

Relación entre el polimorfismo Hind III de la lipoproteín lipasa y lípidos sanguíneos en un grupo de pacientes colombianos con enfermedad obstructiva coronaria

Relationship between Lipoprotein Lipase HindIII Polymorphism and Lipids in a Group of Colombian Patients with Obstructive Coronary Disease

Relação entre o polimorfismo Hind III da lipoproteína lipase e lípidos sanguíneos em um grupo de pacientes colombianos com doença obstructiva coronária

Eliana Oviedo García MSc^{1,2} Alejandra María Giraldo MSc^{1,3} Nelsy Loango MSc^{1,4} José Henry Osorio VD, PhD⁵
Patricia Landázuri PhD^{1,*}

Recibido: 9 de febrero de 2013 • Aceptado: 12 de noviembre de 2013

Doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud12.1.2014.03](https://doi.org/10.12804/revsalud12.1.2014.03)

Para citar este artículo: Oviedo E, Giraldo AM, Loango N, Osorio JH, Landázuri P. Relación entre el polimorfismo Hind III de la lipoproteín lipasa y lípidos sanguíneos en un grupo de pacientes colombianos con enfermedad obstructiva coronaria. Rev Cienc Salud 2014; 12 (1): 35-45. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud12.1.2014.03](https://doi.org/10.12804/revsalud12.1.2014.03)

Resumen

El polimorfismo Hind III es la variante más común en el gen de la lipoproteín lipasa; sin embargo, su asociación con enfermedad cardiovascular es controversial. *Objetivo:* Establecer la frecuencia del polimorfismo Hind III y su relación con el perfil lipídico y la enfermedad obstructiva coronaria (EOC) en pacientes colombianos. *Materiales y métodos:* La muestra la constituyeron pacientes que asistieron a un centro de hemodinamia del Quindío, por necesidad de una angiografía coronaria. El polimorfismo Hind III fue evaluado por la reacción en cadena de la polimerasa y restricción enzimática. *Resultados:* 389

¹ Grupo de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío. Armenia, Quindío, Colombia.

² Programa de Medicina. Universidad Cooperativa de Colombia. Pasto, Nariño, Colombia

³ Programa de Licenciatura en Biología y Educación Ambiental. Facultad de Educación. Universidad del Quindío. Armenia, Quindío, Colombia.

⁴ Programa de Biología. Facultad de Ciencias Básicas y Tecnologías. Universidad del Quindío. Armenia, Quindío, Colombia.

⁵ Grupo de Investigación Biosalud. Laboratorio de Patología Molecular. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Universidad de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia.

* Correspondencia: plandazu@uniquindio.edu.co Carrera 15 # 12N. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío. Armenia, Quindío, Colombia. Telefax 57 6 7359305.

pacientes fueron divididos en individuos con EOC \geq 50 %, (60,4 %) e individuos con EOC<50 %, (39,6 %). El colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), fue normal en ambos grupos, pero significativamente mayor en EOC \geq 50 %. El colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) fue bajo en ambos grupos. La frecuencia del genotipo Hind+/- y el alelo Hind+ fue 55 % y 76 %, respectivamente, para los genotipos Hind+/- y Hind-/- y el alelo Hind- fue 41,1 %, 3,85 % y 24 %, respectivamente sin diferencias significativas entre los grupos. En EOC \geq 50%, el colesterol total y c-LDL fueron mayores en el alelo Hind-, mientras que el c-HDL fue más bajo en el alelo Hind+, con diferencias significativas con respecto a EOC<50% y los mismos alelos. Se encontraron diferencias claras en triglicéridos y colesterol en lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) entre los genotipos del grupo EOC<50%. *Conclusión:* Este trabajo muestra que aun con valores normales de perfil lipídico, se presenta EOC significativa, que no parece estar asociada a las bajas concentraciones de c-HDL, ni al polimorfismo Hind III de la LPL por sí solo, pero podría estar relacionada a la influencia de estos sobre los lípidos.

Palabras clave: enfermedad arterial coronaria, metabolismo lipídico, polimorfismo, lipoproteinlipasa, coronaria, angiografía coronaria.

Abstract

HindIII polymorphism is the most common variant in the lipoprotein lipase gene, however, its association with cardiovascular disease is controversial. *Objective:* To establish the frequency of the *HindIII* polymorphism and its relationship with lipid profile and coronary arterial disease (CAD) in Colombian patients. *Materials and Methods:* The sample comprised patients attending a central hemodynamics of Quindío, by necessity of coronary angiography. *HindIII* polymorphism was evaluated by polymerase chain reaction and enzyme restriction. *Results:* 389 patients were divided into individuals with CAD \geq 50% (60.4%) and individuals with EOC <50% (39.6%). Low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) was normal, but significantly higher in CAD \geq 50%. High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was low in both groups. *Hind+/-* genotype and *Hind+* allele frequency were 55% and 76%, respectively; for *Hind+/-* genotype was 41.1%, and for *Hind-/-* genotype and *Hind-* allele was 3.85% and 24%, respectively, without significant differences between groups. In CAD \geq 50%, total cholesterol (TC) and LDL-C were higher in allele *Hind-*, while HDL-C was lower in the *Hind+* allele, with significant differences regarding CAD <50% and the same alleles. There were significant differences in triglyceride and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) between genotypes in CAD <50% group. *Conclusion:* This work shows that even with a normal lipid profile, this population presents coronary obstructive disease, which does not seem to be associated with low levels of HDL-C or the LPL *HindIII* polymorphism alone, but may be related to the influence of these on lipids.

Key Words: Coronary artery disease, lipid metabolism, polymorphism, lipoprotein lipase, coronary angiography.

Resumo

O polimorfismo *Hind III* é a variante mais comum no gene da lipoproteína lipase; no entanto, sua associação com doença cardiovascular é controversa. *Objetivo:* estabelecer a frequência do polimorfismo *Hind*

III e sua relação com o perfil lipídico e a doença obstrutiva coronária (EOC) em pacientes colombianos. *Materiais e métodos:* a amostra a constituíram pacientes que assistiram a um centro de hemodinâmica de Quindío, por necessidade de uma angiografia coronária. O polimorfismo Hind III foi avaliado pela reação em cadeia da polimerase e restrição enzimática. *Resultados:* 389 pacientes foram divididos em indivíduos com EOC \geq 50 %, (60,4 %) e indivíduos com EOC $<$ 50 %, (39,6 %). O colesterol nas lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL) foi normal em ambos os grupos, mais significativamente maior em EOC \geq 50 %. O colesterol nas lipoproteínas de alta densidade (c-HDL) foi baixo em ambos os grupos. A frequência do genótipo Hind+/+ e o alelo Hind+ foi 55 % e 76 %, respectivamente, para o genótipo Hind+/- foi 41,1 %, e para genótipo Hind-/- e o alelo Hind- foi 3,85% y 24 %, respectivamente, sem diferenças significativas entre os grupos. Em EOC \geq 50%, o colesterol total e c-LDL foram maiores no alelo Hind-, enquanto que o c-HDL foi mais baixo no alelo Hind+, com diferenças significativas com respeito a EOC $<$ 50% e os mesmos alelos. Encontraram-se diferenças significativas em triglicéridos e colesterol em lipoproteínas de muita baixa densidade (c-VLDL) entre os genótipos do grupo EOC $<$ 50%. *Conclusões:* Este trabalho mostra que ainda com valores normais de perfil lipídico, se apresenta EOC significativa, que não parece estar associada às baixas concentrações de c-HDL, nem ao polimorfismo Hind III da LPL por si só, más poderia estar relacionada à influência destes sobre os lipídios.

Palavras-chave: doença arterial coronária, metabolismo lipídico, polimorfismo, lipoproteína lipase, coronária, angiografia coronária.

Introducción

La lipoproteinlipasa (LPL) es una enzima importante en el metabolismo de los lípidos, porque hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL. Las variaciones en el gen de la LPL afectan la actividad de la enzima que dan como resultado alteraciones en el metabolismo de los lípidos y, finalmente, llevan a enfermedad cardiovascular; la variante más común en el gen de la LPL es el polimorfismo Hind III en el intrón 8 (T481G), el cual se ha asociado a diabetes mellitus e hipertensión, pero su relación con enfermedad cardiovascular aún no es clara porque, en algunos estudios, el polimorfismo Hind III se ha asociado con enfermedad cardiovascular, pero en otros no (1-4). En Colombia, la principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular; sin embargo, hasta donde se conoce en el país no se ha establecido una relación entre enfermedad coronaria y este polimorfismo, por lo tanto, para aumentar el conocimiento de las causales de esta

enfermedad, el objetivo de este trabajo fue establecer la frecuencia del polimorfismo Hind III y una posible relación entre este, el perfil lipídico y la enfermedad coronaria documentada por angiografía en un grupo de pacientes colombianos.

Materiales y métodos

Pacientes: En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos admitidos de manera secuencial en el Centro de Hemodinamia del Quindío entre 2008 y 2009, con necesidad clínica de una angiografía coronaria, historia de isquemia cardiaca y al menos un evento cardiovascular mayor. No se incluyeron pacientes embarazadas, con disbetalipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertensión no controlada, daño renal o síndrome nefrótico idiopático no tratado. Todos los pacientes fueron incluidos prospectivamente, antes de la angiografía firmaron un consentimiento informado y llenaron una encuesta para obtener los datos demográficos

básicos (edad, sexo, dieta, los antecedentes médicos personales y familiares y otros factores de riesgo cardiovascular). El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad del Quindío.

Angiografía coronaria: Fue realizada de acuerdo a métodos estándar por un médico intervencionista. Las lesiones fueron evaluadas por el método de Análisis Cuantitativo Coronario (QCA) por dos observadores independientes que desconocían los resultados del laboratorio. La variabilidad inter-observador fue de 3,8%. La enfermedad obstructiva de las arterias coronarias se definió como una o más estenosis $\geq 50\%$ en una arteria coronaria mayor o en cualquiera de sus ramificaciones principales.

Este procedimiento permitió clasificar a los pacientes en dos grupos. Un primer grupo con enfermedad obstructiva de las arterias coronarias (EOC) mayor e igual al 50% ($EOC \geq 50\%$) y un segundo grupo con enfermedad obstructiva coronaria menor al 50% ($EOC < 50\%$).

Muestras sanguíneas y análisis bioquímicos: Las muestras fueron obtenidas después de 8-12 horas de ayuno durante el procedimiento angiográfico y enviadas al laboratorio. El personal del laboratorio no conocía la información de los pacientes y solo podía identificar las muestras por un número. Para el análisis del perfil lipídico se usó sangre colectada en tubo seco. El suero se obtuvo por centrifugación a 2500 g por 15 minutos, a 4 °C, separado en microtubos y almacenado a -20 °C hasta su uso. A partir del suero, se determinaron los parámetros del perfil lipídico, usando como valores de referencia los del ATP III (5). El CT, los triglicéridos y el c-HDL, se midieron por métodos enzimáticos (kit Sera-Pak plus de Bayer). Para quienes tenían los triglicéridos inferiores a 400 mg/dl, el c-LDL se calculó con la ecuación de Friedewald y el c-VLDL se estimó como una quinta parte de los triglicéridos (6, 7).

Polimorfismo Hind III de LPL

Para determinar el polimorfismo Hind III, se extrajo ADN genómico a partir de los leucocitos de la sangre obtenida en tubos con EDTA, mediante el estuche comercial Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega) y siguiendo las indicaciones del fabricante.

Para determinar los polimorfismos se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), bajo las siguientes condiciones: se mezclaron 10 ul de DNA (500 ng), 5 ul de buffer (10x), 1,5 ul de MgCl₂ (1,5 mM), 2,0 de ul DNTPs (0,4 mM), cebadores Hind-C1 5'-TGA AGC TCA AAT GGA AGA GT-3', Hind-C2 5'-TCA AAG CAA ATG ACT AAA-3' 2,0 ul (3,3 nmol) de cada uno (8), 0,5 ul de Taq polimerasa (2,5 U), 5,0 de DMSO (10%) y se completó con agua hasta 50 ul. El programa de amplificación fue de 35 ciclos distribuidos de la siguiente manera: denaturación inicial 95 °C por 3 minutos, 95 °C por 30 segundos, alineación 60 °C por 40 segundos y extensión de 72 °C de uno a dos minutos, con un paso de extensión final de 7 minutos a 72 °C. El producto se verificó en un gel de agarosa al 1,5% con la observación de una banda de 770 pb.

La digestión del producto de la PCR se realizó bajo las siguientes condiciones: Buffer 0,6 µl, Hind III 0,25 µl, DNA de la PCR 10 µl, a continuación la muestra fue incubada por una hora a 37°C, luego fue puesta diez minutos a 65°C para parar la reacción; la visualización de las muestras se realizó en gel de agarosa al 1,5%. Los productos esperados fueron: para el genotipo +/- una banda de 770 y 600 pb, para el genotipo +/+ una banda de 600 pb y para el genotipo -/- una banda de 770 pb.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo con el total de las muestras que cumplieron los criterios de inclusión. Se definieron los grupos de acuerdo

al grado de obstrucción y se calcularon los valores medios, desviación estándar e intervalos de confianza; se determinó la frecuencia de presentación de los alelos y genotipos por medio del conteo de genes y de la prueba del Chi-cuadrado. El equilibrio Hardy-Weinberg y las diferencias en las frecuencias de los genotipos entre los dos grupos de estudio fueron determinados, igualmente, con la prueba de Chi-cuadrado.

Se utilizó un modelo de regresión logística para evaluar la interacción entre los factores de riesgo, incluyendo el polimorfismo Hind III con la presencia o ausencia de obstrucción coronaria; el número de pacientes con y sin obstrucción fue utilizado como variable dependiente y las otras variables fueron tomadas como variables independientes y apropiadamente clasificadas como cuantitativas o categóricas. Se realizó una Anova de una vía para analizar la relación entre obstrucción coronaria frente al perfil lipídico; y otra Anova para obtener información acerca de las diferencias significativas entre los alelos del polimorfismo Hind III, el perfil lipídico, el género y la obstrucción coronaria. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos, con un nivel de confianza del 95%. El procesamiento de los datos se ejecutó en el programa Stagraphic Centurión.

Resultados

Características generales de la muestra analizada

Se estudiaron 389 pacientes, 142 fueron mujeres con un promedio de edad de 63 años (37-80 años) y 247 hombres con un promedio de 61 años (35-86 años). No se encontraron diferencias significativas para la edad entre géneros.

Análisis angiográfico

De los 389 pacientes, 235 (60,4%) tenían EOC \geq 50% (69 mujeres y 166 hombres) y 154

(39,6%) EOC $<$ 50% (73 mujeres y 81 hombres). El promedio de edad fue mayor para el grupo con EOC \geq 50%, (64,1 años; 63,1-65,1) que para el grupo con EOC $<$ 50%, (60 años; 58,8-61,2) con diferencias significativas entre los grupos de estudio ($p < 0,0001$).

Perfil lipídico en la muestra analizada

El CT, c-LDL, triglicéridos y c-LDL estuvieron dentro de los rangos normales, según los estándares del ATPIII, sin diferencias significativas por género. En mujeres y hombres, los niveles de c-HDL estuvieron en el límite inferior de los valores de referencia establecidos por el ATPIII. Sin embargo, las mujeres presentaron valores de CT y c-HDL significativamente más altos que los hombres ($p=0,0280$ y $p=0,0001$, respectivamente).

Perfil lipídico y obstrucción coronaria

La tabla 1 muestra los parámetros del perfil lipídico en los dos grupos de estudio (EOC \geq 50% y EOC $<$ 50%). Los valores de c-LDL estuvieron dentro de los límites normales pero fueron más altos en el grupo de EOC \geq 50%, que en el grupo EOC $<$ 50% con una diferencia significativa; no se encontró diferencia clara en los niveles de c-HDL aunque estos fueron más bajos en el grupo con EOC \geq 50%, comparados con el grupo con EOC $<$ 50%. En ambos grupos, estos niveles están por debajo de los parámetros de referencia.

Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Hind III del gen de la LPL

La presencia o ausencia del sitio de restricción Hind III en el intrón 8 del gen de la LPL se describe como Hind+ y Hind.

Para la muestra total de pacientes analizada, el genotipo homocigoto Hind+/+ y el alelo Hind+ fueron los de mayor frecuencia (55% y 76%, respectivamente), seguido de genotipo heterocigoto Hind+/- (41,1%), mientras que

Tabla 1. Perfil lipídico y enfermedad obstructiva coronaria.

Parámetro	EOC≥ 50% (n=235)	EOC< 50% (n=154)	p [^]
Colesterol total (mg/dl)	168,8 (165-172,6)	162,8 (158,1-167,5)	0,175
Triglicéridos(mg/dl)	157 (149,1-164,8)	160,6 (150,8-170,3)	0,410
HDL (mg/dl)	42 (41,2-42,9)	43,8 (42,8-44,8)	0,059
VLDL (mg/dl)	31,6 (30-33,2)	31,8 (29,9-33,7)	0,536
LDL (mg/dl)	94,7 (91,3-98,2)	86,8 (82,5-91,1)	0,037

Valores: medias e IC 95 %.

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas en el total de la población estudiada

Frecuencia genotípica	Población total (%) n = 389	EOC< 50% n = 154	EOC≥ 50% n = 235	P
<i>Hind</i> +/+	214 (55)	85 (55,1)	129 (54,9)	0,968
<i>Hind</i> +/-	160 (41,1)	63 (40,1)	97 (41,3)	
<i>Hind</i> -/-	15 (3,89)	6 (3,9)	9 (3,8)	
Frecuencia alélica				
<i>Hind</i> +	294 (75,6%)	188 (75,5%)	117 (75,6%)	0,970
<i>Hind</i> -	95 (24,4%)	57 (24,5%)	37 (24,4%)	

Tabla 3. Distribución alélica, perfil lipídico y enfermedad obstructiva coronaria.

Parámetros (mg/dl)	EOC<50%		EOC≥50%	
	Hind-	Hind+	Hind-	Hind+
Colesterol total	158,7 (152,2-165,3)*	164,1(160,3-167,9)	173,5 (168,2-178,9)	167,2(164,2-170,3)
Triglicéridos	147,6 (135,4-159,9)	164,7(156,5-173)	153,7 (143,8-163,6)	158(151,4-164,7)
HDL	44,1 (42,6-45,6)	43,7 (42,8-44,5)*	43 (41,8-44,2)	41,6*(41-42,3)
VLDL	28,8 (26,5-32,5)	32,7(31,1-34,4)	30,8(28,8-32,7)	31,8(30,5-33,2)
LDL	84,9 (78,9-90,9)*	87,4 (84-90,9)	99,4(94,5-104,3)	93,2(90,4-96)

Valores: medias e IC 95%, *p<0,05 comparando los mismos alelos entre los dos grupos.

el genotipo *Hind*-/- y el alelo *Hind*- fueron los de menor frecuencia (3,85% y 24%, respectivamente) (tabla 2).

Al igual que en la muestra total de pacientes, el genotipo de mayor frecuencia en los pacientes con EOC<50% y con EOC≥50% fue el *Hind*+/+ (55,1% y 54,8%, respectivamente), el genotipo *Hind* -/- fue el menos frecuente en los dos grupos de pacientes. La prueba del Chi-cuadrado mostró que no existen diferencias estadísticamente

significativas entre los individuos con EOC≥50% y los individuos con EOC<50% (p= 0,97 y 0,99 para cada genotipo) (tabla 2).

Distribución alélica, perfil lipídico y enfermedad obstructiva coronaria

Para el grupo EOC≥ 50%, los niveles de CT, triglicéridos, c-VLDL y c-LDL fueron mayores en el alelo *Hind*- comparados con el grupo EOC< 50% con diferencias significativas para el CT y c-LDL.

Tabla 4. Distribución genotípica, perfil lipídico y obstrucción coronaria

Características mg/dl	EOC <50%		EOC >50%		P			
	Hind +/-	Hind +/+	Hind +/-	Hind +/+	Hind +/-	Hind +/+		
Coolesterol total	159,5(152,6-166,4)	166(159,9-171,7)	154,6(113,8-195,5)	168,6 (163,1-174)	0,317	167,8(163,2-172,5)	187,5(166-208,9)	0,425
Triglicéridos	148,3 (133,5-63,2)	170,8(158,1-183,6)	144,25(110,8-177,7)	149,9(138,6-161,3)	0,034*	167,9(158,2-177,6)	146,1(97,1-195,2)	0,088
HDL	44,5(42,8-46,3)	43,4(41,9-44,8)	41,9(38,1-45,7)	43,8(42,6-45)	0,374	41,6(40,6-42,7)	40,9(35,3-46,6)	0,079
VLDL	28,9(26-31,8)	34,2(31,7-36,7)	28,83(22,1-35,5)	30(27,8-32,3)	0,021*	33,8(31,9-35,8)	29,2(19,3-39)	0,067
LDL	85,1(78,7-91,5)	88,3(82,7-93,8)	83,93(43,0-124,8)	93,8(88,9-98,7)	0,464	92(87,8-96,2)	117,8(93,3-142,4)	0,828

Valores: medias e IC 95%. *Valores significativos < 0,05.

En este alelo no se encontraron diferencias entre los dos grupos de estudio para el c-HDL.

Contrario a los resultados encontrados para el alelo Hind-, para el alelo Hind+ solo se encontraron diferencias significativas en los niveles de c-HDL, los cuales fueron más bajos en el grupo EOC \geq 50% que en el grupo EOC< 50% (tabla 3).

Distribución genotípica, perfil lipídico y enfermedad obstructiva coronaria

Al igual que en la distribución alélica, en la distribución genotípica, los parámetros del perfil lipídico estuvieron dentro de los límites normales en los grupos de estudio, excepto por los niveles de c-HDL que fueron bajos en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en los genotipos entre los dos grupos de pacientes. Pero se percibieron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos y c-VLDL entre los genotipos del grupo de pacientes con EOC< 50%, siendo ambos mayores en el genotipo Hind+ /+ (tabla 4).

Distribución alélica y perfil lipídico en pacientes por género

En cuanto al género, los resultados indican que en la población de estudio existen más hombres con el alelo Hind+ y que ellos presentan un valor significativamente más bajo de colesterol total comparado con las mujeres (p= 0,020).

Para el c-HDL, las mujeres tienen niveles más altos comparados con los hombres en los dos alelos (Hind- p= 0,002) (Hind+ p= 0,000).

Discusión

En este trabajo se estudió el polimorfismo Hind III de la LPL, el perfil lipídico y la relación de estas variables con la enfermedad coronaria. Los niveles de c-LDL fueron normales en los dos grupos de pacientes, sin embargo, en el grupo con (EOC \geq 50%), los niveles de c-LDL

fueron significativamente mayores cuando se les comparó con los individuos con EOC< 50%; esto confirma estudios previos en donde se establecen relaciones entre el c-LDL y la enfermedad coronaria. Lo sorprendente de este hallazgo fue encontrar la misma relación aún en niveles normales de esta lipoproteína. Esto podría significar, como de hecho lo han demostrado varios trabajos, que no solo es importante la concentración de c-LDL sino también el tipo de LDL. A este respecto Ai y colaboradores, en un estudio con mujeres y hombres con EOC, mostró que las mujeres con EOC tenían las partículas LDL pequeñas y densas (sdLDL, por small dense) significativamente más altas que las mujeres control, a pesar que las LDL eran similares en ambas (9). Sin embargo, para los hombres, el mismo estudio de Ai y colaboradores mostró que los hombres con EOC tenían c-LDL más bajo que los controles mientras las partículas sdLDL fueron similares (9). En otro estudio, Doi y colaboradores mostraron que en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, prevalecían las sdLDL (10); la enfermedad poliquística se asocia con riesgo cardiovascular; sin embargo, en nuestro estudio no medimos las sdLDL, para valorar la importancia de ellas en la EOC con c-LDL normales, como en el caso de esta investigación.

Por otro lado, este trabajo también muestra niveles de c-HDL en el límite inferior de lo normal en ambos grupos de pacientes, pero sin diferencias significativas entre ellos. Estos datos confirman estudios previos nuestros, y de otros grupos colombianos, donde se evidencia que, para muchos grupos poblacionales colombianos (sanos o con diferentes patologías cardiovasculares), tener bajos niveles de c-HDL es una constante, que debe ser investigada a profundidad para entender los mecanismos o causas de su ocurrencia y su relación con la EOC (11-14).

Esta investigación también evaluó la influencia del polimorfismo Hind III de la LPL, en la variación en los lípidos plasmáticos de los dos grupos de estudio. La evidencia de algunos estudios muestra que este polimorfismo se asocia con un alto nivel de triglicéridos y un descenso en el c-HDL (15, 16); pero otros estudios no muestran esta relación (17, 18). En este trabajo se encontró que, en ambos grupos, los pacientes con el alelo Hind+ tenían el c-HDL en el límite inferior de lo normal, pero en los pacientes con EOC \geq 50% los niveles de c-HDL fueron significativamente más bajos. Esto es similar a lo descrito por Gerdes y colaboradores en población danesa y por Radha y colaboradores en individuos asiáticos (19, 20). Los resultados aquí descritos muestran que el CT y el c-LDL fueron más altos en los individuos con EOC \geq 50% y alelo Hind-. En este trabajo no se encontró una relación directa entre la EOC y el polimorfismo Hind III independientemente del perfil lipídico; situación similar a lo descrito por Xu y colaboradores en población con infarto cerebral y Sagoo y colaboradores en un metaanálisis, a pesar que en ambos estudios sí encontraron diferencias en los polimorfismos (21, 22). Sin embargo, es posible que esta ausencia de relación encontrada se deba al hecho que las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos fueron similares en los dos grupos. Investigaciones anteriores en el país han mostrado que para esta población las principales variables lipídicas y genéticas

de riesgo cardiovascular se comportan de manera distinta, y que, a pesar de las HDL bajas, el riesgo cardiovascular generado por este último factor, parece tener mecanismos aun no explicados para nuestra población (23, 24); por esto es necesario investigar nuevas relaciones y asociaciones que expliquen la alta tasa de muerte por enfermedad cardiovascular vista en la población colombiana.

En conclusión, nuestro trabajo muestra que aún con valores normales de perfil lipídico, excepto por las HDL que son muy bajas en este grupo poblacional, se presenta enfermedad coronaria significativa, que no parece estar asociada ni al polimorfismo Hind III de la LPL ni a las bajas concentraciones de c-HDL. Es necesario investigar si la enfermedad coronaria en esta población estaría ligada, por un lado, a distintos subtipos de c-HDL y c-LDL y, por otro, a distintos haplotipos asociados.

Financiación

La investigación, es parte del proyecto 1113408 20436-304-2007 financiado por Colciencias y la Universidad del Quindío, proyecto 376-2007.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no hay conflictos de intereses.

Agradecimientos

A los pacientes que accedieron a participar en el proyecto y a los médicos que los atendieron.

Bibliografía

1. Chen Q, Razzaghi H, Demirci FY, Kamboh MI. Functional significance of lipoprotein lipase Hind III polymorphism associated with the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;200:102-8.
2. Qi Y, Liu J, Wang W, Wang M, Sun J-Y, Liu J, et al. The Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1229-33.
3. Hemimi NS El Din, El Salam MMA, Elwahab MAA. The lipoprotein lipase Hind III polymorphism and the susceptibility to hypertension. *Egypt J Biochem & Mol Biol*. 2009;27:129-44.

4. AshokKumar M, Subhashini NGV, Kanthimathi S, SaiBabu R, Ramesh A, Cherian KM, et al. Associations for lipoprotein lipase and peroxisome proliferator-activated receptor-g gene and coronary artery disease in an indian population. *Arch Med Res.* 2010;41:19-25.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and threatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-98.
6. Friedewald, WF; Levy, RI; Fredrickson, DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1977;18:499-502.
7. Johnson R, McNutt P, MacMahon S, Robson R. Use of the friedewald formula to estimate LDL-cholesterol in patients with chronic renal failure on dialysis. *Clin Chem.* 1997;43(11):2183-2184.
8. Anderson JL, King GJ, Bair TL, Elmer SP, Muhlestein JB, Habashi J, et al. Association of lipoprotein lipase gene polymorphisms with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33(4):1013-20.
9. Ai M, Otokozawa, S, Asztalos BF, Ito Y, Nakajima K, White CC, Cupples LA, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem.* 2010;56:967-76.
10. Doi S a R, Abbas JMK, Parkinson L, Chakraborty J, Akanji AO. LDL species heterogeneity in the atherogenic dyslipidemia of polycystic ovary syndrome. *Am. J. clin. Path.* 2008;129:802-10.
11. Landázuri P, Loango N, Gallego ML. Cardiovascular risk factors in first-degree relatives of patients with hypertension. *Colombia Med.* 2011;42:17-25.
12. Jiménez JA, Loango N, Giraldo AM, Landázuri P, Castaño H. Sphingomyelin of erythrocytes membranes is related to total cholesterol and LDL-Cholesterol in patients with significant coronary arterial disease. *Open Clin. Chem. J.* 2012;5:27-32.
13. Torres-Castro Isidro, Hendauss-Waked Hassan, Baena-Rivero Antonio, Granados-Gómez Carlos E. Frecuencia y pertinencia del perfil lipídico como examen inicial en vértigo periférico. *Rev. Salud pública.* 2011;13:796-803.
14. Poveda E, Callas N, Baracaldo C, Castillo C, Hernández P, Guerra M. Evaluación de las concentraciones de lípidos y apoproteínas A-I y B-100 en un grupo de escolares de cinco departamentos del centro-oriente de Colombia. *Biomédica.* 2007;27:385-99.
15. Shimo-Nakanishi Y, Urabe T, Hattori N, Watanabe Y, Nagao T, Yokochi M, et al. Polymorphism of the lipoprotein lipase gene and risk of atherothrombotic cerebral infarction in the japanese. *Stroke.* 2001;32:1481-86.
16. Goodarzi MO, Taylor KD, Guo X, Hokanson JE, Haffner SM, Cui J, Chen Yi-D I, Wagenknecht LE, Bergman RN, Rotter JI. Haplotypes in the Lipoprotein Lipase Gene Influence Fasting Insulin and Discovery of a New Risk Haplotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:293-296.
17. Holmer S R., Hengstenberg C, Mayer B, Döring A, Löwel H, Engel S, Hense HW, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism, cholesterol subfractions and myocardial infarction in large samples of the general population. *Cardiovas Res.* 2000;47(4):806-12.
18. AshokKumar M, Subhashini NGV, Kanthimathi S, SaiBabu R, Ramesh A, Cherian KM, Emmanuel C. Associations for lipoprotein lipase and peroxisome proliferator-activated receptor-g gene and coronary artery disease in an indian population. *Arch Med Res.* 2010;41:19-25
19. Gerdes C, Gerdes LU, Hansen PS, Faergeman O Polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with plasma lipid concentrations in 40-year-old Danish men. *Circulation.* 1995;92:1765-69.
20. Radha V, Mohan V, Vidya R, Ashok AK, Deepa R, Mathias RA. Association of lipoprotein lipase HindIII and Ser447Ter polymorphisms with dyslipidemia in Asian Indians. *Am J Cardiol.* 2006;97:1337-42.

21. Xu E, Li W, Zhan L, Guan G, Wang X, Chen S, Shi Y. Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene are associated with atherosclerotic cerebral infarction in the chinese. *Neuroscience*. 2008;155:403-8.
22. Sahoo GS, Tatt I, Salanti G, Butterworth AS, Sarwar N, van Maarse M, Jukema JW, et al. Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a HuGE association review and meta-analysis. *Am. J. epidemiol.* 2008;168:1233-46.
23. Giraldo AM, Loango N, Castaño H, Landázuri P Actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol. Polimorfismos del gen en pacientes colombianos con enfermedad coronaria. *Rev Colomb Cardiol*. 2012;19:172-9.
24. Cardona-Barreto A, Giraldo AM, Loango N, Castaño H, Landázuri P. Relación entre la enzima convertidora de angiotensina, polimorfismo I/D, y obstrucción coronaria en una población del Quindío, Colombia. *Universitas Scientiarum*. 2011;16(3):193-9.