

## Comentarios bibliográficos

### ***La saturación de la grasa en la dieta afecta la concentración de apolipoproteína AII y la composición de las HDL en las mujeres menopáusicas***

Dietary fat saturation affects apolipoprotein AII levels and HDL composition in postmenopausal women

F.J. Sánchez-Ruiz, M.C. Merinero, S. Rodríguez-Gil, J.M. Ordovas, S. Ródenas y C. Cuesta

J Nutr 2002;132:50-4

Los aumentos de concentración del colesterol HDL (cHDL) se han asociado con un menor riesgo de enfermedad coronaria (EC). No obstante, las HDL son lipoproteínas heterogéneas y las partículas ricas en apolipoproteína (apo) AII se han asociado a un aumento del riesgo de EC. Se examinó el efecto de la intervención dietética en la composición de HDL de 14 mujeres menopáusicas sometidas a dos dietas consecutivas de 4 semanas de duración; una con ácido oleico procedente de aceite de girasol seguida de otra con palmoleína. El aporte de ácido linoleico representó el 4% de la energía total y la ingesta de colesterol fue de 400 mg/día. La dieta con palmoleína aumentó las concentraciones séricas de colesterol total (Col) ( $p < 0,001$ ), fosfolípidos ( $p < 0,001$ ) y apo AII ( $p < 0,001$ ) y en HDL las de colesterol ( $p < 0,05$ ), lípidos ( $p < 0,05$ ) y proteínas ( $p < 0,01$ ); asimismo, aumentó la masa total de HDL ( $p < 0,05$ ). El cociente cHDL/Apo AI presentó un incremento del 22% ( $p < 0,05$ ), mientras que los cocientes cHDL/Apo AII y Apo AI/Apo AII disminuyeron un 19,4% ( $p < 0,01$ ) y un 30,4% ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Cuando se analizaron los efectos de la intervención dietética de acuerdo a las concentraciones de Col ( $\pm 6,2 \text{ mmol/l}$ ), los cambios más significativos ( $p < 0,001$ ) se correlacionaron con las concentraciones de la apo AII. Adicionalmente, se observó una interacción significativa entre el aceite de la dieta y la concentración de colesterol para la apo AII y el cociente cHDL/Apo AII. En resumen, una dieta con palmoleína aumentó tanto Col como cHDL en comparación con la dieta con oleico procedente de aceite de girasol; no obstante, el incremento en la apo AII, pero no en la apo AI sugiere una alteración en el transporte reverso de colesterol y, potencialmente, un incremento del riesgo de EC. Este efecto fue más acusado en las mujeres con Col  $> 6,2 \text{ mmol/l}$ .

#### **COMENTARIO**

La apolipoproteína (apo) A-II humana es una proteína de 77 aminoácidos que se sintetiza en el hígado y que se secreta al plasma, donde se encuentra formando parte de las HDL<sup>1</sup>, las lipoproteínas de acción antiaterogénica. El desarrollo de animales transgénicos ha demostrado que

esta acción protectora es dependiente de la composición apolipoproteica de las HDL. Mientras que la hiperexpresión de apo A-I en ratones transgénicos protege contra la arteriosclerosis, la expresión de apo A-II no sólo favorece la susceptibilidad a la arteriosclerosis sino que bloquea en parte la protección que confiere la hiperexpresión de apo A-I<sup>1</sup>. Sin embargo, sorprendentemente, los ratones transgénicos que expresan apo A-II de ratón y los que expresan la proteína humana presentan cambios opuestos en las HDL (en el primer caso aumenta el tamaño de las HDL y su contenido en colesterol, mientras que en el caso de hiperexpresión de apo A-II humana ocurre el proceso inverso). Por el contrario, ambos tipos de animales presentan un aumento de la concentración plasmática de lipoproteínas con apo B y de susceptibilidad a la arteriosclerosis<sup>1</sup>. Estos resultados, además, son consistentes con los obtenidos en ratones deficientes en apo A-II que presentan una disminución de partículas remanentes, triglicéridos y ácidos grasos libres, y que denotan una mayor sensibilidad a la insulina<sup>1</sup>. La diferencias entre los efectos de apo A-II humana y de ratón en las HDL pueden ser explicadas en función de la existencia de notables diferencias estructurales entre ambas, pero probablemente lo más relevante es que estos datos sugieren una función de la apo A-II más importante en relación con el metabolismo de los triglicéridos que con el de HDL<sup>1</sup>. Esta sorprendente conclusión ha coincidido en el tiempo con diversos estudios de ligamiento que, tras analizar múltiples familias con hiperlipemia familiar combinada o con diabetes tipo 2, han localizado señales procedentes del cromosoma 1q21-q23, la zona donde se encuentra el gen de la apo A-II humana, aunque dicha señal también se ha relacionado en algunos estudios con la concentración de cHDL<sup>1</sup>. El uso de un marcador intragénico de la apo A-II no reproduce la señal en el caso de la hiperlipemia familiar combinada pero sí en el caso de la diabetes tipo 2, por lo que el gen de la apo A-II humana es considerado en la actualidad como un buen gen "candidato" a determinar la susceptibilidad a la diabetes tipo 2<sup>1</sup>, sobre todo teniendo en cuenta que se acaba de demostrar que los ratones transgénicos de apo A-II de ratón desarrollan resistencia a la insulina y obesidad<sup>1</sup>. Esta última característica no se presenta en ratones transgénicos de apo A-II humana, seguramente debido a que –pese a presentar concentraciones de apo A-II mayores que los transgénicos de apoA-II de ratón– tienen una elevación de ácidos grasos libres mucho más moderada que éstos<sup>2</sup>. Dado que estos resultados pueden ser debidos a problemas de señalización de la proteína humana en el ratón, estos hallazgos no descartan a la apo A-II humana como un gen "candidato" de diabetes tipo 2<sup>2</sup>. En función de los conocimientos actuales, un efecto patogénico de la apo A-II tendría que ser causado por un aumento de la concentración de la apo A-II que, al menos en parte, podría estar determinado de forma genética. ¿Hay evidencias de ello? Al menos por el momento, éstas son limitadas. El polimorfismo más estudiado del gen de la apo A-II, el MspI, se ha relacionado con la concentración

plasmática de triglicéridos y la obesidad visceral, aunque en una minoría de los estudios realizados<sup>1</sup>. Más recientemente, se ha comunicado que un polimorfismo en el promotor del gen de la apo A-II se relaciona con el metabolismo posprandial de los triglicéridos, de forma que el genotipo con menor concentración de apo A-II en plasma presenta un catabolismo posprandial de triglicéridos más acelerado<sup>3</sup>. El polimorfismo MspI y el marcador intragénico del gen de la apo A-II también se han relacionado, y de forma más consistente, con el cociente apo A-I/apo A-II y/o con la concentración de cHDL<sup>1</sup>. Pero la pregunta es: ¿existen ciertas circunstancias fisiopatológicas que cursen con un aumento de la concentración de apoA-II en plasma? Sí, aunque la concentración de apo A-II parece poco variable en la población normolipémica (donde suele estar alrededor de 35 mg/dl), se han descrito aumentos en su concentración plasmática en la hiperlipemia de tipo V, así como aumentos del cociente en plasma de apo A-II/cHDL y de la concentración de apoA II en líquido intersticial de pacientes con infarto de miocardio<sup>1</sup>. La siguiente pregunta sería: ¿se sabe de algún mecanismo ambiental que pueda aumentar la concentración de apo A-II? Hasta la publicación de Sánchez-Muñiz et al<sup>4</sup>, no. Estos investigadores han aportado evidencias de que el aumento de ingesta de grasa saturada aumenta la concentración de apo A-II en plasma<sup>4</sup>. En concreto, un mes de dieta rica en palmítico, tras un mes previo de dieta enriquecida en oleico, aumentó la concentración media plasmática de apo A-II desde 37 mg/dl a 51 mg/dl, como consecuencia del cambio producido en todas y cada una de las 14 mujeres posmenopáusicas estudiadas, en las que también aumentó el cHDL (efecto ya conocido de las grasas saturadas) y disminuyó el cociente apo A-I/apo A-II en HDL, sin alterar la concentración de triglicéridos. No se presentaron en este estudio datos sobre glucosa o insulina<sup>4</sup>. Los efectos mencionados sobre la apo A-II fueron más acusados en las pacientes hipercolesterolemicas (6 de 14). La diferencia de efectos del aumento de apo A-II humana en humanos (donde su aumento se produce de forma concomitante con el cHDL) y en ratones (donde su expresión reduce la concentración de cHDL) parecen ser debidos a que no sólo la forma humana de apo A-II tiene más afinidad por las HDL. También es el caso de la apo A-I humana respecto de la apo A-I de ratón; esta última, además, activa menos la LCAT<sup>1</sup>. Así, la apo A-II humana podría tener mayor facilidad de desplazar la apo A-I de ratón de la superficie de HDL del plasma de ratones transgénicos que la apo A-I de HDL humanas. Adicionalmente, los efectos de los ácidos grasos sobre la transcripción de apo A-I pueden ser diferentes en humanos y ratones. Ello no sería sorprendente considerando que la activación de PPAR $\alpha$  tiene efectos opuestos sobre la transcripción de estas apolipoproteínas en estas dos especies animales<sup>1</sup>. La siguiente y última pregunta sería: ¿aunque aumente la concentración de cHDL de forma concomitante con el incremento de apo A-II, podría ello tener efectos positivos respecto de la arteriosclerosis? Difícilmente. Diferentes

tipos de estudios han demostrado un mecanismo importante por el cual el incremento del cociente apo A-II/apo A-I podría ser aterogénico, y es por la disminución que conlleva en la protección que confieren las HDL respecto de la modificación oxidativa de lipoproteínas con apo B<sup>5</sup>. Este efecto, que es independiente del efecto sobre el tamaño de HDL y su contenido en colesterol e independiente de la capacidad de transporte reverso de colesterol de las mismas, parece ser debido a una disminución de la concentración y la actividad paraoxonasa. La citada disminución de paraoxonasa se ha demostrado tanto en HDL ratones transgénicos de apo A-II humana y de ratón<sup>1</sup>.

Todos estos datos nos demuestran que la apo A-II tiene capacidad de influir sobre el metabolismo de los triglicéridos y sobre la susceptibilidad a la arteriosclerosis y, por tanto, que podría desempeñar un papel relevante en las alteraciones metabólicas que confieren un elevado riesgo cardiovascular. Sin embargo, siguen existiendo múltiples incógnitas acerca de los mecanismos implicados, su importancia fisiopatológica, así como cuál o cuáles son sus funciones fisiológicas.

F. Blanco Vaca

#### Bibliografía

- Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC, Martín Campos JM, Julve J. Role of apoA-II in lipid metabolism and atherosclerosis: advances in the study of an enigmatic protein. *J Lipid Res* 2001;42:1727-39.
- Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F, Julve J. Overexpression of human apolipoprotein A-II in transgenic mice does not increase their susceptibility to insulin resistance and obesity. *Diabetología* 2002;45 [en prensa].
- Van't Hooft FM, Ruotolo G, Boquist S, De Feire U, Eggertsen G, Hamsten A. Human evidence that the apolipoprotein A-II gene is implicated in visceral fat accumulation and metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. *Circulation* 2001;104:1223-8.
- Sánchez-Ruiz FJ, Merinero MC, Rodríguez-Gil S, Ordoñas JM, Ródenas S, Cuesta C. Dietary fat saturation affects apolipoprotein AII levels and HDL composition in postmenopausal women. *J Nutr* 2002;132:50-4.
- Castellani LW, Lusis AJ. ApoA-II versus apoA-I. Two for one is not always a good deal. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1870-2.