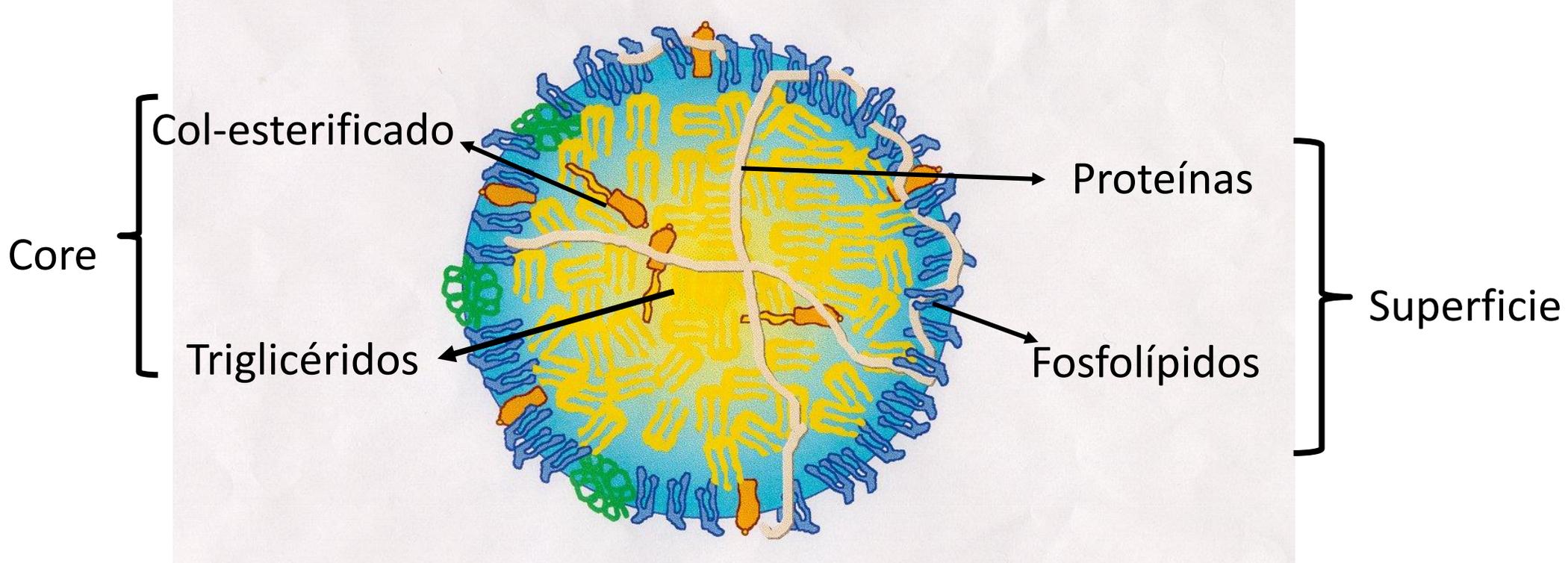


Metabolismo lipídico. Indicadores de riesgo cardiovascular



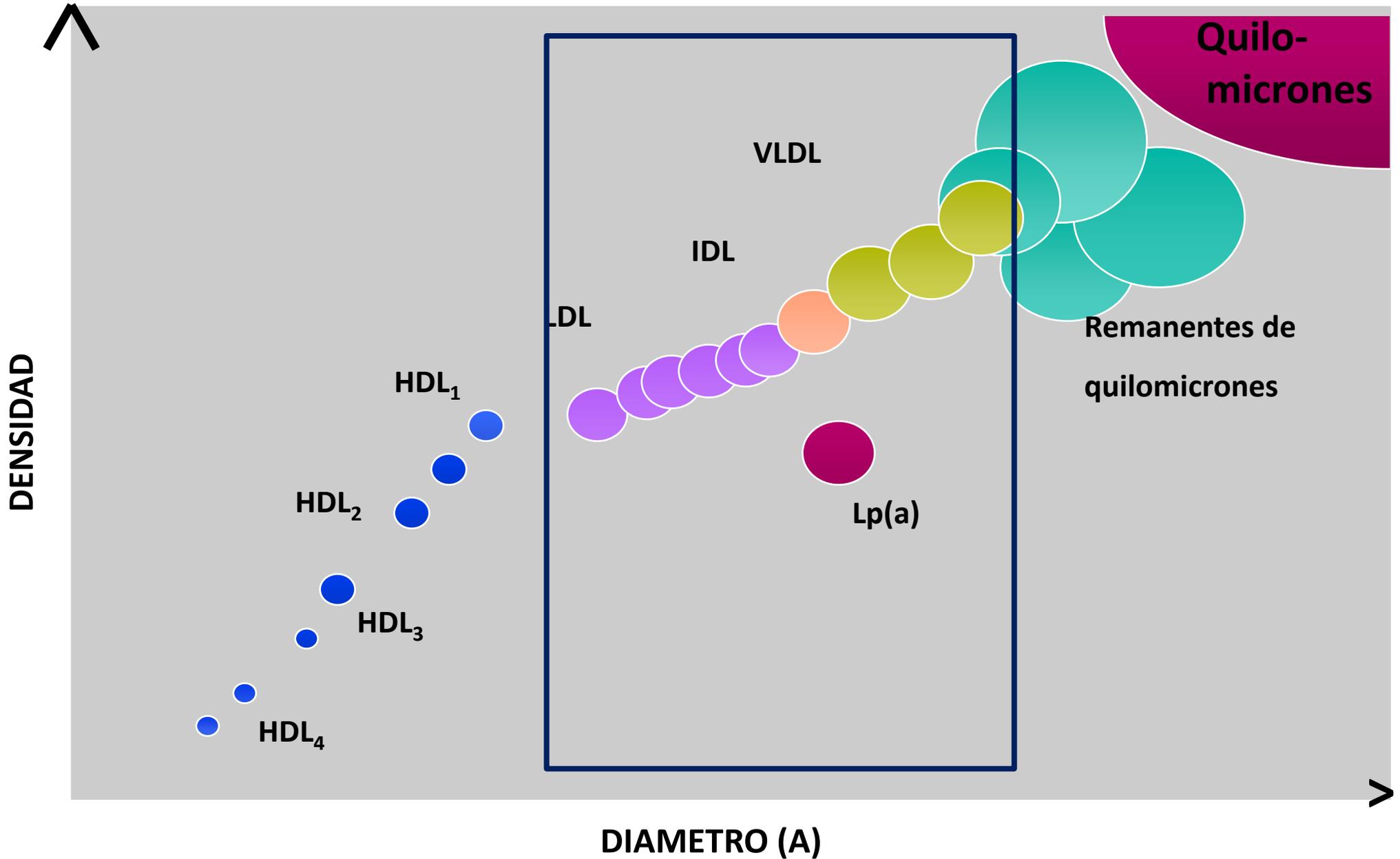
Prof. Dra. Gabriela Berg
Depto de Bioquímica Clínica.
Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Hospital de Clínicas. UBA
2015- gaberg@ffyb.uba.ar

Modelo de la estructura lipoproteica

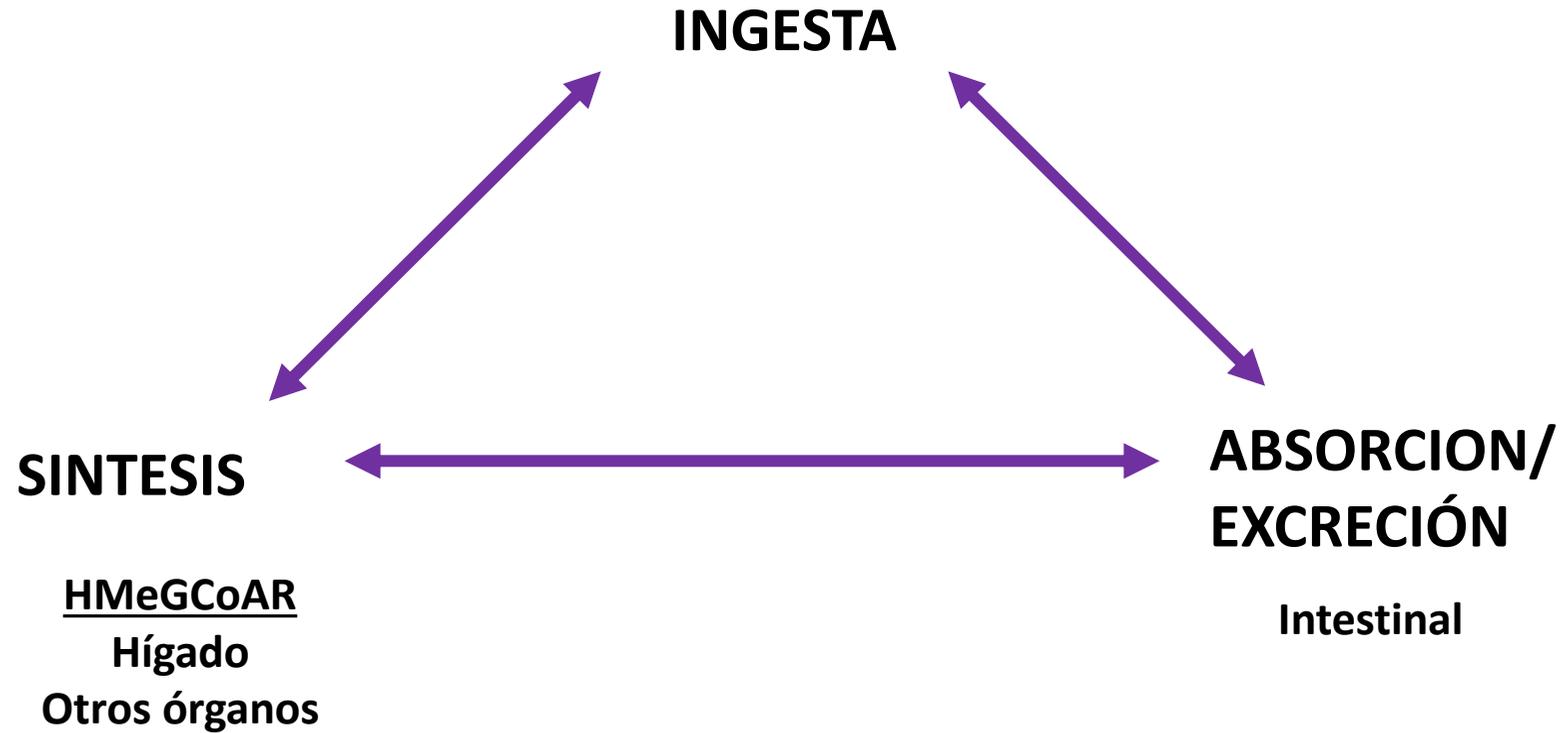


Las lipoproteínas son miscelas, con los componentes más solubles en la superficie, y los más insolubles en su interior

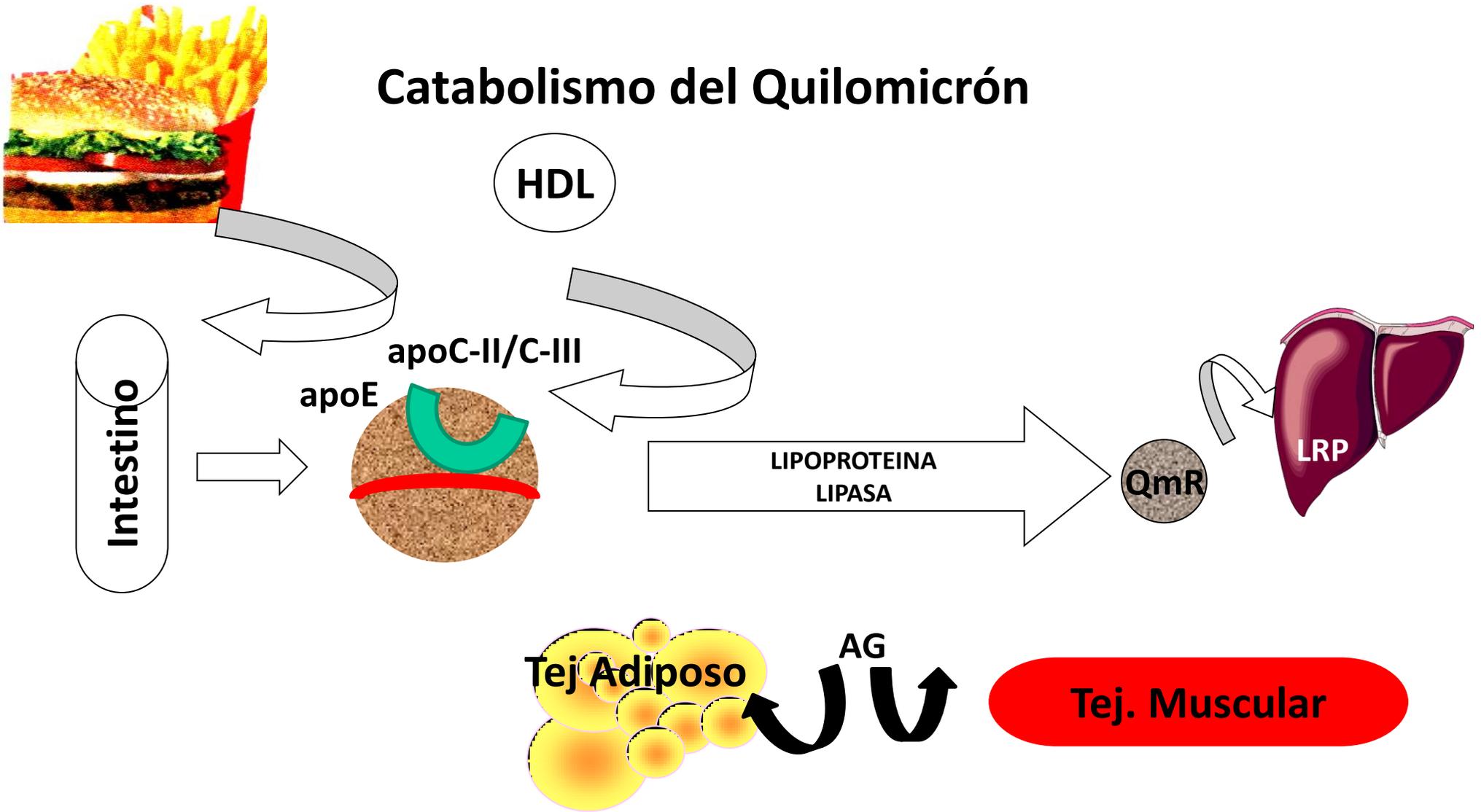
TIPOS Y SUBTIPOS DE LIPOPROTEINAS PLASMATICAS



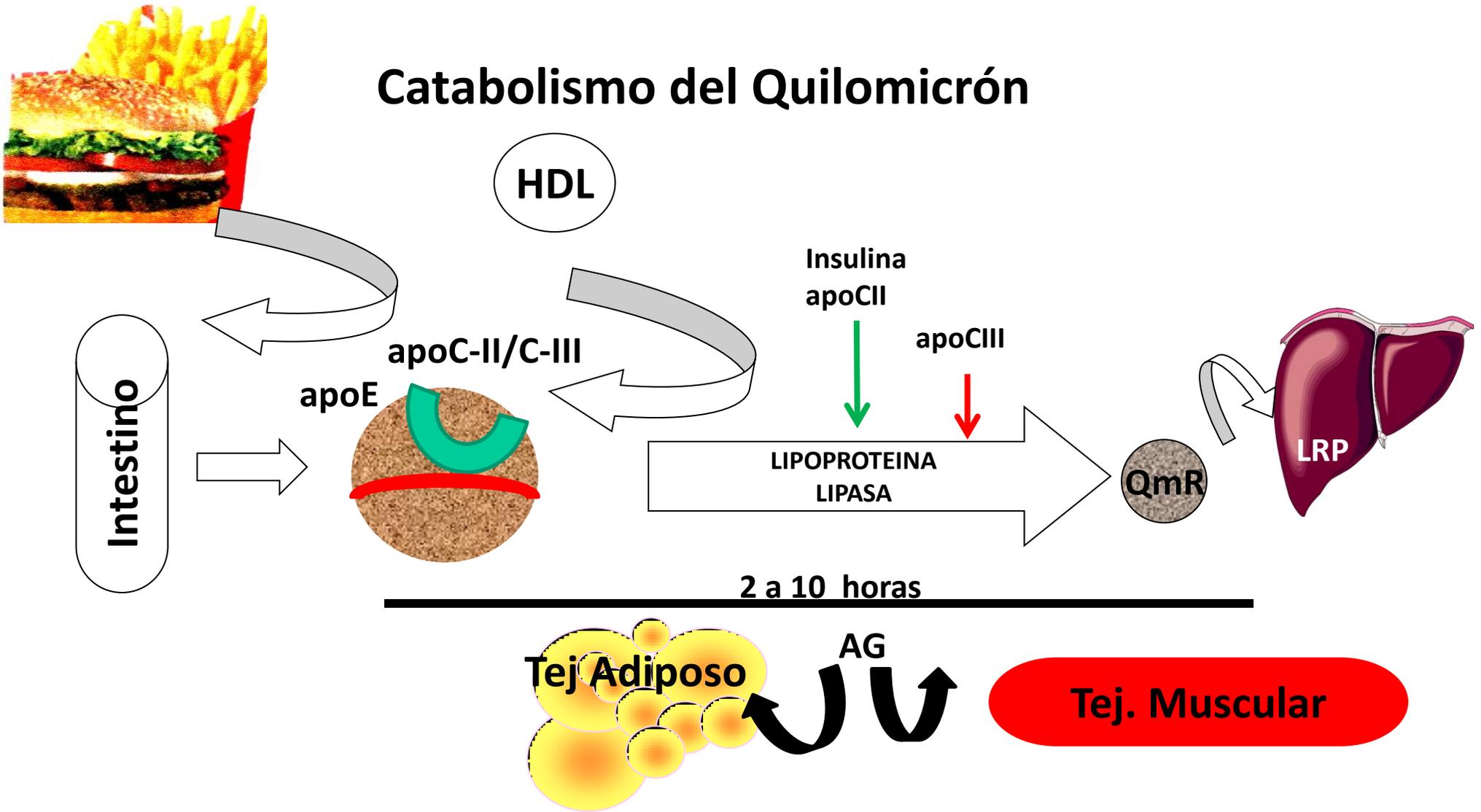
HOMEOSTASIS DEL COLESTEROL



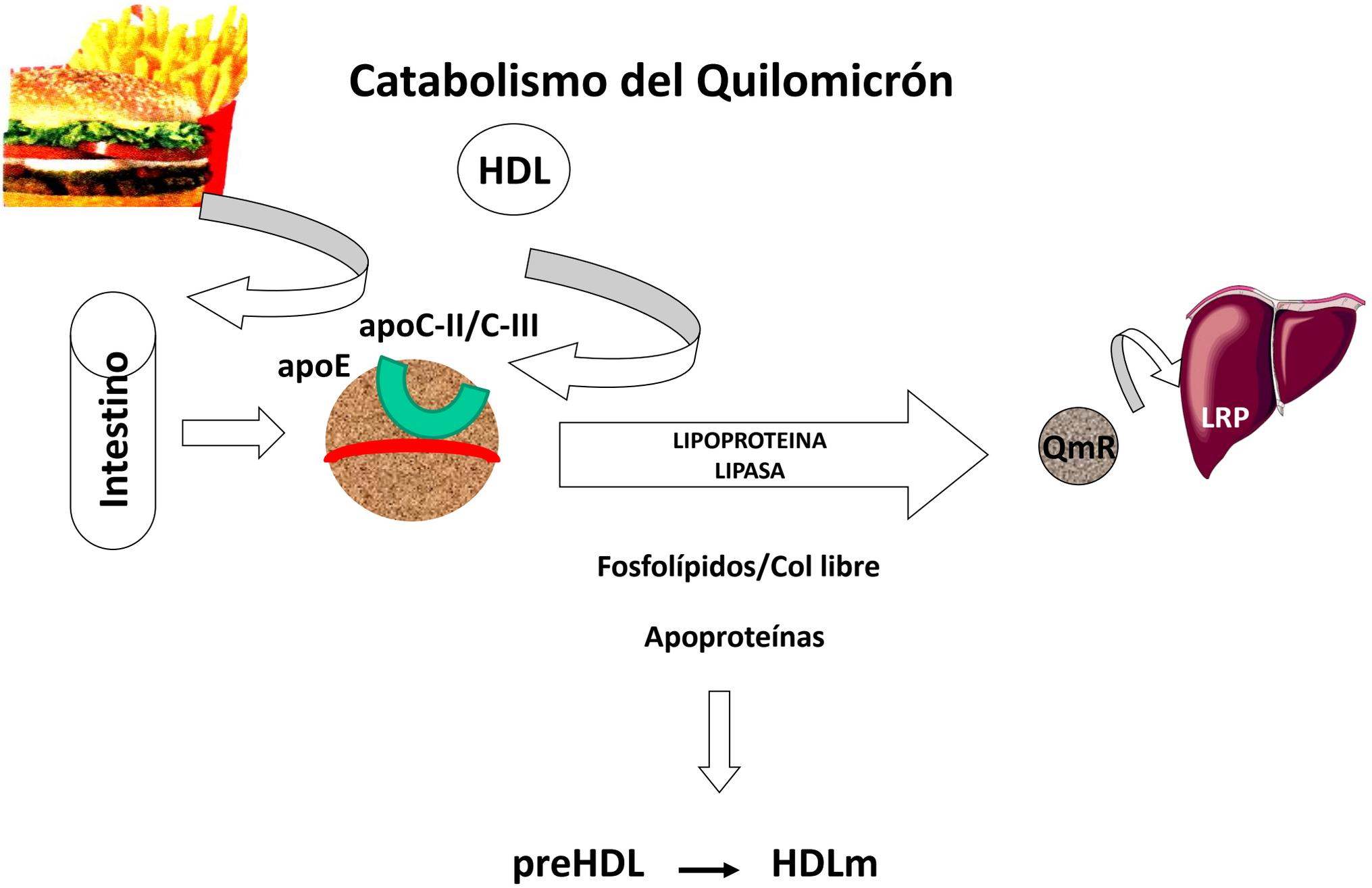
Catabolismo del Quilomicrón

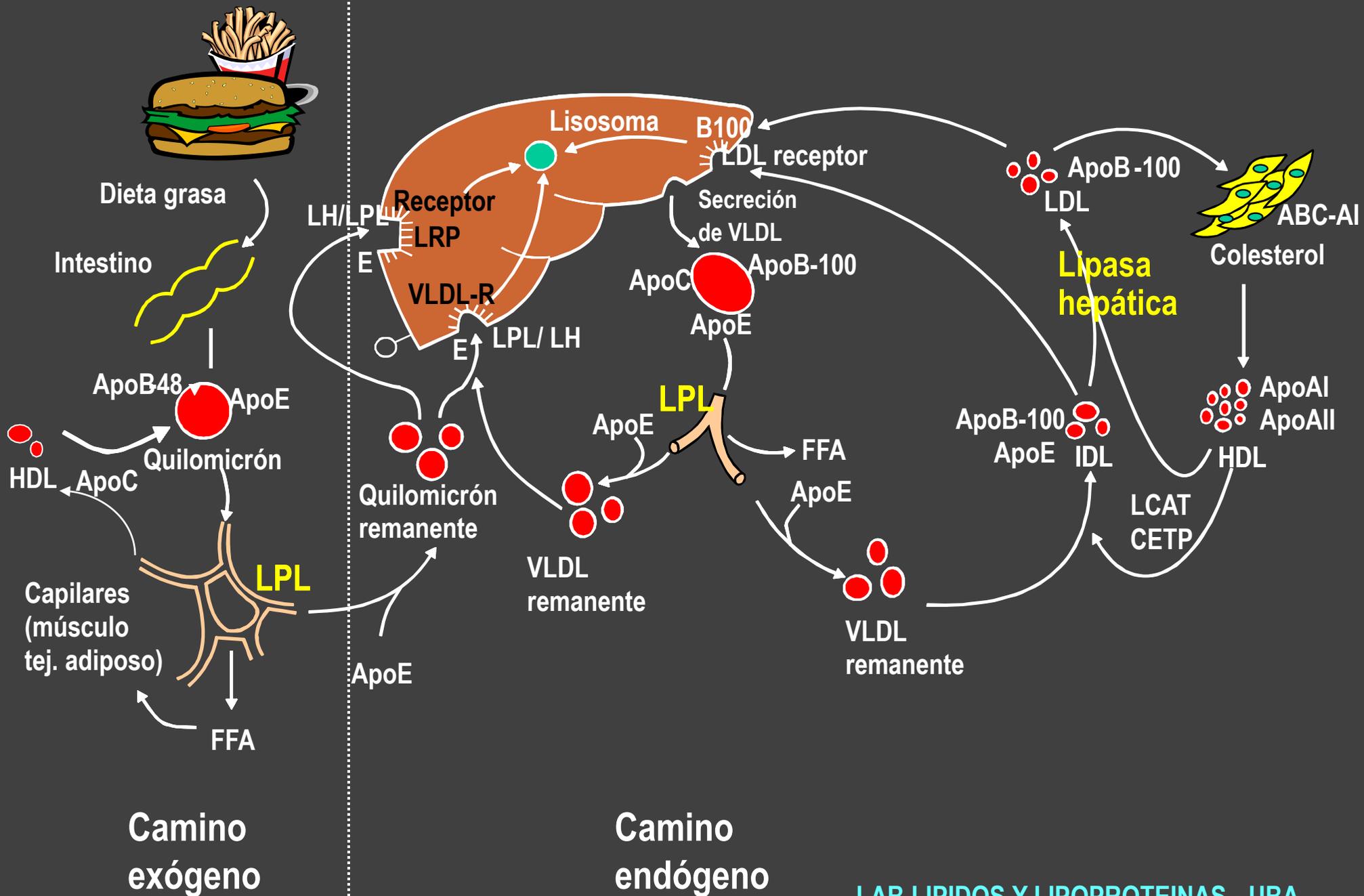


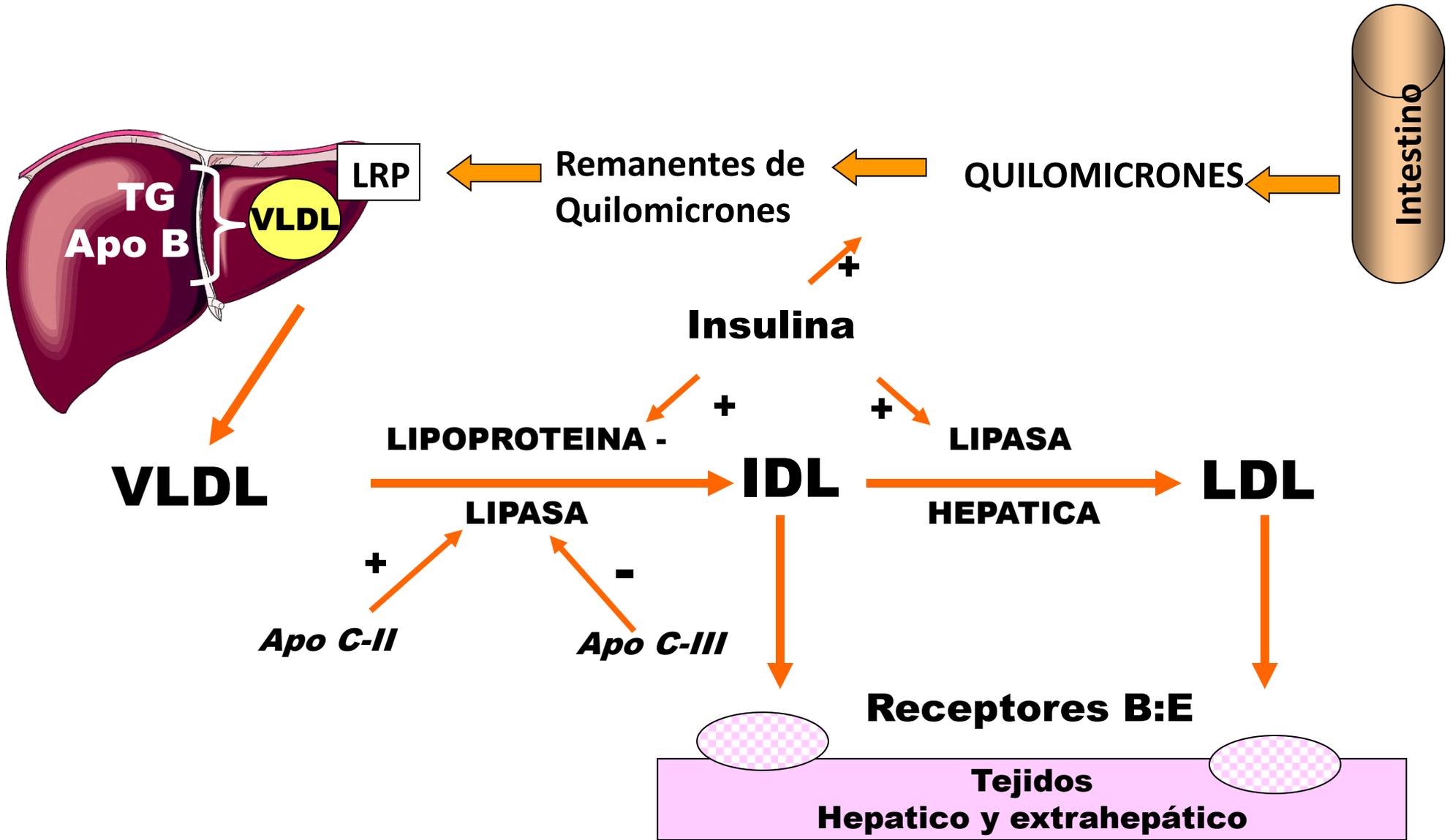
Catabolismo del Quilomicrón

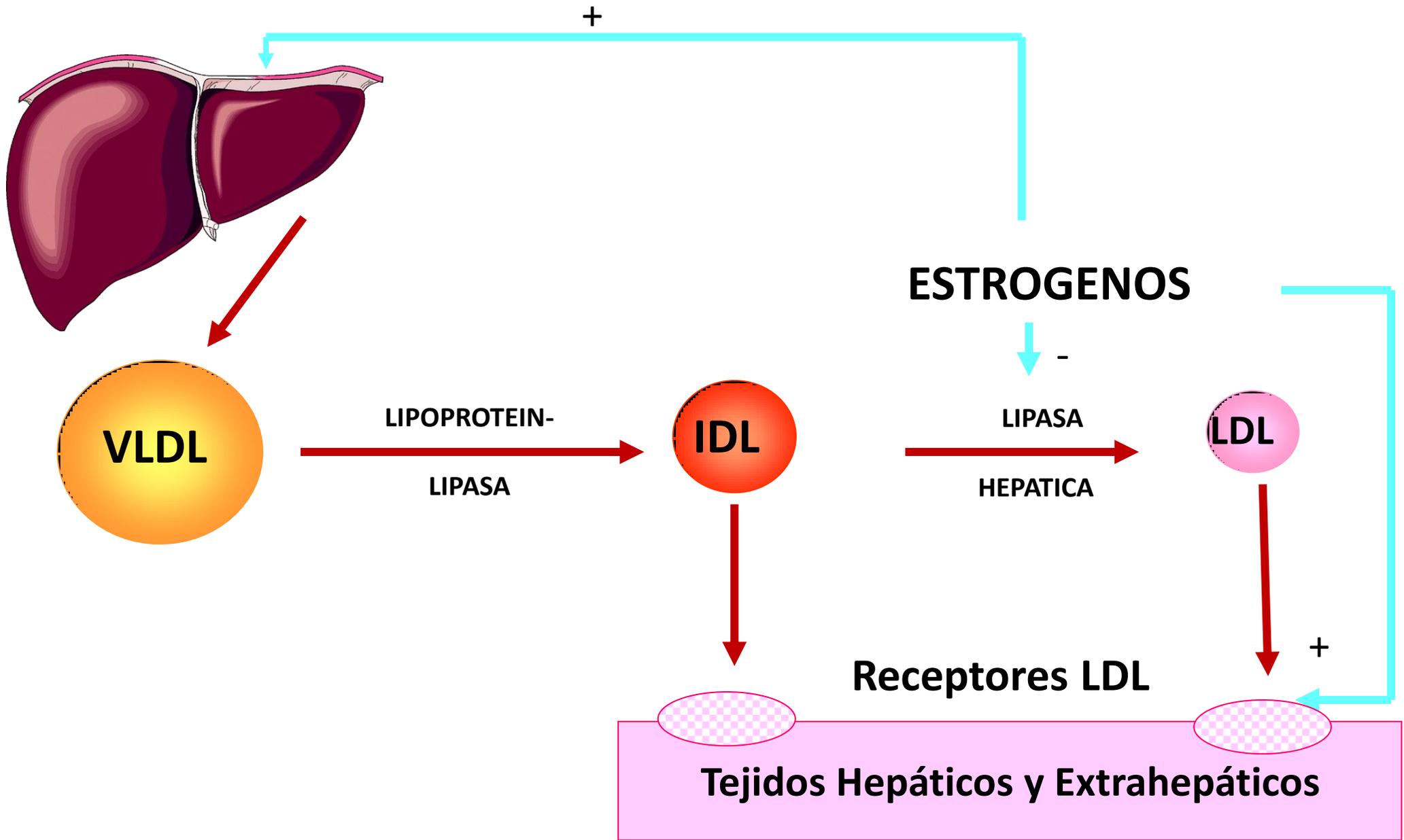


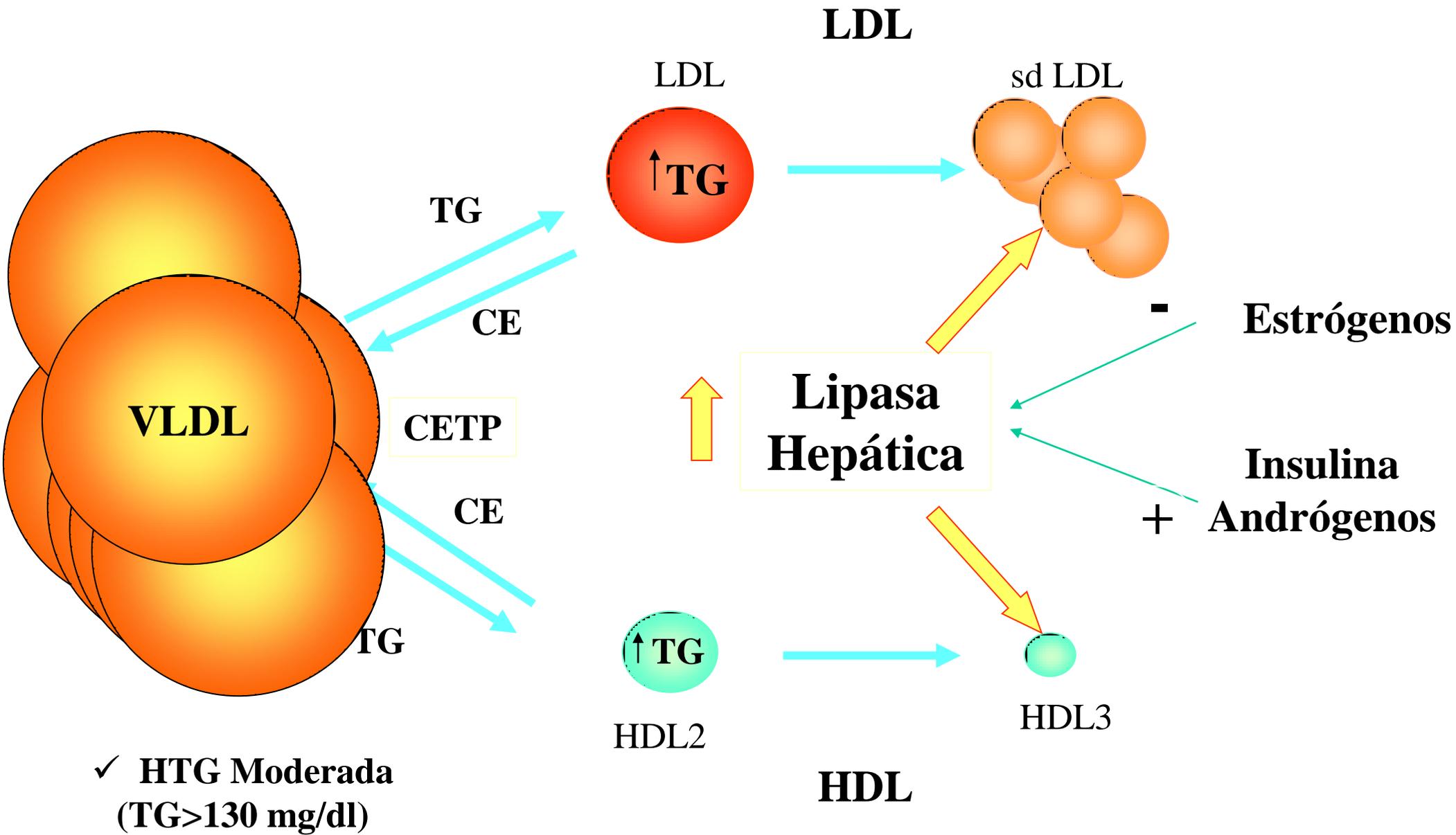
Catabolismo del Quilomicrón



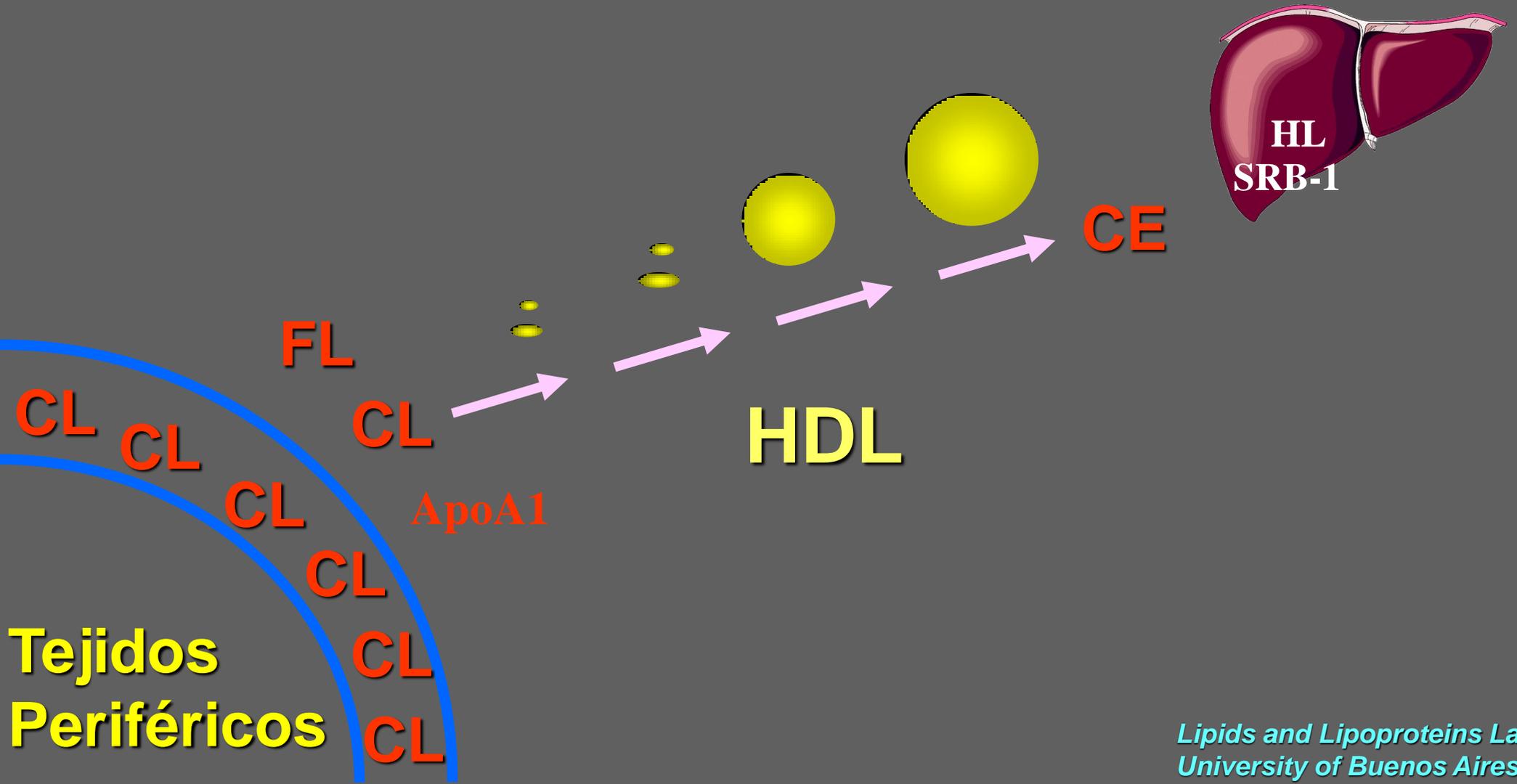




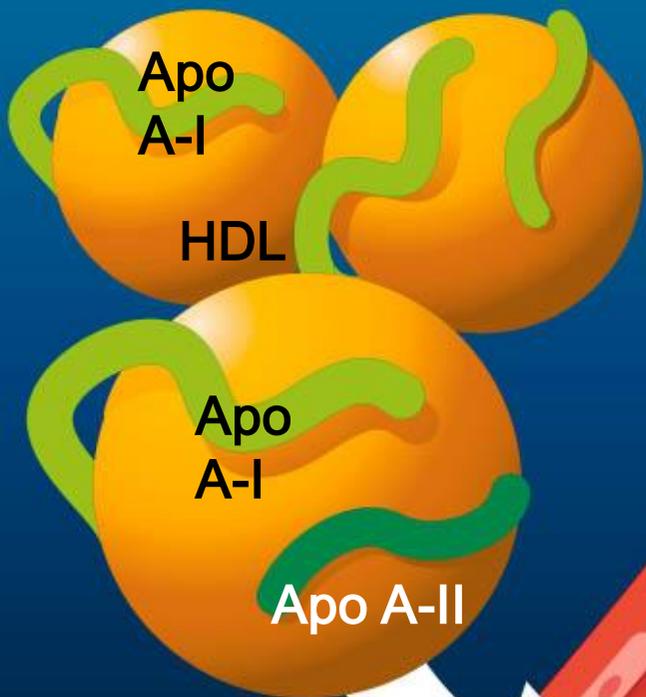




TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL



HDL, una lipoproteína antiaterogénica

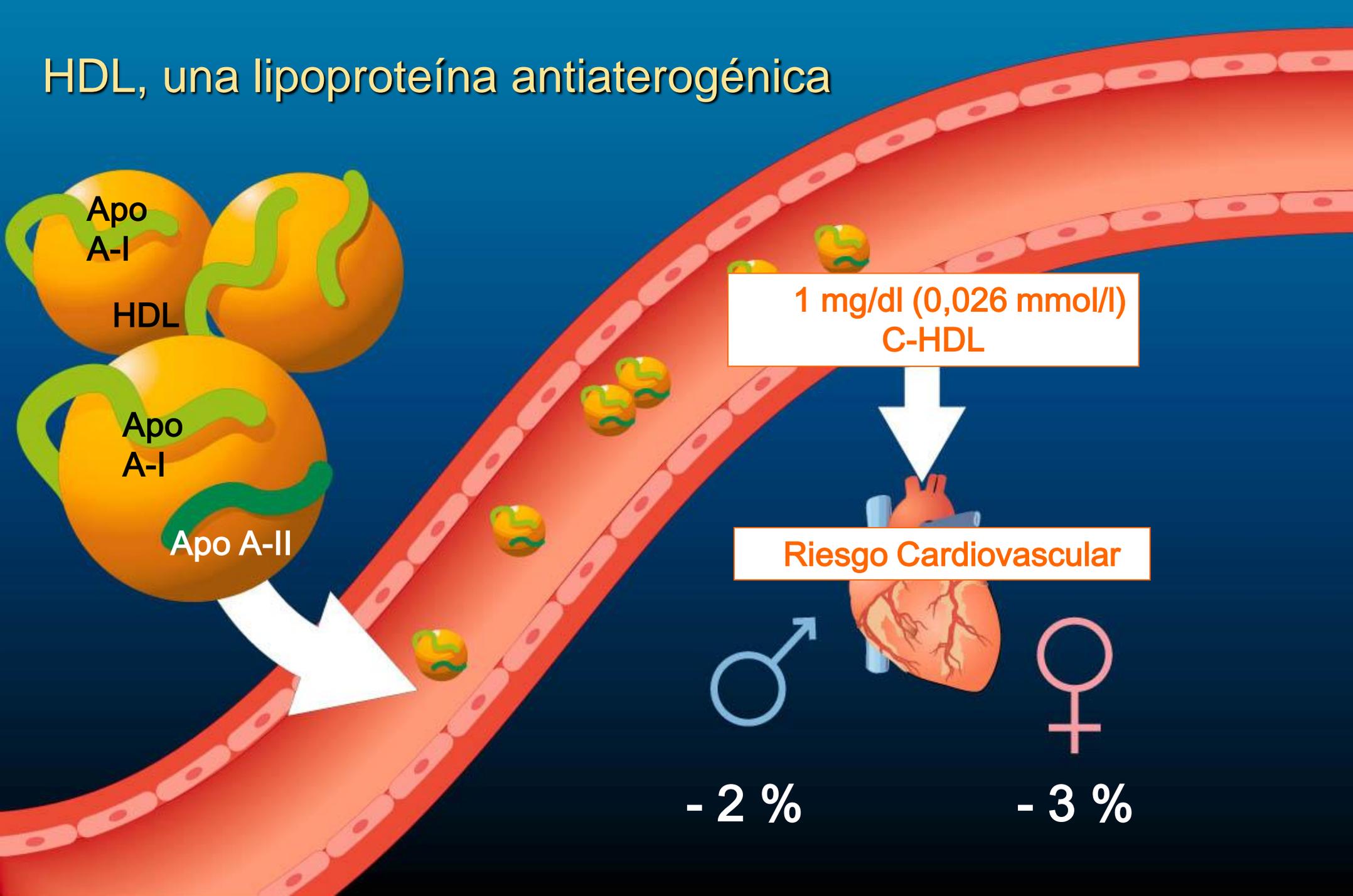


1 mg/dl (0,026 mmol/l)
C-HDL

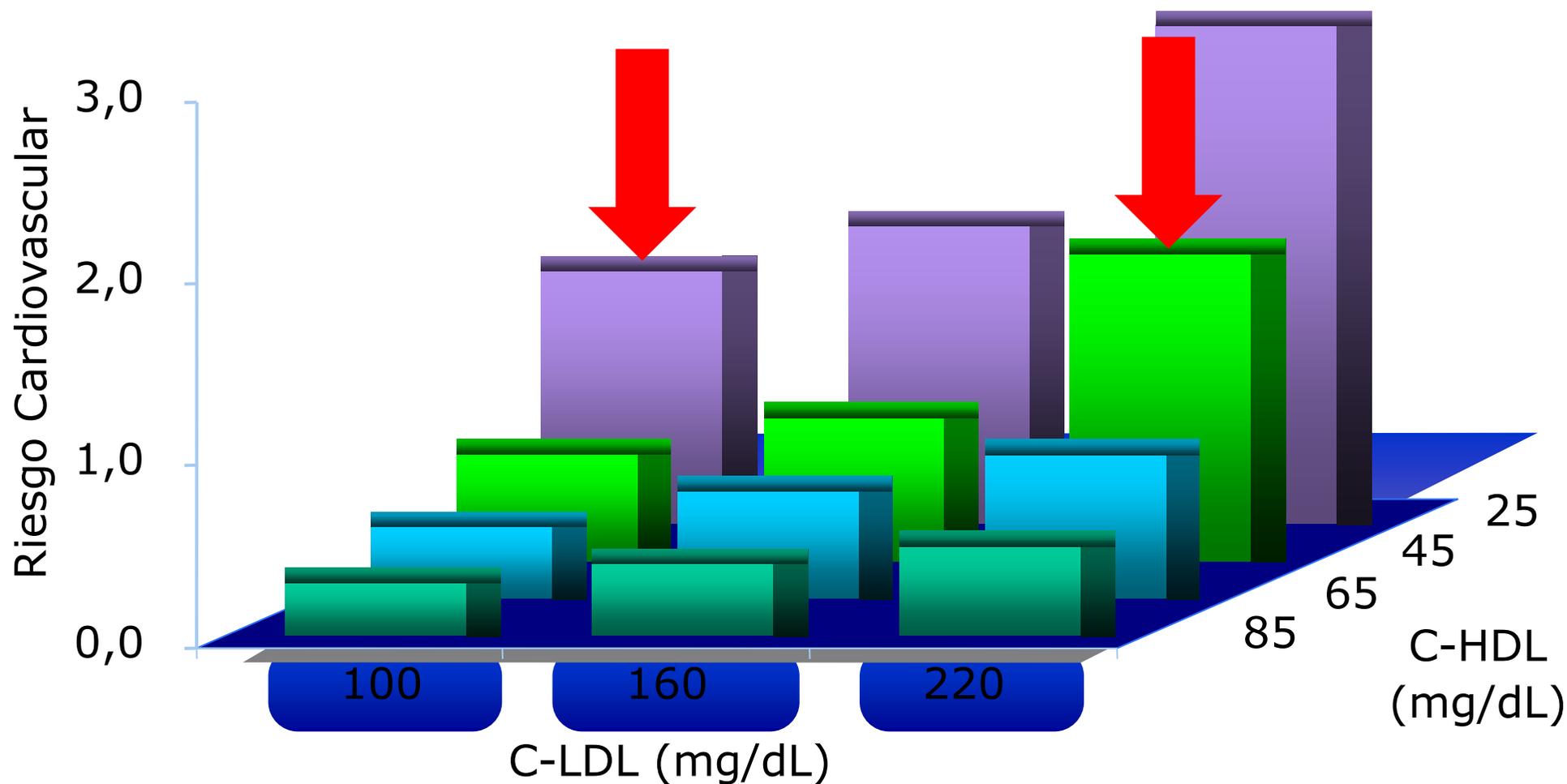
Riesgo Cardiovascular

♂
- 2 %

♀
- 3 %

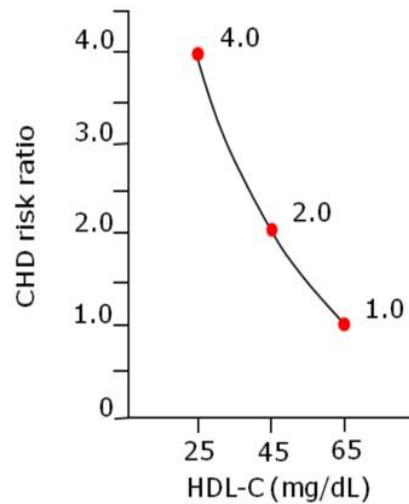


La Disminución de C-HDL es un Predictor Independiente de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular, aún con C-LDL Bajo



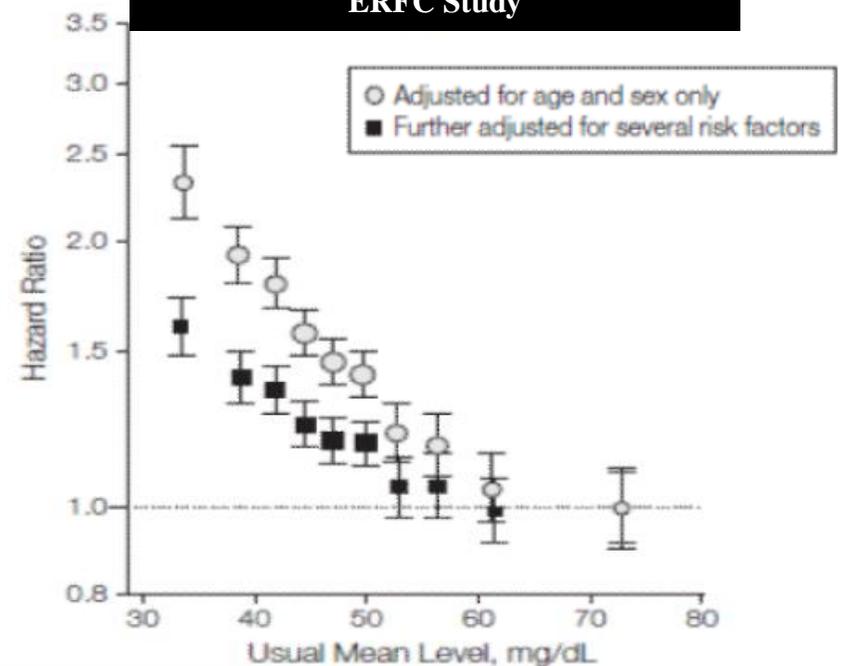
A medida que aumenta el col-HDL, disminuye el RCV

**CHD Risk According to HDL-C Levels
Framingham Study**

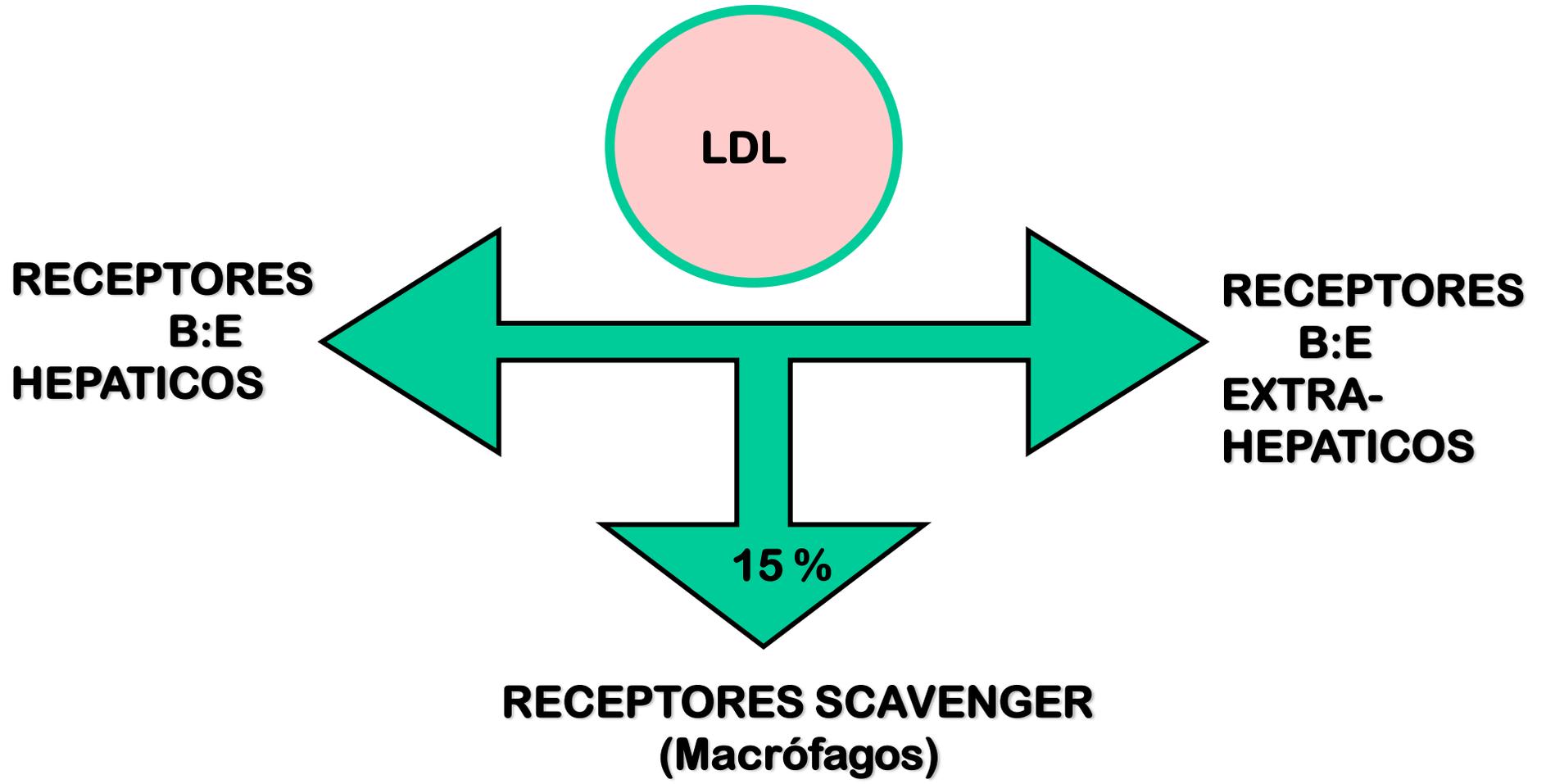


Kannel W et al, Am Jcardiol 1983,52

**CHD Risk Accordint to HDL-C Levels
ERFC Study**



UKPMC Funders Group, JAMA 2009;302



LDL

**RECEPTORES
B:E
HEPATICOS**

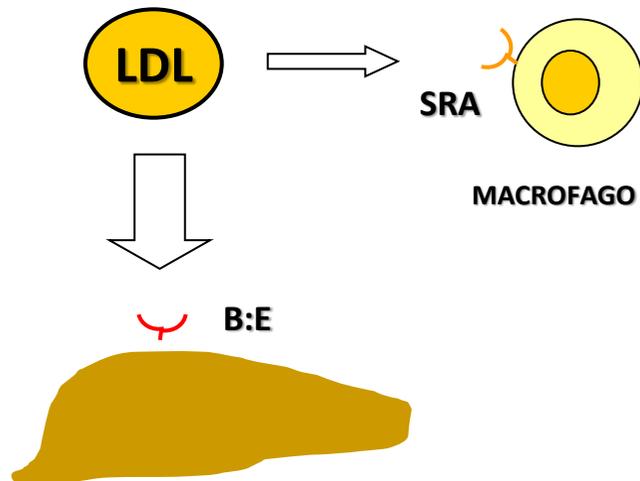
**RECEPTORES
B:E
EXTRA-
HEPATICOS**

15 %

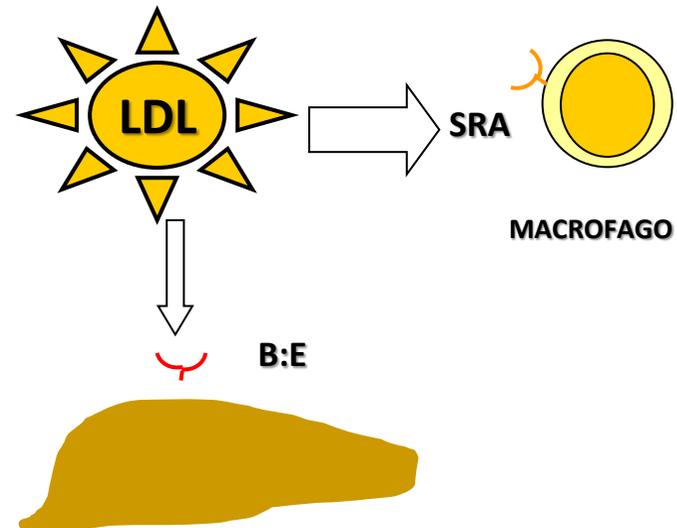
**RECEPTORES SCAVENGER
(Macrófagos)**

Diferencias en el destino de lipoproteínas modificadas

Lipoproteína TÍPICA



Lipoproteína MODIFICADA



LIPOPROTEINAS ATEROGENICAS

- LDL típica
- LDL oxidada
- LDL pequeña y densa
- LDL rica en TG
- LDL glicada
- LDL carbamilada
- LP(a)
- HTG-VLDL
- β -VLDL
- IDL
- IDL con apoC
- Remanentes de quilomicrones

} Remanentes lipoproteicos

BIOMARCADOR

Indicador de un proceso fisiológico, patológico o de una respuesta farmacológica.

Biomarcador de riesgo

Biomarcador de diagnóstico

Biomarcador de pronóstico

BIOMARCADOR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- ✓ Fácil de medir usando métodos estandarizados y automatizados de laboratorio
- ✓ Límites de referencia definidos
- ✓ Aplicables universalmente, idealmente a cualquier sexo, etnia o edad

Biomarcadores en la práctica clínica

Consideraciones:

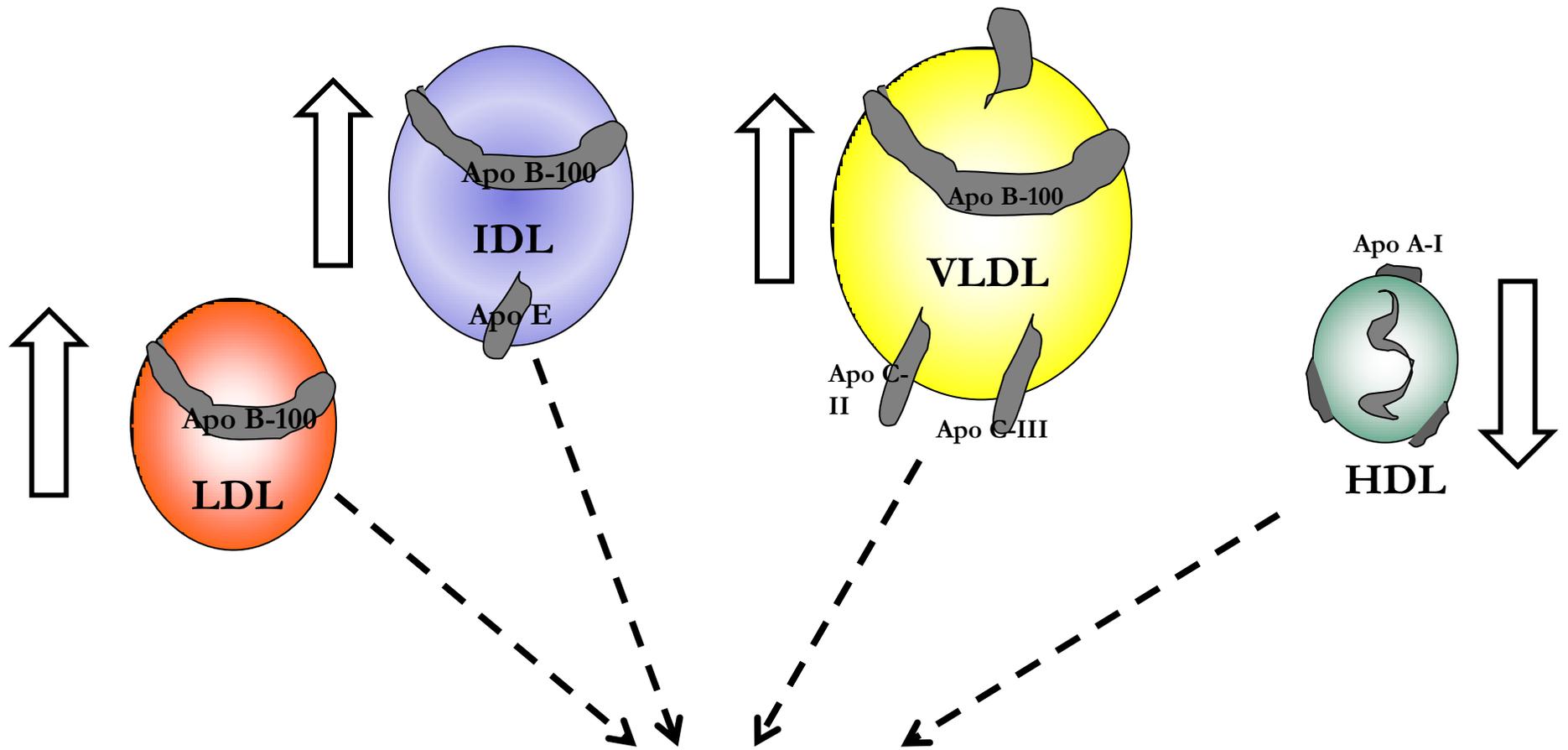
- ✓ Si agregará información a la obtenida del establecimiento de los principales factores de riesgo.
- ✓ Si hay consistencia entre poblaciones de que ese factor predice riesgo de enfermedad futura.
- ✓ Costo del test.
- ✓ Exactitud y precisión del ensayo.

Framingham

**COLESTEROL
TOTAL**

COL-LDL

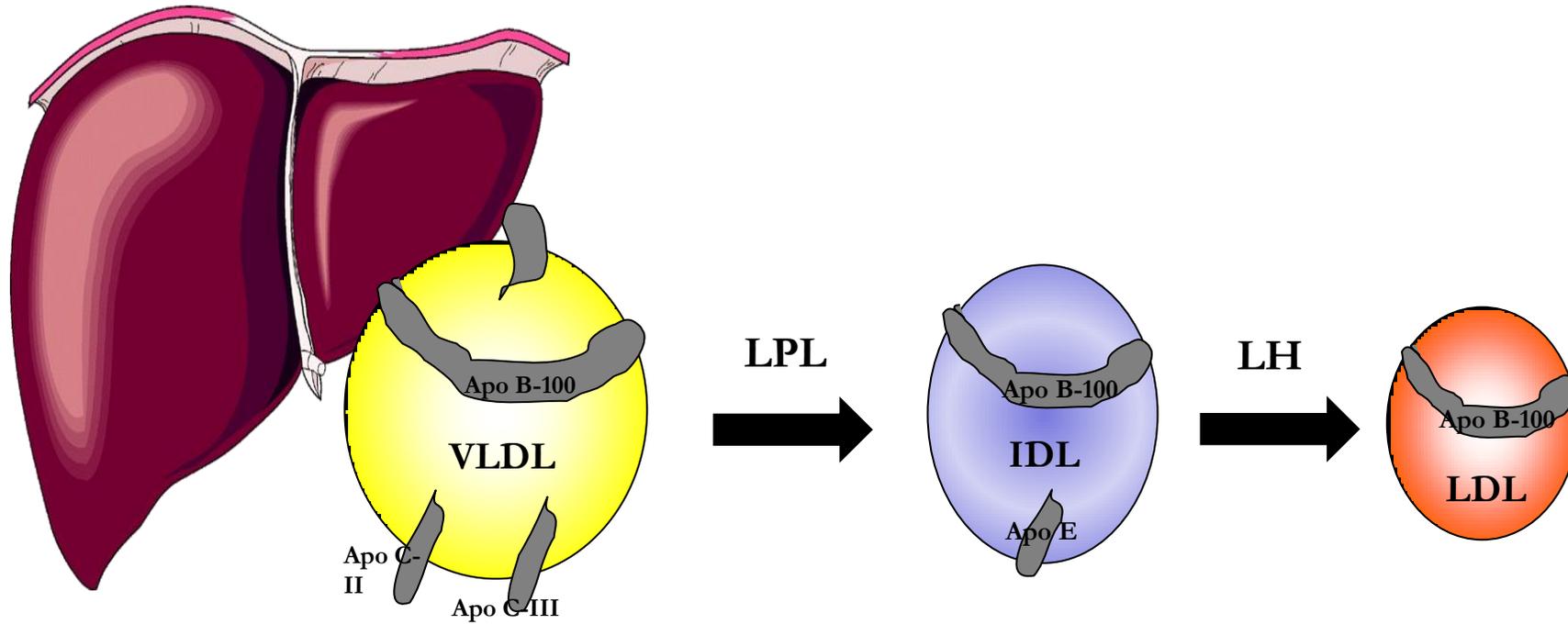
Distintos estudios han demostrado que individuos con niveles deseables de col-LDL así como también pacientes bajo tratamiento con estatinas desarrollan enfermedad cardiovascular



ATHEROGENESIS

Are Apolipoproteins better discriminator than lipids for Atherosclerosis ?

The Lancet, 28-1979 Avogaro P. et al.



Medida de apo B plasmática = número de partículas aterogénicas

How, When, and Why to Use Apolipoprotein B in Clinical Practice

Allan D. Sniderman, MD

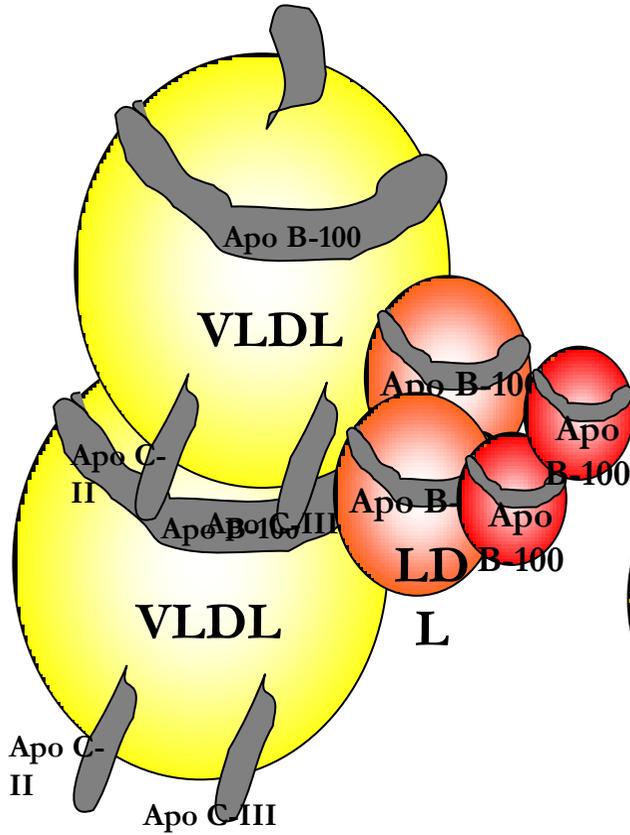
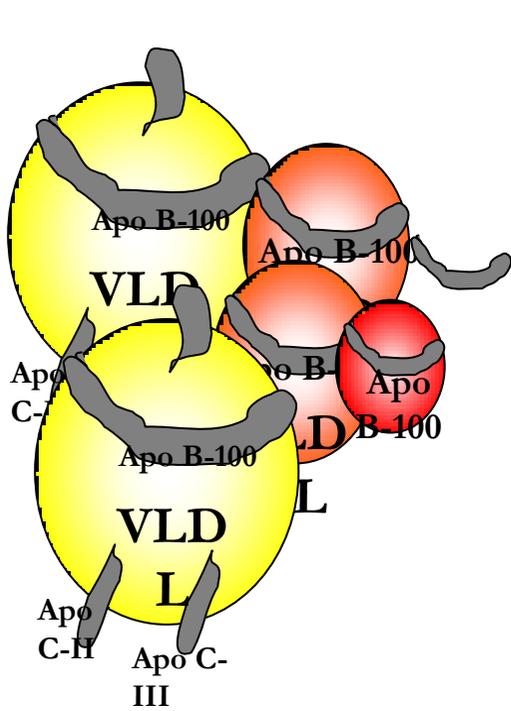
Am J Cardiol 2002;90(suppl):48i-54i

¿En qué casos se aconseja medir Apo B ?

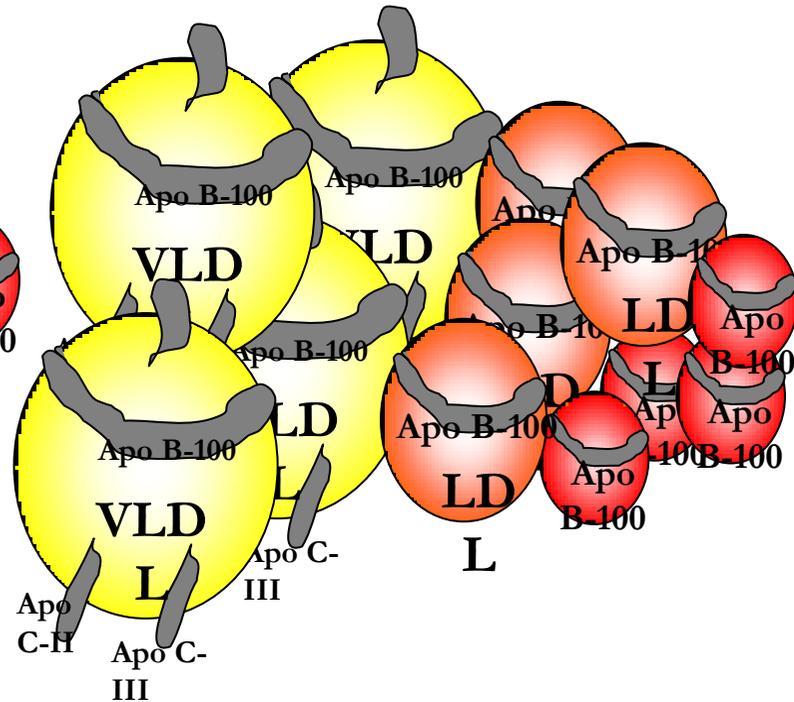
- En hipercolesterolemias *borderline*
- En hipertrigliceridemias
- En pacientes normolipémicos con antecedentes y/o síntomas de enfermedad cardiovascular.
- Como indicador de LDL pequeña y densa, cuando el col-LDL se encuentra en rango normal o bajo

NORMOTRIGLICERIDEMICO

HIPERTRIGLICERIDEMIA



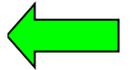
NORMO APOB



HIPER APOB

HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Caso	TG (mg/dl)	Col-LDL (mg/dl)
1	370	94
2	266	140



HIPERCOLESTEROLEMIAS

Caso	TG (mg/dl)	Col-LDL (mg/dl)
1	100	165
2	120	165
3	100	350



Valor de corte para Apo B: 100 mg/dl

High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study.

Walldius G¹, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E.

AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality RiSk)

- Estudio prospectivo (sueco) en 98000 hombres y 76000 mujeres , seguimiento 8 años
- Objetivo: determinar si el índice ApoB/ApoA es superior a los parámetros lipídicos convencionales para predecir riesgo cardiovascular o muerte por infarto de miocardio

$$\frac{\text{Apo B}}{\text{Apo A-I}} = \text{Balance del transporte del colesterol}$$

Aumento en los niveles de apo B y disminución en los niveles de apo A-I fueron predictores potentes de IAM o muerte súbita

El índice apoB/apo A-I resultó superior a cualquier otro índice lipídico convencional (col-LDL/col-HDL, col-T/ col-HDL) para estimar el balance entre lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas y para evaluar el riesgo de ECV, aún en individuos con niveles normales de col-LDL.

Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study

*Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanas, Matthew McQueen, Andrzej Budaj, Prem Pais, John Varigos, Liu Lisheng, on behalf of the INTERHEART Study Investigators**



Lancet 2004; 364: 937-52

Published online
September 3, 2004

- **Estudio caso – control en aproximadamente 30.000 individuos de 52 países.**
- **Objetivo: determinar la asociación entre diferentes factores de riesgo y el infarto de miocardio, y determinar su variación según la región geográfica, la etnia, genero o edad.**

El índice apo B/apo A-I es el mejor predictor de IAM, aun después de corregir por múltiples factores de riesgo

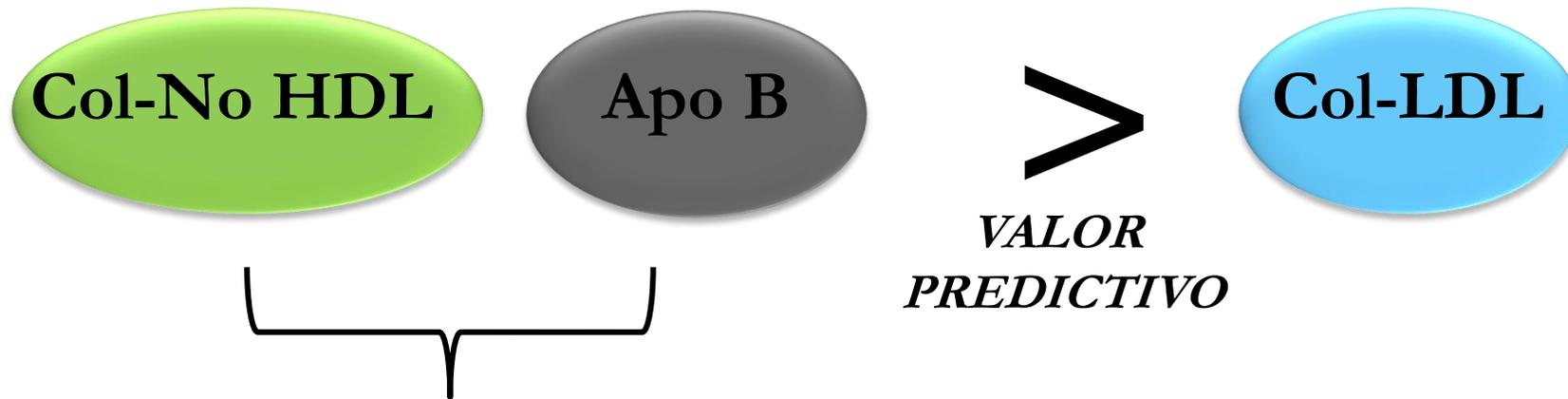
Col-No HDL

Col-No HDL = col total - col HDL



LIPOPROTEÍNAS ATEROGÉNICAS

NCEP -ATPIII, 2001: Colesterol No-HDL (mg/dl) < 190



Nro PARTICULAS ATEROGÉNICAS

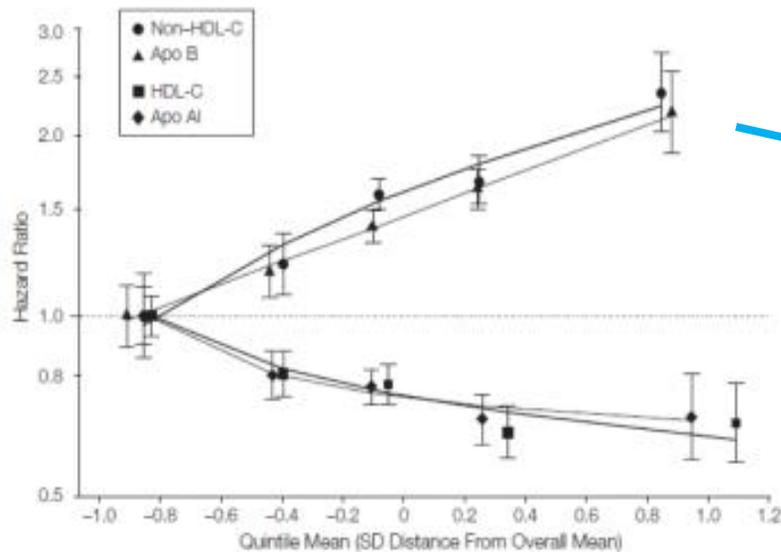
APO B *vs* col-No HDL



Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease

The Emerging Risk Factors Collaboration*

ERFC: Meta-análisis, 91307 individuos y 4449 eventos



Apo-B y col-No HDL

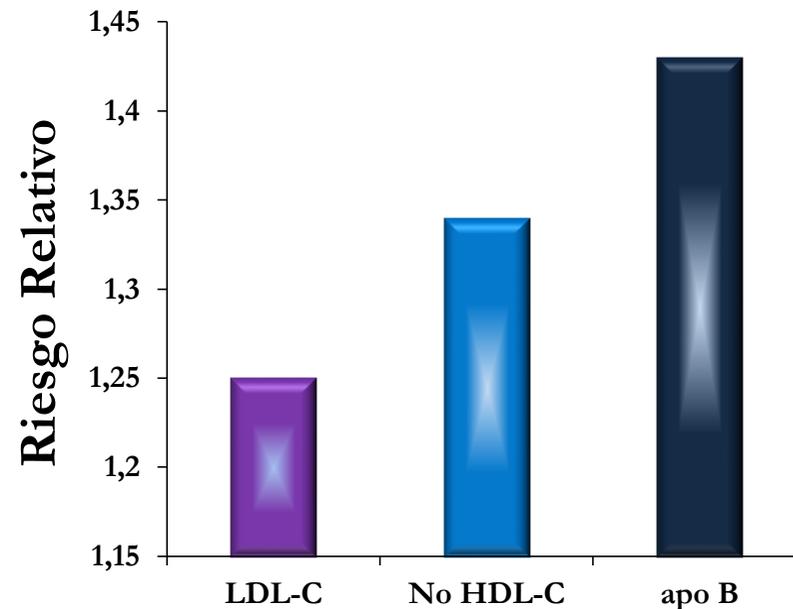
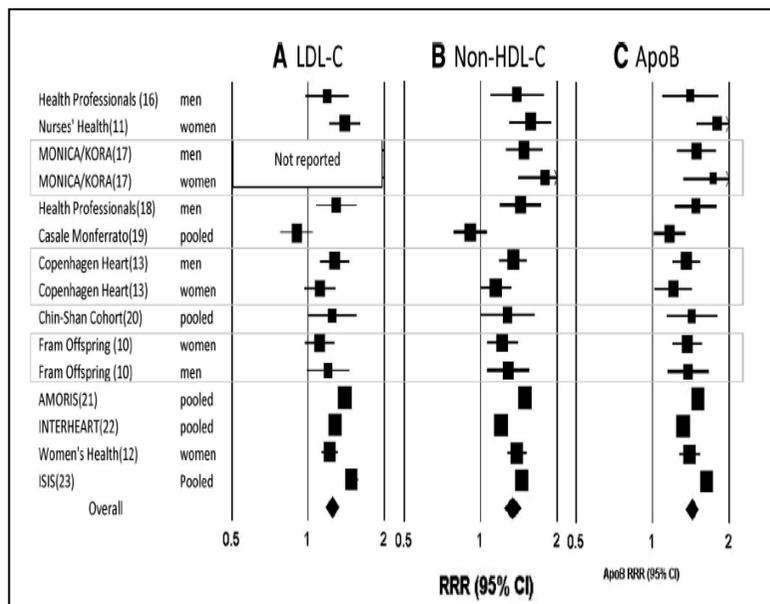
Biomarcadores equivalentes de riesgo cardiovascular

Quintile	1	2	3	4	5
Mean usual level, mg/dL					
Non-HDL-C	125	145	159	173	198
Apo B	85	99	108	118	137
HDL-C	37	44	49	55	66
Apo AI	126	139	148	158	178

A Meta-Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein B as Markers of Cardiovascular Risk

Allan D. Sniderman, Ken Williams, John H. Contois, Howard M. Monroe, Matthew J. McQueen, Jacqueline de Graaf and Curt D. Furberg

233000 individuos y 22950 eventos



Crit Rev Clin Lab Sci. 2013 Nov;50(6):163-71. doi: 10.3109/10408363.2013.847897.

ApoB versus non-HDL-cholesterol: diagnosis and cardiovascular risk management.

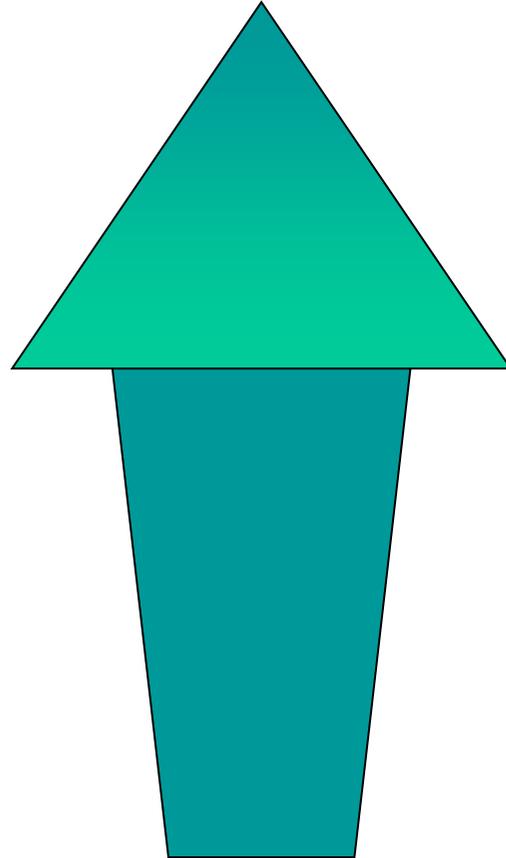
de Nijs T¹, Sniderman A, de Graaf J.

- **Niveles elevados de apo B se asocian con aumento en el riesgo cardiovascular en distintos estudios clínicos**
- **La medida de apo B es mejor predictor de riesgo que la medida de col- LDL, aún en pacientes bajo tratamiento farmacológico**
- **La relación apoB/ apoA-I indicaría el balance entre partículas aterogénicas y antiaterogénicas, por lo tanto es de gran utilidad para la predicción de riesgo aterogénico.**

La inclusión de la medida de apoB mejoraría la predicción del riesgo cardiovascular y debe incluirse en las diferentes guías internacionales para mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular y el seguimiento de los distintos tratamientos farmacológicos

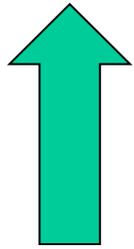
PARAMETROS LIPIDICOS-LIPOPROTEICOS- INDICADORES DE CVD

VALOR PREDICTIVO

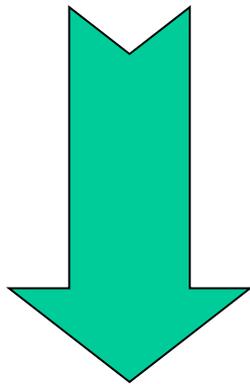


1. Apo B
2. Col-no-HDL
3. Col-LDL TG
4. Col-t/col-HDL
5. Col-HDL
6. Colesterol-t





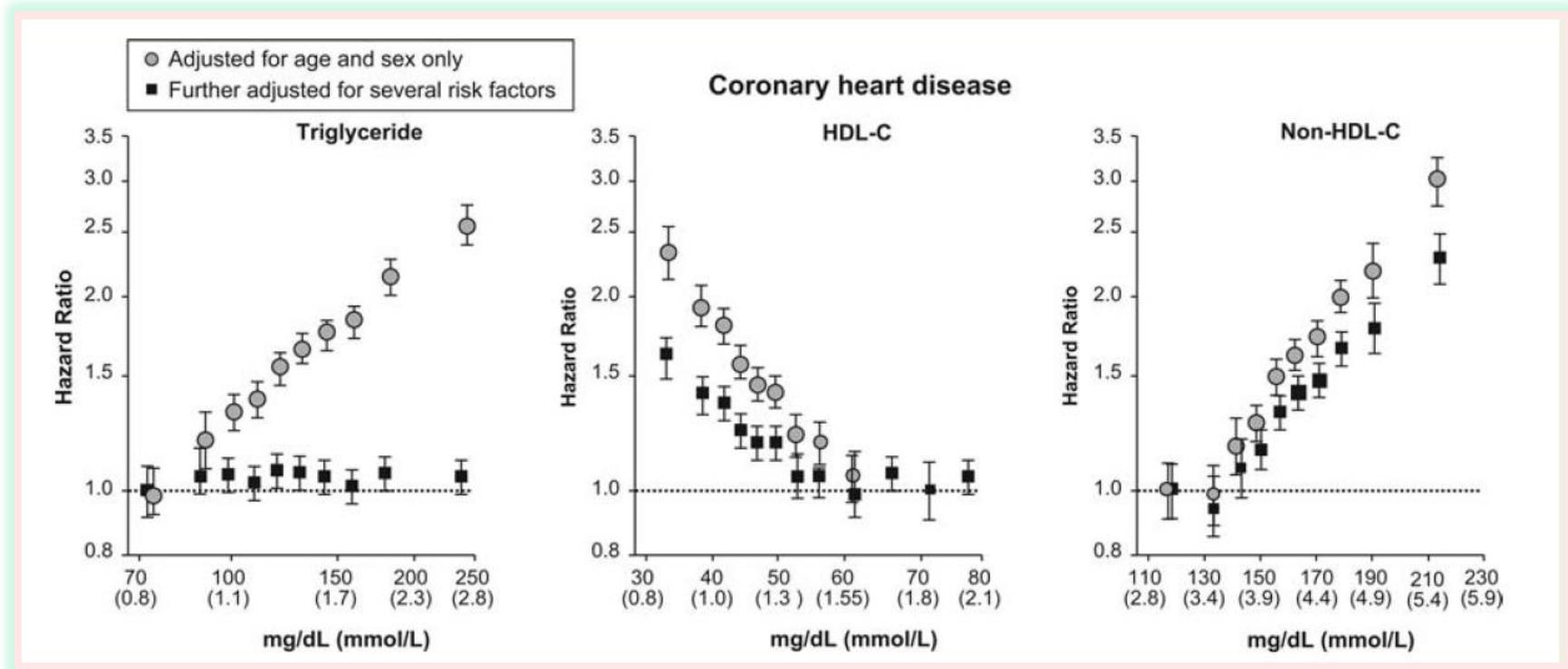
TG



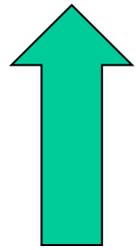
CHD



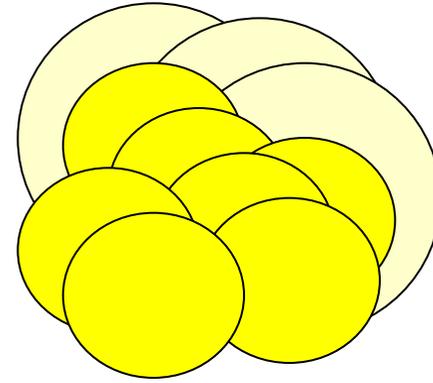
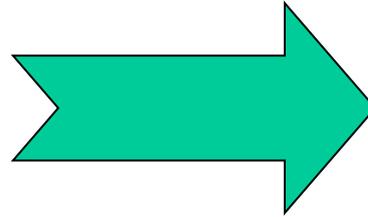
El Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC)



- ✓ El RCV aumenta con el aumento de TG, pero esta asociación se pierde luego de ajustar por múltiples factores
- ✓ La medida de TG sería un marcador secundario del aumento del número de lipoproteínas remanentes y ricas en TG.
- ✓ Por cada 15 mg/dl de aumento de col-HDL, el RCV disminuyó 22%
- ✓ El Col-noHDL parecería ser un indicador indirecto de la apoB.



TG

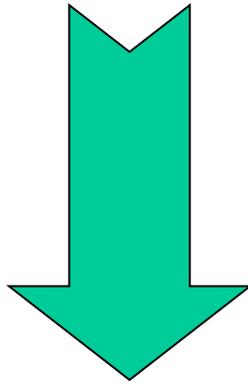


Acumulación de
lipoproteínas
ricas en TG



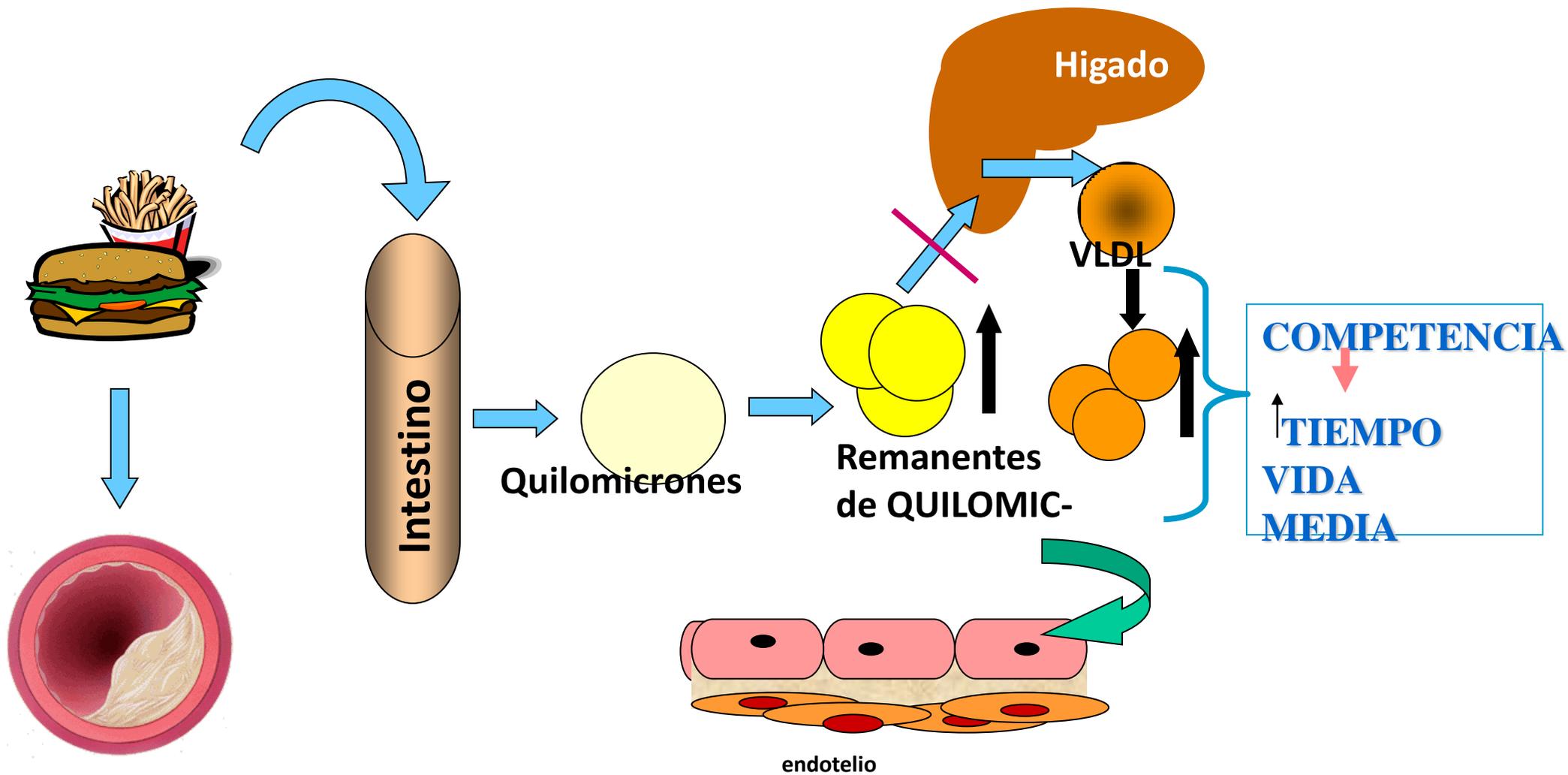
VLDL

Remanentes de quilomicrones
Remanentes de VLDL

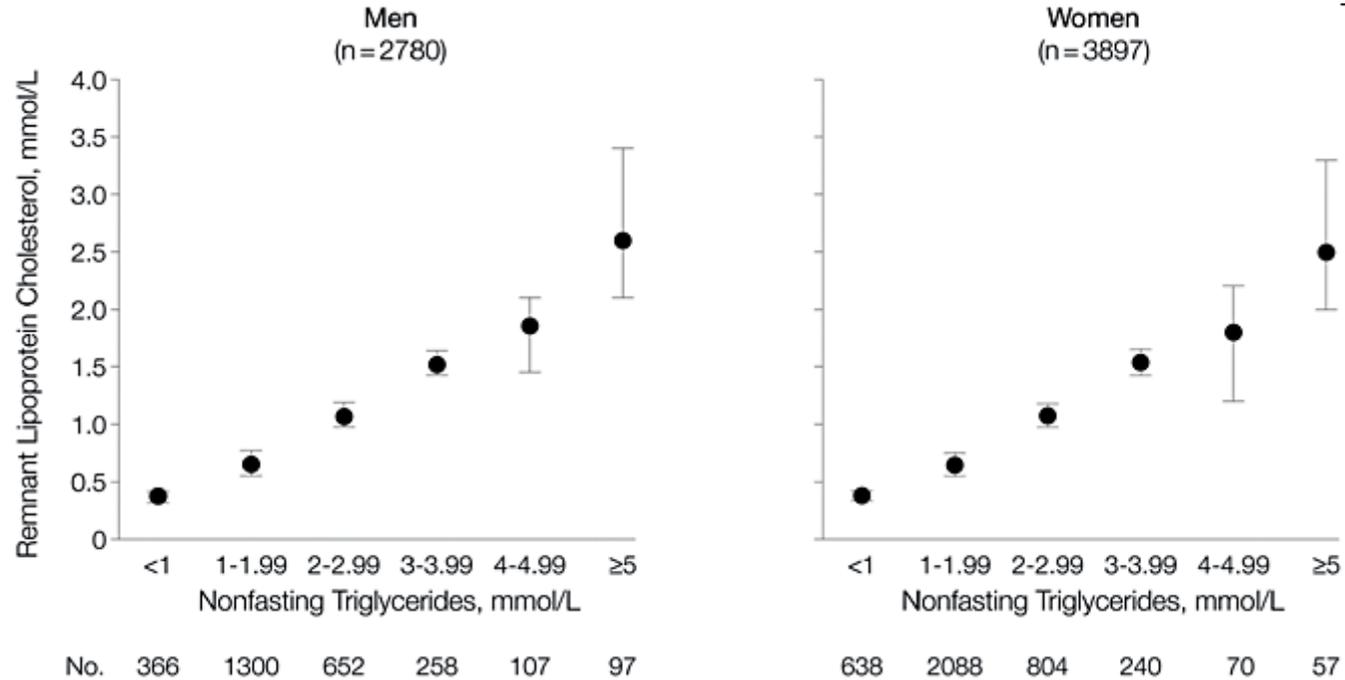


CHD

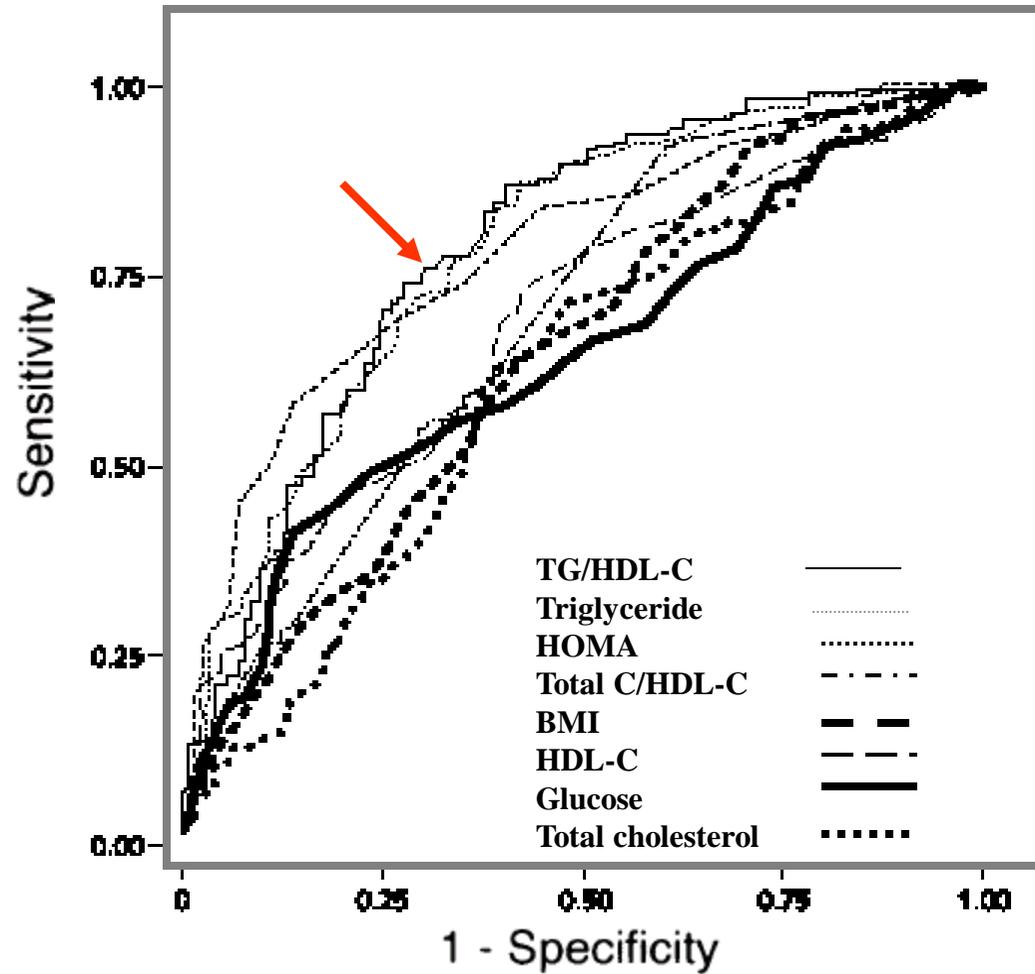




Relación entre RLP y TG sin ayuno



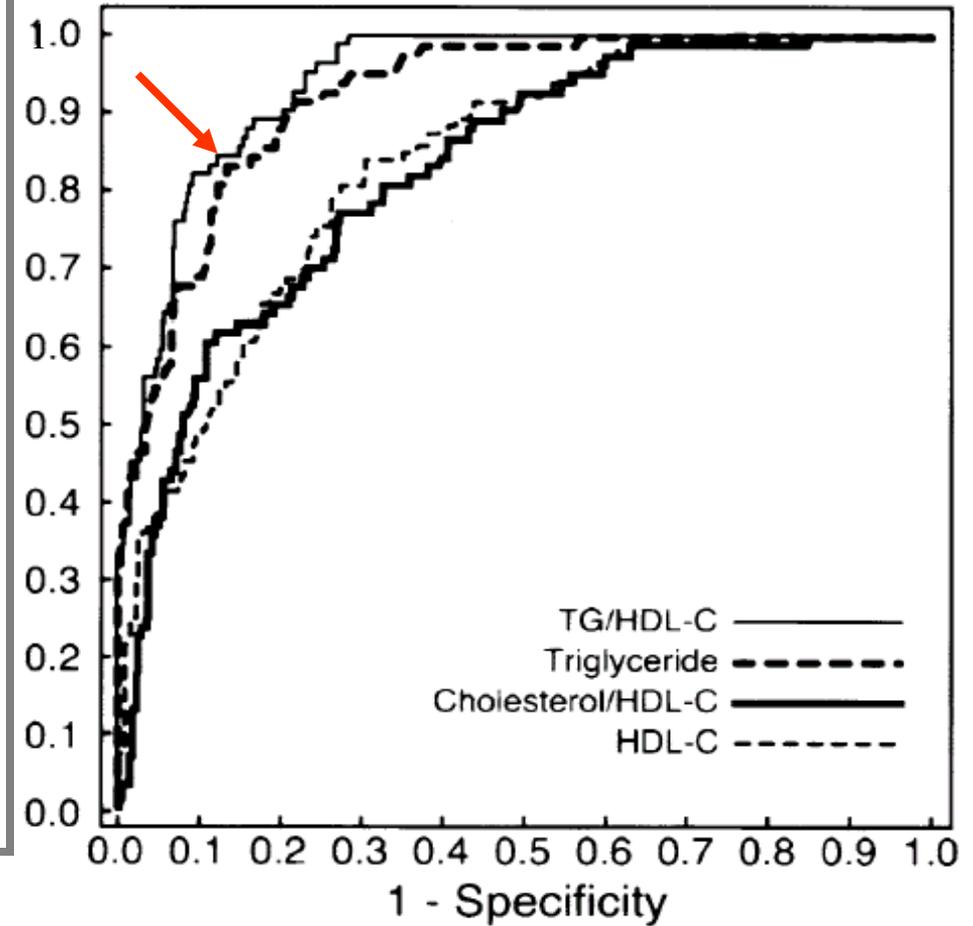
Insulino-Resistencia



TG/C-HDL Valor de corte: 3.0
LR: 2.0 (1.51-2.66)

McLaughlin T, Ann Int Med 2003

LDL pequeña y densa



Valor de corte: 3.5
LR: 8.1 (4.3-9.8)

McLaughlin T, Am J Cardiol 2005

BIOMARCADOR DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Debe reflejar la biología subclínica de la pared arterial y en particular del proceso aterosclerótico y/o sus secuelas.

**COLESTEROL
TOTAL**

COL-LDL

**Biomarcadores
emergentes**

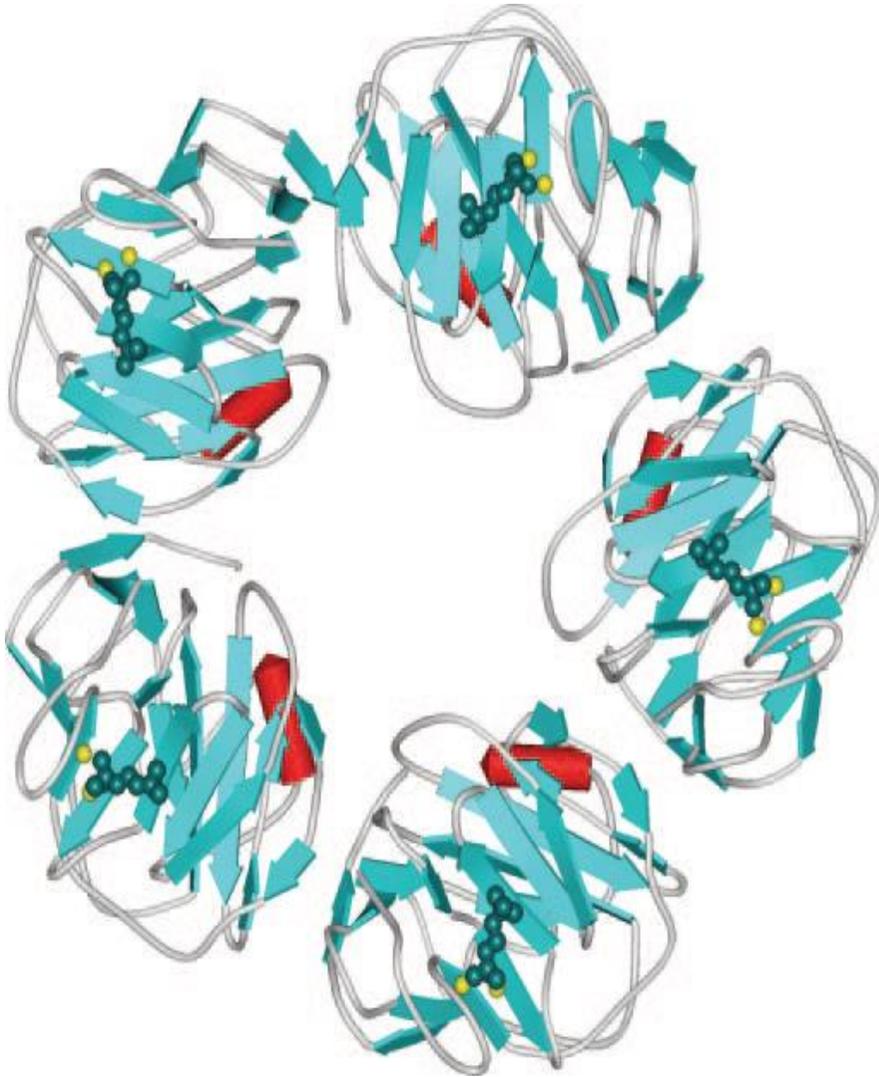
▪ Col-No HDL

▪ Apo-B

▪ PCR-us

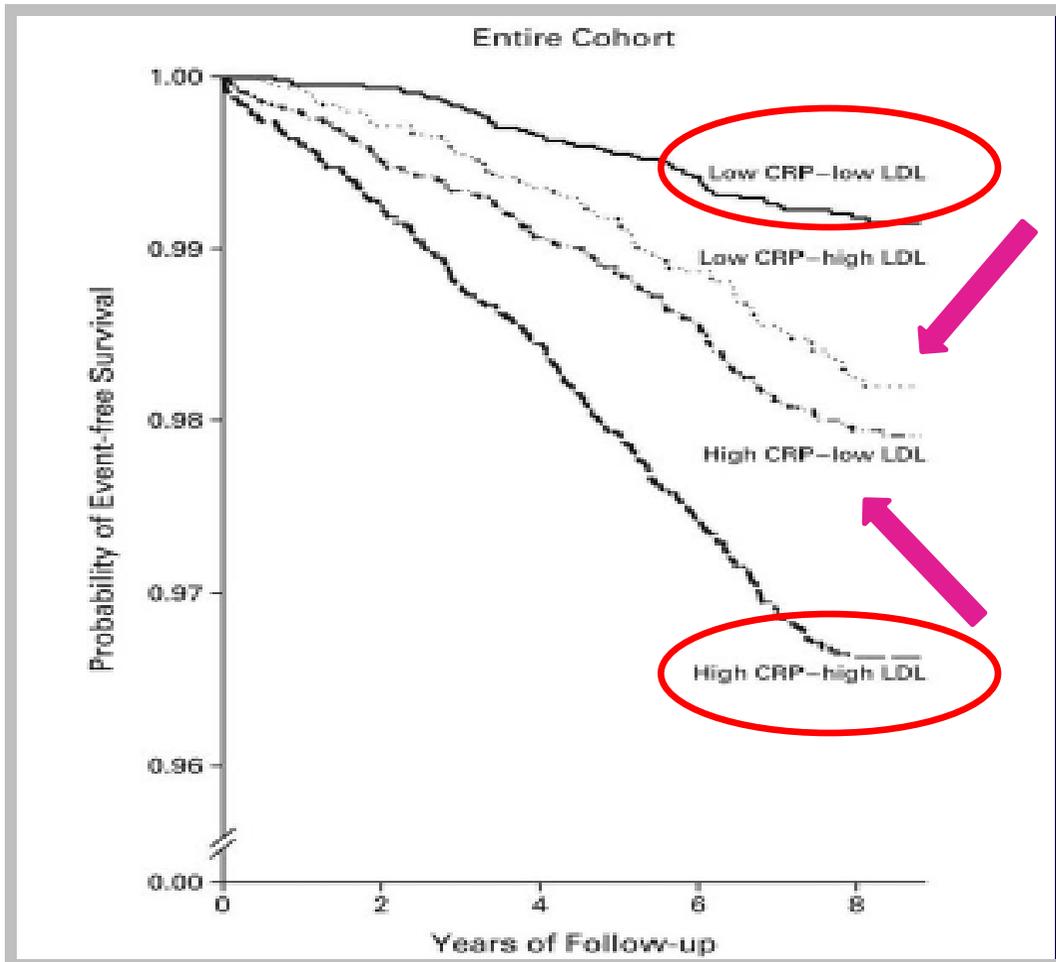
▪ Lipoproteína a (Lpa)

PROTEÍNA C- REACTIVA (PCR)



- ✓ Descubierta en 1930
- ✓ Proteína formada por 5 subunidades idénticas asociadas no covalentemente
- ✓ Vida media : 19 hs
- ✓ En ausencia de inflamación < 1 mg/l
- ✓ Puede aumentar 1000x luego de un estímulo inflamatorio agudo

¿ La medida de PCR-hs agrega valor predictivo a otros marcadores de riesgo definidos?



PCR-hs es mejor predictor de eventos cardiovasculares que el col-LDL

Evaluación del riesgo cardiovascular

- **FRAMINGHAM RISK SCORE:**

subestima el riesgo en individuos jóvenes, en mujeres y tal vez en individuos con SM

- **REYNOLDS RISK SCORE:**

incluye los factores de riesgo típicos más historia familiar y PCR-hs



If you are healthy and without diabetes, the Reynolds Risk Score is designed to predict your risk of having a future heart attack, stroke, or other major heart disease in the next 10 years.

In addition to your age, blood pressure, cholesterol levels and whether you currently smoke, the Reynolds Risk Score uses information from two other risk factors, a blood test called hsCRP (a measure of inflammation) and whether or not either of your parents had a heart attack before they reached age 60 (a measure of genetic risk). To calculate your risk, fill in the information below with your most recent values. [Click here](#) for help filling the information.

Gender Male Female

Age Years (Maximum age must be 80)

i Do you currently smoke? Yes No

i Systolic Blood Pressure (SBP) mm/Hg

i Total Cholesterol mg/DL (or) mmol/L

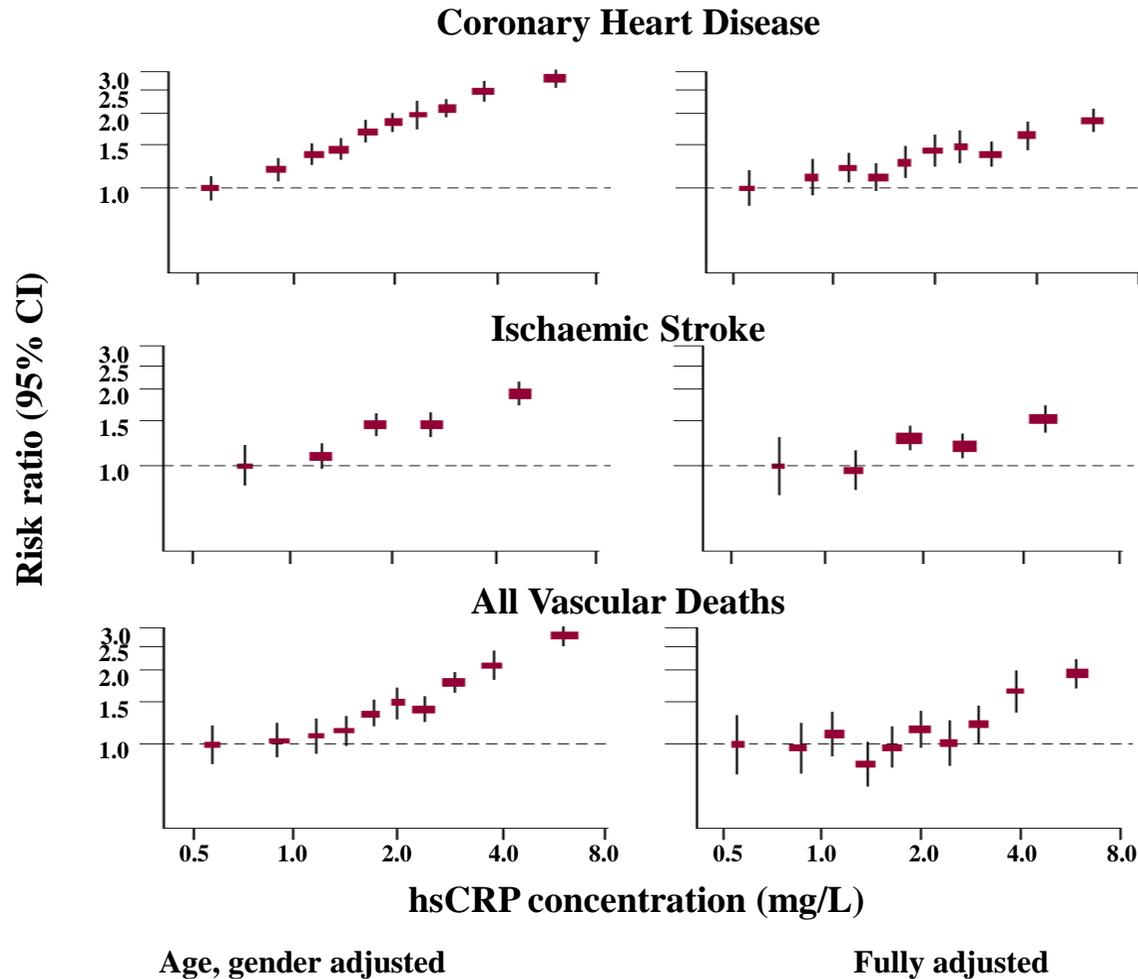
i HDL or "Good" Cholesterol mg/DL (or) mmol/L

i High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) mg/L

i Did your Mother or Father have a heart attack before age 60? Yes No

Calculate 10 year risk

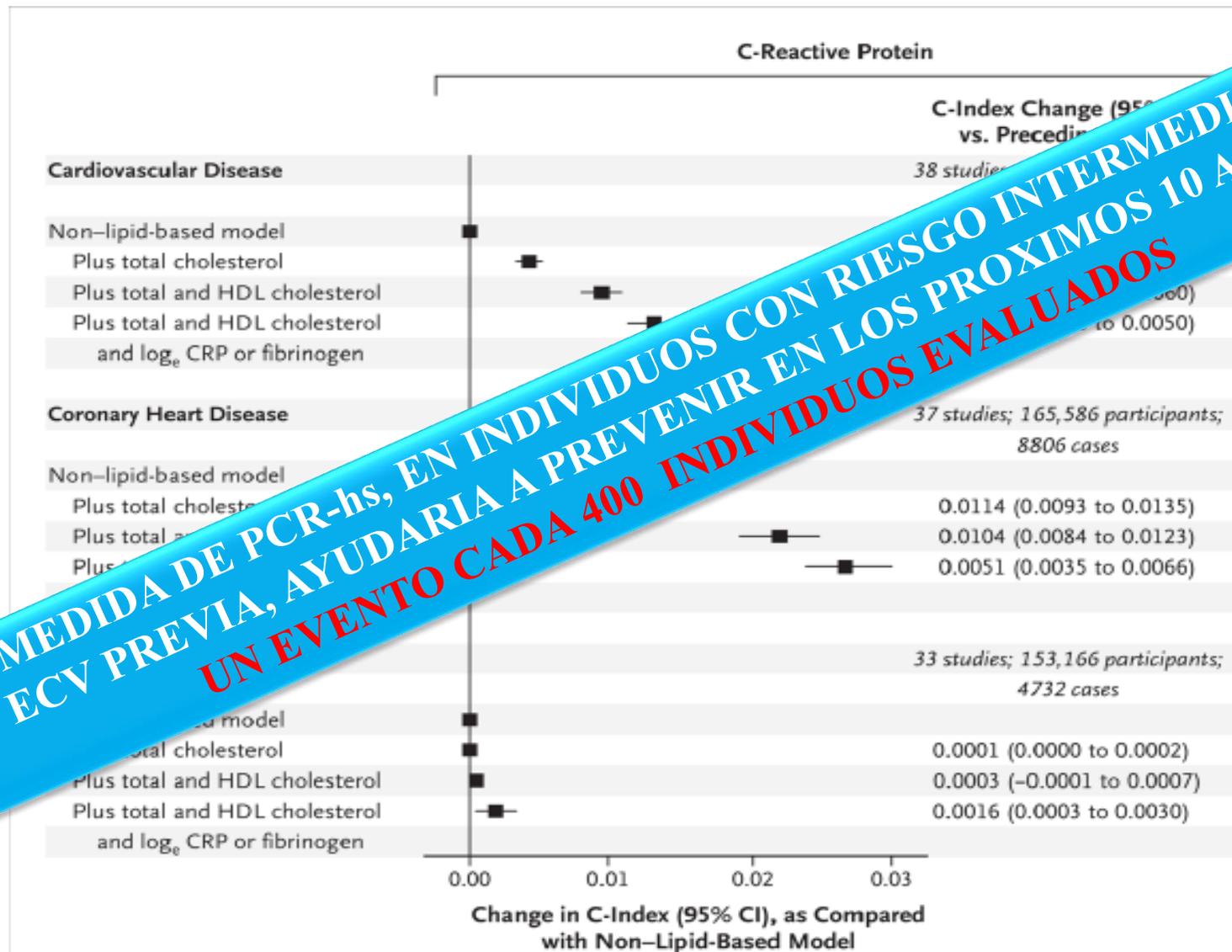
PCR-hs y riesgo de eventos cardiovasculares- ERFC 2010



- ✓ Meta-análisis de 160309 individuos (54 estudios).
- ✓ 27769 individuos que sufrieron eventos
- ✓ Fuerte asociación con ECV ; ACV isquémico y con todas las causas vasculares de muerte

- ✓ La relevancia de PCR en estos eventos no es clara
- ✓ Estas asociaciones fueron muy dependientes de otros factores de riesgo típicos (fibrinógeno)

PCR-hs y riesgo de eventos cardiovasculares- ERFC 2012



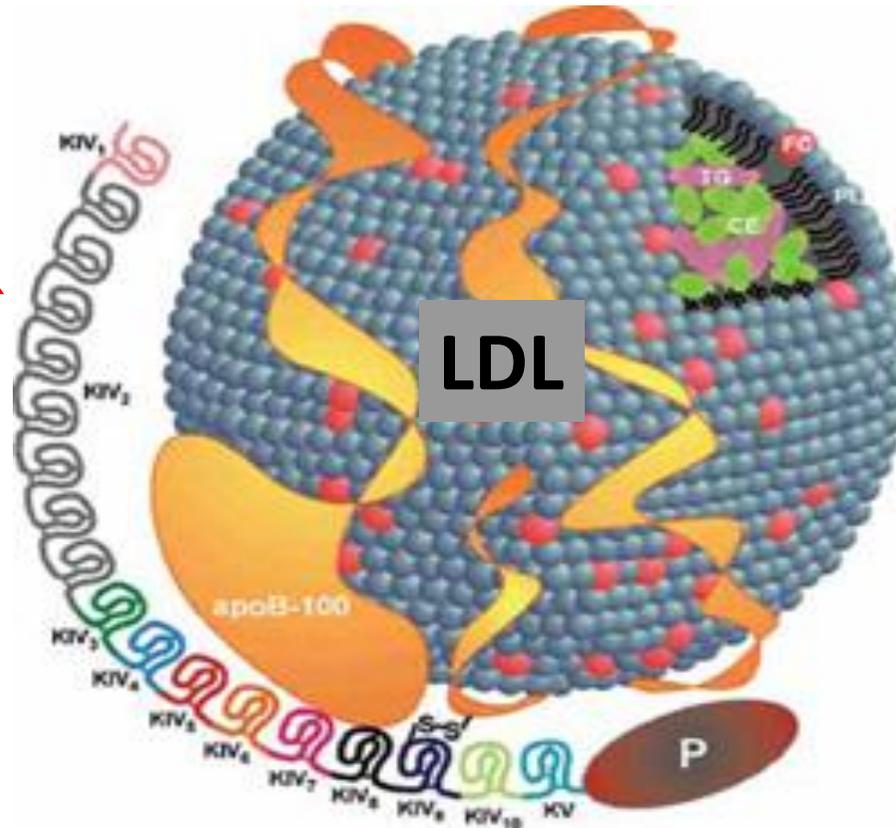
LA MEDIDA DE PCR-hs, EN INDIVIDUOS CON RIESGO INTERMEDIO, SIN ECV PREVIA, AYUDARIA A PREVENIR EN LOS PROXIMOS 10 AÑOS UN EVENTO CADA 400 INDIVIDUOS EVALUADOS

Lp(a). ESTRUCTURA

✓ Sus concentraciones plasmáticas están condicionadas principalmente por factores genéticos

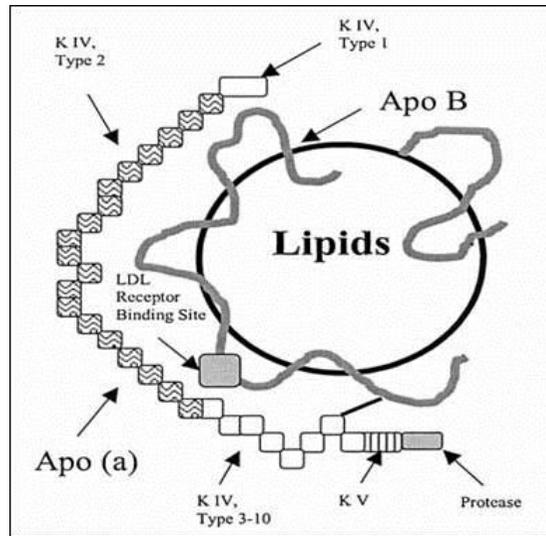
✓ Kare Berg, 1969

Apo a



LDL

LA CONCENTRACION PLASMATICA DE Lp(a) ES:



- FUERTE PREDICTOR DE ENFERMEDAD CORONARIA EN LA MUJER
- POCO AFECTADA POR EDAD, SEXO, PESO, DIETA
- ESTABLE A TRAVES DE LA VIDA (SALVO EN LA MENOPAUSIA)
- DISMINUYE CON EL USO DE THR
- IN VITRO, LOS ESTROGENOS DISMINUYEN LA SINTESIS DE APO(a)

