

¿Cuáles deberían ser las metas de apolipoproteína A1? Análisis de una población saludable de la Argentina

Which should be the goals of apolipoprotein A1? Analysis of a healthy population in Argentina

WALTER M. MASSON^{MTSAC, 1}, DANIEL SINIAWSKI^{MTSAC, 1}, PATRICIA SORROCHE¹, WALTER SCORDO¹

Recibido: 29/12/2011
Aceptado: 26/04/2012

Dirección para separatas:

Dr. Walter Masson
Servicio de Cardiología
Hospital Italiano de Buenos Aires
Gascón 450
(C1181ACH) Buenos Aires
e-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

RESUMEN

Introducción

Estudios recientes demostraron que el nivel de apolipoproteína A1 (ApoA) es un mejor predictor de riesgo cardiovascular que el C-HDL. Sin embargo, las metas definitivas de este nuevo marcador aún no se han definido claramente.

Objetivo

Inferir metas de ApoA analizando una población saludable.

Material y métodos

Se analizó la distribución de ApoA y C-HDL en 304 donantes de sangre según el sexo. Se infirieron metas de ApoA mediante dos estrategias: 1) un modelo de regresión lineal y 2) análisis de percentiles.

Resultados

En el análisis de percentiles, valores de ApoA de 126 y 147 mg/dl se correspondieron con metas recomendadas de C-HDL en hombres y mujeres, respectivamente. El modelo de regresión lineal mostró que 40 y 50 mg/dl de C-HDL se correspondieron con 140 y 158 mg/dl de ApoA en hombres y mujeres, respectivamente.

Conclusión

Los hallazgos del presente estudio sugieren que los valores propuestos previamente como metas de ApoA en ambos sexos deberían revisarse.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80:304-308. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i4.760>

Palabras clave > Apolipoproteínas - Lípidos - Factores de riesgo

Abreviaturas >

Apo A	Apolipoproteína A1	C-LDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>	DE	Desviación estándar
C-HDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad	IC	Intervalo de confianza

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular constituye la primera causa de morbilidad. En este contexto, identificar y corregir los factores de riesgo a nivel poblacional cobra gran relevancia. Si bien múltiples estudios epidemiológicos demostraron que el colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se asocia inversamente y en forma independiente con el riesgo de presentar eventos coronarios, (1, 2)

otras investigaciones sugirieron que elevar el C-HDL no necesariamente reduce dicho riesgo. (3-5) Parte de la explicación de esta paradoja podría fundamentarse en el hecho de que medir "cantidad" no sería lo mismo que evaluar "calidad". (6)

La apolipoproteína A1 (ApoA) constituye la principal proteína del HDL y refleja en gran parte la capacidad antiaterogénica del C-HDL. En los últimos años, diferentes investigaciones revelaron que la ApoA pre-

dice en forma independiente el riesgo cardiovascular, superando a las mediciones lipídicas convencionales. (7-9) Sin embargo, las metas de ApoA aún no se han definido claramente. En un estudio previo, nuestro grupo de trabajo sugirió metas de apolipoproteína B a partir de objetivos terapéuticos preestablecidos de C-LDL en una población saludable. (10) Incorporando algunos pacientes más a dicha población, se realizó un nuevo análisis con el objetivo de inferir metas de ApoA a través de dos estrategias: 1) realizar un modelo de regresión lineal entre las concentraciones plasmáticas de ApoA y C-HDL y 2) comparar percentiles de ApoA con los correspondientes a metas de C-HDL ya establecidas en la bibliografía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo-observacional de una muestra consecutiva obtenida de donantes de sangre.

- *Criterio de inclusión:* cualquier sujeto aceptado por el servicio de hemoterapia para donar sangre.

- *Criterios de exclusión:* 1) enfermedad cardiovascular previa, 2) antecedentes personales de diabetes o hipertensión arterial, 3) tratamiento hipolipemiente previo.

El nivel de ApoA se midió por inmunonefelometría cinética y el nivel de C-HDL se obtuvo por el método enzimático directo.

Se realizó un modelo de regresión lineal simple entre el valor de ApoA y las concentraciones de C-HDL. Se calcularon según el sexo los percentiles de ApoA. Se compararon los percentiles correspondientes a las metas aceptadas de C-HDL (50 mg/dl en mujeres y 40 mg/dl en hombres) con los respectivos percentiles de ApoA.

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* si la distribución de las variables era normal o con la prueba de Wilcoxon si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi cuadrado. Para analizar la correlación entre el C-HDL y la ApoA se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se definió como estadísticamente significativo con un valor de $p < 0,05$. El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica en sujetos humanos de la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y el Comité de Ética local.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 304 individuos (sujetos que tenían disponible los datos de ApoA y C-HDL). La edad (media \pm DE) fue de 42 ± 14 años y el 64% eran hombres. Las características de la población se detallan en la Tabla 1.

El valor medio de ApoA fue de 149 ± 32 mg/dl en la población total. Al analizar la población según el sexo, el promedio de ApoA fue de 141 ± 26 mg/dl en los hombres y de 165 ± 37 mg/dl en las mujeres ($p < 0,01$).

Los percentiles 25, 50 y 75 de ApoA en los hombres fueron 123, 138 y 157 mg/dl, mientras que en las mujeres los mismos percentiles estuvieron en 141, 161 y 184 mg/dl. La correlación entre los niveles de ApoA y C-HDL fue buena ($r = 0,83$).

Se observó que los puntos de corte de los niveles plasmáticos de C-HDL definidos por el ATP III (Adult

Tabla 1. Características generales de la población (n = 304)

Variables categóricas	%
Sexo masculino	64
Tabaquistas	31
Variables continuas	Media \pm DE
Edad, años	42 ± 14
Índice de masa corporal (kg/m ²)	$26,20 \pm 4,4$
Apolipoproteína B, mg/dl	93 ± 40
Apolipoproteína A1, mg/dl	149 ± 32
Colesterol total, mg/dl	200 ± 41
C-LDL, mg/dl	128 ± 41
C-HDL, mg/dl	49 ± 13
Triglicéridos, mg/dl	112 ± 93

Treatment Panel III) como factor de riesgo coronario en hombres y mujeres (< 40 y < 50 mg/dl, respectivamente) correspondieron al percentil 30 en ambos sexos. Al examinar el mismo percentil de ApoA encontramos un valor de 126 y 147 mg/dl en el sexo masculino y femenino, respectivamente. La comparación entre los percentiles de C-HDL y ApoA se grafica en la Figura 1.

En los hombres, al realizar el modelo de regresión lineal entre los niveles plasmáticos de ApoA y el C-HDL, 40 mg/dl de C-HDL se correspondieron con 140 mg/dl de ApoA ($\text{ApoA} = 1,861723 * \text{C-HDL} + 65,87143$). Del mismo modo, pero analizando a las mujeres, 50 mg/dl de C-HDL se correlacionaron con 158 mg/dl de ApoA ($\text{ApoA} = 2,068239 * \text{C-HDL} + 54,78753$). En la Figura 2 se muestra el modelo de regresión lineal.

DISCUSIÓN

La medición del perfil lipídico convencional tiene algunas limitaciones. Medir el nivel plasmático de C-HDL no refleja la actividad biológica y la funcionalidad de esta compleja lipoproteína. Varios estudios epidemiológicos demostraron que el valor de ApoA se asocia más fuertemente con los eventos cardiovasculares que el C-HDL. (7, 8) Un análisis reveló que el aumento de C-HDL ajustado por la ApoA y otras variables clínicas no se asoció con una tasa menor de eventos coronarios e incluso, en los valores más altos de C-HDL, se observó una correlación positiva con el riesgo coronario. (3) Por el contrario, la ApoA mantuvo la asociación inversa independientemente del valor obtenido y de las demás variables analizadas.

En el registro estadounidense NHANES, la mediana de ApoA fue menor que en nuestro estudio en ambos sexos (133 vs. 138 mg/dl en hombres y 147 vs. 161 mg/dl en mujeres). (11) Los valores medios de ApoA en nuestro estudio (hombres 141 ± 26 mg/dl, mujeres 165 ± 37 mg/dl) se acercaron al percentil

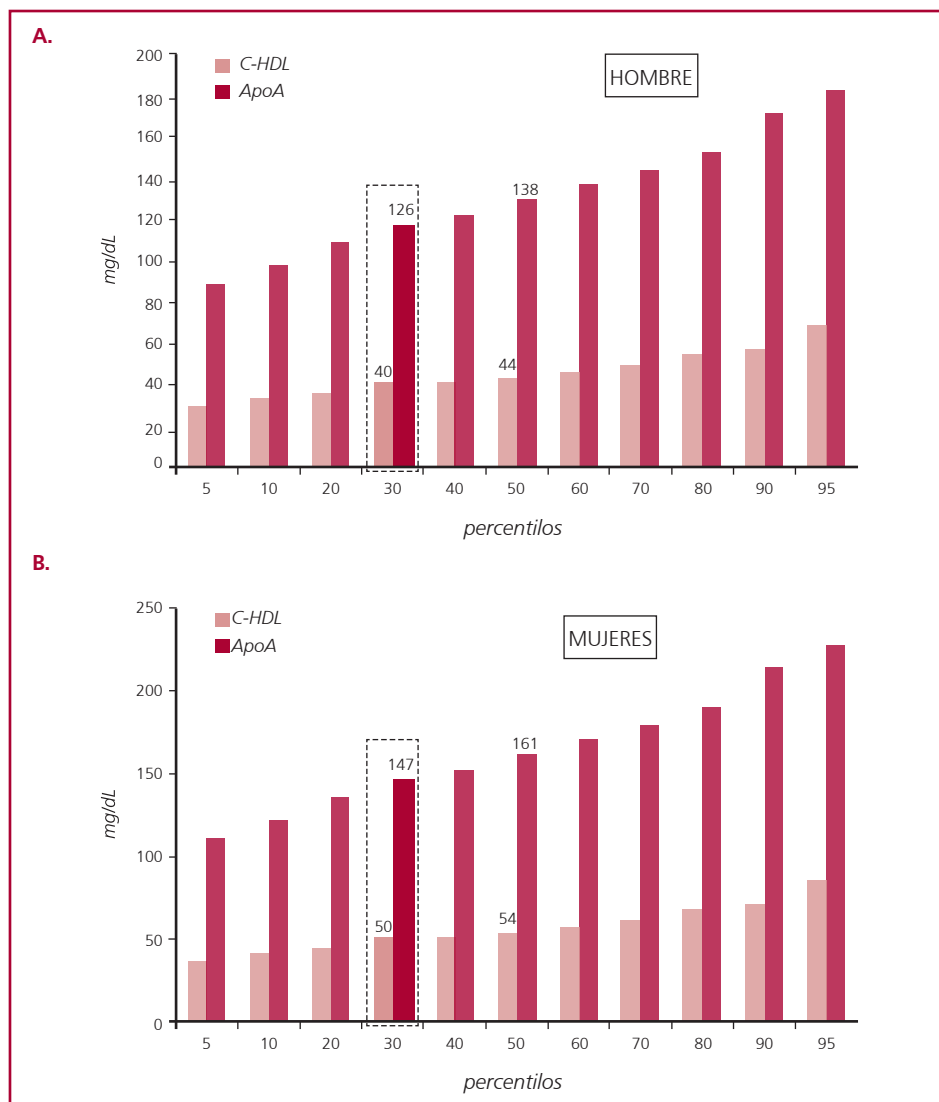


Fig. 1. Comparación de percentiles crecientes de C-HDL con los correspondientes de ApoA. Las columnas más oscuras representan el percentil 30 de C-HDL y ApoA. **A.** En hombres, el valor de C-HDL del percentil 30 se corresponde con la meta actualmente sugerida (40 mg/dl). El percentil 30 de ApoA corresponde a 126 mg/dl. **B.** En las mujeres, el valor de C-HDL del percentil 30 se corresponde con la meta actualmente sugerida (50 mg/dl). El percentil 30 de ApoA corresponde a 147 mg/dl.

C-HDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad. ApoA: Apolipoproteína A1.

75 de dicho registro. Asimismo, los valores medios encontrados en nuestro trabajo fueron levemente más altos que los de un estudio sueco de grandes dimensiones, en el que el promedio de ApoA fue de 136 ± 22 mg/dl en hombres y de 151 ± 24 mg/dl en mujeres. (12)

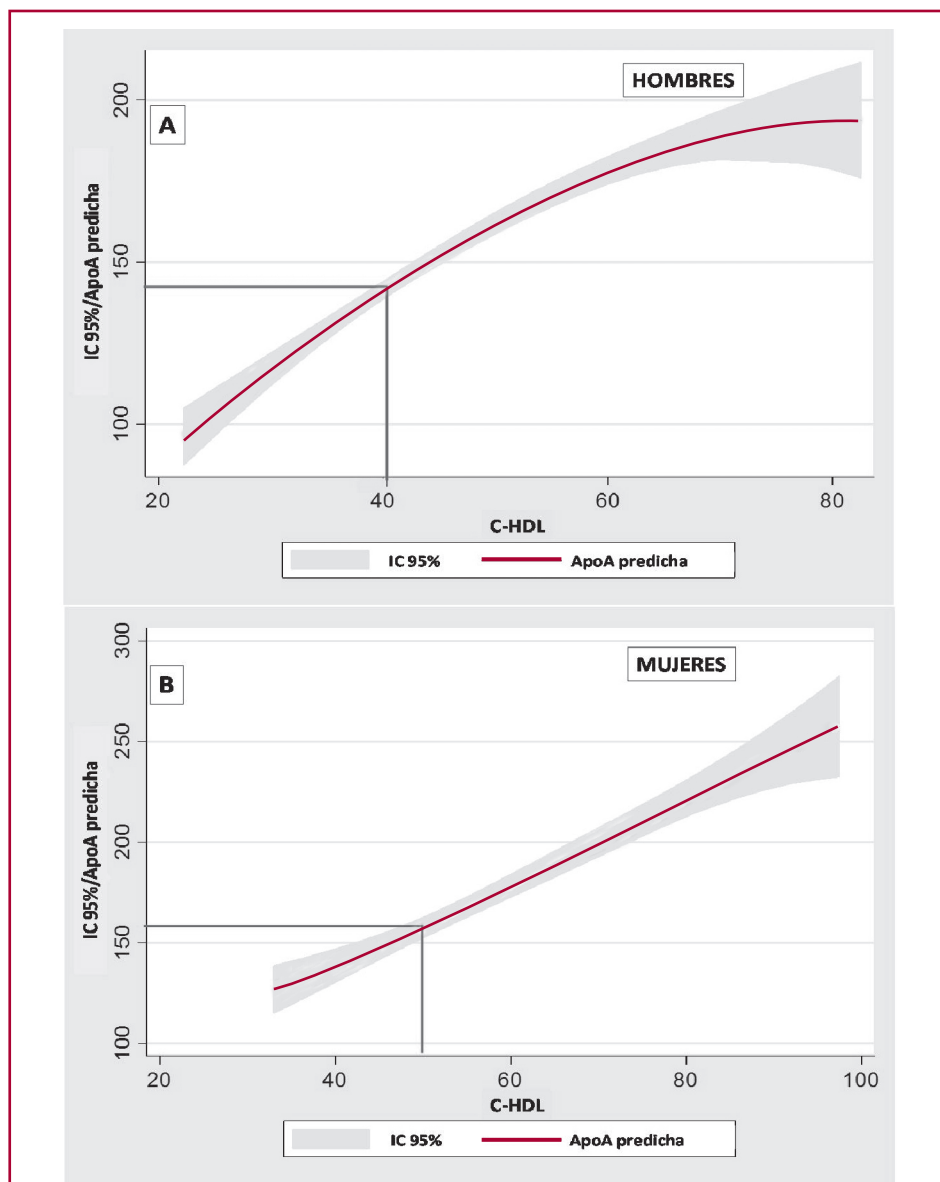
La concentración de C-HDL en nuestro estudio también fue más elevada que la observada en otras investigaciones que incluyeron el análisis de la ApoA, como el estudio de los descendientes de la cohorte de Framingham, en el que valores plasmáticos de 40 y 50 mg/dl se correspondieron aproximadamente con el percentil 50. (13) El hecho de haber analizado en nuestro estudio a una población más joven y saludable explicaría las diferencias previamente comentadas.

Los valores de referencia y metas de ApoA aún no están bien establecidos, lo que limita la aplicación de este nuevo marcador en el contexto clínico de la

prevención cardiovascular. Walldius y colaboradores propusieron como valores de corte para la ApoA, asociados con mayor riesgo, niveles plasmáticos < 115 mg/dl en hombres y < 125 mg/dl en mujeres. (14) Las nuevas guías europeas para el manejo de las dislipidemias sugieren valores de < 120 y 140 mg/dl para hombres y mujeres, respectivamente. (15) En nuestro trabajo determinamos que el percentil 30 de C-HDL se correspondió aproximadamente con niveles plasmáticos de 40 y 50 mg/dl, metas mínimas sugeridas por la bibliografía para hombres y mujeres. Al examinar el mismo percentil de ApoA encontramos valores de 126 mg/dl en el sexo masculino y de 147 mg/dl en el femenino.

El análisis de regresión lineal mostró que los valores de ApoA correspondientes a las mismas metas de C-HDL fueron 140 mg/dl en hombres y 158 mg/dl en mujeres, valores correspondientes aproximadamente al percentil 50.

Fig. 2. Modelo de regresión lineal entre las concentraciones de ApoA y C-HDL. **A.** En los hombres, 40 mg/dl de C-HDL se correspondieron con 140 mg/dl de ApoA. **B.** En las mujeres, 50 mg/dl de C-HDL se correlacionaron con 158 mg/dl de ApoA.



C-HDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad. ApoA: Apolipoproteína A1. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

Es importante señalar que los valores de ApoA obtenidos a través de ambas estrategias (análisis de percentiles o modelo de regresión lineal) fueron más altos que los previamente recomendados y podrían plantearse como nuevos objetivos lipídicos.

Limitaciones

Podría existir un sesgo de selección en la toma de la muestra, ya que los sujetos que acuden a donar sangre no representan a la población general.

La inferencia de metas de ApoA es totalmente empírica y de carácter exploratorio, por lo que es necesaria su evaluación en estudios diseñados específicamente para tal propósito.

Implicaciones clínicas

Valores de ApoA de 126 y 147 mg/dl podrían proponerse como metas en hombres y mujeres, respectivamente. Un valor más ambicioso, mayor de 140 o 158 mg/dl en el sexo masculino y femenino, podría establecerse como un objetivo “óptimo” en prevención cardiovascular.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio sugieren que los valores propuestos previamente como metas de ApoA deberían revisarse. Nuevas investigaciones permitirán la corroboración de los resultados obtenidos.

ABSTRACT**Which should be the goals of apolipoprotein A1? Analysis of a healthy population in Argentina****Background**

Recent studies have demonstrated that apolipoprotein A1 (ApoA) is a better predictor of cardiovascular risk than HDL-C. However, the definite goals of this new marker have not been clearly defined.

Objective

The objective of this study was to infer the goals of ApoA from a healthy population.

Methods

The distribution of ApoA and HDL-C in 304 blood donors was analyzed according to gender. ApoA goals were assumed using two strategies: 1) a simple linear regression model, and 2) percentile analyses.

Results

In the percentile analyses, ApoA levels of 126 and 147 mg/dL corresponded to recommended goals for HDL-C in men and women, respectively. The linear regression model showed that 40 and 50 mg/dL HDL-C corresponded to 140 and 158 mg/dL ApoA in men and women, respectively.

Conclusion

The findings of this study suggest that previously postulated ApoA goals should be reviewed in both genders.

Keywords > Apolipoproteins - Lipids - Risk Factors

BIBLIOGRAFÍA

- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
- Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298:786-98.
- van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ES, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk. The IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:634-42.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
- Ansell BJ. The two faces of the 'good' cholesterol. *Cleve Clin J Med* 2007;74:697-705.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Werner 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.
- McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224-33.
- Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481-92.
- Siniawski D, Masson W, Bluro I, Sorroche P, Scordo W, Krauss J, et al. Niveles plasmáticos de apolipoproteínas en una población saludable de la Argentina: implicaciones en prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:123-8.
- Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem* 1997;43:2364-78.
- Jungner I, Marcovina SM, Walldius G, Holme I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B and A-I values in 147 576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chem* 1998;44:1641-9.
- Contois JH, Macnamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein A-I determined with a standardized commercial immune turbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:507-14.
- Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004;255:188-205.
- Reiner Z, Catapano AL, De Becker G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:1168:e1-e60.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen ningún conflicto de intereses.