

COLESTEROL NO-HDL: UTILIDAD CLINICA DE UN MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR IGNORADO

NON-HDL CHOLESTEROL: CLINICAL USE OF AN IGNORED CARDIOVASCULAR RISK MARKER

*SILVIA F. BENOZZI**, *CRISTINA A. ALVAREZ**, *GRACIELA L. PENNACCHIOTTI* ***

**Cátedra de Bioquímica Clínica I, Departamento de Biología Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. **Hospital Municipal de Agudos «Dr. Leónidas Lucero» de Bahía Blanca (HMABB). Bahía Blanca. Argentina.*

Resumen: Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más importante de morbi-mortalidad del siglo XXI. Las lipoproteínas aterogénicas juegan un rol fundamental en el desarrollo de las mismas. La evaluación de estas lipoproteínas en el laboratorio de análisis clínicos se puede realizar mediante la determinación de colesterol no-HDL, que se obtiene de la diferencia entre colesterol total y el colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad. Se ha demostrado que esta variable es mejor predictora de enfermedades cardiovasculares que la determinación de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL), por lo que entidades científicas sugieren su incorporación en todos los informes del perfil lipídico. Es una herramienta útil para estimar el riesgo cardiovascular y evaluar tratamientos que reduzcan ese riesgo. A pesar de que su obtención es rápida, sencilla y accesible a todos los laboratorios, continúa

Correspondencia:

Dra. Graciela Pennacchiotti.
E-mail: grapen@uns.edu.ar

Recibido: 22 de Noviembre de 2009

Aceptado: 12 de Marzo de 2010

siendo un marcador poco solicitado.

Palabras claves: colesterol no-HDL, colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad, riesgo cardiovascular

Abstract: Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality of the 21st century. Atherogenic lipoproteins play a fundamental role in the development. In the clinical laboratory evaluation, these lipoproteins can be performed by determining non-HDL cholesterol, from the difference between total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol. It has shown that this variable is better predictor of cardiovascular diseases that low density lipoprotein cholesterol and entities suggest its incorporation on the lipid profile reports. It is a useful tool to estimate the cardiovascular risk and evaluating treatments to reduce that risk. While obtaining is fast, simple and accessible to all laboratories, continues to be a little requested marker.

Keywords: non-HDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol cardiovascular risk.

INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen uno de los retos claves que enfrenta el sistema de salud del siglo XXI, dado que producen 16.7 millones de muertes al año, que se incrementarán, según proyecciones, a 25 millones en el año 2020 (1).

La aterosclerosis es la base fisiopatológica de las ECV siendo las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las moléculas claves involucradas en las fases tempranas de su desarrollo. Estas partículas, transportadas desde el lumen del vaso sanguíneo en caveolas a través de las células endoteliales, se acumulan en la íntima vascular, donde son susceptibles de sufrir modificaciones en su estructura (oxidación, glicosilación, acetilación, enriquecimiento en triglicéridos, etc.) que incrementan su aterogenicidad (2). Otras lipoproteínas como las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteína (a) [Lp(a)] también son aterogénicas (3,4) (Figura 1)

Los datos experimentales revelan que la aterogenicidad de estas partículas está vinculada a la afinidad que poseen por los proteoglicanos de la pared arterial, la retención subendotelial y a sus propiedades proinflamatorias (5).

El incremento de LDL está asociado con aumento en el riesgo de muerte por ECV (6).

La determinación de LDL que se lleva a cabo en el laboratorio de análisis clínicos, consiste en la medición del colesterol que transportan esas lipoproteínas (Col-LDL) (7), este valor se puede obtener en forma directa o por cálculo a través de la fórmula de Friedewald. No obstante algunos investigadores han cuestionado su utilización para evaluar el riesgo y/o ser el blanco de la terapia hipolipemiente por dos hechos importantes a tener en cuenta. Por un lado las partículas de LDL tienen distintos tamaños independientemente del contenido de colesterol y por otro, el número de partículas de LDL podría ser mejor indicador del potencial aterogénico que el contenido de colesterol de las mismas, establecido a través de la determinación de Col-LDL (8).

Vale decir, que dos pacientes pueden tener el mismo valor de Col-LDL pero en uno de ellos el colesterol se distribuirá en muchas partículas pequeñas y en el otro en pocas partículas grandes de LDL (Figura. 2). Se ha demostrado que altos niveles de partículas pequeñas de LDL se relacionan con un aumento en el riesgo de EC (9-13). Justamente es en presencia de un exceso de partículas pequeñas de LDL, que la medición del Col-LDL (el cual no determina tamaño de partículas) subestima su potencial aterogénico no reflejando el número total de las mismas (10-15).

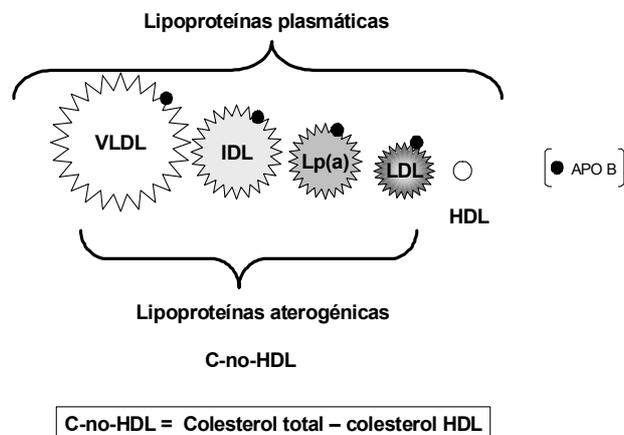


Figura 1. Lipoproteínas en circulación. Cada partícula de lipoproteína, excepto HDL, contiene sólo una molécula de apoB en su superficie. El C-no-HDL se define como el colesterol presente en lipoproteínas que no son HDL y se obtiene de la diferencia entre el valor de colesterol total y el de las HDL.

Las mayores discrepancias entre los niveles de Col-LDL, el número de partículas y el tamaño de las mismas aparecen en pacientes que tienen niveles séricos elevados de triglicéridos (TG). Muchos pacientes con hipertrigliceridemia tienen exceso de lipoproteínas remanentes aterogénicas pero los métodos que se han desarrollado para medir esos remanentes no son adecuados para la práctica de rutina (16, 17). Como alternativa se ha propuesto la determinación de los niveles de apoB total como indicador del potencial aterogénico total. La apo B es una proteína estructural que se requiere para el ensamble y secreción de las lipoproteínas ricas en TG y colesterol, está presente en todas las lipoproteínas, excepto en las HDL (18,19). Cada partícula de lipoproteína aterogénica [VLDL, IDL, LDL y Lp(a)] contiene sólo una molécula de apoB en su superficie por lo que proporciona una medición más directa de las lipoproteínas aterogénicas circulantes (20), es decir que a mayor apoB mayor será el número de partículas (21) (Figura 1).

La hipertrigliceridemia está frecuentemente asociada con elevaciones de la apoB que resultan de un incremento en la secreción hepática de partículas VLDL, probablemente consecuencia de la insulino resistencia que incrementa el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y/o la lipogénesis hepática (22).

Las partículas grandes de VLDL son convertidas en remanentes y finalmente, por acción de la lipasa hepática se convierten en lipoproteínas pequeñas y densas de LDL (23). Por lo tanto los niveles elevados de TG y VLDL muestran una fuerte correlación positiva con el número de partículas

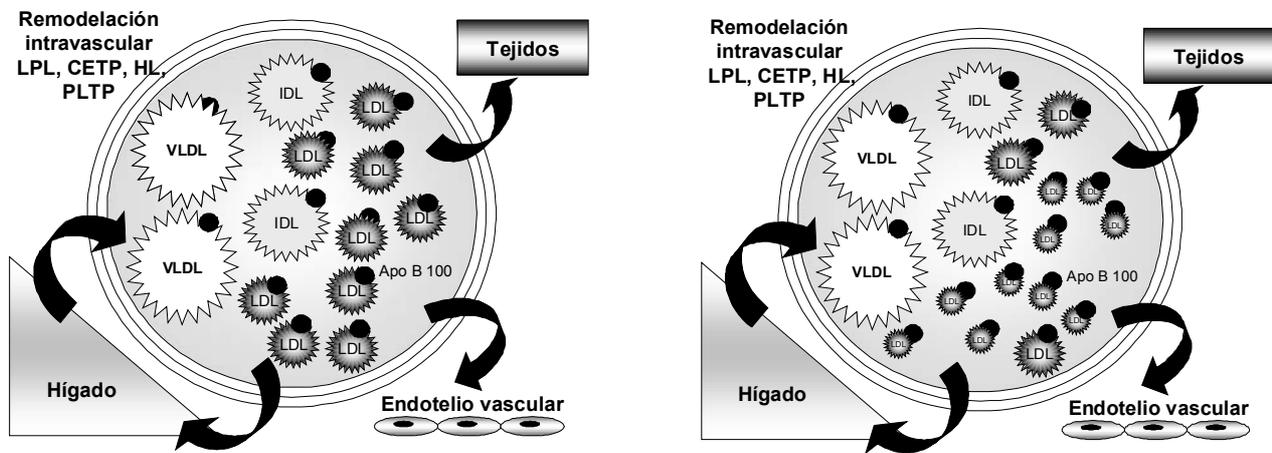


Figura 2. Las partículas de VLDL son convertidas en IDL y finalmente en lipoproteínas LDL por un proceso de remodelación intravascular.

- A. Paciente normolipémico con LDL homogéneas
 B. Pacientes hipertriglicéridémicos en los que las VLDL y sus remanentes son convertidas en LDL pequeñas y densas.
 LPL, lipoprotein lipasa; CETP, proteína transportadora de ésteres de colesterol, HL, lipasa hepática; PLTP, proteína transportadora de fosfolípidos

de LDL pequeñas (24) (Figura 2).

A pesar de que la aterogenicidad de apo B está bien establecida (25) y en la actualidad el método para la determinación de apoB en plasma está estandarizado y automatizado existen limitaciones económicas y técnicas para la medición de apoB en el laboratorio de rutina de baja y mediana complejidad. Frente a esta realidad el National Cholesterol Education Program (NCEP) ha recomendado el cálculo de colesterol no-HDL (C-no-HDL) como una medición alternativa de la concentración de lipoproteínas aterogénicas y se lo incluyó como blanco terapéutico en pacientes con hipertriglicéridemia (26). En el año 2008 la Conferencia Consenso Lipoprotein Management in Patients with Cardiometabolic Risk de la Asociación Americana de Diabetes y el Colegio Americano de Cardiología y el National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol reconocieron la importancia de C-no-HDL y recomendaron la inclusión de su cálculo en los informes de todos los perfiles lipídicos (27,28)

El C-no-HDL se define como el colesterol presente en lipoproteínas que no son HDL y se obtiene de la diferencia entre el valor de colesterol total y el de las HDL. La importancia del análisis del C-no-HDL como predictor y blanco para el tratamiento de ECV, radica en que se incluye a los remanentes de VLDL (IDL), partículas aterogénicas, que aparecen en circulación como consecuencia de la lipólisis que sufren estas lipoproteínas en el proceso metabólico

(29,30) (Figura 1).

C-no-HDL elevado podría representar una anomalía en la secreción, el catabolismo, y/o en la incorporación hepática de lipoproteínas ricas en TG (23).

Se ha demostrado que la medición de C-no-HDL está altamente correlacionada con apo B total (31,32). La evidencia indica que C-no-HDL y apo B son marcadores aterogénicos equivalentes de riesgo cardiovascular en sujetos diabéticos con hipertriglicéridemia (33).

El valor predictivo de riesgo cardiovascular y de mortalidad cardiovascular del C-no-HDL ha sido evaluado en múltiples estudios efectuados en diversas poblaciones (23).

Un estudio de reciente publicación, realizado en Japón durante 11,9 años y que incluyó 4694 personas, demostró relación entre los niveles de C-no-HDL y la incidencia de infarto de miocardio (34).

Estudios desarrollados en distintas comunidades (30, 35-38), en pacientes con diabetes tipo 2 (39,40) y en diabéticos e hipertensos (41) demostraron que los niveles de C-no-HDL son mejores predictores de enfermedad cardiovascular que Col-LDL.

En muestras de prediálisis de pacientes hemodializados el C-no-HDL demostró ser un predictor de mortalidad cardiovascular (42).

Estudios transversales realizados en pacientes con enfermedad renal crónica demostraron que C-no-HDL fue un factor independiente asociado con el espesor de la íntima-media de la arteria carótida (43) y esclerosis aórtica (44,45).

En pacientes HIV positivos, el C-no-HDL también demostró un fuerte poder predictor de aumento en el espesor de la íntima-media carotídea, lo que implica un alto riesgo cardiovascular (46).

La medición de C-no-HDL en el paciente de alto riesgo durante la terapia con estatinas permite evaluar la reducción del número total de partículas aterogénicas con un enfoque más práctico, que no implica incremento en los costos, y tiene una buena correlación con apoB, tal como fuera demostrado en el estudio MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy II) en el que se concluyó que C-no-HDL puede ser un reemplazante aceptable de la medición de apo B (47).

La determinación de C-no-HDL presenta ventajas frente al Col-LDL obtenido mediante la fórmula de Friedewald, dado que esta estimación puede ser inadecuada en casos de dislipidemia (30,48).

El NCEP recomendó que los puntos de corte de C-no-HDL son 30 mg/dL más altos que el punto de corte de Col-LDL debido a que el colesterol VLDL asociado con una concentración de TG de 150mg/dL, es 30 mg/dL. Sin embargo parecen más apropiados puntos de corte más bajos (Tabla 1) (25).

| C-LDL mg/dL | C-no-HDL mg/dL |
|-------------|----------------|
| <70 | <80 |
| <100 | <120 |
| <130 | <150 |

Tabla 1.
Metas sugeridas en el tratamiento de C-no-HDL equivalentes a los puntos de corte de C-LDL

En el Lipid Research Clinics Program Follow-up Study se observó que diferencias de 30 mg/dL (0.78 mmol/L) en C-no-HDL respecto de los niveles de C-LDL se correspondieron con un aumento en la mortalidad cardiovascular tanto en hombres como en mujeres (30).

CONCLUSIÓN

Con la llegada del siglo XXI el perfil de riesgo del paciente con aterosclerosis requiere un nuevo enfoque. Si bien durante el siglo pasado se efectuaron intervenciones eficaces y clínicamente comprobadas en dirección a reducir los niveles elevados de Col-LDL, en la actualidad aparecen nuevos desafíos: una sociedad con gran carga de obesidad, diabetes y dislipidemia, con elevadas lipoproteínas ricas en TG y con contenidos de Col-HDL bajo pero sin niveles excesivos de Col-LDL.

El número total de partículas aterogénicas es un determinante de riesgo cardiovascular más importante que la medida de los lípidos convencionales tales como los niveles de Col-LDL (20).

La determinación de C-no-HDL que incluye a las lipoproteínas potencialmente aterogénicas, es una herramienta muy útil para estimar riesgo cardiovascular y evaluar tratamientos que reduzcan ese riesgo. No obstante, y a pesar de que su obtención es rápida, sencilla y accesible a todos los laboratorios, continúa siendo un marcador ignorado.

BIBLIOGRAFÍA

- Dahlöf B. Cardiovascular Disease Risk Factors: Epidemiology and Risk Assessment. *Am J Cardiol* 2010; 105:3-9.
- Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *The FASEB Journal* 2001; 15:2073-84.
- Kawakami A., Yoshida M. Remnant lipoproteins and atherogenesis. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12:73-76.
- Koschinsky ML. Lipoprotein (a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep.* 2005; 7(5):389-95.
- Proctor SD, Vine DF, Mamo JC. Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)-containing lipoproteins in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 461- 470.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. National Cholesterol Education Program: second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation.* 1994; 89: 1329-1445.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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). *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
- Grundy SM. Approach to Lipoprotein Management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90(suppl): 11i-21i.
- Stampfer MJ., Krauss RM., Ma J., et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1996; 276: 882-888.
- Gardner CD., Fortmann SP., Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA.* 1996; 276: 875-881.
- Lamarche B., Lemieux I., Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab.* 1999; 25: 199-211.
- Austin MA. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2000; 2: 200-207
- St-Pierre A.C., Ruel I.L., Cantin B., et al. Comparison of

- various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation*. 2001; 104: 2295-2299
14. Miller BD., Alderman EL., Haskell WL., Fair JM., Krauss RM. Predominance of dense low-density lipoprotein particles predicts angiographic benefit of therapy in the Stanford Coronary Risk Intervention Project. *Circulation*. 1996; 94: 2146-2153.
 15. Kral BG., Becker LC., Yook RM., et al. Racial differences in low-density lipoprotein particle size in families at high risk for premature coronary heart disease. *Ethn. Dis*. 2001; 11: 325-337.
 16. McNamara JR., Shah PK., Nakajima K., et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2001; 154: 229- 236.
 17. Schreuder PC., Twickler TB., Wang T., Nakajima K., Erkelens DW., Dallinga-Thie GM. Isolation of remnant particles by immunoseparation: a new approach for investigation of postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *Atherosclerosis*. 2001; 157: 145-150
 18. Ginsberg H. New perspectives on atherogenesis-role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002; 106:2137-2142.
 19. Brewer H. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999; 83:3F-12F.
 20. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006; 259:247-258.
 21. Durrington PN, Bolton CH, Hartog M. Serum and lipoprotein, apolipoprotein levels in normal subjects and with hyperlipoproteinemia. *Clin Chem Acta* 1978; 82:151-60.
 22. Ginsberg H. New perspectives on atherogenesis-role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002; 106:2137- 2142.
 23. Miller M, Ginsberg H.N, and Schaefer E.J. Relative Atherogenicity and Predictive Value of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol for Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1003-1008.
 24. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PW, Schaefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:1284 -1290.
 25. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices *Clinical Chemistry*. 2009; 55:407-419.
 26. Adult Treatment Panel III. 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. *JAMA*. 2001; 285: 2484-2497
 27. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *JACC* 2008; 51:1512-24.
 28. Blaha MJ, Blumenthal RS, Brinton EA, Jacobson TA (on behalf of the National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol). The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. *J Clin Lipidol* 2008; 2:267-73.
 29. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998; 81:13B-17B.
 30. Cui Y, Blumenthal S, Flaws JA, Whiteman M, Langenberg P, Bachorik PS, Bush T. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol levels as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413-1419.
 31. Vega G.L., Grundy S.M. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management? *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 668-671.
 32. Abate N., Vega G.L., Grundy S.M. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis*. 1993; 104: 159- 171.
 33. Ahmad J., Abdur R.K, Faiz A, Sabah S. Non-HDL cholesterol versus Apolipoprotein B in the identification of dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in type 2 diabetic dyslipoproteinemia *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2007; 1: 29-36
 34. Okamura, T et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis* 2009; 203: 587-592
 35. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density Lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98:1363-8.
 36. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17, 3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190:216-23.
 37. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294:326-33.
 38. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112:3375-83.
 39. Jiang R, Schulze MB, Li T, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1991-7.
 40. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26:16-23
 41. Contreras F, Lares M, Castro J, Magaldi L, Velasco M. Determinación de colesterol-no-HDL en pacientes diabéticos e hipertensos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2008; 27(1):78-80.
 - 42.- Nishizawa Y, Shoji T, Kakiya R, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease.

- Kidney International, 2003; 63(84): S117–S120.
- 43- Shoji T, Kawagishi T, Emoto M, et al: Additive impacts of diabetes and renal failure on carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; 153:257–258.
 - 44- Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al: Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1277–1284.
 - 45- Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2117–2124.
 - 46- Badiou S., Thiebaut R., Aurillac-Lavignolle V., et al. Association of non-HDL cholesterol with subclinical atherosclerosis in HIV-positive patients. *Journal of Infection* 2008; 57: 47-54.
 47. Ballantyne CM., Raichlen JS., Cain VA. Statin Therapy Alters the Relationship Between Apolipoprotein B and Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in High-Risk Patients The MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy II) Trial. *JACC* 2008; 52 ; 8 :626–32.
 48. Bittner V, Hardison R, Kelsey S, Weiner B, Jacobs A, Sopko G. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106:2537–2542.