

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 hipolipemiente 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 ε2/3; 73,1% con ε3/3 y 22,4% con ε3/4 o ε4/4. El genotipo de apoE no indujo diferencias en las concentraciones basales de lípidos, excepto en los sujetos portadores del alelo ε2 que presentaron concentraciones mayores significativas de triglicéridos que los sujetos con genotipo ε3/3 y que los portadores del alelo ε4 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 hipolipemiente 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 reductora 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 hipolipemiente. En el trabajo llevado a cabo por Peña et al se observa este efecto hipolipemiente en una población hipercolesterolémica 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 ε4 presentan valores de colesterol total y cLDL más altos que los portadores del alelo ε3 y éstos, a su vez, mayores que los portadores del alelo ε2. Los portadores del alelo ε2 tienen escasa afinidad por el receptor de las LDL comparada con los portadores del alelo ε3 y ε4, 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 ε4 presentan afinidad normal por el receptor de LDL; sin embargo, muestra una mayor afinidad por las VLDL y los quilomicrones, causando*

una mayor retirada hepática de estas lipoproteínas. Hay un aumento intracelular de colesterol y una menor expresión del receptor de LDL, por lo que estos individuos presentan mayores valores de cLDL.

Mientras que el efecto del polimorfismo de la apoE en los valores plasmáticos de colesterol se confirma en diversos estudios realizados en distintas poblaciones, existe controversia respecto al efecto de este polimorfismo en los valores plasmáticos de triglicéridos. Es posible que la gran variabilidad interindividual en los valores de triglicéridos pueda enmascarar el efecto del genotipo de apoE. En varios estudios se ha observado que los portadores de los alelos  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 4$  presentan mayores concentraciones de triglicéridos que los sujetos homocigotos para el alelo  $\epsilon 3$ .

En la población del estudio de Peña et al no se observa efecto del genotipo de apoE en los valores de colesterol total, cLDL y cHDL. Sin embargo, los sujetos portadores del alelo  $\epsilon 2$  presentan mayores valores de triglicéridos. Cuando estos autores estudian la respuesta hipolipemiente a pravastatina, no encuentran asociación entre la disminución en los valores de cLDL y triglicéridos y el genotipo de apoE. Este resultado está de acuerdo con los comunicados por otros autores<sup>1</sup>, pero en desacuerdo con otros trabajos<sup>2</sup>. Uno de los factores que podría explicar la falta de consistencia en los resultados obtenidos al compararlos con los de otros autores es la población sobre la que se han realizado los distintos estudios. En este sentido, resulta interesante resaltar la población del trabajo de Peña et al, ya que el estudio se ha llevado a cabo en una amplia población de atención primaria, de sujetos hipercolesterolémicos de alto riesgo distribuidos por toda la geografía nacional. Dado que no se trata de una muestra representativa de la población general, no se pueden extrapolar los resultados del estudio a la población general, pero es un trabajo muy interesante sobre el papel que desempeña el genotipo de apoE en la respuesta a pravastatina en esta población de elevado riesgo, cuyos resultados son de gran aplicación en los centros de atención primaria.

Cuando, hoy día, en plena era farmacogenómica, se plantea cada vez más la necesidad de individualizar la prescripción farmacológica para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad del tratamiento en función de bases genotípicas, este trabajo nos aporta una idea importante para el manejo del paciente hipercolesterolémico ambulatorio: el genotipo de apoE no es un buen predictor de la respuesta hipolipemiente de pravastatina, por lo que no es necesario invertir esfuerzos para su determinación en esta población. Este hecho no excluye la posibilidad de que existan otros múltiples polimorfismos genéticos que sí modulen esta respuesta, por lo que será necesario seguir aplicando la farmacogenética para conseguir una mejor respuesta hipolipemiente en los pacientes de más riesgo.

M. Artieda

## Bibliografía

1. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, Savolainen M, Klausen IC, Hansen PS, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 2000;101:1366-71.
2. Ordovás JM, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Rodríguez C, Park JS, Cole T, et al. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995;113:157-66.

## ***Paraoxonase1-192 polymorphism modulates the effects of regular and acute exercise on paraoxonase1 activity***

*El polimorfismo paraoxonasa 1-192 modula los efectos del ejercicio regular y agudo en la actividad de la paraoxonasa1*

**Tomas M, Elosua R, Senti M, Molina L, Vila J, Anglada R, Fito M, Covas MI Y Marrugat J**

***J Lipid Res* 2002;43:713-20.**

La práctica del ejercicio regular es un factor protector frente a la enfermedad coronaria y estimula los sistemas antioxidantes, mientras que el ejercicio agudo parece causar un aumento del estrés oxidativo. La paraoxonasa1 (PON1) es una enzima antioxidante, ligada a las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), cuya actividad frente al paraoxón (actividad PON1) está fuertemente modulada por el polimorfismo PON1-192 que comprende los alelos Q y R para la actividad PON1 baja y elevada, respectivamente. Otro polimorfismo del *locus* PON1, el PON1-55, modula la actividad y la concentración de proteína PON1. Se midieron la actividad PON1 y las concentraciones de lípidos y de LDL oxidada en 17 voluntarios jóvenes sanos antes y después de 16 semanas de entrenamiento en ejercicio aeróbico. También se midió la actividad PON1 en ambas situaciones después de un ejercicio físico agudo. Se observó que el ejercicio regular se asociaba con una disminución de la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y con un aumento de la actividad PON1 en los portadores del fenotipo QQ y con una disminución de la misma en los portadores del alelo R. Inmediatamente después de la práctica del ejercicio agudo se produjo un aumento de la actividad PON1, que se siguió de una disminución de esta actividad. A las 24 h del ejercicio agudo se observó la recuperación de la actividad PON1 hasta los valores basales en los sujetos QQ, independientemente de su valores de entrenamiento, y en los portadores entrenados del alelo R, pero no en los portadores no entrenados. Estos resultados sugieren que los