

Influencia del depósito de grasa abdominal en la respuesta terapéutica a atorvastatina en mujeres con hipercolesterolemia familiar heterocigota

M. Civera^a, J.T. Real^a, F.J. Chaves^b, M. Catalá^a, A.B. García-García^b, J.F. Ascaso^a, M.E. Armengod^b
y R. Carmena^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia.

^bInstituto de Investigaciones Citológicas de Valencia (FVIB). Valencia. España.

Objetivo. Analizar la influencia de parámetros antropométricos (tipo y grado de obesidad) sobre el fenotipo lipoproteico y la respuesta terapéutica a atorvastatina en mujeres con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Métodos. Estudio de intervención no controlado con 20 mg de atorvastatina al día (dosis nocturna) en 34 mujeres con hipercolesterolemia familiar heterocigota seleccionadas de forma aleatoria.

Resultados. El depósito de grasa abdominal influye de forma estadísticamente significativa en los valores de presión arterial y concentraciones plasmáticas basales y postratamiento de los triglicéridos. Existe una interacción negativa entre el depósito de grasa abdominal y la respuesta terapéutica de cLDL, siendo menores los descensos en mujeres con mayor depósito de grasa abdominal. El índice de masa corporal y la edad no influyen en los valores basales de lípidos y apo B ni en la respuesta terapéutica a atorvastatina.

Conclusión. El depósito de grasa abdominal en mujeres con hipercolesterolemia familiar y su corrección en los casos en que esté aumentado debe realizarse para mejorar su perfil lipídico basal y evitar la interacción negativa con atorvastatina.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente con la beca Parke-Davis 2000 de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y Proyecto FIS 99/0008 y 01/0056-02.

Correspondencia: Prof. R. Carmena.
Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: carmena@uv.es

Palabras clave:

Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Respuesta al tratamiento con atorvastatina. Índice cintura-cadera. Depósito de grasa abdominal.

INFLUENCE OF ABDOMINAL FAT ACCUMULATION ON THE RESPONSE TO ATORVASTATIN IN WOMEN WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN SPAIN

Objective. To analyse the influence of anthropometric parameters on lipid and apo B plasma values in fasting situation and after 20 mg/d of atorvastatin in females with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH).

Design. Uncontrolled intervention study with 20 mg/d of atrovastatin in 34 females with FH randomly selected.

Results. Abdominal fat deposits influence blood pressure and fasting TG plasma levels pre and post treatment. We have found a significant, negative interaction between abdominal fat deposits and response to 20 mg/d of atorvastatin on cLDL plasma values. Females with higher abdominal fat deposits have lower decreases of cLDL after treatment. No interaction was found between treatment and BMI or age on pre or post treatment lipid and apo B plasma values.

Conclusion. Abdominal fat deposits should be corrected in females with FH in order to control lipid profile and to ovoid negative interaction with atorvastatin.

Key words:

Familial hypercholesterolemia. Treatment response to atorvastatin. Waist to hip ratio. Abdominal fat deposits.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad del metabolismo lipídico con herencia autosómica dominante¹ causada por mutaciones heterogéneas localizadas en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (rLDL)². Clínicamente se caracteriza por aumento de la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), presencia de xantomas tendinosos y cardiopatía isquémica temprana.

La expresión fenotípica de esta enfermedad y su respuesta terapéutica a las estatinas es muy variable. El tipo de mutación que afecta al gen del rLDL explica parte de esta variabilidad. Así, en poblaciones de raza blanca americanas, centroeuropeas y mediterráneas el tipo de mutación en el gen del rLDL influye sobre el fenotipo lipídico³⁻⁵, la gravedad y precocidad de la cardiopatía⁶ y en la respuesta terapéutica a estatinas⁷⁻⁹. Generalmente, los sujetos con mutaciones graves, es decir, aquellas en las que no existe receptor inmunoprecipitable (mutaciones "nulas" o de clase I) o que afectan a la zona de unión (clase III) presentan mayor elevación de los valores plasmáticos de colesterol total y cLDL, menor respuesta a las estatinas y un mayor riesgo de cardiopatía isquémica temprana. Sin embargo, otros factores genéticos^{10,11}, ambientales (dieta y actividad física)¹² y antropométricos (obesidad abdominal)¹³ no bien estudiados pueden modular la expresividad clínica de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con estatinas.

En población femenina con HF, a pesar del riesgo de cardiopatía isquémica temprana, existen pocos estudios de intervención con fármacos debido fundamentalmente a la dificultad que entraña la participación en ellos de mujeres en edad fértil. Por todo ello, parece necesaria la realización de estudios de intervención en este grupo de mujeres con un elevado riesgo cardiovascular.

Nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio de intervención no controlado con 20 mg de atorvastatina al día (dosis nocturna) en mujeres con HF heterocigota para valorar la influencia de los parámetros antropométricos (tipo y grado de obesidad) sobre el fenotipo lipoproteico y la respuesta terapéutica a la atorvastatina, con la hipótesis de que el tipo y grado de obesidad debe influir negativamente sobre el fenotipo lipoproteico y modular la respuesta terapéutica a atorvastatina en este grupo de sujetos.

Pacientes y método

Pacientes

Se ha estudiado a 39 mujeres de raza blanca con HF heterocigota, residentes en la Comunidad Valenciana, controladas en la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis del Hospital Clínico de

Valencia. Las pacientes fueron seleccionadas por muestreo aleatorio según los criterios de inclusión y exclusión de un total de 54 mujeres con HF (véanse criterios de inclusión y exclusión en el apartado Diseño del estudio). El comité de ética de nuestro Centro aprobó el protocolo de estudio y las pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

A todas las pacientes se les realizó una historia clínica, anamnesis y exploración física siguiendo un protocolo de recogida de datos en la consulta externa. La anamnesis se dirigió fundamentalmente a determinar la existencia de cardiopatía isquémica, la cual estaba definida por una historia clínica documentada de angina de pecho o infarto agudo de miocardio (clínica, ECG patológico y/o elevación de la isoenzima MB de la creatinfosfocinasa), hábito tabáquico, ingesta de fármacos y otras enfermedades concomitantes. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso entre la talla en metros al cuadrado (kg/m^2). La circunferencia de la cintura y la cadera fueron medidas de acuerdo con las recomendaciones de la Conferencia de Airlie¹⁴. La presión arterial se midió, con la paciente sentada, mediante un esfingomanómetro de von Recklinghausen, después de 5 min de reposo; las fases I y V de Korotkoff fueron utilizadas como presión sistólica y diastólica, respectivamente. Se consideró la media de tres determinaciones.

Diseño del estudio

El estudio se llevó a cabo en las Consultas Externas de la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis bajo el control de un médico y una enfermera educadora-dietista. En la semana 4 (visita 1) se explicó a todas las pacientes las diferentes fases del estudio, obteniendo el consentimiento informado. Dicha visita incluyó: historia clínica, exploración física y extracciones para estudio de laboratorio (hemograma, bioquímica estándar, lípidos y apo B). Tras verificar los criterios de inclusión y exclusión e incluir a la paciente en el estudio, se suspendió toda la medicación hipolipemianta.

Criterios de inclusión. Mujeres (posmenopáusicas o en edad fértil con anticoncepción no hormonal y test de embarazo negativo) entre 18 y 65 años con HF heterocigota.

Criterios de exclusión. HF homocigota, enfermedad endocrino-metabólica (hipotiroidismo no controlado, diabetes mellitus), insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada (presión arterial diastólica > 95 mmHg), insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable, tratamiento con fármacos que afecten al metabolismo lipídico (corticoides, quinidina, derivados dicumarínicos, bloqueadores beta, diuréticos, teofilina, barbitúricos o antiácidos) e ingesta de etanol > 30 g/día.

A las 4 semanas de período de lavado se realizó la visita 0, en la cual todas las pacientes seleccionadas recibieron 20 mg/día de atorvastatina, en una dosis única nocturna, durante 8 semanas (visita 0 hasta visita 2). Por razones éticas, no se administró placebo dado el alto riesgo cardiovascular de las pacientes. En la visita 0 (basal) se realizó una exploración física completa, una historia dietética y consejo dietético, y recogida de muestras para pruebas de laboratorio (hemograma, química estándar, genética, lípidos y apo B). En las visitas 0 (basal) y 2 (tras 8 semanas de tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina) se midieron los lípidos plasmáticos y la apo B.

El cumplimiento terapéutico se valoró mediante recuento de comprimidos en las semanas 4 y 8 (visitas 1 y 2). La presencia de posibles efectos secundarios se determinó cada 4 semanas (visitas 1 y 2). Sólo presentaron efectos secundarios significativos 3 pacientes (una de ellas refería artromialgias, con creatinfosfocinasa normal; otra, intolerancia digestiva, y la última, aumento de las transaminasas que se resolvió al retirar la medicación).

Tabla 1. Características generales de las 34 mujeres con hipercolesterolemia familiar que completaron el estudio

	(n = 34)
Edad (años) \bar{x} (DE)	43,2 (13,11)
Fumadoras, n (%)	9 (27)
Menopausia, n (%)	10 (29)
THS, n (%)	1 (3)
Hipertensión arterial, n (%)	10 (29)
Cardiopatía isquémica, n (%)	3 (9)
Diabetes mellitus, n (%)	2 (6)
IMC (kg/m^2) \bar{x} (DE)	25,51 (4,58)
ICC, \bar{x} (DE)	0,79 (0,16)
PAS (mmHg), \bar{x} (DE)	122,79 (17,42)
PAD (mmHg), \bar{x} (DE)	76,62 (10,71)
Xantomas, n (%)	2 (6)
Xantelasmias, n (%)	2 (6)
Arco corneal, n (%)	9 (27)

THS: terapia hormonal sustitutiva; IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura/cadera; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; \bar{x} (DE): media (desviación estándar)

Durante las visitas 0, 1 y 2 las pacientes recibieron consejo dietético destinado a mantener una dieta isocalórica hipolipemiante, según las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y el consenso para el control de la colesterolemia en España 2000¹⁵. Las pacientes fueron instruidas para mantener una actividad física y un estilo de vida similares a los anteriores al estudio.

De las 39 pacientes inicialmente incluidas, hubo 5 abandonos. Una paciente fue diagnosticada de cáncer de mama, una paciente no acudió a la visita 2 por problemas laborales y otra por motivos personales. Dos pacientes suspendieron el tratamiento: una por artromialgias (la creatinfosfocinasa fue normal) y la otra por intolerancia digestiva. De las 34 pacientes que completaron el estudio, sólo una presentó como efecto secundario un aumento de las transaminasas, que se resolvió al retirar la atorvastatina.

Métodos de laboratorio

Las muestras fueron extraídas tras 12 h de ayuno: con la paciente sentada se recogió una muestra de sangre de la vena antecubital en tubos con EDTA (sistema Vacutainer[®]), que fue centrifugada antes de 4 h.

La extracción de ADN de linfocitos de sangre periférica¹⁶ y la determinación de los parámetros lipídicos se realizó siguiendo métodos estandarizados: el colesterol y los triglicéridos (TG) fueron medidos por técnicas enzimáticas^{17,18}, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se determinó por precipitación con polianiones¹⁹, el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y por ultracentrifugación²⁰, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se calculó por sustracción, de forma que el cLDL = CT - (cHDL + cVLDL). La apolipoproteína B se midió por inmunoturbimetría²¹. Los coeficientes de variación para los lípidos y las lipoproteínas del laboratorio de nuestra unidad son < 5%.

Métodos genéticos

El diagnóstico genético de HF se estableció siguiendo un protocolo escalonado de diagnóstico molecular. Las muestras de ADN genómico fueron inicialmente investigadas para la

presencia de mutaciones localizadas en el gen de apo B responsables del defecto familiar de unión de apo B 100 (R3480P, R3500Q, R3500W y R3531C), dado que presenta idéntico fenotipo que la HF.

En el segundo escalón se realizó un cribado de grandes reordenamientos del gen con técnica de Southern blot, utilizando inicialmente digestiones con *Bgl*II e hibridación con una mezcla de sondas que abarcan todo el gen y con *Kpn*I + *Xba*I e hibridación con una sonda correspondiente al exón 2. Al detectar bandas anormales se confirmó su existencia, utilizando otras enzimas de restricción para descartar polimorfismos de restricción. Una vez confirmadas, se procedió a su caracterización por análisis de restricción (mapeado de restricción) y PCR largo.

En el tercer escalón se analizaron las muestras negativas de los estudios anteriores para el cribado de pequeñas mutaciones, utilizando la técnica de amplificación por PCR y análisis de polimorfismos de conformación de cadena simple (SSCP) y su posterior caracterización por secuenciación directa. Se amplificaron el promotor, 18 exones y zonas intrónicas adyacentes a los exones por técnica de PCR.

La metodología empleada se presenta con detalle en estudios previos^{9,22}.

Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó con un programa oficial informatico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 10.0 para Windows), y los datos se expresan como medias y desviación estándar. La respuesta al tratamiento de los lípidos y apo B plasmáticos se presenta como porcentaje de descenso o ascenso sobre los valores considerados basales (visita 0). Las medias de las variables cuantitativas no apareadas se compararon utilizando un test de ANOVA de un factor y el test de Mann-Whitney. Las proporciones se compararon utilizando tablas de contingencia y el test de la χ^2 o el test de Fisher ($n < 5$).

Las variaciones en los lípidos y lipoproteínas plasmáticos se analizaron con el test de la t de Student para datos apareados. Utilizamos el análisis de regresión lineal múltiple tomando como variable dependiente el porcentaje de descenso de cLDL, y como variables independientes la edad y los parámetros antropométricos. El modelo lineal general para muestras repetidas se utilizó para estudiar el efecto de la respuesta terapéutica con atorvastatina, así como la interacción entre parámetros antropométricos y la respuesta terapéutica para los lípidos y la apo B. En este análisis se utilizó como covariable la edad.

Resultados

Las características clínicas generales de las mujeres participantes en el estudio, en situación basal, se exponen en la tabla 1. En la tabla 2 se exponen los parámetros antropométricos y los valores plasmáticos de lípidos y apo B en situación basal y post-tratamiento con 20 mg de atorvastatina durante 8 semanas (test de la t de Student para datos apareados). Durante el período de intervención no se modificaron de forma significativa los índices de masa corporal y de cintura-cadera (ICC). Los descensos porcentuales de colesterol total y cLDL obtenidos con 20 mg/día de atorvastatina fueron los esperados según otros estudios de intervención con estatinas en sujetos HF^{7,9}. Se observó un descenso sig-

Tabla 2. Parámetros antropométricos, concentraciones plasmáticas de lípidos y apo B en situación basal y tras tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina durante 8 semanas en 34 mujeres con hipercolesterolemia familiar

	Basal	Postratamiento	%
IMC (kg/m ²)	25,51 (4,58)	25,48 (4,57)	
ICC	0,79 (0,08)	0,80 (0,09)	
CT (mg/dl)	353,43 (56,60)	241,44 (55,79)*	-31,32
cLDL (mg/dl)	280,73 (54,56)	174,45 (53,72)*	-37,65
TG (mg/dl)	101,77 (48,95)	82,79 (40,80)*	-16,17
cHDL (mg/dl)	52,29 (11,17)	50,35 (11,14)	-2,46
Apo B (mg/dl)	179,00 (32,53)	119,76 (34,22)*	-31,76

*p < 0,01 (test de la t de Student para datos apareados).

IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura-cadera; CT: colesterol total; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Apo B: apolipoproteína B.

Valores expresados como \bar{x} (DE): media (desviación estándar).

nificativo del 16% en las concentraciones plasmáticas de los triglicéridos y una reducción no significativa (2,4%) del cHDL.

Para conocer el efecto de la distribución de grasa (depósito abdominal) sobre los valores plasmáticos basales y postratamiento de lípidos y lipoproteínas, las mujeres HF fueron clasificadas en dos grupos utilizando como punto de corte el percentil 50 del ICC del grupo completo. En la tabla 3 se reflejan las características clínicas, las concentraciones plasmáticas de lípidos y de apo B, los cambios porcentuales en los lípidos y apo B tras tratamiento, así como la distribución de las mutaciones encontradas en el gen del rLDL, tras separar a las pacientes según el ICC (percentil 50 del grupo) en dos grupos: A (ICC < 0,79) y B (ICC ≥ 0,79). Las mujeres con HF con mayor depósito de grasa abdominal (grupo B) presentaron (test de Mann-Withney) unos mayores índices de masa corporal, presión arterial y triglicéridos, con significación estadística. Además, la respuesta terapéutica expresada en cambios porcentuales del cLDL con respecto a los valores basales fue menor en este grupo.

En 25 de las 35 mujeres estudiadas se encontraron mutaciones en el gen del rLDL. Estas mutaciones son heterogéneas y se clasificaron en nulas y no nulas^{9,22}. Las nulas incluyen mutaciones que no expresan proteína y las no nulas, al resto. La distribución de mutaciones nulas y no nulas fue similar en ambos grupos (tabla 3).

En el modelo de regresión lineal, utilizando como variable dependiente el porcentaje de descenso del cLDL o CT y como variables independientes la edad, el IMC y el ICC, sólo este último parámetro perma-

Tabla 3. Características clínicas, concentraciones plasmáticas de lípidos basales, porcentajes de cambio con respecto a sus valores pretratamiento y distribución de mutaciones del gen del rLDL en las 34 mujeres con hipercolesterolemia familiar agrupadas según el percentil 50 del índice cintura-cadera

	Grupo A ICC < 0,79 (n = 16)	Grupo B ICC ≥ 0,79 (n = 16)
PAS (mmHg)	114,12 (13,61)*	131,47 (16,75)
PAD (mmHg)	70,88 (10,64)*	82,35 (7,31)
IMC (kg/m ²)	24,10 (3,92)*	26,92 (4,87)
ICC	0,73 (0,06)*	0,86 (0,04)
CT (mg/dl)	354,94 (52,52)	352,00 (61,70)
cLDL (mg/dl)	284,42 (51,51)	277,23 (58,56)
TG (mg/dl)	77,53 (37,21)*	124,67 (48,45)
cHDL (mg/dl)	54,88 (10,79)	49,83 (11,27)
Apo B (mg/dl)	172,71 (29,42)	185,29 (35,11)
CT (%)	35,30 (6,98)	27,79 (10,77)
cLDL (%)	42,92 (8,38)*	32,96 (13,54)
TG (%)	15,22 (27,19)	17,02 (21,12)
cHDL (%)	2,15 (8,38)	2,75 (17,62)
Apo B (%)	32,33 (23,71)	31,23 (14,77)
Mutaciones del rLDL (n)		
Nulas	4	6
No nulas	6	9

*p < 0,01 (Mann-Withney)

IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura-cadera; CT: colesterol total; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Apo B: apolipoproteína B; rLDL: receptor de LDL.

Valores expresados como \bar{x} (DE): media (desviación estándar).

nece de forma significativa en el modelo (porcentaje CT beta -0,388; p = 0,046, y porcentaje cLDL beta -0,377; p = 0,05). Este modelo indica la influencia del depósito de grasa visceral sobre la respuesta al tratamiento en este grupo de mujeres con HF. Además (fig. 1), utilizando el modelo general lineal para muestras apareadas encontramos una interacción significativa entre el efecto de descenso de cLDL mediado por el tratamiento farmacológico (20 mg de atorvastatina/día) y el ICC. En la figura 1 puede observarse la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de cLDL en situación basal y postratamiento. En cambio, las mujeres con mayor depósito de grasa abdominal (grupo B) presentaron un descenso menor de los valores de cLDL tras el tratamiento.

Discusión

Este estudio indica que el depósito de grasa visceral, cuantificado mediante el ICC, influye sobre el fenotipo lipoproteico, la presión arterial y la respuesta terapéutica a 20 mg de atorvastatina en mujeres con HF. Asimismo, confirma que el depósito

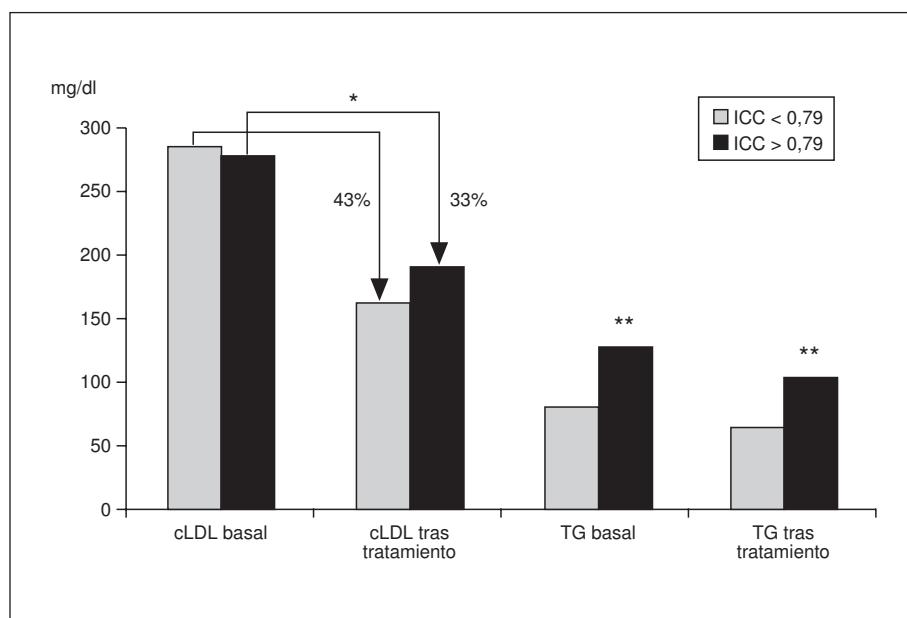


Figura 1. Interacción de la grasa abdominal y respuesta del cLDL y de los triglicéridos a 20 mg/día de atorvastatina en 34 mujeres con hipercolesterolemia familiar. *p < 0,05. **p < 0,01.

de grasa abdominal en mujeres con similar distribución de mutaciones en el gen rLDL también puede afectar y actuar sinérgicamente con la alteración del metabolismo lipídico que implica la HF.

Es conocido que la obesidad visceral es un componente fundamental del síndrome metabólico, que incluye hipertensión arterial, concentraciones plasmáticas bajas de cHDL y elevadas de triglicéridos y disminución de la sensibilidad a la insulina²³. En las mujeres con HF estudiadas, el depósito de grasa visceral incrementa la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial y las concentraciones plasmáticas en ayunas de triglicéridos. Además, la distribución de la grasa, independientemente del grado de obesidad, interfiere con la respuesta terapéutica del cLDL a la atorvastatina.

Gaudet et al¹³ observaron, en un grupo de varones con HF heterocigota, que el diámetro de la cintura se correlaciona con concentraciones plasmáticas disminuidas de cHDL y elevadas de triglicéridos e insulina. Incluso al compararlos con sujetos no HF con el mismo diámetro de cintura, no existían diferencias significativas en dichos parámetros lipídicos. Los mismos autores consideran que la obesidad abdominal y la insulinorresistencia aumentan el riesgo de estenosis coronaria (determinada angiográficamente) en varones con HF heterocigota.

Diferentes estudios demuestran, en pacientes con HF heterocigota, que las concentraciones plasmáticas bajas de cHDL y elevadas de triglicéridos son un factor de riesgo cardiovascular indepen-

diente^{6,24}. En el trabajo de Hill et al²⁵ en mujeres con HF se ha descrito una asociación entre la incidencia de enfermedad coronaria y la presencia de hipertensión arterial o concentraciones plasmáticas elevadas de triglicéridos. Por todo ello, se puede afirmar que el depósito de grasa abdominal debe ser considerado como un objetivo más del tratamiento en mujeres con HF heterocigota.

En otros estudios realizados en varones y mujeres con HF, el fenotipo lipoproteico y la respuesta a estatinas dependía, entre otros factores^{10,12}, de la edad y el IMC. En el presente estudio, utilizando el modelo de regresión lineal sólo el ICC, pero no la edad ni el IMC, se asoció de forma significativa con el descenso del CT y cLDL tras el tratamiento con atorvastatina. Estos hallazgos coinciden con los encontrados por Gaudet et al⁶ al considerar que el depósito de grasa visceral ejerce un efecto más deletéreo sobre el perfil lipídico que la obesidad global.

Es conocido que el depósito de grasa visceral y la insulinorresistencia empeoran el aclaramiento de remanentes de quilomicrones y VLDL²³. Este hecho explicaría por qué en las mujeres con HF con una distribución similar de las mutaciones localizadas en el gen del rLDL, el aumento de grasa abdominal se asocia a hipertrigliceridemia e interfiere con la respuesta terapéutica a atorvastatina respecto a mujeres con una menor acumulación de grasa abdominal.

En conclusión, nuestros datos subrayan la importancia del depósito de grasa abdominal en mujeres con HF, que influye negativamente sobre su perfil lipídico basal y en la respuesta terapéutica a

la atorvastatina. En la evaluación clínica de estas pacientes, la medición del ICC parece un parámetro importante por su valor predictivo sobre la respuesta terapéutica. Son necesarios estudios de intervención reduciendo el ICC de estas pacientes para establecer su posible efecto beneficioso.

Bibliografía

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill Inc., 1995; p. 1981-2030.
2. Hobbs H, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992;1:445-66.
3. Hoeg JM. Homozygous familial hypercholesterolemia: a paradigm for phenotypic variation. *Am J Cardiol* 1993;72:D11-4.
4. Kotze MJ, de Villiers WJS, Stein K, Krieck JA, Marais AD, Langenhoven E, et al. Phenotypic variation among familial hypercholesterolemic heterozygous for either one of two Afrikaner founder LDL receptor mutations. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1460-8.
5. Gudnason V, Day INM, Humphries SE. Effect on plasma lipid levels of different classes of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1994;17:1717-22.
6. Vohl MC, Gaudet D, Moorjani S, Tremblay G, Perron P, Hagne C, et al. Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1997;27:366-73.
7. Vuorio AF, Ojala JP, Sarna S, Turtola H, Tikkkanen MJ, Kontula K. Heterozygous familial hypercholesterolemia: the influence of the mutation type of the low-density-lipoprotein receptor gene and PvuII polymorphism of the normal allele on serum lipid levels and response to lovastatin treatment. *J Intern Med* 237;1:43-8.
8. Leren TP, Hjermann I. Is responsiveness to lovastatin in familial hypercholesterolemia influenced by the specific mutation in the low density lipoprotein receptor gene. *Eur J Clin Invest* 1995;25:967-73.
9. Chaves FJ, Real JT, García-García AB, Civera M, Armengol ME, Ascaso JF, et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in a south european outbreed population: influence of low density lipoprotein (LDL) receptor gene mutations on treatment response to simvastatin in total, LDL, and high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4926-32.
10. Ferrières J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 1995;92:290-5.
11. Béard C, Kessling AM, Roy M, Davignon J. Influence of genetic variability in the nondeletion LDL-receptor allele on phenotypic variation in French-Canadian familial hypercholesterolemia heterozygotes sharing a "null" LDL-receptor gene defect. *Atherosclerosis* 1996;119:43-55.
12. Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, Soutar AK. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutation in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb* 1998;18:309-15.
13. Gaudet D, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Gagné C, Lévièze D, et al. Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor gene. *Circulation* 1998;97:871-7.
14. Standardization of anthropometric measurements. En: Lohman T, Roche A, Martorell R, editors. *The Airlie Consensus Conference*. Champaign: Human Kinetics Publishers, 1988; p. 39-80.
15. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Cardiología. *Consenso para el control de la colesterolemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular*. *Clin Invest Arterioscl* 2000;12:125-52.
16. Tilzer L, Thomas S, Moreno RF. Use of silica gel polymer for DNA extraction with organic solvents. *Anal Biochem* 1989;183:13-5.
17. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-5.
18. Ter Welle HF, Baartscheer T, Fiolet JWT. Influence of free glycerol on enzymatic evaluation of triglycerides. *Clin Chem* 1984;30:1102-3.
19. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyaniions. *J Lipid Res* 1970;11:583-95.
20. Havel RJ, Eder HJ, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of centrifugally separated lipoproteins in human serum. *Eur J Clin Invest* 1995;34:1345-54.
21. Rosseneu M, Vercaemst R, Steinberg KK, Cooper GR. Some considerations of methodology and standardization of apolipoprotein B immunoassays. *Clin Chem* 1983;29:427-33.
22. García-García AB, Real JT, Puig O, Cebolla E, Martín-García P, Martín Ferrandis JI, et al. Molecular genetics of familial hypercholesterolemia in Spain: ten novel LDLR mutations and population analysis. *Human Mutation* 2001;45:1-8.
23. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
24. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Genetic and metabolic factors predicting risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Netherlands J Medicine* 2001;59:184-95.
25. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991;11:290-7.