



## **RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS CON EL POLIMORFISMO ε2, ε3 Y ε4 DEL GEN DE LA APOLIPOPROTEÍNA E, EN INDIVIDUOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR**

**L. Tobar, N. Coiza -Vargas**

*Departamento de Nutrición y Bioquímica. Facultad de Ciencias.  
Pontificia Universidad Javeriana. Cra. 7ª N° 43-82. Bogotá, D.C., Colombia  
[ltobar@javeriana.edu.co](mailto:ltobar@javeriana.edu.co), [nidi119@yahoo.com](mailto:nidi119@yahoo.com)*

### RESUMEN

Este trabajo describe la respuesta del perfil lipídico según el genotipo de la apolipoproteína E en personas con diabetes mellitus tipo 2 y la presencia o no de riesgo cardiovascular, por medio de la revisión sistemática de artículos científicos publicados entre 1990 y 2003. Seis estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para realizar el trabajo de investigación.

Inicialmente se realizó una descripción de características generales de los estudios y se utilizó la prueba estadística Chi - cuadrado para determinar diferencias entre grupos. Se encontró que el 66.6% de los artículos fueron realizados en Europa, el promedio de personas de los estudios fue de 473 y el promedio de edad estuvo en los 58 años.

La distribución del genotipo E 3/3 (78.2%), fue la de mayor prevalencia en los diferentes grupos de diabéticos, seguido de E 4/3 en 12.8% y E 3/2 con un 8.7%.

Las fracciones lipídicas más elevadas en los estudios fueron las de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Se observó que el polimorfismo de la apo E influye sobre el perfil lipídico, y por tanto, en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en los sujetos con DM tipo 2.

**Palabras clave:** apolipoproteína E, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, polimorfismo.

---

---

---

## ABSTRACT

The present study describes the lipid profile as correlated with the apolipoprotein E genotype in people with type 2 diabetes, with or without the presence of cardiovascular risk. The study was carried out by means of a systematic review of articles published between 1990 and 2003. Six studies fulfilled the criteria for inclusion, and therefore they were selected to be used for this study.

First of all, we put together a description of the general characteristics of the studies and the statistical test, Chi - square, were used to report the differences between the groups. It was observed that the 66.6% of articles were done in Europe. A mean of 473 subjects participated in the studies and they had an average age of 58 years. The genotype E3/3 was the most prevalent in the diabetics (78.2%), followed by E 4/3 (12.8%) and E 3/2 (8.7%). The total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides were the most elevated lipid fractions. We observed that the polymorphism of apo E has an influence on the lipid profile and may influence the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes.

**Key words:** Apolipoprotein E, cardiovascular disease, polymorphism and Type 2 diabetes.

---

## INTRODUCCIÓN

Los lípidos son un grupo heterogéneo de compuestos que incluyen grasas y aceites ordinarios, ceras y compuestos relacionados que se encuentran en los alimentos y el cuerpo humano. Éstos se clasifican en simples, compuestos y misceláneos; dentro del primer grupo se encuentran los ácidos grasos, grasas neutras, ceras, ésteres esteroides como el colesterol. En el segundo grupo se encuentran los fosfolípidos, glucolípidos y lipoproteínas y finalmente en los misceláneos se encuentran los esteroides y las vitaminas A, E y K. (Mahan, 1996).

La presente revisión hace énfasis en el segundo grupo, específicamente de las lipoproteínas, partículas complejas que se muestran como microemulsiones y presentan una clasificación especial de acuerdo a su densidad y el índice proteína - grasa; dentro de los componentes proteicos de las lipoproteínas se encuentra la apolipoproteína E, compuesta de 299 aminoácidos y se caracteriza por ser polimórfica.

El polimorfismo es un fenómeno mediante el cual una misma sustancia o compuesto puede tomar distintas formas cristalinas o distintas estructuras moleculares, según las condiciones eventuales.

La importancia del polimorfismo de la apolipoproteína E como modulador de la concentración de lípidos en la circulación ha sido reconocida durante dos o más décadas (Jones, 1998). Fue reconocida también en 1977 por la relación entre el alelo  $\epsilon 2$  y la hiperlipoproteinemia tipo III. Adicionalmente se menciona la relación entre el polimorfismo del gen de la apolipoproteína E y la elevación de los lípidos sanguíneos en personas que presentan diabetes tipo 2 (Jones, 1998); por las razones anteriores se identificará ¿cuál es la respuesta del perfil lipídico con el polimorfismo  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E en individuos que presentan diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo cardiovascular?, mediante la revisión sistemática con el fin de obtener la respuesta a dicho planteamiento.

El objetivo del estudio se basa en la identificación de la relación entre los niveles séricos de lípidos y lipoproteínas con el polimorfismo

ε2, ε3 y ε4, del gen de la *apolipoproteína E*, en individuos con diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo cardiovascular resultados de una revisión sistemática.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática, la cual consistió en hacer un análisis exhaustivo y detallado de los diferentes estudios tanto en el ámbito nacional como internacional.

Se tuvo en cuenta artículos de estudios realizados del polimorfismo del gen de la *apolipoproteína E* en personas con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, avalados por instituciones reconocidas en el ámbito científico publicados durante el período comprendido entre enero de 1990 y mayo de 2003.

La muestra estuvo conformada por seis estudios que cumplieron con los siguientes criterios: artículos realizados entre 1990 y el año 2004, adultos entre los 25 y 80 años, género masculino y femenino, personas que presentaran diabetes mellitus tipo 2, existencia de manejo nutricional, presencia de enfermedad cardiovascular. La variable dependiente que se manejó en este caso fue el perfil lipídico. Dentro de las independientes se encuentran el polimorfismo del gen de la *apolipoproteína E*, la diabetes mellitus tipo 2, edad, género, enfermedad cardiovascular y manejo nutricional para disminuir los niveles de las diferentes fracciones de lípidos que estaban por encima del valor

de referencia o aumentar la fracción de HDL en caso de estar disminuida.

## Recolección de la información

Para dicho procedimiento se tuvo en cuenta la información proveniente de artículos de carácter científico que abordaron el tema a desarrollar. Los estudios debían ser publicados en bases de datos como Proquest, Medline y diferentes Journals como American Journal of Clinical Nutrition, Diabetes Care, Diabetes Research and Clinical Practice.

## Análisis de la información

Se revisaron 12 estudios de diversos autores, cada uno de éstos fue analizado y se encontró que sólo seis de éstos cumplieron con los criterios de inclusión.

En cuanto a la parte estadística se realizaron distribuciones de frecuencias las cuales se muestran en gráficas, también se aplicó la prueba de intervalos de confianza y finalmente la prueba Chi - cuadrado con un 95% de confianza.

## RESULTADOS

### Características de los estudios

Los seis estudios aptos para el análisis fueron realizados en varios países del mundo, dentro de éstos se encuentran Hungría, Suiza, Finlandia, Hungría y Estados Unidos. (Véase tabla 1).

Estudio	Título del artículo	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Estadística	Distribución de los genotipos																														
1	Association of plasma lipid levels with apolipoprotein E polymorphism in type 2 diabetes.  Asociación de los niveles de lípidos plasmáticos con el polimorfismo de la apolipoproteína E en diabéticos tipo 2. Fuente: Diabetes Research and Clinical Practice Autor: Ákos Kalina y colaboradores	2002. Volumen: 56 Páginas: 63-68	Randomizado controlado	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Prueba Hardy - Weinberg</li> <li>❖ Test X<sup>2</sup></li> <li>❖ Desviación estándar</li> <li>❖ Prueba t</li> <li>❖ ANOVA</li> </ul>	<table border="0"> <tr> <td>Alelo e2</td> <td>n</td> <td>%</td> </tr> <tr> <td>Alelo e3</td> <td>26</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>Alelo e4</td> <td>530</td> <td>88.9</td> </tr> <tr> <td>E 3/2</td> <td>40</td> <td>6.7</td> </tr> <tr> <td>N = 26</td> <td>Hombres</td> <td>Hombres</td> </tr> <tr> <td>E3/3</td> <td>12</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>N = 233</td> <td>Hombres</td> <td>Hombres</td> </tr> <tr> <td>E4/3</td> <td>93</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>N = 38</td> <td>Hombres</td> <td>Hombres</td> </tr> <tr> <td></td> <td>14</td> <td>37</td> </tr> </table>	Alelo e2	n	%	Alelo e3	26	4.4	Alelo e4	530	88.9	E 3/2	40	6.7	N = 26	Hombres	Hombres	E3/3	12	46	N = 233	Hombres	Hombres	E4/3	93	40	N = 38	Hombres	Hombres		14	37
Alelo e2	n	%																																	
Alelo e3	26	4.4																																	
Alelo e4	530	88.9																																	
E 3/2	40	6.7																																	
N = 26	Hombres	Hombres																																	
E3/3	12	46																																	
N = 233	Hombres	Hombres																																	
E4/3	93	40																																	
N = 38	Hombres	Hombres																																	
	14	37																																	

Tamaño de la muestra	Tipo de dieta	Duración del estudio	Resultados	Criterios de exclusión	Conclusión
298 pacientes <b>Género:</b> Femenino y masculino	Ninguna	No reportado	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Los niveles de colesterol total y LDL mostraron asociación con la diabetes y el nivel de triglicéridos.</li> <li>2. La hemoglobina fue asociada con un buen control metabólico en la gente con diabetes (<math>7.0 \pm 1.0\%</math>).</li> <li>3. No existió diferencia entre los 3 genotipos: E 2/2 <math>7.0 \pm 0.9\%</math>, E 3/3 <math>7.1 \pm 0.9\%</math> y E 4/3 <math>7.0 \pm 0.8\%</math>.</li> <li>4. La incidencia del alelo E4 en el grupo de diabéticos fue del 6.7%.</li> <li>5. Fue encontrada una asociación entre el alelo E4 y el aumento de triglicéridos en el grupo de diabéticos (<math>p &lt; 0.0001</math>).</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizar hipolipemiantes</li> <li>- No seguir plan dietario para reducción de lípidos</li> <li>- No recibir tratamiento de insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ En la edad adulta el alelo E4 puede estar asociado con el incremento de la mortalidad el cual es principalmente determinado por enfermedad cerebro y cardiovascular.</li> <li>❖ El nivel de triglicéridos elevados son un factor de riesgo ateroesclerótico que puede estar relacionado con la presencia del alelo E4.</li> </ul>

Estudio	Título del artículo	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Estadística	Distribución de los genotipos				
2	<p>Frequency and effects of Apolipoprotein E polymorphism in Mexican - american NIDDM Subjects</p> <p>Frecuencia y efectos del polimorfismo de la apolipoproteína E en sujetos americanos mexicanos con diabetes no insulínode-pendientes</p> <p><b>Fuente:</b> Diabetes</p> <p><b>Autor:</b> Mark D. Shriver y colaboradores</p>	<p>1991. Vol. 40 Páginas: 334 - 337 1992.</p>	Randomizado	<p>1. Frecuencia 2. Análisis de varianza</p>	Tipos	NIDDM (n)	NIDDM %	Random (n)	Random (%)
					E 2/2	0	0	2	0
					E3/2	19	0.07	64	0.07
					E3/3	187	0.74	711	0.74
					E4/3	44	0.17	169	0.18
					E4/4	2	0.01	11	0.01
					E4/2	2	0.01	7	0.01
					Total	254	1	964	1

Tamaño de la muestra	Tipo de dieta	Duración del estudio	Resultados	Criterios de exclusión	Conclusión
<p>254 pacientes NIDDM</p> <p><b>Género:</b> Masculino y femenino</p>	Ninguna	No lo menciona	<ol style="list-style-type: none"> <li>Los niveles de triglicéridos fueron similares entre los genotipos de esta población.</li> <li>El genotipo 3/3 fue el más común, se obtuvo un porcentaje mayor al 90% de la población.</li> <li>El efecto del alelo E2 fue la disminución del colesterol LDL.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presentar diabetes insulínoindependiente</li> <li>Individuos menores de 40 años</li> <li>Tener índice de masa corporal menor a 30 Kg/m<sup>2</sup></li> <li>Utilización de insulina continúa desde el diagnóstico</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>En alta frecuencia el alelo E4 es generalmente no asociado con enfermedad coronaria.</li> </ol>

Estudio	Título del artículo	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Estadística	Distribución de los genotipos
3	<p>Apolipoprotein E polymorphism as a risk factor for vascular disease in diabetic patients</p> <p>El polimorfismo de la apolipoproteína E es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos</p> <p><b>Fuente:</b> Diabetes care</p> <p><b>Autor:</b> Massimo Boemi y colaboradores</p>	<p>1995, Vol. 18 Número: 4, Páginas: 504 - 508</p>	<p>Randomizado</p>	<p>1. Odds ratio 2. Varianza 3. Test X<sup>2</sup> 4. Regresión</p>	<p>E2 (masculino/ femenino) 60 (32/38) E3 (masculino/ femenino) 315 (140/175) E4 (masculino/ femenino) 55 (34/21)</p>

Tamaño de la muestra	Tipo de dieta	Duración del estudio	Resultados	Criterios de exclusión	Conclusión
<p>517 pacientes (242 hombres y 275 mujeres) 81 pacientes (32 hombres y 49 mujeres) diabetes tipo 1. 436 (210 hombres y 226 mujeres) diabetes tipo 2.</p> <p><b>Género:</b> Mujeres 385 Hombres 268</p>	<p>Ninguna</p>	<p>4 años (1989 - 1993)</p>	<p>1. El colesterol LDL fue significativamente bajo en E2 con respecto a E3 y E4. 2. La Apo E no es predictora de las enfermedades isquémicas del corazón o microangiopatías. 3. Cuando la población fue nuevamente examinada a los 4 años se presentaron 27 nuevos casos de enfermedades isquémicas del corazón (IHD) (26,3%), 44 de macroangiopatías (36,6%) y 30 nuevos casos de hipertensión (47,5%). 4. El odds ratio no fue significativamente diferente desde el momento de la observación y después de los 4 años.</p>	<p>- No presentar examen de la apolipoproteína E - Pacientes con fenotipo 4/2 por no ser significativa dentro del estudio (n = 6)</p>	<p>1. No existió diferencia significativa en la prevalencia de enfermedad vascular cuando fueron examinados en función del genotipo de la apo E. 2. La dieta juega un papel importante en el papel del metabolismo de las lipoproteínas a nivel posprandial. 3. La dieta mediterránea es considerada muy saludable. 4. La isoforma E4 facilita la absorción de grasa.</p>

Estudio	Título del artículo	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Estadística	Distribución de los genotipos																																
4	<p>APO E polymorphism and the hypertriglyceridemic effect of dietary sucrose</p> <p>Polimorfismo de la APO E y el efecto hipertriglicéridémico de la sucrosa dietaria</p> <p><b>Fuente:</b> American Journal of Clinical Nutrition</p> <p><b>Autor:</b> Arja T Erkkila y colaboradores</p>	<p>2001. Vol. 73 Páginas: 746 - 752</p>	<p>Transversal</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Distribución normal</li> <li>ANOVA</li> <li>Prueba de Tukey's</li> <li>Regresión múltiple</li> </ol> <p>- Pacientes mayores de 71 años</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Hombres</th> <th colspan="2">Mujeres</th> </tr> <tr> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>76.2</td> <td>16</td> <td>76.2</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>23.8</td> <td>5</td> <td>23.8</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>68.6</td> <td>168</td> <td>68.6</td> <td>168</td> </tr> <tr> <td>31.4</td> <td>77</td> <td>31.4</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>67.6</td> <td>100</td> <td>67.6</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>32.4</td> <td>48</td> <td>32.4</td> <td>48</td> </tr> </tbody> </table>	Hombres		Mujeres		%	n	%	n	76.2	16	76.2	16	23.8	5	23.8	5	68.6	168	68.6	168	31.4	77	31.4	77	67.6	100	67.6	100	32.4	48	32.4	48
Hombres		Mujeres																																			
%	n	%	n																																		
76.2	16	76.2	16																																		
23.8	5	23.8	5																																		
68.6	168	68.6	168																																		
31.4	77	31.4	77																																		
67.6	100	67.6	100																																		
32.4	48	32.4	48																																		

Tamaño de la muestra	Tipo de dieta	Duración del estudio	Resultados	Criterios de exclusión	Conclusión
<p>414 pacientes</p> <p><b>Género:</b> Mujeres 130 Hombres 284</p>	<p>Ninguna</p> <p>Sin embargo, se tuvo en cuenta el análisis de consumo de 4 días, los cuales incluyeron 3 días entre semana y 1 de fin de semana.</p>	<p>Pacientes hospitalizados antes del 1° de noviembre de 1994 y fueron tomados 6 meses después de la hospitalización.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>En cuanto a la edad, índice de masa corporal y presión arterial no existió diferencia significativa entre los grupos de alelos.</li> <li>El colesterol total y el LDL fueron más bajos en el alelo E2 en comparación con el E3 ó E4.</li> <li>En este caso la mayoría de pacientes diabéticos presentaron el alelo E2 que el 3 ó 4.</li> <li>El consumo de colesterol fue más alto en pacientes con alelo E2 y el consumo más elevado de fibra se encontró en pacientes con alelo E4.</li> <li>El alto consumo de sucrosa fue asociado con los niveles elevados de triglicéridos en pacientes con alelo E2.</li> </ol>	<p>- No firmar el consentimiento</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>El alto consumo de sucrosa fue asociada con concentraciones elevadas de triglicéridos séricos en pacientes con enfermedad coronaria y que presentaron el alelo E2.</li> <li>Los pacientes con alelo E4 no presentaron colesterol alto, ni triglicéridos con respecto a aquellos con E3.</li> <li>Pacientes con triglicéridos elevados inicialmente o con hiperliproteinemias fueron más propensos a responder mejor a los azúcares de la dieta.</li> <li>El alelo E2 está asociado con el catabolismo de la fibra de remanentes de VLDL y quilomicrones con niveles de hipertrigliceridemia.</li> <li>En el presente estudio se observó que el alelo E2 puede ser un factor modulador de la respuesta de la sucrosa de la dieta en un tiempo prolongado.</li> </ol>

Estudio	Título del artículo	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Estadística	Distribución de los genotipos
5	Influence of apolipoprotein E genotype on the response to caloric restriction in type 2 diabetic patients with hyperlipidaemia Influencia del genotipo de la apolipoproteína E en la respuesta a la restricción calórica en pacientes diabéticos tipo 2 con hiperlipidemia <b>Fuente:</b> Diabetes, obesity and metabolism <b>Autor:</b> Naoki Tamasawa y colaboradores	2003. Vol. 5 Páginas: 345 - 348	Experimental	1. Prueba t 2. Análisis de varianza 3. Probabilidad	Apo E y total n 3/2 — 12 3/3 — 68 4/3 — 14 4/2 — 10 Hombre n 6 30 6 Mujer n 6 38 8 4

Tamaño de la muestra	Tipo de dieta	Duración del estudio	Resultados	Criterios de exclusión	Conclusión
104 pacientes <b>Género:</b> Masculino y femenino	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Consumo de Kcal: 1400-1800 Kcal/d</li> <li>❖ El consumo calórico se mantuvo en un rango de 20-25 Kcal/kg</li> <li>❖ Carbohidratos: 50-55% del VCT</li> <li>❖ Proteína 20% del VCT</li> <li>❖ Grasa 25-30% del VCT</li> <li>❖ Colesterol &lt;300 mg/día</li> </ul>	4 - 6 semanas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. En pacientes con E3/3 los niveles de colesterol total y triglicéridos disminuyeron después de la intervención dietaria.</li> <li>2. De 34 pacientes hipercolesterolemicos con E 3/3, la normalidad de colesterol total fue observado en 17 casos (50%).</li> <li>3. Los triglicéridos fueron normalizados en 24 casos (52.2%) de 46 pacientes E3/3 con hipertriglicéridemia.</li> <li>4. El colesterol total y los triglicéridos se redujeron significativamente en pacientes con E 3/2 y E 4/3.</li> <li>5. No hubo respuesta a la dieta en el grupo 4/2, también la hipertriglicéridemia fue corregida en el 25% de los pacientes.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentar hipotiroidismo secundario a hiperlipidemia</li> <li>- Ingerir bebidas alcohólicas en grandes cantidades</li> <li>- Utilizar anticonceptivos</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La restricción calórica puede reducir la síntesis de colesterol endógeno y producción hepática de VLDL</li> <li>2. Los alelos e2 y e4 tienen un efecto significativo en los parámetros de lípidos y lipoproteínas comparados con los alelos e3, e2 asociados con hipertriglicéridemia y el aclaramiento de triglicéridos ricos en quilomicrones y remanentes de VLDL y defectos lipolíticos en el procesamiento de VLDL.</li> <li>3. Los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL fueron más bajos en pacientes con E2 comparados con los E3.</li> <li>4. En contraste los E4 están asociados con altos niveles de colesterol total y LDL los cuales son el resultado de la absorción acelerada del colesterol de la dieta y baja regulación de receptores de LDL como expresión en el hígado.</li> <li>5. Previos estudios han demostrado que los sujetos con E4 son más susceptibles a la modificación dietaria que los de E2 y E3.</li> <li>6. El genotipo de la apo E afecta la respuesta a la dieta en pacientes diabéticos tipo 2 con hiperlipidemia</li> </ol>

Estudio	Título del artículo	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Estadística	Distribución de los genotipos
6	<p>Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes: the Rancho Bernardo Study</p> <p>El polimorfismo de la apolipoproteína E y niveles de lípidos difieren por género e historia familiar de diabetes en el estudio Rancho Bernardo</p> <p><b>Fuente:</b> Clinical Genetics</p> <p><b>Autor:</b> Oh J- Y, Barret- Connor y colaboradores</p>	<p>2001, Vol. 60 Número: 4 Páginas: 132 - 137</p>	Retrospectivo	<p>1. Prueba t - Student 2. Chi - cuadrado 3. Covarianza 4. Modelos lineares</p>	<p>Hombres (historia familiar de diabetes)</p> <p>Tipo (+) (-)</p> <p>E2/2 0 60.7 60.2</p> <p>E3/3 0 14.8 13.6</p> <p>E4/4 0 21.3 23.9</p> <p>E3/2 3.2 2.3</p> <p>φ θ η ζ η M η ζ η λ</p> <p>φ I η ζ Δ M η ζ Δ M</p> <p>φ I η ζ θ θ η ζ θ I</p> <p>Mujeres (historia familiar de diabetes)</p> <p>Tipo (+) (-)</p> <p>E2/2 0 0 0</p> <p>E3/3 56.3 62.1</p> <p>E4/4 0.2 0</p> <p>E3/2 15.5 13.8</p> <p>E4/3 23.3 20.2</p> <p>E4/2 4.9 3.7</p> <p>φ θ η ζ θ η ζ η M</p> <p>φ I η ζ Δ κ η ζ Δ M</p> <p>φ I η ζ θ I η ζ θ θ</p>

Tamaño de la muestra	Tipo de dieta	Duración del estudio	Resultados	Criterios de exclusión	Conclusión
<p>1.253 pacientes</p> <p><b>Género:</b> Masculino y femenino</p>	Ninguna	<p>4 años (1984 - 1987)</p>	<p>1. Apo E 3/3 y apo E 4 mostraron niveles significativamente altos de colesterol total (p &lt;0.05) y colesterol LDL (p&lt;0.01) comparado con hombres apo E2.</p> <p>2. Cuando se realizó ajuste por edad, IMC, hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas y utilización de estrógenos en mujeres con historia familiar de diabetes, colesterol total, LDL y relación colesterol total/ HDL fue significativamente alto en mujeres con apo E4 comparado con mujeres con apo E2 y apo 3/3.</p> <p>3. La circunferencia de cintura de las mujeres con apo E4 fue también significativamente alto comparado con las mujeres con apo E2 y 3/3 (p &lt;0.05)</p>	<p>- Personas que utilizaban medicamentos para reducir niveles de lípidos</p>	<p>1. El alelo e2 puede ser favorable para prevenir la aterosclerosis en individuos no diabéticos y sin historia familiar de esta enfermedad</p> <p>2. El alelo E4 puede estar asociado con la obesidad independiente de hipertriglicemia en mujeres con historia familiar de diabetes</p> <p>3. No se observó diferencia significativa entre la distribución de los genotipos y la frecuencia de alelos en hombre y mujeres no diabéticos con historia familiar de diabetes</p>

La muestra promedio fue de 473 pacientes donde el estudio con menor muestra fue el N° 5 con 104 individuos y la mayor cantidad de muestra la presentó el estudio N° 6 con 1.253 individuos. Todos los artículos incluyeron pacientes de género masculino y femenino.

El promedio de edad de los pacientes fue de 58 años donde el menor rango fue observado en el estudio N° 4 con 33 años y el mayor se presentó en los estudios 1 y 4 que agruparon pacientes con edad mayor o igual a 70 años.

Adicionalmente en el momento de desarrollar los estudios se tuvo en cuenta otro tipo de variables como el índice de masa corporal reportado en el N° 1, 3, 4, 5 y 6. El promedio de éste en los pacientes diabéticos fue de 40 kg/m<sup>2</sup> que corresponde a obesidad grado II. También se tuvo en cuenta un examen sérico denominado hemoglobina glicosilada tomada en un 33.3% (2) de los estudios y cuyo promedio fue de 7.2% que en este caso se encuentra por encima de los valores normales cuyo rango oscila entre 2.2 a 4.8%.

El 16.6% reportó la duración de la diabetes hasta la actualidad, el promedio fue de 12.5 años.

El tipo de estudio aplicado en los diferentes artículos se caracterizó por ser randomizado. Dos estudios (N° 3 y 4) tomaron pacientes diabéticos que además presentaban enfermedad cardiovascular incluyendo enfermedad isquémica, enfermedad vascular periférica o cerebrovascular.

Uno de éstos (N° 3), obtuvo como resultado que la enfermedad cardiovascular no difiere significativamente en las diferentes categorías del fenotipo de la apo E dentro del estudio desarrollado durante cuatro años.

## **Respuesta del perfil lipídico en pacientes diabéticos tipo 2**

En el estudio N° 1 la distribución de los genotipos más frecuente en el grupo de diabéticos fue E 3/3 con 78.2%, seguido de E 4/3 en 12.8% y E 3/2 con un 8.7%. Las asociaciones encontradas se presentaron con el alelo e4 ya que éste incrementa los niveles de triglicéridos en el grupo de diabetes y con el alelo e2 se encontraron niveles más bajos de colesterol total y del LDL en el grupo control de los más jóvenes. En cuanto al colesterol HDL éste tuvo el mismo comportamiento en los tres grupos de estudio, la cifra fue de 1.1 ± 0.4 mmol/l.

El estudio N° 2 reporta que el más común de los genotipos es el E 3/3, que pertenece al 90% de la población. El colesterol total en milimoles fue más alto en los individuos con genotipo E 4/2 con 2.35 mM y el menor se encuentra en el genotipo 4/3 con 1.03 mM. Lo mismo ocurrió con el colesterol VLDL, el valor más elevado se encontró en el genotipo E4/2 con 1.52 mM y el menor en el E 4/4 con 0.65 mM. La cifra de colesterol LDL fue más alta en el genotipo E4/4 de 3.98 mM y en cuanto al colesterol HDL, dicha fracción fue tomada como HDL<sub>3</sub> y HDL<sub>2</sub> en donde los valores más altos se encontraron en los diabéticos con el genotipo E4/2. Con cifras de 3.34 mM en el E4/4, ésta fue la más elevada en cuanto al nivel de triglicéridos.

En el estudio N° 3 se encontró que 60 pacientes presentaban el alelo E2, 315 el E3 y 55 el E4. En cuanto al colesterol total y el LDL fueron significativamente más bajos en el alelo E2 que en el E3 y E4. El primero fue de 197.9 ± 43.1 (mg/dl), 221.7 ± 44.3 (mg/dl), 221.5 ± 35.2 (mg/dl) respectivamente. En cuanto al LDL en el E2 éste fue de 124.8 ± 32.2 (mg/dl), para el E3 147.5 ± 38.4 (mg/dl), y el E4 152.2 ± 33.3 (mg/dl). El colesterol HDL tuvo un comportamiento similar en los diferentes alelos con unas cifras que osci-

lan entre los  $42.1 \pm 9.8$  mg/dl y  $43.2 \pm 12.3$  mg/dl. El comportamiento de los triglicéridos fue similar en cada uno de los grupos y los valores se dan a conocer a continuación, para E2 ( $2.09 \pm 0.20$  log mg/dl), E3 ( $2.14 \pm 0.24$  log mg/dl) y E4 ( $2.11 \pm 0.19$  log mg/dl).

En el estudio N° 4 se realizó una agrupación de genotipos con el fin de reportarlos únicamente como E2, E3 y E4; de tal forma que los porcentajes fueron los siguientes 5.1, 59.2 y 35.7% respectivamente. Al hacer el análisis del comportamiento del perfil lipídico con respecto a los alelos de la APO E, se encontró que los niveles de colesterol total fueron más altos en el alelo E4 con  $616 \pm 1.22$  mmol/l, aunque no con una diferencia significativa con respecto a los otros dos alelos cuyos valores fueron de  $5.57 \pm 1.09$  para el E2 y  $6.15 \pm 1.17$  para el E4. Con respecto al colesterol LDL éste se encuentra más bajo en el alelo E2 ( $3.48 \pm 0.76$ ) y los valores de los alelos E3 ( $4.30 \pm 1.07$ ) y E4 ( $4.30 \pm 1.00$ ) son muy similares. El colesterol HDL fue más alto en los pacientes que presentaban el alelo E4, mientras que los triglicéridos cumplieron esta condición en el alelo E2.

El estudio N° 5 fue el único que presentó intervención dietaria con el fin de observar el efecto de ésta en los niveles plasmáticos de acuerdo al genotipo de la apolipoproteína E de los pacientes. El perfil lipídico fue tomado al iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo. En este estudio se pudo observar que existió disminución en cuanto a colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, lo que contribuye a mejorar el perfil lipídico; sin embargo, existió una disminución en el colesterol HDL situación que no es muy ventajosa para el paciente, por ser éste el denominado colesterol bueno, es decir, que no permite la formación de ateromas. En el estudio N° 6 se reportaron datos de dos grupos diferentes, uno de éstos era el de individuos con historia familiar de diabetes y el segundo sin este tipo de condición. En este caso el colesterol total fue más alto en los diabéticos con historia familiar (para

E2  $5.7 \pm 0.9$ , E3  $5.4 \pm 1.1$  y E4  $5.8 \pm 0.4$  mmol/l), que en los del grupo dos (para E2  $5.2 \pm 1.1$ , E3  $5.6 \pm 0.9$  y E4  $5.6 \pm 0.9$  mmol/l). En cuanto al colesterol LDL se encontró que en el alelo E2 fue más alto en el grupo de historia familiar al igual que el E4; mientras que el E3 fue el más bajo.

Con respecto al HDL éste fue más alto en los pacientes sin historia familiar de diabetes hallándose el mismo valor en los diferentes genotipos.

El valor más elevado de triglicéridos lo presentaron los individuos del grupo E2 con  $1.6 \pm 0.9$  mmol/l.

Frecuencia del alelo de la apolipoproteína E en las personas con diabetes mellitus tipo 2

Se pudo observar que el alelo E2 en estos artículos se encuentra por debajo del 50% del total de la muestra, cuyo porcentaje mayor se encontró en el estudio N° 3 con el 13.9%.

Adicionalmente, se aplicó la prueba de intervalos de confianza y se estableció con un nivel de confianza del 95% que la proporción de personas diabéticas que presentan el alelo E2 varían entre 0.067 y 0.093.

Se realizó también la prueba Chi - cuadrado con el fin de observar el comportamiento de las frecuencias de cada genotipo y se dan a conocer en la tabla 2.

**Tabla 2.**

Prueba Chi - cuadrado para el alelo  $\epsilon 2$

Estudio	1	2	3	4	5	Total
Individuos con $\epsilon 2$	26 (30)*	19 (22.8)*	60 (38.6)*	21 (37.1)*	12 (9.3)*	138
Individuos no $\epsilon 2$	309 (304.9)*	235 (231.1)*	370 (391.3)*	393 (376.8)*	92 (94.6)*	1399
Total	335	254	430	414	104	1.537

22.75 p > 0.05

\* Frecuencias esperadas

En este caso el resultado obtenido fue de 22.75 siendo éste mayor de 9.5, por lo tanto, al estudiar la relación entre el alelo  $\epsilon 2$  y el

genotipo de la apolipoproteína E se encontró que la proporción del genotipo de la Apo ε2, no es igual en todos los estudios.

Para el alelo ε3 en la prueba de intervalos se estableció que la proporción de personas diabéticas que presentan este alelo varían entre 0.72 y 0.76.

En cuanto a la prueba Chi - cuadrado las frecuencias del genotipo se encuentran en la tabla 3.

**Tabla 3.**

Prueba Chi - cuadrado para el alelo ε3

Estudio	1	2	3	4	5	Total
Individuos con ε3	271 (294.3)*	231 (189)*	315 (320)*	245 (308)*	68 (77.4)*	138
Individuos no ε3	64 (85.6)*	23 (64.9)*	115 (109.9)*	169 (105.8)*	36 (26.6)*	1.399
Total	335	254	430	414	104	1.537

98.9 p >0.05

\* Frecuencias esperadas

Al estudiar la relación entre el alelo E3 y el genotipo de la apolipoproteína E se encontró que la distribución del genotipo de la Apo E3, no es igual en todos los estudios.

Para el alelo E4 al realizar la prueba de intervalos se estableció que la proporción de personas diabéticas que presentan dicho alelo varían entre 0.16 y 0.19.

En la prueba Chi - cuadrado se obtuvo distribución que se encuentra plasmada en la tabla 4.

**Tabla 4.**

Prueba Chi - cuadrado para el alelo E4

Estudio	1	2	3	4	5	Total
Individuos con E4	38 (58.6)*	4 (44.4)*	55 (75.2)*	148 (72.4)*	24 (18.2)*	138
Individuos no E4	297 (276.3)*	250 (209.5)*	375 (354.7)*	266 (341.5)*	80 (85.8)*	1.399
Total	335	254	430	414	104	1.537

157.7 p >0.05

\* Frecuencias esperadas

En este caso en cuanto a la relación entre el alelo E4 y el genotipo de la apolipoproteína E se encontró que la distribución del

genotipo de la Apo E4, no es igual en todos los estudios.

### Manejo nutricional y modificación del perfil lipídico

El estudio N° 1 hace mención del término dieta; sin embargo, ésta no fue descrita en el artículo.

El estudio N° 5 realizó intervención dietaria y ésta consistía en suministrar de 1.400 a 1.800 Kcal/día en un período de 4 a 6 semanas, la distribución de los macronutrientes fue la siguiente: carbohidratos entre el 50 y 55%, proteína 20% y grasa de 25 a 30%. En cuanto al colesterol éste fue calculado como < 300 mg/día.

Sin embargo, no se reportan los alimentos incluidos o restringidos en la misma. Se hizo un análisis del perfil lipídico mostrando los resultados antes de iniciar el tratamiento y al finalizarlo. Dicha información se encuentra plasmada en la tabla 2.

### Riesgo cardiovascular

Dos estudios tomaron pacientes que presentaban enfermedad cardiovascular en el momento de realizar los estudios, éstos fueron el 3 y 4.

En el estudio N° 3 después de los cuatro años de duración de la intervención se obtuvo que la enfermedad isquémica para el alelo E2 fue del 20%, para E3 el 21% y finalmente para E4 el 21.5%; lo que indicó que no existió diferencia significativa entre cada uno de los polimorfismos de la APO E con respecto a la enfermedad cardiovascular. Además se establecieron los factores que pueden predecir la ocurrencia de enfermedad cardiovascular como son la edad, duración de la diabetes, presentar hipertensión y tener elevados niveles de triglicéridos.

En el estudio N° 4 se tuvo en cuenta que los pacientes presentarían enfermedad de

las arterias coronarias, se encontró una asociación positiva entre los niveles de triglicéridos y el alto consumo de sacarosa para individuos con el alelo E2.

## DISCUSIÓN

Los resultados demostraron que los estudios fueron realizados principalmente en Europa en un 66.6%, es posible que dicha condición se presente por los altos costos en la determinación del polimorfismo del gen de la apolipoproteína E y la determinación de las variables acompañantes, debido a los bajos recursos económicos de los países en vía de desarrollo.

Es importante que se tenga en cuenta otro tipo de variables como lo son el índice de masa corporal (IMC) el cual permite analizar el estado nutricional de los individuos que participaron en los estudios y relacionarlo con el perfil lipídico reportado.

La variabilidad metodológica pudo influir en los resultados; ya que los parámetros para desarrollar los estudios pueden afectar las condiciones de evaluación de las variables y por ende los resultados.

Sólo un estudio reportó la duración de la diabetes, característica de gran importancia para identificar el grado de evolución de la misma y las posibles complicaciones desarrolladas hasta el momento.

La enfermedad cardiovascular cada día toma más importancia, ya que éste se ha convertido en un problema de salud pública, porque compromete a la sociedad en general, este fenómeno puede ser un factor determinante que se desarrolla durante la diabetes y por ende modifica el perfil lipídico de los individuos con dichas características.

## Respuesta del perfil lipídico

En los resultados se pudo observar que en los estudios existió concordancia en cuanto al papel de los diferentes alelos sobre el perfil lipídico de los pacientes, con esto se hace alusión al alelo E4 cuya característica es la de elevar el nivel de colesterol total, LDL y triglicéridos.

También se evidenció que el alelo E2 por el contrario disminuye los valores de las fracciones anteriores, exceptuando el estudio N° 4 en donde el alelo E2 implica la condición de ser más alto, es allí donde la metodología es importante para la obtención de los resultados, es probable que dicha condición sea dada por la prueba estadística aplicada.

En el estudio N° 5 se pudo evidenciar que existió disminución en los niveles de colesterol, triglicéridos y colesterol LDL; sin embargo, como el planteamiento de la dieta no fue lo suficientemente específico, es posible que los resultados se encuentren enmascarados con variables contenidas en la dieta que no fueron conocidas, también existió una disminución de colesterol HDL y éste por el contrario debe ascender para evitar la formación de ateromas.

Adicionalmente, se observó que la cantidad de colesterol suministrada fue baja para los pacientes con dislipidemia, esto pudo influir en los resultados obtenidos.

En el estudio N° 6 se hizo referencia del comportamiento de los lípidos y del polimorfismo de la apolipoproteína E según los antecedentes familiares de diabetes. Se determinó que los niveles de colesterol total en diabéticos con historia familiar fueron más altos que aquellos que no cumplen esta condición, por lo tanto, la herencia tiene una marcada relación con el curso de la enferme-

dad. En este estudio los niveles de triglicéridos fueron más altos en el alelo E2, esto también fue reportado en el estudio N° 4.

Todos los artículos con estudios ya realizados acerca de la apolipoproteína E, en donde se afirma que el más común de los genotipos es el E3/3.

En la frecuencia alélica se pudo observar que menos del 50% de los individuos presentaron los alelos E2 y E4 condición ya estudiada en los diferentes artículos relacionados con el gen de la apolipoproteína E.

Cuando se aplicó la prueba estadística denominada intervalos de confianza se pudo realizar una comparación con respecto a la conformación alélica de la población normal, obtenida en este caso del estudio Knijff, 1994 donde se encuentra la distribución de los alelos (tabla 5).

**Tabla 5.**

Intervalos de confianza de una población normal

Alelo	Intervalo población normal	Intervalo población estudio
E2	0.069-0.073	0.067-0.093
E3	0.780-0.786	0.72-0.76
E4	0.143-0.149	0.16-0.19

En ésta se puede observar que el comportamiento en la diabetes tipo 2 es muy parecido a la población estudiada por Knijff.

Cuando se aplicó la prueba Chi - cuadrado en los 3 alelos se pudo determinar que la distribución del genotipo de la apo E2, E3 y E4 no era igual en todos los estudios, esto pudo deberse a la cantidad de pacientes seleccionados.

### Manejo nutricional y modificación del perfil lipídico

No es suficiente mencionar que se realizó intervención dietaria, es necesario que en la distribución porcentual de los macro-

nutrientes se incluya también el protocolo de manejo de los carbohidratos parte esencial en el manejo de la diabetes. Otro aspecto importante es reportar los alimentos incluidos o restringidos en el plan dietario.

Es posible que dicho cambio en el perfil lipídico se pueda ver sesgado por la cantidad mínima de colesterol de la dieta o práctica de algún tipo de actividad física.

### Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es una entidad que puede ser desarrollada a través del tiempo de evolución de la diabetes, debido a los diferentes trastornos metabólicos propios de dicha enfermedad; en el estudio N° 3 se pudo observar que la distribución por alelos no tuvo diferencia significativa, por tal razón no se puede establecer que el alelo E4 sea un factor de riesgo universal para la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos; sin embargo, en los otros estudios se hace relación del alelo E4 con enfermedad cardio y cerebrovascular, esto se puede deber a la metodología aplicada, al igual que las condiciones en las que se encuentren los pacientes en el momento de hacer los análisis.

En el estudio N° 1 y 3 se estableció que el alelo E2 puede ser un factor protector para esta enfermedad, adicionalmente es el que mejor responde cuando existe restricción calórica en la dieta.

Varios factores pueden desencadenar la enfermedad cardiovascular; la unión de varias condiciones puede resultar más complicada si la persona posee el alelo E4.

### CONCLUSIÓN

El genotipo de la apolipoproteína E influye en el perfil lipídico de los individuos que presentan diabetes tipo 2, adicionalmente

el polimorfismo de la APO E también interviene en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular al influenciar los niveles séricos de las diferentes fracciones lipídicas.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la doctora Ana Lucía Torres y Myriam Ojeda de la Pontificia Universidad Javeriana, por el seguimiento realizado durante la ejecución de la investigación como parte del jurado de la misma y que ésta llegara a feliz término con estándares de alta calidad.

#### LITERATURA CITADA

- DÍAZ, M. 2001. *Apuntes de nutrición clínica*. Ed. Centro Editorial Javeriano, CEJA. Bogotá, D.C., Colombia, 67-74.
- GINSBERG, H. 1996. Metabolismo de lipoproteínas y su relación con la aterosclerosis. En: *Clínicas médicas de Norteamérica*. Ed. Interamericana. México, 1-19.
- JONES, P. 1998. Does apolipoprotein E genotype influence dietary modification of circulating cholesterol concentrations. *Am J Clin Nutr*, 68: 1151-1152.
- KNIJFF, M.A.; FRANTS, H. 1994. Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on plasma lipids and lipoprotein levels. *Human Mutation*, 4: 178-194.
- MAHAN, K. 1996. *Nutrición y dietoterapia de Krause*. McGraw-Hill Interamericana, 9ª Ed., México, 49-59.
- MÄNTTÄRI, M. 1991. Apolipoprotein E Polymorphism Influences the Serum Cholesterol Response to Dietary Intervention. *Metabolism*, 40 (2): 217-221.
- PRADA, S. 1997. *Medicina interna*. Ed. Panamericana. Argentina.
- SOLOMON, B. 1998. *Biología de Villee*. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México, 59-64.
- TOJO, R.; LEIS, R. 2001. Alteraciones del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. Prevención e intervención nutricional. En: *Tratado de nutrición pediátrica*. Ediciones Doyma, S.L. Santiago de Compostela, 599-639.
- TORRES, A.L. 2001. *Niveles de colesterol total y colesterol LDL en individuos de Santa Fe de Bogotá: influencia del polimorfismo de la apolipoproteína E*. Fundación para la promoción de la investigación y la tecnología. Bogotá. Colombia, 3-6.
- <http://165.158.1.110/spanish/sha/prflcol.html>.  
<http://www.diabetes.org/enespanol/american-diabetes-association.jsp>

**Recibido:** 10-05-2005

**Aceptado:** 12-09-2005

