



11262
15
2EJ

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**CONCENTRACION DE LIPOPROTEINA(a) EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES
MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE.
ASPECTOS GENÉTICOS Y METABÓLICOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS
P R E S E N T A :
MARGARITA TORRES TAMAYO

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS POSADAS ROMERO

MEXICO, D. F.

1995

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.

INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes.....	2
Planteamiento del problema.....	6
Problemas de investigación.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	7
Material y Métodos.....	8
Diseño del estudio.....	8
Población elegible.....	8
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión.....	8
Criterios de eliminación.....	8
Descripción operativa de las variables.....	10
Variables independientes.....	10
Variables dependientes.....	10
Variables universales.....	11
Variables potencialmente confusoras.....	11
Tamaño de la muestra.....	13
Aspectos éticos.....	13
Población de estudio.....	14

Descripción del estudio.....	14
Laboratorio.....	15
Análisis estadístico.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	24
Bibliografía.....	28
Agradecimientos.....	34

JURADO:

Presidente: Dr. Fernando Mendoza Morfín

Secretario: Dr. Israel Lerman Garber

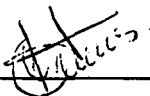
1er. Vocal: Dr. Carlos Posadas Romero

2o. Vocal. Dr. Carlos Robles Valdés

3er. Vocal: Dr. Enrique Pérez Pastén Lucio

Suplente: Dra. María del Carmen Martínez García

ASESOR DE TESIS:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Posadas', is written over a horizontal line. The signature is somewhat stylized and includes a large, sweeping stroke that extends upwards and to the right.

Dr. Carlos Posadas Romero
Jefe del Dpto. de Endocrinología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

RESUMEN

Las concentraciones altas de Lipoproteína(a) (Lp(a)) en plasma son consideradas un factor de riesgo independiente de aterosclerosis. Los valores de Lp(a) están determinados, en gran parte, genéticamente. Recientemente se ha asociado la DMID con incremento en las concentraciones de esta lipoproteína, aunque esta asociación ha sido inconsistente. Con objeto de conocer el comportamiento de esta lipoproteína en niños y adolescentes con DMID y su relación tanto con el control metabólico como con las concentraciones presentes en sus padres, se estudiaron 141 niños y adolescentes con diabetes tipo I, 58 varones y 83 mujeres, con edad media de 12.2 ± 2.8 y de 12.6 ± 3.1 años, respectivamente. Las concentraciones medias de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja y alta densidad, apo A-I y apo B fueron significativamente más altas al compararlas con las de sus hermanos no diabéticos. Los valores medios de Lp(a) y prevalencias de exceso de Lp(a) fueron similares en los pacientes, sus hermanos no diabéticos y en sus padres. Los pacientes con DMID mostraron mayores prevalencias de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. No hubo correlación entre la Hb A_{1c} y Lp(a). Hubo correlación significativa entre las concentraciones de Lp(a) de los padres con las de sus hijos con y sin diabetes. Conclusiones: La diabetes y el control metabólico no parecen influir sobre los valores de Lp(a). Estos datos son consistentes con la regulación genética de la Lp(a).

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus (DM) es un problema importante de salud pública. Actualmente se encuentra entre las diez primeras causas de mortalidad en nuestro país. La enfermedad aterosclerosa es la causa número uno de mortalidad en diabéticos^(1,2). En estos pacientes, la aterosclerosis se inicia a edades más tempranas, avanza más rápidamente, suele ser más difusa y afecta igual a la mujer que al hombre, esto último, condiciona que la mujer diabética presente manifestaciones clínicas con una frecuencia similar a la del hombre no diabético⁽³⁾.

Al igual que en el no diabético, la etiología de la aterosclerosis en el paciente con DM es multifactorial. Así, la hipertensión arterial, el fumar cigarrillos, las dislipoproteinemias, y otros factores como la obesidad, el sedentarismo y la historia familiar de enfermedad coronaria, aumentan de manera importante el riesgo de aterosclerosis⁽⁴⁾. Además, la DM por si misma constituye un factor de riesgo, lo que explicaría la mayor prevalencia de enfermedad aterosclerosa en el paciente con esta alteración metabólica^(5,6).

Las dislipoproteinemias son trastornos comunes en el paciente con diabetes. Son varias las causas de esta asociación^(7,8). Primero, la insulina juega un papel importante en la regulación del metabolismo intermedio de los lípidos; segundo, la mayoría de los pacientes diabéticos no dependientes de insulina tienen sobrepeso importante, y la obesidad con mucha frecuencia esta asociada a alteraciones en los lípidos y lipoproteínas; y finalmente, aunque la diabetes y las anomalías lipoproteicas son

trastornos distintos determinados genéticamente, ambos son frecuentes en la población y, por ende, tienen mayor posibilidad de coexistir en el mismo individuo⁽⁹⁾.

Aún con glucemias normales, en el diabético tipo II son comunes el aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)⁽¹⁰⁾ y los valores bajos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)^(11,12). Con menor frecuencia se presenta aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁽¹³⁾.

En el diabético dependiente de insulina, no obeso, y en control metabólico adecuado, los niveles de lipoproteínas son normales. Sin embargo, en presencia de hiperglucemia se observan concentraciones aumentadas de los triglicéridos totales y de los triglicéridos de las VLDL⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. También suelen presentar elevaciones del colesterol total (CT) y del colesterol de LDL^(18,18). Las HDL se han informado en concentraciones altas⁽¹⁹⁻²²⁾, bajas⁽¹⁶⁾ o normales^(15, 23-25).

La Lipoproteína(a) [Lp(a)] es un complejo lipoproteico presente en el plasma humano y constituido por una partícula de LDL y una proteína específica altamente glucosilada denominada apoproteína(a) [apo(a)]. La apo B-100 de la LDL se encuentra unida por puentes disulfuro a una o dos moléculas de apo(a)⁽²⁶⁻²⁹⁾. En esta última se han identificado un dominio proteasa, al parecer inactivo, y una secuencia de aminoácidos en forma de bucle o "kringle" tipo V y de 9 a 37 kringles tipo IV, similares a los del plasminógeno⁽³⁰⁾. Su biosíntesis se realiza principalmente en el hígado⁽³¹⁾. Hay evidencias claras de que tanto la LDL como la apo(a) son secretadas por los hepatocitos, pero no se han identificado el sitio y los mecanismos de formación del complejo apo(a)-LDL⁽³²⁾. Las concentraciones plasmáticas de la Lp(a) están

determinadas principalmente por factores genéticos⁽³³⁾. El gen de la apo(a) se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 6⁽²⁶⁾ y parece expresarse al año de edad^(34,35). Utermann⁽²⁶⁾ determinó la presencia de 6 fenotipos y los clasificó de acuerdo a su movilidad electroforética en F, B, S1, S2, S3 y S4, estableciendo la presencia de un alelo nulo en sujetos en quienes no fue posible la cuantificación de Lp(a). En la actualidad se estima que este gen tiene aproximadamente 26 alelos, que al combinarse, dan origen a un número aún no bien determinado de variantes de apo(a), conocidas como fenotipos o isoformas⁽³⁶⁾. Los pesos moleculares de las isoformas están determinados por el número de kringles IV y se asocian inversamente con las concentraciones plasmáticas de Lp(a); las isoformas de mayor peso dan lugar a concentraciones bajas y las de peso menor a valores altos⁽³⁷⁾. A diferencia de otras lipoproteínas, los valores de Lp(a) no se modifican con la edad, el sexo o el estilo de vida. Hasta el momento no se conocen el metabolismo ni la función de la Lp(a), pero se ha sugerido que participa en la reparación de tejidos y en la regulación de procesos de la coagulación, impidiendo la conversión del plasminógeno en plasmina lo cual da como resultado una reducción en la fibrinólisis^(38,39). Muchos estudios han informado que la Lp(a) elevada se asocia a mayor riesgo de aterosclerosis⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾. Puesto que la aterosclerosis contribuye de manera importante en la morbimortalidad del paciente diabético, existe gran interés en conocer si las alteraciones de la Lp(a) pueden explicar el incremento de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. Los resultados de diferentes estudios son controversiales; mientras que algunos autores han observado diferencias en las concentraciones de Lp(a) entre población diabética y no

diabética⁽⁴⁸⁻⁵³⁾, otros han encontrado valores semejantes⁽⁵⁴⁻⁶¹⁾. Las inconsistencias en los resultados pueden ser debidas a diferencias en el diseño de los estudios, a la poca precisión en la definición del tipo de diabetes y a diferentes características tanto de pacientes como de controles estudiados. En el presente trabajo se compararon los niveles de Lp(a) de pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina (DMID) con los de sus hermanos no diabéticos. También se investigaron el efecto del control metabólico y la influencia de los niveles de la Lp(a) en los progenitores sobre las concentraciones de este complejo lipoproteico en los hijos con y sin diabetes. En todos los grupos se excluyeron los sujetos con alteraciones capaces de modificar las concentraciones de Lp(a).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante las controversias existentes, en relación a si la diabetes per sé, tiene alguna influencia sobre las concentraciones de la Lp(a) y si éstas se asocian con el control metabólico, se consideró de interés realizar este estudio, para tratar de definir el comportamiento de esta lipoproteína en niños y adolescentes con DMID, y conocer su relación tanto con el control metabólico como con las concentraciones presentes en sus padres y hermanos no diabéticos, y evaluar, de manera indirecta, el aspecto genético.

Problemas de Investigación:

1. ¿La diabetes mellitus dependiente de insulina se asocia a concentraciones elevadas de Lp(a) en niños y adolescentes?
2. ¿En niños y adolescentes con DMID, el control metabólico tiene asociación con las concentraciones de Lp(a)?
3. ¿Existe correlación de las concentraciones de Lp(a) de los progenitores con las concentraciones de Lp(a) de sus hijos con y sin diabetes?

HIPOTESIS

1. En niños y adolescentes con DMID las concentraciones de Lp(a) son más elevadas que en niños y adolescentes sin diabetes.
2. En niños y adolescentes con DMID la concentración de Lp(a) está directamente relacionada con el control metabólico
3. Las concentraciones de Lp(a) de los progenitores se correlacionan con las concentraciones de Lp(a) de sus hijos con y sin diabetes.

OBJETIVOS

- 1.- Comparar las concentraciones de Lp(a) en niños y adolescentes con DMID con las de sus hermanos no diabéticos a fin de identificar si la diabetes incrementa los niveles de Lp(a).
- 2.- Determinar la asociación entre la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y las concentraciones de Lp(a) en niños y adolescentes con DMID.
- 3.- Determinar la correlación de las concentraciones de Lp(a) de los progenitores con las de sus hijos con y sin diabetes.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Pregunta No. 1

Se integró una cohorte de pacientes con DMID, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, atendidos en la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza".

Criterios de Inclusión:

1. Ambos sexos.
2. De edad igual o menor de 17 años.
3. Con al menos 1 año de evolución de la diabetes.
4. Sin antecedentes de hospitalización, por complicaciones agudas (hipoglucemia o cetoacidosis), o por haber sido sometidos a tratamientos quirúrgicos en los 3 meses previos al estudio. No cursar con procesos infecciosos el día de la toma de la muestra.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con hepatopatías, distiroidismo o nefropatías.
2. Pacientes tratados con medicamentos que alteran los niveles de Lp(a) como el ácido nicotínico, neomicina y esteroides anabólicos.
3. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio. De los pacientes que habían aceptado 5%, no se presentaron a la toma de la muestra.

Criterios de eliminación:

No se eliminaron pacientes del estudio.

La cohorte de comparación estuvo formada por los hermanos de los pacientes diabéticos con los que comparten características ambientales y genéticas. También fueron niños y adolescentes, de ambos sexos, de 1 a 17 años de edad, ninguno de ellos tenía enfermedades metabólicas, tiroideas, hepáticas o renales, antecedentes de haber requerido hospitalización o haber sido sometidos a tratamientos quirúrgicos 3 meses previos, ni procesos infecciosos durante el estudio. Tampoco recibían fármacos capaces de modificar las concentraciones de los lípidos y las lipoproteínas.

Pregunta No. 2

Para contestar esta pregunta se realizó un estudio de casos y controles, considerando como causa la elevación de HbA_{1c} y como efecto la elevación de Lp(a). Los casos y los controles fueron seleccionados de la misma población de diabéticos, con criterios de inclusión, exclusión y eliminación ya mencionados. Los casos fueron definidos como los pacientes con Lp(a) ≥ 30 mg/dL y los controles, aquellos con Lp(a) < 30 mg/dL.

Pregunta No. 3

Para responder la pregunta, se realizó un estudio transversal en una cohorte formada por los padres de los pacientes y en otra constituida por los pacientes con DMID. Ninguno de los progenitores tenía enfermedades metabólicas, tiroideas, hepáticas o renales, antecedentes hospitalización o haber sido sometidos a tratamientos quirúrgicos 3 meses previos, ni procesos infecciosos durante el estudio. Tampoco recibían fármacos capaces de modificar las concentraciones de los lípidos y las lipoproteínas.

Definición operativa de las variables:

Variables independientes:

1. Diabetes Mellitus.- El diagnóstico se hizo en base a presencia de cetoacidosis diabética (glucosa >300mg/dL, pH <7.3, cetonas positivas), o mediante la identificación de hiperglucemia y cetonuria positiva en los pacientes con cuadro clínico sugestivo de la enfermedad.
2. Control Metabólico: Mediante la determinación de HbA_{1c} se evaluó el grado de control mantenido por el paciente en las últimas 8 a 12 semanas. Los valores normales de referencia son de $7 \pm 2\%$. Se estratificó, de manera arbitraria, en tres categorías: bueno: HbA_{1c} <12%, malo entre 12 y 14% y deficiente >14%.
3. Concentración de Lp(a) en los padres: se determinó en ambos progenitores, por nefelometría y se reportó en mg/dL.

Variables dependientes:

1. Concentración de Lp(a) de los pacientes: Se determinó por el método de nefelometría y se reportó en mg/dL. En los estudios epidemiológicos se ha encontrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerosa se duplica cuando las concentraciones son iguales o mayores de 30 mg/dL, por lo que se tomó esta cifra como punto de corte para definir exceso de Lp(a), y analizar, como casos y controles, a los pacientes.
2. Concentración de Lp(a) de los hermanos: Se determinó por nefelometría y se reportó en mg/dL.

Variables universales:

1. La edad se registró en años. Es una variable cuantitativa y la escala es de razón.
2. El peso se registró en Kg. Es una variable cuantitativa continua y la escala es de razón.
3. La talla se midió con el paciente de pie y sin calzado, se utilizó una cinta métrica colocada en la pared. Se registró en cm como una variable cuantitativa continua y la escala de medición es de razón.

Variables potencialmente confusoras:

1. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso entre la talla al cuadrado (Kg/m^2). Se consideró normal a la percentila 50 ± 2 desviaciones estándar (DE) de acuerdo a la edad y sexo del individuo.
2. La presión arterial se registró en mmHg, con el individuo en posición sedente, después de 5 minutos de reposo y con manguito adecuado para la edad y perímetro del brazo del paciente. Se consideró como valor normal el correspondiente a la percentila 50 ± 2 DE de acuerdo a la edad y sexo del individuo.
3. Tiempo de Evolución de DMID. Se registró en años y meses. Es una variable continua y la escala de medición es de razón.
4. Dosis/Kg/día: Se sumaron las dosis matutina y vespertina y el valor resultante se dividió entre el peso del paciente.
5. La microalbuminuria se midió en muestra de orina de 24 horas. Solo se registró de forma binaria, presencia o ausencia de microalbuminuria, ya que en aún en ausencia

- de nefropatía establecida, la microalbuminuria se relaciona con niveles aumentados de Lp(a). Se incluyeron únicamente los pacientes sin microalbuminuria ($<20\mu\text{g}/\text{min}$).
6. La escolaridad se registró en base a años completos de estudio como una variable cuantitativa discreta.
 7. La actividad física se registró considerando tiempo y tipo de ejercicio practicado. Se definió ejercicio físico al realizado de manera programada, al menos por 3 sesiones a la semana y con duración de 45 a 60 minutos por sesión. Se registró de manera nominal, como realización o no realización de ejercicio.
 8. En los pacientes y en los hermanos se valoró el desarrollo puberal utilizando la clasificación de Tanner.
 9. La glucemia en ayunas (mg/dL) es una variable continua con escala de medición de razón.
 10. Los lípidos y lipoproteínas (mg/dL), se consideran variables continuas y la escala es de razón. Para determinar frecuencia de dislipidemias en los niños se utilizaron las siguientes definiciones: hipercolesterolemia (HC), a los niveles de colesterol total (CT) >200 mg/dL; hipertrigliceridemia (HTG), niveles de triglicéridos (TG) >150 mg/dL e hipoalfalipoproteinemia al C-HDL <35 mg/dl. En los adultos se consideró como HC los valores de CT >240 mg/dL; HTG niveles de TG >200 mg/dL; e hipoalfalipopoteinemia los valores de C-HDL <45 en las mujeres y <35 en los hombres.

Tamaño de la muestra:

Para contestar las preguntas No. 1 y No. 3 se tomaron en cuenta todos los pacientes que ingresaron al estudio así como todos los hermanos y padres que participaron.

Para la pregunta No. 2 se utilizaron los siguientes parámetros:

Nivel de significancia de 95%

Poder de 80%

Relación Enfermos/No Enfermos: 1:4

Frecuencia de exposición en el grupo No Enfermo: 20%

Frecuencia de exposición en el grupo Enfermo: 50%

$$m' = \frac{\{c(a/2) \sqrt{[(r+1)PQ]} - c(1-b) \sqrt{[r(P1Q1)+P2Q2]}\}^2}{r(P2-P1)^2}$$

$$m = 0.25m' + \frac{\sqrt{[1+2(r+1)]}}{m'(r)(P2-P1)}$$

Resultado: 26 pacientes con Lp(a) ≥ 30 mg/dL y 104 pacientes con Lp(a) < 30 mg/dL. El cálculo anterior considera como exposición una concentración de HbA_{1c} > 12%. Si se aplica una fórmula para diferencia de medias de HbA_{1c} en los grupos con Lp(a) < y > de 30 mg/dL, el tamaño muestral es de 10 pacientes por grupo.

Aspectos Éticos:

A los padres se les solicitó su consentimiento informado por escrito, porque ellos, y sus hijos no diabéticos, requirieron una punción venosa y esto es considerado como riesgo

mayor al mínimo. El protocolo fue aprobado por el Consejo de Ética e Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Población de estudio:

Se estudiaron 141 niños y adolescentes con DMID, 83 varones y 58 mujeres, con edad media de 12.6 ± 3.1 (límites de 2 a 17 años) y de 12.2 ± 2.8 años (límites de 5 a 17 años), respectivamente. Todos son derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que asisten regularmente a la consulta externa de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza". El total de pacientes estaban tratados con insulina humana de acción intermedia administrada en dos aplicaciones diarias, asociada o no a insulina de acción rápida.

La cohorte de comparación se constituyó con sus hermanos no diabéticos (n=109) que se encontraban en los mismos límites de edad y aparentemente sanos. Los progenitores de los pacientes (n=130) se estudiaron para investigar la correlación entre sus concentraciones de Lp(a) con las de sus hijos.

Descripción del estudio:

A los pacientes se les practicó una historia clínica completa para obtener los antecedentes familiares de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipoproteinemias, obesidad y complicaciones de aterosclerosis cerebral, coronaria y periférica. En los antecedentes personales se investigó escolaridad, actividad física, tiempo de evolución de la diabetes, dosis y número de aplicaciones diarias de insulina y presencia de

complicaciones crónicas como neuropatía, retinopatía o nefropatía. En los adolescentes, además, se investigaron consumo de alcohol y de tabaco y uso de anticonceptivos hormonales. Se practicó exploración física completa, que incluyó mediciones de frecuencia cardíaca, presión arterial, peso, talla, y determinación de estadios de Tanner. Para la toma de muestra, los pacientes se presentaron en la clínica a las 7:30 a.m. con su espécimen de orina de 24 horas, sin haber ingerido alimento en las 12 horas previas y sin aplicación de insulina. Se realizaron determinaciones de urea, creatinina, glucosa, HbA_{1c}, lípidos, lipoproteínas, apoproteínas, examen general de orina y microalbuminuria en orina de 24 horas. El día del estudio, a los hermanos y progenitores se les aplicó un cuestionario que incluyó ficha de identificación y antecedentes personales patológicos. En la exploración física se midieron peso, talla, frecuencia cardíaca, presión arterial y, en los hermanos, los estadios de Tanner. En progenitores y hermanos se tomó una muestra de sangre venosa para cuantificación de lípidos y lipoproteínas. La información se procesó en el programa DBase 3 Plus.

Laboratorio:

Con una jeringa estéril desechable de 10 ml, se obtuvieron las muestras de sangre en fase postabsortiva (12 horas de ayuno), sin estasis venosa y después de que el individuo permaneció sentado por 20 minutos. La muestra sanguínea se dividió en tres alícuotas. La primera de 1 ml en tubo con EDTA para la cuantificación de HbA_{1c}; otra de 2 ml, se colocó en tubo sin anticoagulante para la determinación de química sanguínea

y la tercera, de 5 mililitros en un tubo con EDTA (1mg/ml) para la medición de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. El plasma fue separado del paquete celular por centrifugación a 2500 r.p.m. durante 20 minutos. Los lípidos y lipoproteínas se determinaron dentro de los dos días siguientes a la toma de la muestra; la alícuota de plasma utilizada para la medición de Lp(a) se conservó a -70°C, por un tiempo máximo de 11 meses. La cuantificación de lípidos y lipoproteínas se llevó a cabo en el Laboratorio de Lípidos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". El CT y los TG se midieron por métodos enzimáticos con reactivos Boehringer Mannheim⁽⁶²⁾. La cuantificación del C-HDL se realizó después de precipitar las lipoproteínas que contienen apo B. Los niveles de C-LDL se estimaron a partir de los valores de CT, TG y el C-HDL utilizando la fórmula de Friedewald modificada por De Long⁽⁶³⁾. El control de calidad de las mediciones se efectuó a través del Programa de Estandarización del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, E.U.A. Los coeficientes de variación intraensayo para CT, TG y C-HDL fueron de 1.1%, 0.62% y 1.14%, respectivamente; y los coeficientes de variación interensayo de 3.06%, 2.6% y 3.9%, respectivamente. La medición de Lp(a), apoproteínas B y A-I se realizaron por nefelometría cinética⁽⁶⁴⁾ con equipo y reactivos de Beckman Instruments. Los coeficientes de variación intra e interanálisis para Lp(a) fueron inferiores al 10%. La HbA_{1c} se aisló por cromatografía de intercambio iónico en columna y se cuantificó por espectrofotometría⁽⁶⁵⁾ utilizando la resina de intercambio catiónico Bio-Rex 70 (Laboratorios BIO-RAD). Los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron de 2.0% y 2.72%, respectivamente. La glucemia

se determinó por el método de glucosa oxidasa. La búsqueda de microalbuminuria se realizó por nefelometría en una alícuota de orina de 24 horas⁽⁸⁶⁾.

ANALISIS ESTADISTICO

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Para contestar la pregunta No. 1, se utilizó U de Mann Whitney. Para la pregunta No. 2 se calculó razón de momios como medida de asociación de las concentraciones de Lp(a) con variables nominales como HbA_{1c} (< o >12%). U de Mann Whitney o t de Student fueron utilizados para comparar las variables de los grupos formados por los pacientes, de acuerdo a exceso de Lp(a). Para comparar las diversas variables de los grupos formados de acuerdo a la HbA_{1c} se realizó ANOVA paramétrico y no paramétrico en función de la distribución de la variable. El análisis de correlación de Spearman fue utilizado para valorar la asociación de los niveles de Lp(a) con los valores de HbA_{1c} y de otras variables, en los pacientes, en sus hermanos sin diabetes y en los padres. Para la pregunta No. 3, se empleó el análisis de regresión simple para evaluar la agregación genética de las concentraciones de la Lp(a) entre los niños y sus familiares⁽⁸⁶⁾. La independencia de las asociaciones se determinó por análisis multivariado. Todos los valores se informan en promedios \pm DE. Se consideró significancia estadística cuando la $p < 0.05$. Se utilizaron los paquetes estadísticos Epi-info versión 6.0 y SPSS versión 5.01.

RESULTADOS

Se estudiaron 141 niños y adolescentes con diabetes mellitus dependiente de insulina, 83 mujeres y 58 varones, con edad media de 12.2 ± 2.8 años (límites de 5 a 17 años) y 12.6 ± 3.1 (límites de 2 a 17 años), respectivamente. En la comparación por sexo, la tabla 1 muestra que no hubo diferencias significativas en la edad cronológica, edad al diagnóstico, duración de la diabetes, concentraciones de hemoglobina glucosilada, glucemia en ayuno y dosis de insulina. Únicamente se encontró significancia en el IMC, que fue mayor en las mujeres (19.7 ± 3.2 vs 18.0 ± 2.5 , $p < 0.05$).

Tabla 1. Características generales de los pacientes con DMID, según sexo.

	Mujeres	Varones	p
n	83	58	
Edad (años)	12.6 ± 3.1	12.2 ± 2.8	NS
IMC (Kg/m^2)	19.7 ± 3.2	18.0 ± 2.5	<0.05
Edad al Dx. (años)	8.34 ± 3.7	8.11 ± 3.8	NS
Duración de DM (años)	4.8 ± 3.6	4.1 ± 2.8	NS
HbA _{1c} (%)	15.8 ± 3.7	15.3 ± 3.5	NS
Glucemia (mg/dL)	222 ± 94	210 ± 111	NS
Dosis insulina (U/Kg/día)	0.80 ± 0.23	0.81 ± 0.22	NS

Los valores expresan media \pm DE. Dx= diagnóstico, DM =diabetes mellitus.
La significancia de p se calculó por t de Student.

Al comparar los niveles de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas de los pacientes diabéticos con las de sus hermanos (Tabla 2), en los primeros se encontraron concentraciones medias significativamente más altas de CT, C-LDL, C-HDL, Apo A-I y apo B. Las diferencias no fueron significativas en TG (94 ± 58 vs 83 ± 39) y en Lp(a) (18.4 ± 28 vs 15.9 ± 21.7).

Tabla 2. Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas de los pacientes con DMID, sus hermanos y padres.

	Diabéticos	Hermanos sin DM	Padres	p
n	141	109	130	
CT (mg/dL)	184 ± 35	166 ± 28	196 ± 33	<0.001
TG (mg/dL)	94 ± 58	83 ± 39	94.36 ± 74	NS
C-LDL (mg/dL)	121 ± 30	110 ± 22	134 ± 29	<0.05
C-HDL (mg/dL)	48 ± 13	42 ± 9	41 ± 10	<0.001
Apo A I (mg/dL)	132 ± 24	119 ± 17	124 ± 20	<0.001
Apo B (mg/dL)	108 ± 37	94 ± 20	127 ± 31	<0.05
Lipoproteína(a) (mg/dL)	18.4 ± 28	15.9 ± 21.7	15.9 ± 23	NS

Los valores expresan media±DE. CT=Colesterol total, TG=Triglicéridos, C-LDL=Colesterol de lipoproteínas de baja densidad, C-HDL=Colesterol de lipoproteínas de alta densidad, Apo=Apolipoproteína. La significancia de p se calculó por ANOVA.

En la tabla 3 se indican las prevalencias de dislipidemias en los pacientes con DMID, los hermanos no diabéticos y sus progenitores. Las prevalencias de hipercolesterolemia (HC: 28.4%, 12.87%, 10.74%, $p<0.001$) fueron más altas en los pacientes con DMID, mientras que en los padres predominaron la hipertrigliceridemia (HTG: 11.4%, 6.42%, 17.7%, $p<0.05$) y la hipoalfalipoproteinemia (HA: 14.2%, 15.6%, 30%, $p<0.05$). El exceso de Lp(a) se observó en proporciones similares en los 3 grupos (18.44%, 18.35% y 15.4%, respectivamente).

Para determinar si el exceso de Lp(a) tiene influencia sobre otras variables, los pacientes con DMID se dividieron en dos grupos de acuerdo a los niveles de esta lipoproteína, tomando como punto de corte el valor de 30 mg/dL. Las concentraciones de glucosa de ayuno y de C-HDL, fueron significativamente más bajas y el índice C-LDL/C-HDL más alto en los pacientes con Lp(a)>30mg/dL (Tablas 4 y 5).

Tabla 3. Prevalencia de dislipidemias en pacientes con DMID, sus hermanos y padres.

Dislipidemia	DMID	Hermanos sin DM	Padres	p
Hipercolesterolemia n (%)	40(28.4)	14(12.9)	14(10.7)	<0.001
Hipertrigliceridemia n (%)	16 (11.4)	7(6.4)	23(17.7)	<0.05
Hipoalfalipoproteinemia n (%)	20(14.2)	17(15.6)	39(30.0)	<0.005
Exceso de Lp(a) n (%)	26(18.4)	20(18.4)	20(15.4)	NS

Hipercolesterolemia: en niños: CT>200 mg/dL, en adultos CT>240 mg/dL. Hipertrigliceridemia: en niños: TG >150 mg/dL, en adultos: TG>200 mg/dL. Hipoalfalipoproteinemia: C-HDL <35mg/dL, Exceso de Lp(a): Lp(a) ≥30mg/dL.

La significancia se calculó por χ^2 .

Para valorar la asociación entre exceso de Lp(a) con las variables nominales, se calculó razón de momios, y solo se encontró que los pacientes con Lp(a) elevada tienen una RM de 4.01 para hipoalfalipoproteinemia (IC al 95%: 1.17-13.61). En los hermanos no se observaron asociaciones significativas de Lp(a) con las variables nominales analizadas (Tabla 6).

Tabla 4. Características clínicas y de laboratorio de los niños y adolescentes con DMID, según Exceso de Lp(a).

Lipoproteína(a) (mg/dL)	≥30 (n=26)	<30 (n=115)	p
Edad (años)	12.6 ± 2.6	12.4 ± 3.04	NS
Edad al dx. (años)	8.7 ± 3.4	8.1 ± 3.4	NS
Duración de DM (años)	4.3 ± 3.3	4.5 ± 3.2	NS
IMC (Kg/m ²)	19.3 ± 2.8	18.9 ± 3.1	NS
Dosis de Insulina (UI/Kg/día)	0.79 ± 0.23	0.81 ± 0.22	NS
HbA _{1c} (%)	14.6 ± 3.3	15.8 ± 3.6	NS
Glucosa (mg/dL)	177 ± 78	225 ± 105	0.05

Los valores expresan media±DE. IMC= Índice de masa corporal, HbA_{1c}= Hemoglobina glucosilada. La significancia de p se calculó por t de Student.

Tabla 5. Concentraciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas de los niños y adolescentes con DMID, según Exceso de Lp(a)

Lipoproteína(a) (mg/dL)	>30 (n=26)	<30 (n=115)	p
CT (mg/dL)	185.2 ± 34.7	184.1 ± 35.6	NS
TG (mg/dL)	97.28 ± 50.7	93.7 ± 59.4	NS
C-HDL (mg/dL)	43.4 ± 11.6	49.2 ± 13.1	<0.05
C-LDL (mg/dL)	125.5 ± 30.3	119.7 ± 30.4	NS
Apo A-I (mg/dL)	126.1 ± 21.3	133.6 ± 23.9	NS
Apo B (mg/dL)	110.7 ± 30.3	107.5 ± 38.4	NS
LDL/HDL	2.97 ± 1.3	2.47 ± 1.08	<0.05
ApoB/ApoA-I	0.89 ± 0.29	0.82 ± 0.33	NS

Los valores expresan media±DE. CT=Colesterol total, TG=Triglicéridos, C-HDL=Colesterol de lipoproteínas de alta densidad, C-LDL=Colesterol de lipoproteínas de baja densidad, Apo=Apolipoproteína. La significancia de p se calculó por t de Student.

Tabla 6. Asociación de la Lipoproteína(a) con el ejercicio y con algunos factores de riesgo coronario, en niños y adolescentes con DMID y sin DM.

	DMID	Hermanos sin DM
	RM (IC 95%)	RM (IC 95%)
Ejercicio	0.47(0.17-1.28)	NM
Obesidad	1.61(0.21-9.89)	0.42(0.04-2.15)
Hipertensión	0.33(0.05-1.65)	1.10(0.11-6.18)
Hipercolesterolemia	0.95(0.32-2.75)	1.25(0.24-5.72)
Hipertrigliceridemia	1.06(0.22-4.54)	0.73(0.03-6.92)
Hipoalfalipoproteinemia	4.01(1.17-13.61)*	2.14(0.55-8.02)

RM=Razón de momios. IC=Intervalos de confianza. *p<0.05. NM= No medido. La significancia de p se calculó por X².

El efecto del control metabólico sobre las concentraciones de Lp(a) se estudió mediante la estratificación de los pacientes en tres grupos; uno con HbA_{1c} <12% (control

aceptable), otro con HbA_{1c} de 12% a 14% (mal control) y en el tercero se incluyeron los pacientes con HbA_{1c} >14% (control deficiente).

En la tabla 7 se observa que las concentraciones de Lp(a) expresadas como media o mediana no fueron estadísticamente diferentes en los tres grupos. Igualmente los valores medios de C-HDL y apo A-I fueron similares; por el contrario, los niveles de CT, TG, y apo B aumentaron significativamente con los incrementos en los valores de HbA_{1c}. El análisis de las diferencias en las concentraciones de C-LDL fue marginal tanto antes como después de ajustar los valores por el contenido de colesterol de Lp(a).

Tabla 7. Concentraciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas según el grado de control glucémico.

HbA _{1c} (%)	<12 (n=18)	12.1-14 (n=28)	>14 (n=85)	p
Lp(a) (mg/dL)	15.8 ± 24.6	17.8 ± 31.4	17.5 ± 25.9	NS
Lp(a)(mg/dL) med	4.7	5.1	7.4	NS
CT (mg/dL)	168.2 ± 31	176.4 ± 28.1	189.6 ± 33.4	<0.05
TG (mg/dL)	71.1 ± 30.9	88.8 ± 76.2	100.8 ± 55.7	<0.05
C-HDL (mg/dL)	51.8 ± 16.9	44.1 ± 9.0	48.7 ± 13.0	NS
C-LDL (mg/dL)	106.1 ± 21.7	118.1 ± 26.9	124.0 ± 29.5	0.053
C-LDL * (mg/dL)	101.3 ± 21.6	112.1 ± 27.3	119.2 ± 30.3	0.056
Apo A-I (mg/dL)	135.3 ± 35.45	125.2 ± 16.7	133.2 ± 22.5	NS
Apo B (mg/dL)	82.9 ± 20.6	93.6 ± 21.7	114.7 ± 38.5	<0.005

Los valores expresan media±DE. Lp(a)med=mediana de Lipoproteína(a), CT=Colesterol total, TG=Triglicéridos, C-HDL=Colesterol de lipoproteínas de alta densidad, C-LDL= Colesterol de lipoproteínas de baja densidad, C-LDL* = C-LDL ajustado por el colesterol de Lp(a), Apo= Apolipoproteína. La significancia de p se calculó por ANOVA.

En la tabla 8, se muestran los coeficientes de regresión lineal, calculados para valorar la asociación entre las concentraciones de Lp(a) de los padres, de las madres y la concentración media de ambos progenitores (CMP) con las de sus hijos diabéticos y no diabéticos. La correlación entre la concentración de los padres y la de sus hijos con DMID no fue estadísticamente significativa ($r=0.19$); sin embargo, todas las otras asociaciones fueron significativas. La correlación más alta se observó entre la concentración media de los padres (CMP) con las de sus hijos sin diabetes ($r=0.63$).

Tabla 8. Asociación de las concentraciones de Lipoproteína(a) de los progenitores con las de sus hijos con y sin diabetes.

		Hijos con DMID	Hijos sin DM
Padres	r	0.25	0.33
	n=55	p	0.087
Madres	r	0.45	0.42
	n= 75	p	0.0001
CMP	r	0.56	0.63
	n=48	p	0.0001

r = Coeficiente de regresión. CMP=Concentración media de ambos progenitores.

El análisis de correlación simple entre Lp(a) y las otras variables estudiadas mostró asociación positiva de esta lipoproteína con el IMC en los pacientes DMID. En los hermanos, la Lp(a) se asoció negativamente con los TG, mientras que en los padres se asoció con la PAD; estas asociaciones perdieron significancia al ajustar por otras variables. Tanto el análisis de regresión múltiple como el de regresión logística, no mostraron asociaciones independientes de las concentraciones de Lp(a) ni de las prevalencias de exceso de Lp(a) con alguna de las variables estudiadas.

DISCUSION

Los resultados de varios trabajos que han investigado las concentraciones de Lp(a) en los pacientes con diabetes mellitus son controversiales. En el estudio inicial, que incluyó pacientes con DMID y diabetes mellitus no dependiente de insulina, no se observaron diferencias en los valores medios de pacientes y controles; sin embargo, la prevalencia de elevación de Lp(a) (>30mg/dL) fue de 14% en los diabéticos y de solo 5% en los controles⁽⁵⁴⁾. De las investigaciones realizadas en DMID, algunas han mostrado valores más altos de Lp(a) en pacientes^(48,49,53), en tanto otras, informaron concentraciones similares en pacientes y controles^(55,59,60). Entre las primeras, destaca el estudio transversal de Salzer y cols⁽⁵³⁾, quienes investigaron 450 niños diabéticos de 13 a 14 años de edad y compararon los resultados con los de un número igual de controles, apareados por edad y sexo. En los pacientes, las concentraciones medias de Lp(a) fueron de 19 mg/dL y en los controles de 9 mg/dL ($p < 0.05$). Las prevalencias de valores altos de Lp(a) fueron de 14% y 4%, respectivamente. Simultáneamente apareció el informe de otro estudio transversal, realizado por Dubrey y cols.⁽⁶⁰⁾ en gemelos idénticos, en el que de manera especial se controlaron la selección de los sujetos testigos y la influencia de factores genéticos y ambientales; los niveles de Lp(a) en los gemelos diabéticos, los hermanos gemelos idénticos no diabéticos y en los controles, fueron muy semejantes (20.64 ± 22.85 , 19.57 ± 19.74 y 19.56 ± 23.98 , respectivamente). Estos valores son parecidos a los encontrados en población de la Ciudad de México⁽⁶⁷⁾. Nuestros hallazgos de valores medios de Lp(a) similares en pacientes y en el grupo testigo, apoyan lo informado por Dubrey⁽⁶⁰⁾. Puesto que se ha

observado que la Lp(a) se comporta como proteína de fase aguda⁽⁶⁸⁾, en el presente trabajo, a diferencia de otros estudios, no se incluyeron pacientes con albuminuria o historia de infecciones agudas o intervenciones quirúrgicas recientes, con objeto de eliminar factores que pudieran incrementar las concentraciones de Lp(a). La semejanza en los niveles de Lp(a) de pacientes DMID con los de sujetos no diabéticos está de acuerdo con el hallazgo, en diabéticos y controles, de proporciones similares de las diferentes isoformas de apo(a)^(48, 50), cuyo papel en la determinación de las concentraciones de Lp(a) en plasma está bien demostrado. Todos estos estudios parecen indicar que la diabetes o la susceptibilidad genética a la enfermedad no afectan los niveles de Lp(a).

Algunas investigaciones^(48,49,56) han informado que el control metabólico deficiente se acompaña de elevación de la Lp(a), y se ha sugerido que este incremento pudiera ser uno de los factores que participan en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares crónicas de la DMID. Sin embargo, la asociación del descontrol metabólico con valores altos de Lp(a) no se ha confirmado en este ni en otros estudios^(53,57,59,60). En nuestra serie, a pesar del deficiente control metabólico en la mayor parte de la población diabética estudiada, no encontramos diferencias en los niveles medios ni en la prevalencia de exceso de Lp(a) entre pacientes y sujetos control. No está clara la razón de estas discrepancias. En los informes de Bruckert⁽⁴⁸⁾ y Haffner⁽⁴⁹⁾, que estudiaron de forma prospectiva pacientes con descontrol metabólico, no se indican los criterios de ingreso al estudio⁽⁴⁸⁾ ni se mencionan las causas del mal control^(48,49); es posible, por tanto, que se hallan incluido pacientes con nefropatía o con infecciones

asintomáticas que sean las responsables de la elevación de la Lp(a), encontrada por esos investigadores. La ausencia de diferencias en Lp(a) entre pacientes y testigos, informada por otros autores⁽⁵⁹⁾, se ha atribuido al buen control encontrado en su población diabética. Los resultados de este trabajo no apoyan esta posibilidad puesto que en esta serie, no se observaron diferencias significativas a pesar del mal control metabólico presente en la mayoría de los pacientes. En el presente estudio, al dividir a los pacientes en dos grupos de acuerdo a las concentraciones de Lp(a); aquellos con valores de Lp(a) ≥ 30 mg/dL tuvieron, a diferencia de lo que uno pudiera esperar, niveles medios menores de glucemia ($p=0.05$) y de HbA_{1c} (NS) que los pacientes con Lp(a) < 30 mg/dL. Además el riesgo para tener concentraciones > 30 mg/dL cuando se tenían niveles de HbA_{1c} $> 12\%$ fue de 0.28. Más aún, en 33 niños y adolescentes con DMID participantes en un campamento de adiestramiento, estudiamos los niveles de glucosa, fuctosamina, lípidos y lipoproteínas, al inicio de la reunión y al terminar la misma, dos semanas después. El control metabólico mejoró de manera significativa (fructosamina inicial 430.5 ± 123.1 mg/dL; final 362.7 ± 86.6 mg/dL) y este cambio se asoció a reducción, también estadísticamente significativa de CT (179.2 ± 28.2 vs 157.3 ± 28.4), TG (83.6 ± 26 vs 60.3 ± 23.6) y C-LDL (119.5 ± 26.9 vs 98.5 ± 27.3), pero, en contraste, no ocurrieron modificaciones en las concentraciones medias ni en las proporciones de pacientes con exceso de Lp(a). Los resultados de éste y otros estudios^(54,57,59) sugieren que el descontrol metabólico no tiene influencia sobre las concentraciones de Lp(a) en plasma. Como se mencionó anteriormente, la Lp(a) es una proteína de fase aguda⁽⁶²⁾ y por ello, las condiciones que producen inflamación

tisular pueden incrementar sus concentraciones y, además, favorecer el descontrol metabólico. Por tanto, es posible que en aquellos estudios que apoyan la asociación, la causa del descontrol metabólico este actuando como un factor de confusión.

La apo(a) está regulada genéticamente y existe correlación entre sus fenotipos electroforéticos y las concentraciones de Lp(a) ^(28,29,44,45). Aunque el tamaño de la isoforma de apo(a) es su principal determinante, las concentraciones también están bajo la influencia de factores genéticos adicionales ^(28,69,70). La presencia de heterogeneidades en los genes de apo(a) de tamaño similar es la causa probable de valores diferentes de Lp(a) en familias no relacionadas entre sí, pero con la misma isoforma ⁽⁷¹⁾. La correlación de las concentraciones de Lp(a) ha sido de hasta 0.90 en gemelos homocigotos, mientras que en dicigotos es solamente de 0.32 ⁽⁶⁹⁾. El coeficiente de regresión de Lp(a) entre nuestros pacientes diabéticos y sus hermanos fue de 0.27 ($p < 0.01$), indicando una buena correlación. A diferencia de lo observado por Wang ⁽³⁵⁾ y cols., en este estudio encontramos que las concentraciones de los hijos con y sin diabetes, tuvieron mayor correlación con las concentraciones maternas que con las concentraciones paternas. La correlación más alta se observó al analizar el promedio de las concentraciones de ambos padres con las de los hijos diabéticos y no diabéticos. Los resultados de este estudio confirman la influencia genética sobre las concentraciones de Lp(a) tanto en los hijos sanos como en aquellos con DMID, y señalan, que ni la DMID o el control metabólico se asocian con esta lipoproteína.

BIBLIOGRAFIA

1. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupia M. Diabetes and Atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes/Metabolism Rev* 1987;3:463-524.
2. Steiner G. Atherosclerosis, the major complication of diabetes. *Adv Exp Med Biol* 1985;189:277-297.
3. Lerman GI, Ahumada AM, Posadas RC. El corazón y la diabetes mellitus. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990;60:79-88.
4. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1986;256:2835-38.
5. Ruderman NB, Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovas Dis* 1984;26:373-412.
6. Kiviterovich PO Jr. *Beyond cholesterol: The Johns Hopkins Complete Guide for Avoiding Heart Disease*. Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1989.
7. Mazzone T, Foster D, Chait A. In vivo stimulation of low density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes* 1984;33:333- 338.
8. Dunn FL. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6: 47-61.
9. Betteridge DJ. Diabetes lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Br Med Bull* 1989;45(1):285-311.
10. Howard VB. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28:613-628.
11. Taylor KG, Wright AD, Carter JN, Valente AJ, Betts SA, Matthews KA. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels at diagnosis in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1981;20:535-539.
12. Uusitupa M, Siitonen O, Voutilainen A, Aro, Hersio K, Pyörälä K, Ehnolm C. Serum lipid and lipoproteins in newly diagnosed non-insulin-dependent (Type II) diabetic patients, with special reference to factors influencing HDL-Cholesterol and triglyceride levels. *Diabetes Care* 1986;9:17-22.
13. Reaven GM; Abnormal lipoprotein metabolism in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1987;83:(Suppl.3A):31-38.
14. Sosenko JM, Breslow JL, Miettinen OS, Gabbay KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels: a prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1980;302:650-654.

15. Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Mayfield RK, Loadholt CB, Coldwell JA. Effect of metabolic control on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels in 55 insulin-dependent diabetic patients: a longitudinal study. *Diabetes* 1983;32:20-25.
16. Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Loadholt CB, Buse MG. Plasma lipid and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients: relationship with control. *Diabetologia* 1981;21:216-223.
17. Glasgow AM, August GP, Hung W. Relationship between control and serum lipid in juvenile-onset diabetes. *Diabetes Care* 1981;4:76-80.
18. The DCCT Research Group. Lipid and Lipoprotein Levels in Patients with IDDM. *Diabetes Care* 1992;15(7):886-894.
19. Nikkila EA, Hormila P. Serum lipid and lipoprotein in insulin-treated diabetics. Demonstration of increased high density lipoprotein concentrations. *Diabetes* 1978;17:1078-1085.
20. Mattock MB, Satter AM, Fuller JH, Omer T, El-Gohari R, Redmond SD, Keen H. High density lipoprotein subfractions in insulin-dependent diabetic and normal subjects. *Atherosclerosis* 1982;45:67-79.
21. Klubjer L, Molnar D, Kardos M, Juszar V, Soltsz GY, Mestyan J. Metabolic control, glycosylated haemoglobin and high density lipoprotein cholesterol in diabetic children. *Eur J Pediatr* 1979;132:289-297.
22. Torres TM, Lerman GI, Bravo RLE, Cardoso SG, Mendoza MF, Zamora GJ, et al. El control metabólico y la prevalencia de dislipidemia en niños y adolescentes con diabetes mellitus insulino-dependiente. *Rev Invest Clin* 1993;45:545-52.
23. Calvert GD, Graham JJ, Mannick T, Wise PH, Yates RA. Effects of therapy on plasma high-density lipoprotein-cholesterol concentration in diabetes mellitus. *Lancet* 1978;2:66-68.
24. Eckel RH, Albers JJ, Cheungh, MC, Wahl PW, Lindgren FT, Bierman EL. High density lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981;30:132-138.
25. Kennedy AL, Lappin TRJ, Lavery JD, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DAD. Relation of high density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Br Med J* 1978;2:1191-1194.
26. Frank SL, Klisak I, Sparkes RS, et al. The apolipoprotein (a) gene resides on human chromosome 6q27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet* 1988;79:352-356.

27. Kratsin H, Armstrong VW, Niehaus M, Hilshmann N, Seidel D. Structural relationship of an apolipoprotein (a) phenotype 570 (KDa) to plasminogen: homologous kringle domains are linked by carbohydrate rich regions. *J Biol Chem* 1987;368:1533-1544.
28. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) Glycoprotein Phenotypes. Inheritance and Relation to Lp(a)-Lipoprotein Concentrations in Plasma. *J Clin Invest* 1987;80:458-485.
29. Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246: 904-910.
30. Lackner C, Boerwinkle E, Leffert CC, Rahmig T, Hobbs HH. Molecular basis of apolipoprotein(a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Invest* 1991;87:2153-61..
31. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis. *J Clin invest* 1989;83: 137-142.
32. White AL, Rainwater DL, Landford RE. Intracellular maturation of apolipoprotein(a) and assembly of lipoprotein(a) in primary baboon hepatocytes. *J Lipid Res* 1993;34:509-517.
33. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992;90:52-60.
34. Wang LX, Wilcken DEL, Dudman NPB. Neonatal apo A-1, apo B, and apo (a) Levels in Dried Blood Spots in an Australian Population. *Pediatr Res* 1990;28(5):496-501.
35. Wang LX, Wilcken LDE, Dudman BNP. Early Expression of the Apolipoprotein(a) Gene: Relationships Between Infants' and Their Parents' Serum Apolipoprotein(a) Levels. *Pediatrics* 1992;89(3):401-406.
36. Kikuchi S, Nakagawa A, Kobayasi K, Li L, Yanagi H, Arinami T, Kosu Y, Miyasaki R, Tsuchiya S, Hamaguchi H. High degree of genetic polymorphisms in apolipoprotein(a) associated with plasma lipoprotein(a) level in the Japanese and Chinese populations. *Hum Genet* 1993;92:537-544..
37. Gaubatz JW, Ghanem KJ, Guevara J Jr, Nava ML, Patsch W, Morriset JD. Polymorphic forms of human apolipoprotein(a): inheritance and relationship of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein(a). *J Lipid Res* 1990;31:603.
38. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH, Eriksson S. Lipoprotein(a) and acute-phase proteins in acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52:95-101.

39. MBewu AD, Durrington PN. Lipoprotein(a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990;85:1-14.
40. Berg K, Dahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-beta lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 1974;6:230-235.
41. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981;38:51-61.
42. Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM. Lipoprotein Lp(a): a risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1988;8:398-401.
43. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein(a) is an independent risk for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990;36:20-23.
44. Dahlen GH, Guyton RJ, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM Jr. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoprotein with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986;74(4):758-765.
45. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk for myocardial infarction. *JAMA* 1986;256:2540-2544.
46. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, Heikki-Frick M, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK. Lipoprotein (a) and Coronary Heart Disease Risk: A Nested Case Control Study of Helsinki Heart Study Participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59-67.
47. Utermann G. Lipoprotein(a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1990;1:404-410.
48. Bruckert E, Davidoff P, Grimaldi A, Truffert J, Giral P, Doumth R, Thervert F, De Gennes JL. Increased Serum Levels of Lipoprotein (a) in Diabetes Mellitus and Their Reduction With Glycemic Control. *JAMA* 1990;263(1):35-36.
49. Haffner SM, Tuttle KR, Rainwater DL. Decreased of Lp(a) Lipoprotein With Improved Glycemic Control in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1991;14:302-307.
50. Haffner SM, Tuttle KR, Rainwater DL. Lack of change of lipoprotein(a) concentration with improved glycemic control in subjects with type II diabetes. *Metabolism* 1992;41:116-120.
51. Arauz C, Lackner C, Ramirez LC. Lipoprotein(a) Levels in Diabetic Patients and its Correlation with the Metabolic Control. *Diabetes* 1990;39:64A.

52. Nakata H, Horita K, Eto M. Alteration of Lipoprotein(a) Concentration With Glycemic Control in Non-Insulin-Dependent Diabetic Subjects Without Diabetic Complications
53. Salzer B, Stavljenic A, Jürgens G, Dumic M, Radica A. Polymorphism of Apolipoprotein E, Lipoprotein(a), and Other lipoproteins in Children with Type I Diabetes. *Clin Chem* 1993;39:1427-1432.
54. Schernthaner G, Kotsner GM, Dieplinger H, Prager R, Muhlihauser L. Apolipoproteins (AI, AII, B) Lp(a) and Lecithin: Cholesterol Acyl Transferase Activity in Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis* 1983;49:277-293.
55. Levitsky LL, Scanu MA, Gould HS. Lipoprotein (a) Levels in Black and White Children and Adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1991;14(4):283-287.
56. Joven J, Vilella E. Serum Levels of Lipoprotein(a) in Patients With Well-Controlled Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *JAMA* 1991;265:1113-1114.
57. Ritter MM, Richter WO, Lyko K, Schwandt P. Lp(a) Serum Concentrations and Metabolic Control. *Diabetes Care* 1992;15:1441-1442.
58. Ramirez L, Arauz-Pacheco C, Lackner C, Albright G, Adams BV, Raskin P. Lipoprotein(a) Levels in Diabetes Mellitus: Relationship to Metabolic Control. *Ann Int Med* 1992;117:42-47.
59. Császár A, Dieplinger H, Sandholzer C, Karádi Y, Juhász E, Drexel H. Plasma lipoprotein(a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:47-51.
60. Dubrey SW, Reaveley A, Leslie DG, O'Donnell, O'Connor M, Seed M. Effect of insulin-dependent diabetes mellitus on lipids and lipoproteins: a study of identical twins. *Clin Sci* 1993;84:537-542.
61. Rainwater DL, MacCluer JW, Stern MP, VandeBerg JL, Haffner SM. Effects of NIDDM on Lipoprotein(a) Concentration(a) Size. *Diabetes* 1994;43:942-946.
62. Manual of laboratory operations: Lipid Research Clinics Program. Washington, DC. Government Printing Office, 1975. (DHEW publication No. [NIH]75-628).
63. De Long DA, De Long ER, Weed PD. A comparison of methods for the estimation of plasma low and very low density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1986;266:2372-2377.
64. Cazzolato G, Prakasch G, Green S, Kotsner GM. The determination of Lipoprotein Lp(a) by Rate and Endpoint Nephelometry. *Clin Chem Acta* 1983;135:203-208.

65. Kinoch PAM, Lehmann H. Rapid estimation (2½ hours) of glycosylated haemoglobin for routine porpouse. *Lancet* 1977;2:16.
66. García-Bulnes G, González-Bárcena D, Ibarra A, Pérez-López A, Fvaire JE. Un método inmunonefelométrico con rayo láser para la determinación de microalbuminuria. *Nefrología* 1994;XIV:341-4.
67. Posadas RC, Yamamoto KL, Cardoso SG, García G, Zamora GJ, Velazquez PL, Ize LI. Valores de Lipoproteína(a) [Lp(a)] en población de la Ciudad de México. *Memorias de la XXXII Reunión de la Soc Mex de Nutr y Endocr. Acapulco, Gro* 1992:91.
68. Maeda S, Abe A, Seishima M, Malcino K, Norma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1991;78:145-150.
69. Austin MA, Sandholzer Ch, Selby J, Newman B, Krauss RM, Utermann G. Lipoprotein(a) in Women Twins: Heritability and Relationship to Apolipoprotein(a) Phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992;51:829-840.
70. Perombelon TFN, Soutar AK, Knight BL. Variation in Lipoprotein(a) Concentration Associated with Different Apolipoprotein(a) Alleles. *J Clin Invest* 1994;93:1481-1492.
71. Yanagi H, Nakagawa A, Kikichi S, Tanaka T, Tsuchiya S, Hamaguchi H. Frequent occurrence of familial aggregations of high lipoprotein(a) levels associated with small apolipoprotein(a) isoforms. *Hum Genet* 1993;92: 545-548.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Por el amor y apoyo que me brindan, por su ejemplo de honestidad, rectitud y amor por el trabajo, pero sobre todo, por enseñarme a ser perseverante.

**A mis hermanos Patricia y Angel
y a mis sobrinos Edgar y Paulina:**

Por su apoyo que han dado y porque en la diaria convivencia ha existido un silente estímulo para superarme.

A mi maestro y amigo Dr. Carlos Posadas Romero:

Por aceptarme como alumna y mostrarme, con una paciencia ilimitada, la ardua tarea del investigador. Por compartir conmigo su valioso tiempo y sus inagotables conocimientos. Por escucharme y brindarme su ayuda en mis conflictos tanto profesionales como personales. Por sus sabios consejos, los cuales muchas veces no he aceptado como ciertos, pero el tiempo siempre me ha mostrado que tiene la razón. Por su tolerancia. Por ofrecerme su confianza y hacerme sentir que puedo contar incondicionalmente con un amigo y porque gracias a él, y a su particular manera de ser, pude comprobar que "la maestría es una aventura que merece la pena vivirse".

A mi maestra Dra. María del Carmen Martínez García:

Por su confianza, su apoyo incondicional, sus consejos y su amistad que han facilitado asomarme en el intrincado sendero de la investigación.

**A mis profesores de la maestría:
Porque colaboraron para lograr llegar a la meta.**

**A los colaboradores de este trabajo:
Porque sin su gran colaboración, seguramente me habría quedado a medio camino. Por permitirme conocerlos, fortaleciendo, además de una relación profesional y de trabajo, una relación humana de amistad y compañerismo.**

A los pacientes con diabetes mellitus del Servicio de Endocrinología Pediátrica, a sus padres y a sus hermanos, porque sin su participación no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

**A mis amigos y compañeros del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología:
Mil gracias por los incontables conocimientos, detalles y vivencias compartidas.**

A mis amigos, a mis compañeros de la maestría y a mis colegas del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza : mil gracias por su inapreciable apoyo y confianza.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social:

Gracias por su apoyo para realizar esta aventura.