

# Concentraciones de apolipoproteína C-III y E en individuos con lesión aterosclerótica coronaria

## *Apolipoprotein C-III and E concentrations in patients with coronary atherosclerotic disease*

► Daniel Aguilar<sup>1a,b</sup>, María Victoria Martínez Amuchástegui<sup>2a</sup>, Virginia Bañares<sup>3c,d</sup>, Graciela Peterson<sup>1c,e</sup>, Marcelo Tavella<sup>4c</sup>

1. Bioquímico.
2. Médica.
3. Dra. en Biología.
4. Dr. en Medicina.

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Adventista del Plata. Libertador San Martín. Entre Ríos. Argentina.

<sup>b</sup> Servicio de Laboratorio. Sanatorio Adventista del Plata. Libertador San Martín. Entre Ríos. Argentina.

<sup>c</sup> Programa de Prevención del Infarto en Argentina (PROPIA). Universidad Nacional de La Plata. La Plata. Argentina.

<sup>d</sup> Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS "Dr. Carlos Malbrán", Argentina.

<sup>e</sup> Comisión de Investigaciones Científicas y Técnicas de la Prov. de Buenos Aires - Argentina.

### Resumen

Se evaluaron las concentraciones séricas de apo E y C-III en pacientes con lesión aterosclerótica coronaria demostrada por angiografía. En 148 pacientes con lesión de un total de 226 individuos sometidos a angiografía, se midieron las apo C-III y E, mediante inmunoturbidimetría desarrollada en el laboratorio y se dosaron los triglicéridos. La media de apo C-III fue de  $9,8 \pm 4,5$  mg/dL en pacientes con lesiones ateroscleróticas y de  $9,1 \pm 4,1$  mg/dL en pacientes no lesionados ( $p=0,25$ ). La media de los triglicéridos fue de  $168 \pm 83$  mg/dL en lesionados. La apo E tuvo una media de  $6,0 \pm 3,3$  mg/dL, siendo más alta la concentración en mujeres ( $7,0 \pm 3,3$  mg/dL) que en hombres ( $5,7 \pm 3,3$  mg/dL),  $p=0,05$ . No se obtuvieron diferencias según el número de vasos lesionados. Las concentraciones de apo C-III y apo E en lesionados estuvieron por encima del valor deseable propuesto de  $8,5$  mg/dL y  $5$  mg/dL, respectivamente. Se concluye que las concentraciones de apo C-III y apo E en los individuos con lesión aterosclerótica coronaria estuvieron por encima del valor propuesto como deseable, aunque no fueron significativamente diferentes de los valores de los pacientes sin lesiones coronarias y que ambas son una determinación rápida y directa, donde, especialmente apo C-III podría complementar el perfil del laboratorio de riesgo cardiovascular, como marcador de partículas ricas en triglicéridos.

**Palabras clave:** apolipoproteína C-III \* apolipoproteína E \* lipoproteínas ricas en triglicéridos \* triglicéridos \* lesión aterosclerótica \* enfermedad coronaria

### Summary

*Apo C-III and E serum concentrations were evaluated in patients with coronary atherosclerotic disease (CAD) diagnosed by angiography. Out of 226 individuals under angiographic study, Apo C-III and E were measured by immunoturbidimetric method developed in the laboratory in 148 patients with CAD. An Apo C-III serum concentration was  $9.8 \pm 4.5$  mg/dL in CAD and  $9.1 \pm 4.1$  mg/dL in non-CAD ( $p:0.25$ ). Triglyceride concentrations were*

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

168±83 mg/dL in CAD people. Apo E concentration was 6.0±3.3 mg/dL, higher concentrations being in women (7.0±3.3 mg/dL) than in men (5.7±3.3 mg/dL),  $p:0.05$ . No differences were obtained according to the number of injured vessels. Serum concentrations of apo C-III and E in individuals with CAD were above the desirable one proposed of 8.5 mg/dL and 5 mg/dL, respectively. Apo C-III and apo E immunoturbidimetric methods are quick and direct and, especially apo C-III, is a potentially complementary test, as a marker of triglyceride-rich particles, in the profile of laboratory cardiovascular risk.

**Key words:** apolipoprotein C-III \* apolipoprotein E \* triglyceride rich lipoproteins \* triglycerides \* coronary atherosclerotic disease

## Introducción

Los estudios realizados sobre el comportamiento de las partículas lipoproteicas ricas en triglicéridos que contienen apolipoproteína C-III en la enfermedad renal crónica, la *diabetes mellitus*, la obesidad visceral, la resistencia a la insulina y las dislipemias han demostrado que éstas se encuentran aumentadas en tales situaciones (1-3). De igual forma, en diferentes estudios clínicos se ha demostrado el potencial aterosclerótico de las partículas ricas en triglicéridos que contienen apo C-III (4-7).

Por otro lado, la apolipoproteína E tiene un papel significativo en el metabolismo de los lípidos y es una de las proteínas que se encuentran en las partículas lipoproteicas que son ricas en colesterol (8-10). Existen tres isoformas comunes de apo E, denominadas E2, E3 y E4, que son codificadas por los alelos  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$  del gen APOE que mapea en el cromosoma 19 (11). Diversos trabajos, en diferentes poblaciones, han mostrado que el alelo  $\epsilon 3$  es el más común de los tres (12) y Argentina no escapa a esa regla (13).

En las últimas décadas se han realizado estudios valorando los niveles séricos de estas apolipoproteínas y su relación con la enfermedad aterosclerótica. Así, diferentes ensayos (14-19) han mostrado que las concentraciones de apo C-III son un buen marcador del riesgo coronario. Por otra parte, el hecho de que esta apolipoproteína esté involucrada en la regulación del catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos y de las HDL (20) hace que la medición de las concentraciones de apo C-III, distribuida entre las partículas que tienen apo B, es decir la apo C-III en las VLDL+LDL, y las partículas que tienen apo A-I, o sea la apo C-III en las HDL, sean marcadores útiles para evaluar la eficiencia de los procesos responsables de la degradación de los triglicéridos. Así, a mayor valor de la apo C-III en las HDL, mayor es la degradación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y más eficiente el proceso degradativo; el caso contrario muestra un metabolismo más pobre de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y, en consecuencia, la acumulación de estas partículas aterogénicas. La medi-

ción de apo C-III en estas fracciones ha demostrado ser un excelente y precoz marcador para la evaluación del riesgo de las lipoproteínas que son ricas en triglicéridos (21) (22).

En cuanto a los trabajos realizados sobre concentraciones de apo E en suero, éstos han mostrado que la misma se encuentra en baja concentración en la población normal (23) (24) y que los sujetos con enfermedad coronaria documentada tienen valores ligeramente por encima de los de la población sana (24). Otros estudios han buscado la relación de los polimorfismos de apo E, encontrando una asociación entre  $\epsilon 4$  y la enfermedad cardiovascular (25-27); algunos han informado que esta asociación depende de la edad (28) (29).

El objetivo del presente estudio fue evaluar las concentraciones séricas de las apolipoproteínas C-III y E en pacientes con lesión aterosclerótica coronaria angiográficamente demostrada.

## Materiales y Métodos

### POBLACIÓN Y MUESTRA

Se estudiaron, por muestreo consecutivo no probabilístico, entre agosto de 2002 y diciembre de 2004, especímenes de sangre de 226 individuos de ambos sexos sometidos a angiografía coronaria en tres instituciones médicas de las localidades de Paraná, Crespo y Libertador San Martín, en la provincia de Entre Ríos, Argentina. Ciento cuarenta y ocho de los pacientes tuvieron resultado positivo de la angiografía y 78, resultado negativo.

Se consideró como paciente con lesión aterosclerótica coronaria ("lesionado") a los individuos que presentaron lesión de al menos uno de los vasos coronarios, clasificándose como "no lesionado" al que no presentó ninguna lesión.

Se obtuvieron los datos referidos a antecedentes personales mediante un cuestionario estructurado, completado por interrogación directa de los pacientes en la sala de hospitalización en algunos casos y en otros, por

relevamiento de la historia clínica. Se registró, además, en el primer grupo el número de vasos lesionados.

De esta forma se consideraron las siguientes variables: género, edad, peso, altura, tabaquismo, hiperuricemia, diabetes, dislipemia, valores de tensión arterial y antecedentes familiares.

Los individuos firmaron un consentimiento aprobando la toma de muestra y su utilización en el estudio.

Las principales características de los individuos de la muestra se presentan en la Tabla I.

## Métodos

Las muestras de sangre se obtuvieron del catéter de la arteria femoral, durante el estudio angiográfico, y se recogieron en tubos con EDTA como anticoagulante. Se separó el plasma por centrifugado y se congeló a -20 °C hasta el momento del estudio.

En 107 de las muestras se extrajo el ADN mediante el método descrito por Miller *et al.* (30) para sangre y luego se determinaron los genotipos de apo E por el método de Hixson *et al.* (31). Los genotipos se agruparon según la presencia / ausencia del alelo  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 2/ \epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/ \epsilon 4$  y  $\epsilon 4/ \epsilon 4$  vs.  $\epsilon 2/ \epsilon 2$ ,  $\epsilon 3/ \epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/ \epsilon 2$ ).

Las variables colesterol total, colesterol de HDL y colesterol de LDL se tomaron de los análisis de laboratorio registrados en las historias clínicas de los pacientes. Las mediciones de apo A-I y apo B se hicieron con el método inmunturbidimétrico comercial para algunas muestras y para otras, con un método inmunturbidimétrico desarrollado en el laboratorio.

Para todas las muestras la concentración de triglicéridos se determinó con un método enzimático (GPO-PAP, Roche Diagnostics) y la de apo C-III y E con un método inmunturbidimétrico desarrollado en el laboratorio.

Para la preparación de los *tests* inmunturbidimétricos para apo C-III y apo E se utilizaron antisueros policlona-

les de cabra donados por *Oklahoma Medical Research Foundation* (OMRF) (Oklahoma, EE.UU). Los antisueros se diluyeron en *buffer* fosfato salino (PBS); 0,01 M (M), pH 7,4, con agregado de *tween* 20 al 0,025% como tensioactivo y polietilenglicol (PEG 6000) al 4,2%. La diluciones de anticuerpos utilizadas fueron: para apo B, 1/16; para apo A-I, 1/4; para apo C-III, 1/8 y para apo E, 1/8.

Las muestras se diluyeron en *buffer* PBS con *tween* 20 al 0,025%. Las diluciones fueron: 1/11 para la medición de apo B (relación muestra diluida-reactivo: 1/51); 1/21 para apo A-I (relación muestra diluida-reactivo 1/101), 1/6 para medición de apo C-III (relación muestra diluida-reactivo 1/26) y 1/6 para la medición de apo E (relación muestra diluida-reactivo 1/26).

Para la calibración de las mediciones de lípidos, apo A-I y apo B se utilizaron calibradores comerciales y para apo C-III y E mezclas de sueros valorados cedidos por el OMRF, en una primera instancia, y luego, testigos preparados en este laboratorio medidos contra los primeros. Los coeficientes de variación (CV) intraensayos e interensayos para la medición de apo C-III fueron de 2,7% y 3,4%, respectivamente; para apo E fueron de 3,3% y 4,0%; para apo B de 2,3% y 2,8% y para apo A-I de 2,7% y 3,1%.

Las determinaciones de apo C-III, E y triglicéridos se realizaron en un autoanalizador Hitachi 911 (Hitachi Ltd, Tokio, Japón) del laboratorio de análisis clínicos del Sanatorio Adventista del Plata.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se expresa como media  $\pm$  desvío estándar para las variables numéricas o como n y % para las nominales. Las correlaciones de variables continuas se expresan utilizando la *r* de Pearson, y entre variables numéricas y nominales se calcularon utilizando la *rho* de Spearman. Las medias de las concentraciones se compararon con la prueba *t* de Student, para dos grupos o

Tabla I. Características principales de la muestra estudiada, expresado como n (%) para las variables dicotómicas o como media (desvío estándar) para las continuas.

	No lesionados (n:78)	Lesionados (n:148)	Valor p
Edad (años)	65(10)	68(10)	0,99 <sup>a</sup>
Hombres	47 (29,9)	110(70,1)	0,03 <sup>b</sup>
Mujeres	31(44,9)	38(55,1)	0,03 <sup>b</sup>
Tensión arterial sistólica (mmHg)	138,7(22,4)	140(24,9)	0,70 <sup>a</sup>
Tensión arterial diastólica (mmHg)	83,2(12,8)	81,6(13,4)	0,41 <sup>a</sup>
Diabetes	11(25)	33(75)	0,12 <sup>b</sup>
Índice de Masa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	28,1(4,8)	28,5(4,7)	0,54 <sup>a</sup>
Dislipemia	39 (25,3)	115(74,7)	<0,001 <sup>b</sup>
Antecedentes familiares	40(34,8)	79(65,2)	0,67 <sup>b</sup>
Tabaquismo	17(21,8)	61 (71,2)	0,02 <sup>b</sup>
Alelo $\epsilon 4$ presente	9(34,6) <sup>c</sup>	17(65,4) <sup>c</sup>	0,90 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Test de student, <sup>b</sup>test de chí cuadrado, <sup>c</sup> polimorfismos determinados sobre n=107

comparación con valores establecidos, o ANOVA de una vía para las comparaciones entre tres o más grupos. Las diferencias entre las variables nominales se estimaron por la prueba de *chi* cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

De los 148 individuos con lesión aterosclerótica coronaria, 110 (74,3%) eran hombres y el resto mujeres, con una edad media de  $67 \pm 10$  años ( $66 \pm 10$  años en hombres y  $68 \pm 8$  años en mujeres).

Entre los lesionados, 61 individuos manifestaron ser o haber sido fumadores, 41,2% de la muestra, de los cuales todavía consumían tabaco 24 (39%) y 37 (61%) declararon ser ex fumadores; 14 sujetos (9,3%) dijeron tener hiperuricemia, 33 (22,3%) padecer diabetes *mellitus*, 115 (77%) informaron ser dislipidémicos, con o sin tratamiento al momento de la entrevista, y 80 (53%) manifestaron tener antecedentes familiares de aterosclerosis coronaria.

La media de tensión arterial sistólica fue de  $140 \pm 25$  mmHg ( $139 \pm 24$  mmHg en varones y  $143 \pm 26$  mmHg en las mujeres)  $p = 0,43$ . La tensión arterial diastólica fue de  $82 \pm 13$  mmHg ( $83 \pm 14$  mmHg en los hombres y  $79 \pm 13$  mmHg en las mujeres)  $p = 0,21$ . El índice de masa corporal fue de  $28 \pm 5$  Kg/m<sup>2</sup> en hombres y  $29 \pm 5$  Kg/m<sup>2</sup> en las mujeres ( $p = 0,28$ ), con una media para el total de la muestra de  $28 \pm 5$  Kg/m<sup>2</sup>. Cuarenta y cuatro por ciento eran obesos tipo I, 24,5% obesos tipo II y 1% obesos tipo III.

Con respecto al número de vasos lesionados, 46 individuos (31,1%) tenían sólo un vaso lesionado, 46 (31,1%) dos vasos lesionados, 50 (33,8%) tres vasos lesionados y 6 (4%) cuatro vasos lesionados.

La Tabla II muestra las concentraciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en los individuos con lesión aterosclerótica, divididos por género. Se destacan los valores más elevados de triglicéridos, apo A-I y apo E en las mujeres, siendo la media total en la última de  $6,0 \pm 3,3$  mg/dL. En las concentraciones de apo C-III no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos géneros, siendo la media general de  $9,8 \pm 4,5$  mg/dL. La correlación entre las concentraciones de

apo C-III y los triglicéridos fue buena ( $r: 0,81$ ,  $p < 0,001$ ).

Al realizar una comparación de las medias entre los individuos con lesión y aquellos sin lesión aterosclerótica coronaria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de apo C-III ( $9,1 \pm 4,1$  mg/dL en no lesionados,  $p = 0,25$ ) ni en las concentraciones de apo E (media para no lesionados:  $5,5 \pm 3,1$  mg/dL,  $p = 0,22$ ). Sí hubo diferencias entre las concentraciones de triglicéridos ( $168 \pm 83$  mg/dL en lesionados y  $143 \pm 77$  mg/dL en no lesionados,  $p < 0,05$ ).

Al comparar las medias de las variables con los valores propuestos como deseables, esto es, menos de 150 mg/dL para triglicéridos (30), menos de 8,5 mg/dL para apo C-III y menos de 5 mg/dL para apo E (22), los individuos con lesión aterosclerótica presentaron concentraciones más elevadas que ese valor deseable ( $p < 0,05$  para triglicéridos,  $p < 0,01$  para apo C-III y  $p < 0,001$  para apo E), en tanto que los que no presentaron lesión aterosclerótica coronaria tuvieron concentraciones similares a las consideradas deseables ( $p = 0,42$  para triglicéridos,  $p = 0,19$  para apo C-III y  $p = 0,17$  para apo E).

La Tabla III muestra las concentraciones de apo C-III, apo E y triglicéridos de acuerdo al número de vasos lesionados. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas por el *test* de ANOVA de una vía, las pruebas *post-hoc* fueron no significativas para todos los grupos.

La correlación entre el genotipo de APOE y las concentraciones séricas de apo E fue baja,  $\rho$  de Spearman 0,163 ( $p = 0,17$ ) en los lesionados ( $n = 71$ ).

Las concentraciones de apo E entre los individuos portadores del alelo  $\epsilon 4$  fueron de  $6,8 \pm 2,7$  mg/dL,  $n: 17$ , y en los no portadores fueron de  $6,1 \pm 2,9$  mg/dL,  $n: 54$  ( $p = 0,42$ ).

## Discusión y Conclusiones

El efecto aterogénico de las lipoproteínas ricas en triglicéridos está fuera de toda discusión en la actualidad. En la búsqueda de marcadores de esas partículas, la apo C-III es una de las propuestas, ya que la evaluación de los triglicéridos plasmáticos por sí solos no permite distinguir las varias subespecies de las lipoproteínas ricas en tri-

Tabla II. Concentraciones de lípidos y apolipoproteínas en pacientes con lesión aterosclerótica coronaria.

Variable	Hombres	Mujeres	Total	p.
Colesterol total (mg/dL)	195±51	210±80	199±59	0,30
Colesterol HDL (mg/dL)	34±10	50±51	38±27	0,16
colesterol LDL (mg/dL)	136±47	138±73	136±54	0,85
Triglicéridos (mg/dL)	159±82	194±80	168±83	0,05
Apo A (mg/dL)	117±24	134±30	121±26	0,05
Apo B (mg/dL)	108±30	109±41	108±33	0,86
Apo C III (mg/dL)	9,5±4,5	10,9±4,4	9,8±4,5	0,10
Apo E (mg/dL)	5,7±3,3	7,0±3,3	6,0±3,3	0,05

Tabla III. Concentraciones de triglicéridos, Apo C-III y Apo E según el número de vasos coronarios lesionados.

	Número de vasos lesionados	N	Media
Triglicéridos (mg/dL) <sup>a</sup>	1	46	156±77
	2	46	168±84
	3	50	178±88
	4	6	185±78
	Total	148	168±83
Apo C III (mg/dL) <sup>b</sup>	1	46	8,6±3,2
	2	46	10,2±4,6
	3	50	10,6±5,3
	4	6	10,3±4,3
	Total	148	9,8±4,5
Apo E (mg/dL) <sup>c</sup>	1	46	5,4±2,7
	2	46	5,9±3,3
	3	50	6,7±3,9
	4	6	6,5±2,5
	Total	148	6,0±3,3

<sup>a</sup>Diferencias estadísticamente no significativas, *test* ANOVA de una vía,  $p=0,14$   
<sup>b</sup>Diferencias estadísticamente no significativas, *test* ANOVA de una vía,  $p=0,14$   
<sup>c</sup>Diferencias estadísticamente no significativas, *test* ANOVA de una vía,  $p=0,13$

glicéridos (6) (33) (34). Por otro lado, tiene interés la medición de la concentración de apo E como un complemento a la evaluación del riesgo. De esto resulta la meta del presente estudio, la de presentar las concentraciones de apo C-III y E en el plasma de individuos con lesión aterosclerótica coronaria que concurrieron a tres centros médicos de la provincia de Entre Ríos.

La determinación de apo C-III o apo E es de similar complejidad a la de la apo A-I o apo B, que son las disponibles comercialmente en Argentina, y pueden determinarse por inmunturbidimetría en forma directa y rápida. Sin embargo, no existe una estandarización internacional, tanto de la medición de apo C-III como de apo E, que permita a todos los laboratorios presentar valores comparables de las dos variables. De todas maneras, los valores referenciales de población presentados en diferentes estudios son similares, lo que puede llevar a considerar a ambas mediciones, por inmunturbidimetría, como bastante fidedignas a la hora de comparar datos (24).

En el análisis de los antecedentes de los individuos estudiados se observó que estaban presentes varios de los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la obesidad; no obstante, la media encontrada para apo C-III fue menor que la publicada para individuos obesos (33).

En la comparación por sexo, las medias no fueron diferentes para apo C-III, en tanto que la apo E fue más elevada en las mujeres, lo que coincide con lo publicado en otros estudios (1) (24).

Al comparar la media de apo C-III hallada con lo publicado en una revisión sobre apolipoproteínas, la misma

fue similar a la encontrada en otros pacientes con enfermedad coronaria ( $p: 0,84$ ) (24). Similar comparación entre el valor de apo E encontrado en pacientes con enfermedad coronaria y el del presente estudio arrojó que la media en la muestra estudiada fue significativamente más elevada ( $p<0,001$ ).

Con respecto a la comparación entre lesionados y no lesionados, el hecho de que no se encontraran diferencias significativas en los valores coincide con algunos datos publicados (33) (35), si bien es diferente a lo encontrado en un estudio realizado en pacientes de la provincia de Buenos Aires donde la apo C-III fue mayor en los lesionados (36). En el caso del presente estudio debe tenerse en cuenta que los no lesionados no pertenecían a un grupo de individuos sanos, sino que eran pacientes con diferentes patologías, entre ellas problemas valvulares o dislipidemias que, al momento de realizarse las angiografías coronarias no habían desarrollado lesiones ateroscleróticas.

En realidad, el mayor potencial de la apo C-III parece ser como discriminador entre progresores y no progresores de lesiones ateroscleróticas en pacientes con tratamiento hipolipemiente en los cuales el colesterol total, el colesterol de LDL o la apo B disminuyen (6).

Los datos de estudios clínicos son los que han llevado a la propuesta de un valor de apo C-III de 8,5 mg/dL y de 5 mg/dL, para apo E, como el límite superior deseable (24). Es interesante destacar que, en el estudio, los individuos con lesión aterosclerótica coronaria presentaron concentraciones de ambas apolipoproteínas superiores a ese límite, lo que no sucedió con los no le-

sionados. Siguiendo la misma propuesta de Alaupovic (24), las concentraciones halladas en los pacientes con lesión coronaria en Entre Ríos se ubicarían en el rango *borderline* alto.

Cuando se evaluaron las concentraciones de las dos apolipoproteínas en función del número de vasos lesionados, no se encontraron diferencias significativas, especialmente en la apo C-III, por lo que este parámetro no parece tener influencia como discriminador de esa situación. En el caso de apo E, las concentraciones tendieron a ser más elevadas en los individuos con tres y cuatro vasos lesionados respecto del resto; sin embargo, el bajo número de pacientes con ese número de vasos lesionados no permite emitir juicios concluyentes sobre si hay o no una relación entre la concentración de apo E y el número de vasos lesionados.

Tampoco se encontraron diferencias de concentraciones de apo E entre los que tenían el alelo  $\epsilon 4$  y los que no lo poseían, por lo que en esta muestra, donde la edad de los individuos era elevada, no parece haber influencia del genotipo de apo E sobre las concentraciones séricas de la proteína.

Posiblemente la medición de apo C-III en el precipitado de heparina-manganeso, o apo C-III en VLDL + LDL, sea la medida más específica del riesgo aterogénico de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (37). Si bien no se trata de una técnica complicada, no fue posible de determinar en esta muestra y debería ser objeto de una próxima evaluación de sujetos con enfermedad coronaria en este medio.

Se concluye que las concentraciones de apo C-III y apo E en los individuos con lesión aterosclerótica coronaria estuvieron por encima del valor propuesto como deseable, aunque no fueron significativamente diferentes de los valores de los pacientes aún sin lesiones coronarias y que ambas son una determinación rápida y directa, donde, especialmente apo C-III podría complementar el perfil del laboratorio de riesgo cardiovascular, como marcador de partículas ricas en triglicéridos.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias a un subsidio de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Adventista del Plata durante el año 2005.

Los autores agradecen al Dr. Petar Alaupovic por la donación de los anticuerpos y sueros testigos para la preparación de los reactivos para medición de las apolipoproteínas.

#### CORRESPONDENCIA

DANIEL AGUILAR

Laboratorio Sanatorio Adventista del Plata

25 de Mayo 255

3103 LIBERTADOR SAN MARTÍN, Entre Ríos, Argentina

E-mail: [danielaaguilar@arnet.com.ar](mailto:danielaaguilar@arnet.com.ar)

## Referencias bibliográficas

1. Alaupovic P, Mc Conathy WJ, Fesmire J, Tavella M, Bard JM. Profiles of apolipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoprotein particles in dyslipoproteinemias. *Clin Chem* 1988; 34: 8 (B): B13-27.
2. Attman PO, Knight-Gibson C, Tavella M, Samuelson O, Alaupovic P. Increased concentrations of apo B-containing triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18(2-5): 199-202.
3. Haynes W. Triglyceride-rich lipoproteins and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 153-5.
4. Blankenhorn D, Azen SP, Krams D, Maack W, Cashin-Hemphill, Hodis H, *et al.* Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The monitored atherosclerosis regression study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76.
5. Hodis H, Mack W, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda J, Labree L, *et al.* Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of Lovastatin. *Circulation* 1994; 90 (1): 42-9.
6. Alaupovic P, Mack W, Knight-Gibson C, Hodis H. The role of triglyceride-rich lipoprotein families in the progression of atherosclerotic lesions as determined by sequential coronary angiography from a controlled clinical trial. *Arter Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 715-22.
7. Alaupovic P, Blankenhorn P, Knight-Gibson C, Tavella M, Bard J, Shafer D, *et al.* Apo B-containing lipoprotein particles as risk factors for coronary artery disease. *Adv Exp Med Biol* 1991; 285: 299-309.
8. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240: 622-30.
9. Mahley RW, Rall SC. Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1: 507-37.
10. Alaupovic P. Apolipoprotein composition as the basis for classifying plasma lipoproteins. Characterization of Apo A - and Apo B - containing lipoprotein families. *Prog Lip Res* 1991; 30 (2/3): 105-38.
11. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988; 8 (1): 1-21.
12. Siest G, Pillot T, Régis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, *et al.* Apolipoprotein E: An important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem* 1995; 41: 1068-86.
13. Sorroche P, Legal S, Gutt S, Brandi P, Oyhamburu JM, Da Graca L. Fenotipos de apolipoproteína E: frecuencia y relación con los lípidos en donadores de sangre. *Bioquím Pat Clin* 1997; 61 (2): 277.
14. Moberly J, Attman PO, Samuelson O, Johansson AC, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Apolipoprotein CIII, hypertriglyceridemia and triglyceride-rich lipoproteins in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25 (4-6): 258-62.

15. Couillard CH, Vohl MC, Engert J, Lemieux F, Houde A, Alméras N, *et al.* Effect of Apo C-III gene polymorphisms on the lipoprotein-lipid profile of viscerally obese men. *J Lipid Res* 2003; 44: 986-93.
16. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, *et al.* Apolipoprotein C-III a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003; 168: 81-9.
17. Cohn J, Tremblay M, Batal R, Jacques H, Rodriguez C, Steiner G, *et al.* Increased Apo C-III production is a characteristic feature of patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2004; 177: 137-45.
18. Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, Watts GF. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(10): 611-24.
19. Chan DC, Chen MM, Ooi EM, Watts GF. An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor? *Int J Clin Pract* 2008; 62(5): 799-809.
20. Cohn J, Batal R, Tremblay M, Jacques H, Veilleux L, Rodriguez C, *et al.* Plasma turnover of HDL apo C-I, apo C-III, and apo E in humans *in vivo* evidence for link between HDL apo C-III and apo A-I metabolism. *J Lipid Res* 2003; 44: 1976-83.
21. Alaupovic P. Management of dyslipemia after coronary artery by pass grafting. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 369-75.
22. Gerber Y, Goldbourt U, Segev S, Harats D. Indices related to apo C-III and C-II serum concentrations and coronary heart disease: a case-control study. *Prev Med* 2003; 37: 18-22.
23. Alaupovic P, McConathy WJ, Fesmire J, Tavella M, Bard J. Profiles of apolipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoprotein particles in dyslipoproteinemias. *Clin Chem* 1988; 34: B13-27.
24. Alaupovic P. Use of apolipoprotein parameters and endpoints in drug development and approval processes. *Am J Card* 1998; 81: 40F-7.
25. Nieminen MS, Mattila KJ, Aalto-Setälä K, Kuusi T, Kontula K, Kauppinen-Makelin R, *et al.* Lipoproteins and their genetic variation in subjects with and without angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 58-69.
26. Luc G, Bard J, Arveiler D, Evans A, Cambou J, Bingham A, *et al.* Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction: the ECTIM Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1412-9.
27. Wilson P, Schaefer E, Larson M, Ordovas J. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb* 1996; 16: 1250-5.
28. Ilveskoski E, Loimaala A, Mercuri MF, Lehtimäki T, Pasanen M, Nenonen A, *et al.* Apolipoprotein E polymorphism and carotid artery intima-media thickness in a random sample of middle-aged men. *Atherosclerosis* 2000; 153: 147-53.
29. Bañares VG, Peterson G, Aguilar D, Gulayin R, Sisu E, Pivetta OH, *et al.* The association between the apoe  $\epsilon$ 4 allele and atherosclerosis is age-dependent among Argentine males. *Hum Biol* 2005; 77: 247-56.
30. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16 (3): 1215.
31. Hixson J, Vernier D. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with Hha I. *J Lip Res* 1990; 31: 545-8.
32. National Cholesterol Education Program Expert Panel. 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 (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
33. Chan D, Watts GF, Barret H, Mamo JCL, Redgrave T. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48 (2): 278-83.
34. Jialal I, Devaraj S. Remnant lipoproteins: measurement and clinical significance. *Clin Chem* 2002; 48 (2): 217-9.
35. Schwartzkopff W, Schleicher J, Pottins I, Yu S-B, Du D-Y. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins and other risk factors in Chinese men and women with and without myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1990; 82: 253-9.
36. Delplanque B, Le Roy B, Renault C, Peterson G, Thamiy-Dekar A, Tavella M, *et al.* Distribution anormale des apolipoprotéines C-III et diminution de la capacité d'efflux de cholesterol du plasma de sujets normolipidémiques présentant une maladie coronarienne précoce. *OCL* 2002; 9 (4): 227-31.
37. Sacks F, Alaupovic P, Moye L, Cole T, Sussex B, Stampfer M, *et al.* VLDL, apolipoproteins B, CIII and E and risk of recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 2000; 102: 1886-92.

**Aceptado para su publicación el 30 de marzo de 2010**