

Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus

Asociaciones entre los polimorfismos de los genes LPL y APOC3 y los lípidos plasmáticos en una población mediterránea: interacción entre el hábito tabáquico y el locus APOE.

D. Corella, M. Guillén, C. Sáiz, O. Portolés, A. Sabater, J. Folch y J.M. Ordovás

J Lipid Res 2002;43:416-27

Se realizó un estudio de corte en una población española ($n = 1.029$) para investigar las asociaciones entre polimorfismos de los genes *LPL* y *APOC3* (*LPL-HindIII*, *LPL-S447X*, y *APOC3-SstI*) y las concentraciones plasmáticas de lípidos, y su interacción con polimorfismos de *APOE* y el hábito tabáquico. Portadores de los alelos H^- o $X447$ presentaron concentraciones superiores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), e inferiores de triglicéridos (TG), tras ajuste por edad, índice de masa corporal, ingesta de alcohol, hábito tabáquico, ejercicio y educación ($p < 0,01$). El polimorfismo de *APOC3* presentó efectos aditivos a los de las variantes de *LPL* sobre las concentraciones de cHDL y TG en varones, y sobre las concentraciones de TG en mujeres. Las combinaciones de haplotipos más y menos favorables fueron, respectivamente, $H^-/X447/S1$ y $H^+/S447/S2$. Estas combinaciones fueron responsables del 7 y del 5% de la variación en cHDL y TG en varones, y del 3 y 4% en mujeres. En ambos géneros se detectó una interacción significativa entre las variantes de *APOE* y *LPL* y el cHDL ($p < 0,05$). Los incrementos de cHDL observados en los alelos menos frecuentes fueron superiores en los sujetos 4 que en los sujetos 3, y ausentes en los individuos 2. Este efecto fue modulado por el hábito tabáquico (interacción *HindIII-APOE*-hábito tabáquico; $p = 0,019$), lo que indica que el hábito tabáquico fue capaz de abolir el incremento en el cHDL observado en los sujetos 4/ H^- . La comprensión de las interacciones entre genes y entre éstos y las condiciones ambientales puede facilitar la instauración de intervenciones preventivas encaminadas a reducir el riesgo cardiovascular.

COMENTARIO

Los valores de triglicéridos y de cHDL se consideran dos factores de riesgo establecidos para enfermedad coronaria. La asociación de variaciones genéticas en el gen de la *LPL* y de la apo C-III y los cambios en los valores de triglicéridos y cHDL plasmáticos pueden ser determinantes del riesgo cardiovascular. La influencia que ambos genes tienen sobre dichas fracciones lípidicas ampliamente

conocida. Existe una clara asociación entre la presencia del alelo $S2$ y el desarrollo de hipertrigliceridemia y enfermedad coronaria, así como con la resistencia a la insulina, como se ha demostrado en varios estudios¹⁻³. Igualmente, en la mayor parte de trabajos que han analizado la asociación entre las variaciones genéticas del gen de la *LPL* y los lípidos plasmáticos, se han encontrado interacciones entre los polimorfismos *HindIII* y *S447X* con los valores de triglicéridos y de cHDL, si bien, en la mayoría de ellos, esta interacción fue mayor en varones que en mujeres⁴. Estos resultados no se corroboran en el trabajo de Corella et al, donde no se han demostrado diferencias entre géneros cuando se han analizado ambos polimorfismos. Por el contrario, tras efectuar un análisis por haplotipos de ambos genes, demuestran como resultado más destacado la existencia de una interacción genética entre el polimorfismo *HindIII* de la *LPL* y el polimorfismo *SstI* de la apo CIII, determinando los valores de cHDL en las mujeres. Aunque no se ha dilucidado el mecanismo de esta asociación, sí parecen existir indicios de un efecto aditivo de ambas variantes genéticas, como previamente fue sugerido por Peacock et al⁴.

Otro hallazgo destacable del estudio es el efecto del tabaco sobre la interacción entre los polimorfismos del gen de la *LPL* y del gen de la apo E, determinando los valores de triglicéridos y de cHDL, de forma que los portadores del alelo $E4$ aumentaban sus concentraciones de cHDL si tenían el alelo H^- . Este efecto estaba abolido en los fumadores. Este dato concuerda con un anterior estudio de Freeman et al⁵, donde sujetos fumadores presentaban una actividad de la *LPL* postheparina reducida. Un descenso en la actividad de la *LPL* induciría un retraso en el metabolismo de las partículas ricas en triglicéridos y en una menor lipólisis de las VLDL y de los quilomicrones, reduciendo la cantidad de material de superficie disponible para su incorporación en las partículas de HDL nacientes.

En resumen, Corella et al encuentran una clara asociación entre las variantes genéticas de los genes de la *LPL* y de la apo-CIII con los valores de triglicéridos y de cHDL en varones y mujeres, siendo este efecto modulado por la interacción apo E-hábito tabáquico. Pese a que se trata de un estudio observacional, podría ser la base para el desarrollo de futuros estudios de intervención dietética sobre parte de los individuos de la amplia población estudiada, en un intento de profundizar más en el conocimiento de las interacciones genéticas y de factores medioambientales, para de esta forma tratar de identificar grupos de poblaciones subsidiarios de intervenciones terapéuticas preventivas.

F.J. Fuentes Jiménez

Bibliografía

1. Ordovás JM, Civeira F, Genest JJ, Craig S, Robbins AH, Meade T, et al. Restriction fragment lenght polymorphism of the apolipoprotein A-I, C-III, A-IV gene locus: relationships with lipids, apolipoproteins, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1991;87:75-86.

2. Salas J, Jansen S, López-Miranda J, Ordovás JM, Castro P, Marín C, et al. The SstI polymorphism of the apolipoprotein C-III gene determines the insulin response to an oral-glucose-tolerance test after consumption of a diet rich in saturated fats. Am J Clin Nutr 1998;68:396-401.
3. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Gómez P, Velasco MJ, Marín C, Pérez-Martínez P, et al. The SstI polymorphism of the apo C-III gene is associated with insulin sensitivity in young men. Diabetologia 2002;45:1196-2000.
4. Peacock RE, Temple A, Gudnason V, Rosseneu M, Humphries SE. Variations at the lipoprotein lipase and apolipoprotein AI-CIII gene loci are associated with fasting lipid and lipoprotein traits in a population sample from Iceland: interaction between genotype, gender, and smoking status. Genet Epidemiol 1997;14:265-82.
5. Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, Hinnie J, Tan CE, Watson TDG, et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase activities in human plasma. Eur J Clin Invest 1998;28:584-91.

Effect of apoE genotype on the hypolipidaemic response to pravastatin in an outpatient setting

Efecto del genotipo de apoE en la respuesta hipolipemiantre a la pravastatina en pacientes ambulatorios

R. Peña, C. Lahoz, J.M. Mostaza, J. Jiménez,
E. Subirats, X. Pintó, et al.

J Intern Med 2002;251:518-25

Antecedentes. Existe una considerable variabilidad en la respuesta de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas al tratamiento con estatinas debida, en parte, a variabilidad genética en los sujetos tratados. El gen de la apolipoproteína E (apoE) es polimórfico y sus diferentes genotipos modulan las concentraciones plasmáticas basales de lípidos. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del genotipo de apoE en la respuesta de las lipoproteínas plasmáticas al tratamiento con pravastatina en una población de sujetos visitados ambulatoriamente en diferentes clínicas de España.

Pacientes y método. Los sujetos incluidos en el estudio ($n = 401$; 56% mujeres; edad media de 57 años) presentaban hipercolesterolemia a pesar de realizar dieta con bajo contenido en grasa saturada y colesterol. Los pacientes fueron tratados de acuerdo a las recomendaciones del NCEP-ATP II. Los lípidos y lipoproteínas plasmáticos fueron medidos en un laboratorio central antes y a las 16 semanas de tratamiento con 20 mg/día de pravastatina.

Resultados. Las distribuciones del genotipo de apoE fueron: 3,2% de los pacientes con genotipo $\epsilon 2/3$; 73,1% con $\epsilon 3/3$ y 22,4% con $\epsilon 3/4$ o $\epsilon 4/4$. El genotipo de apoE no indujo diferencias en las concentraciones basales de lípidos, excepto en los sujetos portadores del alelo $\epsilon 2$ que presentaron concentraciones mayores significativas de triglicéridos que los sujetos con genotipo $\epsilon 3/3$ y que los portadores del alelo $\epsilon 4$ después de ajustar por edad, género e índice

de masa corporal ($p < 0,001$). Tras ajustar por edad, género, índice de masa corporal y concentraciones basales de lípidos, el polimorfismo de apoE no influyó significativamente en la respuesta de los lípidos y lipoproteínas a la pravastatina.

Conclusión. El genotipo de apoE parece no influir la respuesta hipolipemiantre a la pravastatina en pacientes controlados de manera ambulatoria.

COMENTARIO

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa o estatinas han demostrado en los últimos años de forma muy clara que disminuyen la incidencia de la enfermedad cardiovascular en diferentes estudios de intervención. El beneficio de las estatinas se produce a cualquier edad, para cualquier forma de enfermedad arteriosclerosa y tanto en la prevención primaria como secundaria de la misma.

Debido a que la enfermedad cardiovascular arteriosclerosa está muy ligada a las concentraciones de lípidos en sangre, especialmente a las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y alta densidad (cHDL), y a que las estatinas tienen una potente acción reducadora de la concentración plasmática de cLDL y una menor acción elevando la concentración de cHDL, el beneficio clínico de las estatinas se ha atribuido en gran parte a su papel hipolipemiantre. En el trabajo llevado a cabo por Peña et al se observa este efecto hipolipemiantre en una población hipercolesterolemica de atención primaria, ya que los sujetos del estudio mostraron menores valores de cLDL, colesterol total y triglicéridos tras un tratamiento con pravastatina (durante 16 semanas con una dosis de 20 mg al día).

Durante los últimos años se han producido avances sin precedentes en el conocimiento de la importancia de los polimorfismos genéticos en la determinación del grado de eficacia y tolerancia de los fármacos utilizados en diversas áreas terapéuticas. Los estudios farmacogenéticos, como el trabajo de Peña et al, están dedicados al análisis de la influencia de la variabilidad genética en la respuesta a los fármacos.

En numerosos estudios poblacionales se ha estudiado la asociación entre el genotipo de apolipoproteína E (apoE) y los valores lipídicos plasmáticos. Se ha observado que los individuos portadores del alelo $\epsilon 4$ presentan valores de colesterol total y cLDL más altos que los portadores del alelo $\epsilon 3$ y éstos, a su vez, mayores que los portadores del alelo $\epsilon 2$. Los portadores del alelo $\epsilon 2$ tienen escasa afinidad por el receptor de las LDL comparada con los portadores del alelo $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, por lo que disminuye la retirada hepática de quilomicrones y VLDL, provocando un menor aporte de colesterol al hepatocito. Dado que disminuye la concentración intracelular de colesterol, el hepatocito expresa más receptores de LDL aumentando la retirada de LDL, por lo que disminuyen los valores de cLDL plasmático. Los portadores del alelo $\epsilon 4$ presentan afinidad normal por el receptor de LDL; sin embargo, muestra una mayor afinidad por las VLDL y los quilomicrones, causando