

en su conjunto, ponen énfasis en la regulación del catabolismo de los NEFA por PPAR $\alpha$  como uno de los procesos relevantes para la síntesis hepática de TG y, previsiblemente, VLDL in vivo. En relación con la modulación de la expresión de PPAR $\alpha$  por la DRF y la ATV, surgen varias cuestiones que sería interesante resolver. La primera se refiere al mecanismo mediante el cual la DRF reduce la cantidad del ARNm de PPAR $\alpha$  y cómo la ATV se opone a tal efecto. A este respecto, cabe preguntarse si la acción de la ATV in vivo consiste en la prevención del efecto de la fructosa o si aquella es de por sí capaz de incrementar la expresión de PPAR $\alpha$  independientemente de la DRF. Por último, los resultados plantean la posibilidad de que las dietas ricas en carbohidratos simples induzcan, mediante la represión de la expresión de PPAR $\alpha$ , una resistencia a la acción hipotrigliceridemiante de los fibratos, mientras que cabría esperar un efecto adyuvante por parte de las estatinas.

La reducción de la concentración plasmática de NEFA por la ATV es también un resultado destacable. Como los autores señalan, de confirmarse este efecto en estudios clínicos, la ATV podría indicarse para el tratamiento de dislipemias que evolucionan con una elevación de los NEFA, como es la diabetes mellitus tipo 2. Pendientes de tal confirmación, la extrapolación de las observaciones del presente trabajo a humanos no es inmediata. Así, las dosis de ATV efectivas (30 mg/kg/día) sobre los NEFA y la apoB plasmáticos y sobre los TG y el ARNm de PPAR $\alpha$  hepáticos exceden con mucho a las administradas a pacientes. No obstante, dada la corta duración del estudio, no puede descartarse la posibilidad de que un tratamiento prolongado con menores dosis de fármaco tenga efectos comparables en humanos. Por otro lado, a la hora de evaluar el efecto de la ATV sobre la producción de VLDL deben considerarse las diferencias interespecíficas en la síntesis hepática de apoB: el hígado de rata sintetiza apoB-48 y apoB-100, mientras que el humano sintetiza apoB-100 únicamente. Así, el impacto sobre la producción de las partículas que contienen una u otra forma de apoB pudiera ser distinto, posibilidad que, por otra parte, no fue abordada en este trabajo. Precisamente, el rápido catabolismo plasmático de las partículas con apoB-48 sin su conversión en LDL es uno de los determinantes del distinto perfil lipoproteico entre ambas especies, el cual, a su vez, condiciona una respuesta diferencial al tratamiento con estatinas. Así, en las ratas la ATV redujo la concentración plasmática de TG, pero no afectó la de colesterol. Todo ello ilustra la pertinencia de confirmar las observaciones de este estudio en humanos o sistemas experimentales similares.

D. Gómez-Coronado

#### Bibliografía

1. Grundy SM, Vega GL, Garg A. Use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in various forms of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1990;66:31B-38B.
2. Knopp RH, Frohlich J, Jokubaitis LA, Dawson K, Broyles FE, Gómez-Coronado D. Efficacy and safety of fluvastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia. *Am J Med* 1994;96(Supl 6A): 69S-78S.
3. Goh EH, Heimberg M. Effects of free fatty acids on activity of hepatic microsomal 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase and on secretion of cholesterol and triglyceride by the liver. *J Biol Chem* 1977;252:2282-6.
4. Zhang Z, Cianflone K, Sniderman AD. Role of cholesterol ester mass in regulation of secretion of apoB100 lipoprotein particles by hamster hepatocytes and effects of statins on that relationship. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:743-52.

### Density distribution of electronegative LDL in normolipemic and hyperlipemic subjects

Distribución por densidad de la LDL electronegativa en sujetos normolipémicos e hiperlipémicos

J.L. Sánchez-Quesada, S. Benítez, C. Ota, M. Franco, F. Blanco-Vaca y J. Ordóñez-Llanos

*J Lipid Res* 2002;43(5):699-7

La distribución por densidad de la lipoproteína de baja densidad electronegativa (LDL<sup>-</sup>), una fracción de la LDL presente en el plasma, citotóxica e inflamatoria, se estudió en 10 sujetos normolipémicos (NL), en 6 hipercolesterolémicos familiares (HF) y en 6 hipertrigliceridémicos (HTG). Seis subclases de LDL de densidad creciente (LDL<sub>1</sub> a LDL<sub>6</sub>) se aislaron por ultracentrifugación en gradiente de densidad (UGD). Los sujetos NL y HF mostraron un predominio de subclases de LDL ligeras, mientras que en los HTG se observó un predominio de subclases densas. La proporción de LDL<sup>-</sup> se midió a partir de la LDL total o de las diferentes subclases de LDL por cromatografía de intercambio aniónico. La LDL total de los pacientes con HF contenía una proporción elevada de LDL<sup>-</sup> (35,1  $\pm$  9,9%) comparada con la LDL total de los sujetos NL (9,4  $\pm$  2,3%) o HTG (12,3  $\pm$  3,4%). La mayor parte (67,7  $\pm$  3,1%), de la LDL<sup>-</sup> de los NL estaba contenida en las subclases densas de LDL (LDL<sub>4-6</sub>), mientras que en los pacientes con HF lo estaba en las subclases ligeras (86,2  $\pm$  1,6% en LDL<sub>1-3</sub>). En los pacientes con HF el tratamiento con simvastatina disminuyó la LDL<sup>-</sup> a 28,2  $\pm$  6,7% y 21,2  $\pm$  5,6% a los 3 y 6 meses del tratamiento, respectivamente; principalmente por disminución de las subclases ligeras de LDL. En los HTG, la mitad de la LDL<sup>-</sup> (46,1  $\pm$  2,0%) estaba contenida en las fracciones densas (LDL<sub>4-6</sub>). La electroforesis en gel en gradiente de poliacrilamida en condiciones no desnaturizantes mostró resultados similares a los observados mediante la UGD, ya que la LDL<sup>-</sup> de los NL mostró una sola banda de menor tamaño que la LDL no electronegativa (LDL<sup>+</sup>), mientras que la LDL<sup>-</sup> de los HF e HTG presentaba bandas de mayor tamaño que sus respectivas LDL<sup>+</sup>. Estos resultados demuestran la existencia de LDL<sup>-</sup> tanto ligera como densa, indican que la hiperlipemia puede inducir la formación de LDL<sup>-</sup> ligera y sugieren que la LDL<sup>-</sup> podría tener diferentes orígenes.

## COMENTARIO

Por sus características físicas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son retenidas en el interior de la íntima arterial donde se modificarán por procesos de oxidación, glicación, desialización, etc., adquieren una mayor carga negativa y se convierten en partículas biológicamente activas y con actividad aterogénica y proinflamatoria. Sin embargo, en los últimos años distintos grupos, incluidos los autores, han conseguido separar del plasma, mediante cromatografía de intercambio iónico (FPLC), una subfracción de LDL cargada negativamente y llamada LDL electronegativa (LDL<sup>-</sup>). Esta partícula tiene actividad proinflamatoria (induce la síntesis de quimiocinas [como IL-8 y MCP-1] en la célula endotelial) y por ésta y otras de sus características fisicoquímicas se ha postulado que la LDL<sup>-</sup> se asemejaría a las LDL mínimamente modificadas por oxidación y que además tienen una actividad de la PAF acetilhidrolasa baja<sup>1</sup>. Sin embargo, existe mucha controversia sobre el origen, su posible papel in vivo y la presencia y distribución de estas partículas electronegativas en el plasma. Además, la actividad biológica de la LDL no sólo dependería de su grado de oxidación sino también de su tamaño y su distribución. Por ejemplo, se conoce que las LDL pequeñas y densas (fenotipo B) son más aterogénicas, y su aumento se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. Este fenotipo se asocia también con la hipertrigliceridemia (HTG). En un estudio previo los autores habían demostrado que la proporción de LDL<sup>-</sup> del plasma estaba incrementada en pacientes diabéticos y en pacientes con hipercolesterolemia familiar (FH). Sin embargo, no se conocía si existe asociación entre la carga negativa de la LDL<sup>-</sup> y una mayor o menor densidad de las mismas y si esto puede afectar su actividad biológica. En el presente trabajo los autores han respondido de forma descriptiva a la primera pregunta después de seleccionar mediante ultracentrifugación en gradiente de densidad individuos normolipémicos y FH con predominio de LDL grandes y ligeras (fenotipo A) e individuos hipertrigliceridémicos (HTG) con LDL pequeñas y densas (fenotipo B) y analizar 6 subclases de LDL (LDL<sub>1-6</sub>). Los resultados aportados por el presente estudio indican que la composición de la LDL total fue la característica y esperada para cada grupo de pacientes. Sin embargo, las características de las distintas subclases de LDL fueron muy similares en los distintos grupos. Por ejemplo, el contenido en proteína se incrementó cuando la densidad aumenta, mientras que el colesterol total y libre disminuyó. El contenido en triglicéridos ha sido mayor en las fracciones más ligeras (LDL<sub>1,2</sub>) y más densas (LDL<sub>5,6</sub>) que en las intermedias (LDL<sub>3,4</sub>). Estos resultados concuerdan con que una partícula con un elevado contenido en triglicéridos, como es la LDL<sup>-</sup>, se encuentre distribuida mayoritariamente en dichas fracciones. Los autores muestran que en los individuos normolipémicos la mayor parte de la LDL<sup>-</sup> se encuentra en las subclases más densas (LDL<sub>4,6</sub>) y potencialmente más aterogénicas, mientras que, en el caso de los FH, más de un 85% de la LDL<sup>-</sup> se encuentra en las fracciones menos densas (LDL<sub>1,3</sub>) y en proporción relativa muy superior a los

individuos normolipémicos. Además, como ya habían descrito los autores, en los FH la proporción relativa de LDL<sup>-</sup> disminuye después del tratamiento con estatinas. Sin embargo, en los individuos con HTG la mitad de la LDL<sup>-</sup> se encuentra en las fracciones más densas (LDL<sub>4,6</sub>), como ocurre en los normolipémicos, pero su concentración relativa fue también alta en las fracciones menos densas LDL<sub>1,2</sub>. Estos resultados indican que los pacientes con HTG presentan los dos subtipos de LDL<sup>-</sup>, densas y ligeras, mientras que la mayor parte de las partículas son pequeñas y densas en los individuos normolipémicos y la mayoría de LDL<sup>-</sup> es grande y ligera en los pacientes con FH. En resumen, los resultados que se obtienen eran los esperados e indican que la LDL<sup>-</sup> está constituida por un grupo heterogéneo de partículas que tienen en común un aumento de carga negativa, pero sus características fisicoquímicas, y quizás su origen sea distinto. Falta conocer su relevancia fisiológica y si son compatibles con los estudios que demuestran que las fracciones con LDL pequeñas y densas son más aterogénicas o si realmente en este fenotipo la mayor aterogenicidad está asociada a la LDL total pequeña y densa pero no necesariamente a la LDL<sup>-</sup> plasmática. Los autores ya indican que desconocen si las LDL<sup>-</sup> más grandes y ligeras (fenotipo A) aisladas de individuos con dislipemias tendrán los mismos efectos proinflamatorios en las células endoteliales humanas que en las LDL<sup>-</sup> totales aisladas de individuos normolipémicos, tal como se había visto previamente con la fracción de LDL<sup>-</sup> total.

C. de Castellarnau

## Bibliografía

1. Lee C; Sigari F; Segrado T, Hozkko S, Hama S, Subbaiah PV, et al. All apoB-containing lipoproteins induce monocyte chemotaxis and adhesion when minimally modified. Modulation of lipoprotein bioactivity by platelet activating factor acetylhydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 1437-6.

## Sunflower, virgin-olive and fish oils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis

Los aceites de girasol, de oliva virgen y de pescado afectan a la progresión de las lesiones aórticas en conejos con aterosclerosis experimental

C.M. Aguilera, M.C. Ramírez-Tortosa, M.D. Mesa, C.L. Ramírez-Tortosa y A. Gil

*Atherosclerosis* 2002;162:335

En el presente estudio se describen los efectos del aceite de girasol, de oliva virgen y de pescado en la progresión de las lesiones aórticas. Un total de 24 conejos macho,