
Niveles de apoproteínas B, A1 y CIII como marcadores de riesgo cardiovascular en adolescentes delgados y obesos.

Virginia Fernández, Luz Marina Morales, Emperatriz Molero-Conejo, Ángel Casanova, Gilberto Campos, Xiomara Raleigh, María Esther Gómez y Elena Ryder.

Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. Correo electrónico: virfernandez@hotmail.com

Palabras clave: Apolipoproteínas, adolescentes, obesidad, insulino-resistencia.

Resumen. Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema de salud pública de la población adulta. Debido a que las alteraciones ateroscleróticas tienen su origen en la niñez, se hace necesario identificar marcadores bioquímicos en etapas tempranas de la vida, como en la adolescencia. Se estudiaron 79 adolescentes (48 hembras y 31 varones) en edades comprendidas entre 13 y 17 años. A cada adolescente se le realizó una historia clínica. Se evaluó el estado puberal de acuerdo a los criterios de Tanner. Además se realizó la evaluación antropométrica a través de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y medición de cintura, cadera y los pliegues subcutáneos. Se calcularon los índices de centralidad (PSE/PT) y de obesidad (PSE + PB + PT). Después de un ayuno de 12 horas, se determinaron en suero los niveles basales de glicemia, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y alta densidad (HDL-C) por métodos enzimáticos y los niveles de insulina basal por radioinmunoensayo (RIA). Se determinaron las concentraciones de apoproteínas A1, B y CIII por inmunoturbimetría. De acuerdo a su IMC y tomando como punto de corte 25 kg/m² se observó que el 35% de las hembras y el 16% de los varones eran obesos. Al mismo tiempo, el 85% de las hembras y el 58% de los varones presentaron hiperinsulinemia (insulina basal >12μU/mL). Las medidas de circunferencia, pliegues e índices de centralidad y obesidad fueron superiores (p<0,05) en los varones comparados con las hembras. La media general de insulina tanto para hembras como para varones resultó más alta de acuerdo al punto de corte establecido para insulina en nuestro laboratorio, pero fue significativamente superior (p<0,05) en las hembras. Esto se acompañó de niveles más altos de CT en las hembras y niveles más bajos de HDL-C en los varones. La apo A1 se encontró asociada en forma negativa con el índice de obesidad y positivamente con la HDL-C. La apo B se relacionó con los niveles de CT y LDL-C, mientras

que la apo CIII se asoció positivamente con las concentraciones basales de insulina, TG y VLDL-C. Estos resultados sugieren que la apo CIII pareciera ser un buen marcador de niveles elevados de insulina, insulino resistencia y de riesgo cardiovascular precoz.

Levels of apoproteins B, A1 and CIII as markers for cardiovascular risk in lean and obese adolescents.

Invest Clin 2004; 45(1): 29 - 42

Key words: Apolipoproteins, adolescents, obesity, insulin resistance.

Abstract. Cardiovascular disease is a significant health problem affecting the adult population. Because atherosclerosis may begin in childhood, the aim of the present study was to identify biochemical markers for cardiovascular risk at an early stage of life. We studied 79 adolescents (48 girls and 31 boys) whose ages ranged from 13 to 17 years. A medical history (including pubertal stage by Tanner) was obtained from each subject. Anthropometric assessment was established by height, weight, body mass index (BMI), waist and hip circumferences, skinfolds, centrality index and obesity index. After a 12-h fast, basal blood glucose levels, total cholesterol, triglycerides, LDL-C and HDL-C were determined by enzymatic methods, mean basal insulin levels by radio immunoassays and apo A1, B, CIII by turbidimetric immunoassays. According to the BMI and taking 25 Kg/m² as the cutoff value, 35% of the girls and 16% of the boys were obese. Eighty-five percent of the girls and 58% of the boys were hyperinsulinemic (basal insulin > 12uU/ml). Circumferences, skinfolds, centrality and obesity index were higher (p<0.05) in boys than in girls. In both, boys and girls, basal insulin levels were higher than the cutoff insulin value for our lab (>12 µU/ml), with the girls having higher insulin levels than the boys. Apo A1 was negatively associated with the obesity index and positively with HDL-C. Apo B was related to total cholesterol and LDL-C. Apo CIII was associated with basal insulin levels, triglycerides and VLDL-C. Our results suggest that apo CIII might be a good marker for higher insulin levels, insulin resistance and cardiovascular risk in adolescents.

Recibido: 08-05-2003. Aceptado: 25-09-2003

INTRODUCCIÓN

Las apoproteínas permiten el transporte de lípidos en el compartimiento intravascular y extravascular. Algunas de las principales apoproteínas tienen, además, funciones altamente especializadas como por ejemplo, la de estabilizar los componentes lipídicos y la de modular el metabolismo de

las partículas, así como funcionar como ligandos para el receptor (mediado por endocitosis) de las lipoproteínas (1).

Dentro de los diferentes tipos de apoproteínas caben mencionar la apo B (B48 y B100), apo A1 y apo CIII. La apo B48 con un PM de 264.000 daltons se encuentra exclusivamente en los quilomicrones. La apo B100 tiene un PM de 549.000 daltons y for-

ma parte de las VLDL, de las de densidad intermedia (IDL), y de las LDL. En la conversión de VLDL a LDL la apo B sufre un cambio conformacional que permite la unión de las LDL a su receptor y su salida de la circulación (2-4). Estudios metabólicos y epidemiológicos han demostrado que existen subespecies de estas lipoproteínas con distintas propiedades bioquímicas y metabólicas (4-6). Se ha descrito una subespecie de LDL de menor tamaño y más densa denominado fenotipo aterogénico o "patrón B" asociado con niveles elevados de triglicéridos (TG), VLDL y apo B, y niveles bajos de HDL₂ colesterol y apo A1. Todas ellas, por separado, han sido relacionados con la aparición precoz de enfermedad cardíaca coronaria (6-9).

Diferentes estudios epidemiológicos, clínicos y bioquímicos han demostrado una correlación negativa de los niveles del colesterol de la HDL con enfermedad cardíaca coronaria, mientras que otros informes sugieren que más importante que el nivel de colesterol de esta lipoproteína es su composición en el contenido de apoproteína A1 (10-15).

La capacidad de estimular el transporte de lípidos por parte de las HDL parece ser exclusiva de la apo A1 (16). Este proceso permite a la HDL la remoción rápida y eficiente del exceso de colesterol y su almacenamiento como éster de colesterol. El transporte del colesterol por las HDL desde las células extrahepáticas hacia el hígado para ser excretado por la bilis, parece ser el mayor responsable del efecto protector de esta lipoproteína contra la aterosclerosis. (17, 18).

La apo CIII es una D glicoproteína con un PM de 8.800 dalton; se sintetiza en hígado e intestino y forma parte de los quilomicrones, VLDL, LDL y HDL. Esta apoproteína juega un papel importante en el control del metabolismo y en la concentración plasmática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

(VLDL y quilomicrones) y sus remanentes, debido a que inhibe la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) y la lipasa hepática. Los niveles plasmáticos de apo CIII han sido correlacionados negativamente con la actividad de la LPL, observándose que en estados de hipertrigliceridemia existe un aumento de la síntesis de la apo CIII (19, 20).

Recientemente se ha definido mejor el papel de la apo CIII en el catabolismo de los remanentes de la lipoproteínas ricas en TG. Se ha establecido que esta apoproteína parece cubrir el receptor para la apoproteína B/E y, por tanto, reduce la interacción entre los remanentes y la proteína relacionada al receptor de LDL (21-23).

La hipertrigliceridemia, junto con niveles bajos de HDL y la obesidad visceral, se considera altamente aterogénica, y se ha asociado con concentraciones elevadas de apo B y estados de hiperinsulinemia o insulino resistencia (9, 12, 24).

La obesidad se considera un factor independiente para enfermedad cardíaca coronaria; además, ha sido relacionada en adultos con el perfil lipoproteico aterogénico, esto es niveles elevados de TG y HDL-C bajo (23-27).

En niños y adolescentes obesos se ha reportado que, aun cuando los niveles de colesterol total se encontraron dentro de límites normales, las relaciones CT/HDL-C; LDL-C/HDL-C y apo B/apoA1, estuvieron elevados en los adolescentes obesos, indicando una relativa disminución de la masa de HDL (26).

Aún más, en adolescentes se han establecido alteraciones en el índice de masa corporal, tensión arterial, niveles de insulina y lípidos que pueden ser predictores de diabetes y enfermedad cardiovascular en su edad adulta (28-33). El objetivo de esta investigación fue la de cuantificar las apoproteínas: B, A1 y CIII en adolescentes y establecer su relación con el grado de adiposidad y concentraciones de insulina, para po-

der así determinar si pudieran ser marcadores de riesgo cardiovascular precoz para el individuo adulto.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 79 adolescentes (48 hembras y 31 varones) en edades comprendidas entre 13 y 17 años, provenientes de un Instituto de Educación Media ubicado en la ciudad de Maracaibo, Venezuela.

Todos los participantes, recibieron información verbal y escrita del propósito y contenido del estudio. Su participación fue voluntaria, con aprobación de su representante.

Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiper o hipotiroidismo, o toda aquella condición secundaria que modificara el perfil lipídico o la sensibilidad insulínica, así como aquellos adolescentes que recibían medicamentos que pudieran interferir con los niveles de lípidos.

A cada adolescente se le realizó una historia clínica donde se obtuvo información sobre su actividad física, hábito tabáquico y alcohólico, historia de enfermedad crónica, medicación, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

Se evaluó el estado puberal de acuerdo a los criterios de Tanner (34), además se realizó la evaluación antropométrica a través del peso, talla, calculando el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet (kg/m^2) y la medición de los pliegues subcutáneos tricípital (PT), bicípital (PB), subescapular (PSE), y suprailíaco (PSI).

La distribución de grasa corporal se evaluó empleando el índice de centralidad (PT/PSE) y el coeficiente cintura/cadera. La circunferencia de la cintura se midió a nivel del ombligo y la cadera a nivel del área más ancha de la misma. El índice de obesi-

dad se calculó con la sumatoria de los pliegues (PB+PT+PSE).

A cada adolescente se le tomó una muestra de sangre venosa luego de un ayuno de por lo menos 12 horas. Se obtuvo el suero después de la centrifugación a 3000 rpm por 15 min y en él se determinaron las concentraciones de glicemia por el método de glucosa oxidasa (Glucose liquicolor, GOD-PAP Method, Human), colesterol total (CT) (Cholesterol liquicolor, CHOD-PAP Method, Human), triglicéridos (TG) (Triglycerides GPO liquicolor, GPO-PAP Method, Human), colesterol de las HDL (HDL) (HDL-Cholesterol, Human cholesterol liquicolor test Kit), colesterol de las LDL (LDL-C) (Cholesterol LDL, PVS method, Boehringer). El colesterol de las VLDL (VLDL-C) se calculó utilizando la siguiente ecuación: $\text{VLDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C}$. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue de 4,32% y 19,94% respectivamente.

Las apoproteínas B, A1 y CIII se determinaron por inmunturbimetría, empleando el test de Human (valores de referencia apo A1: 115-220 mg/dL ; apoB: 60-138 mg/dL) y para la apo CIII ($7,9 \pm 2,3$ mg/dL) por el test de Waco. Los niveles de insulina basal se determinaron por radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida (Coat-A-Count Insulin, Diagnostic Products Corporation). La insulino resistencia se calculó por HOMA-IR (35).

Se consideraron obesos todos aquellos adolescentes que tenían un IMC ≥ 25 kg/m^2 e hiperinsulinémicos aquellos que presentaron las concentraciones basales de insulina ≥ 12 U/mL, fundamentado en el grupo normal del estudio de Molero-Conejo y col. (36).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos son presentados como media \pm desviación estándar o error estándar. La significancia estadística de los resultados se evaluó empleando el programa estadístico

computarizado SAS. Se realizaron asociaciones entre las diferentes variables estudiadas utilizando correlación múltiple. Se determinaron los cuartiles de IMC, Apo A1, B y CIII para definir los niveles de riesgo. La diferencia entre medias se determinó utilizando la t de Student.

RESULTADOS

La Tabla I presenta las características antropométricas y bioquímicas generales de los adolescentes clasificadas por sexo. Como se observa, tanto las medidas de circunferencia (cintura, cadera y relación cin-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ADOLESCENTES EN ESTUDIO

Variables	Hembras (48)	Varones (31)
Edad (años)	15,39 ± 1,58	15,22 ± 1,64
Características antropométricas		
Talla (m)	1,57 ± 0,05	1,67 ± 0,08**
Peso (Kg)	57,27 ± 13,31	60,31 ± 15,76
IMC (Kg/m ²)	23,19 ± 4,89	21,63 ± 5,96
Cintura (cm)	71,56 ± 9,65	76,67 ± 13,11*
Cadera (cm)	89,33 ± 9,30	89,54 ± 9,58
Cintura/Cadera	0,79 ± 0,04	0,83 ± 0,04**
Pliegues (mm)		
Bicipital	12,63 ± 6,76	6,87 ± 4,41**
Tricipital	20,75 ± 6,95	11,38 ± 6,97**
Subescapular	20,46 ± 10,99	13,21 ± 10,49**
Suprailíaco	19,86 ± 9,49	12,48 ± 12,41**
Subescapular/Tricipital	0,97 ± 0,36	1,17 ± 0,46*
Bicipital+Tricipital+Subescapular	55,04 ± 22,94	33,20 ± 23,50**
Características bioquímicas		
Glicemia (mg/dL)	73,47 ± 7,48	75,25 ± 6,20
Insulina (iU/mL)	19,19 ± 13,96	14,38 ± 5,32*
HOMA IR	3,59 ± 2,76	2,66 ± 0,95
Lípidos (mg/dL)		
Triglicéridos	84,45 ± 49,94	69,35 ± 31,27
Colesterol Total	121,58 ± 22,88	105,80 ± 22,38**
LDL-C	65,05 ± 21,64	58,85 ± 22,93
VLDL-C	15,20 ± 12,86	11,76 ± 5,65
HDL-C	41,50 ± 9,20	37,74 ± 9,41*
Apoproteínas (mg/dL)		
Apo A1	216,41 ± 37,67	207,96 ± 41,82
Apo B	135,08 ± 45,83	122,59 ± 43,14
Apo CIII	5,29 ± 1,52	5,02 ± 1,15

Los valores representan media ± desviación estándar. En paréntesis número de observaciones.

*p<0,05; **p<0,005.

tura/cadera) como los pliegues resultaron ser significativamente ($p < 0,05$) menores en los varones comparados con las hembras. Por otro lado, los varones tuvieron un índice de centralidad (PSE/PT) superior e índice de obesidad menor (PB+PT+PSE) ($p < 0,05$) a las hembras. Sin embargo no se observaron diferencias significativas en el IMC entre los varones y las hembras, a pesar de que éstas tenían un IMC promedio más alto. De acuerdo al criterio Tanner todos los adolescentes en estudio, tanto hembras como varones, tenían el mismo grado de maduración sexual. Al momento de este estudio todas las adolescentes eran posmenárquicas y todas menstruaban regularmente. Los niveles de insulina fueron significativamente ($p < 0,05$) más altos en las hembras comparados con los varones ($19,19 \pm 13,96$ vs $14,38 \pm 5,32 \mu\text{U/mL}$). Además, de acuerdo al punto de corte para insulina ($12 \mu\text{U/mL}$) establecido por nuestro laboratorio para adolescentes, la media general de insulina para varones y hembras resultó elevado. Esta elevación de los niveles de insulina basal se acompañó de niveles significativamente ($p = 0,003$) más altos de colesterol total en las hembras comparadas con los varones, quienes presentaron niveles de HDL-C significativamente ($p < 0,05$) menores. Los niveles de triglicéridos y de LDL-C, VLDL-C, apo B, A1 y CIII fueron similares en ambos grupos.

La presión arterial tanto sistólica como diastólica se encontró dentro de los límites normales, pero los varones tuvieron valores significativamente ($p < 0,01$) más altos: PAS $110,6 \pm 16,5$ mmHg y PAD $69,6 \pm 11,0$ mmHg que las hembras: PAS $104,8 \pm 11,7$ y PAD $65,0 \pm 11,7$ mmHg (Datos no mostrados)

Cuando se realizaron asociaciones del IMC, encontramos que a medida que aumenta el IMC se produce un incremento de los TG, acompañado de un descenso de HDL-C, encontrándose los niveles más altos de TG y más bajos de HDL-C en los adolescentes obesos ($\text{IMC} > 25,6 \text{ kg/m}^2$) ubicados en el cuarto cuartil. No se encontraron asociaciones entre los niveles de colesterol total y LDL-C con el IMC. Asimismo, las concentraciones basales de insulina se asociaron significativamente ($p = 0,05$) con el IMC (Tabla II). Se encontró que los niveles de insulina de los adolescentes estudiados estuvieron por encima de 12 U/mL (valor de referencia) a partir del 2º cuartil de IMC ($21,4 \text{ kg/m}^2$).

Los niveles de apo A1 estuvieron asociados en forma negativa con el índice de obesidad. Como se observa en la Tabla III, los adolescentes con un índice de obesidad > 59 presentaron niveles de apo A1 significativamente ($p < 0,05$) inferiores comparados con los adolescentes con menor índice de obesidad (< 27). Sin embargo, no se ob-

TABLA II
ASOCIACIÓN ENTRE LOS CUARTILES DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL,
Y LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS, HDL-C E INSULINA EN LOS ADOLESCENTES EN ESTUDIO

IMC (Kg/m ²)	Triglicéridos (mg/dL)	HDL-Colesterol (mg/dL)	Insulina ($\mu\text{U/mL}$)
<18,9	$61,15 \pm 7,87^a$	$44,26 \pm 1,91^a$	$11,48 \pm 2,48^a$
18,9-21,4	$84,42 \pm 7,91^b$	$38,87 \pm 1,90^b$	$19,56 \pm 2,49^b$
21,4-25,6	$72,80 \pm 7,97^{ab}$	$38,76 \pm 1,93^{ab}$	$19,03 \pm 2,58^b$
25,6	$100,64 \pm 8,13^{bc}$	$36,70 \pm 2,02^{bc}$	$19,06 \pm 2,65^b$

Letras diferentes representan diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores representan la media \pm error estándar. Cuartiles: 1: $< 18,9$; 2: $18,9 - 21,4$; 3: $21,4 - 25,6$; 4: $25,6$.

servó asociación entre los valores de pliegue subescapular y tricípital con apo A1. Por otra parte, los valores de cintura, cadera y su relación no afectaron los niveles de apo A1.

Los niveles de apoproteína A1 estuvieron como era de esperarse, asociados positivamente con los niveles de HDL-C (Tabla IV). Los adolescentes ubicados en el cuarto cuartil de apo A1 presentaron niveles significativamente ($p < 0,001$) mayores de HDL-C, notándose que los adolescentes del primer cuartil, con cifras de apo A1 < 188 mg/dL, tenían valores de HDL inferiores a 35 mg/dL (valor de referencia). Los triglicéridos y el colesterol total no se asociaron significativamente con los valores de apo A1, la cual tampoco estuvo asociada con las concentraciones de insulina basal.

Los niveles de apo B se encontraron asociados con los niveles de colesterol total y de LDL-C en los adolescentes estudiados (Tabla V). Como se observa, a medida que aumentan los niveles de apo B se incrementan, en forma significativa ($p < 0,05$), los niveles de colesterol total y de LDL-C. Los adolescentes con apo B $> 156,4$ mg/dL presentaron los valores más altos de colesterol y LDL-C. Los parámetros de cintura, cadera y pliegues no se asociaron con los niveles de apo B. Así mismo, los niveles de TG y de insulina basal no afectaron las concentraciones de apo B (Datos no mostrados).

En relación a la apoproteína CIII se observó una asociación positiva con las concentraciones de TG, VLDL-C y los niveles basales de insulina (Tabla VI). Se observa que a medida que aumentan los niveles de apo CIII se incrementan los valores de TG, VLDL-C e insulina basal. Los adolescentes ubicados en el cuarto cuartil, con apo CIII $> 5,7$ mg/dL presentaron niveles significativamente ($p < 0,05$) más elevados de TG, VLDL-C y los mayores niveles de insulina basal ($21,74 \pm 2,64$ U/mL).

TABLA III
ASOCIACIÓN ENTRE LOS CUARTILES DE ÍNDICE DE OBESIDAD, Y NIVELES DE APO A1 EN LOS ADOLESCENTES EN ESTUDIO

Índice de Obesidad	Apo A1 (mg/dL)
< 27	216,64 \pm 8,7 ^a
27-43	185,07 \pm 7,2 ^b
43-59	203,45 \pm 10,6 ^{ab}
>59	188,79 \pm 8,4 ^{bc}

Letras diferentes representan diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores representan la media \pm error estándar. Cuartiles: 1: < 27; 2: 27-43; 3: 43-59; 4: >59.

TABLA IV
ASOCIACIÓN ENTRE LOS CUARTILES DE APO A1, Y LOS NIVELES DE HDL-C EN LOS ADOLESCENTES EN ESTUDIO

Apo A1 (mg/dL)	HDL-colesterol (mg/dL)
<188	34,95 \pm 1,91 ^a
188-214	39,58 \pm 1,92 ^{ab}
214-238,4	39,84 \pm 1,90 ^{ab}
238,4	44,25 \pm 2,01 ^b

Letras diferentes representan diferencias significativas ($p < 0,05$); Los valores representan la media \pm error estándar. Cuartiles: 1: <188; 2: 188-214; 3: 214-238,4; 4: 238,4.

TABLA V
ASOCIACIÓN ENTRE LOS CUARTILES DE APO B, Y LOS NIVELES DE COLESTEROL TOTAL, LDL-C EN LOS ADOLESCENTES EN ESTUDIO

Apo B (mg/dL)	Colesterol Total (mg/dL)	LDL-Colesterol (mg/dL)
<95,7	93,24 \pm 4,09 ^a	42,62 \pm 4,56 ^a
95,7-126,4	114,72 \pm 3,93 ^b	61,68 \pm 4,18 ^b
126,4-156,4	124,25 \pm 3,94 ^c	73,81 \pm 4,56 ^c
156,4	128,37 \pm 4,13 ^d	75,92 \pm 4,87 ^d

Letras diferentes representan diferencias significativas ($p < 0,05$); Los valores representan la media \pm error estándar. Cuartiles: 1: <95,7; 2: 95,7-126,4; 3: 126,4-156,4; 4: 156,4.

TABLA VI
ASOCIACIÓN ENTRE LOS CUARTILES DE APO CIII, Y LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS, VLDL-C E INSULINA EN LOS ADOLESCENTES EN ESTUDIO

ApoCIII (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	VLDL-colesterol (mg/dL)	Insulina basal (μ U/mL)
< 4,2	54,39 \pm 7,62 ^a	10,42 \pm 2,43 ^a	14,15 \pm 2,41 ^a
4,2-4,9	70,60 \pm 8,07 ^a	12,26 \pm 2,74 ^a	15,93 \pm 2,57 ^{ab}
4,9-5,7	75,68 \pm 8,14 ^a	13,40 \pm 2,74 ^a	17,32 \pm 2,57 ^{ab}
5,7	118,35 \pm 8,09 ^b	20,81 \pm 2,65 ^b	21,74 \pm 2,64 ^b

Letras diferentes representan diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores representan la media \pm error estándar. Cuartiles: 1: < 4,2; 2: 4,2-4,9; 3: 4,9-5,7; 4: 5,4.

Cuando se clasificaron los adolescentes de acuerdo al IMC y a los niveles de insulina (Tabla VII), se obtuvieron tres grupos: Grupo A (normal): adolescentes delgados (IMC \leq 25 kg/m²) con niveles de insulina \leq 12 U/mL. Grupo B (hiperinsulinémico): adolescentes delgados con hiperinsulinemia (\leq 12 U/mL). Grupo C: adolescentes obesos con IMC $>$ 25 kg/m² con hiperinsulinismo y niveles elevados de triglicéridos. No se encontraron adolescentes obesos con niveles de insulina basales \leq 12 U/mL.

Los adolescentes del grupo B, aunque no obesos de acuerdo a su IMC, presentaron un IMC, cintura, pliegues, índice de obesidad y niveles de insulina basal significativamente superiores comparados con el grupo normal (grupo A). Se observó un incremento significativo de la apo B ($p = 0,005$) en este grupo y un aumento de la Apo CIII, aunque no significativo, no observándose modificaciones en la Apo A1 a pesar de encontrarse una disminución de la HDL-C.

Los adolescentes del grupo C obesos (IMC $>$ 25 kg/m²) presentaron un incremento significativo de las circunferencias (cintura, cadera y relación cintura/cadera) de los pliegues, del índice de obesidad y niveles de insulina comparado con el grupo normal y con el grupo B. Los niveles de TG del grupo C fueron significativamente superiores al resto de los grupos, presentando una disminución significativa de HDL-C

que se acompañó de un incremento significativo de la apo CIII comparado con el grupo A. Los adolescentes obesos presentaron los niveles más altos de presión sistólica y diastólica.

DISCUSIÓN

De acuerdo a este estudio, no se observaron diferencias en cuanto al género en los valores de apo A1, B y CIII en los adolescentes de 13-17 años.

Existen controversias en cuanto a la relación entre sexo y niveles de apoproteínas. Svege y Fex (37) quienes estudiaron los niveles de apo A1 y B en individuos entre 16-19 años, encontraron niveles superiores de estas lipoproteínas en hembras comparadas con los varones. Bachorik y col. (38) en un estudio llevado a cabo en una población americana mayor de 4 años, que incluía mexicano-americanos y no hispanos (negros y blancos), reportaron que las concentraciones de apo B eran las mismas en hombres que en mujeres, mientras que la apo A1 fue mayor en las mujeres comparadas con los hombres adultos. En oposición a esto último, Zunic y col. (39) en un estudio realizado en sujetos sanos entre 18-61 años encontraron valores superiores de apo B en hombres comparados con las mujeres, no observándose diferencias entre los sexos en cuanto a las cifras apo A1.

TABLA VII
 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y METABÓLICAS DE LOS ADOLESCENTES CLASIFICADOS
 POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y NIVELES DE INSULINA

	IMC ≤ 25 Kg/m ²		IMC > 25 Kg/m ²			
	A. Insulina 12 (U/mL)	B. Insulina > 12(U/mL)	C. Insulina > 12(U/mL)	A-B	A-C	B-C
n	19	38	21			
Edad (años)	15,21 ± 0,40	15,05 ± 0,25	15,85 ± 0,31			*
IMC(Kg/m ²)	18,96 ± 0,64	20,36 ± 0,34	29,66 ± 1,01	*	**	**
Cintura (cm)	67,73 ± 1,29	69,34 ± 1,19	85,95 ± 2,58		**	**
Cadera (cm)	84,47 ± 1,43	86,44 ± 1,02	101,19 ± 2,03		**	**
Cintura/Cadera	0,79 ± 0,008	0,79 ± 0,006	0,84 ± 0,01		**	**
<i>Pliegues (mm)</i>						
Bicipital	6,24 ± 0,75	8,59 ± 0,64	17,33 ± 1,63	*	**	**
Tricipital	11,18 ± 1,28	14,77 ± 0,97	26,33 ± 1,37	*	**	**
Subscapular	9,73 ± 0,74	14,00 ± 0,97	30,47 ± 2,72	**	**	**
Suprailíaco	9,05 ± 0,95	14,24 ± 1,31	29,1 ± 2,54	**	**	**
Bic+Tri+Sub	29,84 ± 4,13	38,86 ± 2,53	74,14 ± 5,29	**	**	**
Sub/Tri	1,00 ± 0,10	1,00 ± 0,06	1,17 ± 0,08			
Glicemia (mg/dL)	73,36 ± 1,73	73,92 ± 1,10	75,52 ± 1,56			
Insulina (μU/mL)	9,89 ± 0,43	18,60 ± 1,95	22,85 ± 2,81	**	**	*
HOMA IR	1,78 ± 0,08	3,34 ± 0,31	4,38 ± 0,67	**	**	
CT (mg/dL)	107,52 ± 4,85	118,34 ± 4,06	117,90 ± 5,13			
TG (mg/dL)	64,73 ± 6,58	73,39 ± 4,91	100,90 ± 14,37		*	*
HDL-C (mg/dL)	42,94 ± 2,73	40,65 ± 1,46	36,04 ± 1,46		*	*
VLDL-C (mg/dL)	11,50 ± 1,40	13,55 ± 2,52	16,57 ± 2,26			
LDL-C (mg/dL)	1,98 ± 0,62	2,00 ± 0,68	2,31 ± 0,49			
<i>Apoproteínas (mg/dL)</i>						
Apo A1	206,90 ± 9,76	216,12 ± 6,57	212,40 ± 7,88			
ApoB	111,43 ± 9,2	137,28 ± 7,2	134,90 ± 10,41	*		
ApoCIII	4,70 ± 0,18	5,10 ± 0,21	5,60 ± 0,39		*	
HDL/Apo A1	0,20 ± 0,06	0,18 ± 0,03	0,16 ± 0,03			
Apo A1/ApoB	1,85 ± 0,2	1,57 ± 0,14	1,57 ± 0,16			
LDL/ApoB	0,0177 ± 0,01	0,0145 ± 0,01	0,0171 ± 0,01			
<i>Presión Arterial (mmHg)</i>						
Sistólica	111,05 ± 4,05	102,76 ± 1,5	114,00 ± 3,52	*		**
Diastólica	66,57 ± 3,03	65,78 ± 1,44	72,25 ± 1,86			**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Los valores representan la media ± error estándar.

Según los resultados obtenidos, los niveles de apo A1 se asociaron negativamente con el índice de obesidad, un índice de alto riesgo cardiovascular, y positivamente con los niveles de HDL-C indicando un riesgo adicional para enfermedad cardiovascular. Moussa y col. (29) en un estudio realizado en niños entre 6-13 años, reportaron que las niñas obesas tenían niveles más bajos de apo A1 comparadas con las niñas controles, no encontrándose diferencias entre los niños obesos y sus controles. Asimismo, Ohta y col. (40) reportaron que los niños con HDL-C bajos mostraron un perfil aterogénico de lípidos y de los niveles de apolipoproteínas y de las características fisicoquímicas de las HDL-C, esto es apo A1 disminuida y una relación apoA1/apoB más baja.

Por otra parte, de acuerdo a lo observado en la Tabla II, un incremento de los TG de hasta 64% en el cuarto cuartil se acompañó con un descenso de un 17% de la HDL-C, sugiriendo que variaciones moderadas de TG provocan reducción de la HDL-C, similar a lo reportado por Lerauox y col. (41). La apo B se relacionó, positivamente, como era de esperarse, con los niveles de CT y LDL-C (Tabla V).

La apo CIII se asoció con los niveles de insulina basal, TG y VLDL-C, lo que pudiera significar que esta apoproteína sea un buen marcador de niveles elevados de insulina basal e insulina resistencia en los adolescentes entre 13-17 años. Se ha reportado que la apo CIII inhibe la activación de la enzima LPL dependiente de apo CII, de tal forma que tanto la inhibición de la LPL como una disminución del catabolismo de las VLDL y quilomicrones pudieran contribuir al aumento de los TG (21, 22, 42). Así mismo, diversos estudios prospectivos han demostrado que la elevación de los niveles de insulina predicen el desarrollo de hipertrigliceridemia en individuos adultos (24, 43). Morrison y col. (28) han reportado que la hiperinsulinemia y la insulino resistencia

podrían ser la consecuencia más que la causa de los niveles elevados de TG. En nuestro estudio se observó que a medida que aumentaban los niveles de apo CIII se incrementaban los niveles de insulina basal acompañado de un incremento de los TG haciéndose más evidente en los adolescentes obesos. Este grupo también se caracterizó por tener los valores más elevados de insulina, triglicéridos, presión arterial sistólica y diastólica y niveles más bajos de HDL-C (Tabla VI y VII). Esto parece indicar que los niveles de apo CIII constituyen un mejor marcador de riesgo de síndrome metabólico. Este síndrome está definido por un conjunto de características físicas y metabólicas, como son: obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y bajo nivel de HDL-C, ampliamente asociados con insulina resistencia (33, 44).

Existen controversias sobre si la hiperinsulinemia es el factor etiológico primario de la obesidad o es secundaria a ella. En un estudio realizado en Indios Pima, una población que tiende a la obesidad, se observó que éstos presentaron niveles de insulina elevados entre los 5-9 años de edad, lo cual fue predictivo de obesidad en la adolescencia (45). Así mismo, Caprio y col. (27) también observaron que la alteración en la acción de la insulina y la hipersecreción de la misma en preadolescentes obesos fue la misma que se observó tanto en adolescentes como en adultos con obesidad de larga data.

En los adolescentes de este estudio, el índice de masa corporal se asoció positivamente con los niveles de TG e insulina basal y negativamente con la concentración de HDL-C (Tabla II), no así con los niveles de colesterol total y LDL-C. Así, se encontró que los adolescentes obesos (grupo C) presentaron los niveles más altos de insulina basal, HOMA-IR, TG y los valores de HDL-C más bajos (Tabla VII).

Moussa y col. (46) reportaron una asociación positiva entre los niveles basales de

insulina, TG y una asociación negativa con los niveles de HDL-C. Además, los niveles de insulina se asociaron con las fracciones de lipoproteínas en los niños obesos. Estos autores concluyeron que los niveles basales de insulina pueden ser un marcador para el desarrollo de obesidad asociada a desordenes metabólicos. Sin embargo, en este estudio se encontró un grupo de adolescentes que, siendo delgados (grupo B), presentaron niveles de insulina y de apo B más elevados que el grupo normal (grupo A).

Cuando se calculó la relación apo A1/apo B, un índice de riesgo para enfermedad cardiovascular, se encontró una disminución, aunque no significativa, de este índice en el grupo de adolescentes hiperinsulinémicos tanto delgados (grupo B) como obesos (grupo C) comparados con el grupo normal (1.57 vs 1.85). La relación LDL/apo B, la cual es un indicador indirecto de que no hay presencia de LDL pequeñas y densas o patrón B de LDL en esta población (47), fue similar en los tres grupos de adolescentes (Tabla VII).

Leroux y col. (41) reportaron que ligeros aumentos de las concentraciones de triglicéridos estaban asociados con una reducción de los índices de riesgo cardiovascular HDL/apoA1 y LDL/apoB. Estos autores sugirieron que incrementos moderados en los TG pueden alterar el contenido de colesterol de las partículas de HDL, tal como se observa en nuestros adolescentes.

Este estudio muestra la incidencia de adolescentes hiperinsulinémicos con un IMC tan bajo como 20,36 kg/m². La hiperinsulinemia y la obesidad coexistieron con alteraciones en la composición de las lipoproteínas, niveles de apo CIII, incrementando el riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes en este grupo.

Estos resultados sugieren que la apo CIII pareciera ser el mejor marcador de niveles elevados de insulina basal e insulina resistencia y, debido a su efecto sobre el in-

cremento de los niveles de TG acompañado de un descenso de HDL-C, pudiera ser un marcador bioquímico de riesgo cardiovascular precoz.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido realizado con cofinanciamiento del FONACIT –Venezuela a través del Proyecto S1 2000000798 y Consejo de desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universidad del Zulia.

REFERENCIAS

1. **Ginsberg HN.** Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(3):503-19.
2. **Packard CJ, Shepherd J.** Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3542-3556.
3. **Packard OJ, Demant T, Stewart JP, Bedford D, Caslake MJ, Schewelfefer G, Bedynek A.** Metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfraction. *J Lipid Res* 2000; 41:305-317.
4. **Antwerpen R, La Belle M, Navratilova E, Krauss R.** Structural heterogeneity of apo B containing serum lipoprotein visualized using cryo-electron microscopy. *J Lipid Res* 1999; 40: 1827-1836.
5. **Campos H, Arnold KS, Balestra ME, Innerarity TH, Krauss RM.** Differences in receptor binding of LDL subfraction. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 16:794– 801.
6. **Krauss R, Blanche P.** Detection and quantitation of LDL subfraction. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3:377-383.
7. **Stanfer MJ, Sacks FM, Salvendy S, Willett WC, Henekens CH.** A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325:373-381.
8. **Susuki N, Fidge N, Nestel P, Yin J.** Interaction of serum lipoproteins with the intestine evidence for specific high density lipoprotein – binding sites of isolated rat

- intestinal mucosal cell. *J Lipid Res* 1983; 24:253-264.
9. **Reaven GM, Chen YD, Leppesen J, Maheux P, Krauss RM.** Insulin resistance and hyperinsulinaemia in individuals with small dense low density lipoproteins particles. *J Clin Invest* 1993; 92:141-142.
 10. **Wilson PW, D'Agostino B, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB.** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
 11. **Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Browlette C, Venkalachalopathi YV, Anantharamarah GM.** The amphipathic helix in the exchangeable apolipoprotein: a review of secondary structural and function. *J Lipid Res* 1992; 33:141-166.
 12. **Assmann G, Schulte H.** Relation of high-density lipoprotein cholesterol triglycerides to incidence of atherosclerosis coronary artery disease (The PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992; 70:733-737.
 13. **Miller GJ, Miller NE.** Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1974; 1:16-20.
 14. **Li H, Reddick RL, Maeda N.** Lack of apo A₁ is no associated with increased susceptibility to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1814-1821.
 15. **Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, Sakai N, Nosaki S, Kyhara S, Arai T, Yanagi K, Takami S, Menju M.** Atherosclerosis disease in marked hyperalphalipoproteinemia combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(11):1849-1856.
 16. **Oram JF, Yokoyama S.** Apolipoprotein mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J Lipid Res* 1996; 37: 2473-2491.
 17. **Hara H, Hara H, Komaba A, Yokoyama S.** Helicoidal requirements for free apolipoproteins to generate HDL and to induce cellular lipid efflux. *Lipid* 1992; 27: 302-304.
 18. **Luc G, Bard JM, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D.** Values of HDL Cholesterol, Apolipoprotein A1, and Lipoprotein A1, and Lipoprotein A1/AII in Prediction of Coronary Heart Disease. THE PRIME Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 (7):1155-1160
 19. **Fredenvinch A, Giroux LM, Tremblay M, Krimbou L, Davignon J, Chohm J.** Plasma lipoprotein distribution of apo C III in normolipemic and hipertriglyceridemic subjects: comparison of the apo C III to apo E ratio in different lipoprotein fraction. *J Lipid Res* 1997; 38:1421-1432.
 20. **Windler E, Havel RJ.** Inhibitor effect of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride - rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res* 1985; 26: 556-563.
 21. **Wang CS, Mc Conathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P.** Modulation of lipoprotein lipase by apolipoproteins: effect of apolipoproteins C III. *J Clin Invest* 1985; 75: 384-390.
 22. **Clavey M, Lestavel-Delattol S, Copen C, Bard JM, Fruchart JC.** Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoprotein C I, CII, C III and E. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:963-971.
 23. **Florez H, Mendez A, Jones L, Goldberg R.** Diferencias según sexo y estado diabético en la relación apoproteína C III y ácidos grasos libres con los triglicéridos séricos en sujetos a riesgo para intolerancia a la glucosa. *Invest Clin* 1999; 40(3):51-66.
 24. **Petrovani R, Coman AE, Hurjui J.** Apolipoprotein a cardiovascular risk factor within the context of syndrome X. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1996; 100(1-2): 136-138.
 25. **Okata T, Sato Y, Yamazaki H, Fwata F, Hara M, Misawa M, Kim H, Noto N, Harada K, Ryo S.** Relationship between fat distribution and lipid and apolipoproteins profiles in young teenagers. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 40(1):35-40.
 26. **Bertiere MC, Fumeron F, Regaud D, Apfelbaum M, Guard-Globa A.** Low high

- density lipoproteins 2 concentration in obese male subjects. *Atherosclerosis* 1988; 73: 57-61.
27. **Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV.** Coexistence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in preadolescent obese children. *Diabetologia* 1996; 39:1489-1497.
 28. **Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DL.** The conjoint trait of low high – density lipoprotein cholesterol and high triglycerides in adolescents black and whites males. *Metabolism* 1998; 47(5):514-521.
 29. **Moussa MA, Shaltout AA, NKansa-Dwanema D, Mourad M.** Apolipoproteins A1 and B in Kuwait children. *Ann Nutr Metab*, 1998; 42(4):202-210.
 30. **Newman WP 3rd, Freedman DG., Voors AW Srinivasan SR, Cresanta JL, Willianson G, Weber LS, Berenson GS.** Relation of serum lipoprotein level and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study *N Engl J Med* 1996; (3):314:138-144.
 31. **Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W.** Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoproteins (a), apolipoproteins A1, and B, and HDL density subfractions The Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. *Circulation* 2001; 104: 1108-1113.
 32. **Srinivasan SR, Berenson GS.** Childhood lipoprotein profiles and implication for adult coronary artery disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1995; 310(Suppl 1):S62–S67.
 33. **Falkner B, Hassink S, Ross J, Gidding S.** Dysmetabolic Syndrome: Multiple Risk Factor for Premature Adult Disease in an Adolescent Girl. *Pediatrics* 2002; 1:110.
 34. **Tanner JM.** Growth at adolescence. 2nd ed Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
 35. **Haffner S, Miettinen H, Stern M.** The Homeostasis model in the San Antonio Study. *Diabetes Care* 1997; 20:1087-1092.
 36. **Molero-Conejo E, Morales LM, Fernández V, Raleigh X, Semprum-Fereira M, Gómez ME, Campos G, Ryder E.** Lean Adolescents with increased risk for Metabolic Syndrome. *Arch Latinoamer Nutr* 2003; 53; (1):39-46.
 37. **Svege T, Fex G.** Apolipoprotein A1 and B levels in adolescents; a trial to define subjects at risk for coronary heart disease. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72(4):499-504.
 38. **Bahorick PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL.** Apolipoprotein B and A1 distributions in the United States, 1998-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) *Clin Chem* 1997; 43 (1): 2364-2378.
 39. **Zunic G, Jelic-Ivanovic I, Spasic S, Stojiljkovic A, Majkic-Singh N.** Reference values for apolipoprotein A1 and B in healthy subjects, by age. *Clin Chem* 1992; 38 (4):566-569.
 40. **Ohta T, Saku K, Nakamura R, Hamhung KK, Matsuda I.** Comparison of children and coronary heart disease patients with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1998; 137(2): 321-328.
 41. **Leroux G, Lemieux I, Lamarche B, Cantin B, Dagenais G, Lupien P, Després J.** Influence of Triglyceride Concentrations on the Relationship Between Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B and A1 Levels. *Metabolism* 2000; 49:(1) 53-61.
 42. **Goldberg IJ.** Lipoprotein lipase and lipolysis central roles in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res* 1996; 37: 693-707.
 43. **Bergström E, Hernell O, Persson LA, Vessby B.** Insulin resistance syndrome in adolescents. *Metabolism* 1996; 45 (7):908-914.
 44. **National Institute of Health:** Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) 2001. Washington, DC, US Govt. Printing Office, (NIH publ. No. 01-3670).
 45. **Odeleye O, De Courten M, Pettitt D, Ravussin E.** Fasting hyperinsulinemia is a

- predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indians Children. *Diabetes* 1997; 46:1341-1345.
46. **Moussa MA, Shaltout AA, Nkansa-Dwamena D, Mourad M, Al-Sheikh N, Agha N, Galai DO.** Association of fasting insulin with serum lipids and blood pressure in Kuwaiti children. *Metabolism* 1998; 47(4):420-424.
47. **Mykkänen L, Kuusisto J, Haffner S, Pyörälä K, Laakso M.** Hyperinsulinemia Predicts Multiple Atherogenic Changes in lipoproteins in Elderly Subjects. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:518-526.