
INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE LA APOPROTEÍNA E Y EL TIPO DE DIETA SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO EN PERSONAS ADULTAS CON DISLIPIDEMIA

M. Camargo, L. Tobar

*Departamento de Nutrición y Bioquímica, Facultad de Ciencias,
Pontificia Universidad Javeriana. Cra. 7ª N° 43-82. Bogotá, D.C., Colombia.
ltobar@javeriana.edu.co*

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar los efectos de las diferentes modificaciones dietarias sobre la respuesta lipídica en individuos adultos con dislipidemia, teniendo en cuenta el genotipo de la ApoE presente en ellos. Para esto se realizó una revisión sistemática, encontrando que la distribución alélica de los sujetos incluidos en los estudios analizados fue similar sólo para el alelo $\epsilon 2$ con respecto a la población normolipémica, mientras que para el alelo $\epsilon 3$ fue más baja y para el alelo $\epsilon 4$ más alta. Por otro lado, se evidenció la influencia que posee el alelo $\epsilon 4$ en la respuesta lipídica a la modificación dietaria, especialmente de grasa y colesterol, ya que se encontró en la mayoría de los estudios una disminución significativa del colesterol total y LDL. El alelo $\epsilon 3$ mostró una respuesta lipídica intermedia a la dieta y como se había citado en diversos estudios el alelo $\epsilon 2$ no respondió significativamente a la intervención dietaria. De igual forma se propuso evaluar la respuesta lipídica según género, lo cual no fue posible debido a que sólo un artículo presentó estos resultados; finalmente se puede concluir que este gen tiene influencia en la respuesta lipídica al tipo de dieta en individuos dislipidémicos.

Palabras clave: apoproteína E, dieta, dislipidemia, perfil lipídico, polimorfismo.

ABSTRACT

The work main goal was to determine the effects that different dietary modifications have on blood lipids in adults with hyperlipidemia, taking their apoE genotypes into account.

For this purpose a systematic review was made. It was found that the allelic distribution for the $\epsilon 2$ allele, in the subjects analyzed, was the only one which was similar to that of the normolipemic population. The $\epsilon 3$ allele incidence was lower and that of the $\epsilon 4$ allele was higher. On the other hand, the influence of the $\epsilon 4$ allele was evident in the lipid level response to dietary modifications, especially in fat and cholesterol, showing an important decrease in the total cholesterol and LDL cholesterol. The $\epsilon 3$ allele showed an intermediate lipid level response to diet and the $\epsilon 2$ allele didn't give a meaningful response to dietary intervention. Another goal was to evaluate the lipid response according to gender as well; but this was not possible due to the fact that only one of the articles contained these results. Finally, it may be concluded that this gene has an influence on the lipid level response according to diet in hyperlipidemia subjects.

Key words: apoprotein E, diet, hyperlipidemia, lipid profile, polymorphism

INTRODUCCIÓN

Los lípidos son moléculas orgánicas, las cuales constituyen la principal reserva energética del cuerpo, tienen carácter hidrofóbico, razón por la cual necesariamente deben ser transportadas en forma de lipoproteínas, complejos formados por lípidos y apoproteínas, las cuales le confieren estabilidad a la molécula y cumplen diversas funciones metabólicas. Existen cuatro clases de apoproteínas, ellas son A (I, II y IV), B (48 y 100), C (I, II y III) y E, esta última presenta 3 isoformas: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, las cuales varían en su afinidad para ligarse al receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Diferentes estudios han demostrado que de acuerdo al genotipo de la ApoE presente en el individuo varían los niveles de colesterol en sangre (especialmente colesterol total y LDL). Se ha evidenciado que los sujetos que poseen el alelo $\epsilon 4$ presentan cifras más altas de lípidos y lipoproteínas con relación a aquellos que tienen otros alelos, es por ello que en la actualidad cada genotipo se asocia con mayor o menor aumento del riesgo de desarrollo de aterosclerosis así como de hiperlipoproteinemia. (Torres, 2001). Otro factor implicado en la regulación de los niveles de colesterol es la clase de dieta. Se ha visto que dietas ricas en colesterol y grasas saturadas se relacionan con altos niveles plasmáticos de colesterol (Tikkanen *et al.*, 1990) los cuales a su vez pueden mostrar diferentes comportamientos dependiendo del genotipo de la ApoE. Por esta razón se buscó determinar en qué forma varía la respuesta lipídica a las diferentes dietas de acuerdo al polimorfismo de la ApoE en individuos adultos con dislipidemia teniendo en cuenta variables como género y tipo de intervención dietaria, para lo cual se realizó una revisión sistemática de artículos científicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los artículos incluidos en el estudio fueron obtenidos mediante una revisión sistemática de literatura en bases de datos como *Proquest* y *Medline*. Siete artículos fueron seleccionados por cumplir los siguientes criterios de inclusión: artículos publicados desde 1990 hasta 2004, presentados en inglés o español, con sujetos entre 25 y 75 años, que tuvieran dislipidemia, cada artículo debía presentar en forma específica la clase de dieta utilizada, identificar la distribución alélica según el polimorfismo de la ApoE, así como reportar el perfil lipídico de los sujetos de estudio.

Análisis estadístico

Debido a la heterogeneidad de los artículos la mayor parte del análisis fue descriptivo.

Sin embargo, con el fin de comparar la distribución de la frecuencia alélica de la apoE en los estudios analizados con respecto a la distribución a nivel mundial se hallaron los intervalos de confianza para cada uno de los alelos. De igual forma se realizó una prueba χ^2 con el fin de determinar si la proporción de individuos por alelo fue homogénea para los estudios.

RESULTADOS

De los siete estudios que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos cuatro fueron desarrollados en Finlandia (58%), uno en Canadá (14%), uno en Italia (14%) y uno en España (14%). En lo referente al diseño metodológico empleado se encontró que 4 estudios fueron aleatorizados (2 doble ciego), 2 prospectivos y 1 transversal. Dentro de las características generales comunes incluidas en los estudios se reportó el índice de masa corporal (IMC) anterior a la intervención. El promedio de IMC para

los individuos con genotipo E3/2 fue de 27.8, el de E3/3 26.8, el de E4/3 26.7 y el de E4/4 27. En el estudio 1 (Manttari *et al.*, 1991) también se incluyó el porcentaje de fumadores y la presión diastólica promedio según el genotipo de la ApoE y en el estudio 6 (Erkkila *et al.*, 2001) se incluyó la presión sistólica promedio.

En cuanto a los criterios de exclusión, los estudios consideraron: sujetos con enfermedad hepática o renal en los estudios 2, 3 y 4 de Zambón *et al.*, 1995; Sarkkinen *et al.*, 1998 y Vanhanen *et al.*, 1993; diabéticos en los estudios 2 y 3, individuos con enfermedad coronaria, fumadores, alcohólicos, o individuos que tomaran hipolipemiantes, cada uno en un estudio. Mientras que en los estudios 3 y 6 de Sarkkinen *et al.*, 1998 y Erkkila *et al.*, 2001 se incluyeron 9 y 162 personas, respectivamente, que en el momento consumían hipolipemiantes. En los estudios 2 y 5, Zambón *et al.*, 1995 y Wolever *et al.*, 1997 se incluyeron en cada uno 9 mujeres con tratamiento de remplazo hormonal (TRH).

Frecuencia alélica de la ApoE en la población estudiada

A pesar de que no en todas las poblaciones la frecuencia alélica encontrada ha sido equivalente, se ha visto que el alelo $\epsilon 3$ es el más frecuente, mientras que los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ se encuentran en menor proporción (Enholm, 1986). Teniendo en cuenta que la frecuencia alélica de la población finlandesa difiere del resto del mundo, el análisis de frecuencias se realizó en dos grupos: El primero con los artículos realizados en Finlandia y el otro con los demás países (Canadá, España e Italia) en donde las frecuencias son similares. Se hallaron los intervalos de confianza, con un 95% de confiabilidad encontrando que la proporción de personas dislipidémicas con alelo $\epsilon 2$ para el grupo de artículos de Finlandia (Sarkkinen *et al.*, 1998; Vanhanen *et al.*, 1993 y Erkkila *et al.*, 2001) varía entre 0.024 y 0.056; mientras que la de los individuos con alelo

$\epsilon 3$ oscila entre 0.52 y 0.58 y la de sujetos con alelo $\epsilon 4$ está entre 0.35 y 0.43. Con respecto al análisis realizado con el grupo de artículos de los otros países se encontraron intervalos de confianza entre 0.13 y 0.24 para el alelo $\epsilon 2$, 0.33 y 0.48 para el alelo $\epsilon 3$ y 0.32 y 0.46 para el alelo $\epsilon 4$. Al comparar la distribución alélica encontrada en el grupo de artículos finlandeses con relación a la reportada para la población finlandesa normolipémica (tabla 1) se observa que el

Tabla 1

Frecuencia alélica de la ApoE en la población finlandesa normolipémica vs. la población finlandesa estudiada

Alelo	Población finlandesa normolipémica [^]	Población estudiada*
$\epsilon 2$	0.026 - 0.056	0.024 - 0.056
$\epsilon 3$	0.71 - 0.75	0.52 - 0.58
$\epsilon 4$	0.21 - 0.23	0.35 - 0.43

[^] Fuente: Ehnholm, 1986

* Intervalos de confianza. 95% de confiabilidad

intervalo para el alelo $\epsilon 2$ es similar, contrario a lo que sucedió con los alelos $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ los cuales estuvieron por debajo y por encima, respectivamente, con relación a los intervalos encontrados en la población normolipémica. Igualmente al comparar los intervalos de confianza para los artículos de Zambón *et al.*, 1995; Wolever *et al.*, 1997 y Gaddi *et al.*, 1991 se encontró una marcada diferencia entre las dos poblaciones, pues los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ estuvieron por encima de los valores de la población normolipémica y el alelo $\epsilon 3$ estuvo por debajo (tabla 2).

Tabla 2

Frecuencia alélica de la ApoE en la población mundial normolipémica vs. la población mundial estudiada

Alelo	Población mundial normolipémica [^]	Población estudiada*
$\epsilon 2$	0.069 - 0.073	0.13 - 0.246
$\epsilon 3$	0.780 - 0.786	0.33 - 0.48
$\epsilon 4$	0.143 - 0.149	0.32 - 0.46

[^] Fuente: Kniff, A. 1994.

* Intervalos de confianza. 95% de confiabilidad.

Por otra parte, al determinar la proporción de individuos por alelo incluidos en cada uno de los estudios, se encontró que no existe

homogeneidad con respecto a la distribución del alelo $\epsilon 3$ ($p < 0.05$) y del alelo $\epsilon 4$ ($p < 0.05$) (tablas 3 y 4).

Tabla 3
Distribución del alelo $\epsilon 3$ en la población estudiada

Estudio	Zambón <i>et al.</i>	Sarkkinen <i>et al.</i>	Vanhanen <i>et al.</i>	Wolever <i>et al.</i>	Erkkila <i>et al.</i>	Gaddi	Total <i>et al.</i>
Individuos $\epsilon 3$	48 (64.8*)	15 (23.8)	38 (35.4)	16(17.4)	245(219.1)	9(10.5)	371
Individuos no $\epsilon 3$	74(57.4)	30(21.1)	29(31.5)	17(15.5)	169(195)	11(9.4)	330
Total	122	45	67	33	414	20	701

* Frecuencias esperadas.
Valor de χ^2 : 23.3 $p < 0.05$.

Tabla 4
Distribución del alelo $\epsilon 4$ en la población estudiada

Estudio	Zambón <i>et al.</i>	Sarkkinen <i>et al.</i>	Vanhanen <i>et al.</i>	Wolever <i>et al.</i>	Erkkila <i>et al.</i>	Gaddi <i>et al.</i>	Total
Individuos $\epsilon 4$	47 (47.6*)	30 (17.5)	28 (26.1)	7(12.8)	148(161.8)	4(7.8)	274
Individuos no $\epsilon 4$	75(74.3)	15(27.4)	39(41)	16(20.1)	266(252.1)	16(12.1)	427
Total	122	45	67	33	414	20	701

* Frecuencias esperadas
Valor de χ^2 : 21.9 $p < 0.05$

Tipo de intervención dietaria:

El estudio de *Mantari et al.*, 1991 enfocó su intervención en la grasa, ya que pasó de niveles entre el 37 y 40% a aportes entre el 30 y 35% del valor calórico total (VCT). La proporción de grasa poliinsaturada/saturada P/S se incrementó de 0.2 – 0.3 a 0.5 con el fin de disminuir la cantidad de grasa saturada; no se hizo énfasis en otros macronutrientes, ni en el aporte calórico de la dieta. En este estudio se compararon los efectos de una dieta modificada en grasa acompañada de un placebo vs. una dieta modificada en grasa y con la utilización de gemfibrozil.

En el estudio de *Zambón et al.*, 1995 se utilizó una dieta isocalórica con respecto a la habitual, la grasa se redujo del 40 al 31% del VCT, con una distribución de grasa saturada que pasó del 12 al 7%, monoinsaturada de 22 a 19% y poliinsaturada de 6 a 5%, de igual forma el colesterol se restringió a 220 mg por día. El porcentaje de proteína (17% del VCT) se mantuvo igual con respecto a la dieta habitual y la proporción de carbohidratos pasó del 43 al 52% del VCT.

En el estudio de *Sarkkinen et al.*, 1998 la intervención se dividió en 3 fases. En la primera fase el 35% del VCT de la dieta

fue aportado por grasa total, el 12% por la grasa monoinsaturada y el 5% por grasa poliinsaturada. Esta dieta tuvo un promedio similar a la dieta habitual de los finlandeses, excepto por el aporte de colesterol el cual se restringió a 250 - 300 mg/día.

En la fase 2 el aporte de grasa total fue de menos del 30% del VCT, menos del 10% fue proveniente de la grasa saturada, el 12% fue aportado por la grasa monoinsaturada y el 7% por la poliinsaturada, el aporte de colesterol de esta dieta fue de 250 - 300 mg/día.

Por último, en la fase 3 se proporcionó la misma dieta de la fase 2 y se adicionaron 300 mg de colesterol suministrados mediante 2 huevos.

En el estudio 4 de Vanhanen *et al.*, 1993 se prepararon 2 diferentes tipos de mayonesa con aceite de colza los cuales incluían 40% de agua y 60% de aceite.

El primer preparado sólo contenía la mezcla anterior, pero al segundo se le adicionó 15% de ésteres de sitoestanol en forma soluble.

Durante las primeras 4 semanas los pacientes consumieron la mayonesa sin ésteres de sitoestanol y se les realizó un recordatorio de 7 días con el fin de calcular el consumo de grasa. La proporción de grasa total fue de 37%, la saturada del 12%, la monoinsaturada del 19% y la poliinsaturada del 10%, el consumo de colesterol fue de 270 mg/día. Después de este tiempo los pacientes fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos: un grupo continuó con el mismo tratamiento y el otro grupo recibió mayonesa con ésteres de sitoestanol por 6 semanas más.

En el estudio de Wolever *et al.*, 1997 se crearon 2 dietas diferentes con el fin de comparar los efectos de la fibra soluble o insoluble.

La dieta basada en fibra soluble incluyó alimentos como cebada, lenteja, arveja, fríjol, salvado de avena y cereal de desayuno enriquecido con fibra. El promedio de fibra fue de 5.9 g/MJ.

En la dieta de fibra insoluble se incluyeron alimentos como cereal de desayuno a base de trigo, galletas altas en fibra y pan rico en fibra. La cantidad de fibra consumida por este grupo fue de 7.1 g/MJ.

Menos del 30% del V.C.T se dio en forma de grasa, el 20% provino de la proteína, mientras que el 60% o más fue aportado por los carbohidratos y el aporte de colesterol fue menor a 50 mg en ambas dietas.

En el estudio de Erkkila *et al.*, 2001 se les realizó a los individuos recordatorio de 4 días (3 entre semana y 1 del fin de semana) con el fin de buscar asociación entre el colesterol sérico y el consumo de diferentes nutrientes especialmente la sacarosa.

Finalmente en el estudio de Gaddi *et al.*, 1991 se desarrollaron dos períodos de intervención (dieta baja en grasa y dieta con proteína de soya) para lo cual se crearon 7 menús con una composición similar. Las dietas fueron isocalóricas y se calcularon teniendo en cuenta la actividad física de los pacientes.

La dieta baja en grasa tuvo un aporte de carbohidratos del 55% del VCT; de grasa total del 25%; grasa saturada 6,5%, monoinsaturada 9%, poliinsaturada 9.5%, colesterol 120-250 mg/d, proteína vegetal 8%, proteína de soya 0%, proteína animal 12%, proteína total 20% y fibra de 10 a 20 g/d.

En la dieta con proteína de soya el aporte de carbohidratos fue del 55% del VCT, el de grasa total fue del 25%, con una proporción del 6,5% de grasa saturada, 9% de grasa monoinsaturada y 9.5% de gra-

sa poliinsaturada, en cuanto al colesterol el aporte fue menor de 10 mg/d. En cuanto a la proteína, la dieta proporcionó un 5% de proteína vegetal, 15% de proteína de soya y un 0% de proteína animal, para un total de 20%, el aporte de fibra fue de 10-20 g/d.

Respuesta lipídica al tipo de dieta según el genotipo de la ApoE

En el estudio de Manttari *et al.*, 1991 se encontró una disminución significativa del CT (prueba de Fischer, $F=7.14$, $p<.01$) y del C-LDL ($F=6.56$, $p<.02$) en el grupo placebo en individuos con alelo $\epsilon 4$ con respecto a aquellos sin ese alelo. Sin embargo, en el grupo en el que se administró gemfibrozil combinado con intervención dietaria los cambios en el colesterol total y LDL fueron similares en los individuos con alelo $\epsilon 4$ y no $\epsilon 4$. Para la fracción HDL no se encontraron cambios significativos en ninguno de los dos grupos. En el estudio de Zambón *et al.*, 1995 todas las fracciones lipídicas disminuyeron después de la intervención dietaria; sin embargo, ninguno de estos cambios fue significativo. En el estudio de Sarkkinen *et al.*, durante la dieta fase 2 (modificada en grasa y con restricción de colesterol) se dio una disminución significativa del CT ($P=0.03$, ANOVA) para el genotipo E4/4, la reducción fue de 18.1 mg/dl. Durante la fase 3 (restricción de grasas), el CT se incrementó significativamente ($P=0.03$, ANOVA) con respecto al de la fase 1 en el mismo grupo. Con respecto al C-LDL los cambios no fueron significativos ($P=0.06$). Los niveles de HDL tendieron a disminuir en sujetos con genotipo E4/4 y E4/3 y no tuvieron cambio en E3/3 durante la fase 2. En la fase 3 se incrementaron en individuos con E4/4 y E4/3, y no tuvieron cambio en E3/3; sin embargo, en ninguna de las dos fases la diferencia fue significativa con respecto a estos parámetros. En el estudio de Vanhanen *et al.*, 1993 se encontró que el grupo que consumió mayonesa con ésteres de sitoestanol

presentó una reducción significativa del CT y LDL ($p<0.05$) en comparación con el grupo control en individuos con alelo $\epsilon 4$, a pesar de esto no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos con alelos $\epsilon 4$ y $\epsilon 3$. El colesterol HDL y los TG no presentaron cambios en ninguno de los dos grupos.

En el estudio de Wolever *et al.*, 1997 los niveles de CT reportados fueron significativamente bajos en los individuos que consumieron la dieta basada en fibra soluble, tanto en sujetos con alelo $\epsilon 3$ ($6.6 \pm 2.1\%$, $P=0.007$) como en aquellos con alelo $\epsilon 4$ ($5.6 \pm 2.1\%$ $P=0.017$). Los TG no tuvieron disminución significativa en ninguno de los dos grupos.

En el estudio de Erkkila *et al.*, 2001 se buscó la asociación entre los niveles de TG con el consumo de diversos nutrientes, (especialmente la sacarosa) según el polimorfismo de la ApoE. Teniendo en cuenta ese aspecto se encontró que la interacción entre el consumo de sacarosa y el alelo $\epsilon 2$ estuvo asociada positivamente con los niveles de TG. ($b = 0.018$, $P=0.007$) y que la interacción entre los diversos nutrientes y el alelo $\epsilon 4$ no tuvieron relación con los niveles de triglicéridos. En el último de los estudios analizados (Gaddi *et al.*, 1991) se encontró que los pacientes con genotipo E3/3 y E4/3 mostraron una respuesta significativa a la dieta con proteína de soya, el C-LDL tuvo una reducción de más del 22% ($p<0.01$). Con respecto a las fases que incluyeron la dieta baja en grasa no se evidenció una reducción significativa de ninguna de las fracciones lipídicas.

Influencia del género en la respuesta lipídica

Sólo el estudio de Zambón *et al.*, 1995 reportó los resultados por género, encontrando diferencia significativa en dos fracciones lipídicas así: los TG tuvieron disminución

del 11% en hombres y un 18% en mujeres ($P=0.041$ prueba T) y el C-VLDL un incremento del 8% en hombres frente a una reducción del 4% en mujeres ($P=0.041$ Prueba T) pero únicamente para el genotipo E3/2.

DISCUSIÓN

Características de los estudios

Como se pudo observar en los resultados, todas las investigaciones fueron realizadas en países desarrollados. Con respecto al rango de edades que se manejó en los estudios (25-75 años), llama la atención que se incluyeron individuos jóvenes, los cuales presentaron alteraciones en su perfil lipídico, situación cada vez más común en la actualidad. Por otra parte se encontró una variedad de diseños metodológicos, siendo predominantes los estudios aleatorizados, los cuales por sus características suelen tener menos sesgos.

Otro aspecto de gran importancia son las características reportadas por los estudios, entre ellas el peso el cual podría relacionarse con alteraciones lipídicas, teniendo en cuenta que el IMC para los individuos de todos los genotipos se encontró en la categoría correspondiente a sobrepeso. ($>25-29.9$); otra característica que sólo incluyó el estudio 1 fue la de proporción de fumadores, condición que está relacionada con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, por tanto, debería formar parte de la prevención primaria para esta patología en particular.

Comparación entre la distribución alélica de la ApoE en la población mundial y la población estudio

Se encontraron rangos de frecuencia que difieren bastante de las poblaciones referencia (población finlandesa y mundial) especialmente para los alelos $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ (tablas 1 y 2); en ambos casos este hallazgo puede

deberse a que la distribución alélica de las personas normolipémicas tanto a nivel mundial como en la población finlandesa varía con respecto a las poblaciones de individuos con anomalías lipídicas, pues algunos estudios han reportado altas frecuencias para el alelo $\epsilon 4$ en sujetos con hiperlipidemia (Guiselli, 1982). Adicionalmente se ha visto que aquellos individuos que poseen el alelo $\epsilon 4$ muestran una tendencia a presentar niveles de colesterol más elevados, mientras que en aquellos que presentan el alelo $\epsilon 2$ ocurre lo contrario.

Se hallaron las frecuencias alélicas haciendo distinción las investigaciones realizadas en Finlandia y las procedentes de otros países teniendo en cuenta que en la población finlandesa la frecuencia del alelo $\epsilon 4$ es mucho mayor que la encontrada en el resto del mundo (Ehnholm, 1986).

Relación entre el tipo de intervención dietaria y la respuesta lipídica

Los estudios 1, 2, 3 y 4 enfocaron su intervención en la modificación del aporte de grasa y la distribución porcentual proveniente de ácidos grasos saturados, mono y poliinsaturados, basados en el hecho de que estos cambios tienen influencia sobre los niveles de colesterol dependiendo de su grado de saturación. La grasa saturada, por ejemplo se relaciona con el aumento de los niveles de LDL al producir una disminución en la síntesis y actividad de los receptores de las LDL. (Mahan, 1998). Con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados, en un estudio realizado por Carvajal *et al.*, 1997 se encontró que después de una suplementación con aceite de salmón (rico en ácidos grasos omega 3) a un grupo de individuos con hipercolesterolemia los niveles de colesterol total, LDL y TG disminuyeron significativamente, mientras que los niveles de HDL se incrementaron con respecto a los niveles encontrados antes de la intervención.

En el estudio Wolever *et al.*, 1997, el cual se basó en la comparación de los efectos de la fibra soluble frente a la insoluble, se encontró una reducción en los niveles de CT para los alelos $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ con la dieta alta en fibra soluble. Una posible explicación para esto es que este tipo de fibra liga los ácidos biliares, llevando a que la síntesis de colesterol se utilice para reponer el fondo común de esta sustancia (Mahan, 1998). Sin embargo, en este estudio se encontraron algunos aspectos que pudieron influir en los resultados, como son el hecho de incluir mujeres con TRH, pues es conocido que las hormonas sexuales incrementan los niveles de HDL y disminuyen los de CT y C-LDL (Nanda, 2003). De igual forma se incluyeron individuos que estaban consumiendo hipolipemiantes, medicamentos que mediante diferentes mecanismos modifican el metabolismo de las grasas. Por último y quizás el punto más polémico fue la distribución del VCT que se utilizó, pues la proporción de grasa fue del 20% y de colesterol menor a 50 mg/día, un aporte muy bajo, lo cual podría influir teniendo en cuenta que especialmente los individuos con alelo $\epsilon 4$ tienen una excelente respuesta lipídica a intervenciones dietarias que modifiquen grasa y colesterol. Algo similar sucedió en el estudio 7 (Gaddi, *et al.*, 1991) en donde se manejaron 2 dietas diferentes, una baja en grasa, con proteína animal y otra con la misma proporción de grasa pero sólo con proteína vegetal, principalmente de soya; lo cual supone implícitamente un aporte casi inexistente de colesterol (10 mg/día vs. 120-250 mg/día en la dieta baja en grasa) lo cual como se dijo anteriormente pudo verse reflejado en los resultados.

Influencia del genotipo de la ApoE y el tipo de dieta sobre los niveles de lípidos

Se pudo observar que el alelo $\epsilon 4$ posee una mejor respuesta lipídica a la dieta, hecho que se vio reflejado en los estudios 1, 3 y 4 en

donde el CT y el colesterol LDL presentaron una disminución significativa a la modificación del tipo de grasa y la cantidad de colesterol dietario. Una respuesta similar se encontró en los estudios 5 y 7, en donde las mayores modificaciones se dieron en individuos con alelo $\epsilon 4$.

Diferencias en la respuesta lipídica según género

Como se describió anteriormente sólo el estudio 2 (Zambón *et al.*, 1995) incluyó la respuesta lipídica por géneros. Probablemente esta variable no se tuvo en cuenta debido a que en los artículos la mayor proporción de la muestra estuvo conformada por hombres.

CONCLUSIONES

La distribución alélica de la apoproteína E en la población estudiada fue similar a la de la población mundial sólo para el alelo $\epsilon 2$; en el caso del alelo $\epsilon 3$ se encontró una frecuencia mucho más baja de la esperada y con respecto al alelo $\epsilon 4$ fue bastante alta.

El alelo que mayor respuesta tuvo a la modificación de la grasa y el colesterol fue el $\epsilon 4$, ya que mostró una reducción significativa de los niveles de colesterol total y colesterol LDL en los estudios 1, 3 y 4. Una respuesta similar se encontró en los estudios 5 y 7, en donde las mayores modificaciones en los niveles de lípidos séricos se dieron en individuos con este alelo. El alelo $\epsilon 3$ presentó una respuesta lipídica intermedia, pues tuvo reducción significativa de los niveles de colesterol total en el estudio 5. Por el contrario el alelo $\epsilon 2$ no presentó respuesta hipolipidémica significativa en ninguno de los estudios, ya que solamente tuvo reducción de los lípidos séricos en el estudio 1, pero mediado por el uso de hipolipemiantes (Gemfibrozil).

LITERATURA CITADA

- CARVAJAL, O and ANGULO, O. 1997. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipidic profile of healthy Mexican volunteers. *Salud pública de México*, 39 (3): 221-224.
- ENHOLM, C.; LUKKA, M.; KUUSI, T.; NIKKILA, E. and UTERMAN, G.; 1986. Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: gene frequencies and relation to lipoprotein concentrations. *J Lipid Res*, 27: 227-235.
- ERKKILA, A.; SARKKINEN, E.; LINDI, V.; LEHTO, S.; LAAKSO, M. and UUSITUPA, I. 2001. APOE polymorphism and the hypertriglyceridemic effect of dietary sucrose. *Am J Clin Nutr*, 73: 746-752.
- GADDI, A.; CIARROCCI, A.; MATTEUCI, A.; RAVAGLIA, G.; DESCOVICH, C. and SIRTORI, C. 1991. Dietary treatment for familial hypercholesterolemia - differential effects of dietary soy protein according to the apolipoprotein E phenotypes. *Am J Clin Nutr*, 53: 1191-1196.
- GHISELLI G, SCHAEFER, E.; ZECH, L.A.; GREGG, R. and BREWER, H. 1982. Increased prevalence of apolipoprotein e4 in type V hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest*, 70: 474-477.
- KNIFF, P.; MAAGDENBERG, A.; FRANTS, R. and HAVEKES, L. 1994. Genetic Heterogeneity of Apolipoprotein E and Its Influence on plasma Lipid and Lipoprotein Levels. *Human Mutation*, 4: 178-194.
- MAHAN, K. 1998. *Nutrición y dietoterapia de Krause*. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 50.
- MANTTARI, M.; KOSKINEN, P.; ENHOLM, C.; HUTTUNEN and MANNINEN. 1991. Apolipoprotein E Polymorphism Influences the Serum Cholesterol Response to Dietary Intervention. *Metabolism*, 40 (2): 217-221.
- NANDA, S.; GUPTA, N.; MEHTA, H.C. and SANGWAN, K. 2003. Effect of Oestrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Aust N Z J obstetric Gynaecol*, 43 (3): 213-216.
- SARKKINEN, E.; KORHONEN, M.; ERKKILA, A.; EBELING, T. and UUSITUPA, M. 1998. Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid response to the separate modification of dietary fat and dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr*, 68: 1215-22.
- TIKKANEN, M.J.; HUTTUNEN, J.K.; EHNHOLM, C. and PIETINEN, P. 1990. Apolipoprotein e4 homozygosity predisposes to serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism*, 40: 217-221.
- TORRES, A.L. *Niveles de colesterol total y colesterol LDL en individuos de Santa Fe de Bogotá: Influencia del polimorfismo de la Apo E*. Fundación para la promoción de la investigación y la tecnología. Bogotá, Colombia.
- VANHANEN, H.; BLOMQUIST, S.; ENHOLM, C.; HYVONEN, M. and MIETTINEN, T. 1993. Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apoE phenotypes during dietary sitostanol ester treatment. *J Lipid Res*, 34: 1535-1544.
- WOLEVER T, HEGELE, R.; RANSOM, T.; STORY, J. and JENKINS, D. 1997. Long-term effect of soluble - fiber foods on postprandial fat metabolism in dyslipidemic subjects with apo e3 and apo e4 genotypes. *Am J Clin Nutr*, 66: 584-590.
- ZAMBÓN, D.; ROS, E.; CASALS, E.; SANLLEHY, C.; BERTOMEU, A. and CAMPERO, I. 1995. Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monounsaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr*, 61: 141.

Recibido: 10-05-2005

Aceptado: 12-09-2005

