

1  
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

FACULTAD DE CIENCIAS



EFFECTO DEL EJERCICIO SOBRE LOS  
LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS PLASMATICAS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**B I O L O G O**

**P R E S E N T A :**

**MA. DEL ROCIO AGUILAR GAITAN**

MEXICO, D. F.

1992

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **I N D I C E**

### **GENERALIDADES**

1. Propiedades, Funciones e Importancia de los Lípidos
2. Transporte de Lípidos
3. Clasificación de las Lipoproteínas
4. Metabolismo de las Lipoproteínas: Vía Endógena y Vía Exógena
5. Lipoproteína(a)
6. Lipasas
6. Aterosclerosis
7. Efectos Metabólicos y Funcionales de la Actividad Física

### **OBJETIVOS**

#### **MATERIAL Y METODOS**

1. Diseño del Trabajo
2. Sujetos de Estudio
3. Toma de Muestra de Sangre para la Medición de Lípidos, Lipoproteínas, Apolipoproteínas y Actividades Lipolíticas.
4. Medición de Lípidos, Lipoproteínas, Apolipoproteínas y Actividades Lipolíticas

### **RESULTADOS**

### **DISCUSION Y CONCLUSIONES**

### **BIBLIOGRAFIA**

## RESUMEN

Se realizó un estudio transversal, observacional y comparativo, para investigar el efecto del ejercicio, en sus formas aeróbica y anaeróbica, sobre las concentraciones de lípidos, lipoproteínas, apolipoproteínas, actividades lipolíticas y, principalmente, los niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)]. Se incluyeron 20 atletas de baja capacidad aeróbica (pesistas) y 20 atletas de alta capacidad aeróbica (corredores de largas distancias), todos ellos de nivel competitivo; y como grupo testigo, 20 individuos sedentarios. Se admitieron únicamente sujetos del sexo masculino, entre 23 y 33 años de edad, no fumadores, no alcohólicos, no obesos y sin antecedentes de uso de esteroides anabólicos. Las muestras de sangre se colectaron en ayuno de 12-14 horas, y después de 15 minutos de reposo en posición sedente. En los deportistas la colección de sangre se llevó a cabo 24 horas después de su última sesión de ejercicio. Para la medición de las actividades lipolíticas, se tomó una segunda muestra quince minutos después de la administración intravenosa de 100 U/Kg de heparina. En plasma se cuantificaron las concentraciones de Lp(a) y otras variables incluyendo colesterol total, triglicéridos totales, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), actividades lipolíticas de la lipasa lipoprotéica (LLP) y de la lipasa hepática (LH); además se midieron el porcentaje de grasa y músculo corporal y consumo máximo de oxígeno ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) para determinar posibles

correlaciones con Lp(a). Las concentraciones medias de Lp(a) fueron significativamente más altas en corredores ( $52 \pm 19$  mg/dl) que en pesistas ( $40 \pm 6.4$  mg/dl,  $p < 0.05$ ) y que los sujetos sedentarios ( $24 \pm 5$  mg/dl,  $p < 0.05$ ). Se encontraron correlaciones positivas entre Lp(a) y  $VO_{2max}$  ( $p < 0.001$ ), C-HDL ( $p < 0.005$ ) y C-HDL<sub>2</sub> ( $p < 0.005$ ), y negativas con triglicéridos. El análisis estadístico con el método aglomerativo de conglomerados, identificó cuatro conglomerados de distancia cercana. El último conglomerado estuvo compuesto de cuatro corredores que mostraron valores bajos en la relación C-LDL/C-HDL y altos en la relación LLP/LH, niveles elevados de Lp(a), C-HDL<sub>2</sub>,  $VO_{2max}$ , pero bajos de triglicéridos. Estos resultados demuestran que los individuos, que cotidianamente realizan actividad física intensa, tienen valores notablemente más altos de Lp(a). Estas concentraciones elevadas de Lp(a) en los atletas, pueden representar una respuesta metabólica normal a las lesiones tisulares pequeñas y repetidas, resultantes del movimiento frecuente y prolongado de una masa muscular grande.

## GENERALIDADES

### PROPIEDADES, FUNCIONES E IMPORTANCIA DE LOS LÍPIDOS

Los lípidos son moléculas orgánicas insolubles en agua que pueden extraerse de las células y de los tejidos mediante solventes no polares como éter, cloroformo o benceno (1).

Existen diferentes clases o familias de lípidos, pero la propiedad distintiva de todos ellos deriva de la naturaleza hidrocarbonada de la porción principal de su estructura.

En forma general los lípidos se dividen en cuatro grandes categorías: ácidos grasos, fosfolípidos, colesterol y triglicéridos (2). Todos estos desempeñan diferentes funciones biológicas importantes tales como:

- 1) Componentes estructurales de membranas celulares.
- 2) Reserva de energía. Los lípidos suplen más de la mitad de la energía usada en el metabolismo basal.
- 3) Cubierta térmica. Su presencia en el tejido subcutáneo aísla al cuerpo de la pérdida de calor.
- 4) Amortiguador protector para muchos tejidos y órganos.
- 5) Precursores de las hormonas esteroides.

Aunque los lípidos constituyen definitivamente una clase de moléculas, con frecuencia se encuentran combinados covalentemente o mediante enlaces débiles con otras clases de moléculas constituyendo moléculas híbridas tales como los glucolípidos (glúcidos y lípidos) y las lipoproteínas (lípidos y proteínas). Estos glucolípidos y lipoproteínas tienen aspectos estructurales comunes que les confieren propiedades biológicas importantes, así como propiedades de solubilidad semejantes. Algunos de los aspectos estructurales incluyen la presencia de cadenas de hidrocarburos que les confieren las características de hidrofobicidad. También contienen grupos polares o iónicos que presentan afinidad por el agua (3).

#### a).- Ácidos Grasos

Aunque los ácidos grasos se pueden encontrar en estado libre y en poca cantidad en células y tejidos, habitualmente constituyen compuestos como grasas neutras, fosfolípidos, glucolípidos y otros. Estos ácidos poseen una cadena hidrocarbonada y un grupo carboxilo terminal (Fig.1). Esta cadena puede ser saturada o insaturada y tiene un número par de átomos de carbono. Los ácidos grasos juegan un papel importante como fuente de energía; su oxidación es más prominente en animales y plantas superiores los cuales pueden almacenar grandes cantidades de grasa neutra como reserva de combustible (3,4).

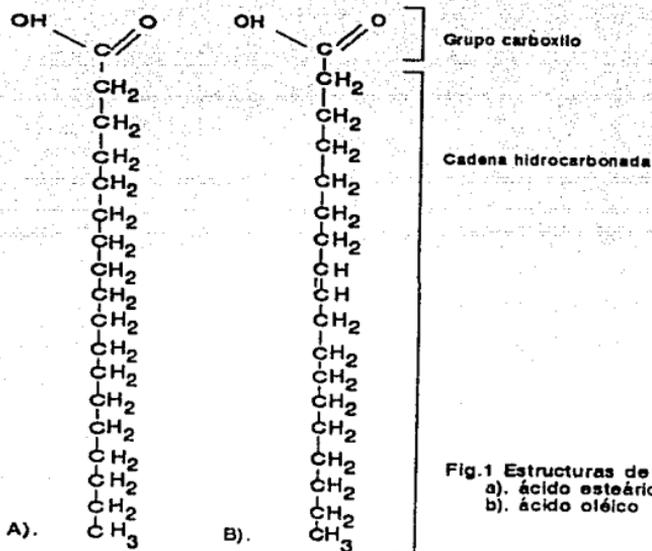
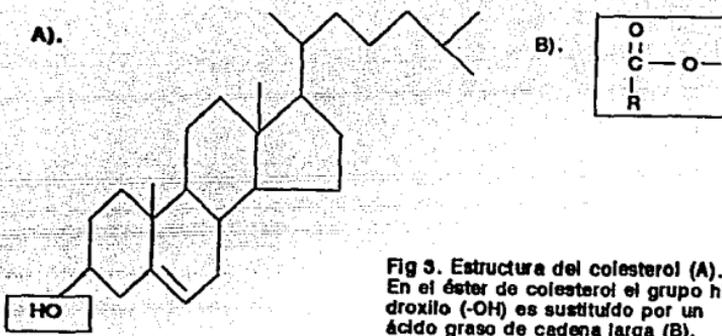


Fig.1 Estructuras de Acidos Grasos:  
a). ácido esteárico (saturado)  
b). ácido oléico (insaturado)

**b).- Fosfolípidos**

Los fosfolípidos están constituidos por glicerol, ácidos grasos, ácido fosfórico (Fig.2) y, en varios casos, por una base nitrogenada. Se encuentran en las membranas celulares animales y vegetales, pero la mayoría está presente en grandes cantidades en el tejido nervioso. Son importantes en el transporte de grasas de un tejido a otro, como fuentes de energía metabólica por su alto contenido de ácido fosfórico y como cofactores en los procesos de coagulación (3,4).





#### d).- Triglicéridos

Los triglicéridos son triésteres de glicerol con tres ácidos grasos (Fig.4). La biosíntesis de los triglicéridos es un proceso metabólico muy activo en los animales, en los que la capacidad para almacenarlos es muy grande. Los seres humanos solo pueden almacenar glucosa como glucógeno, en el hígado y en los músculos, escasamente suficiente para atender las necesidades energéticas del cuerpo durante unas cuantas horas. Por lo tanto, debido a la limitada capacidad de los organismos superiores para almacenar polisacáridos, la glucosa ingerida en exceso se convierte por la glucólisis en piruvato y después en acetil-CoA a partir de la cual se sintetizan los ácidos grasos. Estos a su vez forman los triglicéridos, que poseen un contenido energético superior al de los polisacáridos y pueden almacenarse en grandes cantidades en el tejido adiposo. En los vertebrados, en reposo, se estima que la oxidación de ácidos grasos libres normalmente provee al menos

la mitad de la energía oxidativa en el hígado, riñón, músculo cardíaco y músculo esquelético. En ayuno, en hibernación o en aves migrando la grasa es virtualmente el único recurso de energía (1,3).

Como fuente de energía tienen ventajas definitivas sobre los carbohidratos o las proteínas ya que su valor calorigénico, por unidad de masa, es más del doble (9 KCal/gr) comparado con el de proteínas y carbohidratos (4 KCal/gr) y está asociado con menor cantidad de agua en su almacenamiento (4).

Los depósitos de triglicéridos en el tejido adiposo experimentan continuamente lipólisis (hidrólisis) y reesterificación. La resultante de estos dos procesos determina la magnitud del depósito de ácidos grasos libres en el tejido adiposo, que es la fuente principal del nivel de ácidos grasos libres que circulan en el plasma.

Otros tejidos como el tubo digestivo, hígado, músculo cardíaco y esquelético y la glándula mamaria durante la lactancia, también tienen funciones distintivas y especializadas en el transporte y utilización de los lípidos en el organismo de los mamíferos. En el hígado, los triglicéridos se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad, cuya secreción en el plasma permite su transporte a otros tejidos. En el intestino, el proceso de síntesis permite que los productos de digestión de los triglicéridos ingeridos en la dieta se empleen en la nueva síntesis de triglicéridos que pasan a la linfa como quilomicrones (3,4).

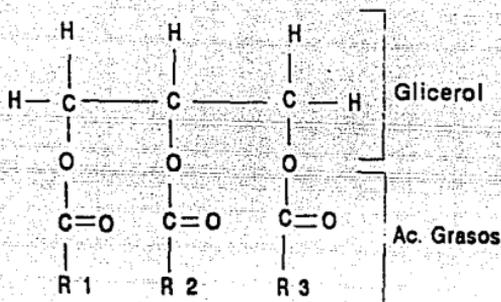


Fig 4. Estructura general de los triglicéridos R1, R2 y R3 son cadenas hidrocarbonadas de los tres ácidos grasos esterificados

#### TRANSPORTE DE LÍPIDOS

Dado que los lípidos dan cuenta de gran parte del gasto de energía corporal, se presenta el problema de transportar grandes cantidades de material hidrófobo (lípidos) en un medio acuoso (plasma sanguíneo). Este problema se resuelve mediante el aumento de solubilidad de los lípidos, a través de la formación de un compuesto lipídico hidrofílico llamado lipoproteína (Fig.5). En ésta, los lípidos más insolubles como triglicéridos y ésteres de colesterol se alejan del agua al formar el centro de la partícula. La solubilidad se mantiene por la presencia de proteínas, de los grupos polares de los fosfolípidos y el colesterol no esterificado en la superficie de la molécula. Las proteínas que forman parte de la superficie de la partícula se denominan apolipoproteínas y tienen varias regiones helicoidales con propiedades anfipáticas. Las regiones no solubles penetran en

el núcleo no polar de la lipoproteína y las regiones solubles se encuentran en la superficie en contacto con el ambiente acuoso. Además de su función estructural y su participación en el transporte de lípidos, cada apolipoproteína posee características específicas que le permite funcionar como cofactor o activador de ciertas enzimas. También participan en la transferencia de lípidos entre las diferentes lipoproteínas y en el reconocimiento de éstas por sus receptores en la superficie celular de tejidos hepáticos y extrahepáticos (5,6).

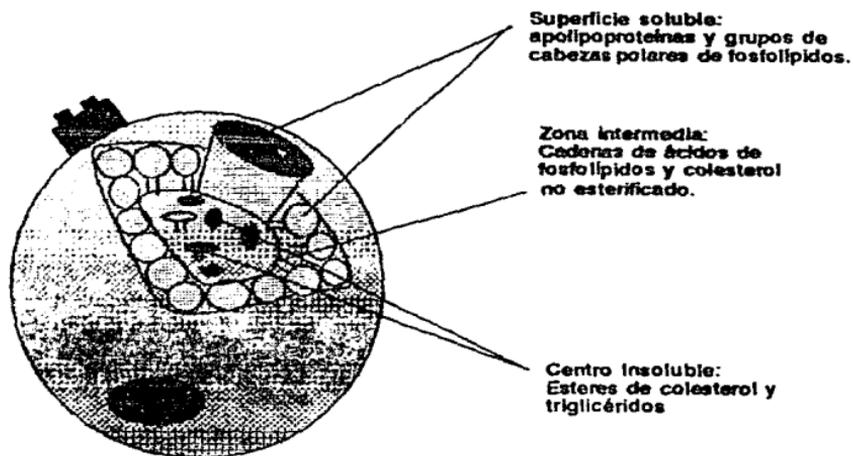


Fig.5. Estructura General de  
una Lipoproteína.

### CLASIFICACION DE LAS LIPOPROTEINAS

En el plasma se encuentran diferentes lipoproteínas que desempeñan papeles importantes y diferentes en el transporte y metabolismo de los lípidos. Estas se han clasificado de acuerdo a su densidad siendo clases principales (Tablas 1,2): quilomicrones, lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL), de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL). Varias de ellas, tiene subfracciones, pero las más importantes son las dos subfracciones de las HDL, las HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>. Esta división resulta artificial, ya que como se verá más adelante las lipoproteínas experimentan un continuo intercambio de sus componentes durante su metabolismo y las distintas clases de ellas son elementos que pertenecen al mismo flujo metabólico.

Tabla no. 3 (6).

**Tabla no. 1. Composición y propiedades de las lipoproteínas plasmáticas humanas.**

Lipoproteína	Rango de densidad (mg/ml)	Lípidos principales	Movilidad electroforética
Quilomicrones	0.95	TG exógenos	Origen
VLDL	0.95-1.006	TG endógenos	Prebeta
IDL	1.006-1.019	TG endógenos EC	Entre pre beta y beta
LDL	1.019-1.063	Colesterol y EC	Beta
HDL	HDL <sub>2</sub> 1.063-1.125 HDL <sub>3</sub> 1.125-1.210	EC y Fosfolípidos	Alfa 1 Alfa 2

TG=triglicéridos, EC=ésteres de colesterol.

**Tabla no. 2.- Composición química de las lipoproteínas plasmáticas humanas.**

Lipoproteína	Diámetro (nm)	Composición Química (%)				
		Proteína	C	EC	TG	FL
Quilomicrón	100	2	2	3	86	7
VLDL	30-90	8	7	12	55	18
IDL	20-30	19	9	29	23	19
LDL	20	22	2	42	6	22
HDL <sub>2</sub>	10	40	5	17	5	23
HDL <sub>3</sub>	10	55	4	13	3	25

C=colesterol, EC=ésteres de colesterol, TG=triglicéridos, FL=fosfolípidos.

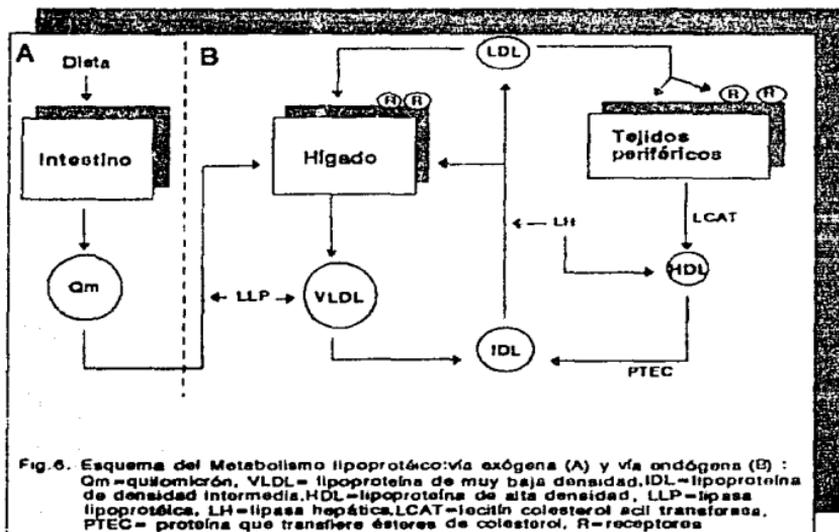
Tabla no. 3.- Características de las apolipoproteínas humanas.

Nombre	Peso Molecular	Lipoproteína en la que se encuentran	Función
apo A-I	28,000	HDL y Quilomicrones	Cofactor de LCAT
apo A-II	17,000	HDL y Quilomicrones	Estructural
apo A-IV	46,000	HDL, Quilomicrones, VLDL	No definida
apo (a)	400-800,000	Lipoproteína(a)	No definida
apo B-100	500,000	LDL y VLDL	Estructural. Síntesis y secreción de VLDL. Ligando de unión para el receptor de LDL.
apo B-48	200,000	Quilomicrones	Estructural. Síntesis y secreción de quilomicrones en intestino
apo C-I	6,000	HDL, Quilomicrones, VLDL	No definida
apo C-II	9,000	HDL, Quilomicrones, VLDL	Activador de la LLP
apo C-III	8,600	HDL, Quilomicrones, VLDL	Inhibición de LLP. Puede inhibir toma hepática de remanentes de quilomicron y VLDL.
apo D	22,000	HDL	No definida
apo E	35,000	En todas las lipoproteínas	Ligando para la unión de varias lipoproteínas al receptor de LDL.

LCAT=lecitin colesterol acil transferasa, LLP=lipasa lipoprotéica

### METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

El metabolismo de lípidos tiene un componente "exógeno" que es el conjunto de procesos a través de los cuales el organismo utiliza los lípidos contenidos en la dieta, y una vía "endógena" que incluye el transporte, almacenamiento y utilización de los lípidos sintetizados en el organismo (Fig.6).



### A) Vía Exógena (Metabolismo de Quilomicrones)

Los lípidos ingeridos en la dieta se hidrolizan en la luz del tubo digestivo por la acción de lipasas pancreáticas, cuya actividad es facilitada por la emulsificación de las grasas mediada por las sales biliares. Posterior a esta hidrólisis, los ácidos grasos contenidos en el colesterol esterificado, en los fosfolípidos y en los triglicéridos, son liberados y penetran a la célula intestinal como ácidos grasos libres y glicerol (2,3).

En las células epiteliales de la mucosa intestinal a partir del glicerofosfato y ácidos grasos libres se resintetizan los triglicéridos, que al combinarse con los fosfolípidos, colesterol y las apolipoproteínas A-I (apo A-I) y apo B-48 dan origen a los quilomicrones que son liberados a los conductos linfáticos y pasan después a la circulación sanguínea, en donde intercambian componentes de superficie con las HDL (Fig.7). Las apos E y apo C-II pasan de las HDL a los quilomicrones, mientras que la apo A-I pasa de los quilomicrones a las HDL. La Apo C-II adquirida de las HDL actúa como cofactor para la activación de la lipasa lipoprotéica (LLP), que hidroliza los triglicéridos contenidos en los quilomicrones y los convierte en unas partículas más pequeñas denominadas remanentes de quilomacrón. La apo E presente en estos remanentes permite su interacción con receptores hepáticos.

Los ácidos grasos liberados pueden atravesar el endotelio vascular y ser utilizados para la obtención de energía (en músculo) o en el almacenamiento de triglicéridos (en tejido adiposo). Los remanentes de quilomicrones son capturados por

receptores de alta afinidad que reconocen específicamente a la apolipoproteína E. En esta forma llegan al hígado el colesterol y los fosfolípidos provenientes de la dieta (7).

**b) Vía Endógena.**

La vía endógena puede ser subdividida en dos partes: una relacionada a las lipoproteínas con apo B-100 (VLDL-IDL-LDL) y otra a las que contienen apo A-I (HDL).

En el hepatocito se sintetizan los componentes que dan origen a las VLDL (8). La apo B-100 se une a los triglicéridos, al colesterol esterificado y a pequeñas cantidades de fosfolípidos y apo E. Las VLDL pasan a la circulación, en donde, en forma análoga a lo que ocurre con los quilomicrones, reciben la apo C-II de las HDL. Como ya se mencionó esta apolipoproteína es un cofactor necesario para que se active la LLP (Fig.8). Esta enzima hidroliza los triglicéridos presentes en el núcleo de las VLDL y las convierte en IDL, también llamadas remanentes de VLDL, que son capturadas en su mayor parte por los receptores hepáticos de alta afinidad que reconocen a la apo B y a la apo E presentes en la molécula (9). La fracción de IDL que no es capturada por el hígado se transforma mediante un proceso, no completamente aclarado, en las LDL. La formación de éstas no requiere de interiorización hepática de las IDL, sino que se lleva a cabo en el exterior del hepatocito, donde la lipasa hepática (LH) produce la hidrólisis adicional de sus

triglicéridos, dando lugar a las LDL (Fig.9), que conservan pequeñas cantidades de triglicéridos y transportan principalmente ésteres de colesterol y en su superficie apo B-100 (10).

En condiciones normales, el destino de las LDL es su captación por receptores específicos con alta afinidad para la apo B-100, localizados principalmente en el hígado, pero también en otros tejidos. Las LDL unidas al receptor son internadas a la célula hepática por endocitosis; al fusionarse estas vesículas endocíticas a los lisosomas, una proteasa hidroliza a la apo B-100 convirtiéndola en aminoácidos libres. Por otra parte, una esterasa transforma el colesterol esterificado en colesterol libre que abandona el lisosoma. El colesterol libre que ha salido de los lisosomas viaja al retículo endoplásmico rugoso en donde ejerce tres efectos importantes: 1) disminuye la síntesis de la enzima reductasa de la hidroximetilglutarilcoenzima-A (HMGCoA) , que cataliza y regula el primer paso de la biosíntesis "de novo" de colesterol; 2) aumenta la actividad de la enzima acil-colesterol- acil transferasa (ACAT), que se encarga de reesterificar el colesterol libre y 3) disminuye la síntesis de receptores para la apoB-100 regulando "a la baja" el número de receptores, lo que evita el acúmulo de colesterol dentro de las células (11).

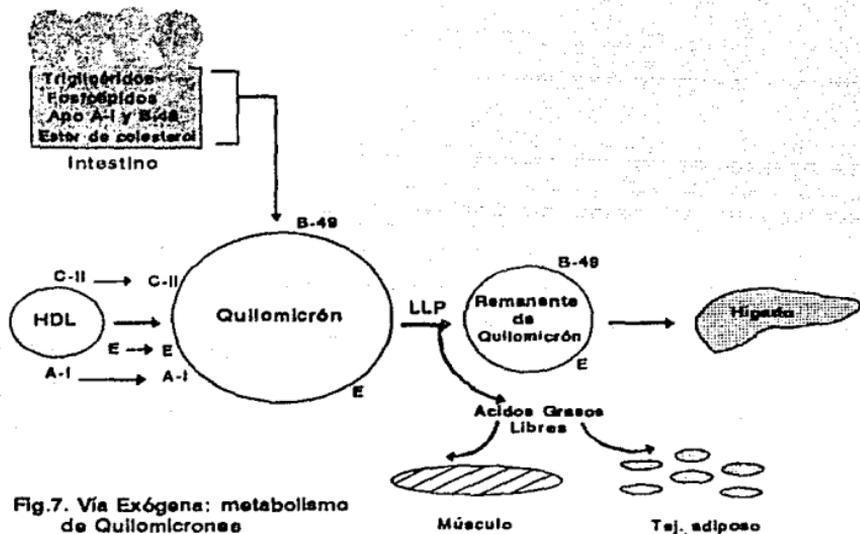


Fig.7. Vía Exógena: metabolismo de Quilomicrones

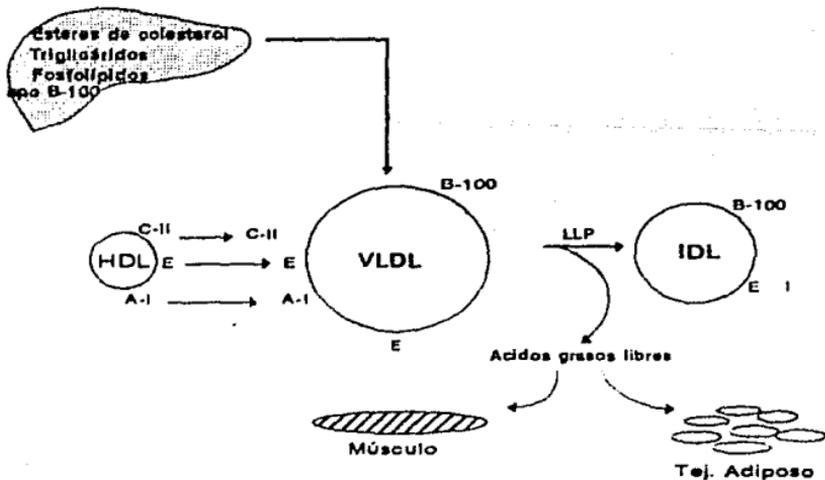


Fig 8. Vía Endógena. Metabolismo de VLDL

### **Metabolismo de las HDL:**

Las lipoproteínas de alta densidad han despertado gran interés por la relación inversa que existe entre su concentración y el riesgo de desarrollar aterosclerosis (12). La síntesis de las HDL es un proceso relativamente complejo ya que sus componentes, principalmente apo A-I, apo C-II, fosfolípidos y colesterol son aportados por varios tejidos o por las lipoproteínas circulantes (Fig.10).

La apo A-I es sintetizada en hígado e intestino y es secretada a la circulación sanguínea en asociación con las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La asociación de la apo A-I y fosfolípidos forman las HDL nacientes discoides. En estrecha unión con éstas HDL inmaduras se encuentra la enzima lecitin-colesterol-acil transferasa (LCAT) que transforma el colesterol libre procedente de los tejidos y de otras lipoproteínas en esterificado. Este se desplaza de la superficie al núcleo de las HDL discoides y da lugar a las HDL esféricas o maduras (13).

Después de la transformación de los quilomicrones y de las VLDL en sus remanentes por acción de la LLP (Fig.10), éstas lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG) ceden la apo A-I a las HDL y reciben apo C-II, apo C-III y, apo E de las HDL. Los fosfolípidos y triglicéridos son transferidos al núcleo de las HDL mientras que los ésteres de colesterol pasan de las HDL a los quilomicrones y VLDL por una proteína que transfiere ésteres de colesterol (14); de ésta forma el colesterol viaja hacia el hígado, constituyéndose así el transporte inverso (de tejidos

periféricos al hígado) del colesterol.

Las HDL son partículas heterogéneas divididas en HDL<sub>2</sub> (menos densas) y HDL<sub>3</sub> (más densas). De estas fracciones la que muestra una relación inversa más clara con la incidencia de aterosclerosis es la HDL<sub>2</sub>, en tanto que la HDL<sub>3</sub> parece ser relativamente inerte (15).

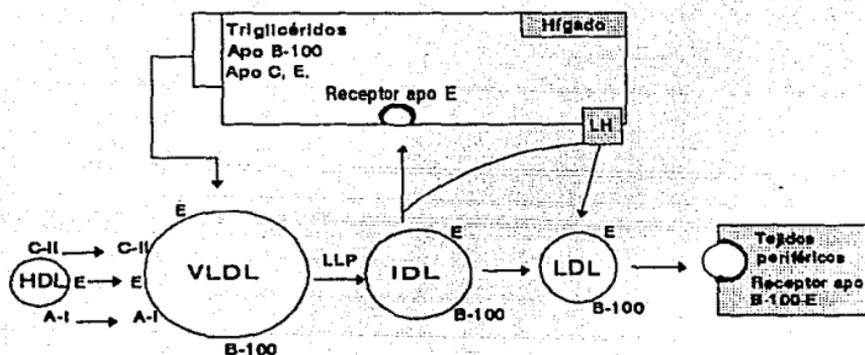


Fig. 9. Metabolismo de lipoproteínas que contienen apo E y apo B-100 y su relación con la lipasa hepática (LH).

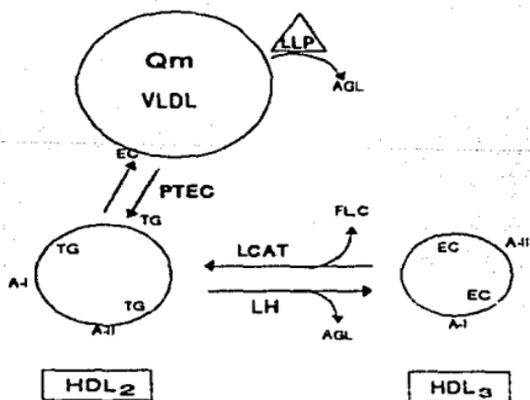


Fig. 10. Metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). TG=triglicéridos EC=esteros de colesterol, FL=fosfolípidos, AGL=ácidos grasos libres, C=colesterol, LLP=lipasa lipoprotéica, LH=lipasa hepática, PTEC=proteína que transfiere esterios de colesterol, LCAT=lecitina colesterol acil transferasa

**Lipoproteína(a):**

La lipoproteína(a) [Lp(a)] fué descrita por Berg en 1963 como una variante génica de la LDL (16). En estudios subsecuentes se aclaró que, por su estructura bioquímica, la Lp(a) es una especie diferente de lipoproteína (17).

La Lp(a) es heterogénea en tamaño y densidad; En su estructura difiere de otras lipoproteínas debido a que tiene dos componentes diferentes (Fig. 11): uno es la apolipoproteína llamada apo(a), esta es una proteína hidrofílica única con gran contenido de ácido siálico, y su peso molecular varía desde 300 hasta 700 KD (18). El segundo componente tiene propiedades estructurales y funcionales de la LDL con un núcleo o centro hidrofóbico que contiene triglicéridos y ésteres de colesterol y está rodeado por una monocapa de colesterol y fosfolípidos, en la que se encuentran la apolipoproteína B-100 (apo B) como apoproteína componente. La apo(a) se encuentra unida a la LDL a través de un puente disulfuro con la apo B (19).

La apo(a) tiene similitud estructural con el plasminógeno, compuesto precursor de la plasmina que es una enzima con actividad fibrinolítica (20). El plasminógeno es una proteína de 791 aminoácidos dispuestos en cinco secuencias o dominios ricos en cisteína cada uno de 80-114 aminoácidos, seguidos de un dominio de proteasa. Cada una de estas secuencias de aminoácidos tiene tres puentes disulfuro internos que determinan estructuras denominadas kringles por su parecido a galletas danesas conocidas con este nombre (Fig. 12). Los kringles también se encuentran en

otras proteasas del sistema de coagulación como el activador tisular del plasminógeno y la protrombina (21,22). El kringle IV del plasminógeno se repite 37 veces en la estructura de la apo(a) e inmediatamente después se encuentra el kringle V y el dominio de la proteasa (Fig.13), todos ellos con gran parecido con respecto al plasminógeno. La copia 36 del kringle IV tiene una cisteína extra y probablemente sea éste el sitio de la unión disulfuro con la apo B-100 (Fig. 14). Aunque tiene la secuencia de aminoácidos requerida para actuar como proteasa, la apo(a) carece de ésta actividad enzimática debido a que la arginina en el sitio de activación del activador tisular del plasminógeno está sustituido por una serina (22).

En la tabla no.4 se encuentran algunas características entre la apo B, la apo(a) y el plasminógeno.

**Tabla no.4.- Características de la apolipoproteína B-100, apo(a) y plasminógeno.**

	apo B-100	apo(a)	plasminógeno
Masa molecular (KDa)	550	300-700	92
Localización cromosómica	2	6	6
Concentración plasmática (mg/dl)	50-200	0-120	100-200
Carbohidratos (%)	9	28	2
Presente en lipoproteínas	Exclusivamente	Principalmente	No
Actividad de proteasa	No	No	Si
Estructura kringle	No	Si	Si

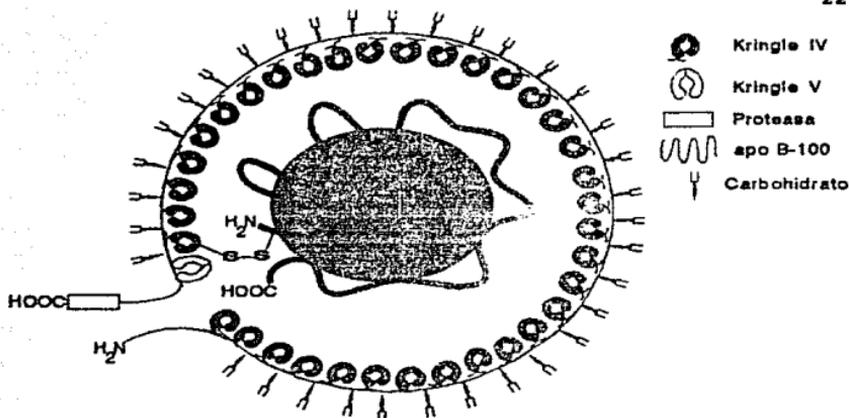


Fig 11. Modelo Esquemático de la Lp(a). La partícula central es una LDL, la molécula de apo B-100 se encuentra unida a una molécula de apo(a) por un puente disulfuro (S-S).

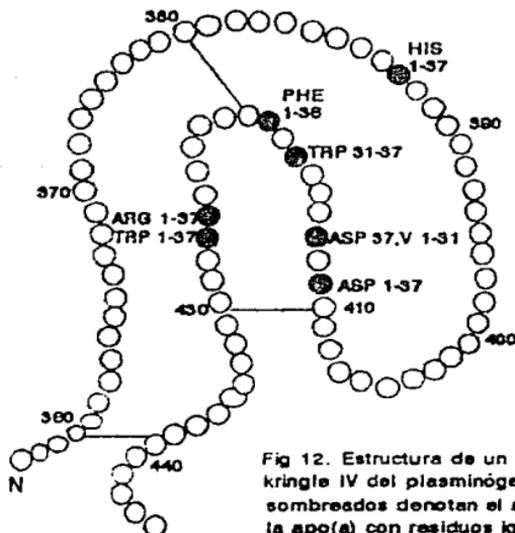


Fig 12. Estructura de un kringle y su comparación con el kringle IV del plasminógeno. Los residuos de aminoácidos sombreados denotan el número(s) del grupo específico en la apo(a) con residuos iguales o la sustitución indicada.



La Lp(a) altamente purificada contiene únicamente una apo B y una apo(a). Esta apo B migra con una movilidad electroforética y tiene una composición aminoacídica muy semejante a la de la apo B de la LDL. Mientras que la apo B está presente en una sola forma, la apo(a) presenta un polimorfismo en tamaño (300-700 KDa). Se piensa que hay una fuerte relación inversa entre el peso molecular de las isoformas de apo(a) y las concentraciones plasmáticas de Lp(a) (23,24).

Este polimorfismo probablemente es debido a las diferencias en el número de repeticiones del kringle IV, los cuales a su vez están determinados genéticamente (25).

Las evidencias actuales indican que el hígado es el órgano principal de síntesis de la apo(a), pero se desconoce el sitio donde se lleva a cabo el ensamble de la apo(a) con la molécula de LDL para la formar la Lp(a). Igualmente queda por definir el sitio y forma de catabolismo de esta lipoproteína (26,27).

Las funciones de la apo(a) y de la Lp(a) no se conocen ya que no siguen el flujo metabólico conocido de las lipoproteínas. Quizá pudieran participar en el transporte de lípidos, en los procesos de coagulación sanguínea o en la reparación de tejidos. Aparentemente, la ausencia de Lp(a) no da lugar a un síndrome por deficiencia (17,18,19,21).

Las concentraciones de Lp(a) en plasma dependen de factores genéticos y no genéticos (Fig.15). Los de mayor peso son los primeros, entre éstos el más importante es el polimorfismo de la apo(a). Se ha observado que isoformas de bajo peso molecular condicionan a valores altos de Lp(a). La raza también es un

factor de importancia; se ha observado que hay determinadas distribuciones en los niveles de Lp(a) en ciertos grupos étnicos (28,29). También se ha identificado la influencia de otros genes como el del receptor de LDL, donde, el defecto en el locus del gen de este receptor da como resultado una elevación de 2 a 3 veces los niveles de Lp(a) (29,30).

Por otra parte, entre los factores no genéticos, se ha visto que los niveles de Lp(a), al igual que las otras lipoproteínas, pueden ser afectados por su velocidad de síntesis, remodelación y degradación. Se ha mostrado que las diferencias en la síntesis más que en el catabolismo, determinan las diferencias interindividuales en los niveles plasmáticos de la Lp(a) (29,30). Los niveles de Lp(a) pueden estar también elevados como una consecuencia secundaria a enfermedades, como en: padecimientos renales, hepáticos, menopausia y diabetes mellitus, en donde muchas de éstas, están asociadas con un incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular (29,30); aunque también se ha reportado a la Lp(a) como una proteína reactante de fase aguda(31).

Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado la asociación entre los niveles altos de Lp(a) y la enfermedad coronaria prematura (32-35). Esta observación se ha encontrado en diferentes grupos étnicos, usando diferentes criterios para definir la enfermedad arterial coronaria y por el empleo de distintos métodos en la medición de la Lp(a) en plasma. Por lo tanto, actualmente se considera que la Lp(a) es un factor de riesgo coronario independiente de los ya conocidos. (19,30).

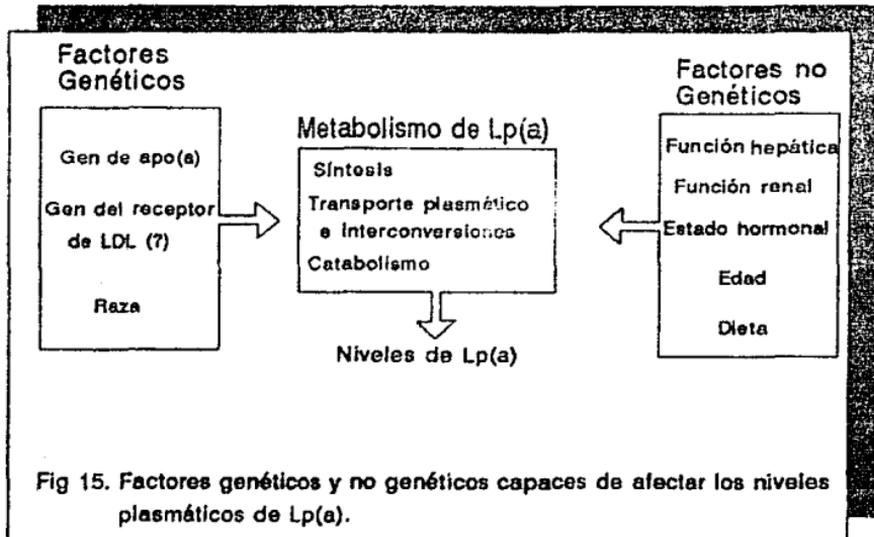


Fig 15. Factores genéticos y no genéticos capaces de afectar los niveles plasmáticos de Lp(a).

## LIPASAS PLASMATICAS

En general, la actividad de lipasa triglicérida está formada por la actividad de la lipasa lipoprotéica (LLP) y de la lipasa hepática (LH). Estas lipasas son enzimas lipolíticas que catalizan la hidrólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (36).

### Lipasa Lipoprotéica:

La LLP tiene un peso molecular de 60,500  $\pm$  1,800 y se caracteriza porque requiere como cofactor a la apo C-II para su activación. Puede ser inhibida por sulfato de protamina o por concentraciones mayores de 0.1 M de NaCl y requiere de un pH óptimo alcalino (37).

Es una enzima hidrolítica producida principalmente en tejido adiposo, músculo esquelético y glándula mamaria lactante. Se localiza en la superficie luminal del endotelio vascular de los vasos sanguíneos de los tejidos mencionados, en donde se encuentra unida a la membrana plasmática de las células endoteliales a través de proteoglicanos heparán sulfato.

La LLP hidroliza los puentes éster de di- y triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG) convirtiéndolas a sus remanentes. Su función principal en el sistema de transporte de lípidos es el catabolismo de triglicéridos que se encuentran en el centro de los quilomicrones y VLDL, donde la lipólisis mediada por esta lipasa promueve el

intercambio de lípidos entre las lipoproteínas, así como la conversión de HDL<sub>3</sub> a HDL<sub>2</sub> (Fig 10).

Por otra parte, su actividad participa como regulador de la acumulación o almacén de grasa en adipocitos y es un determinante importante de la distribución de grasa en los diferentes depósitos de ésta (37).

Por mecanismos no precisados, la heparina estimula la liberación de la LLP a la circulación sanguínea. Este hecho se ha utilizado ampliamente en la clínica para definir la actividad de esta enzima (38).

#### **Lipasa Hepática:**

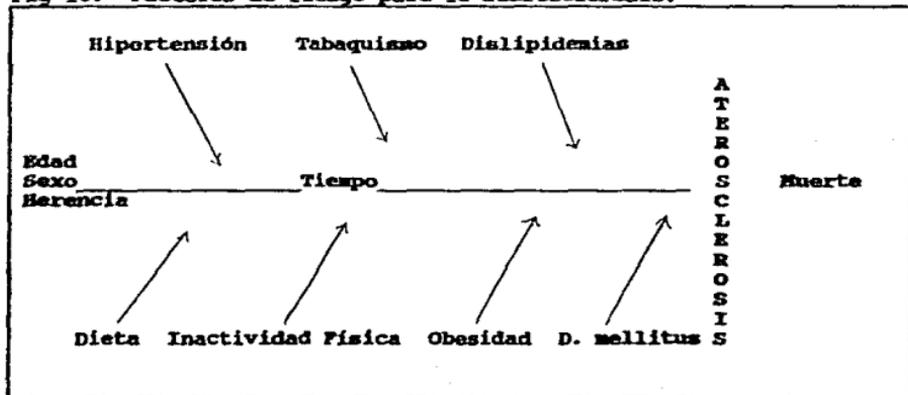
La lipasa hepática es una enzima hidrolítica de peso molecular de 65,000 ± 400, que requiere también de un pH alcalino, pero a diferencia de la LLP no requiere de cofactor para su activación, no es inhibida por sulfato de protamina ni por NaCl. Reside en la superficie luminal del endotelio capilar de los vasos sanguíneos que se encuentran en el hígado. La LH, participa en el catabolismo de varias lipoproteínas. Esta enzima hidroliza triglicéridos y fosfolípidos de IDL y HDL, y promueve la conversión de IDL a LDL y de HDL<sub>2</sub> a HDL<sub>3</sub> (Fig 10). También se ha observado que ésta lipasa puede ser liberada a la circulación sanguínea por la administración de heparina (36,38).

### ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es el proceso etiológico básico al que se atribuye la enfermedad vascular coronaria y cerebral. Es un proceso silencioso y oculto que se inicia antes de los 20 años de edad y con frecuencia progresa en forma asintomática durante varios decenios. Este proceso patológico provoca lesiones que endurecen y aumentan el grosor de la pared arterial. Cuando la oclusión arterial alcanza un nivel crítico, alrededor del 60 %, la aterosclerosis o enfermedad aterosclerótica coronaria (EAC) se hace sintomática en forma de angina de pecho, infarto del miocardio o muerte súbita (4,6). Las lesiones de la aterosclerosis se clasifican en estrias grasas, placas fibrosas y lesiones complicadas. La lesión más temprana de la aterosclerosis es la estria grasa que se caracteriza por el acúmulo de células de músculo liso llenas de lípidos, macrófagos (células espumosas) y tejido fibroso que habitualmente, causa obstrucciones mínimas y no produce síntomas. La placa fibrosa, una zona levantada por engrosamiento de la íntima, representa la lesión más característica de la aterosclerosis. La placa está compuesta por un núcleo central de lípidos extracelulares y detritos celulares necróticos, y cubierta con una cápsula que contiene múltiples capas de células musculares lisas, macrófagos y colágena. La lesión complicada es una placa fibrosa y calcificada que se asocia frecuentemente a síntomas. La oclusión gradual, la estenosis y la ruptura son el resultado del engrosamiento de la lesión y dan lugar a la formación de trombos (39).

La aterosclerosis es de etiología multifactorial. Al relacionar su prevalencia o incidencia en una población con ciertas variables biológicas, demográficas y sociales, se han identificado factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad. A estas condiciones se les denomina factores de riesgo para la EAC. De éstos, los más importantes son la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la hipertensión arterial (HTA). También lo son el sexo masculino, la edad, la herencia, la obesidad, la diabetes mellitus, los valores bajos de HDL y la inactividad física. Estos factores actúan en forma independiente y, cuando están asociados, no se suman si no se multiplican, aumentando en forma importante el riesgo de sufrir EAC (4,39) (Fig.16).

Fig 16.- Factores de riesgo para la aterosclerosis.



## **EFFECTOS METABOLICOS Y FUNCIONALES DE LA ACTIVIDAD FISICA**

La inactividad física es un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis. La asociación entre sedentarismo y la enfermedad se ha demostrado por: a) Hallazgos consistentes en estudios longitudinales, b) especificidad en la asociación, c) el análisis de cohortes ha mostrado que el sedentarismo precede a la enfermedad, d) independencia del sedentarismo cuando se descartan otros factores de riesgo y e) datos por investigación clínica y experimental que muestran que la actividad física, directa o indirectamente, protege contra la aterosclerosis (40). Algunos de los efectos de la actividad física se muestran en la tabla no. 5 y varían de acuerdo al tipo de ejercicio.

El ejercicio tradicionalmente se divide en:

- a).- Aeróbico o dinámico, también conocido como isotónico
- b).- Anaeróbico o estático, también denominado isométrico

En los ejercicios aeróbicos como la caminata, el ciclismo, la natación y otros, intervienen grupos musculares grandes que trabajan en forma dinámica y rítmica. El entrenamiento aeróbico modifica directamente la capacidad funcional del aparato cardiovascular, del sistema endócrino y músculo-esquelético a través del consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ) y por un descenso en el requerimiento de oxígeno por el miocardio, disminución en la resistencia vascular periférica y por la mejoría en el

metabolismo de lípidos y tolerancia a la glucosa, caracterizada por mayor sensibilidad a la insulina y en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas. Disminución de la actividad del sistema nervioso simpático, así como incremento en la capilarización, en la actividad enzimática oxidativa del músculo esquelético para aumentar la extracción periférica de oxígeno, el metabolismo de sustratos y la función circulatoria.

El ejercicio isométrico implica poco o ningún movimiento (estático). En éste caso la fuente de energía es el catabolismo anaerobio de glucógeno a lactato. Los levantadores de pesas utilizan una resistencia muy grande y se llevan a cabo contracciones prolongadas del músculo, pocas repeticiones e intervalos largos de reposos entre uno y otro levantamiento. En las formas más dinámicas de este tipo de actividad física, se emplea una resistencia menor, repeticiones más numerosas e intervalos de reposo más cortos. En estos casos el movimiento continuo y la contracción muscular isotónica promueven la utilización de glucosa y grasa por los músculos y mejoran la sensibilidad a la insulina, aumentan las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y reduce la presión arterial (41).

Tabla no. 5. Actividad física y otros factores de riesgo

La actividad física puede...	
<u>Aumentar</u>	<u>Disminuir</u>
El colesterol de las HDL	Colesterol total
La vascularización coronaria	Los triglicéridos
El tamaño de los vasos sanguíneos	La hiperglucemia
La capacidad del miocardio	La intolerancia a la glucosa
El consumo periférico de oxígeno	La grasa corporal
La masa y la fuerza muscular	La presión arterial
La oxidación de grasas	La vulnerabilidad a arritmias cardíacas
La sensibilidad a la insulina	La respuesta del sistema nervioso al ejercicio
La tolerancia al estrés	El estrés psicológico
El estilo de vida prudente	La agregación plaquetaria y la trombosis

**OBJETIVOS**

El objetivo del presente trabajo fué investigar el efecto del ejercicio en sus formas aeróbica y anaeróbica sobre las concentraciones de lípidos , lipoproteínas , apolipoproteínas , actividades lipolíticas y principalmente sobre los niveles de lipoproteína(a), puesto que, no existe información relacionada con sus posibles cambios en respuesta a las diferentes modalidades de actividad física.

## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DEL TRABAJO:

Se hizo un estudio transversal, observacional y comparativo en el que se estudiaron 3 grupos de individuos:

a).- Grupo 1 o Testigo:

Estuvo constituido por 20 sujetos con estilo de vida sedentario, que practican ejercicio fisico durante menos de 60 minutos y con frecuencia no mayor de tres veces por semana.

b).- Grupo 2 con Actividad Fisica Anaeróbica:

Constituido por 20 sujetos que practican ejercicio de tipo anaeróbico o de fuerza, es decir, son fisico-constructivistas (pesistas), todos de nivel competitivo y con sesiones de ejercicio de 2-3 horas diarias.

c).- Grupo 3 con Actividad Fisica Aeróbica:

Formado por 20 deportistas que practican ejercicio de tipo aeróbico, especificamente atletismo en la categoria de maratón y medio fondo o medio maratón, todos de nivel competitivo y con sesiones de entrenamiento de 25 a 30 Km diarios.

**CARACTERISTICAS DE LOS SUJETOS:**

Se incluyeron únicamente sujetos del sexo masculino, entre 23 y 33 años de edad, no fumadores, no alcohólicos, no obesos (peso corporal dentro de un 20 % de su peso ideal) y clínicamente sanos. Se requirió que aceptaran participar voluntariamente en el estudio y que los atletas tuvieran un mínimo de 3 años en su especialidad.

**Estudio de los Sujetos:**

En una primera sesión, con un ayuno previo de 3 horas, se practicó un examen médico que incluyó:

- 1).- Historia clínica general y médico deportiva completas.
- 2).- Electrocardiograma en reposo.
- 3).- Examen antropométrico: peso, talla, medición de pliegues cutáneos. Para conocer la composición corporal se utilizó el método de suma de siete pliegues cutáneos con la obtención inicial de la densidad corporal mediante la ecuación de Jackson-Pollock (42).
- 4).- Prueba de esfuerzo o ergometría para medir en forma indirecta el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ). Esta prueba se practicó en una banda sin fin utilizando el protocolo de Bruce (43).

**TOMA DE LA MUESTRA DE SANGRE PARA LA MEDICION DE LIPIDOS,  
LIPOPROTEINAS, APOLIPOPROTEINAS Y ACTIVIDADES LIPOLITICAS:**

En una segunda sesión, los participantes acudieron al laboratorio habiendo seguido las indicaciones que se anotan:

- a.- Evitar la ingestión de bebidas alcohólicas y de comidas abundantes durante dos días previos al estudio.
- b.- Ingerir una merienda ligera 14 horas antes de la toma de la muestra.
- c.- En el caso de los deportistas la toma se realizó 24 horas después de su última sesión de ejercicio.

Después de un ayuno de por lo menos 12 horas, los sujetos permanecieron sentados en reposo 20 minutos antes de la toma de la muestra de sangre (44,45).

La obtención se hizo introduciendo una aguja conectada a una cánula (mariposa del número 21 de Abbott) en la vena antecubital del pliegue del codo. Una vez que comenzó a drenar la sangre, para evitar la estásis venosa, se retiró el torniquete utilizado para la localización de la vena (44,45). La sangre se colectó en tubos con EDTA (etilendiamino tetracetato disódico) como anticoagulante, en concentración de 1 mg/ml de sangre.

Después de tomar la primera muestra de sangre, a través de la misma cánula, se administraron 100 U/Kg de peso corporal de heparina sódica (HEPARth) y 15 minutos más tarde se obtuvo la

segunda muestra para la medición de la actividad lipolítica postheparina. Durante este tiempo la cánula se mantuvo permeable con una solución salina heparinizada (46).

Todas las muestras de sangre se mantuvieron en hielo e inmediatamente fueron centrifugadas a 2500-2800 rpm por 20 min a 4°C. Los plasmas se conservaron en refrigeración. Las mediciones de colesterol total (CT), triglicéridos totales (TG), colesterol de HDL (C-HDL), C-HDL<sub>3</sub> y actividades lipolíticas se realizaron dentro de los tres días siguientes. El resto del plasma se congeló en alícuotas de 500 l y se almacenaron a -70°C para el análisis posterior de apo A-I y Lp(a).

#### **MEDICION DE LIPIDOS, LIPOPROTEINAS, APOLIPOPROTEINAS Y ACTIVIDADES LIPOLITICAS:.**

##### **a).-Medición de Colesterol Total**

El CT fué medido por un método enzimático-colorimétrico automatizado (Monotest Cholesterol CHOD-PAP) de Boehringer Mannheim GmbH. En este método se hidrolizan los ésteres de colesterol con una esterasa del colesterol. El colesterol libre producido y el ya presente son oxidados con una colesterol oxidasa para formar peróxido de hidrógeno, mediante la acción de una peroxidasa se produce una coloración con una absorbancia máxima a 500 nm. La absorbancia es proporcional a la

concentración de CT en la muestra (47).

**b).-Medición de Triglicéridos Totales**

Los TG totales se midieron utilizando un método enzimático-colorimétrico automatizado (Test-Combination TC Triglicerydes GPO-PAP) de Boehringer Mannheim GmbH. En este procedimiento, la hidrólisis de TG con una lipasa conduce a la formación de glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol presente en la muestra sufre una serie de reacciones semejantes a las del CT, dando finalmente una coloración. Las lecturas de la absorbancia a 500 nm son proporcionales a la concentración de TG totales en la muestra (48).

**c).- Medición de HDL total (C-HDL<sub>T</sub>)**

La medición de C-HDL<sub>T</sub> (C-HDL) se hizo por el método de precipitación con dextrán-sulfato- Mg<sup>2+</sup> (ABBOTT). En esta técnica, una mezcla de dextrán-sulfato de (PM 50,000) con iones Mg<sup>2+</sup> (MgCl<sub>2</sub> 0.5 M, pH 7.0) produce precipitación de las LDL y VLDL, mientras que las HDL permanecen en solución. Las lipoproteínas precipitadas se separaron por centrifugación a 15760g por 12 min a 4°C. En el sobrenadante se cuantifica el contenido de colesterol y de triglicéridos por el método enzimático colorimétrico CHOD-PAP. (Ver método de medición de colesterol total y triglicéridos en plasma) (49).

d).- Medición de subfracciones de HDL: HDL<sub>3</sub> y HDL<sub>2</sub>.

La medición de las subfracciones de HDL se hizo después de la precipitación de HDL<sub>T</sub>. Del sobrenadante con las HDL<sub>T</sub>, se tomó una alícuota en la que se llevó a cabo una segunda precipitación con la mezcla de dextrán sulfato y mayor concentración de iones magnesio (MgCl<sub>2</sub> 1.5 M pH 7.0), lo que da como resultado la precipitación de las HDL<sub>2</sub>.

Las HDL<sub>2</sub> precipitadas fueron separadas por centrifugación y el colesterol del sobrenadante, conteniendo a las HDL<sub>3</sub> se determinaron por el método utilizado para HDL<sub>T</sub>. El contenido de HDL<sub>2</sub> fué calculado como la diferencia entre HDL<sub>T</sub> y HDL<sub>3</sub> (50).

Las mediciones de CT, TG, HDL<sub>T</sub> y HDL<sub>3</sub> se llevaron a cabo en un autoanalizador Bicromático ABBOTT VP (Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Irving Texas, USA).

El control de calidad interno se vigiló mediante el procesamiento en cada ensayo, de alícuotas de muestras con concentraciones conocidas y conservadas a -70°C. Los coeficientes de variación intraensayo fueron: CT 1.1 % , TG 0.62 % , C-HDL 1.14 % , y los coeficientes de variación interensayo fueron: CT 3.06 % , TG 2.60 % , C-HDL 1.14 % respectivamente. El control externo de la calidad de medición se realizó a través de la participación del laboratorio de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología en el programa de estandarización en

lípidos del Center for Diseases Control de Atlanta GA, EUA.

**e).- Medición de Colesterol de LDL**

El colesterol de LDL (C-LDL) o solo LDL se estimó empleando la fórmula de Friedewald modificada por De Long et al (51):  $C-LDL = CT - (TG * 0.16 + C-HDL)$

**f).- Medición de apo A-I.**

Las concentraciones de la apo A-I en plasma se determinaron mediante radioinmunoensayo (RIA). Este método se fundamenta en la identidad inmunológica utilizando anticuerpos monoclonales (52).

El estándar de apo A-I fué preparado en nuestro laboratorio (53). El anticuerpo monoclonal (clona 29) se obtuvo de Ventrex Laboratories, Inc, Portland, NE USA. La apo A-I se marcó con yodo 125 ( $I^{125}$ ) por el método de cloramina-T. El RIA fué hecho en presencia de Tween 20. El intervalo útil de la curva estándar fué de 25 a 500 ng. El anticuerpo monoclonal no tuvo reacción cruzada con apolipoproteínas diferentes de la apo A-I. El límite de detección fué de 5 mg/dl y el porcentaje de recuperación de 90 a 102 %. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 3.8 % y 5.3 %, respectivamente.

**g).- Medición de Lp(a).**

La determinación de Lp(a) se llevó a cabo por el método de inmunoensayo enzimático (ELISA) por doble anticuerpo. Se utilizaron anticuerpos anti-apo(a) de cabra y de conejo específicos para el antígeno de apo(a). Se utilizó un tercer anticuerpo conjugado con una peroxidasa contra la IgG de conejo. Esta peroxidasa reacciona con peróxido de hidrógeno dando una coloración que se lee a 492 nm. La densidad óptica a ésta longitud de onda fué proporcional a la cantidad de Lp(a) presente en la muestra (54). Los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron de 8 % y 11 % respectivamente. Todos los componentes para este ensayo fueron donados por el laboratorio del Dr. Joel Morriset del Baylor College of Medicine, Houston, Tx, USA.

**h).- Medición de Actividades lipolíticas de la LLP y LH:**

Las actividades lipolíticas de la LLP y LH se cuantificaron por el método de Illingworth et al (55), que tiene como fundamento la inhibición específica de la actividad de la LLP por sulfato de protamina. En este trabajo se utilizó sulfato de protamina de salmón grado I de SIGMA en una concentración de 1.5 mg/tubo. La actividad real inducida por la heparina se calculó como la diferencia de la actividad lipolítica del plasma postheparina menos el valor de la actividad en el plasma preheparina. La actividad lipolítica inhibida por protamina (actividad de LLP)

fué determinada como la diferencia entre la actividad total y la no inhibida por protamina, siendo esta última igual a la actividad de la lipasa hepática.

#### **DIETA**

A cada participante se le pidió registrar su ingestión de alimentos durante los tres días previos a la colección de muestras de sangre.

La composición de la dieta se determinó con el programa analítico Nutritionist III, el cual estima las cantidades de colesterol, grasas, carbohidratos y proteínas ingeridos.

#### **ANALISIS ESTADISTICO**

Los datos se sometieron a un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido por comparaciones múltiples de Scheffé para determinar las diferencias entre los tres grupos (56). Tratándose de un grupo relativamente pequeño ( $n=20$ ) se utilizaron los métodos de distribución libre para minimizar cualquier influencia indebida que pudieran ejercer los valores extremos. Por lo tanto, las variables para las cuales no se cumplieron las premisas de normalidad se analizaron por el método de ANOVA de una vía de Kruskal Wallis (57).

### **Análisis por conglomerados**

Inicialmente se utilizó un enfoque relativamente simple para realizar el análisis por conglomerados, es decir, los conglomerados se basaron en las concentraciones de Lp(a) cercanas entre sí, lo cual a su vez se determinó por los pequeños valores de desviación estándar. De esta manera se identificaron varios conglomerados dentro de cada uno de los tres grupos de estudio. Todos los otros parámetros fueron considerados en base a estos conglomerados. Se usó un segundo análisis más complejo, aglomerativo de conglomerados, en el que sólo se consideraron datos primarios tales como concentraciones plasmáticas de CT, C-LDL, Lp(a) etc., y parámetros tales como  $VO_{2max}$ , porcentaje (%) de grasa corporal y % de músculo corporal. Primeramente estos datos fueron normalizados con valores altos en el límite normal o con el valor medio del grupo 1. El análisis aglomerativo de conglomerados de estos datos, se hizo usando el procedimiento SPSS/PC + CLUSTER (58). Los datos secundarios, como las relaciones de CT/C-HDL, y otras, se consideraron en el procedimiento de conglomerados.

## RESULTADOS

Los criterios utilizados en la selección de individuos para este estudio incluyeron edad, peso, estatura, periodo aproximado de entrenamiento o falta de actividad física e historia negativa de uso de esteroides anabólicos. Una descripción de las características físicas de cada grupo se encuentra en la tabla 5. No hubo diferencias significativas en la edad ( $F=1.16$ ,  $p=0.32$ ), peso ( $F=2.81$ ,  $p=0.07$ ) o estatura ( $F=0.091$ ,  $p=0.41$ ) entre los tres grupos. Tampoco se encontraron diferencias con significancia estadística en el tiempo de entrenamiento entre los grupos 2 y 3.

### Características Físicas

Se observaron algunas diferencias significativas en las características físicas individuales entre los 3 grupos. Los individuos del grupo 1 mostraron porcentaje de masa muscular más bajo que los otros grupos ( $F=16.9$ ,  $p<0.00005$ ). Los individuos del grupo 2, los levantadores de pesas, tuvieron un índice de masa corporal (IMC) mayor que los otros grupos ( $F=15.45$ ,  $p<0.00005$ ). En los individuos del grupo 1 el porcentaje de grasa corporal fue significativamente más alto ( $F=11.1$ ,  $p=0.0001$ ) que en atletas (11.5 % vs 8.0 para el grupo 2, y 7.5 % para el grupo 3). Aunque se encontró una diferencia significativa en la adiposidad del grupo 1, únicamente el 30 % del grupo tuvo más de 15 % de grasa corporal y únicamente un individuo tuvo 20 % de adiposidad. Por tanto, ningún miembro del grupo 1 se consideró obeso. Como se

esperaba, los corredores del grupo 3 exhibieron mejor condición aeróbica ( $F=70.74$ ,  $p<0.00005$ ), medida como consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ). Los individuos del grupo 1 mostraron el condicionamiento físico más bajo, con un promedio de 45.6 ml/Kg/min, mientras que los individuos del grupo 2, tuvieron un promedio de  $VO_{2max}$  de 48.6 ml / Kg / min.

#### **Aspectos dietéticos:**

La composición de la dieta en los tres grupos de sujetos se muestra en la tabla 6. El promedio de calorías totales ingeridas por los individuos del grupo 2 no fué significativamente diferente del encontrado en los miembros del grupo 1, pero fué mayor que el del grupo 3 ( $X^2 = 6.1$ ,  $p=0.05$ ). La ingestión de energía no fué significativamente diferente entre los grupos 1 y 3. Se encontró diferencia significativa en el consumo diario de proteínas ( $F=4.9$ ,  $p=0.01$ ) y de colesterol ( $F=8.33$ ,  $p=0.0006$ ) entre los individuos del grupo 2 y los otros dos grupos. Aunque se observaron algunas variaciones en el consumo de carbohidratos, de grasa total y de los distintos ácidos grasos entre los tres grupos, las diferencias no tuvieron significancia estadística.

#### **Niveles de Lípidos**

En la tabla 7 se muestran las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas encontradas en los tres grupos de estudio. Aunque se observaron algunas diferencias en las

concentraciones de colesterol, no hubo significancia estadística al comparar los tres grupos en el colesterol total ( $F=0.33$ ,  $p=0.72$ ), C-LDL ( $F=0.18$ ,  $p=0.84$ ) y C-HDL<sub>3</sub> ( $F=0.28$ ,  $p=0.75$ ). Los niveles de triglicéridos totales en los grupos 1 y 2 no difirieron significativamente y, de forma característica, se encontraron entre los límites de 29 mg/dl a 174 mg/dl en el grupo 1, y de 49 mg/dl a 169 mg/dl en los pesistas sin agruparse en ninguna concentración. En el grupo de corredores los límites fueron considerablemente más pequeños, entre 49 a 109 mg/dl, ocurriendo un agrupamiento de valores alrededor de 65 mg/dl ( $F=4.0$ ,  $p=0.02$ ) (Fig.17). Las diferencias más obvias se encontraron al comparar los grupos 1 y 3, donde los niveles plasmáticos de C-HDL<sub>2</sub> ( $F=10.0$ ,  $p=0.0002$ ) y C-HDL ( $F=6.30$ ,  $p=0.003$ ) fueron significativamente más bajos en el grupo 1 que en el 3. Estas variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los miembros de los grupos 1 y 2 ó 2 y 3. Las concentraciones de TG-HDL ( $F=3.82$ ,  $p=0.03$ ) y TG-HDL<sub>3</sub> ( $F=4.63$ ,  $p=0.014$ ) fueron significativamente más altas en los individuos del grupo 1 que en los del grupo 2, sin embargo tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos 1 y 3. Por otra parte, los TG-HDL<sub>2</sub> estuvieron significativamente más bajos en el grupo 2 en relación al 3.

### Actividades Lipolíticas

La actividad de la LLP fué similar en los tres grupos de sujetos (Tabla 8). Sin embargo, la actividad de la LH en el grupo de sedentarios fué significativamente más alta que en los grupos 2 ( $p=0.008$ ) y 3 ( $p=0.02$ ). La menor actividad de la LH en los atletas se tradujo en valores más altos para la relación LLP/LH en pesistas y corredores con diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo 2 con el 1.

### Concentraciones de Lp(a).

Los niveles plasmáticos de Lp(a) fueron significativamente más altos en los corredores del grupo 3 que en los otros 2 grupos (Tabla 9). Además, los niveles medios de Lp(a) en los pesistas, fueron significativamente más altos que los encontrados en los sedentarios. En la figura 18 se comparan las concentraciones de Lp(a) encontradas en los tres grupos. La concentración media de Lp(a) en plasma de los corredores, fué de  $52 \pm 19$  mg/dl (intervalo de confianza, IC, al 95 %, 43-61 mg/dl). Este valor fué significativamente más alto que el observado en miembros de los grupos 1 y 2 ( $p < 0.05$ ). La concentración media de Lp(a) en pesistas del grupo 2 fué de  $40 \pm 6$  mg/dl con un IC 95% 37-43 mg/dl. Este valor también fué significativamente más alto ( $p=0.05$ ) que el encontrado en los individuos sedentarios del grupo 1 ( $24.0 \pm 5$ , IC 95% 22-26 mg/dl).

### **Análisis por Conglomerados.**

El nivel medio de Lp(a) y la desviación estándar en el grupo 1 fué de  $24 \pm 5$ . La desviación estándar representó 20.8 % de la concentración media.

Dentro de cada grupo, mediante la determinación de la frecuencia acumulada de los niveles de Lp(a), se identificaron grupos menores o minigrupos. Un resumen de los resultados obtenidos usando éste método se muestra en la tabla 10. Estos minigrupos se formaron en base a valores menores de la desviación estándar.

Entre los sedentarios se identificaron cuatro minigrupos con niveles de Lp(a) que variaron entre  $19 \pm 5$  a  $33 \pm 2.3$  mg/dl; hubo tres minigrupos en los pesistas con valores de Lp(a) de  $35 \pm 1.4$ ,  $39 \pm 1.5$  y  $52 \pm 2.7$  y cuatro minigrupos en los corredores con niveles entre  $29 \pm 3.2$  y  $82 \pm 10$ .

Se observó una variabilidad mayor en los valores medios de Lp(a) en los minigrupos de los corredores, sin embargo, la desviación estándar más alta fué inferior al 12 % de la media para el conglomerado CORRED4. Valores similares de CT y C-LDL se observaron en SED4 del grupo 1 (tabla 10a) y CORRED4 del grupo 3 (tabla 10c), que fueron los minigrupos con niveles más altos de Lp(a) en sus grupos respectivos, es decir,  $33 \pm 2.3$  mg/dl para SED4 del grupo 1 y  $82 \pm 10$  mg/dl para CORRED4 del grupo 3. Los niveles de C-HDL<sub>3</sub> fueron semejantes para ambos minigrupos, pero el nivel de C-HDL fué significativamente más alto en CORRED4 que en SED4. Estos hallazgos son reflejo de las diferencias estadísticamente

significativas en C-HDL<sub>2</sub> encontradas al comparar estos dos minigrupos (7±2 mg/dl en SED4 vs 23±10 mg/dl en CORRED4). Los triglicéridos fueron significativamente diferentes en estos dos minigrupos. La media de triglicéridos en SED4, 148±23 mg/dl, es más del doble del valor medio de 69±14 mg/dl observado para CORRED4. (Los sujetos del minigrupo CORRED4 son diferentes de aquellos que constituyen el conglomerado 4, que se identificaron mediante el análisis aglomerativo de conglomerados que se describe más adelante). Entre los pesistas (tabla 10b), el minigrupo 3 tuvo los valores más altos de Ip(a) en este grupo, con una media de 52±2.7 mg/dl. Los valores de CT y C-HDL en este minigrupo PESIS3 fueron menores que los observados en SED4 y CORRED4.

Un resumen de los resultados obtenidos usando el programa de análisis aglomerativo de conglomerados se muestra en la tabla 11. Con este procedimiento se identificaron cuatro diferentes conglomerados cercanos. Las distancias euclidianas al cuadrado para los valores estandarizados o normalizados variaron de 1300 a 308,150. El conglomerado 1 se constituyó de 11 individuos, de los cuales, 8 (73%) fueron sedentarios, 2 (18%) del grupo de pesistas, y 1 (9 %) del grupo 3. Los valores de las distancias entre las variables del conglomerado 1 fueron <60,000. El grupo más grande fué el conglomerado 2, e incluyó 9 (37 %) individuos sedentarios, 11 (46 %) sujetos pesistas, y 4 (17 %) corredores. La distancia euclidiana al cuadrado para las variables en éste conglomerado fué <50,000. El tercer conglomerado se formó con 2 (12 %) de individuos sedentarios del grupo 1, 5 (29 %) del grupo

2, y 10 (59 %) de corredores del grupo 3. La distancia de las variables en este conglomerado fué <71,000. El cuarto conglomerado incluyó solamente 4 corredores y el valor de distancia fué <85,000. Como parte de éste cuarto conglomerado, se encontró uno más pequeño formado por tres corredores y el valor de distancia fué <40,000. La distancia entre éste último conglomerado y los tres conglomerados anteriores fué la máxima, 308,156. Además, la composición de este cuarto conglomerado no estuvo influenciada por los valores de  $L_p(a)$ .

Un análisis similar de conglomerados se realizó para determinar que influencia ejercía el excluir los valores de  $L_p(a)$  sobre los agrupamientos de los datos. Este análisis, sin los datos de  $L_p(a)$ , también identificó cuatro conglomerados, en cuya composición se notó una diferencia pequeña, dada por la redistribución de los corredores. Tres corredores que previamente se habían identificado en el conglomerado 3 se relocalizaron en los conglomerados 1 y 2. Por lo tanto, la exclusión de los valores de  $L_p(a)$  en el análisis de conglomerados, influyó en la composición de los conglomerados 1, 2 y 3 pero no del 4.

El análisis de conglomerados se utilizó para identificar tendencias o relaciones de los tres grupos estudiados, es decir, variables comunes que tienen una diferencia o similitud consistente en la población estudiada y/o que son características de un grupo específico. Por ejemplo, las curvas que se ilustran en la figura 19 representan variables para las cuales los valores disminuyen del conglomerado 1 al conglomerado 4, o bien, tienen poco o ningún cambio. Las curvas de la figura 20 corresponden a

variables en las que hubo un ligero incremento del conglomerado 1 al 4. Mientras que las curvas que se muestran en las figuras 21A y 21B, son de variables en las que se observaron incrementos significativos del conglomerado 1 al 4. En la figura 19 se observa una tendencia de los valores de LH a disminuir del conglomerado 1 al conglomerado 4, la cual es significativa e inversamente proporcional a la tendencia positiva de la LLP que se ilustra en la figura 21A. En consecuencia, las relaciones LLP/LH son de  $1.2 \pm 0.6$  para el conglomerado 1 y  $18.4 \pm 12.3$  para el conglomerado 4. Una patrón similar se encontró para la relación C-LDL/C-HDL que cambia de  $3.0 \pm 0.8$  en el conglomerado 1 a  $1.9 \pm 0.5$  en el conglomerado 4. Únicamente un ligero incremento en el C-LDL se notó en el conglomerado 4 (Fig. 20), sin embargo, es evidente el incremento significativo de los niveles de C-HDL del conglomerado 1 al conglomerado 4 (Fig. 21B). Los resultados que se muestran en la figura 20 indican que únicamente el conglomerado 4, de corredores con alta capacidad aeróbica, tiene valores medios de TG-HDL, TG-HDL<sub>3</sub>, C-LDL y CT más altos que los otros 3 conglomerados. Se observó una tendencia creciente en los niveles de C-HDL y C-HDL<sub>2</sub> (Fig. 21B) en comparación a la tendencia ligera decreciente que se observa en la figura 19 para C-HDL<sub>3</sub>.

Aunque se observó una tendencia general positiva a través de los 4 conglomerados para los niveles de  $I_p(a)$  (Fig. 21B), las desviaciones estándar de los valores medios crudos para cada conglomerado son altos (Tabla 10).

De los conglomerados, el cuarto, formado únicamente por

cuatro corredores, fué el que mostró los valores más altos de  $L_p(a)$ . Sin embargo, únicamente dos valores se encontraron dentro del 95 % del intervalo de confianza, uno estuvo por abajo y otro por arriba. Además, la composición del cuarto conglomerado no cambió cuando los valores de  $L_p(a)$  se excluyeron del análisis aglomerativo de conglomerados, y la composición de los otros 3 conglomerados sólo cambió ligeramente (Tabla 10).

Tabla 5. Datos descriptivos de los tres grupos de sujetos estudiados

	1	2	3
	SEDENTARIOS	PESISTAS	CORREDORES
n	20	20	20
EDAD (años)	27±3	26±3	28±3
ESTATURA (cm)	169±6	168±5	170±3
PESO (Kg)	67±10	71±7	65±7
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23.2±2	25.2±2 <sup>b</sup>	22.4±4
GRASA CORPORAL (%)	11.5±4 <sup>c</sup>	8.0±3	7.5±2
MUSCULO CORPORAL (%)	48.1±3 <sup>a</sup>	53.0±2	51.2±2
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	45.6±5	48.5±4	61.7±5 <sup>d</sup>
TIEMPO DE ENTRENAMIENTO (años)	---	5.0±2	5.8±2

IMC=índice de masa corporal, VO<sub>2</sub>max=consumo máximo de oxígeno. Todos los datos están expresados como media ± desviación estándar (media ± D.E.). a= p<0.00005 grupos 1 vs 2 y 3, b= p<0.00005 grupos 2 vs 1 y 3, c= p<0.0001 grupos 1 vs 2 y 3, d= p<0.00005 grupos 3 vs 1 y 2.

Tabla 6. Composición de la dieta en los tres grupos de estudio

	1	2	3
	SEDENTARIOS	PELISTAS	CORREDORES
Energía (Kcal)	2793 ± 1248	3406 ± 1091 <sup>a</sup>	2593 ± 557
Carbohidratos (%)	49 ± 11	44 ± 9	52 ± 8
Proteína (%)	16 ± 4	20 ± 5 <sup>b</sup>	16 ± 3
Grasas Totales (%)	34 ± 9	36 ± 6	33 ± 6
AGS (%)	11.5 ± 4	11.1 ± 3	10.0 ± 3
AGMI (%)	11.5 ± 3	12.5 ± 3	10.0 ± 3
AGPI (%)	5.7 ± 2.5	7.8 ± 3.1	6.2 ± 2.4
P:S	0.53 ± 0.24	0.78 ± 0.53	0.66 ± 0.38
Colesterol (mg/dl)	388 ± 186	777 ± 497 <sup>c</sup>	412 ± 151

Los datos están expresados como media ± D.E. AGS=ácidos grasos saturados, AGMI=ácidos grasos monoinsaturados, AGPI=ácidos grasos poliinsaturados, P:S=relación de AGPI:AGS. % = porcentaje de las calorías totales. a= p<0.05 grupo 2 vs 3, b= p<0.01 grupo 2 vs 1 y 3, c= p<0.0006 grupo 2 vs 1 y 2.

**Tabla 7. Concentraciones de lípidos y lipoproteínas en plasma de los tres grupos estudiados.**

	GRUPO			Valor de Significancia (p)
	<u>1</u> Sedentarios	<u>2</u> Pesistas	<u>3</u> Corredores	
TG	98±46	89±29	70±17	<0.02
TG-HDL	8±2	6.5±1	7.8±2	<0.03
TG-HDL <sub>2</sub>	1.2±0.9	1±0.6	1.5±0.6	<0.04
TG-HDL <sub>3</sub>	6.9±1.7	5.6±0.8	6.3±1.5	<0.014
CT	169±38	178±41	175±34	NS
C-LDL	113±34	119±35	115±33	NS
C-HDL	42±7	47±9	52±10	<0.003
C-HDL <sub>2</sub>	7.9±6	14±7	19±11	<0.0006
C-HDL <sub>3</sub>	34±6	34±5	33±4	NS
CT/C-HDL	4.00	3.79	3.37	
C-LDL/C-HDL	2.69	2.53	2.21	

Los datos están expresados como media ± D.E. en mg/dl. TG= triglicéridos, TG-HDL= triglicéridos de HDL o de sus subfracciones, CT= colesterol total, C-HDL colesterol de HDL y de sus subfracciones, C-LDL= colesterol de LDL, CT/C-HDL y C-LDL/C-HDL= relaciones.

**Tabla 8. Comparación de la actividades lipolíticas de la lipasa lipoprotéica (LLP) y de la lipasa hepática (LH) en los tres grupos de estudio**

GRUPO	LLP	LH	LLP/LH
	μmoles AGL/ml/hr		
1. Sedentarios	4.8±1.4	2.2±1.3	2.18
2. Pesistas	4.8±1.7	1.1±1.0	4.36
3. Corredores	5.9±1.1	1.4±1.3	4.21

Los datos están expresados como Media±D.E. AGL=ácidos grasos libres.

**Tabla 9. Comparación de Los valores medios de la concentraciones plasmáticas de Lipoproteína (a) [Lp(a)] en los tres grupos.**

Grupo	Lp(a)	* Significancia (p<0.05)		
		1	2	3
1. Sedentarios	24.0±5		*	*
2. Pesistas	40.0±6			*
3. Corredores	52.0±19			

Las concentraciones de Lp(a) están expresadas como Media±D.E en mg/ml.

Tabla 10a. Resultados obtenidos en el grupo de sujetos sedentarios con el análisis de conglomerados basado en las concentraciones medias de Lp(a) con valores de desviación estándar pequeños.

	GRUPO 1			
	SED1	SED2	SED3	SED4
n	3	9	4	4
% de 20	15 %	45 %	20 %	20 %
% de 60	5 %	15 %	6.7 %	6.7 %
Lp(a)	19±5	21±5	24±8	33±2.3
CT	179±22	156±34	143±21	215±19
C-LDL	121±25	130±32	92±21	150±17
C-HDL	40±1	42±7	46±6	41±7
C-HDL <sub>3</sub>	32±1	33±6	40±1	33±6
C-HDL <sub>2</sub>	8±3	9±7	6±6	7±2
TG	65±6	97±37	76±48	148±23
TG-HDL	8±0.7	9±3	6±1.5	9±8
TG-HDL <sub>3</sub>	7±0.7	8±2	5±1	7±0.6
TG-HDL <sub>2</sub>	1.2±0.1	1.4±1	0.6±0.5	1.2±0.3
LLP	4.9±2	4.4±0.7	5.9±1	4.7±0.9
LH	2.8±2	2.1±1	2.1±1	1.9±0.8
% GC	6.6±3	12±5	13±3	13.8±2
% MC	52±3	47±4	48±1	47±2
LLP/LH	3.1±2	6±9	3.4±2	3.2±2
CT/C-HDL	4.5±0.5	3.8±1	3.2±0.8	5.5±1
C-LDL/C-HDL	3±0.5	2.5±1	2.1±0.6	3.8±0.9

SED= subgrupos de sedentarios % GC= porcentaje de grasa corporal. % de 20= porcentaje de sujetos sedentarios en cada conglomerado. % de 60= porcentaje de sujetos sedentarios con respecto al grupo total. Los valores de lípidos y lipoproteínas están expresados en mg/dl. Las actividades lipolíticas en  $\mu$ moles AGL/ ml/ hr.

Tabla 10b. Resultados obtenidos en el grupo de sujetos pesistas con el análisis de conglomerados basado en las concentraciones medias de Lp(a) con valores de desviación estándar pequeños.

	GRUPO		
	PESIS1	PESIS2	PESIS3
n	7	9	4
% de 20	35 %	45 %	20 %
% de 60	11.7 %	15 %	6.7 %
Lp(a)	35±1.4	39±1.5	52±2.7
CT	174±29	192±37	154±50
C-LDL	116±24	128±24	105±42
C-HDL	48±10	49±7	41±5
C-HDL <sub>3</sub>	35±4	33±6	35±2
C-HDL <sub>2</sub>	13±8	16±4	6±6
TG	79±21	102±28	76±30
TG-HDL	6±1	7±0.6	6±0.7
TG-HDL <sub>3</sub>	5±0.7	6±0.6	5±0.5
TG-HDL <sub>2</sub>	0.9±0.5	1.1±0.6	0.7±0.2
LLP	4.6±2	4.5±1	5.6±2
LH	1.5±1	0.75±0.5	1.2±1
%GC	6.7±1	8.7±3	8.7±2
%MC	54±7	52±3	52±1
LLP/LH	6±6	8.6±5	8±5
CT/C-HDL	3.7±0.4	4±0.8	3.8±1
C-HDL/C-LDL	2.5±0.4	2.7±.08	2.6±0.9

PESIS= subgrupos de pesistas. % GC= porcentaje de grasa corporal. % MC= porcentaje de músculo corporal. % de 20 = porcentaje de sujetos sedentarios en cada conglomerado. % de 60 = porcentaje de sujetos sedentarios con respecto al grupo total. Los valores de lípidos y lipoproteínas están expresados en mg/dl. Las actividades lipolíticas en  $\mu$ moles AGL/ ml/ hr.

Tabla 10c. Resultados obtenidos en el grupo de sujetos corredores con el análisis de conglomerados basado en las concentraciones medias de Lp(a) con valores de desviación estándar pequeños.

	GRUPO 3			
	CORRED1	CORRED2	CORRED3	CORRED4
n	4	9	3	4
% de 20	20 %	45 %	15 %	20 %
% de 60	6.7 %	15 %	5 %	6.7 %
Lp(a)	29±3.2	45±3.3	61±1.6	82±10
CT	171±15	164±29	171±28	213±33
C-LDL	107±19	105±25	112±21	150±37
C-HDL	53±14	50±5	54±12	56±8
C-HDL <sub>3</sub>	30±0.8	34±3	37±3	33±3
C-HDL <sub>2</sub>	23±14	16±6	17±14	23±10
TG	80±21	69±13	59±7	69±14
TG-HDL	7±0.8	8±2	8±3	8±2
TG-HDL <sub>3</sub>	6±0.6	6.5±1	6.5±2	6.3±2
TG-HDL <sub>2</sub>	1.3±3	1.6±0.5	1.7±1	1.4±0.4
LLP	5.1±1	4.9±1	6±0.8	5.8±0.5
LH	2±1.6	3±1	0.4±0.3	1.9±1
% GC	7±1	7.8±2	7.6±2	7.1±2
% MC	52±2	51±1	51±2	52±1
LLP/LH	5.9±5	9.6±6	23±13	4.1±2
CT/C-HDL	3.5±0.9	3.3±0.4	3.2±0.3	4±0.9
C-LDL/C-HDL	2.2±0.8	2.1±0.4	2.1±0.3	4.4±3

CORRED= subgrupos de corredores. % GC= porcentaje de grasa corporal. % MC= porcentaje de músculo corporal. % de 20 = porcentaje de sujetos sedentarios en cada conglomerado. % de 60 = porcentaje de sujetos sedentarios con respecto al grupo total. Los valores de lípidos y lipoproteínas están expresados en mg/dl. Las actividades lipolíticas en  $\mu\text{moles AGL/ ml/ hr.}$

**TABLA 11. Resultados del análisis aglomerativo de conglomerados con  $Lp(a)$ .**

Composición	CONGLOMERADO1	CONGLOMERADO2	CONGLOMERADO3	CONGLOMERADO4
Gpo.1	73 % (8)	37 % (9)	12 % (2)	0
Gpo.2	18 % (2)	46 % (11)	29 % (5)	0
Gpo.3	9 % (1)	17 % (4)	59 % (10)	100 % (4)
<b>Variable</b>				
CT	168.6±31.3	173.8±39.4	181.1±36.0	203.5±17.7
C-LDL	116.6±25.8	115.6±34.1	119.9±35.4	130.6±23.4
C-HDL	39.9±8.5	44.8±5.2	51.2±6.4	69.0±5.3
CT/C-HDL	4.4±1.1	3.9±0.9	3.6±1.0	3.0±0.5
C-LDL/C-HDL	3.0±0.8	2.6±0.8	2.4±0.9	1.9±0.5
C-HDL <sub>2</sub>	6.1±4.8	8.9±4.2	18.8±4.9	37.3±5.4
C-HDL <sub>3</sub>	33.8±5.3	35.9±3.4	32.4±5.3	31.8±1.9
TG	81.5±35.0	90.5±36.6	83.9±25.7	62.0±13
TG-HDL	7.3±2.2	7.0±1.4	7.7±1.5	8.7±3.0
TG-HDL <sub>2</sub>	0.9±0.5	0.9±0.4	1.5±0.5	2.1±0.8
TG-HDL <sub>3</sub>	6.4±1.8	6.1±1.2	6.2±1.2	6.6±2.1
LLP	3.8±1.2	5.3±1.3	4.8±1.1	6.3±0.9
LH	3.6±0.9	0.9±0.5	1.6±1.0	0.6±0.4
LLP/LH	1.2±0.6	8.8±7.3	5.2±4.6	18.4±12.3
$Lp(a)$	27.5±10.1	37.7±13.6	42.8±15.5	59.8±25.4
% DE GC	10.8±4.4	9.1±3.3	8.0±4.4	7.8±0.8
% DE MC	49.4±3.8	51.2±3.2	51.1±3.0	51.2±1.6
VO <sub>2max</sub>	45.4±5.8	50.5±5.7	56.2±8.6	62.8±5.3

Grupo 1= sedentarios, Grupo 2= pesistas, Grupo 3= corredores % GC= porcentaje de grasa corporal. % MC= porcentaje de músculo corporal. Los valores de lípidos y lipoproteínas están expresados en mg/dl. Las actividades lipolíticas en  $\mu$ moles AGL/ ml/ hr.

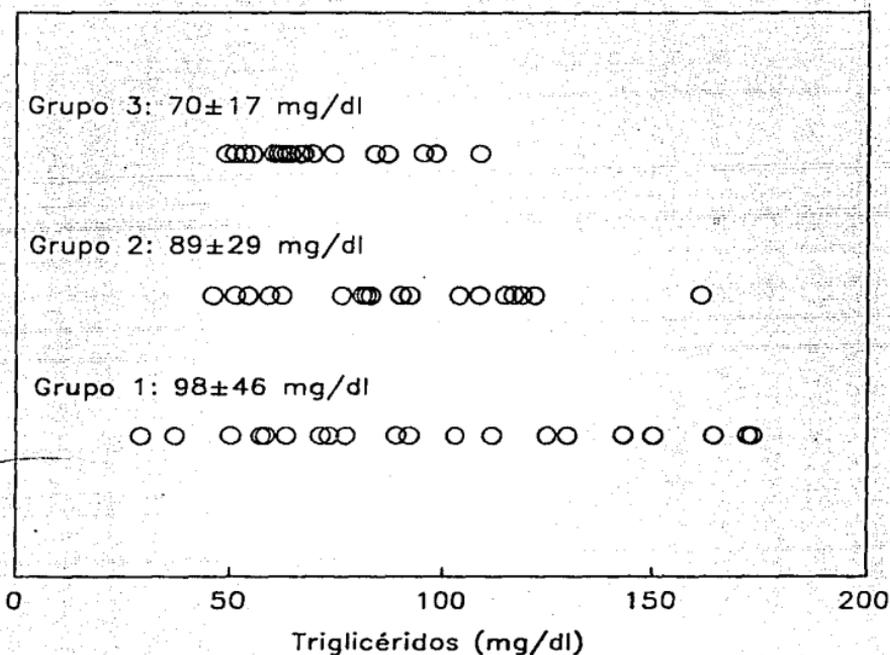


Fig 17. Comparación de los niveles de triglicéridos (TG) en los tres grupos de estudio. El grupo 1 mostró el valor medio más alto ( $98 \pm 46$  mg/dl) y mayor variabilidad que los otros dos grupos: Las concentraciones medias de TG en los grupos 2 y 3 fueron significativamente más bajas que en el grupo 1, y con variaciones más pequeñas. En el grupo 3, se observó un nivel medio bajo, con límites considerablemente más pequeños y con agrupamiento de valores alrededor de 65 mg/dl.



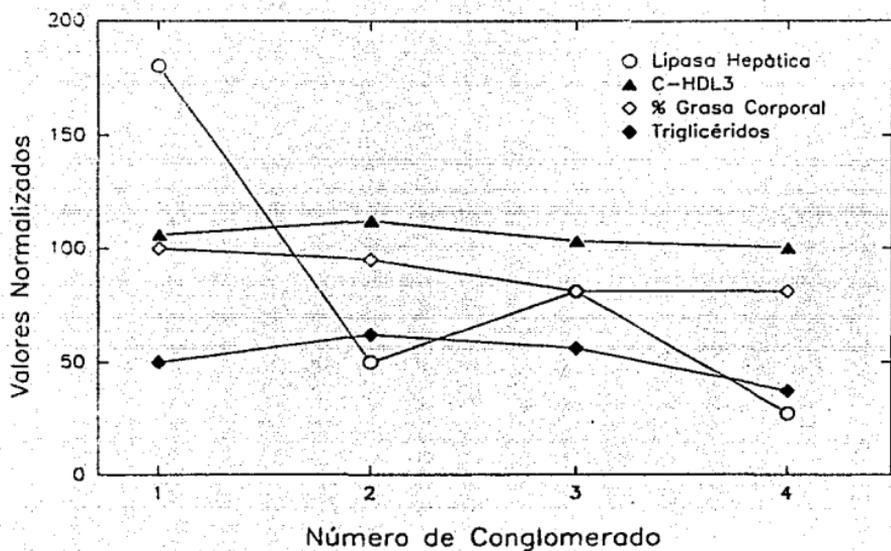


Fig 19. Se muestran las medias de los valores normalizados para las variables cuyos valores disminuyen del conglomerado 1 al 4, o bien, tienen poco o ningún cambio. Se observan diferencias significativas en la lipasa hepática entre los cuatro conglomerados.

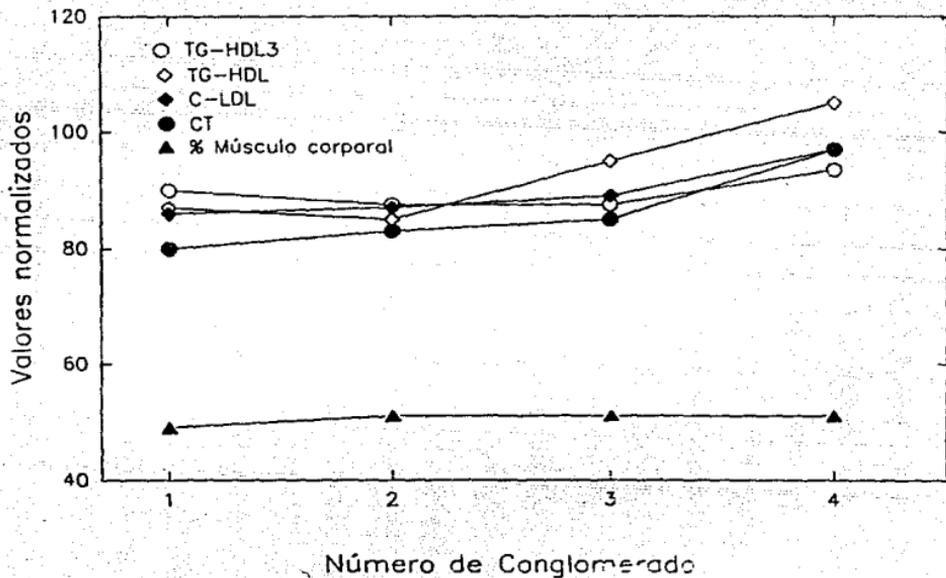


Fig 20. Se ilustran los medios de los valores normalizados de las variables en las que hubo un incremento ligero entre los cuatro conglomerados. Los valores medios para el porcentaje de músculo corporal variaron de 49% a 51%. No se encontraron diferencias significativas del conglomerado 1 al 3 para triglicéridos de las lipoproteínas de alta densidad (TG-HDL), TG-HDL3, colesterol total (CT) y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). En los corredores que constituyeron este conglomerado 4, se observaron pequeños incrementos de estas variables.

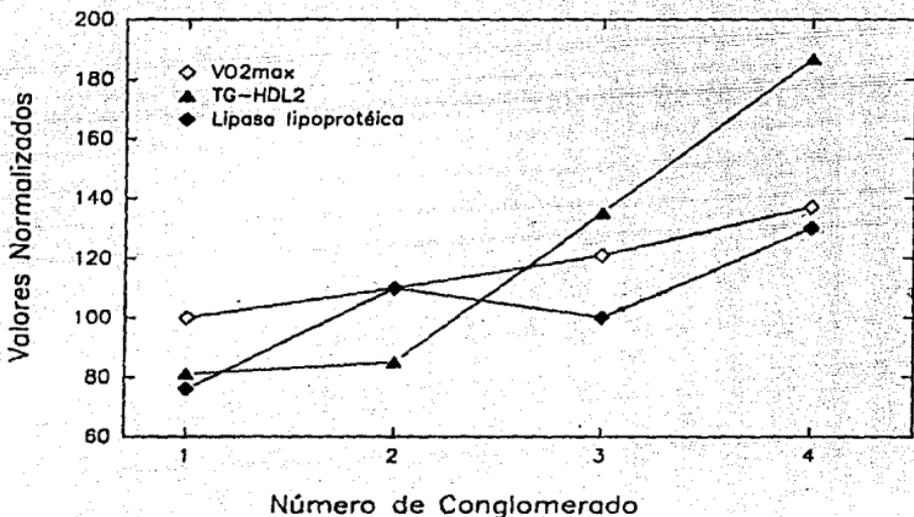


Fig 21A. Comparación de las medias de los valores normalizados para las variables que tuvieron incrementos significativos. Los niveles medios del VO2max y TG-HDL2 fueron significativamente más altos en los conglomerados 3 y 4, los cuales se constituyeron por individuos de los grupos 2 y 3 de atletas. El conglomerado 4 formado por corredores mostró los niveles más altos de VO2max ( $62.8 \pm 5.3$  ml/Kg/min).

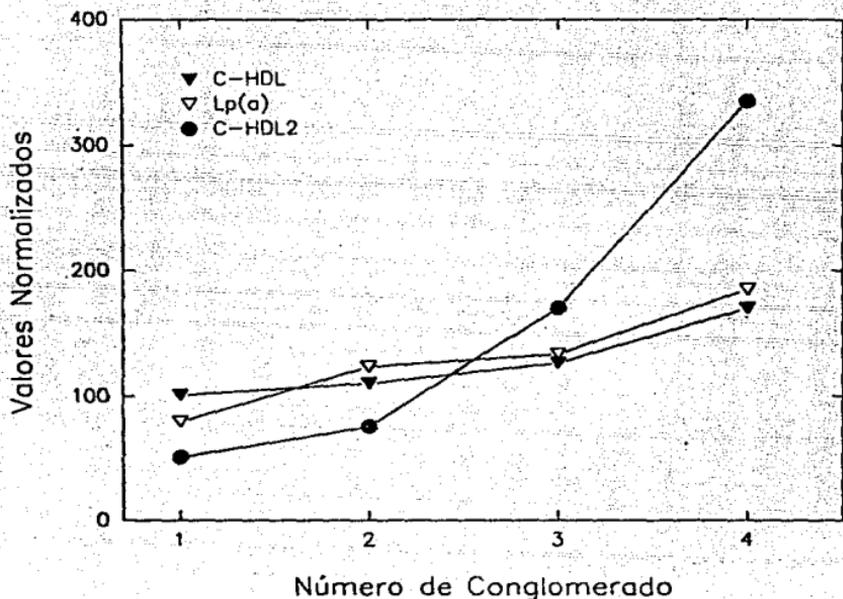


Fig 21B. Los niveles de C-HDL y Lp(a) se encontraron más altos en los atletas de alta capacidad aeróbica, (conglomerados 3 y 4) que en el 1 y 2. Estos dos últimos conglomerados estuvieron constituidos predominantemente por atletas de baja capacidad aeróbica del grupo 2 y por individuos sedentarios del grupo 1. Los valores de C-HDL se incrementaron ligeramente en el conglomerado 3, y significativamente en el conglomerado 4, este hallazgo es reflejo de la tendencia creciente observada en C-HDL2. Todos los puntos representan medias de los valores normalizados.

## DISCUSION Y CONCLUSION

Nuestros resultados muestran que los individuos, con estilo de vida cotidiano físicamente muy activo, tal como los levantadores de pesas y los corredores de fondo, tienen valores más altos de Lp(a) que los individuos sedentarios. Estas observaciones sugieren un papel fisiológico no patogénico de la Lp(a), y no solamente el papel aterogénico referido por otros autores (30,32,34,35).

Los resultados de otras variables medidas en el presente estudio, son comparables a los obtenidos por otros investigadores en estudios similares de atletas. Por ejemplo, los corredores de fondo típicamente tienen valores más altos de actividad de LLP en tejido adiposo (59,60), niveles más bajos de TG y C-IDL (61,62,63) y más altos de C-HDL (61,62,64) que los individuos físicamente inactivos. En nuestro estudio, las concentraciones de triglicéridos en plasma en el grupo sedentario variaron ampliamente y mostraron un valor medio que no fué diferente del observado en el grupo 2, pero significativamente más alto que el de los corredores. En un estudio de corredores (65) se encontró aumento de triglicéridos con el ejercicio y también se observó un incremento en los niveles de Lp(a), inmediatamente después de una carrera de larga distancia. Los niveles más uniformes de triglicéridos encontrados en los corredores, pueden reflejar un posible equilibrio energético del metabolismo durante el cual, los triglicéridos no se acumulan en el quilomión o en las VLDL. El aumento en el C-HDL y en la actividad de LLP plasmática, con

actividad disminuida de LH, encontrada en nuestro grupo de corredores también se ha observado en otros estudios (59,60,61). Aunque no hubo diferencia en la actividad de la LLP entre pesistas y sedentarios, la relación LLP/LH fué significativamente más alta en los sujetos del grupo 2. La relación más alta de 4.36 refleja una actividad baja de LH en este grupo de deportistas en comparación con el grupo 1, cuya relación LLP/LH fué de 2.18. Los niveles consistentemente altos de LLP en los corredores se reflejaron en los valores más bajos y con menor variación de triglicéridos en este grupo. Es posible que la mayor actividad de LLP favorezca la depuración de los quilomicrones y VLDL circulantes, y sea así, la responsable de los aumentos en C-HDL y C-HDL<sub>2</sub>, también característicos de los corredores de largas distancias (62,65). Aunque hubo una amplia variación en todos los grupos estudiados, los niveles de C-HDL<sub>2</sub> fueron más altos en los dos grupos de atletas que en los sedentarios.

Con el extenso y sofisticado método de análisis por conglomerados, no fué posible identificar alguna asociación en el aumento en los niveles de Lp(a) y cualquiera de las otras variables medidas en este estudio. Esto sugiere fuertemente que la Lp(a) es una variable independiente del metabolismo de lípidos y lipoproteínas. Es posible, como algunos estudios (66,67) han sugerido, que la Lp (a) se comporte como una proteína de fase aguda y/o de alguna manera participe en la reparación de tejidos lesionados. Recientemente, los resultados informados por Hamburg y col. (68) indicaron que, en pacientes con infarto agudo del miocardio, las concentraciones en plasma de Lp(a) se elevan

concomitantemente con los niveles de la actividad de la creatin cinasa (CK). La medición de la actividad total de la CK se utiliza rutinariamente para investigar la presencia de un infarto agudo del miocardio transmural (69) y el aumento en la actividad es de importancia, desde el punto de vista de diagnóstico, 12 -24 horas después de ocurrido el evento coronario. Las elevaciones en suero de algunas enzimas como la deshidrogenasa láctica (LDH2), y la transaminasa glutámica oxalacética (SGOT), que igualmente se observan en eventos agudos del miocardio, también ocurren en atletas de alta capacidad aeróbica tales como los corredores de fondo (70). Aunque se ha informado que los niveles transitoriamente elevados de Lp(a) en eventos coronarios, correlacionan con los incrementos en proteínas de respuesta aguda, tales como proteína C-reactiva,  $\text{A1}$ -glucoproteína,  $\text{A1}$ -antitripsina y haptoglobina (66), en otro estudio no se encontró correlación entre el pequeño incremento de la Lp(a) y otras proteínas de fase aguda en pacientes con infarto agudo al miocardio (71). Sin embargo, muy recientemente se informaron (72) los hallazgos de incrementos simultáneos en los niveles de Lp(a), proteína C-reactiva y haptoglobina en mujeres jóvenes sanas después de operación cesárea. Es evidente que los aumentos en las concentraciones de estas proteínas de fase aguda no son la causa sino, más bien, las consecuencias del evento coronario, acto quirúrgico o de la actividad física intensa. Por tanto, es posible que los niveles elevados de Lp(a) encontrados en los atletas, puedan representar una respuesta metabólica normal a las lesiones tisulares pequeñas y repetidas, resultantes del

movimiento frecuente y prolongado de una gran masa muscular. De manera semejante, la elevación de la Lp(a) observada en pacientes con aterosclerosis, se puede interpretar como un fenómeno de respuesta a la presencia de la lesión arterial, causada por otros factores como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el hábito de fumar, cuya participación etiopatogénica se ha establecido consistentemente en estudios longitudinales (4,7,73).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- MURRAY.R, MAGES. P, GRAHNER. D, RODWELL. V. Bioquímica de Harper. Ed. Manual Moderno. New York. 986 pags.
- 2.- ORTEN.J.M., NEUHAUS.O.W. Human Biochemistry. C.V. Mosby Company. St Louis. (1982) pag 984.
- 3.- LEHNINGER.A. Bioquímica. (1972) Omega 833 pags.
- 4.- ZORRILLA.H.E. Lípidos Séricos en la Clínica. Interamericana Mc Graw-Hill. México. (1989) 283 pp.
- 5.- GOTTO Jr A.M. Cholesterol and Atherosclerosis. Lipid Review. (1987) pags. 1-6.
- 6.- CUETO.G.L. Prevención de la Aterosclerosis en México. México D.F. AMPAC. 247 pp.
- 7.- La Rosa.J. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Saunders Company. (1990) 19 (2):467 pp.
- 8.- JANERO. D.R. , SIUTA-MANGANO. P., MILLER. K.W., LANE MD: Synthesis, Processing and Secretion of Hepatic Very Low Density Lipoprotein. (1984) J. Cell. Biochem. 24:131.
- 9.- CHAJEK.T and EINSBERG.S. Very Low Density Lipoproteins (1978) J. Clin. Invest. 61:1654-1665.
- 10.- GOLDBERG. I.J., Le.N.A., PATERNI. J.R. Jr., et al. Lipoprotein Metabolism During Acute Inhibition of Hepatic Triglyceride Lipase in the Cynomonus monkey. (1982) 70:1184.
- 11.- SHEPHERD.J, PACKARD C . J,BICKER S, LAWRIE T.D, MORGAN H.G. Cholestyramine Promotes Receptor-Mediated Low-Density-Lipoprotein Catabolism. (1980) New Engl.J. Med. 302:1219-1236.
- 12.- TALL.A.R., Plasma High Density Lipoproteins: Metabolism and Relationship to Atherogenesis. (1990) J. Clin. Invest 86:379-384.
- 13.- TALL.A.R. and DM SMALL.Plasma High-Density Lipoproteins (1978) N. Engl. J. Med. 299:1232-1236.
- 14.- TALL. A.R. Plasma Lipid Transfer Proteins. (1986) J. Lip. Res. 27:361-367.
- 15.- LEICHLITNER. M., MIESENBÓK. G. and PATSH.L.R. HDL Cholesterol, Triglicerydes and Coronary Heart Disease.

(1990) Current Opinion in Lipidology. 1:330-333.

- 16.- BERG. K. A New Serum Type System in Man the Lp System. (1963) Acta Pathol. Microbiol. Scand. 59:369-382.
- 17.- UTERMAN. G. The Mysteries of the Lipoprotein(a). (1989) Science 246:904-910.
- 18.- GOTTO Jr A.M. Plasma Lipoproteins. New Comprehensive Biochemistry. Elsevier Amsterdam (1987). vol.14.
- 19.- DURRINGTON P.N. AND MBWU A.D. Lipoprotein(a): Structure, Properties and Possible Involvement in Thrombogenesis and Atherosclerosis. (1990) Atherosclerosis 85:1-14.
- 20.- SCANU. A.M. Lipoprotein(a): A Genetically Determined Lipoprotein Containing a Glycoprotein of the Plasminogen Family. (1988) Semin. Throm. Hemostas. 14:266-270.
- 21.- MILES. L.A. and PLOW. E. Lp(a): An Interloper into the Fibrinolytic System?. (1990) Thromb. and Haemost. 63(3):331-335.
- 22.- McLEAN. J.W., TOMLINSON. J.E., KUANG. W.J., EATON. D.L., CHEN.E., FLESS. G.M., SCANU. A.M.LAWN.R.M.: cDNA sequence of Human Apolipoprotein(a) is Homologous to Plasminogen. (1987) Nature 330:132-137.
- 23.- UTERMAN. G., MENZEL H.J, KRAFT H.G, et al. Lp(a) Glycoprotein Phenotypes: Inheritance and Relation to Lp (a)-Lipoprotein Concentration in Plasma. (1987) J. Clin. Invest 80:458-465.
- 24.- FLESS. G.M., ROLIH. C.A., SCANU. A.M. Heterogeneity of Human Plasma Lipoprotein(a). (1984) J. Biol. Chem. 259:11470-11478.
- 25.- LINDAHL. G., GERSDORF. G.E., MENZEL. H.J., SEED. M., HUMPHRIES. S., UTERMAN. G. Variation in the Size of Human Lipoprotein(a) is Due to Hipervariable Region in the Gene. (1990) Hum. Genet. 84:563-567.
- 26.- KEMPLER. F., KOSTNER. G.M., BOLZANO. F., SANDHOFER. Turnover of Lipoprotein(a) in Man. (1980) J. Clin. Invest. 65:1483-1490.
- 27.- KEMPLER. F., KOSTNER. G.M., ROSCHER. A., HASLAVER. F., BOLZANO. K., SCANHOEFER. F. Studies on the Role of Especific Cell Surface Receptors in the Removal of Lipoprotein(a) in Man. (1983) J. Clin. Invest. 71:1431-1441.
- 28.- SANDHOLZER CH, BOERWINKLE E, SAHA N, TONG MC, UTERMMAN G. Apolipoprotein(a). Phenotypes, Lp(a) concentration and

Heart Disease in a Chinese Population: Evidence for the Role of the apo(a) gene in Coronary Heart Disease. (1992) J. Clin. Invest. 89:1040-1046.

- 29.- SCANU A.M. Update on Lipoprotein(a). (1991) Current Opinion in Lipidology. 2:253-258.
- 30.- UTERMAN. G. Lipoprotein(a): A Genetic Risk Factor for Premature Coronary Heart Disease.(1990) Current Opinion in Lipidology. 1:404-410.
- 31.- MAEDA S, ABE A, SEISHIMA M, MAKINO K, NOMA A AND KAWADE M. Transient Changes of Serum Lipoprotein(a) as a acute Phase Protein. (1989) Atherosclerosis. 78:145-150.
- 32.- KOSTNER G.M, AVOGARO P, GAZZOLATO G, MARTH E, BITTOLO, QUNICI G.B. Lipoprotein(a) and the Risk for Myocardial Infarction. (1981) Atherosclerosis 38:51-61.
- 33.- BERG K, DAHLEN G.H, FRICK H. Lipoprotein(a) and Pre-Beta<sub>1</sub> Lipoprotein in Patients with Coronary Heart Disease. (1974) Clin. Genet. 6:230-235.
- 34.- DAHLEN G.H, GUYTON J.R, ATTAR M, FARMER J.A, KATZ J.A, GOTTO A.M. Association of Levels of Lipoprotein(a), Plasma Lipids and Other Lipoproteins with Coronary Artery Disease Documented by Angiography. (1986) Circulation 74:758-765.
- 35.- GENEST J, JENNER J.L, Mc NOKARA J.R, ORDOVAS J.M, SILBERMAN S.R, WILSON P.W, SHEATER E.J. Prevalence of Lipoprotein(a) Excess in Coronary Artery Disease. (1991) Am. J. Cardiol. 67:1039-1045.
- 36.- OLIVECRONA T AND BENGSTON-OLIVECRONA G. Lipases Involved in Lipoprotein Metabolism. (1990) Current Opinion in Lipidology 1:116-121.
- 37.- ECKEL R.H. Lipoprotein Lipase: a multifunctional enzyme. Relevant to Common Metabolic Diseases. (1989) New. Engl. J. Med. 320(16): 1060-1068.
- 38.- OLIVECRONA T AND BENGSTON-OLIVECRONA. Lipoprotein Lipase and Hepatic Lipase. (1990) Current Opinion in Lipidology 1:222-230
- 39.- Bristol-Myers Squibb Company. Atherosclerosis: Atherosclerosis y Formación de la Placa. En Estudios Clínicos sobre Colesterol. (1992) Monografía de Pravacol. pag 5.
- 40.- Navarro-Robles J. ¿Previene el Ejercicio la Aterosclerosis? (1991) Revista Mexicana de Cardiología 2(3):85-88.
- 41.- GOLBERG A.P. Aerobic and Resistive Exercise Modify Risk Factors for Coronary Heart Disease (1989) Med. Sci. Sports

Exerc. 21 (6): 669-674.

- 42.- JACKSON A.S., POLLOCK M.L. Practical Assessment of Body Composition. (1985) The Physicians and Sports Medicine. Mayo 13(5).
- 43.- BRUCE R.A. Methods of Exercise Testing. (1974) Amer. J. Cardiol. 715.
- 44.- MARSHALL W. J., BALLANTYNE F.C. Current Clinical Laboratory Practice: Investigation of Plasma Lipids. Which Test and When? (1986) Brit. Med. J. 292(21) :1652-1654.
- 45.- Collection of Blood Samples for Lipoprotein Analysis. Center for Diseases Control, Atlanta G.A. (1982) Clin. Chem. 28 (6): 1375-1378.
- 46.- KRAUSS M.R., LEVY R.I., FREDRICKSON D.S., Selective Measurement of Two Lipases Activities in Postheparin Plasma from Normal Subjects and Patients with Hyperlipoproteinemia. (1974) J. Clin. Invest. 54:1107-1124.
- 47.- SIEDEL J, HÄGELE E, ZIEGENHORN J, WAHLEFELD A. Reagent for the Enzymatic Determination of Serum Total Cholesterol with Improved Lipolytic Efficiency. (1983) Clin. Chem. 29(6):1075-1080.
- 48.- NAGELE E.O., NAGELE G, SAVER E, WIEDEMAN I, LEHMAN P, WAHLEFELD A, GRUBER W. Reagent for the Enzymatic Determination of Serum Triglycerides with Improved Lipolytic Efficiency. (1984) J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 22:165-174.
- 49.- Centers for Environment Health, Centers for Disease Control, Atlanta G.A. Dextran Sulfate-Mg<sup>2+</sup> Precipitation Procedure for Quantitation of High Density Lipoprotein Cholesterol. (1982) Clin. Chem. 28 (6): 1379-1388.
- 50.- GIDEZ L.I, MILLER G.L, BURSTEIN M, SLAGE S, EDER H.A. Separation and Quantitation of Subclasses of Human Plasma High Density Lipoprotein by a Simple Precipitation Procedure. (1982) J. Lipid. Res. 23:1206-1223.
- 51.- DE LONG D.M, DE LONG E.R., WOOD PD. A Comparison of Methods for the Estimation of Plasma Low and Very Low Density Lipoproteins Cholesterol. (1986) JAMA 256(17): 2372-2377.
- 52.- SCHONFELD, G. AND B. PFLEJER. The Estructure of Human High Density Lipoprotein and Levels of Apolipoprotein A-I in Plasma as Determined by Radioimmunoassay. (1974) J. Clin. Invest. 54:236-246.
- 53.- POWNAL H.J, MASSEY J.B, KUSSEROW S.K, GOTTO A.M. JR. Kinetics of Lipid-Protein Interactions: Interaction of

- Apolipoprotein A-I from Human Plasma High Density Lipoproteins with Phosphatidylcholines. (1978) *Biochemistry* 17:1183-1188.
- 54.- GAUBATZ J.W., CUSHING G.L., MORRISETT J.D. Quantitation of Human Lipoprotein [a]. (1986) *Methods of Enzymol.* 1129:167-186.
  - 55.- ILLINGWORTH D.R., ALAM S.S., ALAM N.A. Lipoprotein Lipase and Hepatic Lipase Activity After Heparin Administration in Abetalipoproteinemia and Hypobetalipoproteinemia. (1983) *Metabolism.* 32(9):869-873.
  - 56.- WINER B.J., *Statistical Principles in Experimental Design.* (1971). 2nd. ed. New York: McGraw-Hill.
  - 57.- SPSS/PC + Statistics<sup>TM</sup> 4D. (computer program). MS-DOS version. Chicago (IL): Marija J. Norusis/SPSS Inc. 1990.
  - 58.- *Cluster Analysis: Procedure Cluster.* Chapter 8. In: SPSS/PC+ Statistics<sup>TM</sup> 4.0 (computer program), software documentation. MS-DOS version. Chicago (IL): Marija J. Norusis/SPSS Inc. 1990.
  - 59.- MARNIEMI J., PERTONEN P., VUORI I., AND HIETANEN E. Lipoprotein Lipase of Human Heparinized Plasma and Adipose Tissue in Relation to Physical Training. (1980) *Acta Physiol. Scand.* 110:131-135.
  - 60.- SAVARD R. AND BOUCHARD C. Genetic Effects in The Response of Adipose Tissue Lipoprotein Lipase Activity to Prolonged Exercise: A Twin Study. (1990) *Int'l J. Obesity.* 14:771-777.
  - 61.- WOOD P.D., HASKELL W L., BLAIR S.N., WILLIAMS P.T., KRAUSS R.M., LINDGREN F.T., ALBERS J.J., Ho, P.H., AND FARQUHAR J.W. Increased Exercise Level and Plasma Lipoprotein Concentrations: A One-Year, Randomized, Controlled Study in Sedentary, Middle Aged Men. (1983) *Metabol.* 32:31-39.
  - 62.- WILLIAMS P.T., KRAUSS R.M., WOOD P.D., LINDGREN F.T., GIOTAS C., AND VRANIZAN K.M. Lipoprotein Subfractions of Runners and Sedentary Men. (1986) *Metabol.* 35:45-52.
  - 63.- WILLIAMS P.T. Weight Set-Point Theory Predicts HDL-Cholesterol Levels in Previously Obese Long-Distance Runners. (1990) *Int'l J. Obesity.* 14:421-427.
  - 64.- NAKAMURA N., UZAWA H., MAEDA H., AND INOMOTO T. Physical Fitness-Its Contribution to Serum High Density Lipoprotein. (1983) *Atheroscl.* 48:173-183.
  - 65.- DEFAUX B., ORDER U., MÜLLER R AND HOLLMANN W. Delayed Effects of Prolonged Exercise on Serum Lipoproteins. (1986)

Metabolism 35(2):105-109.

- 66.- MAEDA S., ABE A., SEISHIMA M., MAKINO K., NOMA A. AND KAWADE M. Transient Changes of Serum Lipoprotein(a) as an Acute Phase Protein. (1989) *Atherosclerosis*. 78:145-150.
- 67.- RATH M., PAULING L., Hypothesis: Lipoprotein(a) is a Surrogate for Ascorbate. (1990) *Proct. Nalt. Acad. Sci. USA*. 87:6204-6207.
- 68.- HAMBURG R.J., FARMER J.P., PERRYMAN M.B., YOUNG J.B., ROBERTS R., AHAHEM K.K., AND MORRISETT J.D. Changes in Lipoprotein(a) Levels During Acute Myocardial Infarction. In: *ABSTRACTS. 9th. International Symposium on Atherosclerosis* (1991) Oct. 6-11; Rosemont (IL):200.
- 69.- SHELL W.E., Biochemical Markers in Detection of Recurrent Acute Myocardial Infarction. In: *Vyden. J.K., editor. Postmyocardial Infarction Mangement and Rehabilitation*. New York: Marcel Dekker. Inc. (1983):63-76.
- 70.- CHILLAG S.A. Review Article- Endurance Athletes: Physiologic Changes and Nonorthopedic Problems. (1986) *So. Med. J.* 79:1264-1272.
- 71.-SLJUNGA L., JONHSON O., DAHLEN G.H., AND ERICKSON S. Lipoprotein(a) and Acute-Phase Proteins in Acute Myocardial Infarction. (1992) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 52:95-101.
- 72.- RINJ VAN H.J.M., KIMMEL I., GIMPEL J.A., KORTLANDT W., BRUINSE H.W. A Rise of Lp(a) in a Group Young Health Women. Who Underwent Cesarean Section: Lp(a) as an acute phase reactant?. Abstract Book of XI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Florence (Italy), MIxy 13-16. (1992) page 143.
- 73.- Factores de Riesgo Múltiples para la Cardiopatía Coronaria: Identificación e Intervención. Merck Sharp & Dohme. Co., Inc., 1991.