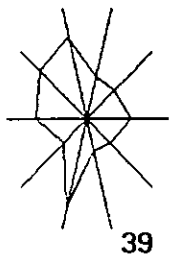
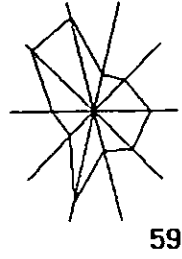
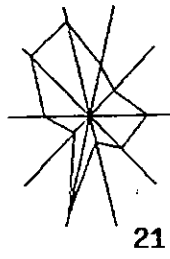
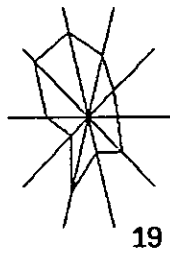
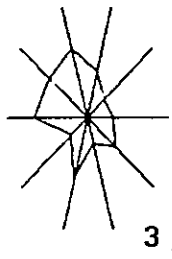
La representación visual obtenida en este estudio con las diez variables para un caso hipotético sería:

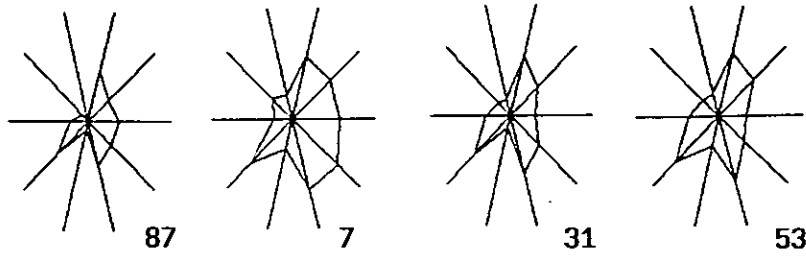


- dónde *var1* corresponde a la glucosa.  
*var2* corresponde al colesterol total.  
*var3* corresponde a los triglicéridos.  
*var4* corresponde al cHDL total.  
*var5* corresponde al cHDL-3.  
*var6* corresponde al cHDL-2.  
*var7* corresponde al cLDL.  
*var8* corresponde a la Apo A-I.  
*var9* corresponde a la Apo B.  
*var10* corresponde a la Lp(a).

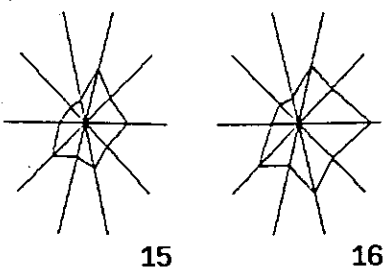
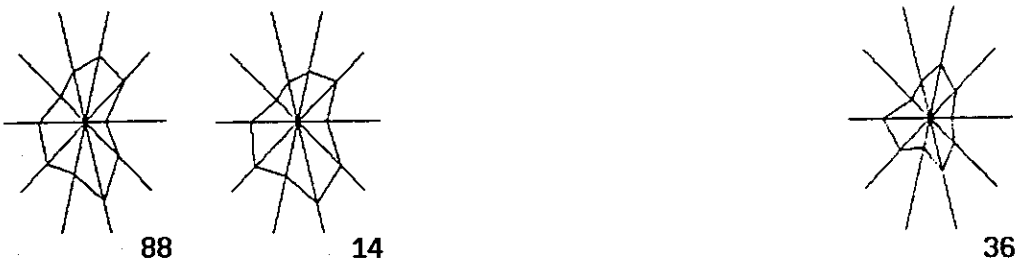
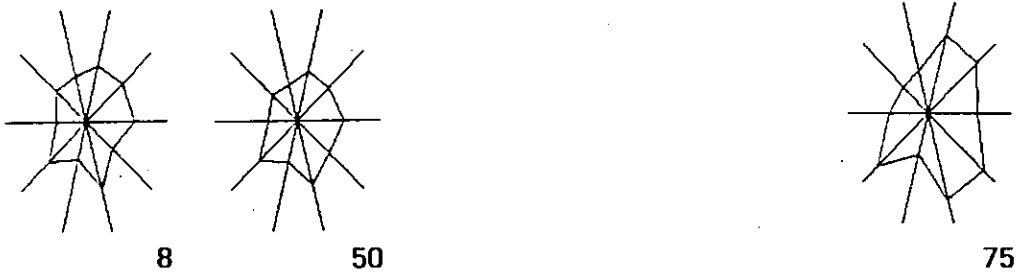
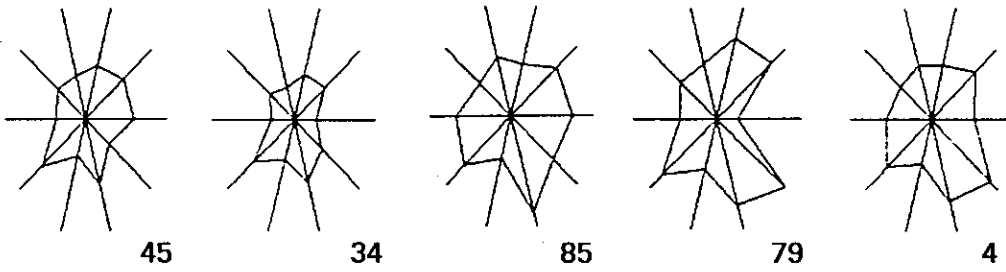
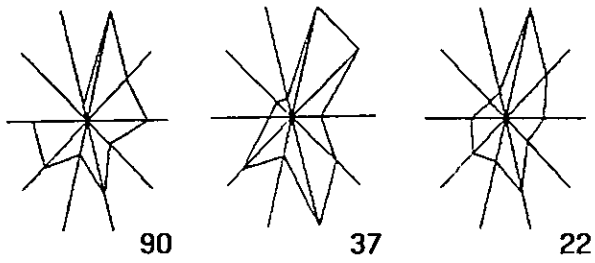
Aplicado el "SUN RAY PLOT" a las 93 muestras objeto de nuestro estudio se obtuvieron las siguientes representaciones visuales (Figuras 19 A, 19 B, 19 C y 19 D):

Figuras 19 A





Figuras 19 B



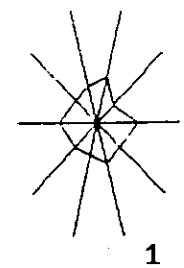
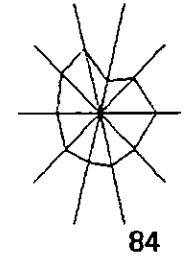
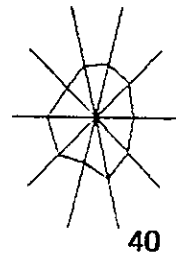
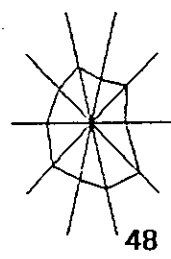
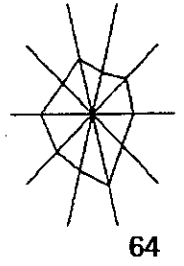
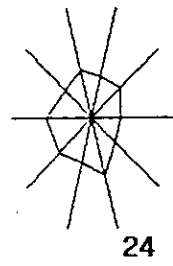
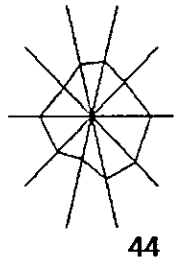
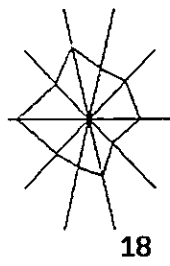
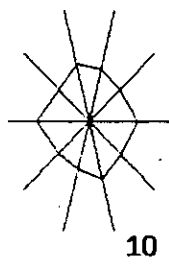
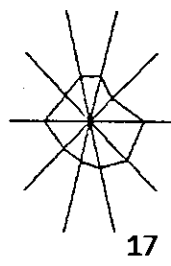
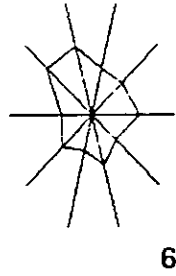
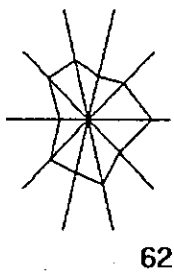
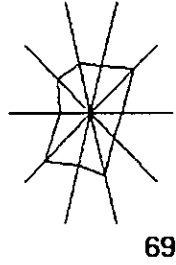
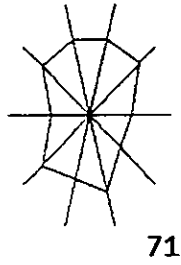
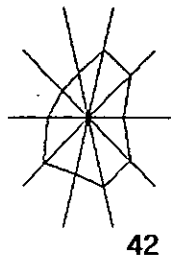
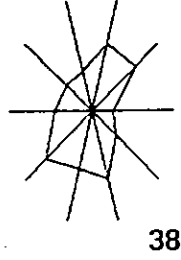
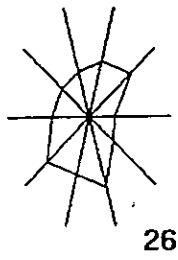
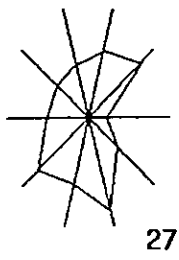
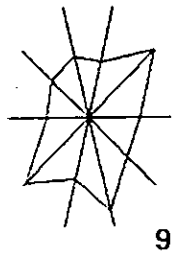


En las figuras de la 19 A, los *polígonos* de las dos primeras filas (muestras nº 3, 19, 21, 59, 39, 58, 54, 82 y 73) se asemejan por tener un "*pico*" en la *var8* (Apo A-I), con valores relativamente bajos con respecto a ésta para las *var7* (cLDL) y *var9* (Apo B) y además por tener un valor alto para la *var4* que corresponde al cHDL, lo cual es lógico por ser la Apo A-I el componente principal de las HDL.

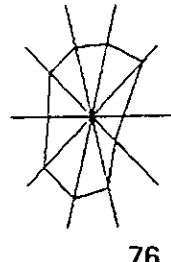
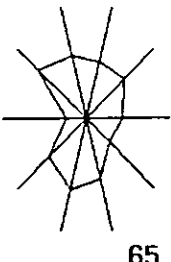
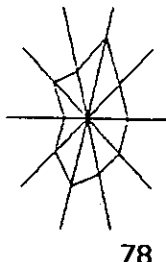
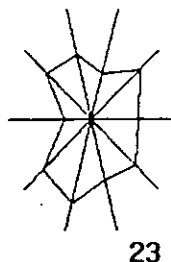
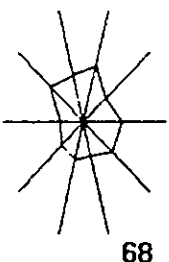
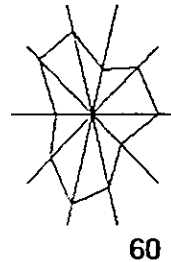
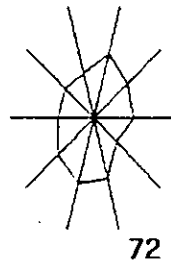
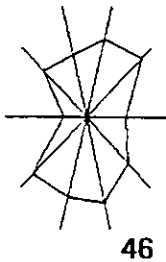
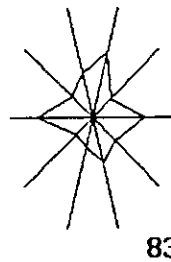
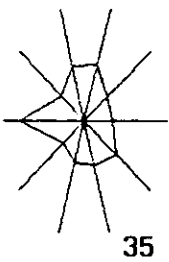
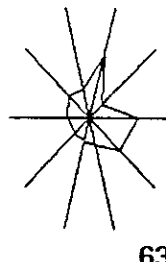
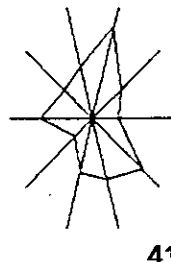
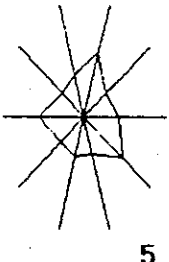
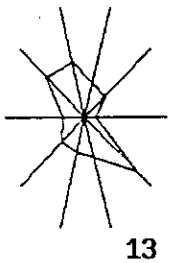
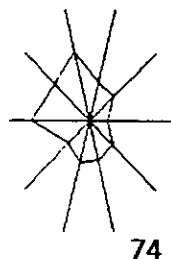
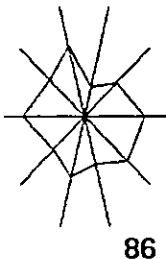
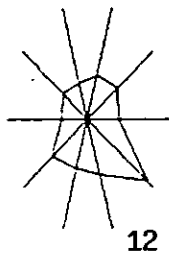
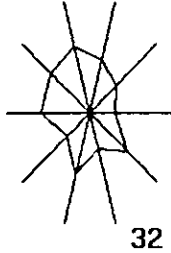
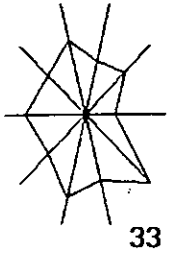
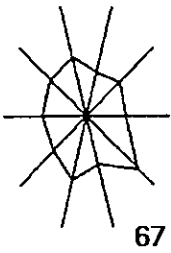
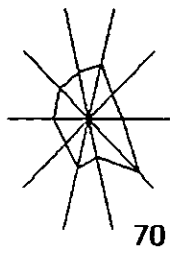
En las siguientes filas estos valores se van equilibrando y el resultado es una serie de figuras que *visualmente* poseen las mismas características, así vemos una primera serie correspondientes a las muestras 30, 47, 77, y la 89; otra serie formada por las muestras nº 25, 20, 80, 57, 81 y 91 y finalmente un grupo mayor formado por las muestras 51, 52, 56, 92, 93, 28, 2, 66, 11, 49 y 43.

Las figuras de la 19 B poseen los valores de estas variables al revés, es decir aquí la Apo A-I posee una concentración menor con respecto a la Apo B y cLDL y las figuras toman el aspecto de *puntas de estrellas* en esas variables (muestras 87, 7, 31, 37 y 90) lo cual también es lógico pues la Apo B es la apoproteína principal de las lipoproteínas LDL. Merece la pena resaltar también el alto valor observado para la *tercera variable* (TGL) especialmente en las muestras 37, 90 y 22 y los valores bajos que presentan las *variables cuarta* (cHDL) y *quinta* (cHDL3) que hacen que las figuras aparezcan como *aplastadas* en esa zona (muestras nº 87, 7, 31, 31, 53, 22, 15 y 16). El resto de las figuras presentan tan solo un "*pico*" en la *novena variable*.

Figuras 19 C



Figuras 19 D



Las figuras 19 C podrían ser la continuación de la anterior, las figuras presentan el "pico" en la *var9* (Apo B) que hacen que la parte inferior de las figuras se asemejen.

Por último en la figuras 19 D las figuras superiores (muestras nº 70, 67, 33, 32, 12, 13 y 86) presentan el "pico" en la *décima variable*, que corresponde a la  $Lp(a)$ . En la cuarta fila las muestras nº 5, 41 y 63 presentan un valor relativamente alto de la *var3* (TGL) con respecto a las demás variables.

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

### VIII.2.5.- *Carta de Control de Multivariante.*

Se efectuó un estudio multivariante sobre las 93 muestras del estudio mediante una *gráfica de control* en la cual se pueden correlacionar las diferentes medidas obtenidas para cada muestra.

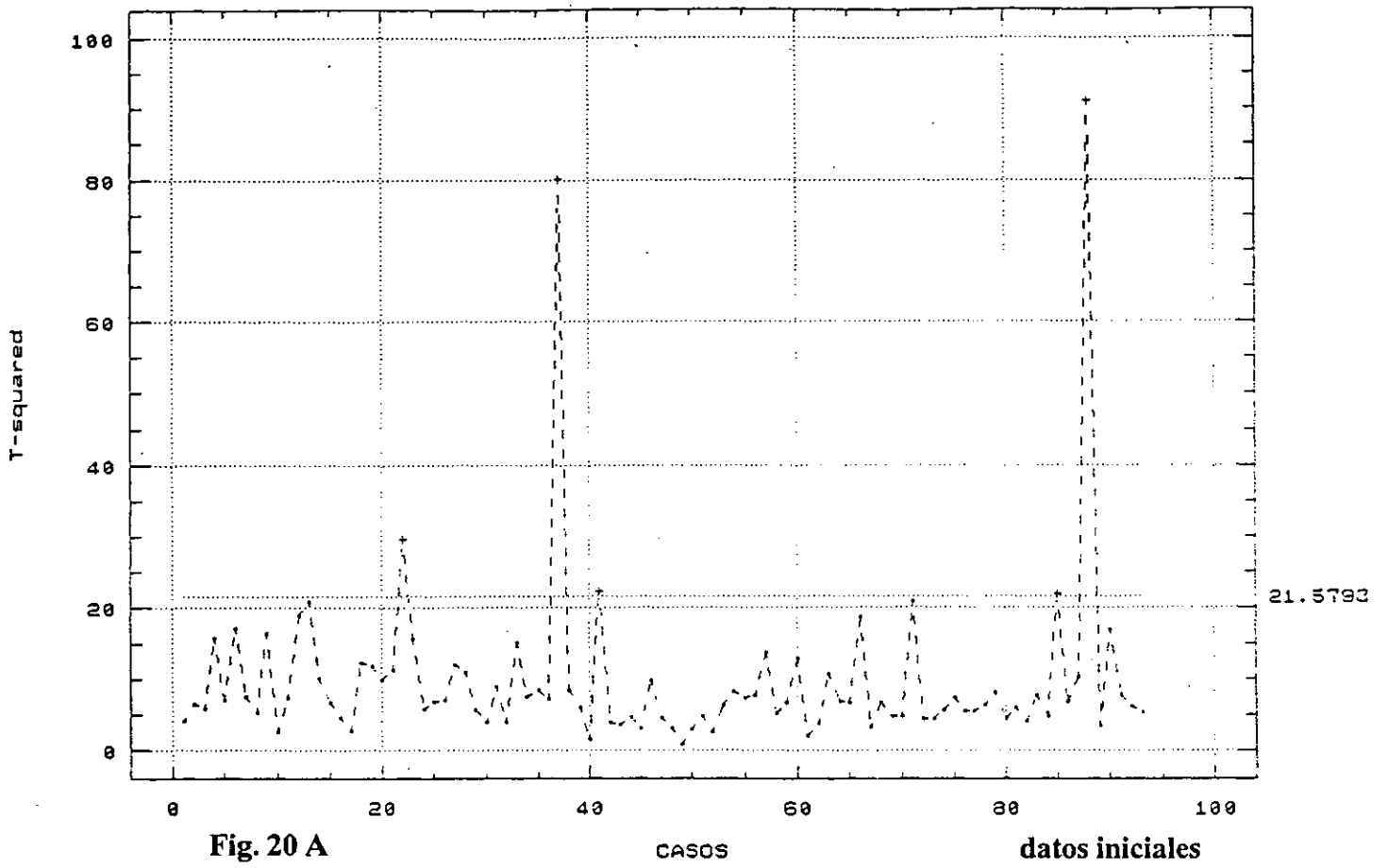
El procedimiento está basado en el *test de significación de correlación de HOTELLING* (220) y requiere que todos los datos procedan de una matriz con una covarianza conocida y con una distribución normal. Transforma las correlaciones originales en nuevas variables independientes y construye un estadístico (llamado  $T^2$ ) basado en las nuevas variables. El **T-cuadrado** es comparado gráficamente frente a un *valor crítico*; los puntos por encima de este valor indican una condición fuera de control.

Se han obtenido dos cartas de *control multivariante*: una con los datos obtenidos en el muestreo (figura 20 A) y la otra con los datos una vez corregidos los "outliers" (figura 20 B).

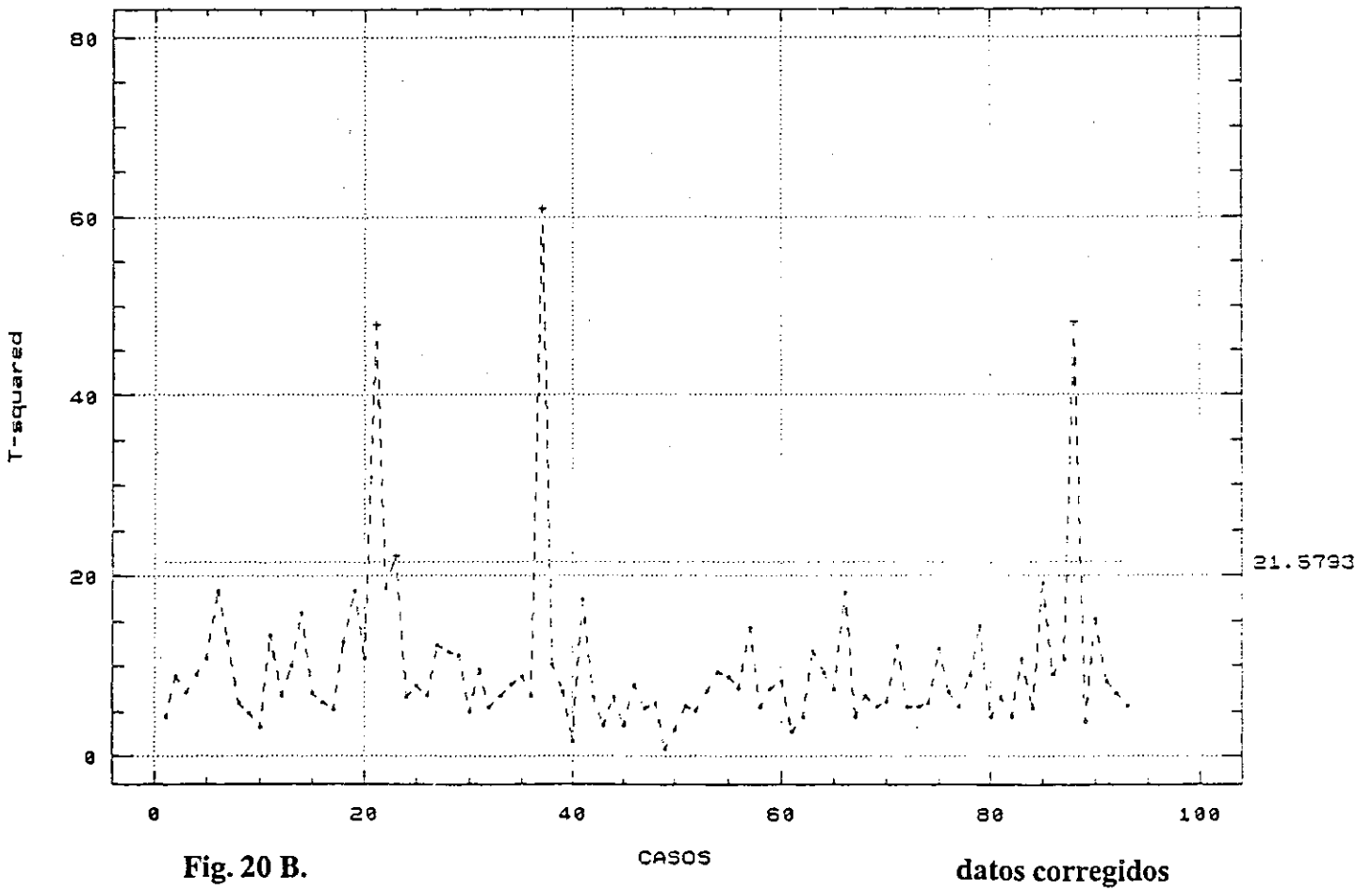
En la carta de los *datos iniciales* las muestras nº 37 y 88 obtienen valores muy por encima de la  $T^2$ ; y las muestras nº 22, 41 y 85 tienen valores ligeramente superiores.

En la carta de *datos corregidos* se observa que las muestras nº 21, 37 y 88 presentan también valores muy elevados respecto a la **T- cuadrado** y la muestra nº 23 supera muy ligeramente el valor de la  $T^2$ .

CARTA DE CONTROL MULTIVARIANTE  
Alpha = 0.05



CARTA DE CONTROL MULTIVARIANTE  
Alpha = 0.05



## ANÁLISIS DE AGRUPACIONES.

### VIII.2.6.- *Aplicación del Análisis CLUSTER.*

Se realizó también un **análisis de agrupaciones** con todas las muestras del estudio con el objeto de estudiar la agrupación entre los sujetos y observar la *similitud* de los datos existentes entre ellos.

El análisis **CLUSTER JERÁRQUICO** consiste en un análisis matemático de la asociación (*medida como parecido o similitud*) existente entre todas las muestras de un estudio (221). La similitud entre dos objetos en el análisis CLUSTER esta basada principalmente en la *distancia* que separa a esos dos objetos.

Hay muchas formas de definir la distancia entre un grupo de objetos, pero fundamentalmente se utiliza la **distancia Euclídea** definida por:

$$d_{ij} = \sqrt{\sum_{j=1}^p (X_{ij} - X_{kj})^2}$$

En el análisis CLUSTER se compara cada muestra con las otras restantes teniendo en cuenta todas las variables medidas. Para ello se emplea una medida de similaridad (en este estudio la distancia Euclídea) y que se traduce en un número llamado coeficiente de similitud. Con estos coeficientes se construye una gráfica denominada "*dendrograma*" donde se aprecia la asociación de las muestras en grupos arracimados y que, al final, llegan a unirse con aquellas muestras que no tienen apenas relación con las demás, debido precisamente a que se usa un método jerárquico. El aspecto final, normalmente, del "*dendrograma*" es como el de un árbol genealógico.

Los coeficientes siguen una gradación en su valor y cuanto menor sea este valor indica una similitud mayor entre las muestras y/o los grupos de muestras.

En éste estudio se ha utilizado el *método de análisis Cluster Jerárquico*, siendo la "distancia Euclídea" la medida de similitud empleada y el "enlace sencillo" el criterio de agrupación utilizado, por ser normalmente el más fácil de interpretar.

En el *dendograma* obtenido (pág. siguiente) y ayudados por el "*SUN RAY PLOT*" podemos identificar varios grupos de muestras teniendo en cuenta que la menor altura indica mayor similitud entre las muestras o grupos de muestras:

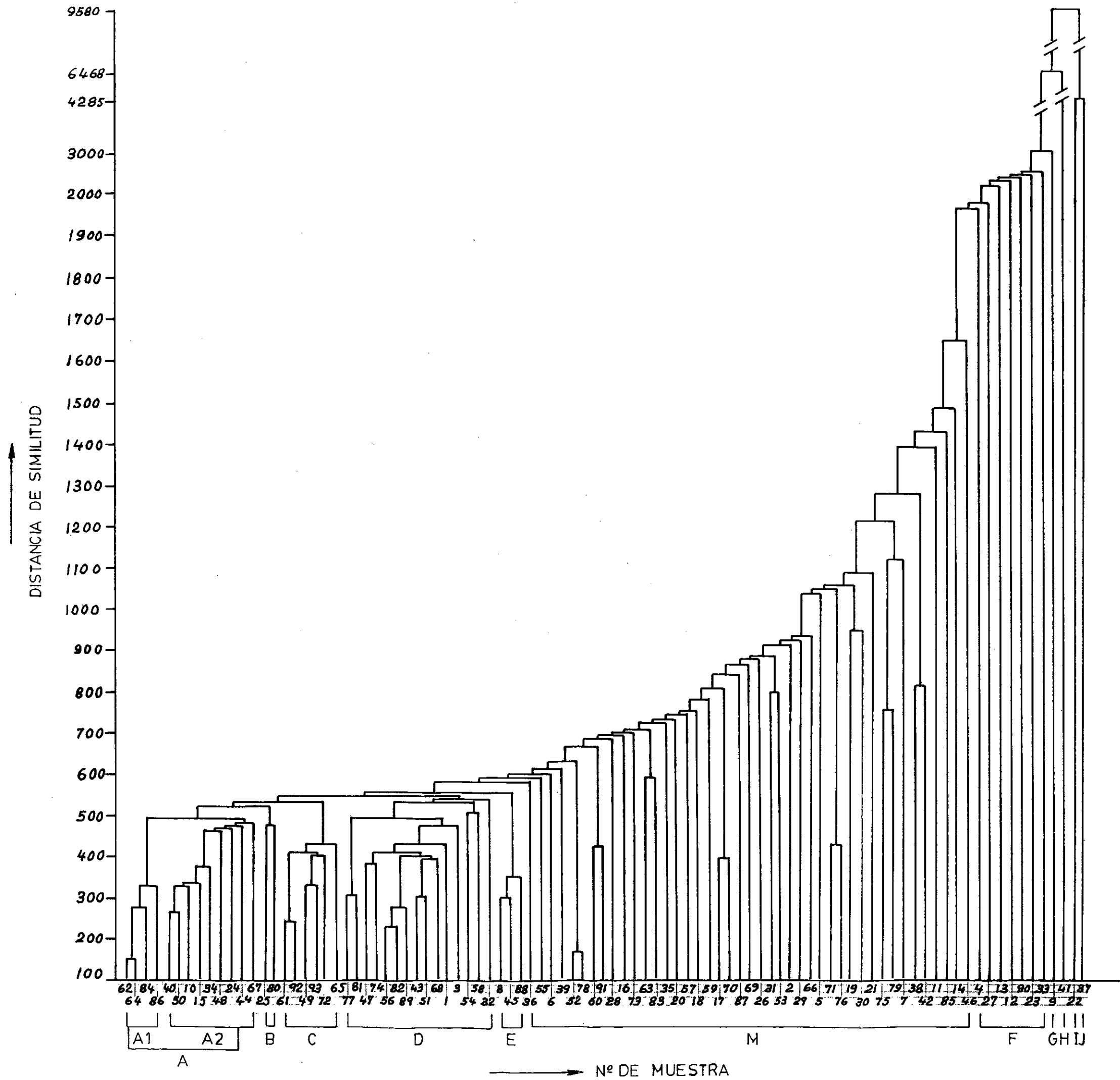
Así observamos, a la izquierda del dendrograma y con mayor similitud entre las muestras, el grupo  $A_1$  formado por las muestras nº 62, 64, 84 y 86 y que se caracterizan por tener para el colesterol total y para el cHDL-T valores similares como se aprecia en la figura 19 C del "*SUN RAY PLOT*". El grupo  $A_2$  formado por las muestras nº 40, 50, 10, 15, 34, 48, 24, 44 y 67 que presentan para el cHDL-T y para los TGL valores similares (figuras 19 C y 19 D). Estos dos grupos constituyen el grupo A.

A continuación el grupo B constituido por las muestras 25 y 80 y que aparecen muy próximas en el "*SUN RAY PLOT*" (figura 19 A).

El grupo C formado por las muestras nº 61, 92, 49, 93, 72 y 65. La mayoría de estas muestras están situadas en las dos últimas filas de la figura 19 A del "*SUN RAY PLOT*", y se caracterizan por valores similares en sus variables especialmente para la *var1* (glucosa) y la *var8* (Apo A-I).

El grupo D, constituido por un gran número de muestras y que adoptan en el "*SUN RAY PLOT*" figuras de características similares, lo que implica valores semejantes para sus variables.





Al igual que el grupo E, formado por las muestras nº 8, 45 y 88, que aparecen en las figuras 19 B del "SUN RAY PLOT".

En el medio del dendrograma aparece el grupo M formado también por un gran número de muestras y de más difícil interpretación.

A la derecha del dendrograma se observan los grupos con mayor altura lo que indica una menor similitud entre éstas muestras y las demás, así aparecen los grupos G, H, I, y J formados por las muestras 9, 41, 22 y 37, respectivamente y que en el "SUN RAY PLOT" adoptan las figuras de menor parecido con las demás (figuras 19 B).

Y el grupo F formado por las muestras nº 4, 27, 13, 12, 90, 23 y 33 que como se observa en el "SUN RAY PLOT" presentan valores altos para la  $L_p(a)$  (*var10*).

### VIII.2.7.- *Análisis de los Componentes Principales (PCA).*

Una serie de datos originados a partir de una investigación experimental pueden ser representados mediante una tabla donde las filas corresponden a los valores obtenidos para cada muestra y las columnas se corresponden con las variables.

Esta tabla de datos la podemos transformar en una "**matriz de datos**", donde tenemos las medidas de  $p$ -variables sobre  $n$ -objetos. Los "*miembros*" de la matriz los denominamos como  $X_{ij}$ , el subíndice  $i$  representa al objeto y  $k$  a la variable, así  $X_{ik}$  corresponde al valor obtenido para la variable  $k$  sobre el objeto  $i$ .

El valor de  $X_{ik}$  perteneciente a la matriz de datos se representa en un eje de coordenadas ortogonal por un simple punto y los datos para las  $n$  muestras para esa variable  $K$  se representan por una nube de  $n$  puntos. Esto puede ser representado y comprendido fácilmente en el espacio de dos o tres dimensiones, pero como a cada variable de la matriz (columnas) le corresponde una dimensión y un espacio diferente, tenemos que para  $p$ -variables le corresponderían  $p$ -dimensiones y  $p$ -espacios, lo cual ya es más difícil de comprender y representar gráficamente.

Hay que resaltar que en  $p$ -dimensiones y  $p$ -espacios los puntos, líneas, planos, ángulos, volúmenes y distancias tienen análogas definiciones y fórmulas matemáticas que en dos o tres dimensiones. Por lo que el valor de una  $p$ -variable para un objeto cualquiera de una fila de la matriz, le corresponde un punto en el  $p$ -espacio y para los  $n$  objetos le corresponde una nube de puntos en ese  $p$ -espacio.

El *análisis multivariante* es el método que describe la localización y dispersión de las nubes de puntos a lo largo de las diferentes direcciones en los  $p$ -espacios. Y mediante gráficos y parámetros estadísticos análogos a medias y varianzas representa y valora la dispersión de los datos de la matriz  $X$ .

El *análisis de componentes principales (PCA)* forma parte de los métodos de análisis multivariantes y consiste en un método de reducción de los valores de esa matriz  $X$  a unas pocas componentes cuya representación espacial es mucho más simplificada y cuyos datos explican la mayor parte de varianza de los datos de  $X$  (222).

Un método básico en el análisis de tablas de datos es calcular la representación de una tabla  $X$  ( $n \times p$ ) como el producto de dos matrices  $T$  ( $n \times f$ ) y  $P$  ( $f \times p$ ) más una tabla de desviaciones residuales,  $E$ . Esto corresponde a la proyección de  $X$  en una dimensión espacial reducida, línea, plano o hiperplano. Cuando el *número de componentes o factores*,  $F$ , es pequeño comparado con  $p$  y  $n$ , este método produce una considerable simplificación de los datos de  $X$  y al proceso se le denomina *análisis de componentes principales (PCA)*, también recibe el nombre de *análisis factorial o proyecciones eigenvector*.

Los datos de la matriz original son escalados con el objeto de unificar las unidades de la varianza sobre cada variable y analizados en términos de componentes principales.

La medida de la asociación de datos es independiente de la escala de medida original de cada variable, de forma que se pueda comparar el grado de asociación entre las variables, esto se lleva a cabo dividiendo la covarianza por la desviación típica de cada variable.

El principal propósito de PCA es obtener una visión de los "*valores*" dominantes en una tabla de datos. Estos "*valores*" son de dos clases: las *relaciones entre las muestras* y las *relaciones entre las variables*.

Estas relaciones pueden ser visualizadas mediante unas tablas y gráficos (si el número de PC seleccionado,  $F$ , es dos o tres) y así apreciar las relaciones existentes entre grupos de objetos o entre variables; así como observar las muestras que se desvían

con respecto a las demás (los "outliers") y también las variables. Lo cual tanto científica como técnicamente es interesante.

También es importante en PCA, estudiar cuantos factores son importantes en la serie de datos para que puedan explicar el mayor número de efectos sobre las muestras. Para ello hay que (i) estudiar cuantos componentes principales modelizan nuestro sistema, normalmente se busca explicar con 2, 3 o 4 componentes un mínimo del 80-85% de la varianza inicial del sistema. (ii) intentar la interpretación química a cada componente principal, siempre que ello sea factible.

#### VIII.2.7.1.- *Aplicación del Análisis PCA.*

Se ha aplicado a los datos del estudio un análisis de componentes principales cuyo resultado se expone en la tabla XVIII donde queda reflejada *la constitución de componentes principales en función de la variables originales* y en la tabla XIX donde se expresa *el porcentaje de varianza original explicada por cada componente principal.*

**TABLA XVIII**  
**NÚMERO DE COMPONENTES PCA ----->**

<i>Variable :</i>	1	2	3	4	5
Gluc :	-.133	.708E-01	<b>.710</b>	-.225	-.405
Colt :	.344	<b>.455</b>	.439E-01	-.106	.285E-01
TGL :	.350	-.194E-02	-.239	-.356	.437
cHDLt :	.383	<b>.410</b>	-.105	-.465E-01	-.632E-02
cHDL3 :	-.354	<b>.403</b>	.113	.175	.248
cHDL2 :	-.170	.124	-.524	-.512	<b>-.577</b>
cLDL :	<b>.405</b>	.333	.187	.354E-01	.143
Apo A :	-.247	<b>.461</b>	-.615E-01	-.871E-01	.298
Apo B :	<b>.444</b>	.288	.565E-01	-.992E-01	-.111
Lp(a) :	.136	.188	-.311	<b>.706</b>	-.356

**TABLA XIX**  
**PORCENTAJE DE LA VARIANZA EXPLICADA POR EL MÓDELO DE PCA**

PC	EIGENVALUE	VARIABLE INDEPENDIENTE	
		ESTE COMPONENTE	TOTAL
1	3.43	<b>34.28</b>	<b>34.28</b>
2	2.69	<b>26.91</b>	<b>61.20</b>
3	1.18	<b>11.84</b>	<b>73.04</b>
4	1.00	10.02	83.06
5	0.81	8.08	91.14
6	0.57	5.68	96.83
7	0.21	2.10	98.93
8	0.10	1.04	99.97
9	0.00	0.03	100.00
10	0.00	0.00	100.00

#### VIII.2.7.2.- Estudio de los *LOADING* (Relación PC -variables).

Según los datos obtenidos la componente principal 1 (PC1) esta influenciada por la *var7* y *var9* (.405 y .444 respectivamente) que corresponden a *cLDL* y *apo B* y explica el 34.28% de la *varianza*.

La PC2 está influenciada por las variables *var2*, *var8*, *var4* y *var5* que corresponden al *colesterol*, a la *Apo A*, *cHDLT* y *cHDL3* respectivamente y explica el 26.91% de la *varianza* y junto a la PC1 explican el 61.20 de la *varianza total*.

La PC3 está influenciada por la *var1* (*glucosa*) y explica el 11.84% de la *varianza*.

La PC4 está influenciada por la *var10* que corresponde a la *Lp(a)* y explica un 10.02% de la *varianza* y junto a las otras tres PC suponen el 83.06% de la *varianza total*.

Por último la PC5 esta influenciada por la *var6* (*cHDL-2*) y junto a las demás PC explican el 91.14% de la *varianza total de los datos*.

Se ha realizado un gráfico tridimensional donde se representa la distribución de las diez variables originales en el *subespacio de las componentes principales 1, 2 y 3* (Fig. 21). Y un gráfico bidimensional donde se representa lo mismo pero en el *subespacio PC1* (eje horizontal) frente a *PC2* (eje vertical) (Fig. 22).

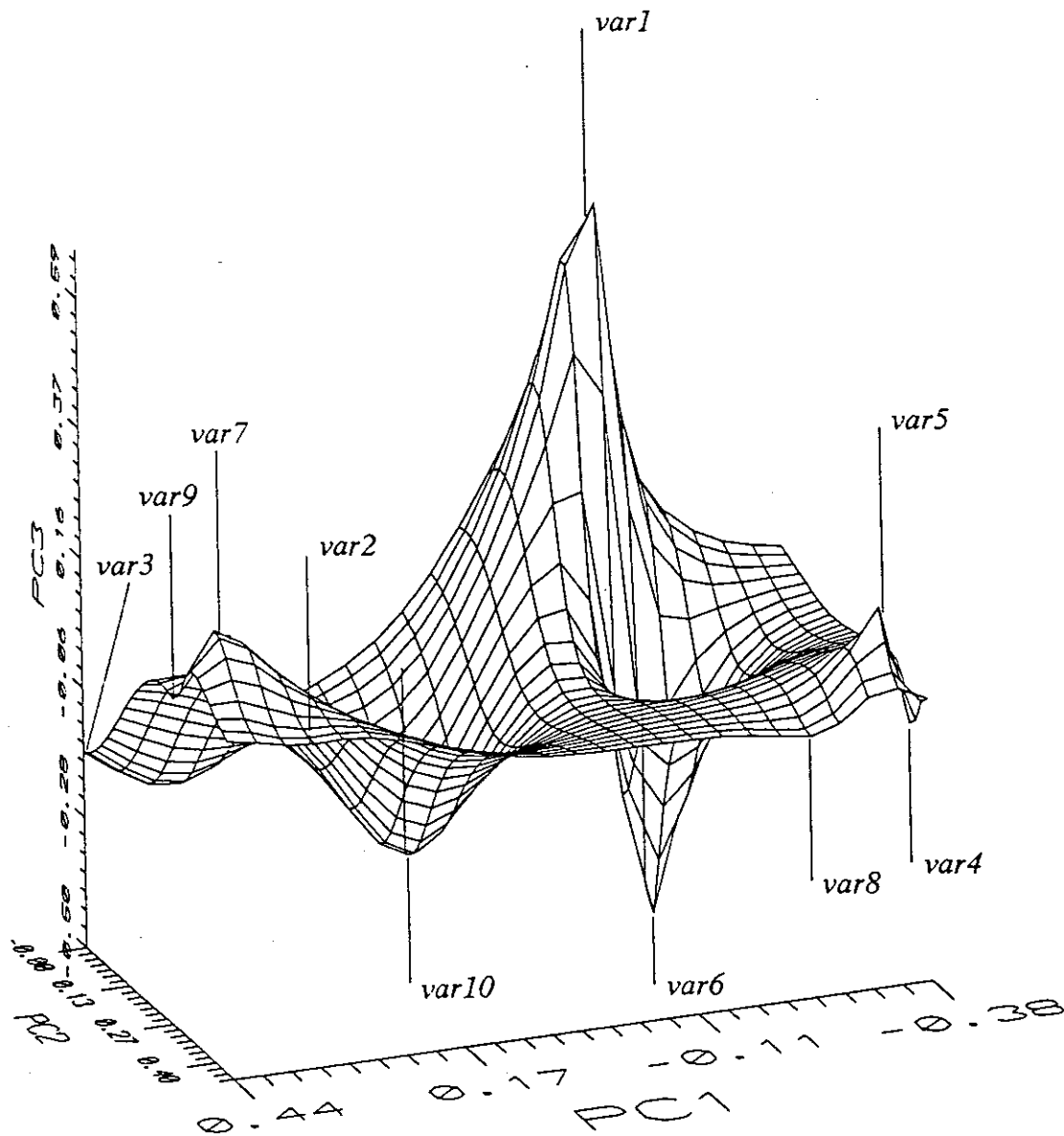


Fig. 21. Gráfico tridimensional de la distribución de las diez variables en el subespacio de PC1, PC2 y PC3.

siendo *var1*: glucosa.

*var2*: colesterol total.

*var3*: triglicéridos.

*var4*: colesterol HDL total.

*var5*: colesterol HDL-3.

*var6*: colesterol HDL-2

*var7*: colesterol LDL.

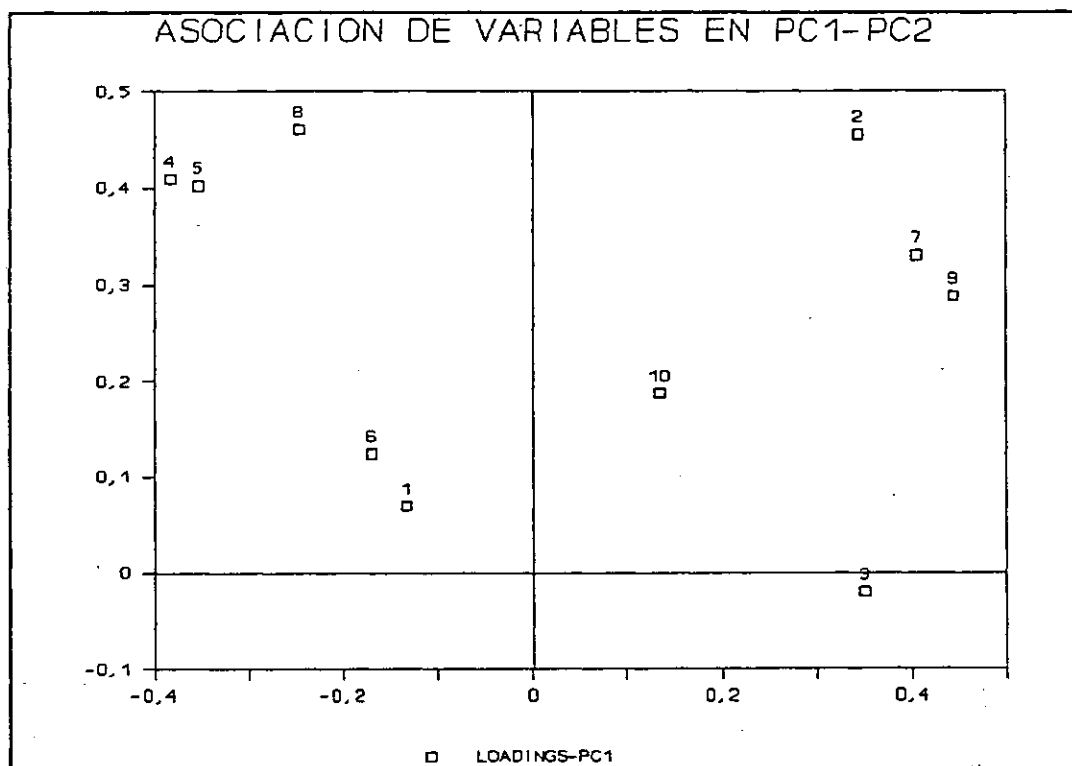
*var8*: Apo A-I.

*var9*: Apo B.

*var10*: Lp(a).



Figura 22.



Al observar la figura 22 en combinación con la figura 21, se observa una división entre las variables originales en dos grupos claramente diferenciados:

Las variables 1, 4, 5, 6 y 8 con los *loading negativos* en PC1, frente a las variables 2, 3, 7, 9 y 10 con *loading positivos* en PC1, lo cual también se aprecia en la tabla XVIII.

En la figura (21) se aprecia que el componente PC3 está definido fundamentalmente por la variable 1 y que aparece en oposición a la variable 6.

En la figura (22), se observa como el PC2 está definido fundamentalmente por las variables 2, 4, 5, y 8.

### VIII.2.7.3.- Estudio de los SCORES (Relaciones PC -muestras).

El estudio de los *scores* de las diferentes muestras en componentes principales da lugar a algunas interpretaciones interesantes (Fig. 23, 24 y 25):

En la figura 23 se representan todas las muestras en el subespacio PC1 -PC2 y en él se observa que el PC1 no produce una diferenciación significativa.

Por el contrario en la figura 24 (*scores* en PC2), se puede apreciar como hay una división bastante clara entre *chicos* (1) (*scores básicamente negativos*) frente a *chicas* (2) (*scores fundamentalmente positivos*). Por otro lado la figura 25 (*scores* en PC3) parece indicar también una diferencia entre *chicos* (*scores positivos*) y *chicas* (*scores negativos fundamentalmente*), lo cual parece indicar que las variables asociadas a PC2 y PC3 manifiestan una distinción clara entre los dos sexos.

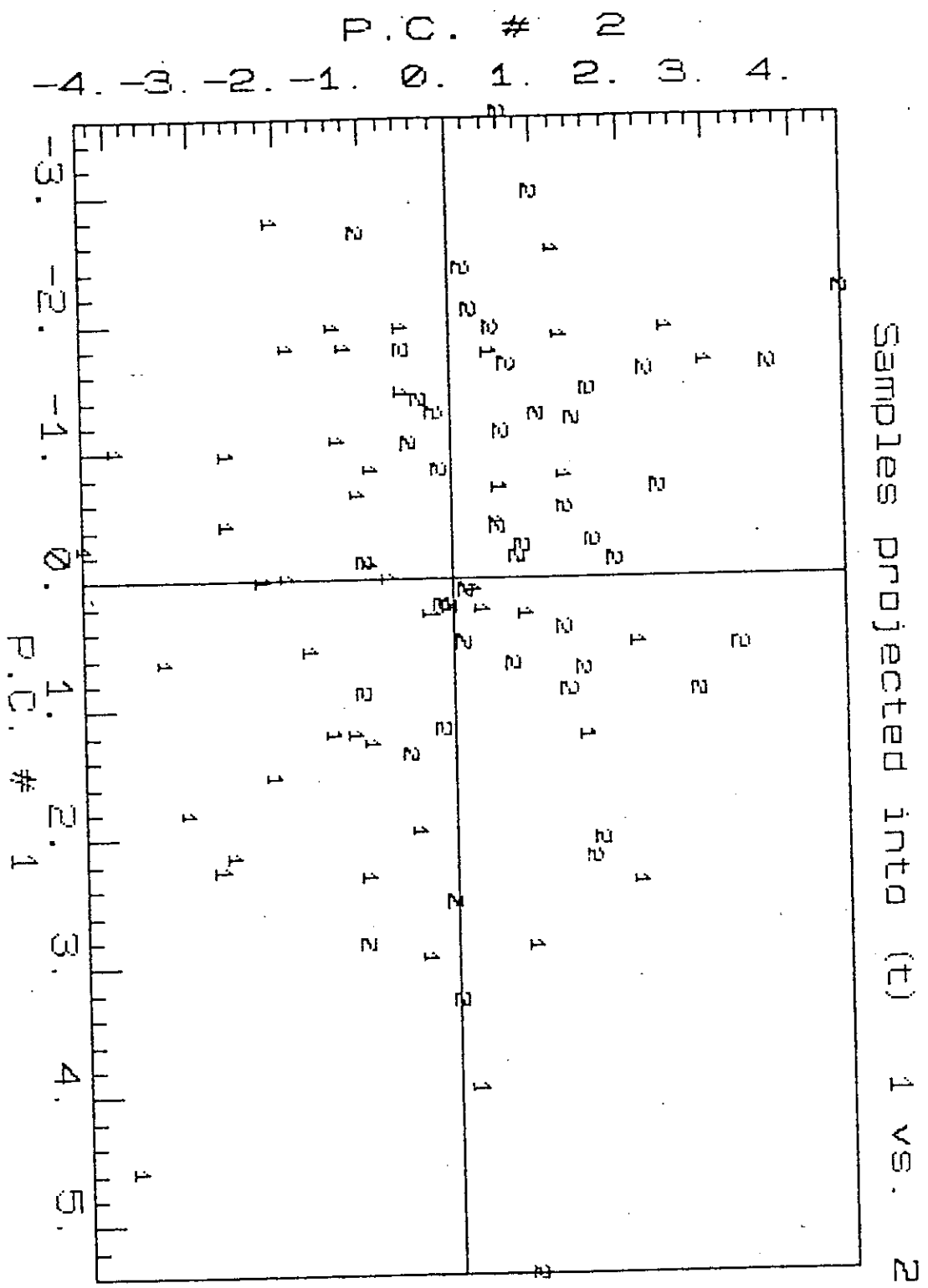


Fig. 23. Scores de las muestras en PC1 - PC2.

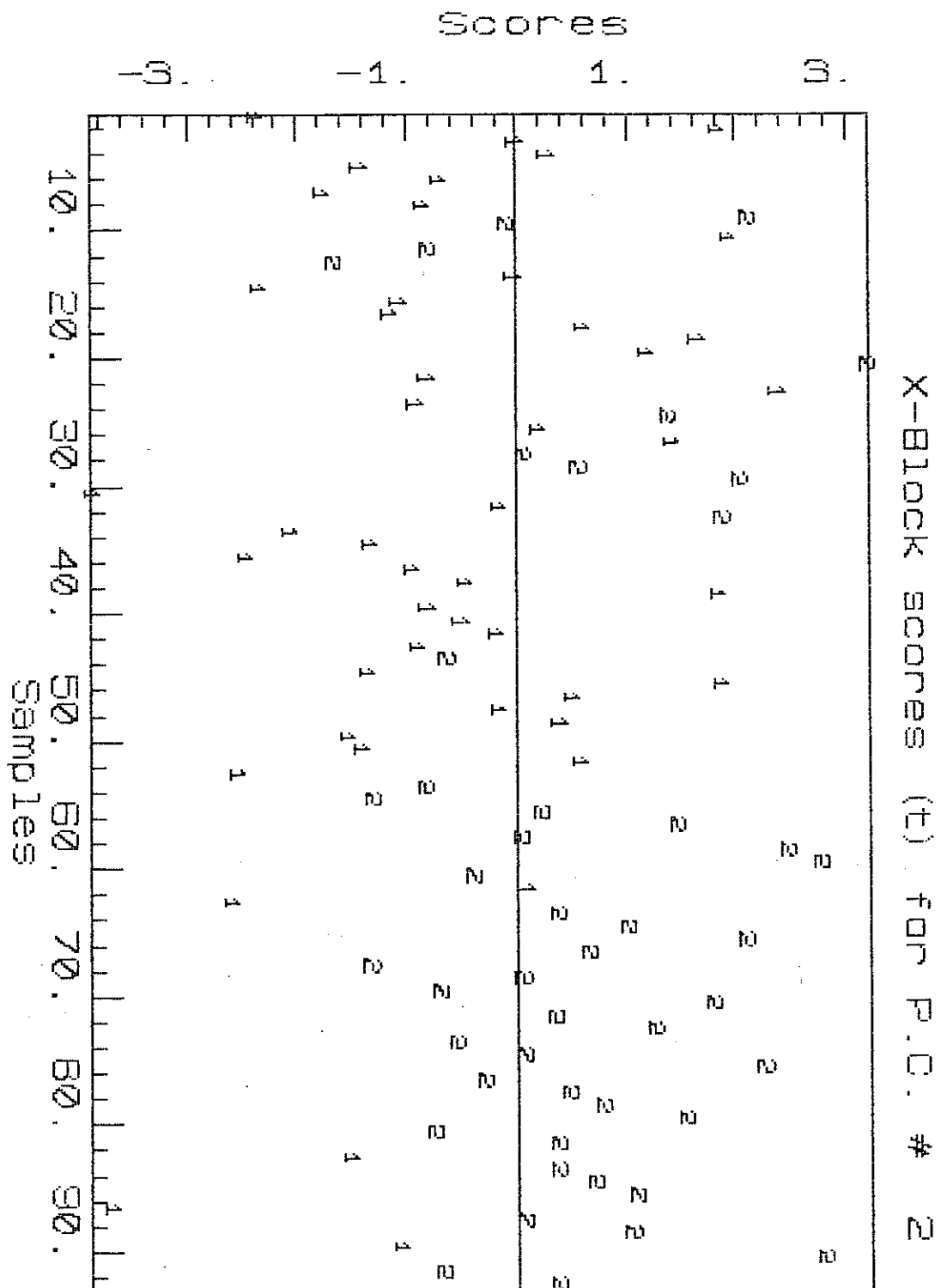


Fig. 24. Scores de las muestras en PC2.

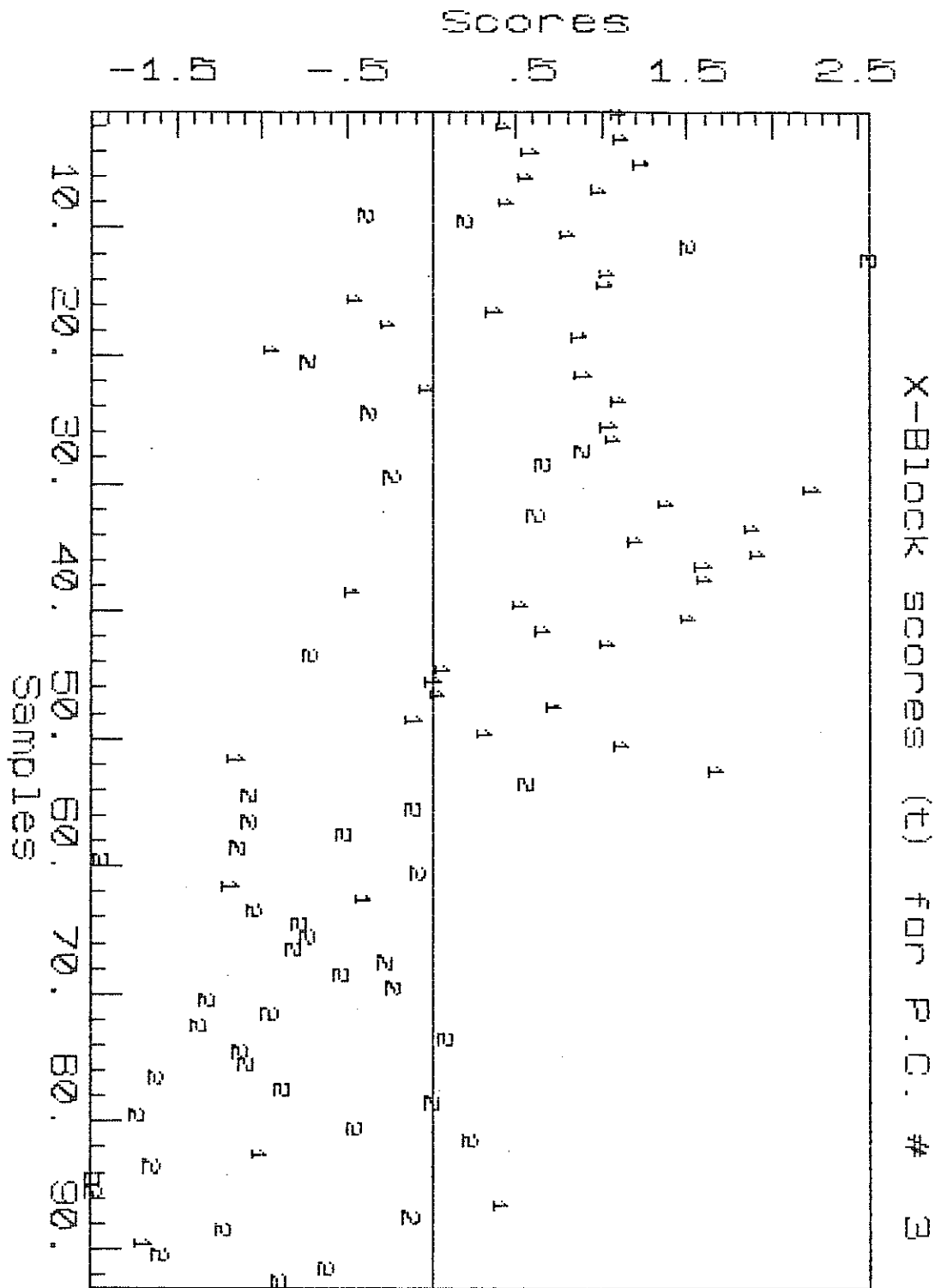


Fig. 25. Scores de las muestras en PC3.

También se ha realizado un estudio de PCA para el cual se han codificado las muestras en función de la presencia de diversos factores de riesgo como fumador, bebedor de fin de semana, sedentario y la presencia de historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular.

Así el código 3 supone la ausencia de estos factores de riesgo elegidos para el este estudio. El código 4 supone la presencia de uno de estos factores, el código 5 la presencia de dos, el 6 la presencia de tres y el 7 la presencia en cada individuo de los cuatro factores de riesgo.

El objeto de este estudio era analizar si se podían agrupar los sujetos estudiados en función de los distintos factores de riesgo de acuerdo con las variables estudiadas.

Las figuras 26 y 27 así como estudios particulares de los scores en cada componente principal individualizado no revelan pautas fácilmente interpretables (Fig. 28, 29 y 30).

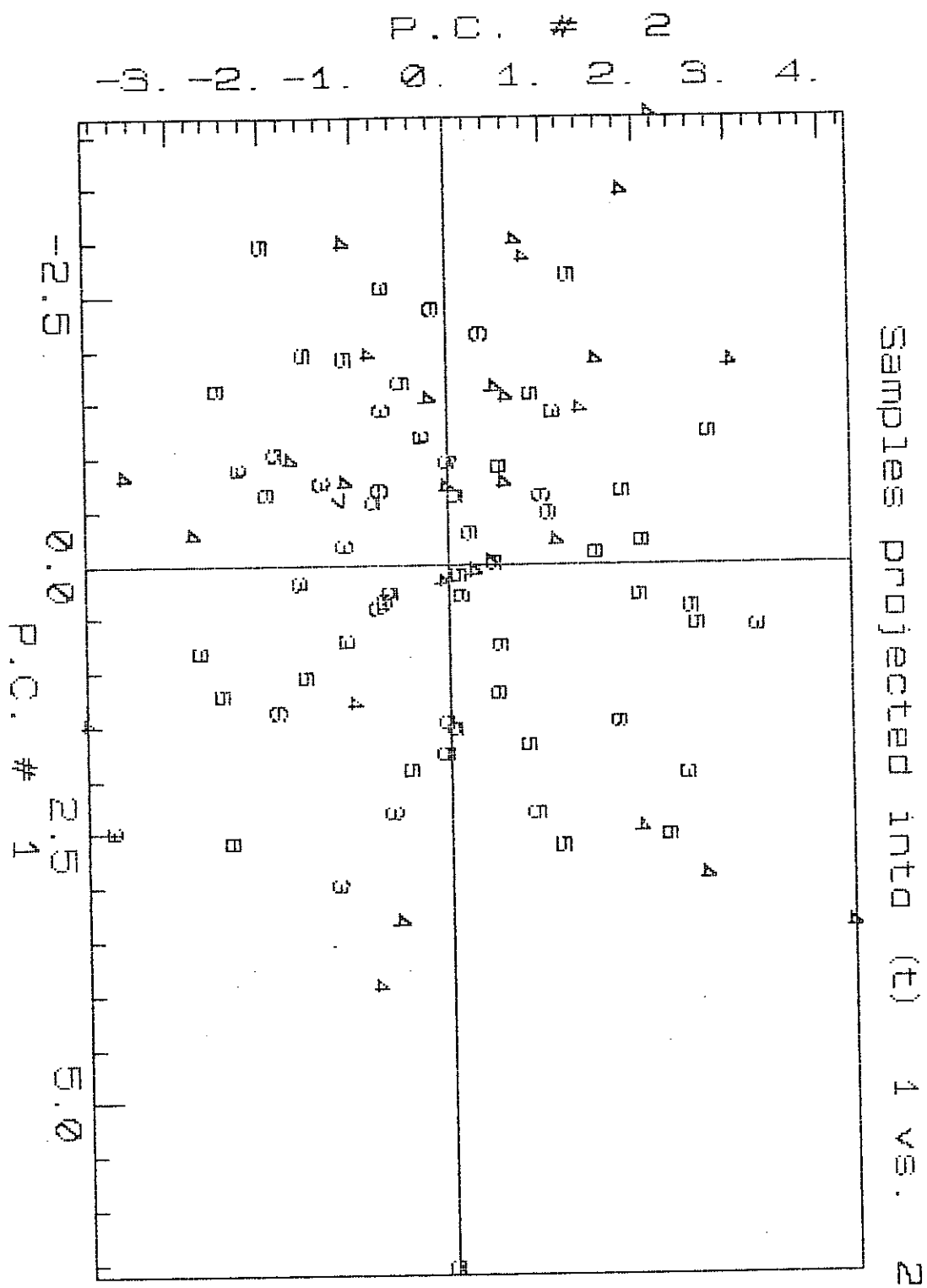


Fig. 26. Scores de las muestras en PC1 - PC2.

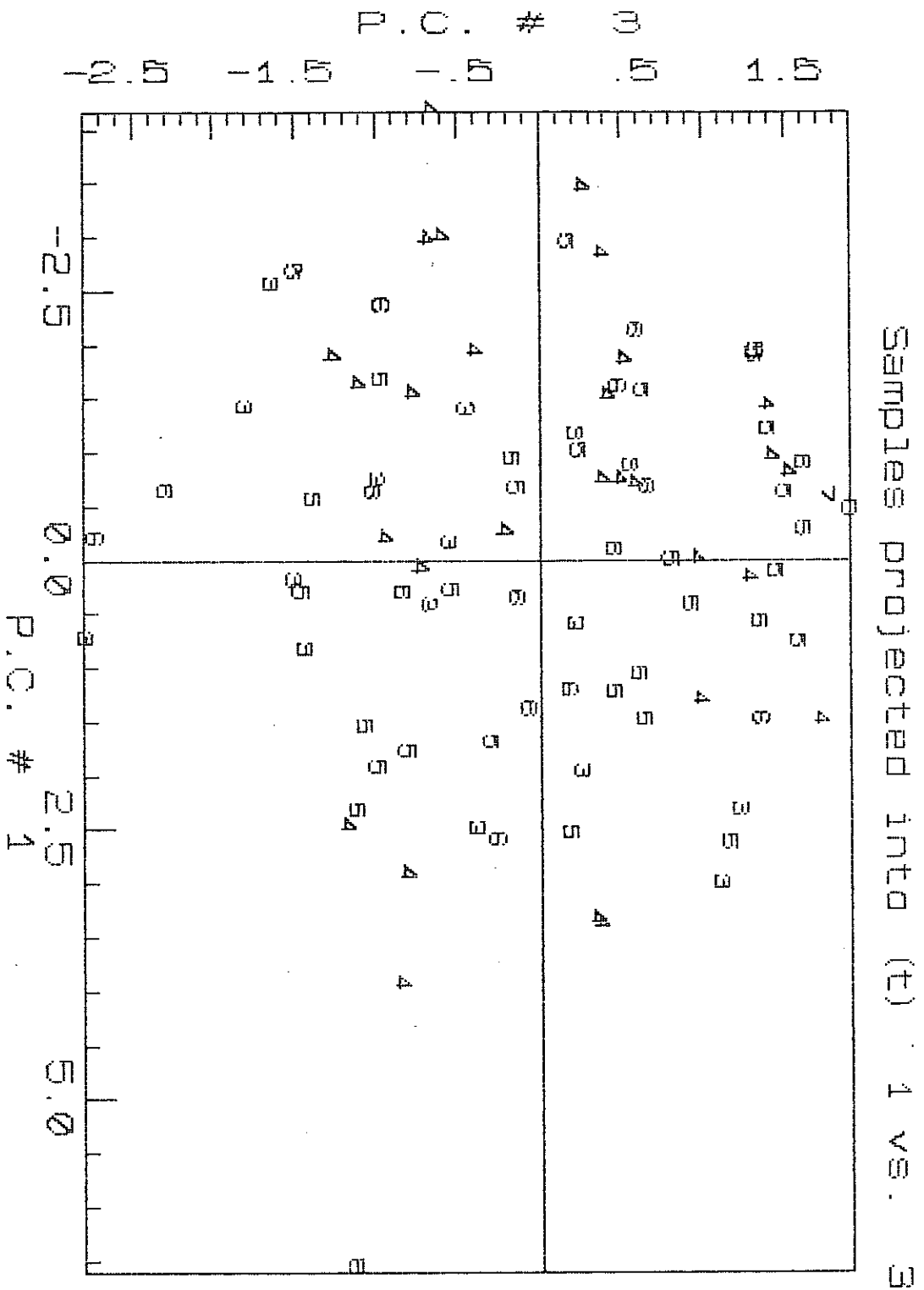


Fig. 27. Scores de las muestras en PC1 - PC3.



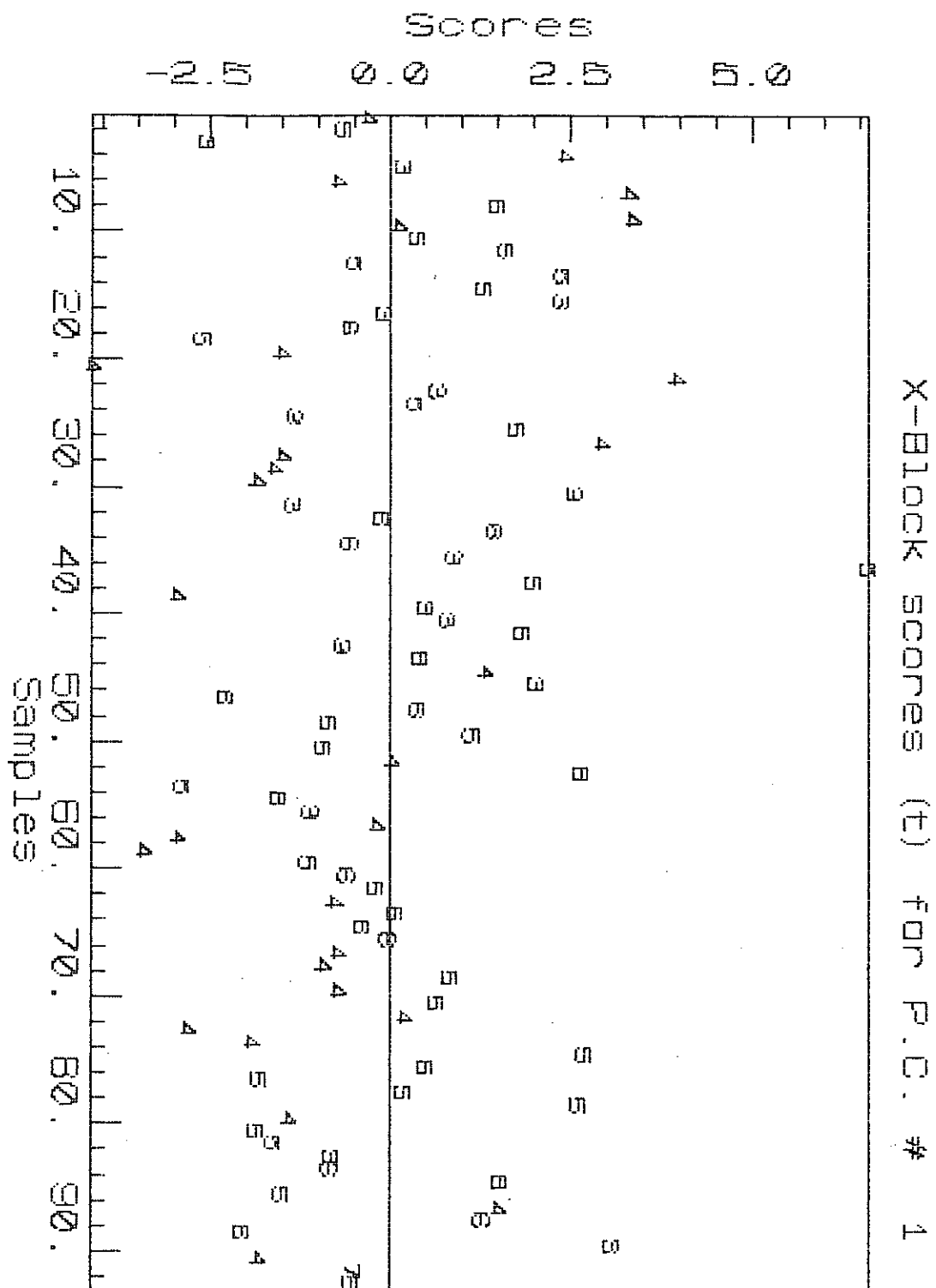


Fig. 28. Scores de las muestras en PC1.

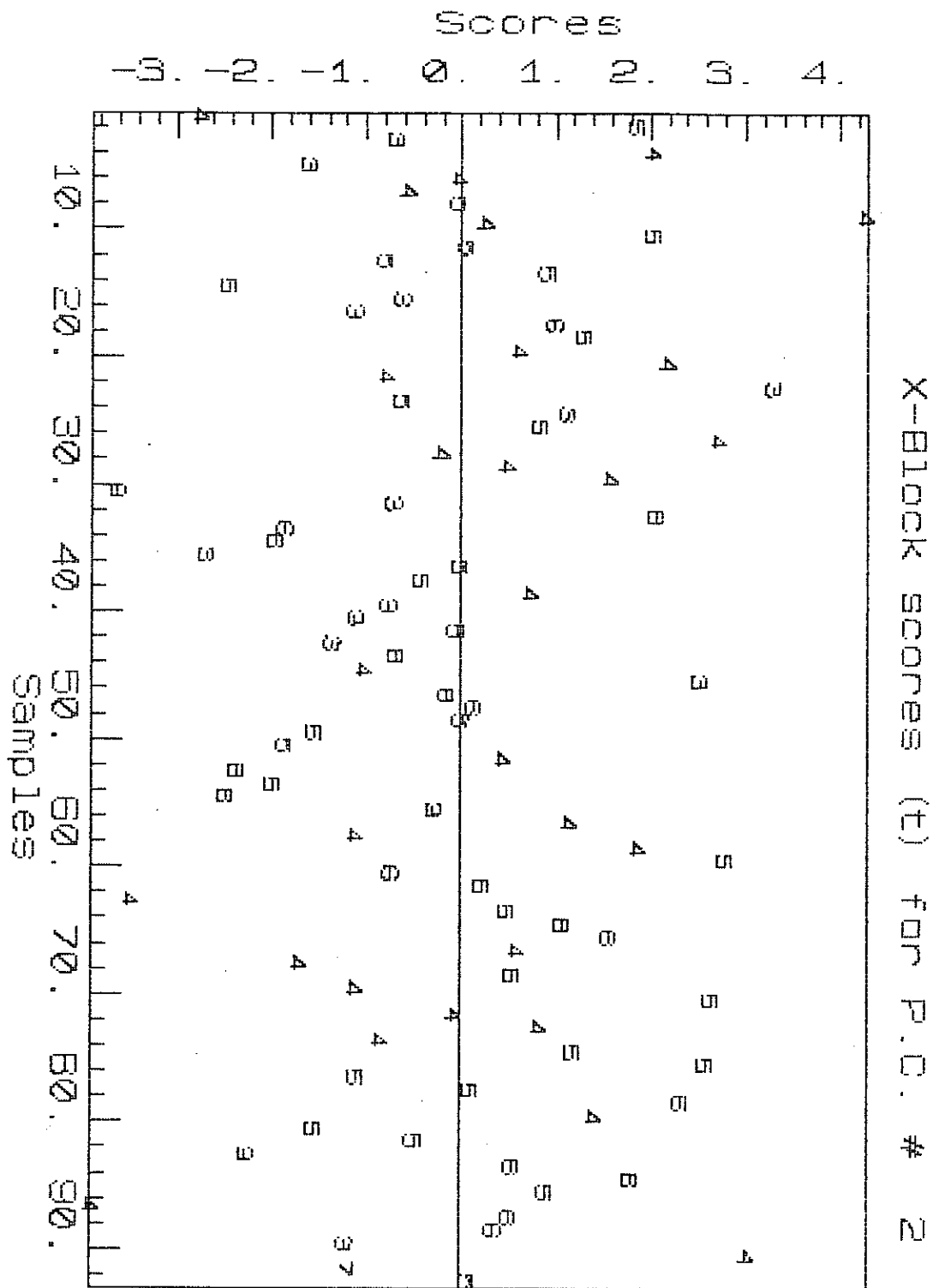


Fig. 29. Scores de las muestras en PC2.

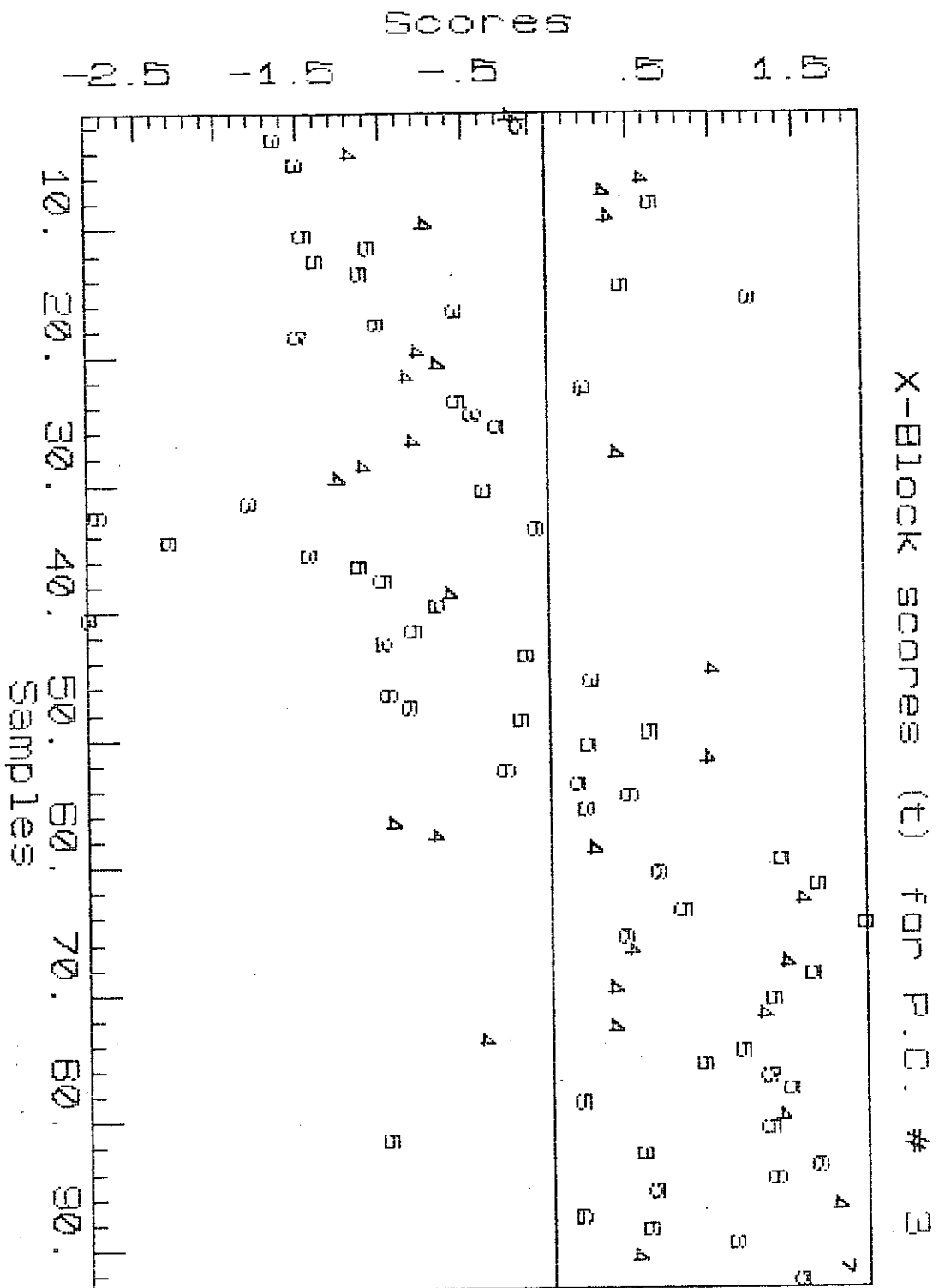


Fig. 30. Scores de las muestras en PC3.

### VIII.3.- RESULTADOS DE LA ENCUESTA.

A cada sujeto voluntario participante en el estudio se le ha entregado, en el momento de la extracción sanguínea, un sencillo cuestionario en el que se les preguntaba sobre sus datos personales, hábitos sociales personales relacionados con los factores de riesgo cardiovascular, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, y sobre cuestiones relacionadas con su dieta alimenticia y hábitos alimentarios.

De la recopilación exhaustiva de los datos obtenidos se ha confeccionado una serie de tablas donde se expresan las conclusiones más significativas de la encuesta.

#### VIII.3.1.- Resultados sobre la Incidencia de los Factores de Riesgo.

En la tabla XX se refleja la incidencia, entre los sujetos del estudio, de los hábitos sociales que suponen los factores de riesgo más importantes para desarrollar prematuramente una enfermedad de tipo cardiovascular como son el **hábito de fumar** y **el consumo de alcohol**.

También se han considerado como factores de riesgo a valorar en este estudio la **obesidad**, la **historia familiar de enfermedad cardiovascular** y la **vida sedentaria** (Tabla XXI).

Se consideró que existía, en un individuo, *obesidad* cuando el índice de masa corporal (I.M.C) era superior a 25, calculado según la fórmula de peso/ talla<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>).

Se consideró que un sujeto tenía una *historia de enfermedad cardiovascular positiva* cuando al menos uno de sus progenitores padecían algún proceso o enfermedad susceptible de originar enfermedad cardiovascular o había fallecido alguno de ellos a causa de una enfermedad cardíaca.

**TABLA XX**

**HÁBITOS SOCIALES RELACIONADOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR**

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
Número de fumadores	8 8.60 (%)	6 6.45 (%)	14 15.05 (%)
Número de fumadores ocasionales	3 3.22 (%)	8 8.61 (%)	11 11.83 (%)
Número de no fumadores	32 34.40 (%)	36 38.71 (%)	68 73.12 (%)
Número de consumidores de alcohol fin de semana	21 22.58 (%)	21 22.58 (%)	42 45.16 (%)
Número de no consumidores alcohol	26 27.96 (%)	25 26.88 (%)	51 54.88 (%)
Practican deporte	35 37.63 (%)	8 8.61 (%)	41 44.08 (%)
No practican deporte	15 16.12 (%)	37 39.78 (%)	52 55.91 (%)

**TABLA XXI**

**OTROS FACTORES DE RIESGO**

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
I.M.C. > 25	10 10.75 (%)	0 0 (%)	10 10.75 (%)
Historia familiar positiva	13 13.98 (%)	15 16.12 (%)	28 30.10 (%)
Vida sedentaria	6 6.45 (%)	14 15.05 (%)	20 21.50 (%)
Consumo anticonceptivos		3 6.52 (%)	

Se consideró la *vida sedentaria* como factor de riesgo individual cuando los estudiantes permanecían a lo largo de la semana, además de las obligadas horas de clase y en teoría para todos iguales, más de tres horas diarias sentados estudiando o viendo TV y además en los cuestionarios haber señalado el no practicar ningún deporte.

### VIII.3.2.– *Resultados sobre el Tipo de Alimentación.*

De la última parte de la encuesta, que trata sobre la clase de alimentación de los sujetos del estudio, obtenemos los siguientes datos (Tablas XXII, XXIII y XXIV):

Hay que resaltar que estas dos Escuelas Universitarias se nutren en su mayor parte de jóvenes estudiantes de la zona de Ferrol, con lo que el tipo de alimentación de los jóvenes del estudio es principalmente "casera"; es decir las comidas fundamentales se "hacen" en el domicilio familiar.

– los sujetos que conviven en el domicilio familiar corresponden al 75,26% del total de los jóvenes participantes en el estudio.

– los sujetos que conviven fuera del domicilio familiar corresponden al 24,74% del total.

**TABLA XXII**

**APORTE DE GRASAS Y PROTEÍNAS**

**Consumo de Pescado**

Nº de veces / sem.	0	1	2	3	4	5	6
(%)	2.15	13.97	50.53	18.27	7.52	5.37	1.07

Consumo de pescado blanco .....	77.42 %
Consumo de pescado azul .....	68.82 %
Consumo de ambos .....	56.99 %
Consumo de conservas .....	20.43 %

**Consumo de carnes**

Nº de veces/sem.	0	1	2	3	4	5	6	7	>7
(%)	2.1	0	5.3	17.2	27.9	18.27	11.8	6.45	7.52

Consumo carne de ternera .....	79.57 %
Consumo carne de pollo .....	81.72 %
Consumo carne de cerdo .....	77.41 %
Consumo de las tres tipos .....	60.21 %
Consumo carne cordero .....	6.45 %
Consumo de embutidos .....	52.67 %
Consumo de hamburguesas .....	16.13 %

**APORTE DE HIDRATOS DE CARBONO**

**Consumo de azúcares**

Consumo de azúcares complejos .....	81.72 %
Consumo de azúcares refinados .....	76.35 %

La ingesta de grasa también se ve afectada según la clase de preparación de las comidas, el tipo de aceite utilizado y la frecuencia en el consumo de comidas de alto contenido en grasas.

**TABLA XXIII**

<b>Clase de preparación de las comidas</b>
--

Consumo comidas fritas .....	80.64 %
Consumo comidas asadas .....	37.63 %
Consumo comidas guisadas .....	49.36 %
Consumo comidas cocidas .....	61.29 %

<b>Consumo de frituras</b>
----------------------------

Nº de veces/sem.	0	1	2	3	4	5	6	7	>7
(%)	2.1	3.2	9.7	21.5	22.6	10.7	6.4	7.5	5.4

Consumo de aceite de oliva .....	72.04 %
Consumo de aceite de girasol .....	49.46 %
Consumo de ambos .....	29.03 %
Consumo de aceite de maíz .....	2.15 %

<b>Consumo de leche</b>
-------------------------

lt. por día	0	0,5	0,75	1	> 1
(%)	8.98	43.82	28.08	11.23	7.86

Consumo de leche entera .....	55.91 %
Consumo de leche semi o desnatada .....	32.25 %



También se ha evaluado el consumo de *alimentos entre horas* por ser fundamentalmente productos alimenticios de alto contenido energético a base de azúcares refinados y grasas de origen animal ricas en colesterol como donuts, palmeras, pasteles comerciales, etc..

**TABLA XXIV**

Consumo de alimentos entre horas	
Consumo de alimentos entre horas habitual .....	31.18 %
Consumo de alimentos entre horas no habitual .....	49.46 %

#### VIII.4.- ESTUDIOS DE GRUPOS.

Con los datos obtenidos en la encuesta se han formado grupos de sujetos con características comunes, que se consideró podrían obtener, para alguno o varios de los parámetros bioquímicos estudiados, resultados característicos.

Estos grupos se han numerado del 1 al 30 y clasificado en seis grupos principales A, B, C, D, E y F (Tabla XXV).

Posteriormente se les ha hallado la media, desviación estándar (DS) y límites de confianza (l cnf) para cada variable objeto del estudio y cuyos resultados se exponen en la tabla XXVI.

## TABLA XXV

### GRUPO A.

- 1.- todos los datos.
- 2.- todos los varones.
- 3.- todas las mujeres.

### GRUPO B.

- 4.- todos los no fumadores.
- 5.- todos los no fumadores varones.
- 6.- todas las no fumadores mujeres.
- 7.- todos los fumadores.
- 8.- todos los fumadores habituales.
- 9.- todos los fumadores ocasionales.

### GRUPO C.

- 10.- todos los no consumidores de alcohol.
- 11.- todos los no consumidores de alcohol varones.
- 12.- todos los no consumidores de alcohol mujeres.
- 13.- todos los consumidores de alcohol durante el fin de semana.
- 14.- todos los consumidores de alcohol durante el fin de semana varones.
- 15.- todos los consumidores de alcohol durante el fin de semana mujeres.

### GRUPO D.

- 16.- todos los que no practican deporte.
- 17.- todos los que no practican deporte varones.
- 18.- todos los que no practican deporte mujeres.
- 19.- todos los que practican deporte.
- 20.- todos los que practican deporte varones.
- 21.- todos los que practican deporte mujeres.

### GRUPO E.

- 22.- todos los que poseen un I.M.C. mayor que 25.
- 23.- todos los que poseen una historia familiar de enfermedad cardiovascular positiva.

### GRUPO F.

- 24.- todos los que refieren un consumo de alimentos fritos cuatro o más veces a la semana.
- 25.- todos los que refieren un consumo de alimentos fritos seis o más veces a la semana.
- 26.- todos los que refieren un consumo de alimentos fritos ocho o más veces a la semana.
- 27.- todos los que refieren un consumo de medio litro de leche diario.
- 28.- todos los que refieren un consumo de un litro o más de leche diarios.
- 29.- todos los que refieren un consumo de alimentos entre horas no habitual.
- 30.- todos los que refieren un consumo de alimentos entre horas habitual.

TABLA XXVI

GRUPOS	muestras n=	COLESTEROL			TRIGLICÉRIDOS		
		medias	DS	l conf	medias	DS	l conf
1 general	93	161,50	22,30	4,53	74,12	20,27	4,12
2 varones	47	162,98	23,72	6,96	82,08	19,90	5,83
3 hembras	46	160,00	20,89	6,19	66,39	17,51	5,19
4 No fum	66	163,13	21,97	5,36	75,51	20,52	5,00
5 No fum var	36	163,50	22,38	7,50	82,06	20,85	6,98
6 No fum muj	30	162,72	21,85	7,77	68,15	17,72	6,30
7 Fumadores	25	157,08	23,01	9,48	70,32	19,47	8,02
8 F habitual	14	157,93	18,27	10,45	70,93	19,75	11,30
9 F ocasional	11	156,00	28,90	19,47	69,54	20,05	13,50
10 No bebed	42	161,07	20,77	6,44	75,09	20,09	6,23
11 No beb var	22	161,05	23,13	10,55	82,28	18,02	8,22
12 No beb muj	21	161,09	18,68	8,52	67,90	19,86	9,06
13 beb fin sem	51	161,86	23,68	6,66	73,71	20,58	5,79
14 beb fin var	26	164,53	24,53	9,71	81,19	21,97	8,70
15 ben fin muj	25	159,08	22,92	9,44	65,12	15,57	6,41
16 No depor	52	160,61	19,87	7,87	72,78	20,98	8,31
17 No depo var	15	163,80	17,01	9,41	87,27	21,74	12,02
18 No depo mu	37	159,32	21,00	6,98	66,91	17,81	5,91
19 Deport	41	162,63	25,25	7,97	75,80	19,46	6,14
20 deport va	33	161,94	26,38	9,35	78,66	18,91	7,14
21 deport muj	8	165,50	21,18	17,34	64,00	18,22	19,13
22 obesos	10	178,50	27,00	19,05	89,70	20,82	14,98
23 His fam po	28	169,07	22,80	8,79	73,14	17,02	6,56
24 C frit4	46	166,15	23,19	6,87	74,23	20,03	5,94
25 C frit6	18	167,39	25,28	12,52	80,72	22,06	10,92
26 C frit8	5	175,60	29,56	11,01	76,80	19,53	22,50
27 c leche 1/2	39	157,33	23,74	7,73	72,51	23,29	7,54
28 c leche 1	15	163,00	22,15	12,24	74,93	16,46	9,10
29 c entreH av	46	157,58	23,58	6,99	72,26	22,11	6,55
30 c entreH	29	168,72	20,63	7,82	76,90	20,13	7,63

TABLA XXVI

GRUPOS	muestras n=	cHDL-T			cHDL-3		
		medias	DS	l conf	medias	DS	l conf
1 general	93	53,06	8,79	1,79	44,64	7,83	1,59
2 varones	47	49,68	9,64	2,82	41,28	8,33	2,44
3 hembras	46	56,52	6,22	1,84	48,09	5,52	1,64
4 No fum	66	53,88	9,05	2,20	45,28	8,12	1,98
5 No fum var	36	50,83	9,88	3,31	42,08	8,86	2,88
6 No fum muj	30	57,31	6,61	2,35	48,87	5,37	1,91
7 Fumadores	25	50,84	7,77	3,20	42,92	6,85	2,82
8 F habitual	14	49,50	8,10	4,63	41,07	6,75	1,80
9 F ocasional	11	52,54	7,34	4,94	45,27	6,53	4,40
10 No bebed	42	53,28	8,60	2,67	44,64	7,91	2,45
11 No beb var	22	49,57	8,70	3,97	41,00	8,41	3,84
12 No beb muj	21	57,00	6,84	3,12	48,28	5,44	2,48
13 beb fin sem	51	52,88	9,02	2,53	44,64	7,86	2,21
14 beb fin var	26	49,77	10,50	4,15	41,50	8,44	3,34
15 ben fin muj	25	56,12	5,76	2,37	47,93	5,70	2,35
16 No depor	52	55,03	7,17	2,00	46,38	6,37	1,93
17 No depo var	15	52,87	8,93	4,94	43,40	7,33	4,05
18 No depo mu	37	55,91	6,24	2,34	47,59	5,60	2,11
19 Deport	41	50,56	10,03	3,16	42,44	8,98	2,83
20 deport va	33	48,39	9,65	3,43	40,51	8,67	3,08
21 deport muj	8	59,50	6,00	4,91	50,37	5,26	4,31
22 obesos	10	46,00	8,85	6,24	38,90	6,95	4,90
23 His fam po	28	52,11	7,96	3,07	44,50	7,21	2,78
24 C frit4	46	54,11	8,41	2,49	45,47	7,38	2,19
25 C frit6	18	51,00	9,47	4,69	42,50	7,43	3,68
26 C frit8	5	44,80	13,02	15,00	36,60	7,95	9,16
27 c leche 1/2	39	52,82	8,30	2,69	45,08	7,49	2,24
28 c leche 1	15	50,93	8,37	4,62	42,93	8,43	4,87
29 c entreH av	46	52,93	7,80	2,31	44,87	7,16	2,12
30 c entreH	29	51,90	9,00	3,41	43,03	7,50	2,84

TABLA XXVI

GRUPOS	muestras n=	cHDL-2			cLDL		
		medias	DS	l conf	medias	DS	l conf
1 general	93	8,41	3,58	0,59	92,90	21,40	4,35
2 varones	47	8,40	3,56	1,04	94,21	20,60	5,89
3 hembras	46	8,43	3,64	1,08	89,97	19,18	5,67
4 No fum	66	8,60	3,48	0,84	94,08	21,79	5,31
5 No fum var	36	8,75	3,30	1,10	93,67	19,20	6,43
6 No fum muj	30	8,44	3,72	1,32	94,56	24,70	8,79
7 Fumadores	25	7,92	3,89	1,59	89,68	20,69	8,44
8 F habitual	14	8,29	4,35	1,20	91,57	15,57	8,91
9 F ocasional	11	7,45	3,35	2,26	87,27	26,47	17,83
10 No bebed	42	8,69	3,63	1,12	92,54	23,97	7,44
11 No beb var	22	8,57	3,31	1,51	91,71	21,58	9,84
12 No beb muj	21	8,80	4,00	1,82	93,38	26,65	12,16
13 beb fin sem	51	8,20	3,57	1,00	93,92	19,78	5,57
14 beb fin var	26	8,27	3,82	1,51	97,65	20,38	8,07
15 ben fin muj	25	8,12	3,35	1,38	90,04	18,74	7,72
16 No depor	52	8,65	3,90	1,09	90,58	19,09	5,32
17 No depo var	15	9,47	4,10	2,27	93,47	16,98	9,39
18 No depo mu	37	8,32	3,82	1,27	89,40	19,98	6,57
19 Deport	41	8,12	3,16	0,99	95,85	24,11	7,61
20 deport va	33	7,88	3,19	1,13	93,90	22,31	7,93
21 deport muj	8	9,12	3,04	2,49	103,87	30,87	25,28
22 obesos	10	7,10	2,85	2,01	108,40	16,25	11,46
23 His fam po	28	7,61	3,44	1,33	100,39	18,29	7,05
24 C frit4	46	8,67	3,53	1,05	97,04	22,59	6,70
25 C frit6	18	8,61	3,75	1,60	95,72	21,63	10,71
26 C frit8	5	8,20	5,49	6,33	103,20	7,53	8,78
27 c leche 1/2	39	7,74	3,42	1,11	89,53	20,65	6,68
28 c leche 1	15	8,00	3,84	2,12	96,33	18,42	4,65
29 c entreH av	46	8,06	3,61	1,07	89,84	20,31	6,02
30 c entreH	29	8,86	3,48	1,32	102,10	21,05	7,98

TABLA XXVI

GRUPOS	muestras n=	APO A-I			APO B		
		medias	DS	l conf	medias	DS	l conf
1 general	93	127,11	16,35	3,32	61,10	12,32	2,50
2 varones	47	121,09	17,17	5,04	62,34	12,74	3,74
3 hembras	46	133,25	12,99	3,85	58,58	11,15	3,30
4 No fum	66	128,07	16,77	4,09	61,33	12,02	2,93
5 No fum var	36	122,42	18,13	9,12	62,66	11,25	3,77
6 No fum muj	30	134,50	12,63	4,49	59,84	12,86	4,57
7 Fumadores	25	124,38	15,03	6,19	60,80	13,34	5,44
8 F habitual	14	120,71	12,73	7,28	62,42	10,34	5,91
9 F ocasional	11	129,04	17,00	11,45	58,75	16,74	11,27
10 No bebed	42	126,22	15,78	4,89	60,80	12,45	3,86
11 No beb var	22	119,13	16,25	7,41	61,83	11,20	5,11
12 No beb muj	21	133,31	11,84	5,40	59,78	13,79	6,29
13 beb fin sem	51	127,82	16,93	4,76	61,51	12,33	3,47
14 beb fin var	26	122,67	18,04	7,14	63,91	13,22	5,23
15 ben fin muj	25	133,18	14,13	5,82	59,00	11,04	4,55
16 No depor	52	131,34	13,47	3,75	59,54	11,19	3,12
17 No depo var	15	125,95	13,11	7,25	62,17	9,40	5,20
18 No depo mu	37	133,52	13,16	4,50	58,47	11,79	3,92
19 Deport	41	121,73	18,18	5,74	63,28	13,47	4,25
20 deport va	33	119,35	18,49	6,57	63,30	13,33	4,73
21 deport muj	8	131,54	13,78	11,28	63,16	15,02	12,30
22 obesos	10	120,04	14,12	9,96	72,26	13,04	8,08
23 His fam po	28	125,12	13,95	5,38	65,69	11,94	4,60
24 C frit4	46	128,21	15,13	4,48	62,04	12,42	3,68
25 C frit6	18	122,56	13,86	6,86	63,45	14,13	7,00
26 C frit8	5	114,58	9,41	10,99	70,76	12,19	14,24
27 c leche 1/2	39	127,33	16,20	5,24	59,20	12,82	4,15
28 c leche 1	15	122,04	18,88	10,44	61,41	8,46	4,68
29 c entreH av	46	126,83	15,77	4,67	59,50	12,45	3,69
30 c entreH	29	126,38	16,14	6,12	65,83	12,65	4,80

TABLA XXVI

GRUPOS	muestras n=	Lp(a)			GLUCOSA		
		medias	DS	l conf	medias	DS	l conf
1 general	93	13,58	14,91	3,03	74,71	9,75	1,98
2 varones	47	13,53	15,74	4,61	69,30	8,43	2,47
3 hembras	46	14,32	14,14	4,19	80,24	7,76	2,30
4 No fum	66	15,04	15,90	3,88	74,60	9,24	2,25
5 No fum var	36	14,47	15,81	5,30	69,53	8,40	2,81
6 No fum muj	30	15,68	16,23	5,77	79,97	6,98	2,48
7 Fumadores	25	10,88	11,46	4,72	75,00	11,25	4,88
8 F habitual	14	8,37	8,24	4,71	71,76	10,24	5,86
9 F ocasional	11	14,07	14,38	9,68	79,00	11,65	7,85
10 No bebed	42	15,22	16,59	5,14	73,93	8,66	2,68
11 No beb var	22	13,67	15,74	7,18	70,52	8,76	4,00
12 No beb muj	21	16,77	17,65	8,05	77,33	7,25	3,31
13 beb fin sem	51	12,85	13,41	3,77	75,35	10,62	2,99
14 beb fin var	26	13,41	16,05	6,35	68,31	8,19	3,24
15 ben fin muj	25	12,27	10,29	4,24	82,68	7,44	3,06
16 No depor	52	12,95	13,52	3,77	77,13	9,41	2,62
17 No depo var	15	11,61	11,01	6,09	69,40	8,34	4,61
18 No depo mu	37	13,60	14,50	4,81	80,27	7,96	2,64
19 Deport	41	15,14	16,57	5,23	71,63	9,42	2,97
20 deport va	33	14,53	17,32	6,15	69,45	8,55	3,04
21 deport muj	8	17,68	13,77	11,28	80,62	7,61	6,23
22 obesos	10	14,86	10,06	7,10	72,40	11,50	8,11
23 His fam po	28	13,34	15,94	6,15	76,03	9,98	3,85
24 C frit4	46	13,83	14,77	4,38	74,06	10,48	3,11
25 C frit6	18	14,57	15,32	7,58	70,78	10,36	5,13
26 C frit8	5	15,12	15,88	18,30	64,80	5,40	6,22
27 c leche 1/2	39	13,16	13,74	4,45	78,25	10,04	3,25
28 c leche 1	15	14,41	17,14	9,48	70,53	7,71	4,26
29 c entreH av	46	15,32	18,34	5,44	77,21	9,66	2,86
30 c entreH	29	14,93	16,84	6,38	72,44	9,80	3,71



#### VIII.4.1.- Comparaciones de las Medias.

Finalmente se ha realizado una comparación entre las medias halladas, para los distintos grupos, en todas las variables con el objeto de encontrar diferencias significativas entre los grupos.

Se ha efectuado gráficamente para cada variable y para los grupos más representativos (Figuras 31, 32, 33, 34 y 35); se ha realizado también el test de la  $t$  (223) como comprobación en algunos casos:

$$t = (X_1 - X_2) / s \sqrt{(1/n_1 + 1/n_2)}$$

para  $n_1 + n_2 - 2$  grados de libertad.

Calculándose  $s$  a partir de las dos desviaciones estándar (DS) de cada grupo utilizando la fórmula:

$$s^2 = (n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 / (n_1 + n_2 - 2)$$

Así, para dos grupos cuyas medias son  $X_1$  y  $X_2$  se toma como hipótesis nula el que posean la misma media, con lo cual ( $X_1$  y  $X_2$ ) difieren significativamente de cero cuando el valor de  $t$  supera al valor crítico de  $t$  para una probabilidad determinada. En todos los casos expuestos se trabajó al 95% de confianza.

Fig. 31a.

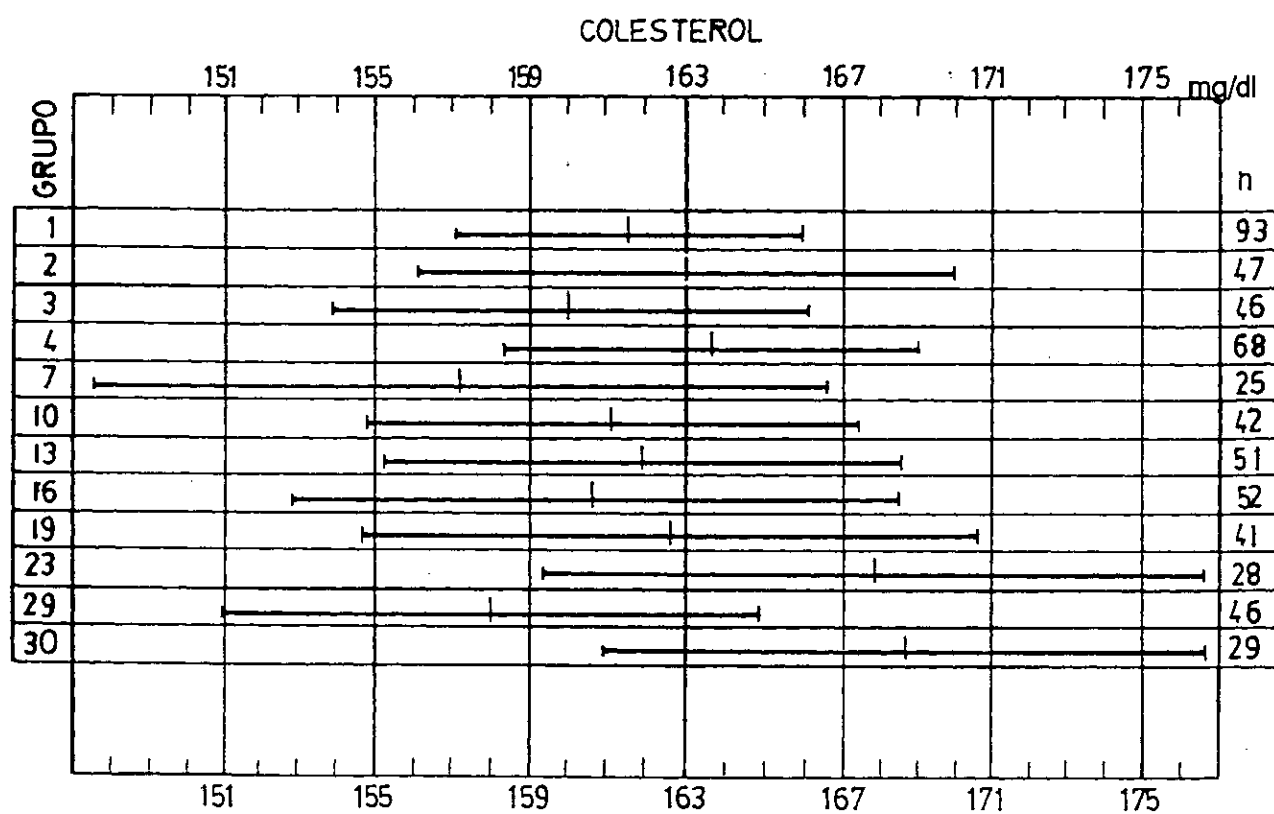


Fig. 31b.

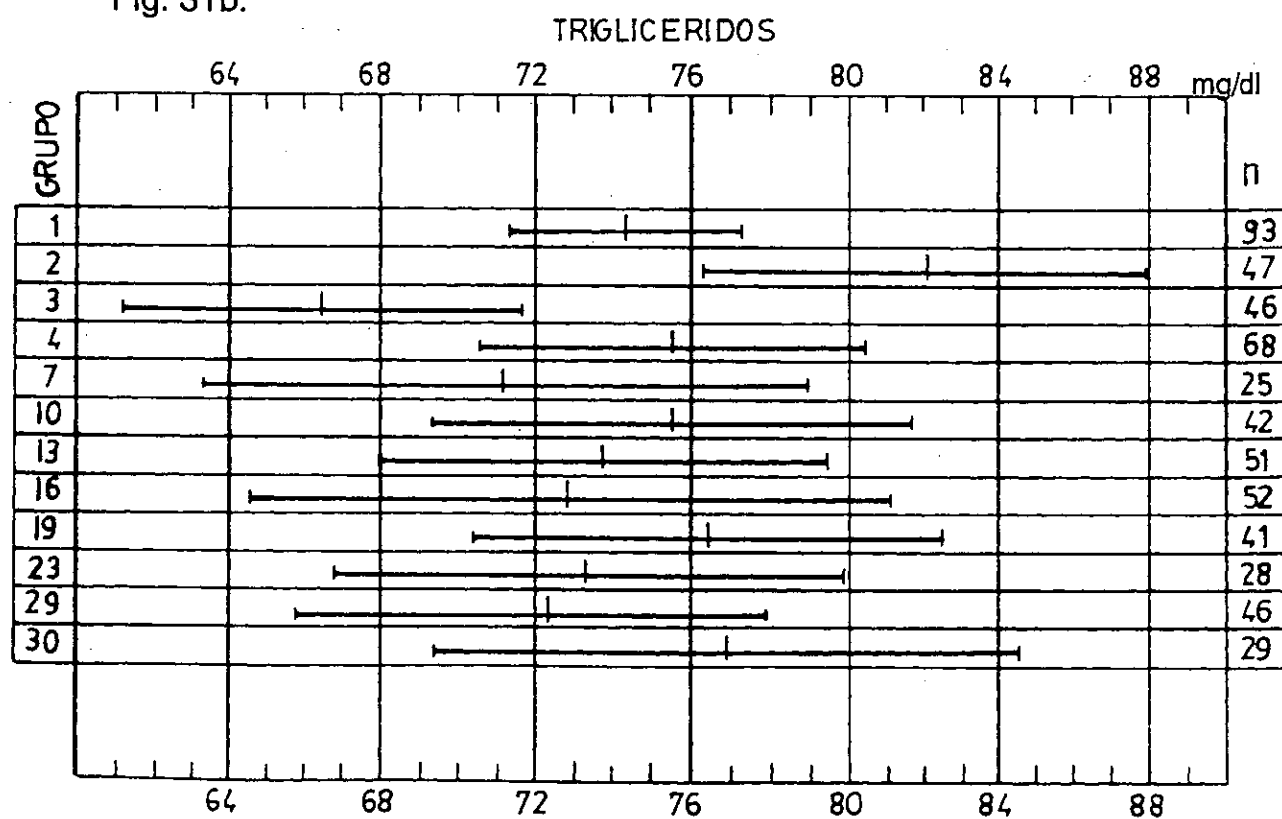


Fig. 32a.

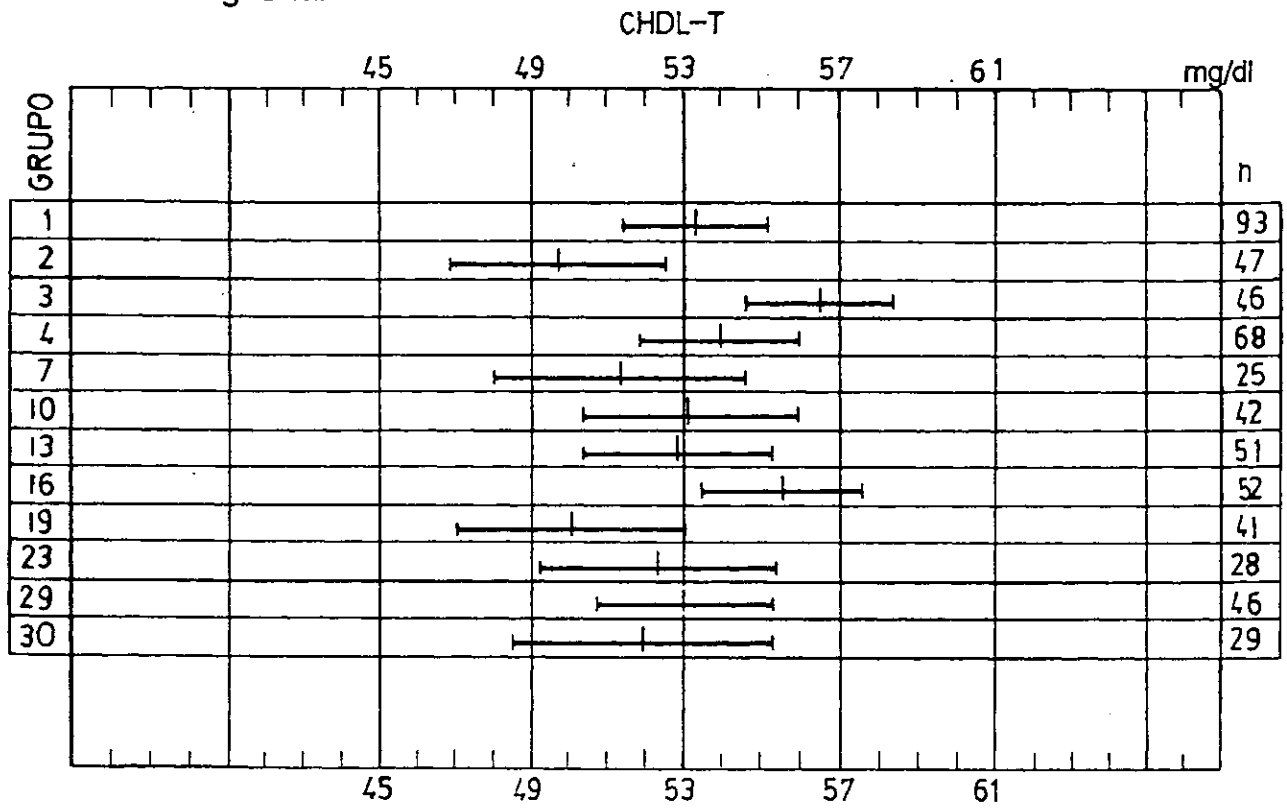


Fig. 32b.

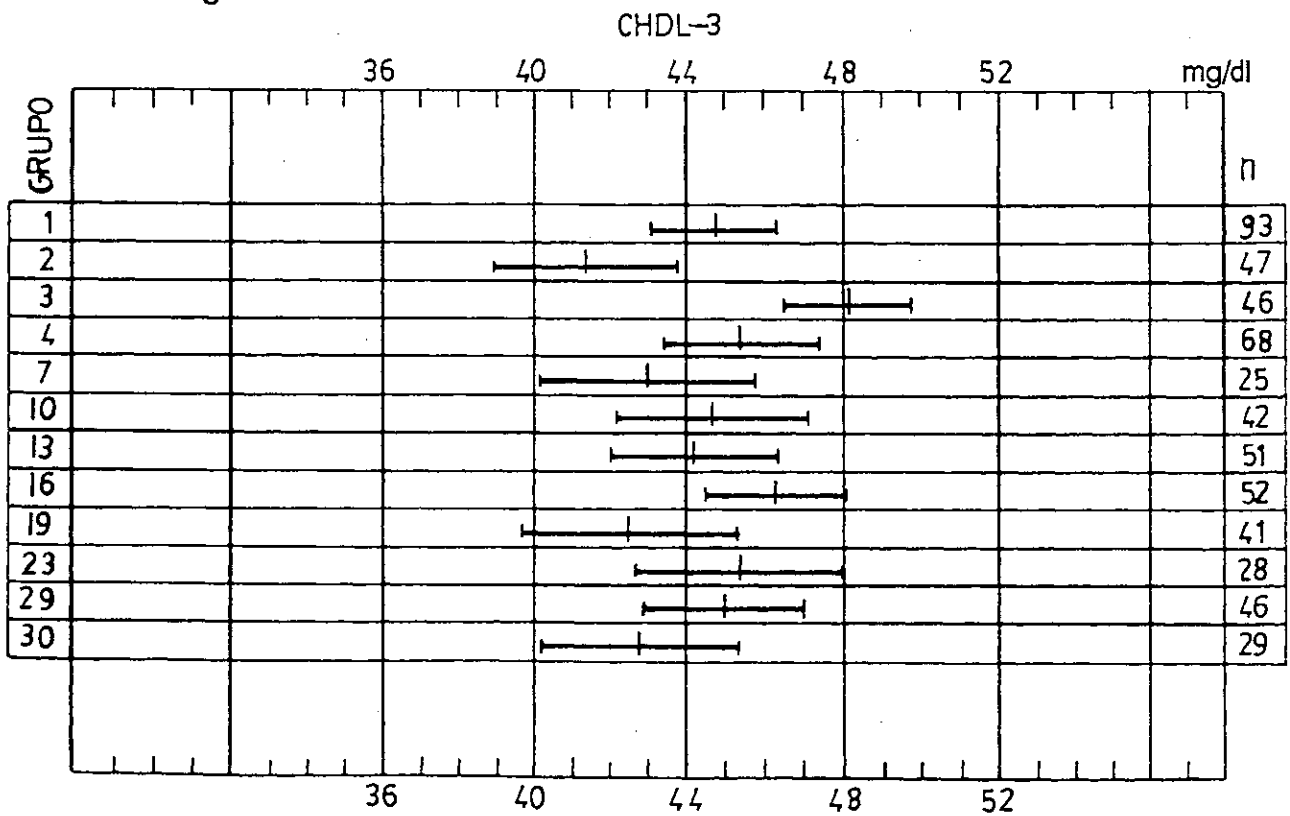


Fig. 33a.

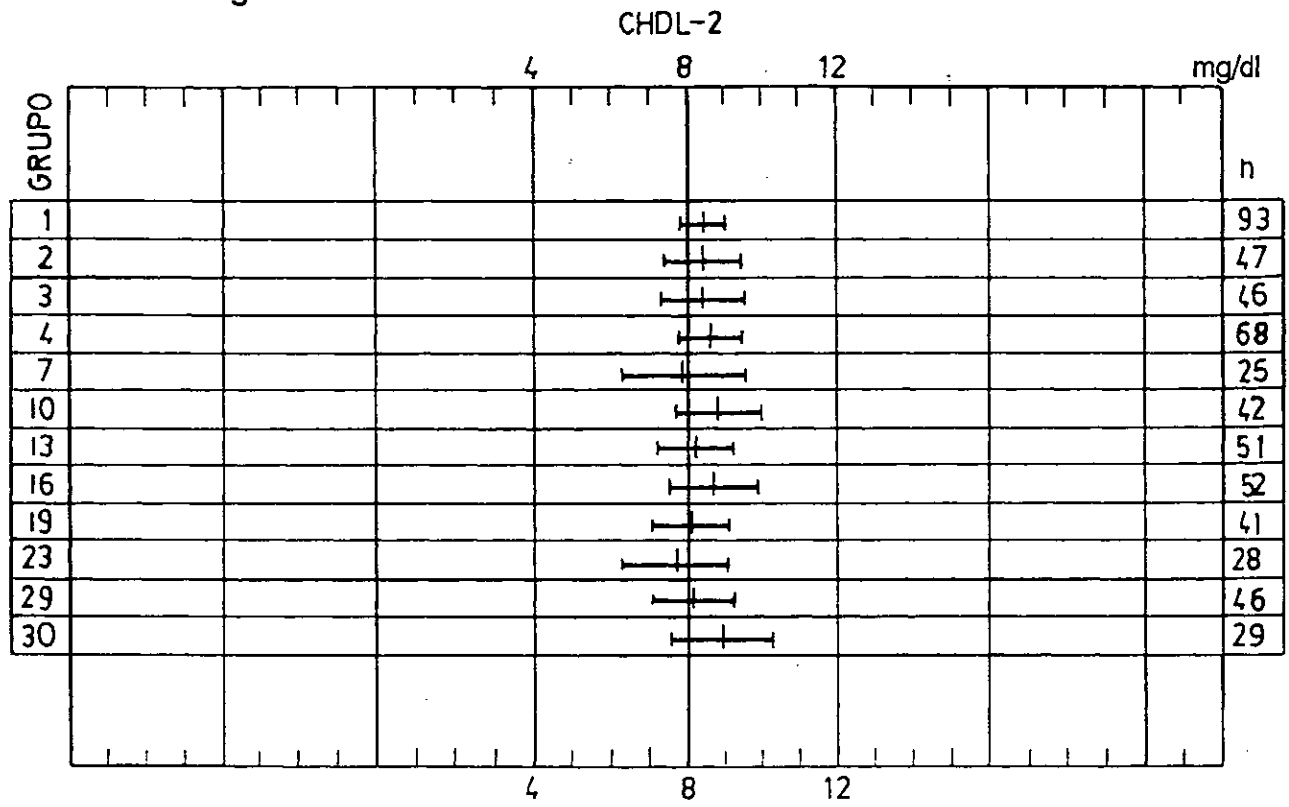


Fig. 33b.

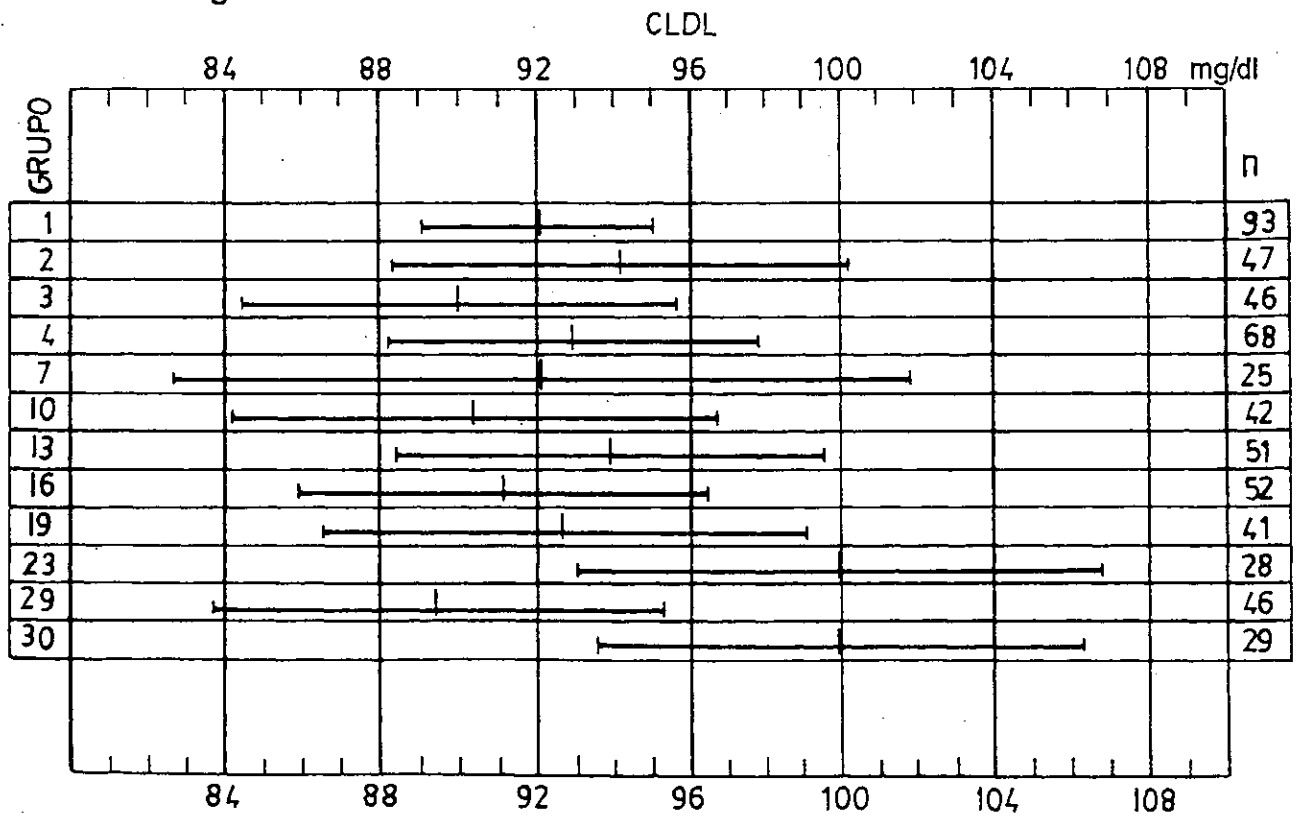


Fig. 34a.

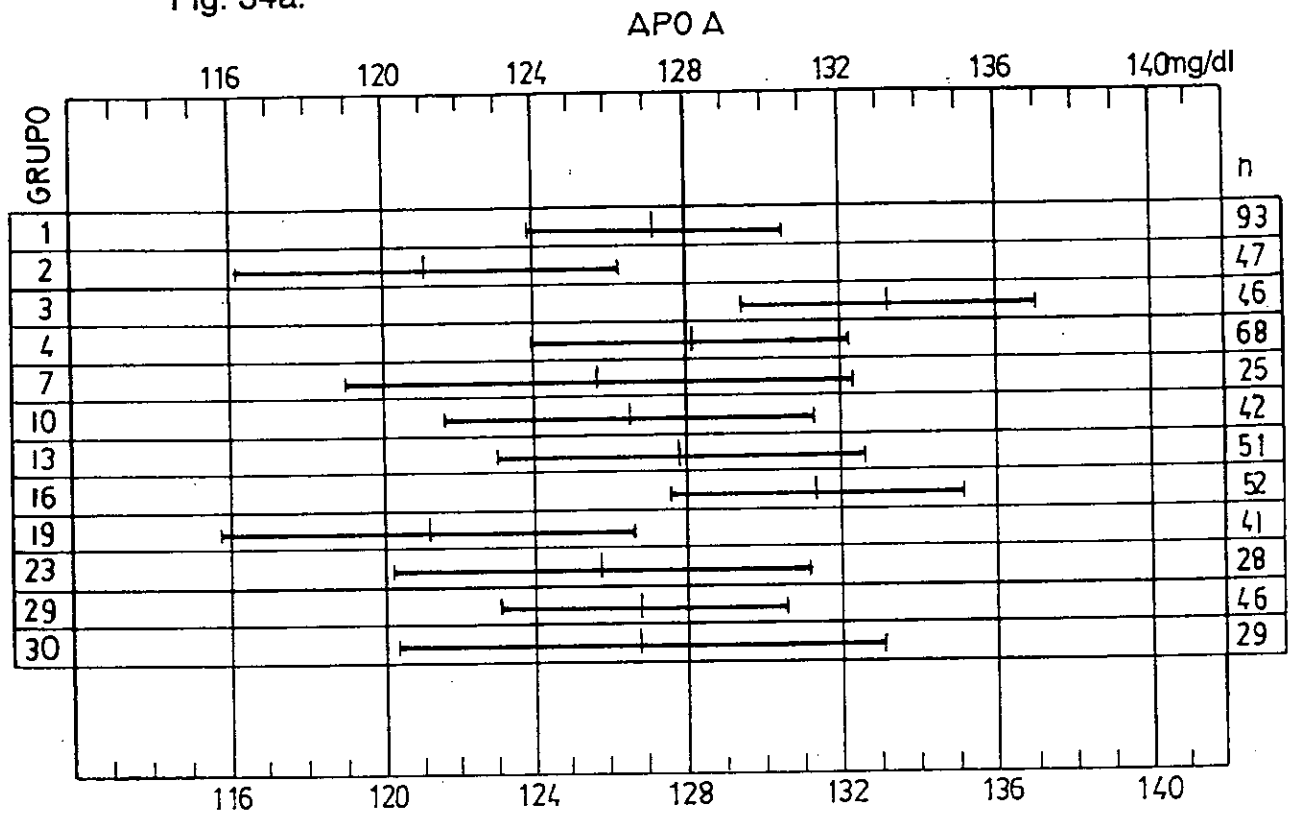


Fig. 34b.

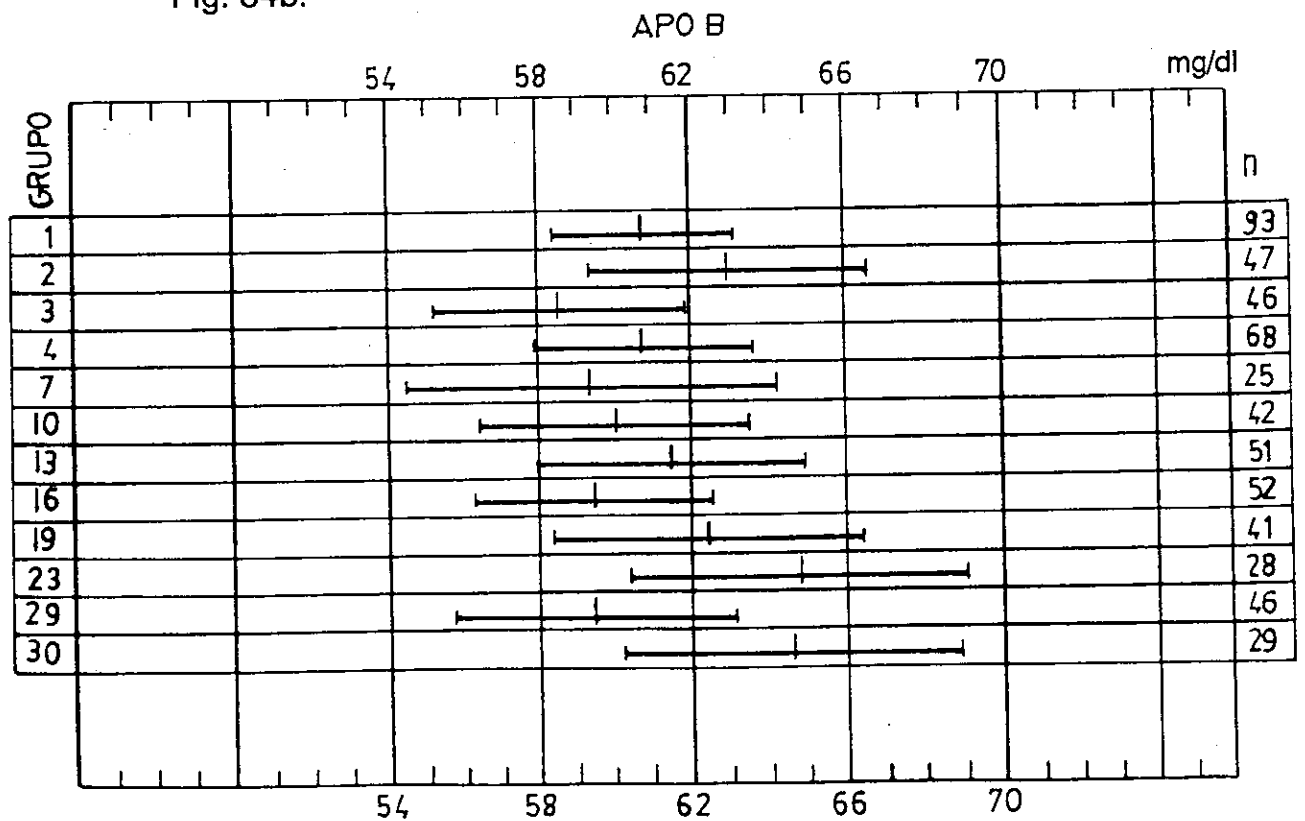


Fig. 35a.

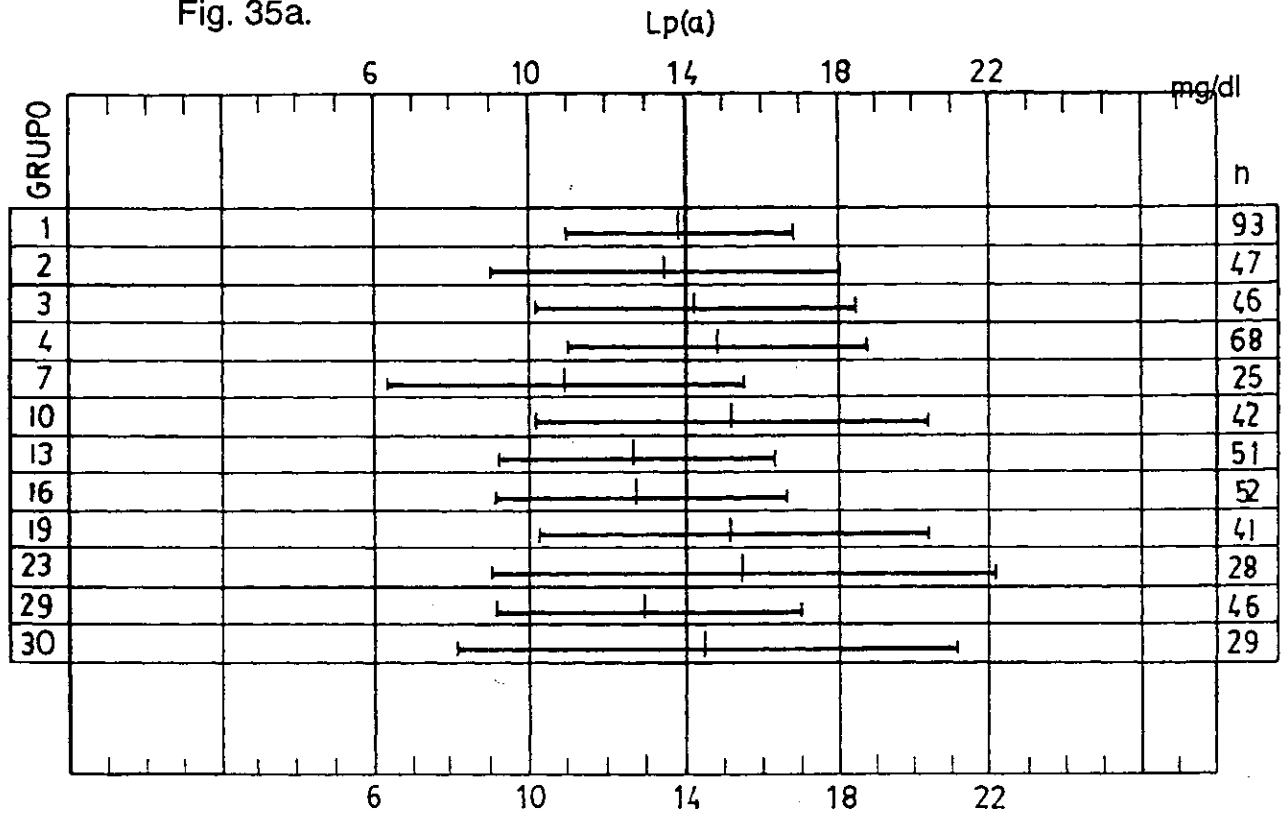
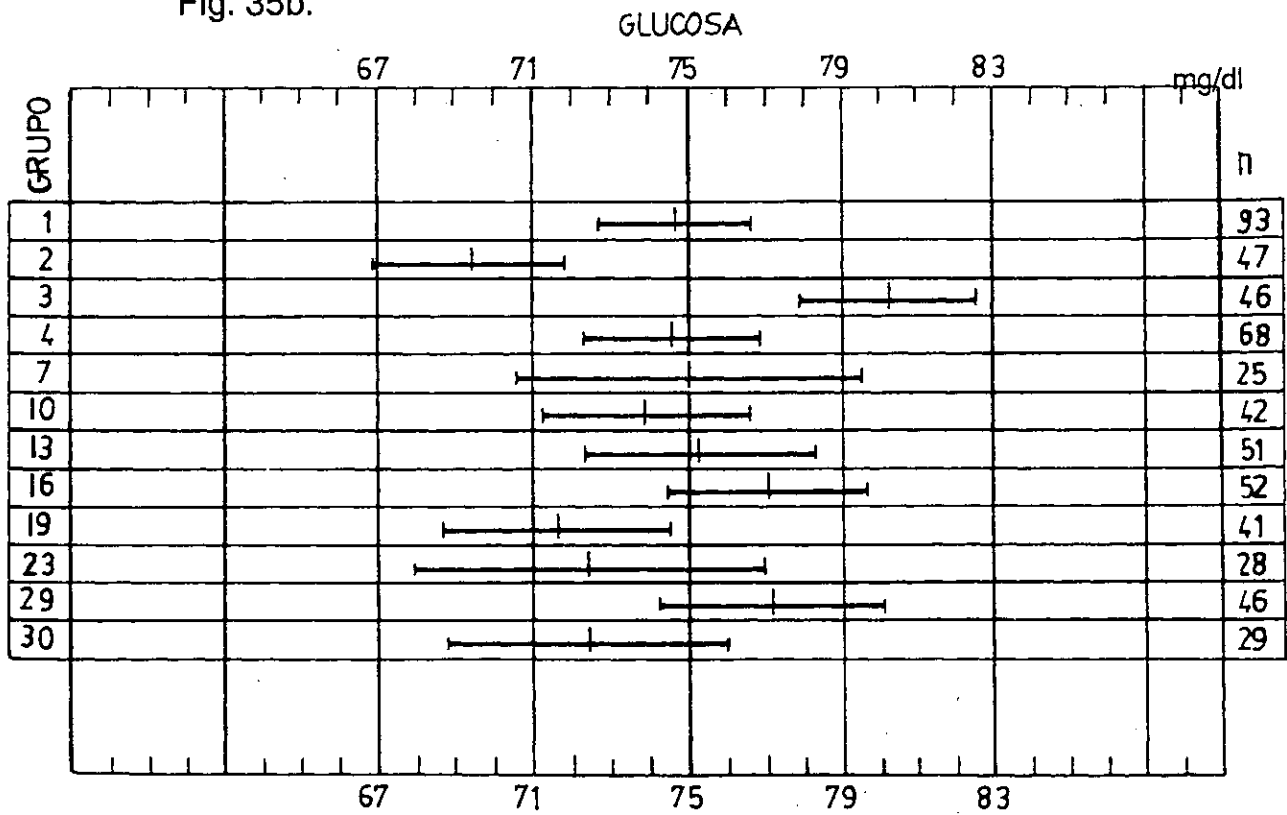


Fig. 35b.



Para el  $cHDL-T$  existe diferencia significativa entre las medias para los dos sexos,  $t= 4.9$  ( $p < 0.01$ , con 91 grados de libertad). No se observan gráficamente diferencias entre los demás grupos. Se calculó, matemáticamente, entre el G26 (grupo formado por los individuos que refieren un consumo de ocho o más comidas fritas por semana) y el G24 (grupo formado por los que refieren solamente una media de cuatro comidas fritas a la semana) hallándose un valor para  $t$  de 5,14 ( $p < 0.01$ , para 73 grados de libertad).

Para el  $cHDL_3$ , existe también una diferencia significativa de las medias entre los dos sexos (G2 y G3) como se demuestra gráficamente (Fig. 32) y matemáticamente por el test de la  $t$ ,  $t= 2.12$  ( $p < 0.05$ ,  $n-2= 91$ ). Y al igual que en el  $cHDL-T$  existe una diferencia significativa entre el grupo G26 y el G24,  $t= 2.55$  ( $p < 0.05$ ,  $n-2= 49$ ).

Para el  $cHDL_2$  gráficamente no se observan diferencias entre los valores de la medias de los distintos grupos. Mediante el test de la  $t$  tampoco se han encontrado diferencias significativas.

En el caso de  $cLDL$  gráficamente tampoco se observa que existan diferencias. Al observar las tablas de valores (Tabla XXVI) se aprecian medias que pueden ser significativamente diferentes como la del grupo de *obesos* (G22) frente a la media *general* (G1), calculado matemáticamente da un valor para  $t$  de 2.23 ( $p < 0.05$  con 101 grados de libertad). También se comparó la media *general* (G1) y el grupo con *historia familiar positiva* (G23), el valor de  $t$  calculado fue de 1,66 lo que implica que no hay diferencia significativa entre las medias de los dos grupos.

Pero si existe entre los grupos G29 y G30, grupos formados por los sujetos del estudio que manifiestan un consumo *no habitual* entre horas de alimentos y el grupo que si manifiesta un consumo *sistemático* de alimentos entre horas, respectivamente. El valor de  $t$  fue de 2.57 ( $p < 0.05$ , para  $n-2= 73$  grados de libertad).

Así, para el colesterol se ha realizado el test de la  $t$  para los grupos G1 y G22, grupo *general* y grupo de *obesos* respectivamente, hallándose un valor para  $t$  de 2.25 lo que implica que existe una diferencia significativa entre ambos grupos para 101 grados de libertad.

También se realizó el test de la  $t$  entre los grupos G1 y G23, grupo *general* y grupo de sujetos que presentan *historia familiar positiva* respectivamente, no hallándose diferencias significativas entre ambos grupos ( $t= 1.19$ ).

Tampoco existe diferencia significativa entre los grupos de *no fumadores* (G4) y los *fumadores* (G7) ( $t= 1.18$ ).

Si existe, en cambio, diferencia significativa entre los grupos G29 y G30, que corresponden a los grupos de sujetos que refieren un *consumo de alimentos entre horas no habitual* y aquellos que *si lo hacen habitualmente*, respectivamente. El valor de  $t$  hallado fue de 2.15 lo que implica una diferencia significativa entre las dos medias ( $p < 0.05$  para 73 grados de libertad).

No se observan diferencias significativas para los demás grupos con respecto a la media general.

Al estudiar detenidamente los valores de las medias de cada grupo, contenidas en la tabla XXVI, para las demás variables en combinación con las representaciones gráficas de las medias y utilizando el test de la  $t$  se observa que:

Para los **triglicéridos** existe una clara diferencia significativa entre los dos sexos, grupos G2 y G3,  $t= 4.08$  ( $p < 0.01$ ,  $n-2= 91$ ).

Entre el grupo de *obesos* (G22) y la media *general* (G1) también existe una diferencia significativa,  $t= 2.31$  ( $p < 0.05$ ,  $n -2 = 101$ ).



Para la Apo A existe una diferencia significativa entre los dos sexos, grupos G2 y G3, como se aprecia gráficamente y se confirma mediante el test de la *t*. El valor de *t* hallado fue de 3.98 lo que implica que existe una diferencia significativa, con un 99% de confianza, entre ambos grupos y para 91 grados de libertad. No se encontraron diferencias significativas para las medias de los demás grupos.

Para la Apo B existe diferencia significativa entre la media *general* (G1) y el grupo de *obesos* (G22). El valor de *t* hallado fue de 2.35 siendo la diferencia significativa con un límite de confianza del 95% y para 101 grados de libertad.

Para la Lp(a) no existen diferencias entre los valores de la medias halladas para los distintos grupos. Mediante el test de la *t* tampoco se encontraron diferencias significativas.

Y finalmente para la **glucosa** existe una clara diferencia entre los valores medios de los *varones* (G2) y los de las *mujeres* (G3), como se aprecia gráficamente y comprobado mediante el test de la *t*,  $t = 6.56$  ( $p < 0.01$ ,  $n-2 = 91$ ).

#### VIII.4.2.- *Comparación con otros Grupos de Población.*

Ya que está demostrado que la dieta constituye uno de los factores básicos en la responsabilidad de las concentraciones plasmáticas de los lípidos y que cada grupo de población tiene unos valores plasmáticos medios de colesterol de acuerdo con sus hábitos y dieta habitual de la zona geográfica en la que viven, vamos a comparar los resultados, obtenidos en el estudio, con los de poblaciones similares por su proximidad geográfica y por lo tanto como mayor similitud en costumbres y alimentación. Así en primer lugar con los valores obtenidos para los jóvenes de la población gallega en el reciente "*Estudio GALINUT*" publicado en 1993 (3), después con los datos de otros estudios nacionales realizados con población y metodología adecuada entre los que destacan el "*Estudio de FUENLABRADA*" en Madrid de 1989 (224), el "*Estudio de BURGOS*" realizado en 1991 (225), el "*Estudio de NAVARRA*" (226) publicado en 1992, y los resultados presentados en el "*Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles*", elaborado por los Grupos de Expertos de diversas Sociedades Científicas Españolas en 1991 (2).

Y finalmente con las cifras medias para los adolescentes americanos (227), por ser los grupos de población tomados como referencia universal.

#### *COLESTEROL*

Los valores medios de colesterol hallados en nuestro estudio se sitúan en  $162,98 \pm 23,72$  mg/dl para los varones y en  $160,00 \pm 20,89$  mg/dl para las mujeres y sólo el 5,37% posee cifras superiores a 200 mg/dl (Tabla XXVI).

Los valores medios hallados para los varones no difieren de los obtenidos por el estudio *GALINUT* para los adolescentes gallegos, de 15 a 20 años de edad, que fueron de  $162,7 \pm 27,9$  mg/dl. Mientras que las jóvenes en el estudio *GALINUT* presentan cifras medias de  $177,40 \pm 29,5$  superior a la media hallada en nuestro estudio.

En el estudio de *FUENLABRADA* la media de colesterol fue de  $166,0 \pm 36,0$  mg/dl similar a la media general de nuestro estudio que fue de  $161,5 \pm 22,30$  mg/dl, en el estudio de *BURGOS* se halló una media de  $180,95 \pm 34,65$  mg/dl para los varones y de  $172,09 \pm 30,03$  para las mujeres de 17 a 19 años de edad.

En el estudio de *NAVARRA* la media encontrada fue de  $166,24 \pm 28,51$  mg/dl para los varones de 13 a 17 años y de  $175,01 \pm 30,64$  mg/dl para las mujeres de esta misma edad. Y en el "*Informe sobre el colesterol*" que se basa en un metaanálisis realizado sobre 21 estudios sobre niveles de colesterol efectuados en la década de los ochenta y que comprenden un total de 19.630 individuos entre 0 y 18 años, 10.834 varones y 8.102 mujeres y 694 recién nacidos. Se encontró para todo el conjunto de población una media de 173,76 mg/dl.

Los valores de referencia del colesterol para los adolescentes americanos sitúan la media para las dos primeras décadas de vida en 160 mg/dl.

### TRIGLICÉRIDOS

Las cifras medias, en nuestro trabajo, para los TGL alcanzan los 74,12 mg/dl. Correspondiendo  $82,08 \pm 19,90$  mg/dl de media para los varones y  $66,39 \pm 17,51$  mg/dl para las mujeres, encontrándose una diferencia claramente significativa ( $p < 0,01$ ) entre los dos sexos con los valores más bajos para las mujeres.

En los diferentes estudios comparativos también se observa esta diferencia entre los dos sexos, así en el estudio *GALINUT* los varones de 15 a 20 años poseen cifras medias de  $69 \pm 23$  mg/dl por  $62 \pm 18$  mg/dl de media para las jóvenes de la misma edad. En el estudio de *BURGOS* los varones presentan medias de  $75,65 \pm 50,73$  mg/dl frente a  $60,52 \pm 26,7$  mg/dl de media para las mujeres de 17 a 19 años de edad. En el estudio de *NAVARRA* hallan una media de  $64,67 \pm 20,04$  mg/dl entre los adolescentes de 13 y 17 años de edad y de  $63,91 \pm 18,28$  mg/dl de media para las chicas de la misma edad y en el

"Informe sobre el Colesterol", la media general resultante fue de 85,44 mg/dl para una población de 0 a 20 años de edad.

Todos los estudios reflejan un aumento paulatino de los niveles de TGL con la edad que sufre una detección momentánea entre los doce y catorce años (226) siendo este aumento mayor entre los niños que entre las niñas, las cuales sufren una disminución en sus valores medios a partir de esa edad.

#### *COLESTEROL DE LAS HDL*

La media del cHDL-total fue de  $49,68 \pm 9,64$  mg/dl para los varones y de  $56,52 \pm 6,22$  mg/dl para las mujeres con una media general de  $53,06 \pm 8,79$  mg/dl. Existe una diferencia significativa con respecto a los dos sexos.

En el estudio *GALINUT* la cifra media del cHDL-T para la población de jóvenes de 15 a 20 años de edad, fue de  $52,00 \pm 11,00$  mg/dl para los varones, prácticamente igual a la media de nuestro estudio, y de  $61,00 \pm 13,00$  mg/dl para las mujeres, ligeramente superior a la encontrada en nuestro estudio, resultando 56,5 mg/dl de media general.

En el estudio de *FUENLABRADA* la media para el cHDL-T fue de  $53 \pm 13$  mg/dl, la media hallada en el estudio de *BURGOS* fue de  $53,9 \pm 10,39$  mg/dl y la del estudio de *NAVARRA*  $64,00 \pm 13,7$  mg/dl. El "Informe sobre colesterol" da una media de 56,94 mg/dl para el cHDL-T.

Las medias de cHDL<sub>3</sub> que se hallaron, en nuestro trabajo, fueron de  $41,28 \pm 8,33$  mg/dl para los varones y de  $48,09 \pm 5,52$  mg/dl para las mujeres, esta diferencia es significativa ( $p < 0.05$ ) entre los dos sexos, siendo  $44,64 \pm 7,83$  mg/dl la media general.

El estudio *GALINUT* arroja cifras muy similares  $41 \pm 8$  mg/dl de media para los varones y  $46 \pm 4$  mg/dl para las mujeres. El estudio de *BURGOS* con  $36,86 \pm 8,03$  mg/dl para los varones y  $40,88 \pm 6,94$  mg/dl para las mujeres de cifras medias, resultan más bajas.

Para el  $\text{cHDL}_2$  la cifra media general fue de  $8,41 \pm 3,58$  mg/dl, sin diferencia entre los dos sexos con 8,40 mg/dl y 8,43 mg/dl para los varones y las mujeres, respectivamente.

#### *COLESTEROL LDL.*

La cifra media general para el cLDL fue de  $92,90 \pm 21,40$  mg/dl, siendo  $94,21 \pm 20,60$  mg/dl para los varones y de  $89,97 \pm 19,18$  mg/dl para las mujeres.

El estudio *GALINUT* presenta unas cifras ligeramente mayores  $98 \pm 24$  mg/dl y  $104 \pm 27$  mg/dl para chicos y chicas respectivamente. Hay que señalar, que ya la media de colesterol para las mujeres era sensiblemente mayor que en nuestro estudio y que la edad de referencia es de 15 a 20 años. En los otros estudios como en el de *FUENLABRADA* la media para el cLDL es de  $102 \pm 34$  mg/dl, en el de *BURGOS* de  $112,78 \pm 31,02$  mg/dl para los jóvenes de 17 a 19 años de edad y de  $102,93 \pm 25,55$  mg/dl para las chicas de la misma edad, medias superiores a las nuestras. En el estudio de *NAVARRA* para los jóvenes de 13 a 17 años se halló una media de  $94,92 \pm 27,34$  mg/dl y para las chicas  $99,17 \pm 28,15$  mg/dl.

Hay que tener en cuenta que también se aprecia un significativo descenso en el nivel medio de cLDL con la edad, así la media de cLDL para los niños y niñas navarros de cuatro años es de 112 mg/dl, cifra que va bajando paulatinamente con la edad hasta llegar a los 16 años en que alcanzan los niños su nivel más bajo con 93,59 mg/dl de media, en las niñas ocurre a los 14 años con 98,76 mg/dl como valor más bajo. En el estudio *GALINUT*, también ocurre lo mismo, la media de cLDL de entre los 5 y 9

años de edad sufre esta disminución con la edad, pues de 108 mg/dl a esa edad desciende hasta 101 mg/dl de media para los 15 a 20 años de edad.

Las cifras medias de colesterol total también sufren este proceso de disminución con la edad, esta disminución es superior para los hombres en el estudio *GALINUT*, que descienden de 183 mg/dl de media entre los 5 y 9 años de edad, hasta 164 mg/dl de media entre jóvenes de 15 a 20 años de edad. En el estudio de *NAVARRA* también son los niños los que sufren el mayor descenso. Así, pasan de valores de 184,23 mg/dl de media para el colesterol total, a los 4 años de edad, a valores de 163,64 mg/dl para los jóvenes de 17 años de edad.

#### *APO A*

Las medias halladas, en nuestro estudio, fueron de  $121,09 \pm 17,17$  mg/dl para los varones y de  $133,25 \pm 12,99$  mg/dl para las mujeres con un valor medio general de  $127,11 \pm 16,35$  mg/dl. Lo cual supone una menor protección contra los accidentes cardiovasculares por parte de los varones.

En el estudio *GALINUT* se obtienen cifras medias para la Apo A-I de  $117 \pm 16$  mg/dl para los varones y de  $129 \pm 18$  mg/dl para las mujeres entre 15 y 20 años, inferiores a las de nuestro estudio. Se observa en los datos obtenidos por el estudio *GALINUT* una ligera tendencia a la disminución, de los valores para la Apo A-I, desde la infancia siendo más manifiesta para los varones que varían desde valores medios de 131 mg/dl para las edades de 5 a 9 años, a valores de 117 mg/dl para las edades de 15 a 20 años. En el estudio de *BURGOS* las cifras medias son de  $132 \pm 15$  mg/dl para los jóvenes de 17 a 19 años y de  $137 \pm 22$  mg/dl para las mujeres, superiores a las encontradas por nosotros, en este estudio no se observan variaciones con la edad.

### *APO B*

Los valores medios hallados para la Apo B son similares para ambos sexos, siendo  $62,34 \pm 12,74$  mg/dl para los hombres y  $58,58 \pm 11,15$  mg/dl para las mujeres.

En el estudio de *GALINUT*, los valores medios de Apo B son ligeramente más elevados dando 69 y 63 mg/dl de medias para los chicos y chicas de 15 a 20 años, respectivamente. En el estudio de *BURGOS* las cifras de apo B medias son aún más elevadas,  $74 \pm 23$  mg/dl y  $67 \pm 16$  mg/dl para hombres y mujeres de 17 a 19 años de edad, respectivamente.

### *LP(A)*

Los valores medios hallados en nuestro estudio fueron de  $13,53 \pm 15,74$  mg/dl para los jóvenes y de  $14,34 \pm 14,14$  mg/dl para las mujeres. Un 18,26% de los sujetos del estudio presentan valores superiores a 30 mg/dl, valor considerado como límite normal superior.

Al ser la distribución de valores de la Lp(a) una distribución *sesgada* se ha calculado los valores mediana y de rango, siendo los valores obtenidos para los varones de 10,5 mg/dl de mediana y un rango de 0,5 a 54,3 mg/dl y para las mujeres 11,2 mg/dl de valor mediana y de 0.3 a 58 mg/dl de rango.

En el estudio *GALINUT* los jóvenes de 15 a 20 años de edad presentan un valor mediana de 11 mg/dl y un rango de 0 a 47 mg/dl para los varones y un valor mediana de 11 mg/dl y un rango de 1 a 54 mg/dl para las mujeres.

El estudio de *BURGOS* presenta para la Lp(a) un valor mediana de 13 mg/dl y un rango de 3 a 50 mg/dl para los jóvenes de 17 a 19 años y 13 mg/dl de valor mediana y un rango de 3 a 47 mg/dl para la mujeres de la misma edad.

**IX.- CONCLUSIONES.**



## IX.- CONCLUSIONES.

Los jóvenes varones estudiantes de nuestro estudio presentan niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL y fracciones y de colesterol LDL similares a los determinados para los jóvenes gallegos de 15 a 20 años de edad en el estudio de *GALINUT*. Los niveles plasmáticos de las apolipoproteínas presentan muy ligeras variaciones y las concentraciones medias para la Lp(a) se consideran semejantes.

Únicamente los valores medios de triglicéridos son más altos en los jóvenes de nuestro estudio que en los jóvenes del estudio *GALINUT*.

Para las jóvenes mujeres de nuestro estudio los valores medios de colesterol total son muy inferiores a los establecidos en el estudio *GALINUT* para las adolescentes de 15 a 20 años de edad. La concentración plasmática del cLDL es la que presenta la mayor diferencia respecto a las halladas en el estudio *GALINUT* para las fracciones del colesterol. Las concentraciones plasmáticas medias para el cHDL-T y su fracción cHDL<sub>3</sub> presentan tan sólo pequeñas diferencias.

Las concentraciones plasmáticas medias de triglicéridos, y de las apolipoproteínas presentan ligeras diferencias respecto a las halladas en el estudio *GALINUT*, para las jóvenes de 15 a 20 años de edad.

Las medias obtenidas para el conjunto de población estudiado y para el colesterol total se sitúan en los rangos inferiores con respecto a las cifras medias obtenidas por otros estudios sobre grupos de población de otras zonas geográficas españolas entre los que destaca, por su mayor nivel de concentración plasmática para el colesterol total, el estudio de *BURGOS*.

La *prevalencia* de valores altos, entre los sujetos del estudio, para el colesterol total es también de las más bajas con respecto a otros estudios realizados. Se observó solamente en un 5,37% de los individuos frente a porcentajes del 14,0% obtenido en el estudio de *FUENLABRADA* y del 18,6% obtenido en el estudio de *BURGOS*.

El 18,26% de los sujetos presentaron para la Lp(a) valores por encima de 30 mg/dl, porcentaje similar al de otros estudios realizados (225) y constituyó el factor lipídico de mayor frecuencia de aparición en nuestro estudio.

La aplicación de algunos estudios estadísticos a los datos permite simplificar la obtención de conclusiones.

El análisis de la normalidad de los datos mediante la técnica de "*Barras suspendidas*" indica que todas las variables siguen aproximadamente la distribución gaussiana excepto para la Lp(a), que presenta una distribución sesgada hacia la izquierda, lo cual coincide con estudios similares previos.

Dichos gráficos revelan la presencia de datos posiblemente anómalos cuya puesta de manifiesto, estudio y posterior eliminación (si realmente se comportaban como tales) se realizó aplicando una técnica de tipo no paramétrica basada en la mediana – la técnica de "*Box and whisker*" – la cual gráficamente proporciona la información buscada.

La identificación de *outliers* (personas con datos anómalos) mediante el uso de una carta de control multivariante del tipo  $T^2$  puso de manifiesto que tres sujetos tenían valores muy altos en todas las variables estudiadas.

La aplicación del test *t-Student*, como estadístico del tipo univariante, permite apreciar diferencias interesantes entre los distintos individuos según las variables consideradas.

El *sexo* es el factor más determinante en las diferencias de los valores medios observados entre los distintos grupos de nuestro estudio.

Así, se observan diferencias significativas para los triglicéridos, cHDL<sub>3</sub>, Apo A-I y glucosa entre los varones y las mujeres de nuestro estudio.

Los varones presentan valores superiores para los triglicéridos y valores inferiores para cHDL total, cHDL<sub>3</sub> y Apo A-I, factores que favorecen un mayor riesgo cardiovascular por parte de los varones.

En cuanto a la *incidencia de los factores de riesgo*, entre los jóvenes de nuestro estudio, destaca el bajo hábito de consumo de tabaco, solamente el 15,05% de los participantes en el estudio, tasa inferior a la encontrada por otros estudios realizados en nuestro país (228)(229) y sobre todo con respecto al estudio de *BURGOS* donde la media supera al 50% de los jóvenes de 17 a 19 años edad estudiados (225).

Tan sólo merece destacarse en el aspecto negativo, en nuestro estudio, el consumo de alcohol durante el fin de semana que alcanza al 45,16% de los jóvenes y en el aspecto positivo la alta incidencia de la práctica de deporte sobre todo entre los varones.

La obesidad, que afecta a un 10% de los sujetos del estudio, presentó también para algunas variables diferencias significativas respecto a la media general, como para el colesterol, triglicéridos, cLDL y apo B que presentan valores mayores a las medias generales.

Por tanto los valores medios encontrados, para los distintos grupos formados para este estudio y para los factores de riesgo concurrentes en nuestro estudio, están más influenciados por los valores dependientes del sexo del grupo que del propio factor en sí.

Además de estos análisis basados en la encuesta, se procedió a la aplicación de técnicas de análisis multivariante de los datos obtenidos.

La primera información interesante se ha obtenido analizando la matriz de correlación entre variables, la cual pone de manifiesto que los datos presentan índices de correlación elevados entre el colesterol total y sus fracciones y sus apoproteínas (lo cual corrobora la experiencia analítica pre-existente).

A partir de la matriz de correlación se efectuó un *análisis de componentes principales*. Se obtuvieron cinco componentes, que logran explicar el 91% de la varianza, con interpretaciones interesantes en cuanto a los *loadings* (asociaciones entre variables) y a los *scores* (asociaciones entre sujetos). En este último caso, la interpretación más importante que se alcanza es la diferenciación *chico vs chica* en función de los factores (y las variables) estudiados.

El intento por combinar variables experimentales y factores de riesgo no condujo a pautas fácilmente interpretables ya que dominaba la diferenciación anterior.

Para estudiar con más detenimiento las posibles similitudes y/o diferencias entre los encuestados, se realizó un análisis de agrupaciones (Cluster) que puso de manifiesto que existían algunas pautas (grupos de individuos) que se caracterizaban esencialmente por una o alguna de las variables. Como apoyo para la interpretación del *dendrograma* la representación del tipo "*Sun Ray Plot*" se ha encontrado muy útil y

reveladora, ya que hacemos uso de los "perfiles" de las personas que visualmente conducen a ver grupos de "personas similares".

La *variación en la alimentación* es la causante de las mayoría de las diferencias observadas en las medias plasmáticas de las variables, en los grupos formados en este estudio respecto a las medias generales.

Así, los niveles de colesterol total, cLDL y Apo B se elevan conforme se incrementa la ingesta de grasas en la dieta alimenticia. Los grupos constituidos por aquellos sujetos que refieren una alta ingesta semanal de comidas ricas en grasas presentan para el colesterol total, para el colesterol de las LDL y para la Apo B cifras medias más elevadas respecto a la media general y a la de los grupos de sujetos con menores ingestas de grasas a la semana. También el colesterol total y el cLDL se encuentran más elevados en el grupo que manifiesta un consumo habitual de alimentos entre horas respecto del grupo en que el consumo de alimentos entre horas no se produce de una manera regular.

A su vez, también se aprecia en estos grupos para los niveles plasmáticos de cHDL-T, cHDL<sub>3</sub> y Apo A-I descensos respecto a los grupos generales y a los grupos con menor consumo de grasas.

Conviene resaltar la alta presencia de pescado en la dieta, el 50,53% de los sujetos lo incluyen al menos dos veces a la semana, y el consumo casi generalizado de aceite de oliva y aceites vegetales, por lo que la ingesta de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas a nivel general es adecuada.

En resumen podemos considerar que el grupo de jóvenes estudiantes objeto de nuestro estudio representa un grupo de población de adolescentes gallegos cuyos valores lipídicos no se alejan del patrón establecido en el estudio *GALINUT* para los adolescentes gallegos.

Este grupo se caracteriza porque los jóvenes varones practican deporte y son poco fumadores y las mujeres son más bien sedentarias y más fumadoras, ambos consumen alcohol durante el fin de semana y reciben en sus casas una alimentación equilibrada en cuanto a la ingesta de grasas con un positivo consumo de pescado que se manifiesta beneficioso desde el punto de vista del patrón lipídico en comparación con otros grupos de población españoles de tierra adentro.

X.- BIBLIOGRAFIA.

## X.- BIBLIOGRAFIA.

(1) "Consenso para el control de la Colesterolemia en España". Doc Ministerio de Sanidad y consumo, 1989.

(2) "Presentación del documento de Consenso del colesterol en niños y adolescentes españoles. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles". An Esp Pediatr 1991; 35 (S 46): 169-175.

(3) **TOJO, R. et al.:**

"Niveles de colesterol en niños y adolescentes: Factores de riesgo de hipercolesterolemia, tracking y agregación familiar. Perfil cardio-saludable". Acta Pediatr Esp 1993; 51: 28-44.

(4) "Análise da Mortalidade en Galicia" (1987) (1988) (1989). Ed Xunta de Galicia. Serv Galego da Saude.

(5) **SOLER-ARGILAGA, C.:**

"Aspectos bioquímicos de la Aterosclerosis y su proyección clínica". Ed Laboratorio Prodes, 1983; I: 10-13.

(6) **CARMENA, R. y col.:**

"Actualización sobre hiperlipidemias y Aterosclerosis". Mesa redonda. ED Laboratorio Prodes, 1988;

(7) **MORAGAS REDECILLA, A.:**

"Historia natural y anatomía patológica de la lesión aterosclerosa". Cardiovascular Rev Rep (Ed. esp) 1981; 2: 1-17.

(8) **ENOS, W.F., HOLMES, R.G. and BEYER, J.:**

"Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea". Jama, 1953; 152: 1090-1093.

(9) **McNAMARA, J.J., MOLOT, M.A. et al.:**

"Coronary artery disease in combat casualites in Vietnan" Jama, 1971; 216: 1185-1189.

(10) **STRONS, J.P., MALCON, G.T., NEWMAN, W.P.:**

"Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: Natural history and risk factors". J Am Coll Nutr, 1992; 11: 51-54.

(11) **HIRNOVEN, J., YLÄ HERTTUALA, S. et al.:**

"Coronary intimal thickenings and lipids in finnish childeen who died violently". Acta Pediatr Scand, 1985; 318: 221-224.



- (12) KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P. et al.:  
"Serum cholesterol lipoproteins and risk of coronary heart diseases". The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1971; 74: 1-12.
- (13) KANNEL, W.B.:  
"Contribution of the Framingham Study to preventive Cardiology". *J. Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 206.
- (14) TUPEINEN, O., KARVONEN, M.J. et al.:  
"Dietary prevention of coronary heart disease". The Finnish Mental Hospital Study. *Int J. Epidemiol.* 1979; 8:99-118.
- (15) HJERMANN, I., VELVE BYRE, K. et al.:  
"Effect of diet and smoking intervention on incidence of coronary heart disease". Report From The Oslo Study Group of a Randomized Trial in Healthy Men. *Lancet*, 1981; 2:1303-1310.
- (16) CASTELLI, W.P., GARRISON, R.J. et al.:  
"Incidence of coronary heart disease and lipoproteins cholesterol levels": The Framingham Study. *JAMA*, 1986; 256: 2835-2838.
- (17) GORDON, T., CASTELLI, W.P., HJORTLAND, M.C.:  
"High density lipoprotein as a prospective factor against coronary heart disease". The Framingham Study. *Am J. Med.* 1977; 62: 707-714.
- (18) DAWBER, T.R.:  
"The Epidemiology of atherosclerosis disease". The Framingham Study. Cambridge Mass: Harvard University Press, 1980.
- (19) KANNEL, W.B.:  
"Risk Factors in hypertension". *J Cardiovas, Pharmacol.* 1989; 13 (supl.1): 4.
- (20) TASK FORCE ON BLOOD PRESSURE CONTROL IN CHILDREN. "Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987". *Pediatrics* 1987; 79: 1-25
- (21) HOFMAN, A., ADAMS, L.L.:  
"Blood pressure and age". In; Strasser T, Content D: *Midded Hypertension: From trials to practice.* Raven, New York 1986; pp 257-263.
- (22) WILKING, S.V. et al.:  
"Determinants of isolated Systolic Hypertension". *JAMA*, 1988; 260: 3451.
- (23) KANNEL, W.B.:  
"Factores de riesgo de coronariopatía: actualización del estudio de Framingham". *Hospital Practice* 1991; 6 (1): 45-55.

**(24) PATHOBIOLOGICAL AND DETERMINANTS OF  
ATHEROSCLEROSIS IN YOUTH (PDAY) RESEARCH GROUP.**

"Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoproteins cholesterol concentrations and smoking". A preliminary report. JAMA 1990; 264: 3018-3024.

**(25) Mc GILL, H.C.:**

"The cardiovascular pathology of smoking". Am Heart J. 1988; 115: 250-257.

**(26) TRAP-JENSEN, J.:**

"Effects smoking on the heart and peripheal circulation". Am Heart J. 1988; 115: 263-267.

**(27) WEBB, R.E.:**

"Preventive cardiology for the pediatrician". Curr Probl Pediatr 1992; 7: 258-281.

**(28) INNIS, S.M., HAMILTON, J.J.:**

"Effects of developmental changes and early nutrition on cholesterol metabolism in infancy". A review. J Am Coll Nutr 1992; 11: 631-689.

**(29) SRINIVASAN, S.R., FREEDMAN, D.S. et al.:**

"Racial comparisons of the relationship of endogenous sex hormone to serum lipoproteins during male adolescence". The Bogalusa Heart Study. Circulation 1986; 74: 1226-1236.

**(30) SRINIVASAN, S.R., WATTIGNEY, W. et al.:**

"Race and gender differences in serum lipoproteins of children, adolescents and young adults. Emergence of an adverse lipoprotein pattern in white males". The Bogalusa Heart Study. Prev Med 1991; 20: 671-684.

**(31) KANNEL, W.P., MaC GEE, D.L.:**

"Diabetes and cardiovascular disease" JAMA, 1979; 251:2035-2038.

**(32) HIGGINS, M. et al:**

"Hazards of obesity the Framingham Experience". Acta Med. Scand, Supl. 1988; 723:23.

**(33) LARSSON, B., BENGTSSON, C., BJORNTORP, P.:**

"Is abdominal body fat distribution a major explanation for the sex difference in the incidence of myocardial infarction?". J Epidemiol 1992; 135: 266-273.

**(34) WAHL, P., WALDEN, C., KNOPP, R.:**

"Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol". N Eng J Med 1983; 15: 862-864.

- (35) LAUER, R.M., LEE, J., CLARKE, W.R.:  
"Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: The Muscatine Study". *Pediatrics* 1988; 82: 309-318.
- (36) WOOD, P.D., STEFANICK et al:  
"Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise". *N.Engl. J. Med.* 1988; 319:1173-1179.
- (37) BLACKBURN, H., JACOBS, D.R.:  
"Physical activity and the risk of coronary heart disease". *N. Engl J. Med.* 1988; 319: 1217-1219.
- (38) SCHILDKRAUT, J.M. et al:  
"Coronary risk associated with age and sex of parent heart disease in the Framingham Study". *Am J. Cardiol.* 1989; 64: 555.
- (39) JOHNSON, J., HUNTER, S., AMOS, C.:  
"Cigarette smoking, alcohol and oral contraceptives use by type A adolescent". *The Bogalusa Heart Study. J Behav Med* 1987; 12: 13-24
- (40) HENNEKENS, C.H., JESSE, M.J., KLEIN, B.E.:  
"Cholesterol among children of men with myocardial infarction". *Pediatrics* 1976; 58: 212-217.
- (41) ANDERSEN, G.E., PETERSEN, M.B., POVEY, B.Y.:  
"Genetics of serum lipids and lipoproteins. A study of Twins at Birth and 3-5 years of age". *Acta Paediatr Scand*, 1982; 71: 805-808.
- (42) BEAMOUNT, V., JACOTOT, B., BEAMOUNT, J.L.:  
"Ischaemic disease in men and women with familial hypercholesterolemia and xantomatosis. A comparative study of genetic and environmental factors in 274 heterozygous cases". *Atherosclerosis* (1976), 24: 441-448.
- (43) NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM:  
"Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in children and Adolescents". *Pediatrics* 1992; 89 (supp 2): 525-574.
- (44) BURNS, T.L., MOLL, R.M., LANER, R.M.:  
"The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives: The Muscatine Ponderosity Family Study. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 973-987.
- (45) SHEAR, C.L., WEBBER, L.S., FREEDMAN, D.S.:  
"The relationship between parental history of vascular disease and cardiovascular disease risk factors in children: The Bogalusa Heart Study". *Am J Epidemiol* 1985; 122: 762-771.

**(46) ROADS, G.C., GULBRANDER, U., KAGAN, A.:**  
"Serum lipoproteins and coronary heart disease in population of Hawaiian Japanese men". *N Engl J Med* 1976; 294: 293-298.

**(47) LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM.:**  
"The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results.I. Reduction in incidence of coronary heart disease". *JAMA* 1984; 251: 351-364.

**(48) LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM.:**  
"The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results.II. The relationships of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering". *JAMA* 1984; 231: 365-374.

**(49) FRICK, M.H., ELO, O., HAAPA, K. et al.:**  
"Helsinki heart Study: Primary-Prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia". *N Engl J Med* 1987; 317:1237-1245.

**(50) KEYS, A.:**  
"Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease". Cambridge: Harvard University Press, 1980.

**(51) STAMLER, J.:**  
"Population Studies". Nutrition, Lipids, and Coronary Heart Disease. New York: Raven Press, 1979; 25-88.

**(52) CHAIRMAN, B.L.:**  
"Nutritional determinants of coronary heart disease risk". *Lipid Review*, 1987; 9: 69-74

**(53) DOCUMENTO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS.:**  
"Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España." *Clin Invest Arteriosclerosis*, 1989; I: 1-9.

**(54) NAITO, H.K.:**  
"Clasificación de proteínas, lípidos e hidratos de carbono". II Lípidos. *Química Clínica. KAPLAN-PESCE*. Ed Panamericana 1986; 48: 1087-1095.

**(55) DIEM, K., LENTNER, C.:**  
"Tablas Científicas". *Documenta Geigy* 1975; 373-389.

**(56) LEHNINGER, A.L.:**  
"Lípidos, lipoproteínas y membranas". *Bioquímica de Ed. Omega*. Barcelona. 1979; 11:285-314.

**(57) NAITO, H.K.:**  
"Trastornos del metabolismo. I Lípidos". *Química Clínica. KAPLAN-PESCE*. Ed Panamericana 1986; 31: 647-699.

- (58) GOMEZ GERIQUE, J.A.:  
"Estructuras de las Lipoproteínas" de Lipoproteínas Plasmáticas. Ed Boehringer Mannheim 1988. I: 6-10.
- (59) JACKSON, R.L., MORRISETT, J.D., GOTTO, A.M.:  
"Lipoprotein Structure and Metabolism". *Physiol. Rev* 1976; 56: 259-316.
- (60) MORRISETT, J.D., JACKSON, R.L., GOTTO, A.M.:  
"Lipid-Protein interactions in the plasma Lipoproteins". *Biochim. Biophys. Acta* 1977; 472: 93-133.
- (61) KREISBERG, R.A.:  
"Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and atherosclerosis". *Ann Intern Med* 1983; 99: 713-715.
- (62) RIFAI, N.:  
"Lipoproteins and Apolipoproteins. Composition, metabolism, and association with coronary heart disease". *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 694-701.
- (63) GOMEZ GERIQUE, J.A.:  
"Apolipoproteínas" de Lipoproteínas Plasmáticas. Ed Boehringer Mannheim 1988. II: 11-20.
- (64) SCHAEFER, E.J., EISENBERG, S., LEVI, R.I.:  
"Lipoprotein apolipoprotein metabolism". *J Lipid Res* 1978; 19: 667-687.
- (65) NAITO, H.K.:  
"Trastornos del metabolismo. II Lipoproteínas". *Química Clínica. KAPLAN-PESCE*. Ed Panamericana 1986; 31: 647-699.
- (66) PITAS, R.E., INNERARITY, T.L., et al:  
"Rate and equilibrium constants for binding of apo E HDL, and low density lipoproteins to human fibroblasts: Evidence for multiple receptor binding of apo E HDL". *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 1979; 76: 2311.
- (67) REDGRAVE, T.G., ROBERTS, D.C.K., WEST, C.E.:  
"Separation of plasma lipoproteins by density-gradient ultracentrifugation". *Anal. Biochem.* 1975; 65: 42-49.
- (68) CHAPMAN, M.J., GOLDSTEIN, S. et al:  
"A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes for human serum". *J Lipid Res* 1981; 22: 339-358.
- (69) GLOMSET, J.A.:  
"High density lipoproteins in human health and disease". *Adv Intern Med.* 1980; 25:91-116.

- (70) LEES, R.S., HATCH, F.T.:  
"Sharper separation of lipoproteins species by paper electroforesis in albumin-containing buffer". J Lab, Clin Med. 1963; 61: 518.
- (71) CHIU, H.P., BLANKENHORN, D.H.:  
"Sepatarion and quantitative analysis of serum lipoproteins by means of electroforesis on cellulose acetate". Clin Chim. Acta 1968; 20: 305.
- (72) NOBLE, R.P.:  
"Electroforetic separation of plasma lipoproteins in agarosa gel". J Lipid Res. 1968; 9:693.
- (73) ALAUPOVIC, P.:  
"Apolipoproteins and Lipoproteins". Atherosclerosis 1971; 13:141-146.
- (74) ALAUPOVIC, P., KOSTNER, G. et al:  
"Peptide composition of human plasma apolipoproteins A, B and C". Ann Biochim. Med. 1972; 31:145-160.
- (75) RIFAI, N.:  
"Características de las apolipoproteínas" Poster Ed. Behring, 1991.
- (76) SCANU, A.M., EDELSTEIN, C, GORDON, J.F.:  
"Apolipoproteins of human plasma high density lipoproteins: Biology, biochemistry, and clinical significance". Clin Physiol Biochem 1984; 2: 111-122.
- (77) ZANNIS, V.I., KARATHANASIS, et al:  
"Intracellular and extracellular processing of humam apolipoprotein. AI Secreted apolipoprotein AI isoprotein 2 is a propeptide. Proc Natl Acad. Sci. USA 1983; 80: 2574-2578.
- (78) FIELDING, P.E., FIELDING, C.J.:  
"A cholesteroly ester transfer complex in human plasma ". Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980; 77: 3327-3330.
- (79) SOUTAR, A.K., GARNER, C.W. et al:  
"The effects of plasma apolipoproteins in lecithin: cholesterol acyl transferase". Biochemistry 1975: 14: 3057.
- (80) SCHIMITZ, G., ASSMANN, G., MELNIK, G.:  
"The role of lecithin: cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein-3/high-density lipoprotein-2 interconversion in man. Clin Chim Acta 1982; 119: 225-236.
- (81) EDELSTEIN, C., GORDON, J.L. et al:  
"Comparative in vitro study of the Pro-apolipoprotein A-I to apolipoprotein A-I converting activity activity between normal and Tangier plasma". J Clin Invest 1984; 74: 1098-1103.

- (82) LACKNER, K., LAW, S.W. y BREWER, H.B.:  
"Human apoprotein A-II complete nucleic acid sequence of preproapo A-II". *FES left* 1984; 175: 159-164.
- (83) MAO, S.J., JACKSON, R.L. et al.:  
"Mechanism of lipid-protein interaction in the plasma lipoproteins: identification of a lipid-binding site in apoprotein A-II. *Biochemistry* 1981; 20: 1676-1680.
- (84) JAHN, C.E., OSBORNE, L., SCHAEFER, E.J. et al.:  
"Activation of the enzymic activity of hepatic lipase by apolipoprotein A-II: Characterization of a major component of high density lipoproteins and a activating plasma component in vitro". *Eur J Biochem* 1983; 131:25-29.
- (85) BLUM, C.B., LEVI, R.I., EISENBERG, S., et al.:  
"High density lipoproteins metabolism in man". *J Clin Invest.* 1977; 60: 795-807.
- (86) MAHLEY, W.R., INNERARITY, T.L. et al.:  
"Plasma lipoproteins: Apolipoprotein structure and function". *J Lipid Res* 1984; 25: 1277-1294.
- (87) LEFEBRE, M., ROHEIM, P.S.:  
"Metabolism of apolipoprotein A-IV". *J Lipid Res* 1984; 25:1603-1610.
- (88) PATTERSON, B.W., KILGORE, L.L. et al.:  
"Structural studies on apolipoprotein B: controllable heterogeneity of the complex formed with the surfactant triton X-100". *J Lipid Res.* 1984, 25: 763-769.
- (89) KANE, J.P.:  
"Apoprotein B: structural and metabolic heterogeneity". *Ann Rev. Physiol.* 1983; 45: 637-650.
- (90) YOUNG, S.G., BERTICS, S.J. et al.:  
"Paralell Expresion of the MB19 genetic polymorphism in apolipoprotein B-100 and apolipoprotein B-48". *J Biol Chem.* 1986; 2995-2998.
- (91) INNERARITY, T.L., YOUNG, S.G. et al.:  
"Structural relationship of human apolipoprotein B48 to apolipoprotein B100". *J Clin Invest* 1987; 80: 1794-1798.
- (92) WU, A.L., WINDMUELLER, H.G.:  
"Variant forms of plasma apolipoprotein B: Hepatic and intestinal biosynthesis and heterogeneous metabolism in the rat". *J Biol Chem* 1981; 256: 3615-3618.
- (93) MAHLEY, T.L., INNERARITY, T.L.:  
"Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis" *Biochem Biophys Acta* 1983; 737: 197-222.

- (94) WU, A.L., WINDMUELLER, H.G.:  
"Relative contributions by liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat". J Biol Chem 1979; 254: 7316-7322.
- (95) OKAZAKI, M., ITAKURA, H. et al.:  
"Serum lipoproteins measurement: Liquid chromatography and sequential flotation compared". Clin Chem 1983; 29: 768-773.
- (96) MANTULIN, W.W., RHODE, M.F. et al.:  
"The conformational properties of human plasma apolipoproteina C-II. A spectroscopy study. J Biol Chem 1980; 255: 8185-8191.
- (97) BRECKENRIDGE, W.C., LITTLE, J.A. et al.:  
"Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II". N Engl J Med 1978; 298: 1265-1273.
- (98) STOCKS, J., HOLDSWORTH, G. et al.:  
"An abnormal triglyceride-rich lipoprotein carrying excess apolipoprotein C-II". Atherosclerosis 1981; 38: 1-9.
- (99) MILLER, N.E., RAO, S.N., ALAUPOVIC, P.:  
"Familial apolipoprotein C-II deficiency: plasma lipoproteins and apolipoproteins in heterozygous and homozygous subjects and the effects of plasma infusion". Eur J Clin Invest 1981; 11: 69-76.
- (100) MARCEL, Y.L., BERGSETH M., NESTRUCK, A.C.:  
"Preparative isoelectric focusing of apolipoproteins C and E from human very low density lipoproteins". Biochim Biophys Acta 1979; 573: 175-183.
- (101) JONAS, A., SWEENEY, S.A., HERBERT, P.N.:  
"Discoidal complexes of A and C apolipoproteins with lipids and their reactions with lecithin cholesterol acyl-transferase". J Biol Chem 1984; 259: 6369-6375.
- (102) WANG, C.S., Mc CONATY, W.J., ALAUPOVIC, P.:  
"Modulation of the lipoprotein lipase activity by apolipoproteins". J Clin Invest 1985; 75: 384-390.
- (103) ZANNIS, V.I., BRESLOW, J.L., UTERMANN, G. et al.:  
"Proposed nomenclature of apo E isoproteins, apo E genotypes and phenotypes". J Lipid Res 1982; 23: 911-914.
- (104) UTERMANN, G., STEINMENTZ, A., WEBER, W.:  
"Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: Comparison of one and two-dimensional techniques of isoproteins analysis". Human Genet 1982; 60: 344-351.
- (105) BRESLOW, J.L., ZANNIS, V.I., et al.:  
"Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marked the apo E phenotype E2/2. J Lipid Res 1982; 23: 1224-1235.



**(106) BLUE, M.L., WILLIAMS, D.L. et al.:**  
"Apolipoprotein E synthesis in human kidney, adrenal and liver". Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 283-287.

**(107) BASU, S.K., BROW, M.S. et al:**  
"Mouse macrophages synthesize and secrete a protein resembling apolipoprotein E". Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 7545-7549.

**(108) MAHLEY, R.W., HUI, D.Y., INNERARITY, T.L. et al:**  
"Two independent lipoprotein receptor on hepatic membranes of the dog, swine, and man: The apo-B, e y apo E receptors". J Clin Invest 1981; 68: 1197.

**(109) BROWN, M.S., KOVANEN, P.T., GOLDSTEIN, J.L.:**  
"Regulation of plasma cholesterol by lipoproteins receptors". Science 1981; 212: 628-635.

**(110) COOPER, A.D.:**  
"Role of the liver in the degradation of lipoproteins". Gastroenterology 1985; 88: 192-205.

**(111) AGOSTINI, B.:**  
"Las lipoproteínas plasmáticas. Aspectos biológicos de la arteriosclerosis". Gazzetta Sanitaria 1980; 112-152.

**(112) GOMEZ GERIQUE, J.A.:**  
"Metabolismo de lipoproteínas" de Lipoproteínas Plasmáticas. Ed Boehringer Mannheim 1988. III: 21-46.

**(113) TYTGAT, G.N., RUBIN, C.E., SAUNDERS, D.R.:**  
"Synthesis and transport of lipoprotein particles by intestinal absorptive cells in man". J Clin Invest 1971; 50: 2065.

**(114) WINDMUELLER, H.G., HERBERT, P.N., LEVY, R.I.:**  
"Biosynthesis of lymph and plasma lipoprotein apoproteins by isolated perfused rat liver and intestine". J Lipid Res 1973; 14: 215-223.

**(115) SCOW, R.O., BLANCHETTE-MACKIE, E.J., SMITH, L.C.:**  
"Role of capillary endothelium in the clearance of chylomicrons. A model for lipid transport from blood by lateral diffusion in cell membranes". Cir Res 1976; 39: 149.

**(116) TALL, A.R., GREEN, P.H. et al:**  
"Metabolic fate of chylomicron phospholipids and apoproteins in the rat". J Clin Invest 1977; 64: 977.

**(117) PASTCH, R.J., GOTTO, A.M. et al:**  
"Formation of high density lipoprotein 2-like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro". Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 4519-4523.

**(118) HIGGINS, J.M., FIELDING, C.J.:**

"Lipoproteinlipase. Mechanism of formation of triglyceriderich remnant particles from very low density lipoproteins and chilomicrons. *Biochemistry* 1975; 14:2288.

**(119) HUY, D.Y., BRECHT, W.J., HALL, E.A.:**

"Isolation and characterization of the apolipoprotein E receptor from canine and human liver". *J Biol Chem* 1986; 9: 4256-4267.

**(120) COMISION DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS.:**

"Composición de las lipoproteínas plasmáticas". *Química Clínica* 1990; 9 (1): 38-41.

**(121) NAITO, H.K.:**

"Trastornos del metabolismo. II Lipoproteínas". *Química Clínica. KAPLAN-PESCE. Ed Panamericana* 1986; 31: 674-699.

**(122) CHAJET, T., EISEMBERG, S:**

"Very low density lipoprotein. Metabolism of phospholipids, cholesterol and apolipoprotein C in the isolated perfused rat heart". *J clin Invest* 1978. 75: 4519.

**(123) SAMMET, D., TALL, A.R.:**

"Mechanism of enhancement of cholesterol ester transfer protein activity by lipolysis". *J Biol Chem* 1985; 260: 6687-6697.

**(124) JANERO, D.R., SINTA-MANGANO, P., et al:**

"Synthesis, processing, and secretion of hepatic very low density lipoprotein". *J Cell Biochem* 1984; 24: 131-152.

**(125) GOTTO, A.M.:**

"High density lipoproteins: Biochemical and metabolic factors". *Am J Cardiol* 1983; 52: 2B-4B.

**(126) BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L.:**

"Regulación of the activity of the low density lipoprotein receptor in human fibroblast". *Cell* 1975; 6: 307.

**(127) GOMEZ GERIQUE, J.A.:**

"Curso de lipoproteínas y arteriosclerosis". Programa de Formación Médica. Ed Merck Sharpe Dohme 1992.

**(128) ANDERSON, R.G., BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L.:**

"Role of the coated endocytic vesicle in the uptake of receptor-bound low density lipoprotein in human fibroblasts. *Cell* 1977; 10:351.

**(129) GOLDSTEIN, J.L., DANA, S.E. et al:**

"Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein: Observations in cultured fibroblasts from patients with cholesteryl ester storage disease". *J Biol Chem* 1975; 250: 8487.

**(130) REDGRAVE, T.G., SMALL, D.M.:**

"Quantitation of the transfer of surface phospholipid of chylomicrons to the high density lipoprotein fraction during the catabolism of chylomicrons in the rat". *J Clin Invest* 1979; 64: 162-171.

**(131) NICHOLS, A.V., GONG, E.L., BLANCHE, P.L.:**

"Interconversion of high density lipoproteins during incubation of human plasma". *Biochem Biophys Res. Commun* 1981; 100: 391.

**(132) SCHMITZ, G., ROBENEL, H et al:**

"Interaction of high density lipoproteins with cholesteryl ester-laden macrophages: biochemical and morphological characterization of cell surface receptor binding, endocytosis and resecretion of high density lipoproteins by macrophages". *EMBO J* 1985; 4: 613-622.

**(133) STOKKE, K.T.:**

"Cholesteryl ester metabolism in liver and blood plasma of various animal species". *Atherosclerosis* 1974; 19: 393-406.

**(134) GOMEZ GERIQUE, J.A.:**

"Lipoproteínas y Arteriosclerosis" de *Lipoproteínas Plasmáticas*. Ed Boehringer Mannheim 1988. IV: 47-64.

**(135) WALL, R.T., RUBENSTEIN, M.D., COOPER, S.L.:**

"Studies on the cellular basis of atherosclerosis. The effects of atherosclerosis risk factors on platelets and the vascular endothelium". *Diabetes* 1981; 30 suppl.2: 39.

**(136) ZILVERSMIT, D.B.:**

"Role of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis". *Ann N York. Acad of Sci* 1976; 23: 513.

**(137) FIELDING, C.J.:**

"The endothelium, triglyceride-rich lipoproteins, and atherosclerosis. Insights from cell biology and lipid metabolism". *Diabetes* 1981; 30, suppl.2: 19.

**(138) MAHLEY, R.W.:**

"Development of accelerated atherosclerosis". *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 393-399.

**(139) CHAIT, A.C., ALBERTS, J.J., BRUNZELL, J.D.:**

"Very low density lipoproteins in genetic forms of hypertriglyceridemia". *Europ J Clin Invest* 1980; 10:17.

**(140) STONE, N., LEVY, R.I. et al:**

"Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipidemia". *Circ Res* 1974; 49: 476.

- (141) **HOFF, H.F., HEIDEMAN, C.L. et al:**  
"Quantitation of apo B in human aortic fatty streaks. A comparison with grossly normal intima and fibrous plaques. *Artherosclerosis* 1978; 30: 263.
- (142) **ASCASO, J.F.:**  
"Lipoproteínas y aterosclerosis". Del documento: Lo fundamental en Hiperlipoproteinemias. Ed Centro Documentación Científica Menarini 1988. 5: 19-23.
- (143) **QUINN, M.T., PARTHASARATHY, S. et al:**  
"Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophage during atherogenesis". *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2995-2998.
- (144) **MILLER, L.E., LA VILLE, A., CROOK, D.:**  
"Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit". *Nature* 1985; 314: 109-111.
- (145) **BIHARI-VARGA, M.:**  
"Influence of serum high density lipoproteins on the low density lipoprotein-aortic glycosaminoglycan interactions". *Artery* 1978; 4: 504.
- (146) **EDER, H.A., GIDEZ, L.I.:**  
"The clinical significance of the plasma high density lipoproteins". *Med Clin North Am* 1982; 66: 431-440.
- (147) **ROSS, R.:**  
"The pathogenesis of atherosclerosis: an Update". *N Eng J Med* 1986; 314: 488-500.
- (148) **BROW, M.S., GOLDSTEIN, J.L.:**  
"Scavenger cell receptor shared". *Nature* 1985; 316: 680.
- (149) **BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L.:**  
"Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis". *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 223-261.
- (150) **FOX, P.L., CHISOLM, G.M., Di CORLETTO, P.E.:**  
"Lipoprotein mediated inhibition of endothelial cell production of platelet-derived growth factor like protein depends on free radical lipid peroxidation". *J Biol Chem* 1987; 262: 6046-6054.
- (151) **HENNING, B., CHOW, C.H.:**  
"Lipid peroxidation and endothelial cell injury: implications in atherosclerosis". *Biol Med* 1988; 4: 99-106.
- (152) **BRENZELL, J.D., SNIDERMAN, A.D., ALBERS, J.L. et al:**  
"Apolipoprotein B and A-I and coronary artery disease in humans". *Artherosclerosis* 1984; 4: 79-83.

**(153) RHOADS, G.G., DAHLEN, G., BERG, K. et al:**  
"Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction". *Jama* 1986; 256: 2540-2544.

**(154) SANDKAMP, M., FUNKE, H., SCHULTE, H. et al:**  
"Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age". *Clin Chem* 1990; 36 N<sup>o</sup>1: 20-23.

**(155) ZENKER, G., KOLTRINGER, R., BONE, G.:**  
"Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebro-vascular disease". *Stroke* 1986; 17: 942-946.

**(156) UTERMANN, G.:**  
"The mysteries of Lipoprotein (a)". *Science* 1989; 246: 904-910.

**(157) BERG, K.:**  
"A new serum type system in man. The Lp system". *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-382.

**(158) BERG, K.:**  
"The Lp system (Review)". *Ser Haematol* 1968; 1: 111-136.

**(159) UTERMANN, G., WEBER, W.:**  
"Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma". *FEBS Lett* 1983; 357-361.

**(160) MORRISETT, J.D., GUYTON, J.R. et al:**  
"Lipoprotein (a): structure, metabolism and epidemiology". *Plasma lipoproteins. Science Publish* 1987; 4: 129-152.

**(161) MALEKPOUR, A., SABER-TEHRANI, M.S. et al :**  
"Lipoprotein (a): Structure, Properties, and Clinical Interest". *Lab Med* 1993; 24: 31-35.

**(162) GAUBATZ, J.W., HEIDEMANN, C. et al:**  
"Human plasma lipoprotein(a): Structural properties" *J Biol Chem* 1983; 258: 4582-4589.

**(163) FLESS, G.M., ZUME-MALLEN, M.E., SCANU, A.M.:**  
"Physicochemical properties of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein (a)". *J Biol Chem* 1986; 261(19): 8712-8718.

**(164) UTERMAN, G., KRAFT, H. et al:**  
"Genetics of the quantitative Lp(a) trait. I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma". *Hum Genet* 1988; 78: 41.

- (165) UTERMAN, G., DUBA, C, MENZEL, H.J.:**  
"Genetics of the quantitative Lp(a) trait. II. Inheritance of Lp(a) glycoproteins phenotypes". Hum Genet 1988; 78: 47.
- (166) SCANU, A.M., FLESS, G.M.:**  
"Lipoprotein (a): Heterogeneity and biological relevance". J Clin Invest 1990; 85: 1709-1715.
- (167) DAHLEN, G.H.:**  
"Lipoprotein (a): Atherosclerosis and thrombosis". Prog Lipid Res 1991; Vol 30 No 2/3: 189-194.
- (168) McLEAN, J.W, TOMLINSON, J.E., et al:**  
"cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen". Nature 1987; 330: 132-137.
- (169) MBEWU, A.D., DURRINGTON, P.N.:**  
"Lipoprotein (a): Structure, properties, and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis". Atherosclerosis 1990; 85: 1-14.
- (170) ALBERS, J.J., MARCOVINA, S.M., LODGE, M.S.:**  
"The unique lipoprotein (a): properties and immunochemical measurement". Clin Chem 1990; 36 (12): 2019-2026.
- (171) FUANK, S.L., KLISAK, I., et al:**  
"The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6 q2.6-2.7, in close proximity to the homologous gene for plasminogen". Hum Genet 1988; 79: 352-356.
- (172) SCANU, A.M.:**  
"Lipoprotein (a): a genetically determined cardiovascular pathogen in search of a function". J Lab Clin Med. 1990; 116 (2): 142-146.
- (173) KRAFT, H.G., MANZEL, H.J., et al:**  
"Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis". J Clin Invest 1989; 83: 137-142.
- (174) TOMLINSON, J.E., McLEAN, J.W., LAWN, R.M.:**  
"Rhesus monkey apolipoprotein(a): sequence, evolution and site of synthesis". J Biol Chem 1989; 264: 5957-5965.
- (175) FLOREN, G.H., ALBERS, J.J., BIERMAN, E.L.:**  
"Uptake of Lp(a) lipoprotein by cultured fibroblasts". Biochem Biofys Res Commun 1981; 102: 636-639.

**(176) BOLZANO, K., SANDHOFER, F.:**

"Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein(a) in man". *J Clin Invest* 1983; 71: 1431-1441.

**(177) CUSHING, G.L., GAUBATZ, J.W., NAVA, M. et al:**

"Quantitation and localization of apolipoprotein(a) and B in coronary artery bypass vein graft resected at operation". *Arteriosclerosis* 1989; 9: 593-603.

**(178) KREMPLER, F., KOSTNERE, G. et al:**

"The interaction of human apo B containing lipoproteins with mouse peritoneal macrophages: a comparison of Lp(a) with LDL". *J Lipid Res* 1984; 25: 283.

**(179) PARRA, H.J., LUYEYE, I. et al:**

"Black-White differences in serum Lp(a) lipoproteins levels". *Clin Chim Acta* 1987; 167: 27-31.

**(180) SCANU, A.M.:**

"Lipoprotein(a): a potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis". *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1045-1047.

**(181) HAJJAR, K.A., GAVISH, D. et al:**

"Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis". *Nature* 1989; 339: 303.

**(182) MILES, L.A., FLESS, G.M. et al:**

"A potential basis for the thrombosis risk associated with lipoprotein(a)". *Nature* 1989; 339: 301-302.

**(183) DAHLEN, G., GUYTON, J.R., et al:**

"Association of levels of lipoprotein Lp(a) plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography". *Circulation* 1986; 74: 758-765.

**(184) KATAN, M.B.:**

"Nutritional determinants of coronary heart disease risk". *Lipid Review* 1987; 1(9): 69-73.

**(185) BEYNEN, A.C., KATAN, M.B.:**

"Why do polyunsaturated fatty acids lower serum cholesterol?". *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 560-563.

**(186) SOLER-ARGILAGA, C.:**

"Interrogantes en torno al colesterol y aterosclerosis" *Lab Prodes* 1985; 12: 59-64.

- (187) BEVERLEY, E.P., DOUGLAS, W.R. et al:  
"Reducción de los niveles en plasma de lípidos, lipoproteínas y apoproteínas por aceites de pescado en la dieta en pacientes con hipertrigliceridemia". N Engl J Med 1985; 312: 1210-1216.
- (188) HARRIS, W.S., CONNOR, W.E., McMURRY, M.P.:  
"The comparative reductions of plasma lipids and lipoproteins, by dietary polyunsaturated fats: salmon oils vs vegetable oils. Metabolism 1983; 32: 179-184.
- (189) NESTEL, J., CONNOR, W.E., et al:  
"Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man". J Clin Invest 1984; 74: 82-89.
- (190) MATTSON, F.H., GRUNDY, S.M.:  
"Comparison of effects of dietary saturated, mono- unsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man". J Lipid Res 1985; 26: 194-202.
- (191) ALPERS, D.H., CLOUSE, R.E., STENSON, W.F.:  
"Manual de terapéutica nutricional". Ed Salvat 1990; 9: 359-404.
- (192) MAHLEY, R.W.:  
"Atherogenic hyperlipoproteinemia. The cellular and molecular biology of plasma lipoproteins altered by dietary fat and cholesterol". Am Med Clin N 1982; 66: 375-402.
- (193) NESTEL, P.J., BILLINGTON, T.:  
"Increased transport of intermediate density lipoprotein (IDL) with cholesterol loading. Metabolism 1983; 32: 320-322.
- (194) MAHLEY, R.W., INNERARITY, T.L. et al:  
"Alterations in human high density lipoproteins with or without increased plasma cholesterol. Induced by diets high in cholesterol" Lancet 1978; 2: 807-809.
- (195) KATAN, M.B., BEYNEN, A.C. et al:  
"Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man". Am J Epidemiol 1986; 123: 221-234.
- (196) REISER, S.:  
"Effect of dietary sugars on metabolic risk factors associated with heart disease". Nutr Health 1985; 3: 203-216.
- (197) SHEOARAIN, V.S.:  
"Possible mechanisms of carbohydrate-induced hypertriglyceridemia". Med Sci 1981; 6: 558.



- (198) SALVIOLI, G., LUGLI, R., PRADELLI, J.M.:  
 "Cholesterol absorption and sterol balance in normal subjects receiving dietary fiber or ursodeoxycholic acid" *Dig Dis Sci* 1985; 30: 301-307.
- (199) KEYS, A., MENOTTI, A. KARNOVEN, M.J. et al.:  
 "The diet and 15- years death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986, 124: 903-915.
- (200) ANSOLEAGA, J.J., CORONAS, A.:  
 "La dieta en la arterosclerosis". *Monografías Médicas* Jano 1989; 3 (2): 47-52.
- (201) GONZALEZ FERNANDEZ, M.:  
 "Estado nutritivo y hábitos alimentarios de un colectivo de adolescentes de Madrid". Tesis doctoral. Facultad Farmacia. Univ. Complutense. Madrid 1989.
- (202) COMISION DE LIPIDOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUIMICA CLINICA.:  
 "Protocolo para la obtención de especímenes en las determinaciones de lípidos y lipoproteínas". *Química Clínica* 1989; 8: 349-351.
- (203) TRINDER, P.:  
 "Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor". *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-27.
- (204) CHASSON, A.L., GRADY, H.J., STANLEY, M.A.:  
*Am J Clin Path* 1981.
- (205) FARRE, J., GALIMANY, R.:  
 "Potenciometría con electrodos selectivos de iones" *Educ Cont Quim Clin* 1989; 2 (10): 117-128.
- (206) ALLAIN, C.C., POON, L.S. et al:  
 "Enzymatic determination of total serum cholesterol". *Clin Chem* 1974; 20: 470-475.
- (207) FRIEDEWALD, W.T., LEVY, R.I., FREDRICKSON, D.S.:  
 "Estimate of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge". *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- (208) KOSTNER, G.M., MOLINARI, E., PICHLER, P.:  
 "Evaluation of a new HDL<sub>2</sub>/HDL<sub>3</sub> quantitation method based on precipitation with polyethylene glycol". *Clin Chim Acta* 1985; 148: 139-147.
- (209) MCGOWAN, M.W., ARTISS, J.D., et al:  
 "A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides". *Clin Chem* 1983; 29: 538-542.

**(210) KAHAN, J., SUNDBLAD, L.:**

"Automated immunochemical determination of Beta-lipoprotein". Automation in Analytical Chemistry 1967; Vol II: 361-364, Mediad Inc., White Plains, New York.

**(211) LARSON, C., GORMAN, J.M., BECKER, A.M.:**

"Automated immunoprecipitin system for proteins in body fluids-further advances". Advances in Automated Analysis, Technicon International congress 1972; 4: 15-17, Tarrytown, N.Y. Mediad Inc. 1973.

**(212) HELLSING, K.:**

"Influence of polymeter on the antigen-antibody reaction in a continuous flow system". Automated Immunoprecipitin Reactions. Colloquium on AIP, Brussels 1972; 17. Edited by Technicon Instruments Corp., Tarrytown, N.Y.

**(213) WESTGARD, J.O.:**

"An internal quality control system for the assessment of quality and the assurance of test results". Scand J Clin Lab Invest 1984; 44 (suppl. 177): 315-330.

**(214) WESTGARD, J.O., BARRY, P.L. et al:**

"A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry". Clin Chem 1981; 27: 493-501.

**(215) PANADERO, A.M., QUERALTO, J.M.:**

"Estadística y Bioquímica Clínica". Edc Cont. en Quím Clín 1989; Vol 2, supl. 1.

**(216) COMISION DE CONTROL DE CALIDAD DE LA SEQC :**

"El algoritmo de Westgard como sistema de control interno". Química Clínica 1990; 9 (2): 97-101.

**(217) COMISION DE CONTROL DE CALIDAD DE LA SEQC:**

"Control de Calidad externo". Edc Cont en Quím Clín 1989; Vol 2, (3): 29-47.

**(218) COMISION DE CONTROL DE CALIDAD DE LA SEQC:**

"Evaluación del XII Programa de Control de Calidad Interlaboratorios de la SEQC (1991)". Química Clínica 1992; 11 (5): 335-398.

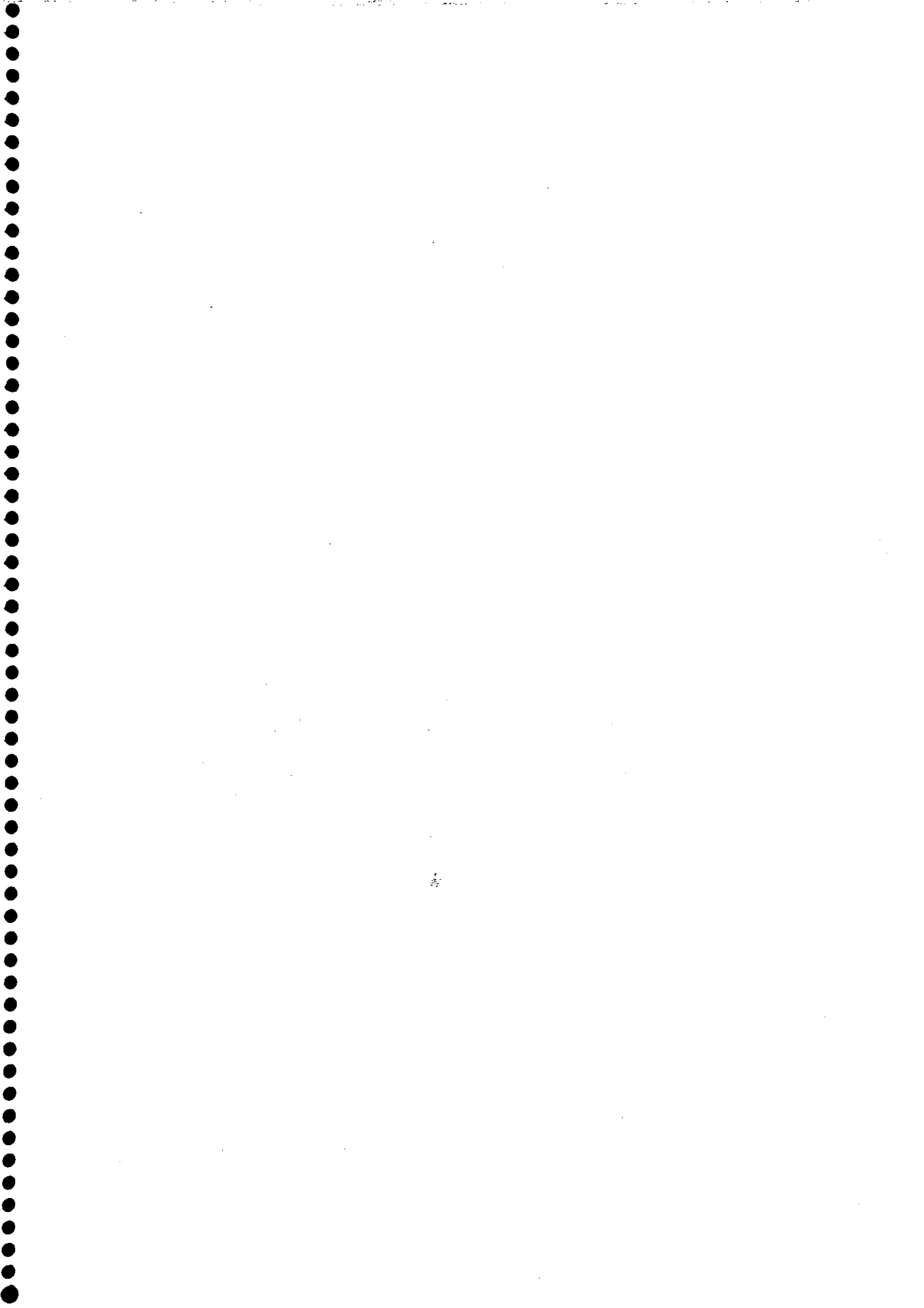
**(219) VANKEERBERGHEN, P., VANDENBOSCH, C. et al:**

"Some robust statistical procedures applied to the analysis of chemical data". Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1991; 12: 3-13.

**(220) SOKAL, R.R., ROHLF, J.:**

"Biométrica. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica". Ed H Blume 1969; 15: 541-599.

- (221) MASSART and KAUFMAN :**  
"The interpretation of analytical chemical data by use of Cluster Analysis".  
Wiley, New York 1983.
- (222) WOLD, S. et al:**  
"Chemometrics. Mathematics and Statistics in Chemistry". Ed B.R.  
Kowalski 1984; Vol 138: 19-95.
- (223) MILLER, J.C., MILLER, J.M.:**  
"Statistics for analytical chemistry" Ed. Yhon Wiley and Sons. 2ªEd. New  
York, 1988.
- (224) LOPEZ MARTINEZ, D., PLAZA PEREZ, M.T.:**  
"Estudio de Fuenlabrada. Lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes".  
An Esp Pediatr 1989; 342-349.
- (225) VELLA, J.C., JOVER, E.:**  
"Incidencia de factores de riesgo cardiovascular en la segunda década de la  
vida". Estudio de Burgos. Clin Invest. Arteriosclerosis, 1991; 2:67-75.
- (226) ELCARTE, R., VILLA, I., SADA, J.:**  
"Estudio de Navarra (PECNA). Comparación de Lípidos y lipoproteínas con  
otras poblaciones infantiles". Acta Pediatr Esp 1992; 50: 909-918.
- (227) NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM:**  
"Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and  
Adolescents". Pediatrics 1992; 89 (supp 2): 525-574.
- (228) PLAZA PEREZ, I., OTERO, J. y col:**  
"Estudio de Fuenlabrada: Factores de riesgo cardiovascular en niños y  
adolescentes". Rev Lat Cardiol 1986; 7: 387-393.
- (229) SANCHEZ- MUÑIZ, F., CUESTA, C, CASTRO, A.:**  
"Prevalencia y concurrencia de algunos factores de riesgo coronario en una  
muestra de adolescentes de un Instituto de la Comunidad de Madrid". Rev Clin Esp  
1990; 186: 119-123.



UNIVERSIDADE DA CORUÑA  
Servicio de Bibliotecas



1700744278