

Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment

A. Sniderman, C.D. Furberg, A. Keech, J.E. Roeters van Lennep, J. Frohlich, I. Jungner, G. Walldius.

Lancet 2003;361:777-80.

El artículo publicado por Sniderman et al es el último de una serie que muestra datos a favor de la utilización de la apolipoproteína B (apo B) en la evaluación y seguimiento de los pacientes con dislipemia. Los autores resumen los resultados de los estudios epidemiológicos que demuestran que la apo B es mejor predictor de episodios cardiovasculares que el colesterol total y el colesterol LDL (cLDL) y que el cociente apo B/apolipoproteína A1 es superior al colesterol total/colesterol HDL (cHDL), tanto en pacientes sin como con tratamiento hipolipemiante. Asimismo, aportan datos no publicados de estudios observacionales y que muestran que el valor predictivo de la apo B es incluso superior al del colesterol no-HDL (c-noHDL), recientemente incluido como objetivo terapéutico secundario en los pacientes con triglicéridos superiores a 200 mg/dl (2,25 mmol/l)¹.

Tanto el c-noHDL como la apo B han demostrado ser mejores predictores de episodios cardiovasculares que el cLDL en estudios epidemiológicos²⁻⁴ y, en el caso de la apo B, también en estudios de intervención⁵. El primero incluye el colesterol de todas las partículas aterogénicas y tiene a su favor la sencillez y economía de su cálculo (colesterol total - cHDL). El segundo representa el número total de partículas aterogénicas y es mejor predictor, aunque constituye una determinación (y un coste) adicional al perfil lipídico convencional. No obstante, existen datos, publicados también por Sniderman et al, que sugieren que se toman similares decisiones terapéuticas si éstas se basan en los componentes del perfil lipídico completo o solamente en las concentraciones de apo B⁶.

Estos hallazgos tienen especial repercusión en los pacientes con dislipemia aterogénica, propia del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus tipo 2, donde la fórmula de Friedewald infraestima el cLDL⁷ y son frecuentes los fenotipos de dislipemia con hiperapo B, presentes incluso en el 45% de los pacientes con cLDL normal^{8,9}. Aunque existe una buena correlación entre el c-noHDL y la apo B¹⁰, pocos son los datos sobre las implicaciones terapéuticas de utilizar uno u otro componente en la evaluación de la dislipemia. Nosotros comparamos recientemente la clasificación de un grupo de 122 pacientes con diabetes tipo 2 en fenotipos de dislipemia según se utilizaran los triglicéridos y el c-noHDL o los triglicéridos y la apo B. En los pacientes con triglicéridos por encima de 200 mg/dl (2,25 mmol/l), la concordancia era muy buena entre ambas magnitudes. No obstante, en el grupo normotrigliceridémico, el 48% de los pacientes con c-noHDL normal tenían una apo B aumentada, es decir, tenían un fenotipo de riesgo no detectado por el c-noHDL¹¹. En resumen, tanto el c-noHDL como la apo B son superio-

res al cLDL como marcadores de riesgo cardiovascular. No obstante, no son equivalentes y cada vez son más los datos que apoyan la inclusión de la determinación de apoB en la evaluación y seguimiento de la dislipemia, especialmente en la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico.

A.M. Wägner

Bibliografía

1. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-96.
2. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Laugenberg P, Bachrach PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413-9.
3. Lu W, Resnik HE, Jones KL, Jain AK, Robbins DC, Howard BV. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26: 16-23.
4. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
5. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Charfield M, Weiss S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477-84.
6. Miremadi S, Sniderman A, Frohlich J. Can measurement of serum apolipoprotein B replace the lipid profile monitoring of patients with lipoprotein disorders? *Clin Chem* 2002;48:484-8.
7. Wägner AM, Sánchez-Quesada JL, Pérez A, Rigla M, Blanco-Vaca F, Ordóñez-Llanos J. Inaccuracy of calculated LDL cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decision. *Clin Chem* 2000;46:1830-2.
8. Wägner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellví A, Ordóñez J. Apolipoprotein B identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:812-7.
9. Sniderman A, Lamarche B, Tilley J, Secombe D, Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:579-82.
10. Leroux G, Lemieux I, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, Lupie PJ, et al. Influence of triglyceride concentration on the relationship between lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B and A-I levels. *Metabolism* 2000;49:53-61.
11. Wägner AM, Pérez A, Zapico E, Ordóñez J. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in the dyslipidemic classification of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:2048-51.

The apolipoprotein B R3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia

Castillo S, Tejedor D, Mozas P, Reyes G, Civeira F, Alonso R, et al.

Atherosclerosis 2002;165:127-35.

La hipercolesterolemia familiar (HF) y la apolipoproteína B-100 (apo B) defectuosa familiar son enfermedades

autosómicas codominantes, caracterizadas por un incremento del colesterol LDL y enfermedad coronaria prematura. Estas enfermedades son causadas por mutaciones de los genes del receptor de LDL y de la apo B, que afectan los dominios de unión de sus productos proteicos. La certeza diagnóstica de estas enfermedades mediante ensayos moleculares es de gran trascendencia con el fin de poder iniciar precozmente una intervención dirigida a disminuir el riesgo cardiovascular. Se efectuó un cribado de ADN mediante un protocolo modificado de reacción en cadena de la polimerasa y genotipado con enzimas de restricción para la mutación genética R3500Q de la apo B en 913 individuos españoles no relacionados diagnosticados clínicamente de HF. Se identificaron 13 sujetos heterocigotos para la apo B-100 defectuosa familiar (frecuencia del 1,4% en individuos con diagnóstico clínico de HF). La prevalencia de individuos hipercolesterolémicos con apo B-100 defectuosa familiar en la población general española se estimó del $2,8 \times 10^{-5}$ (intervalo de confianza [IC] del 95%, $-3,1 \times 10^{-4}$ a $-3,7 \times 10^{-4}$). Los familiares de 11 de los 13 casos de apo B-100 defectuosa familiar procedían de Galicia, región céltica del noroeste de España. Dado que la presente serie incluye 100 sujetos no relacionados de Galicia, la apo B-100 defectuosa familiar constituye una importante causa genética de hipercolesterolemia en dicha región. Todas las mutaciones R3500Q del gen de la apo B se localizaron en el mismo alelo, asignado al haplotipo XbaI/MspI+/EcoRI-3hVR48, sugiriendo que los alelos mutantes son idénticos, tal y como se ha observado en otras poblaciones caucasianas. En conclusión, la mutación R3500Q del gen de la apo B, causa frecuente de HF en Europa central, es infrecuente en la población general española pero común en Galicia.

COMENTARIO

Tradicionalmente, en nuestro medio se considera que la hipercolesterolemia familiar es una enfermedad hereditaria codominante debida a mutaciones del gen del receptor de LDL. Este concepto, aunque correcto, tiene excepciones en cuanto a la etiología. En efecto, existen otros defectos moleculares que, aunque minoritarios respecto al defecto "clásico" del receptor de LDL, pueden en algunos casos causar hipercolesterolemia familiar. Entre éstos se cuentan algunas mutaciones de la apolipoproteína E (apo E), la proteína ARH (que parece interaccionar con el dominio intracitoplasmático del receptor de LDL) y la apo B. Estas últimas se conocen como apo B-100 defectuosa familiar, debido a que fueron identificadas a partir de la caracterización de algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar en que los que el mecanismo fisiopatológico parecía residir en un defecto de unión de la apo B-100 al receptor de LDL y no en el receptor en sí mismo¹. La apo B-100 defectuosa familiar se debe, principalmente, a la mutación R3500Q que afecta al dominio de unión de la apo B-100 al receptor de LDL. Fue descrita a finales de la década de 1980 en Estados Unidos y posteriormente en Centroeuropa². En estos países, la frecuencia estimada de la muta-

ción R3500Q se ha situado en aproximadamente 1/600 personas². Otras mutaciones causantes de apo B-100 defectuosa fueron descritas con posterioridad y son menos frecuentes. Es el caso de R3500W, R3480W y R3531C².

En nuestro país, los esfuerzos en la primera parte de los 90 de diferentes laboratorios –entre ellos el del autor de este comentario– encaminados a identificar casos de apoB-100R3500W resultaron infructuosos. Ello, a falta de una aproximación más global, llevó a la creencia extendida de que la apo B-100 defectuosa no era una causa frecuente de hipercolesterolemia familiar en España. La única familia con apo B-100 defectuosa familiar en España fue identificada por Real et al³ en Valencia, después de un estudio de 95 casos índices de hipercolesterolemia familiar.

Recientemente se ha publicado (como parte del trabajo del grupo español para el estudio de la hipercolesterolemia familiar) un estudio de búsqueda a gran escala (en 913 sujetos no relacionados diagnosticados de hipercolesterolemia familiar) de la mutación apo B R3500Q⁴. Por el tamaño del estudio, éste aporta una cuantificación muy informativa de la frecuencia de esta mutación en España. Tal como se sospechaba, se trata de una mutación infrecuente, ya que tan sólo un 1,4% de los sujetos estudiados con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar la portan⁴. Teniendo en cuenta la incidencia de la hipercolesterolemia en España, los autores calculan que esto significa una frecuencia aproximada de 1/300.000 personas⁴. Seguramente, el hallazgo más interesante del estudio viene de la distribución geográfica de la mutación. Nueve de los 11 casos detectados provenían de Galicia y, en todos los casos, la mutación se encontraba en el mismo alelo. Ello sugiere que la mutación que se ha encontrado proviene de un ancestro común que seguramente se instaló en esta zona de la península Ibérica durante la invasión de los suevos (siglo v) o de los celtas (siglo xi). Esta frecuencia significa que en Galicia, a diferencia del resto de España, donde la presencia de esta mutación es anecdótica, alrededor del 11% de los casos de hipercolesterolemia familiar pueden ser debidos a apo B-100 defectuosa R3500Q. Por tanto, la aportación más importante del estudio⁴ es la cuantificación –bastante aproximada a juzgar por la escala nacional del estudio– de la frecuencia y distribución geográfica de la forma predominante de apo B-100 defectuosa en nuestro país. Ello es importante por cuanto contrasta con la frecuencia de algunos países europeos como Bélgica y Suiza, donde la frecuencia se sitúa en 1/200 personas, pero coincide con otros países como Italia, Dinamarca o Finlandia, en los que la mutación es causa infrecuente de hipercolesterolemia familiar. La mutación apo B-100 defectuosa R3500Q también parece ser muy poco frecuente en población de descendencia no europea.

Es importante discutir la relevancia práctica que puede tener el diagnóstico molecular de apo B-100 defectuosa, en contraposición al de defecto del receptor de LDL que se asume tras el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Esta relevancia práctica podría depender, entre otras cosas, de que confiera un riesgo cardiovascular o una respuesta al tratamiento específicamente diferente del que comportan los subtipos más frecuentes de defectos del receptor de LDL. Existe la impresión, apoyada por los datos que presentan

los autores⁴, de que en general la apo B defectuosa causa manifestaciones bioquímicas y clínicas menos graves que el defecto del receptor de LDL. Se había hipotetizado que esto podría ser debido a la existencia de un ligando alternativo a la apoB en VLDL, IDL y LDL, que es la apo E. Ésta también parece ser la base de una, en general, buena respuesta al tratamiento con estatinas y/o resinas de intercambio iónico, incluso en casos de apo B-100 defectuosa familiar homocigota⁵. Ello parece debido fundamentalmente a que el aumento de receptores de LDL aumenta el aclaramiento de IDL mediado por apo E, disminuyendo con ello la síntesis de LDL. El trabajo que se comenta⁴ no da detalles sobre la respuesta al tratamiento de estos pacientes, pero en función de los datos antes reseñados se esperaría en general una buena respuesta al tratamiento hipolipemiante. Por todo ello, al menos por el momento y desde un enfoque estrictamente asistencial, no parece haber datos que aconsejen determinar el genotipo de apo B-100 defectuosa familiar en los laboratorios clínicos de Galicia o en los de otros países europeos con una frecuencia mayor de la enfermedad.

F. Blanco Vaca

Bibliografía

1. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6919-23.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 2863-913.
3. Real JT, Chaves JF, Ascaso JF, Armengod ME, Carmena R. Estudio del defecto familiar de apo B-100 en sujetos con el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia primaria: identificación de la primera familia afectada en España. *Med Clin (Barc)* 1999;113:15-7.
4. Castillo S, Tejedor D, Mozas P, Reyes G, Civeira F, Alonso R, et al. The apolipoprotein BR3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;165:127-35.
5. Ejarque I, Civer M, Ascaso JF, Knecht E, Armengod E, Carmena R, et al. Identificación y caracterización del primer español con defecto homocigoto familiar de unión de la apolipoproteína B-100. *Med Clin (Barc)* 2001;116:138-41.

Low density lipoproteins downregulate lysyl oxidase in vascular endothelial cells and the arterial wall

Rodríguez C, Raposo B, Martínez-González J, Casaní L, Badimon L.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1409-14.

La hipercolesterolemia induce disfunción endotelial, una pieza clave en el proceso arteriosclerótico, y modula

la expresión de genes diana en las células endoteliales vasculares.

Por análisis de expresión diferencial, se ha estudiado el efecto de concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) nativas en la expresión de genes endoteliales. Los niveles de ARNm de la lisil oxidasa (LOx), una enzima implicada en el entrecruzamiento de colágeno y elastina, se regularon a la baja por el tratamiento con LDL de células endoteliales de manera dependiente de la concentración y el tiempo (80% de inhibición tras 24 h de incubación con 180 mg/dl de LDL). Esta reducción de la expresión de Lox se asoció con una disminución de su actividad (inhibición del 40 y del 54%, respectivamente, tras 24 y 48 h de tratamiento con LDL). La vida media del ARNm de Lox no se modificó por la LDL, pero la inhibición transcripcional bloqueó el efecto de la misma. La inhibición de la actividad Lox tanto por LDL como por b-aminopropionitrilo, un inhibidor de la Lox, aumentó la permeabilidad endotelial (192 ± 0,19 veces y 3,37 ± 0,74 veces, respectivamente). De forma interesante, se observó *in vivo* una reducción de la expresión de Lox (3,5 veces) en la pared vascular de cerdos hipercolesterolémicos.

Estos hallazgos sugieren que la regulación a la baja de Lox por LDL podría contribuir a la disfunción endotelial causada por la hipercolesterolemia, contribuyendo de esta manera a la formación de la placa ateromatosa.

COMENTARIO

Los numerosos ensayos clínicos llevados a cabo durante las décadas pasadas han demostrado de forma inequívoca la existencia de una relación causal entre la presencia de concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la formación de la placa de ateroma. Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios con objeto de conocer el mecanismo responsable de esta asociación.

El proceso de formación de la placa de ateroma comienza por una alteración de las propiedades del endotelio vascular que provoca la atracción y la adhesión de monocitos circulantes. La entrada de estos monocitos a la íntima y la posterior conversión de estos monocitos a células espumosas da lugar a la formación de la estría grasa, que puede considerarse la lesión inicial. Los estudios llevados a cabo hasta el momento habían demostrado que la hipercolesterolemia produce un incremento de las moléculas de adhesión celular (VCAM). Además, la hipercolesterolemia induce la expresión de MCP-1, un factor quimiotáctico de monocitos. En cuanto al papel de las LDL en el cambio de permeabilidad endotelial, existía una controversia. Mientras que algunos autores indicaban que las LDL moderadamente oxidadas, pero no las nativas, inducían cambios de permeabilidad, otros negaban el papel de las LDL. Mediante el estudio de expresión diferencial de células endoteliales tratadas con concentraciones aterogénicas de LDL nativas, Rodríguez et al demuestran una disminución de la expresión del gen de la