

mutaciones en el gen de la LCAT: el déficit familiar de LCAT y la enfermedad de los ojos de pez. Recalde et al encuentran que un 4% de los sujetos con HALP tenía mutaciones en el gen de la LCAT. Este es el primer estudio extenso hasta la fecha que analiza la mutación I178T del gen de la LCAT en personas con HALP. En el estudio se observó que los heterocigotos para la mutación I178T presentaban disminución de la actividad enzimática. Como hallazgo original, describe una nueva mutación silente en el gen de la LCAT (g.4886>T) en el 12% de los casos con HALP. En Finlandia se ha descrito una mutación denominada LCAT(Fin) que cursa con disminución marcada de la actividad de la LCAT y que explicaría el 5% de los casos de HALP.

La GBA produce la hidrólisis de la glucosilceramida y mutaciones en su gen causan la enfermedad de Gaucher e HALP⁶. Recalde et al encontraron dos heterocigotos para la variante N370S, frecuencia 5 veces superior a la esperada en una población no judía.

La expresión final de la HALP es resultado de una interacción compleja entre un gran número de factores genéticos y ambientales. Los autores han encontrado que un 12% de las personas con descenso del cHDL tenían mutaciones en algunos de los tres genes estudiados. La frecuencia alélica era de 0,061, lo que indica que estos tres genes tienen un gran protagonismo en la población estudiada. El trabajo apoya la idea de que la HALP tiene una alta complejidad y heterogeneidad genética y fenotípica. Son necesarias nuevas investigaciones que analicen otras mutaciones que participan en la genética de la HALP y conocer cómo los factores ambientales (alimentación, obesidad, sedentarismo, tabaquismo) influyen en la expresión fenotípica de las mismas.

R.A. Fernández de la Puebla

Bibliografía

1. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Tremoli E, Sirtori CR, Calabresi L, et al. Increased carotid artery intima-media thickness in subjects with hypoalphalipoproteinemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:317-22.
2. Yamakawa-Kobayashi K, Yanagi H, Fukayama H, Hirano C, Shima Y, Yamamoto N, et al. Frequent occurrence of hypoalphalipoproteinemia due to mutant apolipoprotein A-I gene in the population: a population-base survey. Human Mol Genet 1999;8:331-6.
3. McManus DC, Scott BR, Franklin J, Sparks DL, Marcel YL. Proteolytic degradation and impaired secretion of an apolipoprotein A-I mutant associated with dominantly inherited hypoalphalipoproteinemia. J Biol Chem 2001;276:292-302.
4. Martín-Campos JM, Julve J, Escola JC, Ordóñez-Llanos J, Gómez J, Binimelis J, et al. Apo A-I (MALLORCA) impairs LCAT activation and induces dominant familial hypoalphalipoproteinemia. J Lipid Res 2000;43:115-23.
5. Miettinen HE, Gylling H, Tenhunen J, Virtamo J, Jauhainen M, Huttunen JK, et al. Molecular genetic study of Finns with hypoalphalipoproteinemia and hyperalphalipoproteinemia: a novel Gly230 Arg mutation (LCATFin) of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) accounts for 5% of cases with very low serum HDL cholesterol levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:591-8.
6. Pocoví M, Cenarro A, Civeira F, Torralba MA, Pérez-Calvo JI, Mozas P, et al. Beta-glucocerebrosidase gene locus as a link for Gaucher's disease and familial hypo-alpha-lipoproteinemia. Lancet 1998;351:1919-23.

Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia

Efecto de la atorvastatina y el bezafibrato en las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva en la hiperlipemia combinada (mixta)

J.A. Gómez-Gerique, E. Ros, J. Oliván, J.M. Mostaza, M. Vilardell, X. Pintó, F. Civeira, A. Hernández, P. Marques da Silva, A. Rodríguez-Botaro, D. Zambón, J. Lima, C. Díaz, R. Aristegui, J.M. Sol, J. Chaves y G. Hernández, ATOMIX investigators

Atherosclerosis 2002;162:245-51

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador no específico pero sensible de la inflamación sistémica subyacente. Los títulos elevados de PCR se correlacionan con el riesgo futuro de sufrir un accidente cardiovascular. El presente estudio evaluó, en 103 pacientes con hiperlipemia combinada (mixta), los efectos en las concentraciones de PCR después de 6 y 12 meses de tratamiento con atorvastatina (10-40 mg) y bezafibrato (400 mg). El número de factores de riesgo cardiovascular en un paciente determinado se asoció con las concentraciones basales de PCR. Después de 6 meses y un año, el tratamiento con atorvastatina se asoció con disminuciones significativas ($p < 0,001$) del 29 y el 43%, respectivamente, respecto a los valores basales de PCR, mientras que los pacientes tratados con bezafibrato mostraron reducciones no significativas del 2,3 y el 14,6%, respectivamente ($p = 0,056$ y $0,005$ para las diferencias respectivas entre los dos grupos de tratamiento a los 6 meses y al año). La magnitud del cambio en la PCR tras un año se relacionó de forma directa con los títulos basales de PCR. El análisis de covariancia mostró que los descensos en la PCR en el grupo de atorvastatina no se relacionaban con reducciones en el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL); sin embargo, sí se asociaron de forma directa con los cambios en triglicéridos ($r = 0,28$; $p = 0,047$) y en forma inversa con los cambios en colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) ($r = -0,28$; $p = 0,045$). Un modelo en el que se incluyeron los valores basales de PCR y el efecto del tratamiento mostró que la utilización de la atorvastatina fue un factor de previsión de cambio en las concentraciones de PCR con el tiempo ($\beta = 0,82$; $p = 0,023$). Estos resultados apuntan a un potencial beneficio antiaterosclerótico adicional de la atorvastatina en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular.

COMENTARIO

La arteriosclerosis, proceso que mediante complejos mecanismos invade la luz de los vasos provocando la conocida clínica cardiovascular, está estrechamente unida

Comentarios bibliográficos

a la vida del ser humano. Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados. Aunque la etiología y fisiopatología de todo este proceso se conocen sólo parcialmente, es evidente que la arteriosclerosis se produce tanto por factores genéticos como ambientales. Las placas de ateroma, con crecimiento muy lento y acumulación local de lípidos, tejido conectivo, macrófagos y células musculares, se comportan como una lesión inflamatoria crónica localizada en zonas hemodinámicamente comprometidas. Sin embargo, hoy sabemos que las lesiones denominadas "vulnerables" son las predisponentes a sufrir fisuras y roturas en su superficie y comenzar la adhesión plaquetaria y la trombosis desencadenantes del accidente agudo. Estas placas relativamente jóvenes tienen un importante componente inflamatorio agudo, con presencia de proteasas y otras hidrolasas que debilitan el entramado intracelular y facilitan estos fenómenos.

Entre los marcadores de inflamación estudiados destaca la concentración de la PCR, miembro de la familia de las proteínas pentraxínicas. En numerosos estudios in vitro aparece como factor proinflamatorio, activando el sistema del complemento. Es una de las proteínas reactantes de fase aguda, y su concentración aumenta en respuesta a la infección y situaciones de estrés metabólico. Las variaciones de la concentración de PCR en el rango denominado "ultrasensible" se han identificado en diversas situaciones patológicas como la enfermedad coronaria. Numerosas publicaciones han encontrado asociación entre los valores plasmáticos de PCR y los factores de riesgo cardiovascular. Se considera que la elevación de la concentración de PCR puede interpretarse como un reflejo de la disfunción endotelial, que indica la gravedad del proceso arteriosclerótico. Se ha demostrado que la concentración plasmática de PCR está aumentada en el momento del ingreso en aproximadamente el 75% de los casos de infarto agudo de miocardio cuando los marcadores de necrosis miocárdica aún eran negativos. Numerosos estudios han encontrado relación entre la concentración de PCR y el riesgo de enfermedad cardiovascular en prevención primaria y secundaria. En este sentido, Ridker et al han hallado recientemente datos en mujeres que indican que la PCR sería mejor marcador de riesgo que el colesterol LDL para identificar a mujeres que posteriormente sufrirían un episodio agudo vascular y, en cualquier caso, mejoraría la información que ofrece la determinación del colesterol LDL en la evaluación del riesgo cardiovascular.

Independientemente de las lagunas existentes en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la relación entre PCR y riesgo cardiovascular, sería muy conveniente saber si existen intervenciones que disminuyan la PCR y a la vez la morbilidad cardiovascular. El estudio publicado en Atherosclerosis por Gómez-Gerique et al se inscribe en este último aspecto: la posibilidad de que disminuyan los títulos plasmáticos de PCR con atorvastatina y bezafibrato. El estudio corresponde a un análisis posterior de los datos del ensayo Atomix, llevado a cabo en numerosos hospitales

españoles, que comparó los efectos hipolipemiantes de la atorvastatina y el bezafibrato en pacientes con hiperlipemia combinada (HLC) durante un año. Los valores de PCR se correlacionan, como habían demostrado otros estudios, con el número de factores de riesgo. Los efectos de la atorvastatina sobre los descensos plasmáticos de PCR son claros (hasta un 43% en el año de seguimiento), no así el descenso en el grupo de bezafibrato. Este es el primer ensayo que compara los efectos de estos dos hipolipemiantes en la HLC. Los importantes efectos hipolipemiantes de la atorvastatina se acompañan en este caso de otros efectos denominados no lipídicos o pleiotrópicos. Estos efectos antiinflamatorios de la atorvastatina, comprobados en modelos de experimentación con animales, podrían ayudar a estabilizar las lesiones arterioscleróticas. Los autores no encuentran relación entre los descensos del colesterol LDL y la disminución de la PCR, por lo que se podría plantear que el descenso de la PCR tiene otro mecanismo de acción no mediado por los efectos sobre los lípidos. Este beneficio no se encuentra en los pacientes tratados con bezafibrato a pesar de los importantes efectos que estos fármacos consiguen en los triglicéridos y el colesterol HDL. Se añade otro beneficio, el descenso de la PCR, a los pacientes con HLC en tratamiento con estatinas. Es necesario, no obstante, esperar a la publicación de otros estudios diseñados para valorar el significado de estos descensos de la PCR en pacientes con elevación del colesterol LDL tratados con estatinas. Además, falta por comprobar si estos efectos son independientes de la disminución del colesterol LDL, como parecen indicar los estudios post hoc, y se acompañan de disminución de la morbilidad cardiovascular.

J. Puzo

Bibliografía general

- Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. Circulation 2002;105:2595-9.
- Grundy SM, D'Agostino RB Sr, Mosca L, Burke GL, Wilson PW, Rader DJ, et al. Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. Circulation 2001;104:491-6.
- Koenig W, Sund M, Froelich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 1999;99:237-42.
- Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetman PM, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. Eur Heart J 2000;21:1584-90.
- Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. Eur Heart J 2001;22:2135-7.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973-9.

- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Dows JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;346:1557-65.
- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.

Curcuma longa extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits

El suplemento con extracto de Curcuma longa reduce el estrés oxidativo y atenúa el desarrollo de estrías grasas en aorta de conejo

**J.L. Quiles, M.D. Mesa, C.L. Ramírez-Tortosa,
C.M. Aguilera, M. Battino, A. Gil y
M.C. Ramírez-Tortosa**

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1225-31

Objetivo. En este estudio se evalúa el efecto de un extracto de *Curcuma longa* sobre el desarrollo de aterosclerosis experimental (estrías grasas) en conejos, y su interacción con otros antioxidantes plasmáticos.

Métodos y resultados. Dos grupos de conejos macho New Zealand White, un grupo control y un grupo que recibió extracto de cúrcuma (CU), fueron alimentados con dieta aterogénica. El grupo CU fue tratado adicionalmente con un extracto hidroalcohólico de cúrcuma por vía oral. Seis animales de cada grupo se sacrificaron a los 10, 20 y 30 días. En comparación con el grupo CU, el grupo control presentó concentraciones plasmáticas de peróxidos lipídicos significativamente superiores en todos los tiempos ensayados (10, 20 y 30 días) y valores de α-tocoferol y coenzima Q significativamente menores a los 20 y 30 días. El análisis histológico de las estrías grasas reveló que la lesión en la aorta torácica abdominal fue significativamente menor en el grupo CU que en el grupo control a los 30 días.

Conclusiones. Los suplementos de *Curcuma longa* reducen el estrés oxidativo y atenúan el desarrollo de estrías grasas en conejos alimentados con una dieta rica en colesterol.

COMENTARIO

El rizoma de *Curcuma longa*, planta originaria de la India, ha venido utilizándose desde la antigüedad en el continente asiático no sólo como especia culinaria, sino también en la medicina tradicional¹. La curcumina, uno de los principios activos del CU, ejerce un amplio rango de actividades biológicas y farmacológicas, incluyendo efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antimutagénicos, anticancerígenos, hipoglucemiantes e hipocolesterolémiantes²⁻⁵. En este aspecto, estudios previos han demostrado que en conejos alimentados con dieta aterogénica, el tratamiento con CU durante 7 semanas redujo las concentraciones plasmáticas de colesterol total y la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación⁵. Además, en estudios realizados in vitro con diversos principios activos procedentes de especias, la curcumina resultó ser uno de los más potentes respecto a su efecto protector sobre la oxidación de las LDL⁶. El mecanismo antioxidante de la curcumina se atribuye mayoritariamente a la presencia de grupos fenólicos en la molécula y a su capacidad para secuestrar especies reactivas de oxígeno⁷.

En el presente trabajo se exploran otros mecanismos antioxidantes del CU, en concreto su efecto protector sobre la degradación de los antioxidantes naturales, así como su capacidad de atenuar el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. Para ello se utilizaron conejos New Zealand macho tratados con extracto hidroalcohólico de cúrcuma a la dosis de 1,66 mg/kg, junto con dieta aterogénica, durante 10, 20 y 30 días. A diferencia de los resultados obtenidos en un estudio anterior⁵, en el presente no se evidenciaron reducciones en los valores plasmáticos de colesterol, aunque debe tenerse en cuenta que en este caso la duración del tratamiento fue inferior. El tratamiento con CU redujo el grado de peroxidación lipídica del plasma (determinado según las concentraciones de sustancias que reaccionan con el ácido barbitúrico [TBARS]) en los tres tiempos ensayados. En cuanto al efecto sobre la oxidabilidad de las LDL, el tratamiento no modificó la formación de dienos conjugados, y los valores de TBARS únicamente se redujeron en los animales tratados durante 30 días. De acuerdo con estos datos, el análisis histológico de las aortas reveló que el efecto protector del CU sólo se manifestó tras 30 días de tratamiento, observándose una reducción significativa de la gravedad de las lesiones en aorta torácica y abdominal. En el cayado aórtico, donde la intensidad y extensión de las lesiones es mayor, el tratamiento no produjo ningún efecto. Para profundizar en el mecanismo de acción del CU se determinaron las concentraciones plasmáticas de varios antioxidantes naturales en los distintos grupos. En los animales control, la dieta aterogénica provocó una reducción de los títulos plasmáticos de retinol y del coantioxidante coenzima Q₁₀ en los tres períodos estudiados. Esta reducción, que se correlaciona con el rápido desarrollo de estrías grasas a los 20 y 30 días, resulta atenuada en los animales tratados con CU. Paralelamente, el tratamiento produce un incremento de la concentración