

lico y, en definitiva, con resistencia a la insulina³. De hecho, en datos también provenientes del registro, la hipertrigliceridemia (independientemente del grado de elevación de la cifra de triglicéridos) puede ser útil para detectar individuos con síndrome metabólico y diabetes, por lo que tendría que ser utilizado como un marcador de cribado de estas alteraciones cardiometabólicas.

Del resultado del estudio presentado se desprende que, a pesar de que muchos pacientes reciben tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia, existe un amplio margen en el estilo de vida (dieta, actividad física y cesación del tabaco). Y éste es un aspecto especialmente trascendente en el tratamiento de la dislipidemia de los pacientes con síndrome cardiometabólico en los que la hipertrigliceridemia es tan frecuente⁴.

Bibliografía

1. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)

expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.

2. Mostaza JM, Pintó X, Valdivieso P, Civeira F, Ascaso J. Registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl*. 2007;19:303–7.
3. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marín L, Millán Núñez-Cortés J, et al. Diagnosis of metabolic syndrome. Adaptation of diagnostic criteria in our setting. Recommendations of the HDL forum. *Rev Clin Esp*. 2006;206:576–82.
4. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández A, Mangas A, Masana L, Millán J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. Recommendations of the Spanish HDL-forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:39–58.

Joaquín J. Millán Pérez

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Correo electrónico: jjmillanperez@gmail.com

doi:10.1016/j.arteri.2011.03.003

Efectos aditivos de las combinaciones variables de LPL, APOA5 y APOE en los niveles de triglicéridos e hipertrigliceridemia: resultados del subestudio genético ICARIA

Ariza MJ, Sánchez-Chaparro MA, Barón FJ, Hornos AM, Calvo-Bonacho E, Rioja J, Valdivieso P, Gelpi JA, González-Santos P. *BMC Medical Genetics*. 2010;11:66 doi:10.1186/1471-2350-11-66.

Antecedentes: Está bien establecido que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, y ya se ha descrito la influencia de distintas variantes genéticas en genes relacionados con el metabolismo de los triglicéridos, incluyendo LPL, APOA5 y APOE. El análisis combinado de estos polimorfismos podría aportar información clínica complementaria significativa.

Métodos: Se ha empleado un subgrupo del estudio ICARIA de 1.825 sujetos españoles (80% hombres, de 36 años de edad media), todos ellos genotipados para los polimorfismos LPL-HindIII (rs320), S447X (rs328), D9N (rs1801177) y N291S (rs268), las variantes de APOA5 S19W (rs3135506) y 1131T/C (rs662799), y los polimorfismos de APOE (rs429358; rs7412) usando PCR, análisis de restricción y ensayos TaqMan. Se realizó un análisis de regresión para examinar los efectos combinados en los distintos niveles de triglicéridos y la asociación entre diferentes combinaciones con los niveles de triglicéridos y la hipertrigliceridemia (triglicéridos $\geq 1,69$ mMol/l), incluyendo las co-variables: género, edad, circunferencia abdominal, glucosa

sanguínea, presión arterial, hábito tabáquico y consumo de alcohol.

Resultados: Los autores han encontrado un efecto significativo de los polimorfismos LPL-HindIII y S447X asociados a niveles más bajos de triglicéridos ($p < 0,0001$). Por otra parte, las variantes D9N, N291S, S19W y -1131T/C, y el alelo APOE-ε4 se asociaban de forma significativa y con efecto aditivo independiente a una elevación de triglicéridos ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$ y $p < 0,001$, respectivamente). Ello permite diferenciar los niveles medios de triglicéridos agrupando a los individuos de acuerdo con la presencia de polimorfismos asociados a niveles altos o bajos. De hecho, se observa un descenso del 10,2% de la concentración de triglicéridos en los individuos portadores de dos variantes polimórficas asociadas a niveles bajos, y un incremento del 25,1% en los triglicéridos de los individuos portadores de combinaciones asociadas a niveles elevados. En definitiva, los portadores de dos variantes asociadas a niveles bajos mostraban un efecto protector frente a la hipertrigliceridemia (OR = 0,62), mientras que los individuos con polimorfismos asociados a niveles avanzados presentaban más frecuentemente hipertrigliceridemia (OR = 1,20 en presencia de un polimorfismo; OR = 2,90 en presencia de dos o tres variantes).

Conclusión: La principal conclusión del presente estudio es que la ausencia o presencia de hipertrigliceridemia puede estar condicionada por la combinación de distintos polimorfismos genéticos, algunos de los cuales son los descritos en el trabajo de referencia.

Comentario

En una subpoblación de 1.825 individuos españoles procedentes del estudio ICARIA se ha estudiado el polimorfismo de diferentes variantes genéticas de polimorfismos asociados a la cifra plasmática de triglicéridos.

El estudio describe, por vez primera, un análisis simultáneo de variantes genéticas y del polimorfismo APOE-ε4 con los niveles de triglicéridos en una voluminosa y bien caracterizada población española. Los resultados muestran claramente un efecto independiente de los polimorfismos estudiados, con una asociación entre HindIII y S447X con una cifra más baja de triglicéridos, y una asociación de D9N,N291S,S19W y el alelo APOE-ε4 con cifras elevadas de triglicéridos. Aún más, la combinación de dos polimorfismos asociados a niveles bajos confiere un factor protector adicional a la hipertrigliceridemia. El presente trabajo confirma algunas de las asociaciones previamente descritas entre variantes genéticas y niveles de triglicéridos¹⁻⁴. Sin embargo, es la primera vez que se analizan conjuntamente tantos polimorfismos y en una población tan numerosa.

Algunos estudios recientes llevados a cabo por el interés en buscar las asociaciones genéticas que puedan estar implicadas en la prevención cardiovascular ha reforzado la idea de que ciertas combinaciones de polimorfismos, entre las que se incluyen algunos de los genes analizados en este trabajo, pueden, en efecto, predecir la enfermedad cardiovascular⁵.

Naturalmente, el trabajo se circunscribe a un área española, específicamente población española mediterránea, y eso podría limitar la generalización de los resultados. Además, y como señalan los autores, es bastante probable que hubiera que considerar más genes y más polimorfismos de los analizados en el trabajo. Y finalmente hay que considerar la más que verosímil influencia de la dieta y de la actividad física en la expresividad clínica de un determinado genotipo (lo que se ha venido llamando epigenética).

En cualquier caso, algunas de las variantes genéticas estudiadas pueden estar claramente asociadas a la presencia o ausencia de hipertrigliceridemia, lo que resulta altamente

sugerente para el estudio futuro de las dislipidemias genéticas.

Bibliografía

1. Wittrup HH, Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG. Combined analysis of six lipoprotein lipase genetic variants on triglycerides, high-density lipoprotein, and ischemic heart disease: cross-sectional, prospective, and case-control Studies from the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1438-45.
2. Hubacek JA. Apolipoprotein A5 and triglyceridemia. Focus on the effects of the common variants. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:897-902.
3. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1999;99:2901-7.
4. Corella D, Guillen M, Saiz C, Portoles O, Sabater A, Cortina S, et al. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetics polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population. *Metabolism*. 2001;50:936-44.
5. Morrison AC, Bare LA, Chambliss LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2007;166:28-35.

Joaquín J. Millán Pérez

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Correo electrónico: jjmillanperez@gmail.com

doi:10.1016/j.arteri.2011.03.004

Aterosclerosis acelerada en lupus eritematoso sistémico: papel de las citoquinas proinflamatorias y su aplicación terapéutica

López-Pedrera C, Aguirre MA, Barbaresco N, Cuadrado MJ. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010. doi: 10.1155/2010/607084.

Resumen: El lupus eritematoso sistémico, una enfermedad autoinmune multisistémica crónica con un amplio abanico de manifestaciones clínicas, se asocia a una aterosclerosis (AT) acelerada y a un riesgo incrementado de complicaciones cardiovasculares. Existen ciertos factores relevantes que afectan directamente al desarrollo de esta AT: el funcionamiento del sistema inmune, la activación del sistema de complemento, y los cambios en la producción y en la actividad de una compleja red de citoquinas, incluyendo el interferón tipo I y tipo II, los estimulantes de linfocitos B (BLyS), TNF α , IL-6, IL-7, y los inhibidores

de la migración de macrófagos (MIF). Los autoanticuerpos, que también son responsables de la activación y expresión de citoquinas proinflamatorias, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la AT. Estudios en genómica y proteómica han contribuido al descubrimiento de genes y de proteínas relacionadas con la AT, incluyendo algunos que podrían ser apropiados para su empleo como biomarcadores. Gracias a todo esto, podemos permitirnos el uso de nuevos fármacos, muchos de los cuales se evalúan en ensayos clínicos: inhibidores de INF y TNF α , terapias directas sobre células B, oligodesoxinucleótidos sintéticos, inmunglobulinas intravenosas, o estatinas. La clave del presente trabajo radica en resumir evidencias recientes, mostrando el papel de las citoquinas en el desarrollo de AT en el lupus eritematoso sistémico; así como el fundamento, los aspectos relativos a la seguridad de su empleo como terapias combinadas para prevenir la AT y las enfermedades cardiovasculares.

Comentario

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica con una gran variabilidad en