

RESEÑA ANALÍTICA

# Consideraciones genéticas sobre las dislipidemias y la aterosclerosis

**Julio César Fernández Travieso.**

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 26 de marzo de 2008. Aceptado: 3 de junio de 2008.

Palabras clave: genes, mutaciones, dislipidemia, aterosclerosis.  
Key words: gene, mutations, dyslipidaemia, atherosclerosis.

**RESUMEN.** La interacción entre factores genéticos y ambientales explican muchos aspectos de la aterosclerosis y las variaciones genéticas constituyen marcadores de riesgo de la enfermedad coronaria (EC), la cual ocupa el primer lugar entre las causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La predisposición familiar a padecer EC, junto al avance vertiginoso en técnicas de análisis de ADN y la disponibilidad de secuencias del genoma humano, han orientado la investigación de alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de EC. Debido a que la EC está directamente relacionada con alteraciones en los niveles plasmáticos de lípidos, la principal investigación genética está dirigida a la identificación de mutaciones o polimorfismos en genes involucrados en la síntesis, transporte y metabolismo de lipoproteínas. Las alteraciones en algunos genes candidatos, tales como R-LDL, apo-B<sub>100</sub>, apo-E, LPA, LPL, LH, CETP, apoAI, apoAII y LCAT han sido bien caracterizadas, demostrándose su asociación a riesgo de EC en diversas poblaciones. Los estudios genéticos no solo permiten definir la contribución de las alteraciones de genes en el desarrollo del fenotipo de EC, sino también, mejorar la comprensión de su fisiopatología y definir nuevas alternativas de tratamiento a través de la identificación de nuevas moléculas y posibles blancos terapéuticos. En este trabajo se analiza la predisposición genética a desarrollar dislipidemias y los polimorfismos y mutaciones implicadas en la fisiopatología de la EC y sus complicaciones, como las relacionadas con el metabolismo lipídico, teniendo en cuenta que el riesgo coronario puede depender del número acumulado de polimorfismos desfavorables que porte el individuo.

**ABSTRACT.** The interaction between genetic and environmental risk explain many aspects of the atherosclerosis and the genetic variations constitute markers of risk for the coronary disease, one of the main leading causes of death worldwide. The familiar predisposition to suffer coronary disease, combined with vertiginous advance in DNA analysis techniques and the availability of human genome sequences, has lead to the research of genetic alterations related to development of coronary disease. Because the coronary disease directly is related to alterations in the plasma lipid levels, the main effort in genetic research of coronary disease is directed to the identification of mutations or polymorphisms in genes involved in lipoprotein synthesis, transport and metabolism. The alterations in some genes candidates, such as R-LDL, apo-B<sub>100</sub>, apo-E, LPA, LPL, LH, CETP, apoAI, apoAII and LCAT have been well characterized, demonstrating its association to risk coronary disease in different populations. The genetic studies not only allow to define the contribution of genes alterations in the development of the coronary disease phenotype, but also to improve the understanding of their physiopathology and to define new alternatives of treatment through the identification of new molecules and possible therapeutic targets. In this paper the genetic predisposition to development dislipidaemia and the polymorphisms and mutations potentially implicated in the mechanisms of coronary disease are discussed. Genotype/phenotype, gene-gene and gene-environmental interactions related to lipid metabolism. Individual coronary risk might be related to the presence of a critical accumulation of detrimental polymorphisms.

## INTRODUCCION

La aterosclerosis es un proceso multifactorial que involucra un conjunto de etapas que se inician con la interacción de la sangre y el endotelio vascular, que se encuentra en contacto directo con el flujo sanguíneo y el cual es la capa de células que recubre la íntima arterial y que desempeña un papel central en la fisiología vascular, ya que además de mantener la integridad de los vasos sanguíneos, a través de las moléculas que produce, controla el tono vascular.<sup>1,2</sup>

La disfunción endotelial es el estado que se caracteriza por el desequilibrio de los factores que contribuyen al control de la presión del vaso (vasorelajación y vaso-

constricción), el cual precede y acompaña al desarrollo y progresión de la aterosclerosis.<sup>3</sup>

En tal sentido, se desencadenan diferentes procesos, tales como la inflamación asociada a un incremento de la permeabilidad endotelial, la disfunción endotelial y reclutamiento de monocitos, proliferación de las células musculares lisas, síntesis de la matriz extracelular, degeneración asociada a la acumulación de lípidos, necrosis asociada a efectos citotóxicos inducidos por lípidos oxidados, calcificación y trombosis, con la consecuente agregación plaquetaria y formación de fibrina.<sup>4,5</sup>

La aterosclerosis coronaria se desarrolla de tal modo, que durante décadas el proceso puede transcurrir sin

síntomas, conduciendo progresivamente a la isquemia del músculo cardíaco. Cuando las placas vulnerables se rompen, se desencadena la trombosis, la hemorragia intraplaca o el vasoespasmo o ambos, lo cual origina obstrucción del flujo sanguíneo y la aparición consecuyente de los síndromes coronarios agudos.<sup>6</sup>

Los Lineamientos de Expertos documentan la existencia de diversos factores de riesgo ateroesclerótico, emitiendo las recomendaciones para la prevención de la EC, a través del adecuado diagnóstico y control de ellos, enfatizando que la presencia de múltiples factores de riesgo potencia el riesgo global. Entre ellos, se encuentran la hipercolesterolemia (HC), la hipertensión arterial, el tabaquismo, antecedentes de enfermedad ateroesclerótica establecida, ser hombre > 45 años, el estado postmenopáusico, la diabetes mellitus, la historia familiar de EC prematura, la obesidad y bajos niveles de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).<sup>7</sup>

Además de los anteriores, otros han sido considerados, como los cambios estructurales de la molécula de lipoproteína de baja densidad (LDL) que la hacen más aterogénica, tales como su oxidación y glicosilación, elevadas concentraciones de proteína C reactiva, las cuales han sido correlacionados con los aspectos inflamatorios de la enfermedad ateroesclerótica, elevadas concentraciones de lipoproteína a (Lpa), de homocisteína plasmática y de fibrinógeno e hipereactividad plaquetaria, factor que contribuye al desarrollo de las complicaciones tromboticas de la aterosclerosis.<sup>7</sup>

La etiología de la aterosclerosis tiene un componente hereditario importante e innumerables estudios han descrito el riesgo que representa tener un hermano gemelo o un pariente afectado de EC,<sup>8</sup> considerándose a la aterosclerosis como una enfermedad multifactorial. Se ha descrito un gran número de polimorfismos que pueden estar implicados en su patogenia.<sup>9-11</sup>

Los genes responsables del aumento del riesgo han sido identificados por los avances de la Biotecnología en la detección de los cambios en la secuencia de ADN que pueden tener un efecto patógeno. Estas mutaciones o polimorfismos, pueden ser sutiles y se caracterizan por la coexistencia de dos variedades o alelos del mismo gen, el alelo natural o silvestre y el alelo mutante.<sup>9</sup>

La mutación implica cambios que alteran gravemente la función de la proteína o enzima codificada y basta un gen para provocar una enfermedad monogénica. En cambio, los polimorfismos pueden facilitar la aparición de una enfermedad poligénica o multifactorial como la aterosclerosis.<sup>9,10</sup>

La interacción entre los factores genéticos y ambientales podría explicar muchos aspectos de la aterosclerosis, en consecuencia, es necesario profundizar en el estudio de las variaciones genéticas que se constituyen en marcadores de riesgo de la EC, identificando a los genes involucrados, su mecanismo de acción en el metabolismo lipídico y su distribución en la población. Sin embargo, dado el complejo mecanismo fisiopatológico responsable de la aterosclerosis, el estudio de los numerosos genes en ella implicados entraña gran dificultad, por ello se incorpora el concepto de "gen candidato" consistente en seleccionar aquellos genes que guardan una estrecha relación con esta entidad.<sup>10</sup>

Entre los genes candidatos relacionados con la aterosclerosis y en particular, con las dislipidemias se encuentran aquellos relacionados con el metabolismo de las lipoproteínas: apoproteínas, sus receptores, enzimas y proteínas de transferencia de lípidos.<sup>11</sup>

Teniendo en cuenta que las EC siguen ocupando el primer lugar entre las causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, a pesar del marcado progreso en el conocimiento de su etiopatogenia y tratamiento,<sup>12,13</sup> que entre los factores de riesgo mejor caracterizados se encuentran las alteraciones crónicas de la concentración de lípidos plasmáticos,<sup>14</sup> y en virtud de la heterogeneidad genética de la EC, en este trabajo se seleccionaron algunos loci genéticos bien caracterizados a nivel molecular, cuyos productos genéticos cumplen un papel clave en la homeostasis lipídica y se han identificado diversas mutaciones en dichos loci que dan origen a alteraciones fenotípicas marcadas desde el punto de vista bioquímico y clínico.<sup>15</sup>

El fenotipo que exhiben los individuos que padecen cualquier enfermedad multifactorial, está definido por las variaciones en los genes, el número de alelos por gen, su frecuencia relativa, las interacciones gen-gen y gen-ambiente que influirán de una manera interindividual en el mayor o menor riesgo de EC. Aunque los marcadores genéticos no se han introducido como herramienta diagnóstica de rutina en el laboratorio clínico, en algunos países se están utilizando para la estimación de gradientes fenotípicos de riesgo individual y poblacional, con vistas a intervenir oportunamente en el estilo de vida de poblaciones de riesgo y alcanzar estrategias terapéuticas adecuadas para cada genotipo.<sup>16</sup>

Las dislipidemias son trastornos metabólicos ampliamente condicionados por los factores del medio ambiente, tales como la nutrición o las anomalías metabólicas asociadas como insulinoresistencia, diabetes y obesidad. Ciertas dislipidemias aparecen más frecuentemente en los familiares de los individuos afectados que en la población general.<sup>17</sup>

Diferentes estudios han permitido demostrar que esa incidencia familiar elevada es en parte de origen genético, aunque la aparición y la transmisión de dichas hiperlipidemias raramente obedecen a las leyes simples de los modelos mendelianos monogénicos. La complejidad de dicha transmisión ha sugerido la intervención simultánea, de varias mutaciones que definen susceptibilidad constitucional y la interacción estrecha entre dicha susceptibilidad genética con los factores de riesgo medioambiental tales como la alimentación o el consumo de tabaco. La caracterización de las mutaciones que modulan significativamente el transporte plasmático de los lípidos contribuye a la comprensión del determinismo genético de las dislipidemias.<sup>17</sup>

### **Etiología de las dislipidemias**

Las dislipidemias primarias pueden ser causadas por defectos genéticos, mientras que las secundarias pueden ser consecuencia de patologías como la obesidad, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la colestasia, la insuficiencia renal y el síndrome nefrótico o de factores ambientales entre los que sobresalen los cambios cualitativos y cuantitativos de la dieta y algunos medicamentos. En muchas ocasiones, los defectos genéticos requieren de la presencia de factores secundarios para expresarse clínicamente (mixtas).<sup>18</sup>

### **Clasificación de las dislipidemias**

Las hiperlipidemias primarias fueron clasificadas inicialmente por Fredrickson (clasificación fenotípica) en cinco tipos: tipo I o quilomicronemia familiar, tipo IIa o HC familiar, tipo IIb o HC familiar combinada, tipo III o disbetalipoproteinemia, tipo IV o hipertrigliceridemia familiar y tipo V o hiperlipidemia mixta. Esta clasificación se basa en el patrón de lipoproteínas asociadas a la

elevación de colesterol o de los triglicéridos o de ambos, sin tener en cuenta las concentraciones de HDL-C. No es una clasificación etiológica, pero ha sido ampliamente utilizada al caracterizar las principales anomalías del perfil lipídico.<sup>19</sup>

Por su parte, las hiperlipidemias secundarias se presentan asociadas a hipotiroidismo, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas o renales crónicas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, uso prolongado de anticonceptivos orales y otras enfermedades menos frecuentes.<sup>20</sup>

En contraste con la clasificación de Fredrickson, las dislipidemias primarias también pueden ser clasificadas de acuerdo con sus características genéticas en: HC familiar, HC poligénica e hiperlipidemia tipo III (HLP III). No obstante, la clasificación clínica de estas patologías metabólicas incluye: la HC aislada, hipertrigliceridemia aislada, hiperlipidemia mixta y déficit de HDL.<sup>20</sup>

### HC aislada

Las concentraciones plasmáticas del colesterol LDL son el reflejo de un equilibrio dinámico entre la capacidad de síntesis y de catabolismo de esa lipoproteína. El catabolismo de las LDL está fundamentalmente asegurado por el receptor de LDL, que garantiza el reconocimiento de las LDL por la molécula de apo-B que estas vehiculizan. Numerosas mutaciones genéticas que afectan el nivel de expresión o la estructura de una u otra de esas proteínas alteran profundamente el proceso de reconocimiento o de endocitosis de las LDL, y favorecen la aparición de HC aterogénica.<sup>21</sup>

Entre las principales causas genéticas de HC aislada encontramos a la HC familiar, la dislipidemia familiar combinada y la HC poligénica. La HC familiar, tipo IIa en la clasificación de Friedrickson, se define como HC moderada a grave sin hipertrigliceridemia y el análisis de las lipoproteínas muestra sobrecarga plasmática exclusiva de LDL, con aumento en la concentración de apo-B<sub>100</sub>. Actualmente, es posible distinguir las formas relacionadas con el receptor LDL de las formas relacionadas con la apo-B<sub>100</sub>, aunque se ha sugerido que un tercer locus, por lo menos, podría ser responsable de una parte de las hiperlipidemias de tipo IIa monogénicas.<sup>22</sup>

La HC familiar, relacionada con deficiencia genética del receptor de LDL, es probablemente la hiperlipidemia genética mejor caracterizada en su forma molecular, clínica y biológica, siendo descritas más de 700 mutaciones diferentes, lo cual complica toda tentativa de investigación de las mutaciones en la práctica clínica rutinaria.<sup>23,24</sup>

La deficiencia familiar de apolipoproteína B-100 es la consecuencia de mutaciones genéticas que afectan la estructura de las apo-B<sub>100</sub> y estas mutaciones se traducen, a nivel proteico, por sustituciones de aminoácidos en la región de la proteína reconocida por el receptor de LDL. Hasta el presente, se han caracterizado varias mutaciones puntuales que alteran la afinidad por el receptor de las LDL que transportan apo-B mutada, disminuyendo su depuración plasmática, lo que lleva al desarrollo de HC potencialmente aterogénica. Entre los individuos heterocigóticos, el cuadro clínico y biológico es generalmente menos grave que entre los heterocigóticos afectados por la falta del receptor para LDL, mientras que la variabilidad interindividual del fenotipo es muy importante, aún dentro de una misma familia, y podría estar condicionada por factores ambientales y genéticos.<sup>25</sup>

La HC familiar, tiene una prevalencia de 1 a 2 por mil en la población general y es causada por un defecto en la

captación o internalización de las LDL o ambas a nivel celular. Existen antecedentes de cardiopatía coronaria precoz y dislipidemia familiar y por su carácter autosómico dominante el caso índice siempre tendrá un padre afectado, que presentará una HC aislada al igual que los hermanos e hijos comprometidos y con frecuencia se observan depósitos tisulares, arco corneal, xantomas tendinosos y tuberosos.<sup>26-28</sup>

La forma homocigótica se expresa desde la infancia y se caracteriza por ausencia de receptores a LDL, niveles de colesterol total, LDL-C extremadamente altos (> 600 mg/dL), arco corneal, xantomas tendinosos, estenosis aórtica y cardiopatía coronaria en la segunda década de la vida, mientras que la forma heterocigótica se identifica por niveles de colesterol total > 350 mg/dL y por la presencia de arco corneal y xantomas tendinosos y se asocia fatalmente a EC que aparece entre la tercera y cuarta décadas de la vida.<sup>26-28</sup>

La dislipidemia familiar combinada, con una prevalencia de 3 a 5 por mil, es la consecuencia de una activación o sobre-expresión del gen de apo B y se asocia a un incremento de la síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). También existen antecedentes familiares de cardiopatía coronaria precoz y dislipidemia familiar, pero con una expresión fenotípica variable en los familiares, lo que se debe a que en las formas leves y moderadas predomina la elevación de VLDL y en las formas severas, debido a secreción hepática de VLDL pequeñas con vía preferencial hacia LDL, predomina el incremento de LDL y del colesterol total.<sup>29,30</sup>

La HC poligénica, es un síndrome poco definido que reconoce antecedentes familiares y aunque no se ha identificado el defecto a nivel molecular, se señala como la causa genética con mayor prevalencia y se presenta como una HC aislada leve o moderada. Se ha sugerido como posible causa a defectos en las señales implicadas en la regulación del colesterol en la secuencia absorción, captación hepática y actividad del receptor.<sup>31</sup>

El hipotiroidismo clínico, con niveles bajos de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>, se asocia a HC aislada, ya que la hormona tiroidea está involucrada en la regulación de la cantidad de receptores de LDL, mientras que el síndrome nefrótico en su fase avanzada, también se expresa como HC aislada.<sup>32</sup>

Por su parte, la colestasia intrahepática y extrahepática, se asocia a HC aislada, existe retención de la lipoproteína "X", vehículo de transporte del colesterol en la vía biliar, que tiene características físico químicas idénticas a las LDL y en las formas crónicas y severas, se asocia a depósitos tisulares e HC muy elevadas.<sup>32</sup>

### Hipertrigliceridemia aislada

Las hipertrigliceridemias corresponden a defectos leves a moderados del metabolismo de VLDL, ya que los defectos severos se expresan como hiperlipidemia mixta, debido al contenido del colesterol de las VLDL. Como causas genéticas, se reconoce a las dislipidemias familiares combinadas, los déficit leves de apo-CII y lipasa lipoteica periférica, así como la sobre-expresión de apo-CIII.<sup>32</sup>

Como causas patológicas secundarias a la obesidad, diabetes mellitus, insuficiencia renal y al síndrome nefrótico en etapas tempranas, mientras que como causas ambientales se deben al consumo excesivo de hidratos de carbono especialmente refinados y de alcohol, al uso de betabloqueadores, estrógenos y diuréticos tiazídicos.<sup>33</sup>

En el síndrome de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo hay incremento de la síntesis de VLDL y se acelera el catabolismo de las HDL. Este se encuentra

asociado a la obesidad de predominio abdominal y a la diabetes tipo 2 y entre sus componentes existe la dislipidemia que se manifiesta como una hipertrigliceridemia con nivel de HDL-C bajo. Los  $\beta$ -bloqueadores y diuréticos tiazídicos, acentúan la resistencia insulínica y en la diabetes mellitus tipo 1 y en la insuficiencia renal pueden encontrarse estas dislipidemias a causa de una inhibición del sistema lipasa lipoproteico periférico.<sup>34,35</sup>

Las hipertrigliceridemias cursan con una reducción de las concentraciones del colesterol de HDL, en virtud de la transferencia de triglicéridos de VLDL hacia HDL, lo cual incrementa la afinidad de las HDL por la lipasa hepática, la que las lleva a catabolismo terminal. Por otra parte, el alcohol y los estrógenos estimulan la síntesis de apo-AI y la síntesis de HDL y en general, se asocian a elevación de sus concentraciones.<sup>36</sup>

El riesgo de EC por parte de los individuos con hipertrigliceridemia aislada sigue siendo materia de controversia. Sin embargo, se acepta como un factor de riesgo independiente. Su posible papel patogénico está relacionado con la reducción de las concentraciones del colesterol de HDL y por un incremento de la densidad y reducción del tamaño de las LDL, que las hace más susceptibles a la oxidación. Además, la hipertrigliceridemia tiene un efecto trombogénico, al incrementar las concentraciones del inhibidor del factor activador del plasminógeno.<sup>37</sup>

Las bases moleculares del componente genético de las hipertrigliceridemias están menos caracterizadas que las HC. La búsqueda de anomalías genéticas en individuos con hiperquilomicronemia familiar ha permitido identificar un segundo locus: el gen de la lipasa lipoproteica. Varias mutaciones de ese gen producen deficiencias familiares de proteínas, que son el origen de hipertrigliceridemias moderadas a graves, por falta de catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como los quilomicrones y las VLDL. Los individuos homocigóticos para las mutaciones de dicho gen de la lipasa presentan hipertrigliceridemia e hiperquilomicronemia masivas, una patología muy rara conocida como hiperquilomicronemia familiar, su tratamiento es esencialmente dietético, y se dirige a reducir el consumo de grasas y a aumentar el aporte de aceites con triglicéridos de cadenas medias.<sup>32</sup>

La hiperlipidemia familiar combinada es otro ejemplo de dislipidemia con componente genético complejo, es muy frecuente y presenta carácter familiar marcado, pero no obedece a las reglas de transmisión genética mendeliana. El diagnóstico de esta dislipidemia fuertemente aterogénica se basa en la puesta en evidencia, simultáneamente entre varios individuos de una misma familia, o secuencialmente en un mismo individuo, de un fenotipo de HC grave, aislada (tipo IIa), o asociada con hipertrigliceridemia moderada (tipo IIb), o hipertrigliceridemia grave por VLDL (tipo IV), o por quilomicrones y VLDL (tipo V) acompañada de HC.<sup>38</sup>

### Hiperlipidemias mixtas

Las hiperlipidemias mixtas pueden tener un origen genético: dislipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia, defectos severos relacionados con déficit de apo-CII y lipasa lipoproteica periférica y por sobre-expresión de apo-CII.<sup>39</sup>

Una de las características de esta forma de dislipidemia es su multicausalidad, con concurrencia de factores genéticos, patológicos asociados y ambientales que interfieren con el metabolismo de las VLDL y LDL. Así, se puede dar un defecto genético del metabolismo

de las VLDL asociado a obesidad o diabetes mellitus, o con una HC familiar que desarrolla una diabetes mellitus, o una paciente con diabetes mellitus a la que se le indican estrógenos.<sup>40</sup>

La disbetalipoproteinemia, tiene una incidencia de 3 a 5 por mil y el defecto genético se expresa clínicamente en menos del 10 % de los casos, requiriendo para ello la asociación con otra condición que altere el metabolismo de las VLDL. Se expresa con una elevación de los triglicéridos y del colesterol total y se identifica por una banda ancha que cubre la zona de beta y prebeta en la electroforesis y en la ultracentrifugación clásica con separación de VLDL, LDL y HDL, el colesterol se encuentra en forma predominantemente en las VLDL y se asocia a depósitos lipídicos tisulares (xantoma palmar) y frecuentemente, a diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.<sup>41</sup>

Los defectos severos del sistema lipasa lipoproteico, de apo-CII y la sobre-expresión de apo-CIII, se asocian a dislipidemias mixtas con triglicéridos muy elevados (>1 000 mg/dL), quilomicrones en ayunas y colesterol de HDL muy bajos. Existe una forma que se expresa en la infancia, se asocia a xantomatosis eruptiva, lipemia retinales y hepatomegalia, que habitualmente no requiere de una condición agregada y existe otra forma de expresión en la edad adulta asociada con elevada frecuencia a diabetes mellitus tipo 2, obesidad y alcoholismo. Tanto en la infancia como en los adultos conduce a un elevado riesgo de pancreatitis aguda necrótica hemorrágica, sin embargo, no existen evidencias concluyentes acerca del riesgo cardiovascular de las formas infantiles, lo que es difícil de demostrar por su baja frecuencia, pero en cambio, sí existe consenso en que las formas en los adultos significan un elevado riesgo de EC.<sup>42</sup>

### Bajos niveles de HDL-C y riesgo de EC

Las primeras anomalías genéticas potencialmente originarias de afectaciones del HDL se identificaron gracias a la estrategia de los genes candidatos. Se considera que aproximadamente el 50 % de las alteraciones de HDL-C se explica por defectos genéticos de carácter poligénico en varios loci que controlan la expresión de apolipoproteínas (A-I, A-II, C-II, C-III y Apo A-IV) y de la enzima lecitin colesterol acil transferasa (LCAT).<sup>43</sup>

La hipoalfalipoproteinemia se hereda en forma autosómica dominante y cursa con concentraciones de HDL-C < 35 mg/dL con un elevado potencial aterogénico. Así, se han identificado numerosas mutaciones del gen de la apo-AI o del gen de la LCAT, que son el origen de hipoalfalipoproteinemia potencialmente aterogénica.<sup>43</sup>

Más interesante, por las discusiones científicas que ha generado, es la enfermedad de Tangier, la cual consiste en un trastorno autosómico recesivo que origina manifestaciones cardiovasculares tempranas y se caracteriza en particular por concentraciones plasmáticas de HDL variables, junto con bajas concentraciones de colesterol, y triglicéridos normales o aumentados. El cuadro clínico está directamente relacionado con una deficiencia importante en el transporte reverso del colesterol, lo que produce acumulación masiva de colesterol en los tejidos.<sup>44</sup>

Una concentración de colesterol de HDL  $\leq$  35 mg/dL significa un factor de riesgo independiente de EC. La reducción de las concentraciones del colesterol de HDL puede resultar de un defecto de la síntesis de apo-A o de una aceleración de su catabolismo por un mayor contenido de triglicéridos, debido a una transferencia desde VLDL cuando éstas están elevadas. Aunque existen los déficit de colesterol de HDL aislado, la gran

mayoría de los casos se observa en las hipertrigliceridemias aisladas o hiperlipidemias mixtas.<sup>45</sup>

La interrelación entre triglicéridos elevados y HDL-C bajos, se expresa a concentraciones de triglicéridos inferiores a las consideradas aceptables para cada categoría de riesgo y no es infrecuente encontrar una concentración de HDL-C  $\leq 35$  mg/dL y triglicéridos en intervalos aceptables. En aquellos casos en que se sospecha una reducción de las concentraciones de HDL-C dependientes de una alteración del metabolismo de las VLDL, todos los factores ya discutidos, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, consumo excesivo de glúcidos,  $\beta$ -bloqueadores, diuréticos tiazídicos pueden estar involucrados en su expresión.<sup>46</sup>

### Dislipoproteinemias multifactoriales

La apolipoproteína E (apo-E) asegura funciones esenciales para el transporte plasmático de los lípidos. Se han descrito más de 20 mutaciones que afectan el gen de la apo-E, y algunas de ellas se han podido asociar con variaciones significativas del perfil lipídico. Entre esas mutaciones, dos anomalías ubicadas en el origen de las sustituciones de aminoácidos permiten distinguir tres formas de apo-E frecuentes entre la población codificadas por tres alelos denominados  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  y  $\epsilon_4$ . Desde un punto de vista biológico, los portadores de la isoforma  $\epsilon_2$  tienen concentraciones plasmáticas de colesterol total y de LDL-C significativamente más bajas que los individuos homocigóticos para la apo-E<sub>3</sub> y con respecto a los portadores de apo-E<sub>4</sub>, una proteína con más afinidad para los receptores celulares, se observa por el contrario un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas aterogénicas.<sup>47</sup>

Con respecto a los triglicéridos, los estudios indican que las concentraciones plasmáticas están más elevadas en los individuos portadores de por lo menos un alelo  $\epsilon_2$ . En la mayoría de los casos, esta hipertrigliceridemia no es aterogénica, aunque aproximadamente en el 5 % de los portadores  $\epsilon_2/\epsilon_2$ , cuando el mecanismo deficiente se exagera por factores del medio ambiente (alimentarios u hormonales) o genéticos que llevan a producción aumentada de VLDL, aparece dislipidemia de tipo III caracterizada por hipertrigliceridemia, con lipoproteínas muy aterogénicas, acompañada de HC, mientras que las elevaciones de los triglicéridos asociadas con la presencia del alelo  $\epsilon_4$  son más inconstantes, por tanto, los efectos del polimorfismo  $\epsilon_2/\epsilon_3/\epsilon_4$  de la apo-E sobre la fracción aterogénica se traducen por un impacto significativo para el riesgo de EC.<sup>41</sup>

### Alteraciones en genes del metabolismo lipídico

**Gen R-LDL.** El primer gen relacionado con síndromes coronarios fue el gen que codifica los receptores de las LDL, las cuales constituyen un complejo macromolecular que transporta colesterol y ésteres de colesterol desde el hígado hasta otros tejidos periféricos, donde el colesterol es introducido a las células a través de receptores de LDL (R-LDL). La LDL se une a su receptor para ser internalizado en la célula por un proceso de endocitosis mediado por receptor. Este transporte representa el principal mecanismo que regula la concentración plasmática de colesterol, por lo cual el deterioro del transporte conduce a HC, uno de los factores predisponentes del desarrollo de EC.<sup>32,48</sup>

Las mutaciones de este gen impiden totalmente la síntesis del receptor en los hepatocitos (mutación nula) o lo deforman de tal manera que son incapaces de captar las LDL circulantes para su eliminación por la bilis

y en consecuencia, se produce la acumulación de estas partículas, que caracteriza la HC familiar. En su forma heterocigótica, relativamente frecuente (1 : 500 individuos), la concentración del colesterol aumenta hasta 300 a 500 mg/dL, la cual se duplica en los pacientes homocigóticos, que son excepcionales (1 : 1 000 000). Esta concentración tan elevada facilita la entrada pasiva de las macromoléculas a través de las uniones de las células endoteliales al espacio subendotelial, donde experimentan las modificaciones químicas (peroxidación lipídica, glucación) que las convierten en partículas proinflamatorias, procitotóxicas y aterogénicas.<sup>9-11,48</sup>

La gravedad de la HC y de la EC también es muy variable, unas veces aparece el infarto en edades tempranas; en cambio, algunos pacientes heterocigóticos alcanzan la séptima u octava década de la vida sin complicaciones. Ello depende del tipo de mutación (las mutaciones nulas son las más graves), de la interacción con otros factores genéticos, el más importante de los cuales parece ser una cifra favorable de HDL plasmática, debida quizás a la herencia adicional de una lipoproteína mutante heterocigótica, o de la importancia de los factores ambientales (contenido de colesterol y grasas de la dieta), como indica el pronóstico distinto de los familiares que han emigrado cuando se compara con el de los autóctonos.<sup>9, 49,50</sup>

Uno de los defectos genéticos mejor identificados es la HC familiar, una condición autosómica dominante explicada por mutaciones en el gen R-LDL, codificante del receptor de LDL-C, la cual se caracteriza por concentraciones elevadas de colesterol y LDL-C, como consecuencia de defectos en el transporte del primero, el déficit de receptores o una alteración funcional de receptores celulares.<sup>51</sup>

El gen R-LDL se localiza en el brazo pequeño del cromosoma 1915, y contiene 18 exones codificando los seis dominios funcionales de la proteína madura: péptido señal, dominio de unión del ligando, factor tipo precursor de crecimiento epidermal, dominios transmembrana y citoplasmático. Aunque las mutaciones detectadas en R-LDL están distribuidas en toda la extensión del gen, éstas predominan en los exones tres, cuatro y nueve que codifican para el dominio de unión del ligando y la correlación genotipo/fenotipo de la mayoría de las mutaciones no está completamente disponible, debido a insuficientes datos clínicos en varios reportes.<sup>15,52</sup>

El fenotipo bioquímico de HC familiar se caracteriza por concentraciones elevadas de colesterol, alcanzando niveles alarmantes de 700 a 1 000 mg/dL en individuos homocigóticos y en el intervalo de 200 a 400 mg/dL en heterocigóticos.<sup>53,54</sup>

Desde la infancia, los individuos con HC familiar homocigótica, presentan manifestaciones cardiovasculares con cardiopatía isquémica grave en la adolescencia, mientras que la heterocigótica también se manifiesta precozmente desarrollando aterosclerosis severa entre 30 y 50 años e infarto del miocardio antes de los 50 años, además desarrollan signos visibles de depósitos de colesterol: xantomas tendinosos, de piel, xantelasmas y arco corneal, mientras que los valores de triglicéridos y VLDL son normales o solo ligeramente elevados y las concentraciones de HDL-C bajas.<sup>26</sup>

**Gen apo-B<sub>100</sub>.** El inadecuado transporte de colesterol también ocurre por defectos genéticos en el ligando del receptor R-LDL, es decir, de la apolipoproteína B-100 (apo-B<sub>100</sub>), la principal apolipoproteína en LDL. Este defecto autosómico dominante conocido como apolipoproteína B<sub>100</sub> defectuosa familiar, se debe a mutaciones

en el gen apo-B<sub>100</sub> codificante de la apoproteína, localizado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p24-p23).<sup>15,55</sup>

Las mutaciones en apo-B100 no afectan la remoción de VLDL circulante, la cual se une al receptor de LDL vía apolipoproteína E, de manera que el defecto en el ligando conduce a hiperlipidemia menos severa que la HC familiar, debida a mutaciones en el receptor. La incidencia de mutaciones heterocigóticas en descendientes de las poblaciones estudiadas se ha estimado en 1 : 500 a 1 : 700, un valor equivalente al estimado para mutaciones asociadas a HC familiar, incrementando así la incidencia de HC de etiología genética y desarrollo de EC a nivel mundial.<sup>51,56</sup>

La mayoría de las mutaciones en apo-B<sub>100</sub>, se localizan en una región del exón 26 que flanquea el codón 3500 del gen y debido a que esta región codifica para el dominio de unión de apo-B<sub>100</sub> al receptor de LDL, las mutaciones afectan el transporte de LDL al interior celular, conduciendo al incremento de la concentración de LDL circulante. Las mutaciones en apo-B<sub>100</sub> también se asocian a elevado riesgo de EC y las concentraciones de colesterol están en el mismo intervalo de lo encontrado en HC familiar, aunque pueden ser ligeramente menores.<sup>57</sup>

En cambio, se conocen algunos polimorfismos comunes del gen de la apo-B cuya asociación con la HC y la EC es muy sugestiva, pero los resultados contradictorios de algunos estudios la ponen en duda. Se trata de los polimorfismos Sp I/D (inserción/delección en el péptido señal de la apo-B), EcoRI y MspI (polimorfismos RFLP) y algunas mutaciones raras (0,3/1000) codifican formas truncadas de apo-B<sub>100</sub> (apo-B<sub>55</sub>) y dan lugar a concentraciones bajas de colesterol (hipobetalipoproteinemia), que tienen probablemente un efecto protector contra la EC.<sup>9,48,58</sup>

**Gen apo-E.** La apoproteína E (apo-E) es una proteína que comparte con la apo-B la función de ligando de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL) y de densidad intermedia [IDL]. La apo-E se sintetiza en el hígado e intestino y es un componente principal de los quilomicrones, VLDL y de algunas lipoproteínas de alta densidad (HDL) y su función principal es el aclaramiento hepático de quilomicrones y VLDL, mediante su papel de ligando de los receptores hepáticos y la regulación de la producción de VLDL, así como la lipólisis de las mismas por la lipoproteín lipasa (LPL). En individuos normales, los quilomicrones y las VLDL son removidos rápidamente de la circulación por endocitosis mediada por receptor en el hígado. En los individuos con HLP III, las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos se incrementan como consecuencia del transporte defectuoso de quilomicrones y las VLDL, debido a un defecto en la apolipoproteína E, lo cual puede dar lugar a xantomatosis y a EC o periférica prematura o a ambas.<sup>59</sup>

El gen codificante, apo-E se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2),<sup>15</sup> siendo un gen polimórfico con tres alelos codominantes:  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  y  $\epsilon_4$ , los cuales difieren por la sustitución de uno o dos codones para los residuos 112 y 158. La  $\epsilon_2$  tiene cisteína en ambas posiciones;  $\epsilon_3$  tiene cisteína en posición 112 y arginina en posición 158 y  $\epsilon_4$  tiene Arg en ambas.<sup>59</sup>

Los polimorfismos en apo-E se asocian con variaciones en las concentraciones plasmáticas de colesterol, donde los individuos con el alelo  $\epsilon_2$  tienen concentraciones de colesterol un 10 % menor que el valor promedio, mientras que los que expresan el alelo  $\epsilon_4$  exhiben concentraciones de colesterol un 10 % por encima del promedio de individuos homocigóticos para  $\epsilon_3$ .<sup>60</sup>

La asociación entre el alelo  $\epsilon_4$  y la presencia de cardiopatía isquémica ha sido demostrada en diversos estudios, lo cual está relacionado con un predominio en estos pacientes de LDL pequeñas y densas, más propensas a la oxidación.<sup>61</sup>

El genotipo de la apo-E puede explicar un elevado porcentaje de la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL, sin embargo, su influencia varía en diferentes poblaciones en función del contenido de grasas saturadas y colesterol en la dieta. Por otra parte, diferentes estudios en los cuales se toma como referencia el alelo  $\epsilon_3$ , si en el genotipo está presente el alelo  $\epsilon_2$ , se observan concentraciones más bajas de colesterol total y LDL-C, mientras que la presencia del alelo  $\epsilon_4$  se asocia con concentraciones más elevadas de colesterol y LDL-C.<sup>62</sup>

La asociación de polimorfismos de apo-E e HC resulta de más difícil interpretación en pacientes con HLP III familiar. La mayoría de ellos son homocigóticos para la isoforma  $E_2$ , afectando aproximadamente 1 : 1 000 a 1 : 5 000 de la población general. Raramente el desorden ocurre con los fenotipos heterocigóticos  $EE_2$  y se requieren factores genéticos o ambientales adicionales o ambos para el desarrollo del desorden, debido a que solamente entre el 1 y el 4 % de los homocigóticos  $EE_2$  desarrolla HLP III familiar. Los estudios funcionales de la unión de apo-E al receptor R-LDL, han demostrado que la isoforma apo- $E_2$  posee solamente un 1 % de la afinidad de unión comparada con las isoformas apo- $E_3$  y apo- $E_4$  y esta disminución en la afinidad de apo- $E_2$  parece explicar la menor tasa de remoción de las lipoproteínas que contienen dicha isoforma.<sup>41,62</sup>

El fenotipo HLP III es dependiente de la edad, siendo raramente evidente antes de la tercera década y las manifestaciones clínicas incluyen una pigmentación naranja característica en los pliegues palmares, xantomas estriados, tuberoeruptivos de codos y rodillas, xantomas tendinosos, arco corneal, intolerancia a la glucosa y aterosclerosis precoz. La HLP III puede ser debido a otros defectos hereditarios primarios en el metabolismo de la apolipoproteína o secundario a otras condiciones tales como hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico o acidosis diabética y teniendo en cuenta que el defecto en este desorden implica el sistema exógeno del transporte del colesterol, el grado de HC es sensible al nivel del colesterol en la dieta.<sup>32,41,62</sup>

El alelo polimórfico apo- $E_4$  tiene una menor afinidad que la apo- $E_3$  para los receptores apo-B/E y se asocia a un ligero aumento de colesterol y los triglicéridos plasmáticos y su relación con la EC es de las más firmes, ya que los portadores de este alelo tienen un riesgo coronario de un 40 % superior al de los alelos apo- $E_3$  o apo- $E_2$ .<sup>63</sup>

En cambio, el alelo apo- $E_2$  parece tener un efecto favorable, ya que un estudio comparativo sobre el efecto de una ingesta rica en colesterol en pacientes con distintos genotipos apo- $E_1$ , B, C-III, E y R-LDL demostró que los individuos con el alelo apo- $E_2$  tienen las concentraciones más bajas de LDL-C y no responden al aumento del colesterol en la dieta, mientras que las mutaciones de la apo B tienen las elevaciones más altas, sobre todo, si coexisten con el alelo apo- $E_4$ . El alelo apo- $E_2$  se ha relacionado también con la hipobetalipoproteinemia (LDL-C < 70 mg/dL). La otra causa de hipobetalipoproteinemia, la apo B truncada, es mucho menos frecuente y la disbetalipoproteinemia familiar, una enfermedad rara que afecta a pacientes con el alelo apo- $E_2$ , está producida por una deficiencia completa de la apo-E y se asocia sobre todo con enfermedad vascular periférica.<sup>64</sup>

**Gen LPA.** La lipoproteína (a) Lp(a), al igual que las LDL, están constituidas por un núcleo rico en ésteres del colesterol y fosfolípidos y de una apoproteína B<sub>100</sub> que contiene un sitio de unión para los receptores de LDL, pero contiene además, una molécula de apoproteína a (apo-a) unida por un puente disulfuro a la apoproteína B<sub>100</sub> de la lipoproteína. La apo(a) por una parte, neutraliza la capacidad de unión de la apoB<sub>100</sub> al receptor de la LDL y por la otra, confiere a la Lp(a) propiedades nuevas basadas en su homología estructural con el plasminógeno.<sup>65</sup>

La homología estructural entre la apo(a) y el plasminógeno condiciona un efecto competitivo que conduce a la unión preferencial de la Lp(a) con los residuos lisina de la fibrina y a la inhibición de la unión del plasminógeno y de la cantidad de plasmina generada en la superficie de la fibrina en células endoteliales, monocitos y plaquetas. La hipofibrinólisis y la acumulación de colesterol son las consecuencias directas de la presencia de Lp(a) en la superficie de la fibrina: la apo(a) inhibe la generación de plasmina, promoviendo la trombosis y la fracción lipoproteína de baja densidad favorece el aporte de colesterol. Además, a través de estudios inmunohistológicos, se ha demostrado que la Lp(a) también promueve la oxidación de LDL y proliferación de células musculares lisas y al igual que la apolipoproteína A se localizan en las placas ateroscleróticas, consistente con su papel directo en la genesis de EC.<sup>66</sup>

La Lp(a) constituye uno de los marcadores de EC más importantes, sobre todo, si se correlaciona con concentraciones elevadas de LDL-C, ya que aunque el patrón de herencia es variable en diferentes grupos raciales, la elevación en Lp(a) es comúnmente encontrada en pacientes menores de 60 años con EC.<sup>9,66</sup>

En el gen apo-a, localizado en el cromosoma 6,<sup>15</sup> se han identificado polimorfismos que consiste en números variables de unidades repetidas del módulo cuatro y el número de repeticiones se relaciona inversamente con las concentraciones plasmáticas de Lp(a). El tamaño de cada alelo varía en función del número de secuencias repetitivas correspondientes al módulo cuatro y se han identificado en total 34 isoformas de apo(a), si el tamaño de la región hipervariable es pequeño y la molécula es corta, en general la concentración plasmática de la Lp(a) está elevada; si la molécula de apo(a) es larga, la concentración plasmática de ésta es baja.<sup>66</sup>

La concentración plasmática de Lp(a) varía según los individuos entre menos de 1 y más de 100 mg/dL (10 mg/dL de promedio) y guarda una estrecha relación inversa con el número de anillos de la apo(a). Sin embargo, la concentración, es muy constante en cada individuo y poco susceptible de modificación dietética o farmacológica, ya que el factor genético es responsable del 90 % de la variabilidad.<sup>48</sup>

Como han confirmado ya numerosos estudios epidemiológicos, la presencia de concentraciones elevadas de Lp(a) (> 30 mg/dL) se asocia a un aumento de la incidencia de infartos, de reestenosis y de accidentes vasculares cerebrales.<sup>9</sup>

**Gen LPL.** La enzima LPL es la principal enzima del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL e IDL), tiene dos funciones principales al catalizar la liberación de los triglicéridos de las VLDL cuando pasan por los capilares y las degrada a remanentes o IDL y luego a LDL y una vez realizada su función enzimática, se desprende de su anclaje en el endotelio y actúa de ligando de las IDL para su captación y eliminación por los receptores hepáticos.<sup>9,48</sup>

El gen LPL se localiza en el brazo corto del cromosoma 8,<sup>15</sup> con 10 exones extendidos en una región de 30 kb codificando una proteína de 475 aminoácidos, la cual es procesada a proteína madura de 448 aminoácidos.<sup>15</sup>

Cualquier mutación en el gen LPL, que resulte en una deficiencia parcial de la enzima causará un incremento en la concentración de triglicéridos y es responsable de los fenotipos conocidos como quilomicronemía familiar, dislipidemia familiar tipo I o hipertrigliceridemia familiar, enfermedades monogénicas con herencia autosómica recesiva, que cursan con hipertrigliceridemia pura, con valores de triglicéridos de 300 a 800 mg/dL, colesterol < 240 mg/dL, aumento de VLDL y quilomicrones y disminución en LDL-C y HDL-C. Los síntomas se presentan en la edad adulta, con xantomas eruptivos, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y pancreatitis aguda y riesgo de EC y la hipertrigliceridemia familiar se presenta en la mitad de los familiares de primer grado.<sup>67</sup>

El gen de la LPL es particularmente propenso a las mutaciones, de las cuales se han descrito cerca de 40, unas se localizan en el segmento terminal C (residuos 313 a 448) y alteran la función de ligando, y otras en el dominio N (del residuo 1 al 312), deprimen la función enzimática y disminuyen el catabolismo de VLDL y las IDL, lo que ocasiona la acumulación de estas partículas en el plasma (el aumento de los triglicéridos y la disminución de las HDL).<sup>9,48,68</sup>

Se conocen tres mutaciones localizadas en el dominio N. La Asp9Asn y la Asn291Ser, cuya prevalencia en su forma heterocigota es del 3 a 5 %, se asocian a un aumento del 20 a 30 % de los triglicéridos en el plasma, una reducción de HDL-C y un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica. La Gly188Glu, la menos frecuente (1/1 000), es la que más deprime la actividad enzimática, induce un mayor aumento de los triglicéridos (80 %), una mayor disminución de HDL-C (25 mmol/L) y un aumento más importante del riesgo coronario.<sup>69</sup>

Para abordar el mecanismo a través del cual se establece la relación entre el aumento de los triglicéridos del plasma y la EC, se han propuesto varias explicaciones, ya que se sospecha que la incorporación a la pared arterial de las moléculas más pequeñas de VLDL y de IDL (remanentes de VLDL), que también contienen colesterol aunque en menor proporción, tienen un efecto aterogénico comparable al de las LDL. Sin embargo, es difícil disociar este efecto de las importantes modificaciones metabólicas que inducen los triglicéridos en otras lipoproteínas, como las HDL y las LDL.<sup>70,71</sup>

Un metaanálisis de 17 estudios confirma que los triglicéridos son un tercer factor de riesgo epidemiológico independiente de las LDL y las HDL, siendo el efecto más aparente cuando se determinan los triglicéridos postprandiales, que revelan mejor la capacidad de respuesta metabólica del individuo.<sup>69</sup>

Hasta ahora se han caracterizado algunas variantes de LPL, debido a sustituciones de aminoácidos en diferentes posiciones. En la variante de LPL D9N ocurre una sustitución del aminoácido ácido aspártico por asparagina en el codón 9,<sup>72</sup> mientras que la variante N291S, la sustitución es de una asparagina por un residuo de serina en el codón 291,<sup>73</sup> las cuales se asocian con incrementos de 9 y 14 % en concentraciones plasmáticas de triglicéridos, respectivamente. Se han reportado elevadas frecuencias de estas variantes en pacientes con EC o con hiperlipidemias, comparadas con individuos saludables, mientras que otras mutaciones frecuentes son las sustituciones de glicina por glutamina en codón 188 y serina por un codón de terminación en el codón 447.<sup>67,73</sup>

La actividad enzimática de LPL también disminuye como consecuencia de mutaciones en el gen apo-CII, localizado en el cromosoma 19q<sup>15</sup> y codificante de la apoproteína CII, un activador esencial de LPL, sin embargo, la hipertrigliceridemia familiar debido a mutaciones en este gen son menos frecuentes que las variantes del gen LPL.<sup>74</sup>

La herencia de mutaciones en ambos genes es autosómica recesiva y la severidad de la quilomicro-nemia dependerá de otras mutaciones en otros genes y factores ambientales, ya que los pacientes afectados por deficiencia enzimática de LPL exhiben niveles de triglicéridos > 1 000 mg/dL y entre las características clínicas se destacan xantomas, dolor abdominal difuso y pancreatitis.<sup>73,74</sup>

**Gen LH.** La HC familiar combinada (HFC) es un desorden lipídico de etiología genética con una frecuencia de 1 a 2 % en la población y explica el 10 al 20 % de EC prematura.<sup>75,76</sup> Los individuos afectados exhiben HC o hipertrigliceridemia o ambas y elevadas concentraciones de apo-B y reducidas de HDL-C. Además de este fenotipo primario, en algunos casos la HFC se asocia a un incremento en partículas de LDL pequeñas y densas y una disminución de HDL-C, un patrón lipídico asociado a un incremento del riesgo cardiovascular, llamado colectivamente fenotipo de lipoproteinemia aterogénica (ALP). Debido a este patrón lipídico tanto en la HFC como en la ALP, se ha propuesto que son desórdenes relacionados, aunque su relación no está bien establecida y se han demostrado alteraciones en loci genéticos comunes entre familias tanto HFC como ALP, asociados a la presencia de LDL pequeñas y densas y elevado riesgo de EC. Entre los loci caracterizados se incluyen genes de manganeso superóxido dismutasa, CETP, LCAT y AI-CIII-AIV.<sup>75</sup>

Debido a la naturaleza poligénica de HFC/ALP, se investigan activamente otros defectos genéticos relacionados y entre los nuevos genes candidatos se ha confirmado la asociación de polimorfismos en el gen de la lipasa hepática con el patrón lipídico aterogénico descrito. El gen LH se localiza en la banda cromosómica 15q15-q22 y contiene 9 exones con capacidad codificante para una proteína de 476 aminoácidos.<sup>15</sup> Diversos estudios han reportado una relación inversa entre la actividad de LH y concentraciones de HDL-C, de hecho, los ratones transgénicos que sobreexpresan LH exhiben una disminución marcada de HDL-C y este efecto se ha relacionado con la actividad fosfolipasa de LH.<sup>77-79</sup>

Los humanos deficientes en LH exhiben partículas LDL de mayor tamaño comparados con individuos con concentraciones normales de LH, lo cual se explica por la actividad triglicérido hidrolasa de LH, involucrada en la captura hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, consistente con el papel de LH en la conversión de VLDL a LDL. El papel dual de LH como fosfolipasa y triglicérido hidrolasa podría explicar la disminución de HDL-C y la sobreproducción de partículas LDL pequeñas y densas en pacientes con HFC.<sup>80</sup>

Una gran variedad de estudios relacionan polimorfismos en la región promotora del gen LH (polimorfismos C-480T y C-514T) con disminución en las concentraciones plasmáticas de HDL-C,<sup>77,78</sup> sin embargo, llama la atención que la asociación del alelo-514T no se observa en pacientes del sexo femenino. Hasta ahora se desconoce este efecto sexo-específico, para el cual se han sugerido otras modificaciones funcionales en el gen no identificadas hasta el presente, mientras que otras variantes alélicas han sido descritas asociadas a deficiencia en LH.<sup>15</sup>

La edad de inicio de las manifestaciones clínicas en HFC es tardía, con elevaciones de las concentraciones plasmáticas de lípidos y apo-B en la tercera década de la vida, mientras que las manifestaciones de cardiopatía isquémica ocurren habitualmente alrededor de los 50 años, aunque se han descrito casos en la adolescencia, sin embargo, la expresión clínica externa de la hiperlipidemia es escasa y raramente se observa arco corneal, xantelasma y xantomas.<sup>78</sup>

**Gen CETP.** La CETP (proteína transferasa de ésteres de colesterol) promueve el trasiego del colesterol de las HDL y LDL (ricas en colesterol) a las VLDL e IDL (ricas en triglicéridos), e inicia una vía catabólica alternativa para su eliminación por el hígado, menos eficiente que la del transporte inverso.<sup>9,48</sup>

Se conoce en cambio un polimorfismo TaqI-B del intrón 1 del gen de la CETP (*CETP/Taq1*), que aumenta la actividad de la enzima y tiene un efecto proaterogénico,<sup>81</sup> el cual se atribuye a que la activación del CETP desvía el colesterol del transporte inverso a la vía alternativa, con lo que disminuye las HDL; enriquece el colesterol de las partículas que transportan triglicéridos, lo que aumenta su potencial aterogénico, y empobrece de colesterol las LDL, y las convierte en partículas más pequeñas y densas, especialmente aterogénicas.<sup>9,48,71</sup> Además, se sospecha que la elevación de los triglicéridos y la hipertrigliceridemia postprandial desempeñan un papel importante en la génesis de la aterosclerosis, en parte debido a su capacidad de activar la CETP.<sup>82</sup>

La CETP media el intercambio de lípidos entre lipoproteínas, estimula la transferencia de triglicéridos desde VLDL hasta HDL y LDL, intercambiando ésteres de colesterol, resultando en una transferencia neta de ésteres de colesterol desde HDL a otras lipoproteínas y la captura de colesterol en el hígado. Cuando hay elevadas concentraciones de CETP, las HDL son enriquecidas en triglicéridos, convirtiéndose en sustrato para la lipasa hepática, de manera que los triglicéridos son hidrolizados y apoA-I es degradada en células tubulares renales, con la consecuente disminución de HDL e incrementando el potencial aterogénico. Pues bien, esto ocurre cuando CETP alcanza elevados niveles de expresión en individuos que presentan algunos polimorfismos en el gen codificante CETP (16q21)<sup>15</sup>, siendo el más frecuente y mejor caracterizado el polimorfismo TaqIB en el intrón 1, el cual se asocia con el desarrollo temprano de aterosclerosis.<sup>83,84</sup>

La presencia del polimorfismo se conoce como variante B1 y su ausencia como variante B2. A través del estudio del polimorfismo en 807 pacientes con aterosclerosis coronaria corroborada por angiografía, se demostró que la variante B1 se asocia a elevadas concentraciones plasmáticas de CETP y muy bajas concentraciones de HDL-c con progresión a aterosclerosis.<sup>84</sup>

El efecto de la deficiencia de CETP sobre el desarrollo de EC ha sido ampliamente debatido, proponiéndose desde un efecto protector antiaterogénico que incrementa la longevidad en los individuos deficientes en CETP, hasta una importante incidencia de accidentes cerebrovasculares y coronarios.<sup>84</sup>

**Gen LCAT.** El gen se localiza en el cromosoma 16,<sup>15</sup> con capacidad codificante para una proteína de 416 aminoácidos. La enzima se sintetiza en el hígado y circula en plasma formando un complejo con las HDL, facilita la captación del colesterol de la pared vascular, participando en el transporte inverso de colesterol y es de esperar, que su deficiencia conduzca a la acumulación de colesterol libre en los tejidos.<sup>9,48</sup> La deficiencia de LCAT es una



enfermedad hereditaria con una prevalencia estimada de 1/1 000 000, en la mayoría de poblaciones estudiadas y su deficiencia absoluta impide la esterificación de colesterol en todas las lipoproteínas, sin embargo, cuando hay déficit parcial de la enzima LCAT, no hay actividad esterificante de colesterol exclusivamente en las HDL, preservándose la actividad en las lipoproteínas que contienen apo-B.<sup>85</sup>

Las alteraciones del gen LCAT que determinan la deficiencia absoluta, incluyen inserciones y sustituciones que causan inactivación de la proteína, en la deficiencia parcial de LCAT, la mutación mejor caracterizada es una transición que resulta en una sustitución de treonina por isoleucina en el codón 123 (T123I) de la proteína, sin embargo, se ha incrementado el número de mutaciones, entre ellas, T347M, N131D, delección del codón 300 (L) y otras menos frecuentes.<sup>86</sup>

Tanto la deficiencia total como parcial son desórdenes autosómicos recesivos y están acompañados de un gran incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol no esterificado, que van desde un 40 hasta un 70 % en la deficiencia total de LCAT, mientras que otra mutación responsable de deficiencia parcial de LCAT, reportada es una transición C a T que produce una sustitución de arginina por triptofano en el codón 147.<sup>86,87</sup>

Las manifestaciones clínicas incluyen opacidad corneal, anemia y problemas renales en la deficiencia absoluta de LCAT, mientras que en la deficiencia parcial, el rasgo distintivo es el arco corneal, con concentraciones plasmáticas disminuidas de HDL-C que podrían ser menores de 10 mg/dL, con lo que se produce un mayor riesgo de aterosclerosis, con manifestaciones de EC.<sup>87</sup>

**Paraoxonasa (HDL-PON1).** La paraoxonasa/aryles-terasa es una enzima específica de las HDL (asociada a las apo-AI) capaz de hidrolizar los peróxidos lipídicos y destruir las moléculas proinflamatorias producidas por la oxidación de las LDL, por lo que se sospecha que puede desempeñar un papel muy relevante en la etiopatogenia de la aterosclerosis.<sup>84</sup> Se detecta normalmente en la pared arterial y su concentración aumenta de forma masiva en las placas de ateroma, posiblemente en respuesta al aumento del estrés oxidativo.<sup>88</sup>

La actividad enzimática de la PON1 presenta una variación interindividual de un 10 a 40 %, atribuible a la presencia de dos polimorfismos: el PON1-192, con sustitución de arginina por glutamina en el codón 192 (A/G 192), que da lugar a una isoenzima R con arginina y una isoenzima Q mutante, y el PON1-55 que sustituye leucina (L) por metionina (M) en el codón 55. Se ha comprobado mediante experimentos de incubación que la capacidad de las partículas HDL para proteger contra la modificación oxidativa de las LDL es claramente superior en las partículas procedentes de homocigóticos QQ/MM que las procedentes de homocigóticos RR/LL.<sup>89</sup>

A pesar de que algunos estudios niegan la asociación del polimorfismo 192 con la EC, otros más recientes señalan que el genotipo RR/LL puede ser un importante factor de riesgo independiente, sobre todo en pacientes con diabetes tipo 2, en los que la actividad enzimática y las concentraciones plasmáticas de PON1 están habitualmente disminuidos.<sup>90</sup> El estudio REGICOR ha confirmado que el alelo R aumenta el riesgo de infarto en pacientes diabéticos<sup>91</sup> y cabe la posibilidad de que el aumento de riesgo (que puede ser del 60 %) sólo se detecte en los pacientes fumadores.<sup>92</sup>

**Transportador ABC1.** El transportador ABC1 es una proteína que interviene de manera decisiva en la salida del colesterol de las células, pues forma un canal

que permite su paso al exterior de la membrana, donde se transfiere a las partículas que nacen de HDL, previa esterificación por la LCAT. La confirmación de que la enfermedad de Tangier, una enfermedad mendeliana rara que cursa con concentraciones muy bajas de HDL y EC prematura, se debe a una mutación del gen del transportador ABCA1 propició la búsqueda de polimorfismos comunes de este gen que pudieran influir en el riesgo coronario.<sup>5</sup> Se ha identificado recientemente un polimorfismo 477T/C ABCA1, cuyos genotipos TT y TC se asocian a una reducción modesta de las concentraciones de HDL y apo-AI, pero muestran una correlación con la gravedad de la EC a juzgar por el número de lesiones en la angiografía.<sup>93</sup>

**Polimorfismos de la apoproteína AI/CIII/AIV y la lipasa hepática.** Se han identificado variantes de la lipasa hepática y en los *loci* apo-AI/CIII/AIV (cuyos genes codifican componentes estructurales de las HDL), que pueden influir en la concentración de las HDL y podrían modificar la frecuencia de la EC.<sup>9,48</sup>

## CONCLUSIONES

En los individuos un gran número de enfermedades y en particular, la dislipidemia, poseen una susceptibilidad de tipo genético. La variabilidad genética individual desempeña un papel determinante del riesgo coronario, el cual puede estar en función del número de polimorfismos desfavorables que porta un individuo.

Los trabajos sobre genética y dislipidemias abarcan la caracterización de las mutaciones más adecuadas para la definición del riesgo coronario y la mejor comprensión de las interacciones entre dichas mutaciones con los factores de riesgo medioambientales convencionales, mientras que los trabajos en epidemiología genética han acreditado la hipótesis de una predisposición genética y familiar de las dislipidemias, en interacción con los factores del medio ambiente.

Hasta el presente, las mutaciones más importantes para el riesgo cardiovascular conciernen esencialmente a las proteínas de la vía de las lipoproteínas aterogénicas. No obstante, el análisis del perfil genómico y la estratificación precoz del riesgo genético mediante pruebas de ADN pudieran facilitar el diagnóstico de la susceptibilidad genética individual a partir de la suma de los alelos de riesgo presentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weissberg P. Atherosclerosis involves more than just lipids-I: Plaque dynamics. The Complexity of Atherosclerosis: Beyond Lipid Lowering. A Satellite Symposium at the 71st European Atherosclerosis Society Congress, Athens, Greece, 8-10, 1999.
2. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids-II: New inflammation data. The Complexity of Atherosclerosis: Beyond Lipid Lowering. A Satellite Symposium at the 71st European Atherosclerosis Society Congress, Athens, Greece, 12-15, 1999.
3. Luscher T.F. and Barton M. Biology of the endothelium. *Clinical Cardiology*, **20**, II.3-II.10, 1997.
4. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, **340**, 115-126, 1999.
5. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, **352**, 1685-1695, 2005.
6. Acute Coronary Syndromes. Edited by Eric J. Topat. The Cleveland Clinic Foundation, Ohio, USA, 23-45, 1998.
7. The International Lipid Information Bureau (ILIB): Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease, 70-71, New York, USA, 2000.

8. Rojas A., Ortiz R. y Delgado I. Genética y medicina molecular en cardiología. **Revista Española de Cardiología**, **54**, 91-108, 2001.
9. Lusis A.J., Weinreb A. and Drake T.A. Genetics of atherosclerosis. En: Topol E.J., editor. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2389-2496, 1998.
10. Hobbs H.H., Graf G.A., Yu L., Wilund K.R. and Cohen J.C. Genetic defenses against hypercholesterolemia. **Spring Harb Symp. Quant. Biol.**, **67**, 499-505, 2002.
11. Cambien F. and Tiret L. Genotype and risk of coronary heart disease. **Cardiovascular Risk Factors**, **7**, 118-128, 1997.
12. Rosamond W.D., Chambless L.E. and Folsom A.R. Trends in the incidence of myocardial infarction and mortality due to coronary heart disease. **New England Journal of Medicine**, **339**, 861-867, 1998.
13. Guthrie R.M. Rising to the challenge of treating high-risk patients. **American Journal of Management Care**, **12**, S318-S324, 2006.
14. Boer J.M., Fesken E.J., Verschuren W.M., Seidell J.C. and Kromout D. The joint impact of family history of myocardial infarction and others risk factors on 12-year coronary heart disease mortality. **Epidemiology**, **10**, 767-770, 1999.
15. OMIMTM: Online Mendelian Inheritance in Man, National Center for Biotechnology Information <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, (Consultado: 22 de enero de 2008.)
16. Rodríguez N.A. Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular. **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, **26**, 1-20, 2007.
17. Brousseau T.H. Génétique et Dyslipidémies. **Archives du Coeur et des Vaisseaux**, **96**, 1116-1120, 2003.
18. Alonso R., Mata N. y Mata P. Control de las hiperlipemias en la practica clínica. **Revista Española de Cardiología**, **6**, 24-35, 2007.
19. Fredrickson D.S. and Levy R.I. Familial hyperlipoproteinemias. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease, Stanbury, Wyngaarden and Fredrickson (Eds.), McGraw-Hill, New York, 545-614, 1972.
20. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. **Journal Inherited Metabolic Disease**, **26**, 267-87, 2003.
21. Goldstein J.L., Hobbs H.H. and Brown M.S. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2863-2913, 2001.
22. Jeon H. and Blacklow S.C. Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. **Annual Rev. Biochem.**, **74**, 535-562, 2005.
23. Arteaga A., Cuevas A., Rigotti A., González F, Castillo S., Mata P. y Alonso R. Hipercolesterolemia familiar heterocigota: diagnóstico molecular y terapia combinada. **Revista Medica Chile**, **135**, 216-220, 2007.
24. Hopkins P.N., Stephenson S., Wu L., Riley W., Xin Y. and Hunt S. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **American Journal of Cardiology**, **87**, 547-553, 2001.
25. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L. and Humphries S.E. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a Huge prevalence review. **American Journal of Epidemiology**, **160**, 407-420, 2004.
26. Kawauchi A., Miyatake K., Yutani Ch., Beppu S., Tsushima M. and Yamamura T. Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. **American Heart**, **137**, 410-418, 1999.
27. Umans-Eckenhausen M.A.W., Defesche J.C., Scheerder R.J.M. and Kastelein J.J.P. Review of first screening for familial hypercholesterolemia. **Lancet**, **357**, 165-168, 2001.
28. Civeira F, Castillo S., Alonso R., Merino-Ibarra E., Cenarro A. and Artied M. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **25**, 1960-1965, 2005.
29. Ribalta J., Castro-Cabezas M., Plana N. y Masana L. Visión actualizada de la hiperlipemia familiar combinada aplicada a la mejora de su diagnóstico. **Clinical Investigation of Arteriosclerosis**, **17**, 35-47, 2005.
30. Veerkamp M.J., De Graaf J., Hendriks J.C., Demacker P.N. and Stalenhoef A.F. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. **Circulation**, **109**, 2980-2985, 2004.
31. Mantilla T, Alonso R. y Mata P. Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias familiares. **Atención Primaria**, **34**, 557-564, 2004.
32. Navarro-López F. Bases genéticas de la enfermedad coronaria. **Revista Española de Cardiología**, **55**, 413-431, 2002.
33. Assmann G., Schulte H., Funke H. and Von Eckardstein A. The emergency of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. **European Heart Journal**, **19**, M8-14, 1998.
34. Brunzell J.D. and Ayyobi A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. **American Journal of Medicine**, **115**, S24-28, 2003.
35. Lemieux I., Pascot A., Couillard C., Lamarche B., Tchernof A. and Almeras N. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoprotein B, small, dense LDL) in men? **Circulation**, **102**, 179-184, 2000.
36. Kwiterovich P.O. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. **American Journal of Cardiology**, **86**, Suppl., L5-10, 2000.
37. Austin M.A., Hokanson J.E. and Edwards K.L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **American Journal of Cardiology**, **81**, B7-12, 1998.
38. Carr M.C. and Brunzell J.D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, **89**, 2601-2607, 2004.
39. Veerkamp M.J, De Graaf J., Bredie S.J.H., Hendriks J.C.M., Demacker P.N.M. and Stalenhoef A.F.H. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **22**, 274-282, 2002.
40. Pajukanta P., Nuotio I., Terwilliger J.D., Porkka K.V., Yliälo K. and Pihlajamäki J. Linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23. **Natural Genetic**, **18**, 369-372, 1998.
41. Mahley R.W., Huang Y. and Rall S.C. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. **Journal of Lipid Research**, **40**, 1933-1949, 1999.
42. International panel on management of familial hypercholesterolemia. **Atherosclerosis**, **173**, 55-68, 2004.
43. Schaefer E.J., Lahoz C. and Couture P. High-density lipoprotein as a coronary heart disease risk factor and gene mutations affecting high-density lipoprotein cholesterol levels: results from the Framingham Heart Study. **Atherosclerosis**, **146** (Suppl. 1), S4-S5, 1999.
44. Moestrup S.K. Receptors in HDL metabolism. **Atherosclerosis**, **146** (Suppl. 1), S2-S3, 1999.
45. Assman G., Von Eckardstein A. and Nofer J.R. Role of HDL in reverse cholesterol transport. **Atherosclerosis**, **146** (Suppl. 1): S1, 1999.
46. Cuneo C. Lipoproteínas de alta densidad (HDL) y enfermedad coronaria. **Revista Argentina de Cardiología**, **30**, 103-111, 2001.
47. García A.L., Cenarro A., Civeira F, Gañan A. Recalde D., Puzo J., Ros E. y Pocovi M. Apolipoproteína E asociada a hiperlipoproteinemia tipo III con herencia autosómica dominante incompleta. **Clinical Investigation Arteriosclerosis**, **13**, 8-18, 2001.
48. Betteridge J. Lipids and vascular disease. Current Issues. London: Martin Dunitz, 1-39, 2000.
49. Real J.T., Chaves F.J., Martínez-Usó I., García-García A.B., Ascaso J.F. and Carmena C. Importance of HDL cholesterol levels and the total/HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecular defined heterozygous familial hypercholesterolemia. **European Heart Journal**, **22**, 465-471, 2001.

50. Vuorio A.F., Aalto-Setälä K., Koivisto U.M., Turtola H., Nissen H. and Kovanen P.T. Familial hypercholesterolemia in Finland: common, rare and mild mutations of the LDL receptor and their clinical consequences. Finnish FH-group. **Annual of Medicine**, **33**, 410-421, 2001.
51. Varret M., Rabès J.P., Thiart R., Kotke M., Baron H., Cenarro A., et al. LDL-R Database (second edition): new additions to the database and the software, and results of the first molecular analysis. **Nucleic Acid Research**, **26**, 248-252, 1998.
52. Tai E.S., Koay E.S.C., Chan E., Seng T.J., Loh L.M., Sethi S.K. and Tan C.E. Compound heterozygous familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100 produce exaggerated hypercholesterolemia. **Clinical Chemistry**, **47**, 438-443, 2001.
53. Yuan G., Wang J. and Hegele R.A. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. **C.M.A.J.**, **174**, 1124-1129, 2006.
54. Fouchier S.W., Kastelein J.J. and Defesche J.C. Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. **Human Mutations**, **26**, 550-558, 2005.
55. Viola S., Benlian P., Morali A., Dobbelaere D. and Lacaille F. The french-speaking group for pediatric hepato-gastroenterology and nutrition. Apolipoprotein B Arg3500Gln mutation prevalence in children with hypercholesterolemia: a french multicenter study. **Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition**, **13**, 122-126, 2001.
56. Fouchier S.W., Defesche J.C., Kastelein J.J. and Sijbrands E.J. Familial defective apolipoprotein B versus familial hypercholesterolemia: an assessment of risk. **Seminars in Vascular Medicine**, **43**, 259-264, 2004.
57. Fisher E., Scharnagl H., Hoffmann M.M., Kusterer K., Wittmann D., Wieland H., et al. Mutations in the apolipoprotein (apo) B-100 receptor-binding region: detection of apo B-100 (Arg3500→Trp) associated with two new haplotypes and evidence that apo B-100 (Glu3405→Gln) diminishes receptor-mediated uptake of LDL. **Clinical Chemistry**, **3**, 1026-1038, 1999.
58. Gardemann A., Ohly D., Fink M., Katz N., Tillmanns H. and Hehrlein F.W. Association of insertion/deletion gene polymorphism of the apolipoprotein B signal peptide with myocardial infarction. **Atherosclerosis**, **141**, 165-175, 1998.
59. Glickman M.E. and Kao M.F. Apo-E genotypes and cardiovascular diseases: a sensitivity study using cross-validatory criteria. **Journal of Biomedicine**, **47**, 541-543, 2005.
60. Iveskosky E.P., Erola M.L. and Ehtimaki T. Age-dependant association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study. **Circulation**, **100**, 608-613, 1999.
61. Corbo R.M., Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world: is APOE\*4 a 'thrifty' allele? **Annual Human Genetic**, **63**, 301-310, 1999.
62. Cullen P., Cingarella A., Breenhausen B., Mohr S., Assmann G. and Von Eckardstein A. Phenotype-dependent differences in apolipoprotein E metabolism and in cholesterol homeostasis in human monocytederived macrophages. **Journal of Clinical Investigation**, **101**, 1607-1677, 2000.
63. Frikke-Schmidt R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Jensen G. and Nordestgaard B.G. Apolipoprotein E genotype: epsilon32 women are protected while epsilon43 and epsilon44 men are susceptible to ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. **Journal American Collaborative of Cardiology**, **35**, 1192-1199, 2000.
64. Gylling H., Kontula K., Koivisto U.M., Miettinen H.E. and Miettinen T.A. Polymorphisms of the genes encoding apoproteins A-I, B, C-III, and E and LDL receptor, and cholesterol and LDL metabolism during increased cholesterol intake. Common alleles of the apoprotein E gene show the greatest regulatory impact. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **17**, 38-44, 1997.
65. Calabresi L., Pisciotto L., Costantin A., Frigerio I., Eberini I., Alessandrini P., et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **25**, 1972-1978, 2005.
66. Paultre F., Pearson T.A., Weil H.F.C., Rubin J., Francis C.K., Marx H.F., et al. High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and White men. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **20**, 2619-2624, 2000.
67. Fisher R.M., Humphries S.E. and Talmud P.J. Common variation in the lipoprotein lipase gene effects of plasma lipids and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, **13**, 145-159, 1997.
68. Eckardstein A.V., Nofer J.R. and Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **21**, 13-27, 2001.
69. Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A. and Nordestgaard B.G. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. **Circulation**, **99**, 2901-2907, 1999.
70. Gotto A.M. Triglycerides as a risk factor for coronary artery disease. **American Journal of Cardiology**, **82**, 22Q-25Q, 1998.
71. Gerdes C., Fisher R.M., Nicaud V., Boer J., Talmud P.J. and Humphries S.E. on behalf of EARS group. Lipoprotein lipase variants asparagine 291-serine aspartic acid 9-asparagine determine elevated plasma triglyceride concentrations studies in the fasting and postprandial states. **Circulation**, **96**, 733-740, 1997.
72. Talmud P.J., Bujac S.R., Hall S., Mileev G.J. and Humphries S.E. Substitution of asparagine for aspartic acid (D9N) of lipoprotein lipase markedly augments risk of ischaemic heart disease in male smokers. **Atherosclerosis**, **149**, 75-81, 2000.
73. Hu Y., Liu W., Huang R. and Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. **Journal of Lipid Research**, **47**, 1908-1914, 2006.
74. Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. **Endocrinology Metabolism Clinical North American**, **27**, 551-567, 1998.
75. Allayee H., Aouizerat B.E., Cantor R.M., Dalinga-Thie G.M., Krauss R.M., Lanning C.D., et al. Families with familial combined hyperlipidemia and families enriched for coronary artery disease share genetic determinants for the atherogenic lipoprotein phenotype. **American Journal of Human Genetic**, **63**, 577-585, 1998.
76. Eller P., Schgoer W., Mueller T., Tancevski I., Wehinger A., Ulmer H., et al. Hepatic lipase polymorphism and increased risk of peripheral arterial disease. **Journal of Internal Medicine**, **258**, 344-348, 2005.
77. Zambon A.S., Deeb S.S., Hokanson J.E., Brown B.J. and Brunzel J.D. Common variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with lower levels of hepatic lipase activity, buoyant LDL, and higher HDL2 cholesterol. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **18**, 1723-1729, 1998.
78. Allayee H., Dominguez K.M., Aouizerat B.E., Krauss R.M., Rotter J.I., Lu J., et al. Contribution of the hepatic lipase gene to the atherogenic lipoprotein phenotype in familial combined hyperlipidemia. **Journal of Lipid Research**, **41**, 245-252, 2000.
79. Santamarina-Fojo S., Haudenschild C. and Mara M. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. **Current Opinion Lipidology**, **9**, 211-219, 1998.
80. Qiu S., Bergeron N., Kotite L., Krauss R.M., Bensadoun A. and Havel R.J. Metabolism of lipoprotein containing apolipoprotein B in hepatic lipase-deficient mice. **Journal of Lipid Research**, **39**, 1661-1668, 1998.
81. Kuivenhoven J.A., Jukema J.W., Zwinderman A.H., De Knijff P., McPherson R. and Bruschke A.V. The role of a common variant the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. **New England Journal of Medicine**, **338**, 86-93, 1998.
82. Miettinen H.E., Gylling H., Tenhunen J., Virtamo J., Jauhiainen M. and Huttunen J.K. Molecular genetic study of Finns with hypoalphalipoproteinemia and hyperalphalipoproteinemia: a novel Gly230 Arg mutation (LCAT[Fin]) of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) accounts for 5% of cases with very low serum HDL cholesterol levels. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **18**, 591-598, 1998.
83. Boekholdt S.M., Sacks F.M., Jukema J.W., Shepherd J., Freeman D.J., McMahon A.D., et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin

- treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. **Circulation**, **111**, 278-287, 2005.
84. Kuivenhoven J.A., Jukema J.W., Zwinderman A.H., De Knijff P., McPherson R., Bruschke A.V.G., et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. **New England Journal of Medicine**, **338**, 86-93, 1998.
  85. Kinoshita M. and Teramoto T. LCAT (lecithin:cholesterol acyltransferase). **Rinsho Byori Suppl.**, **116**, 125-130, 2001.
  86. Zhang K., Zhang S., Zheng K., Hou Y., Liao L., He Y., et al. Novel P143L polymorphism of the LCAT gene is associated with dyslipidemia in Chinese patients who have coronary atherosclerotic heart disease. **Biochemical and Biophysical Research**, **318**, 4-10, 2004.
  87. Calabresi L., Pisciotto L., Costantin A., Frigerio I., Eberini I., Alessandrini P., et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **25**, 1972-1978, 2005.
  88. Hegele R.A. Paraoxonase-genes and disease. **Annual of Medicine**, **31**, 217-24, 1999.
  89. Mackness B., Mackness M.I., Arrol S., Turkie W. and Durrington P.N. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. **FEBS Letter**, **423**, 57-60, 1998.
  90. Mackness B., Mackness M.I., Arrol S., Turkie W., Julier K. and Abuasha B. Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. **Atherosclerosis**, **139**, 341-349, 1998.
  91. Aubo C., Sentí M., Marrugat J., Tomás M., Vila J. and Sala J. Risk of myocardial infarction associated with Gln/Arg192 polymorphism in the human paraoxonase gene and diabetes mellitus. The REGICOR Investigators. **European Heart Journal**, **21**, 33-38, 2000.
  92. Sen-Banergee S., Siles X. and Campos H. Tobacco smoking modifies association between Gln-Arg 192 polymorphism of human paraoxonase (PON 192) and risk of myocardial infarction. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biological**, **20**, 2120-2126, 2000.
  93. Lutucuta S., Ballantyne C.M., Elghannam H., Gotto A.M. and Marian A. A novel polymorphism in promoter region of ATP binding transporter gene and plasma lipids, severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and response to therapy. **Circulation Research**, **88**, 969-973, 2001.