

Concentraciones séricas de apo B como marcador de aterosclerosis coronaria en varones

J.J. Gómez Barrado, J.C. García Rubira^a, S. Turégano Albarrán, R. Hidalgo Urbano^a, F. Fabiani Romero^a y J.M. Cruz Fernández^a

Unidad de Cardiología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ^aHospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Fundamento. La cardiopatía isquémica constituye la primera causa de mortalidad en las sociedades desarrolladas. La estrecha relación entre la formación de la placa de ateroma y la composición de las lipoproteínas ha sido puesta de manifiesto por diversos investigadores. Estudiamos la posible relación entre la concentración sérica de apolipoproteína A-I (apo A-I), apolipoproteína B (apo B) y otros parámetros lipídicos, y la gravedad de la aterosclerosis coronaria evaluada mediante angiografía.

Pacientes y método. A 60 varones entre 30 y 80 años con coronariografía reciente se les determinaron las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, apo A-I y apo B. Se compararon las concentraciones de lípidos en dos grupos de pacientes con y sin lesiones coronarias.

Resultados. El único parámetro que evidenciaba diferencias significativas entre los pacientes con y sin lesiones coronarias fue la apo B ($114,5 \pm 30$ mg/dl y $94,3 \pm 27$ mg/dl, respectivamente; $p = 0,003$). Por otra parte, las concentraciones de lípidos se correlacionaron con el número de lesiones coronarias en la angiografía. No se observó correlación significativa entre los parámetros lipídicos y el grado de aterosclerosis coronaria, excepto para las concentraciones séricas de apo B ($r = 0,3356$; $p = 0,004$), apreciándose una

tendencia estadística en el caso del cLDL ($r = 0,1864$; $p = 0,07$).

Conclusión. Las concentraciones séricas de apo B son el parámetro lipídico que mejor predice la existencia de aterosclerosis coronaria y el que mejor se correlaciona con el grado de aterosclerosis coronaria.

Palabras clave:

Apolipoproteína B. Colesterol. Enfermedad arterial coronaria. Aterosclerosis.

APO B SERUM LEVELS AS A MARKER OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN MEN

Background. Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death in developed countries. Several investigators have clearly demonstrated that a strong relationship exists between lipoprotein composition and the development of the atherosclerotic plaque. We have studied the potential relationship between Apo A1, apo B and other serum lipid parameters and the severity of angiographically assessed coronary atherosclerosis.

Patients and methods. Sixty male patients aged 30 to 80 years who had recently undergone coronary angiography were included, and their serum levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, Apo A1 and apo B were measured. We compared the lipid profile of the two study groups with and without angiographically proven CAD.

Results. Serum apo B concentrations in patients with and without CAD were $114,5 \pm 30$ mg/dl and $94,3 \pm 27$ mg/dl, respectively ($p = 0.003$). Apo B was the only lipid parameter that was significantly

Correspondencia: Dr. J.J. Gómez Barrado.
Unidad de Cardiología. Hospital San Pedro de Alcántara.
Avda. Millán Astray, s/n. 10003 Cáceres.

different between the two patient groups. Serum lipid levels were correlated with the number of coronary lesions. However, no correlation was found between lipid parameters and the severity of coronary atherosclerosis, except for serum levels of apo B ($r = 0.3356$; $p = 0.004$), with a statistical trend for LDL-cholesterol ($r = 0.1864$; $p = 0.07$).

Conclusion. Serum levels of apo B are the best discriminant factor for both the presence and severity of coronary atherosclerosis.

Introducción

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las encargadas de abastecer de colesterol a los tejidos, para lo cual deben ser internalizadas en las células mediante un mecanismo receptor dependiente del receptor de las LDL. Por otra parte, las LDL desempeñan un papel esencial en la génesis y desarrollo de la placa de ateroma.

Las apolipoproteínas, al ser parte integrante de las lipoproteínas, también se han relacionado con la aterosclerosis y, así, la apolipoproteína B (apo B) ha demostrado tener una correlación positiva con la incidencia de cardiopatía isquémica, mientras que la Apo A se ha mostrado como protectora.

La Apo A-I es la apolipoproteína más abundante en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y las bajas concentraciones plasmáticas de apo A-I resultan, por lo general, en un déficit de HDL y en un aumento del riesgo de enfermedad coronaria. Se ha descrito una correlación inversa entre las concentraciones de Apo A-I y la morbilidad por enfermedad coronaria¹⁻⁴.

La apo B es una de las apolipoproteínas más abundantes en los quilomicrones y en el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), y la única que se encuentra en el colesterol unido a LDL (cLDL); tiene una función estructural, por lo que no es transferible. En el plasma se encuentran dos formas de apo B: la B-48, de origen intestinal, y la B-100, de origen hepático; esta última constituye el determinante de la unión de las lipoproteínas al receptor de las LDL. Las concentraciones elevadas de apo B y de cLDL se han asociado con un riesgo mayor de enfermedad coronaria.

Se ha encontrado una fuerte correlación entre la presencia de concentraciones elevadas de apo B y la aterosclerosis^{1,5-7}. Por otra parte, la disminución de las concentraciones elevadas de apo B se ha asociado con una regresión significativa de las lesiones coronarias ateroscleróticas⁸.

En un subestudio del estudio 4S se demuestra que la disminución del riesgo de aparición de acontecimientos coronarios graves producida por el tratamiento con simvastatina se debe a modificaciones lipoproteicas causadas por este fármaco, fundamentalmente en la concentración de colesterol total y colesterol unido a HDL (cHDL) y en la concentración de apo B⁹.

En el presente trabajo se analizó la relación de varios parámetros lipídicos, incluidas las apolipoproteínas A-I y B, con la presencia y el grado de aterosclerosis coronaria valorada angiográficamente.

Pacientes y métodos

Se incluyó en el estudio a 60 individuos varones con edades comprendidas entre 30 y 80 años, con una coronariografía reciente.

Se eligió al azar a 30 pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales y sin evidencia clínica de isquemia, es decir, sin clínica de angina ni infarto de miocardio (generalmente se trataba de pacientes con valvulopatía), y otros 30 pacientes con cardiopatía isquémica estable; todos debían haber presentado un infarto de miocardio previo o angina con cambios electrocardiográficos típicos de isquemia miocárdica y coronariografía con lesiones coronarias significativas en al menos un vaso (clínicamente podían estar asintomáticos o presentar angina de esfuerzo estable). En el grupo de pacientes con coronarias angiográficamente normales, había 14 que tenían menos de 55 años, y en el grupo con cardiopatía isquémica estable, los menores de 55 años eran 17 pacientes.

A todos los individuos se les determinaron las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos, cHDL, cLDL, cVLDL, Apo A-I y apo B mediante una sola muestra de sangre venosa en ayunas, extraída por la mañana. El colesterol total y los triglicéridos se determinaron mediante métodos enzimáticos. Las fracciones del colesterol se separaron por ultracentrifugación, usando el método de rutina de la LCR (*Lipid Research Clinic*). Las Apo A-I y B se determinaron por un método basado en la reacción de un anticuerpo y la apolipoproteína de la muestra.

Las estenosis coronarias se estimaron visualmente por un experto en angiografía y se expresaron como porcentaje del diámetro de la luz. Una estenosis se consideró significativa si ocupaba al menos el 70% del diámetro de la luz de cualquiera de los vasos principales. La enfermedad coronaria se definió por la presencia de lesiones significativas en la angiografía coronaria según la clasificación tradicional de 1, 2 o 3 vasos.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS). Definimos el nivel de significación estadística como $p < 0,05$. Cuando el valor de p estaba entre 0,05 y 0,1 se consideró que existía una tendencia estadística.

Los datos basales se presentan en forma de valores medios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas, las cuales se han comparado mediante la prueba de la t de Student. Las correlaciones se analizaron mediante análisis univariable; la relación entre variables se evaluó mediante una prueba de tendencia lineal, el coeficiente de correlación.

Resultados

De los 60 pacientes, 30 pacientes (50%) no presentaban lesiones coronarias significativas, mien-

Tabla 1. Perfil de lípidos y lipoproteínas en los individuos con y sin lesiones coronarias

| | Sin EC (n = 30) | Con EC (n = 30) | p* |
|------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Colesterol total | 208,0 ± 46 | 222,1 ± 49 | NS |
| cHDL | 40,3 ± 11 | 38,5 ± 8 | NS |
| cLDL | 143,9 ± 35 | 158,6 ± 40 | NS |
| cVLDL | 23,9 ± 23 | 25,0 ± 11 | NS |
| Triglicéridos | 160,8 ± 130 | 154,4 ± 56 | NS |
| Apo A-I | 101,7 ± 27 | 97,5 ± 23 | NS |
| Apo B-100 | 94,3 ± 27 | 114,5 ± 30 | 0,003 |

*Prueba de la t de Student.

Los valores de lípidos y lipoproteínas se expresan en mg/dl, media ± desviación estándar.

EC: enfermedad coronaria; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cVLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B-100: apolipoproteína B-100.

Tabla 2. Correlación simple entre el número de lesiones coronarias y la concentración de lípidos y lipoproteínas séricas en la población total de individuos

| | r | p |
|------------------|---------|-------|
| Colesterol total | 0,1189 | 0,183 |
| cHDL | -0,0847 | 0,260 |
| cLDL | 0,1864 | 0,077 |
| cVLDL | -0,0325 | 0,403 |
| Triglicéridos | -0,0908 | 0,245 |
| Apo A-I | -0,0917 | 0,243 |
| Apo B-100 | 0,3356 | 0,004 |

r: coeficiente de correlación lineal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cVLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B-100: apolipoproteína B-100.

tras que los otros 30 (50%) presentaban enfermedad coronaria angiográfica; 10 tenían lesiones coronarias de un vaso; otros 10, lesiones de 2 vasos, y los 10 restantes, lesiones de 3 vasos.

Calculamos los valores medios de lípidos y lipoproteínas en los grupos de pacientes con y sin enfermedad coronaria y los comparamos mediante la prueba de la t de Student. Sólo existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las concentraciones de Apo B-100 ($p < 0,05$) (tabla 1).

En la tabla 2 se expone la correlación entre el número de lesiones coronarias y los valores lipídicos en la población total. Existía una correlación significativa entre la apo B y el grado de gravedad de la enfermedad coronaria ($p = 0,004$) y una tendencia estadística en el caso del cLDL ($p = 0,07$).

El resto de parámetros lipídicos no evidenciaban asociación con el grado de aterosclerosis coronaria.

Tabla 3. Correlación simple entre el número de lesiones coronarias y la concentración de lípidos y lipoproteínas séricas en individuos menores de 55 años

| | r | p |
|------------------|--------|------|
| Colesterol total | 0,100 | 0,29 |
| cHDL | -0,098 | 0,29 |
| cLDL | 0,208 | 0,13 |
| cVLDL | -0,124 | 0,25 |
| Triglicéridos | -0,209 | 0,12 |
| Apo A-I | -0,049 | 0,39 |
| Apo B-100 | 0,290 | 0,05 |

r: coeficiente de correlación lineal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cVLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B-100: apolipoproteína B-100.

Cuando estudiamos exclusivamente a los pacientes menores de 55 años, encontramos que la asociación estadística entre la apo B y el número de lesiones coronarias era menos intensa, y existía sólo una tendencia estadística ($p = 0,056$) (tabla 3).

Discusión

Los datos epidemiológicos que asocian las anomalías de los lípidos plasmáticos y la enfermedad cardiovascular son irrefutables^{10,11}. La correlación entre colesterol sérico y enfermedad cardiovascular es continua para concentraciones superiores a 200 mg/dl, con una pendiente progresivamente creciente y paralela a la de la mortalidad global^{12,13}. De las lipoproteínas que transportan los lípidos en sangre, la fracción LDL es la más aterogénica, y la fracción HDL disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los estudios de las apolipoproteínas en relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular son recientes. Existen datos de que las concentraciones bajas de Apo A-I y el exceso de apo B tienen relación con la presencia y gravedad de la enfermedad coronaria.

En nuestro estudio, el único parámetro que evidencia una correlación estrecha e independiente con la presencia de aterosclerosis coronaria angiográfica es la apo B. A pesar del escaso número de pacientes, que quizás imposibilite alcanzar la significación estadística de otros parámetros como el colesterol total o el cLDL, la Apo B-100 pone de manifiesto una correlación muy significativa con el número de estenosis coronarias.

Varios estudios desde principios de los años setenta han señalado el significado de las apolipoproteínas para el desarrollo de aterosclerosis. Durring-

ton et al^{14,15} destacaron el valor predictivo de las apolipoproteínas en el infarto de miocardio. Avogaro et al¹⁶ encontraron concentraciones significativamente reducidas del cociente Apo A-I/apo B en pacientes con infarto de miocardio, en comparación con un grupo de individuos sanos.

La relación de las apolipoproteínas con la enfermedad coronaria no sólo se ha demostrado en estudios clínicos, sino que se ha puesto de manifiesto en múltiples estudios angiográficos. En un estudio realizado por Hamsten et al¹⁷ se destacaba el significado de las concentraciones de apo B para la progresión de la aterosclerosis.

En nuestro estudio encontramos relación tanto con la presencia como con la gravedad de la aterosclerosis. Noma et al¹⁸ encontraron correlaciones elevadas de los cocientes de apolipoproteínas con su gravedad morfológica. Aro et al¹⁹ y Sedlis et al²⁰ encontraron, en sus trabajos, correlaciones fuertes entre las apolipoproteínas y la gravedad de la enfermedad coronaria. El hecho de que en nuestro trabajo, al analizar a los pacientes más jóvenes, se pierda significación estadística corroboraría que las concentraciones de apo B estarían directamente implicadas en el desarrollo de aterosclerosis coronaria, que aumenta con la edad y, por tanto, tendría un papel menos preeminente en jóvenes que en ancianos.

En un subestudio del estudio 4S publicado recientemente se demuestra que la disminución del riesgo de aparición de acontecimientos coronarios graves producida por la simvastatina se debe a modificaciones lipoproteicas causadas por este fármaco, fundamentalmente en la concentración de colesterol total y cHDL, y en la concentración de apo B⁹.

Todos estos datos son indicativos del significado de la apo B como un factor proaterogénico que interviene en la patogenia de la aterosclerosis.

El significado fisiopatológico de la apo B se deriva de su estructura bioquímica y de su función. La apo B es el componente que permite la unión de las partículas LDL con el receptor celular y, por consiguiente, interviene de manera directa en el catabolismo de las LDL. Diversos defectos genéticos del receptor de la apo B pueden dar como resultado una pérdida total o parcial de la capacidad de unión²¹⁻²³. Debido a este receptor disfuncional, se produce la acumulación y depósito de las LDL en el endotelio, y esta sobrecarga local de moléculas ricas en lípidos promueve la progresión de la arteriosclerosis.

El presente estudio sugiere que la Apo B-100 puede identificar a los varones con riesgo de enfermedad coronaria mejor que el resto de parámetros lipídicos estudiados.

Los estudios futuros sobre patogenia de la aterosclerosis deben incluir las apolipoproteínas para mejorar la valoración del riesgo individual de enfermedad cardiovascular.

La mayoría de protocolos y recomendaciones, tanto en prevención primaria como secundaria, tienen en cuenta en la actualidad las concentraciones de cLDL a la hora de establecer el riesgo coronario. En un futuro, posiblemente, las concentraciones de apo B puedan constituir un parámetro bioquímico más sensible para establecer el riesgo de enfermedad coronaria y guiar su tratamiento.

Bibliografía

1. Fager G, Wiklund O, Olafsson S, Wihelmsen L, Bondjers G. Multivariate analysis of serum apolipoproteins and risk factors in relation to acute myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 273-279.
2. Fruchart JC, Ailhaud G. Apolipoprotein A-containing lipoprotein particles: physiological role, quantification, and clinical significance. *Clin Chem* 1992; 38: 793-797.
3. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJT. Apolipoprotein AI as a marker of angiographically assessed coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 385-389.
4. Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, Agnarsson U, Thorgerirsson G, Sigfusson N. Predictive value of apolipoprotein in a prospective survey of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1993; 69: 1251-1254.
5. Riesen WF, Mordasini R, Salzmann C, Theler A, Gurtner HP. Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1980; 37: 157-162.
6. Tornvall P, Bavenholm P, Landou C, De Faire U, Hamsten A. Relation of plasma levels and composition of apolipoprotein B-containing lipoproteins to angiographically defined coronary artery disease in young patients with myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 2180-2189.
7. Whayne TF, Alaupovic P, Curry MD, Lee ET, Anderson PS, Schechter E. Plasma apolipoprotein B and VLDL-, LDL-, and HDL-cholesterol as risk factor in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 1981; 39: 411-424.
8. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298.
9. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O. Modificaciones lipoproteicas y disminución de la incidencia de acontecimientos coronarios graves en el Estudio Escandinavo de Supervivencia de la Simvastatina. *Circulation* 1998; 97: 1453-1460.
10. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41: 1-21.
11. Dawber TR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
12. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201.

13. Castelli W. Epidemiology of coronary heart disease. *Am J Med* 1984; 76: 41-44.
14. Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Kane J, Stephens WP. Serum apolipoproteins AI and B and lipoproteins in middle aged men with an without previous myocardial infarction. *Br Heart J* 1986; 56: 206-212.
15. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D. Apolipoprotein (a), AI, B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988; 1: 1070-1073.
16. Avogaro P, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Quinci GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet* 1979; 1: 901-903.
17. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Dahlen G, De Faire U. Relationship of angiographically defined coronary artery disease to serum lipoproteins and apolipoproteins in young survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1986; 73: 1097-1110.
18. Noma A, Yokosuka T, Kitamura K. Plasma lipids and apolipoproteins as discriminators for presence and severity of angiographically defined coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1983; 49: 1-7.
19. Aro A, Soimakallio S, Voitelainen E, Ehnholm C, Wiljasalo M. Serum lipoprotein and apoprotein levels as indicators of the severity of angiographically assessed coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1986; 62: 219-225.
20. Sedlis SP, Schechtman KB, Ludbrook PA, Sobel BE, Schonfeld G. Plasma apoproteins and the severity of coronary artery disease. *Circulation* 1986; 73: 978-986.
21. Breslow JL. Human apolipoprotein molecular biology and genetic variation. *Ann Rev Biochem* 1985; 54: 699-727.
22. Brewer HB, Santamaría-Fojo S, Hoeg JM. Genetic defects in the human plasma apolipoproteins. *Atherosler Rev* 1991; 23: 51-61.
23. Young SG. Recent progress in understanding Apolipoprotein B. *Circulation* 1990; 82: 1574-1594.