

Influence of apolipoprotein E polymorphism on plasma vitamin A and vitamin E levels

Influencia del polimorfismo de la apolipoproteína E en las concentraciones plasmáticas de vitamina A y vitamina E

D. Gómez-Coronado, A. Entrada, J.J. Álvarez, H. Ortega, J.M. Olmos, M. Castro, A. Satre, I. Herrera y M.A. Lasunción

Eur J Clin Invest 2002;32:251-8

Fundamento. Las concentraciones plasmáticas de vitaminas A y E están significativamente correlacionadas con las de lípidos y, por otra parte, las concentraciones de lípidos están influenciadas por los polimorfismos de la apolipoproteína E (apo E). En consecuencia, se analizó el efecto de estos polimorfismos sobre ambas vitaminas en una población adulta.

Materiales y métodos. Los sujetos fueron incluidos en un estudio de salud laboral. Se registraron las medidas antropométricas, los estilos de vida, la ingesta diaria y la existencia o no de menopausia. El fenotipo de apo E y las concentraciones plasmáticas de vitaminas A y E (cromatografía líquida de alta resolución) y de lípidos (métodos enzimáticos) se determinaron tras un ayuno nocturno. Las asociaciones del fenotipo de la apo E con las vitaminas y lípidos se estudiaron por separado en varones y mujeres, controlándose las principales covariables.

Resultados. El fenotipo de la apo E se asoció con las concentraciones de colesterol total, ligado a lipoproteínas de alta (HDL) y baja (LDL) densidad en las mujeres, mientras que en los varones no se observó ninguna asociación significativa entre el fenotipo y los lípidos. Las concentraciones de vitaminas A y E fueron mayores en los varones que en las mujeres, pero tras ajustar por las variables lipídicas sólo persistió la primera diferencia. La apo E2 aumentó ligeramente las concentraciones de vitamina A en las mujeres, un efecto que persistió tras el ajuste por la influencia de los lípidos. Tanto el fenotipo de la apo E como las concentraciones de triglicéridos aparecieron como predictores significativos de las concentraciones de esta vitamina por regresión múltiple. Este fenotipo no afectó las concentraciones de vitamina E en ningún sexo.

Conclusiones. Los lípidos no mediaron el efecto del sexo en las concentraciones de la vitamina A. El polimorfismo de la apo E fue un predictor independiente de las concentraciones de vitamina A en las mujeres. A la espera de que esto se vea confirmado en otros trabajos, se propone que el aumento de la concentración de esta vitamina puede contribuir al impacto beneficioso del alelo E2 sobre el desarrollo y salud de los humanos.

COMENTARIO

Las vitaminas A y E son vitaminas liposolubles que cumplen funciones de vital importancia relacionadas con el crecimiento, la visión y el control de la expresión génica en el caso de la primera, o del balance oxidativo en el de la segunda. Las concentraciones plasmáticas están determinadas en gran medida por la dieta, pero todavía desconocemos el grado de contribución del fondo genético. Ambas vitaminas guardan una buena correlación con los lípidos plasmáticos y ello sirve a Gómez-Coronado et al para hipotetizar que el determinante genético más importante de las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas, el gen de la apo E (APOE), podría modular también las concentraciones de estas vitaminas. Para ello los autores analizan lípidos, lipoproteínas y vitaminas A y E en una población de 117 varones y 244 mujeres, trabajadores de un mismo centro hospitalario, en quienes se determinó el fenotipo de la apo E.

Los resultados indican que el genotipo de la apo E no influye en las concentraciones plasmáticas de vitamina E, pero sí en las de vitamina A, aunque esto sólo se observa en mujeres en el presente estudio. Estos resultados plantean una serie de cuestiones de gran interés para avanzar en el conocimiento del metabolismo de estas vitaminas. Por ejemplo, la vitamina E se transporta asociada a las lipoproteínas en una proporción similar a la del colesterol, mientras que la vitamina A llega al hígado unida a los quilomicrones pero luego su distribución se disocia claramente de la de los lípidos, ya que viaja unida a la retinol binding protein (RBP).

Paradójicamente, el fenotipo de la apo E tiene influencia en la vitamina no asociada a lipoproteínas (vitamina A), pero no en la que es transportada por éstas (vitamina E). El hecho de que la vitamina A plasmática se correlacione de manera importante con los triglicéridos plasmáticos apunta a un posible vínculo entre ambas rutas metabólicas. Aunque algo controvertidos, existen datos que indican que el genotipo de la apo E modula la absorción de colesterol y el metabolismo posprandial de los triglicéridos. Concretamente en portadores del alelo E2, el catabolismo de los quilomicrones transportadores de ésteres de retinol es más lento¹. Esto hace que estos sujetos tengan un mayor pool de lipoproteínas remanentes, especialmente si son individuos con patologías asociadas, como la hipercolesterolemia familiar o la nefropatía diabética. Aunque con el proceso de extracción utilizado es difícil arrancar estos ésteres de retinol, no debe descartarse que una parte de ellos puedan eventualmente ser hidrolizados, con lo que se aumentaría el retinol total medido, o que, por otro lado, este mayor pool de partículas transportadoras de ésteres de retinol, que finalmente serán captadas por el hígado, puedan modular el proceso altamente regulado de liberación de complejos retinol/RBP. En un terreno abiertamente especulativo, resulta interesante el hecho de que la pérdida renal de complejos retinol/RBP sea evitada por la megalina, un receptor de la familia del receptor de las LDL al que, por tanto, se une la apo E. Es atractivo especular con la posibilidad de que la apo E, directa o

Comentarios bibliográficos

indirectamente, pueda modular este proceso.

Existen en la actualidad estudios multicéntricos de ámbito europeo que abordan estos aspectos y deberían sin duda contribuir a esclarecer el papel de la apo E en el metabolismo de la vitamina A².

Lo expuesto hasta ahora, junto con las bien demostradas diferencias que existen entre varones y mujeres en el metabolismo de los triglicéridos, podría ayudar a comprender estos resultados, aunque cabe recordar que la muestra de mujeres estudiadas era el doble de la de varones y, por tanto, no debe excluirse que aumentando la potencia del estudio dichas diferencias fueran también observables en varones. Otro factor determinante al evaluar la contribución relativa de una variante genética como la de APOE es el grado de "anormalidad metabólica" de la población estudiada. En ausencia de estrés metabólico, la influencia genética tiende a parecer tenue y se manifiesta en mayor medida cuando el organismo está sujeto a mayores grados de exigencia metabólica. Por ello, no sería sorprendente que al analizar el papel de APOE sobre las vitaminas liposolubles en poblaciones dislipémicas o diabéticas su efecto fuera mayor.

En resumen, este trabajo aborda un tema novedoso y aporta datos que sin duda han de permitir avanzar en el conocimiento tanto de las múltiples acciones de la apo E como del metabolismo de las vitaminas liposolubles.

J. Ribalta

Bibliografía

1. Rubin J, Berglund L. Apolipoprotein E and diets: a case of gene-nutrient interaction? *Curr Opin Lipidol* 2002;13:25-32.
2. Rock E, Winklhofer-Roob BM, Ribalta J, Scotter M, Vasson MP, Brtko J, et al. Vitamin A, vitamin E and carotenoid status and metabolism during ageing: functional and nutritional consequences (VITAGE Project). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:70-3.

Analysis of apolipoprotein A-I, lecithin:cholesterol acyltransferase and glucocerebrosidase genes in hypoalphalipoproteinemia

Análisis de los genes de la apolipoproteína A-I, lecitincolesterol- aciltransferasa y glucocerebrosidasa en la hipoalphalipoproteinemia

D. Recalde, A. Cenarro, A.L. García-Ofín, D. Gómez-Coronado, F. Civeira F y Pocovi M.

Atherosclerosis 2002;163:49-58

La hipoalphalipoproteinemia (HALP) es una dislipemia caracterizada por concentraciones bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y una importante

contribución genética. Sin embargo, no se han encontrado mutaciones genéticas comunes asociadas con esta alteración. Los autores han investigado el promotor y la secuencia codificante de los genes de la apolipoproteína (apo) A-I y de la lecitincolesterol-aciltransferasa (LCAT) y la región 5' de la apo C-III mediante SSCP y análisis de heterodúplex, y la secuencia del ADN, en 66 sujetos no relacionados con valores bajos de cHDL recurrentes. Asimismo han estudiado las variantes N370S y L444P en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) mediante el análisis de fragmentos de restricción. Detectaron, en seis sujetos heterocigotos, tres mutaciones en el gen de la apo A-I (L144R, W108R y g.1833C>T) y tres mutaciones en el gen de la LCAT (S208T, I178T, IVS3-23C>A). Además, identificaron un nuevo sitio polimórfico en el gen de la LCAT (g.4886C>T). Las frecuencias alélicas de los polimorfismos g.(-636)C>A, g.(-625)G>A, g.(-620)T>del, g.(-479C>T) y g.(-452)T>c, localizados por delante del gen de la apo C-III, se situaron en el rango normal, sin que se encontrara ninguna otra mutación en esta región. Se determinó que dos sujetos con HALP eran portadores de la mutación N370S en el locus GBA. En conclusión, el 12% de los sujetos con HALP era portador de mutaciones en los genes de la apo A-I, LCAT o GBA que podrían explicar este fenotipo. Estos resultados confirman la heterogeneidad molecular, genética y fenotípica de la HALP.

COMENTARIO

El cHDL ejerce una serie de acciones antiaterogénicas, como el transporte reverso de colesterol, interferencia con la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y con las acciones de la LDL-oxidada. El descenso del cHDL de origen genético, relacionado con la HALP primaria favorece el desarrollo de enfermedad coronaria prematura. Recientemente se ha observado un aumento del grosor íntima-media en los pacientes con HALP primaria, como expresión de arteriosclerosis subclínica¹.

No se conocen por completo las mutaciones genéticas responsables de la HALP primaria. El objetivo del trabajo fue analizar la prevalencia de mutaciones en genes íntimamente relacionados con el metabolismo del cHDL, como el de la apo A-I, LCAT y GBA en un grupo de personas con HALP. La originalidad del trabajo radica en que ningún estudio previo había estudiado la contribución combinada de estas alteraciones genéticas en el desarrollo de HALP.

La apo A-I promueve el eflujo de colesterol desde las células periféricas. La frecuencia de la mutación en el gen de la apo A-I encontrada por Recalde et al (4,5%) es similar a la observada en un grupo de 67 niños japoneses con HALP (6%)². Recientemente se han descrito dos mutaciones que afectan a la apo A-I y producen HALP: la apo A-I Finland³, que disminuye la activación de la LCAT, altera la secreción hepática de apo A-I y hace que la apo A-I sea susceptible a la proteólisis, y en segundo lugar la apo A-I MALLORCA, que daña la activación de la LCAT⁴.

La LCAT cataliza la esterificación del colesterol libre. Existen dos fenotipos clínicos y bioquímicos de