



Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte - Huesca
Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

“ALTERACIONES EN EL PERFIL GENÉTICO Y EL DESARROLLO DE DISLIPEMIAS ASOCIADAS AL COLESTEROL”

“ALTERATIONS IN THE GENETIC PROFILE AND DEVELOPMENT OF
CHOLESTEROL ASSOCIATED DYSLIPEMIAS”

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Autora

Laura Pérez Naharro

Directora

Patricia Meade Huerta. Área de Bioquímica y Biología Molecular

Fecha de presentación

3 de julio de 2017

Facultad Ciencias de la Salud y del Deporte, Huesca. Promoción 2013-2017

ÍNDICE

1. Introducción y justificación	1
2. Objetivos	3
3. Metodología	3
4. Colesterol como causa de hipercolesterolemia	4
4.1 Vías metabólicas del colesterol.....	6
4.2 Regulación de los niveles de colesterol.....	8
4.2.1 A través de la HMG-CoA reductasa.....	8
4.2.2 A través del transporte reverso del colesterol (TRC).....	10
4.2.3 Regulación por medio de la actividad de la Acil-CoA colesterolaciltransferasa (ACAT)	10
5. Generalidades de la Hipercolesterolemia Familiar (HF)	11
5.1 Causas	11
5.2 Tipos de HF.....	11
5.3 Fenotipo.....	12
5.4 Incidencia de la HF en España	13
5.5 Diagnóstico	15
6. Factores genéticos de la Hipercolesterolemia Familiar	19
6.1 Actividad de los receptores-LDL	19
6.2 Tipos de mutaciones genéticas responsables del desarrollo de la HF	20
6.2.1 Mutación en el gen del receptor-LDL	20
6.2.2 Mutación en el gen de la APOB	22
6.2.3 Hipercolesterolemia asociada a mutaciones en el gen PCSK9	23
6.2.4 Hipercolesterolemia autosómica recesiva	24
6.2.5 Sitosterolemia (Hipercolesterolemia pseudohomocigota).....	25
6.3 Polimorfismos	26
6.3.1 Factores externos y polimorfismos en el desarrollo de la HF.....	26

7. Tratamiento de la HF	31
7.1 Tratamiento dietético.....	31
7.2 Polimorfismos y tratamiento dietético	33
7.2.1 Polimorfismos en el gen de la APOE	33
7.2.2 Polimorfismos y transportadores de colesterol ABCG5/G8.....	34
7.2.3 Polimorfismos y dieta mediterránea	36
7.2.4 Polimorfismos y el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI).....	38
7.2.5 Polimorfismos e isoflavonas	39
7.2.6 Polimorfismos y esteroles	39
7.2.7 Polimorfismos en el gen de la APOB	39
7.2.8 Polimorfismos en el gen que codifica para la lipasa hepática.....	40
7.3 Tratamiento farmacológico	40
7.3.1 Estatinas.....	41
7.3.2 Secuestradores de ácidos biliares.....	42
7.3.3 Inhibidores de la absorción de colesterol	43
7.3.4 Inhibidores de PCSK9	44
7.4 Terapia génica	45
7.5 Trasplante hepático	47
7.6 LDL-Aféresis	47
8. Conclusiones	49
9. Bibliografía	50

LISTADO DE ABREVIATURAS

<: Menor

>: Mayor

ABCG5/ABCG8: Transportadores de colesterol

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados

AGS: Ácidos grasos saturados

ALT: Alanina aminotransferasa

AOVE: Aceite de Oliva Virgen Extra

APO: Apoproteínas

Arg: Arginina

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: ARN mensajero

AST: Aspartato aminotransferasa

ATP: Adenosín-Trifosfato

CFD: Cuestionario de frecuencia dietética

cHDL: Colesterol HDL

CHOL: Colesterol

CK: Creatina quinasa sérica

cLDL: Colesterol LDL

CV: Cardiovascular

Cys: Cisteína

dl: Decilitros

Dmed: Dieta mediterránea

ECV: Enfermedad cardiovascular

EEUU: Estados Unidos

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)

FFA: Ácidos grasos libres

FS: Frutos secos

g: Gramos

HC: Hidratos de Carbono

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HF: Hipercolesterolemia familiar

HMG-CoA: Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

IDL: Lipoproteína de densidad intermedia

INSING-1: Proteína del gen 1 inducida por insulina

LCAT: Lecitin-Colesterol-Acil-Transferasa

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LDLr: Receptor-LDL

LDLRAP-1/ARH: Proteína adaptadora del receptor-LDL

LIPC: Lipoteín lipasa hepática

LPL: Lipoproteín-Lipasa

MEDPED: Make Early Diagnosis to Prevent Early Death

mg/dl: Concentración en miligramos/decilitros

mg: Miligramos

MTHFR: Metilentetrahidrofolato reductasa

NADPH: Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato

NPC1L1: Proteína politópica transmembrana

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: Proteínas

PC: Fosfolípidos

*PCSK9: Convertasa de proteínas
subtilisina/kexina 9*

PKA: Proteína quinasa adenosín monofosfato

*PPARA: Proliferadores de peroxisomas
activadores del receptor α*

QM: Quilomicrones.

*RCLH: Criterios red clínica de lípidos
holandesa*

*SCAP/SREBP: Complejo de unión entre las
proteínas SREBP y SCAP*

*SCAP: Proteína activadora del corte de
SREBP*

*SREBP: Proteínas de unión reguladoras de
esteroles*

TG: Triglicéridos

TRV: Transporte reverso de colesterol

Val: Valina

VCT: Valor calórico total

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Existen alteraciones en genes involucrados en la síntesis, transporte y metabolismo de lipoproteínas conocidas como mutaciones o polimorfismos que dan lugar al desarrollo de enfermedades. Este trabajo se centrará en aquellas alteraciones relacionadas con el gen del receptor-LDL y el desarrollo de dislipemias, en concreto la hipercolesterolemia familiar.

Las dislipemias son patologías relacionadas con alteraciones metabólicas, caracterizadas por concentraciones altas de lípidos (colesterol o triacilglicerolos) en sangre. La importancia de estas enfermedades resalta en la existencia de una relación directa entre enfermedad cardiovascular (ECV) y altos niveles plasmáticos de colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triacilglicerolos (TG). Hace más de 50 años, en 1961 concretamente, se demostró la asociación entre concentraciones elevadas de colesterol y el riesgo de sufrir ECV, siendo la principal causa de muerte a nivel mundial.

La arterosclerosis es una enfermedad caracterizada por la acumulación de placa (grasas, colesterol y calcio mayormente) en las arterias. Las arterias son vasos sanguíneos por donde fluye la sangre hacia todos los tejidos del organismo, incluyendo el corazón. Es por ello que el depósito, con el paso del tiempo, hace endurecer y estrechar las arterias limitando el flujo sanguíneo hacia órganos y tejidos del organismo. El resultado es un bloqueo total o parcial de la corriente sanguínea que, dependiendo de su localización, da lugar a complicaciones diferentes (*Figura 1*).

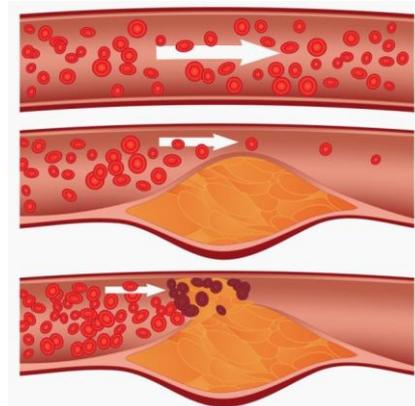


Figura 1. Formación placa de ateroma en la arteria (patologiavascular.blogspot.com.es)

Un estrechamiento de las arterias coronarias puede provocar angina de pecho, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca. Un estrechamiento en las arterias próximas al cerebro puede causar ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular. Por otro lado, el crecimiento de la placa también puede tener como consecuencia un abultamiento en la pared arterial, conocido como aneurisma, que puede ser mortal en el caso de provocar una hemorragia interna al romperse la arteria.

El receptor-LDL se caracteriza por ser un complejo macromolecular cuya función es transportar el colesterol desde el hígado hacia otros tejidos periféricos. Representa el principal mecanismo que regula la concentración plasmática de colesterol, por lo que un funcionamiento inadecuado conduce a hipercolesterolemia y con ello al desarrollo de enfermedades relacionadas a esta patología.

En el caso de la hipercolesterolemia familiar (HF), dislipemia primaria de origen genético, las concentraciones elevadas de colesterol se deben a mutaciones en el receptor-LDL mayormente. Padeecer esta patología eleva el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares de forma prematura debido a los altos niveles de colesterol desde el nacimiento. Ocasiona la formación de plaquetas (arterosclerosis) y con ello enfermedades coronarias, siendo el infarto de miocardio la principal causa de muerte, por lo que la esperanza de vida de esta población es menor. De hecho, los primeros análisis del registro de HF en el Reino Unido (Simon Broome Registry), mostraron que esta población tiene una mortalidad coronaria 100 veces superior respecto a la población general. En España, según el estudio ENRICA, uno de cada dos españoles podría tener HF, siendo la enfermedad monogénica más frecuente.

Teniendo en cuenta las graves complicaciones que tiene esta dislipemia genética y que el riesgo de sufrir ECV de forma prematura es 20 veces mayor en aquellas personas que no han sido diagnosticadas, el presente trabajo hace una recopilación de los conocimientos generales de la HF, que incluyen de qué trata, sus diferentes causas, cómo se hereda y posibles tratamientos nutricionales y farmacológicos. Además de destacar la importancia de llevar a cabo un screening universal a través de pruebas y exámenes en las poblaciones para así identificar los pacientes con HF a edades tempranas y establecer un diagnóstico precoz. Por último, se hace un análisis detallado de su relación con la genética, donde se incluyen conocimientos más innovadores y específicos como los factores genéticos involucrados en su desarrollo para posibles tratamientos y/o prevenciones, teniendo en cuenta la variabilidad genética individual. De esta forma, se pretende conseguir una reducción de los niveles de colesterol LDL y con ello, la mortalidad asociada a las complicaciones cardiovasculares que tienen lugar cuando se mantiene, de forma prolongada, concentraciones elevadas de colesterol.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo del presente Trabajo Fin de Grado es profundizar en los conocimientos generales de la hipercolesterolemia familiar.

Objetivos específicos

- Recopilar información actualizada sobre las causas, variantes, fenotipo e incidencia de la hipercolesterolemia familiar en España.
- Evaluar la metodología diagnóstica de la hipercolesterolemia familiar y su relación con las alteraciones genéticas.
- Evaluar la relación existente entre el perfil genético y el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

3. METODOLOGÍA

Con la finalidad de alcanzar el objetivo de este estudio, se ha realizado una revisión bibliográfica obteniendo información de diferentes artículos originales de investigación y revisiones científicas buscados a través de bases de datos como Pubmed (US National Library of Medicine, National Institutes of Health), SCIELO (Scientific Electronic Library Online) y ScienceDirect. Además, se obtuvo información de artículos publicados en la Revista Española de Nutrición Humana y Dietética, capítulos de libros y en la página web de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (www.cholesterolfamiliar.org). Todos ellos relacionados con dislipemias, en particular la hipercolesterolemia familiar, y su relación con la nutrigenética. Para la búsqueda se han empleado diferentes palabras clave como: homozygous/heterozygous familial hypercholesterolemia, treatment, LDL receptor, apolipoprotein B, PCSK9, gene therapy, polymorphisms, mutations, cholesterol, nutrigenomics, nutrigenetics, genome, nutrition, health, disease, prevention.

4. COLESTEROL COMO CAUSA DE HIPERCOLESTEROLEMIA

El colesterol es uno de los lípidos más importantes que se encuentran en nuestro organismo. Está presente en los tejidos y en el plasma sanguíneo de forma libre o combinado con un ácido graso (AG) de cadena larga denominado éster de colesterol, forma en la que puede ser almacenado. El colesterol es anfipático, por lo que destaca como componente estructural de membranas en células animales. Se sintetiza a partir de la acetil coenzima A (Acetil-CoA) y también es precursor de hormonas sexuales, hormonas corticoesteroidales, sales biliares y vitamina D.

El colesterol se encuentra en alimentos de origen animal como la yema de huevo, hígado y demás vísceras, mariscos, grasa de carnes, leche, mantequilla o quesos cremosos.

La mayor parte del colesterol de nuestro organismo es incorporado a través de la alimentación o sintetizado por el hígado. Una vez absorbido pasa al plasma sanguíneo donde es transportado por unas proteínas específicas, las lipoproteínas, y así puede ser distribuido a los diferentes tejidos y órganos. Estas proteínas específicas están compuestas por un núcleo que consta de TG y ésteres de colesterol, y una superficie donde se encuentran los fosfolípidos, el colesterol libre y las apoproteínas (*Figura 2*).

Las apoproteínas (APO) (*Tabla 1*) tienen un papel fundamental en el metabolismo lipídico, contribuyendo a la solubilidad de la lipoproteína, actuando como ligando para receptores celulares y como cofactores de enzimas. Cada una tiene varias funciones, por ejemplo la APOB48 es el principal componente de los quilomicrones, mientras que la APOB100 lo es de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL).^[1]

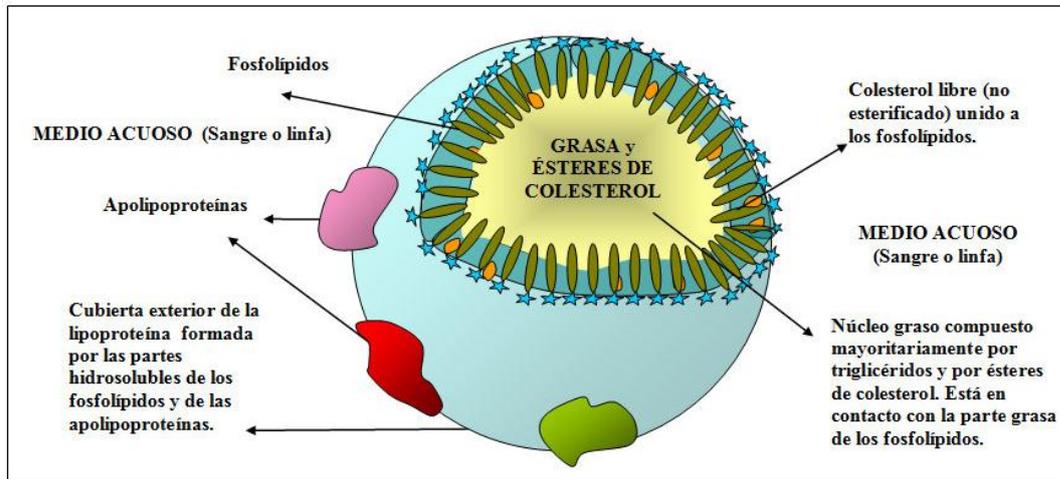


Figura 2. Estructura general de una lipoproteína (delnutrientealadieta.com)

En cuanto a las lipoproteínas, existen 4 clases principales que varían en densidad de acuerdo con la concentración de componentes lipídicos y proteicos (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de las Apoproteínas. (Adaptado Mataix Verdú, 2009)

Apoproteína	Distribución	Función	Origen
APOA1	HDL	Activación Lecitín-Colesterol-Acil-Transferasa (LCAT)	Hígado e intestino
APOA2	HDL	Estabilización HDL	Hígado e intestino
APOB100	VLDL,IDL,LDL	Transporte de TG hepáticos. Reconocimiento celular de lipoproteínas	Hígado
APOB48	QM	Transporte de TG intestinales	Intestino
APOC2	QM,VLDL,IDL,LDL	Activación Lipoproteín-Lipasa	Hígado
APOC3	QM,VLDL,IDL,LDL	Inhibición Lipoproteín-Lipasa	Hígado
APOD	HDL	Transporte de ésteres de colesterol	Hígado
APOE	QM,VLDL,IDL,LDL	Reconocimiento de lipoproteínas	Hígado

El mayor contenido de TG se encuentra en los quilomicrones (QM) y en las VLDL, mientras que el mayor contenido de colesterol se encuentra en las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Transportan lípidos, colesterol y vitaminas liposolubles por la sangre.

Tabla 2. Lipoproteínas (Adaptado Mataix Verdú, 2009)

	<i>QM</i>	<i>VLDL</i>	<i>IDL</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL</i>
<i>Densidad (mg/ml)</i>	0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
<i>Composición Química (%)</i>	85% TG	50-55%TG	30%TG	7%TG	3-5%TG
<i>TG: Triglicéridos</i>	6% CHOL	21% CHOL	30% CHOL	50% CHOL	16-20%CHOL
<i>CHOL: Colesterol</i>	8% PC	15-18% PC	22% PC	20% PC	25% PC
<i>PC: Fosfolípidos</i>	1-2% P	10% P	18% P	25% P	40-55% P
<i>P: Proteínas</i>					

4.1 VÍAS METABÓLICAS DEL COLESTEROL

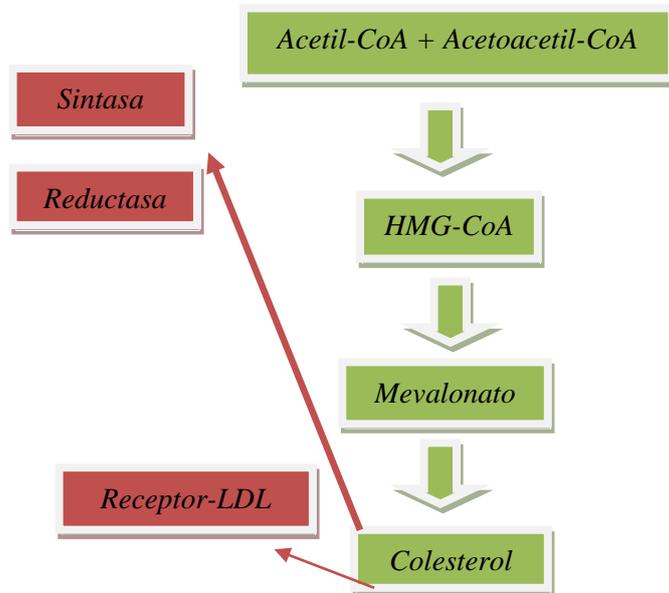
Existen dos vías diferentes según la procedencia del colesterol. El colesterol exógeno, aportado por la dieta; y el endógeno, sintetizado por nuestro organismo.

Cuando una persona ingiere un alimento que contiene colesterol, las células intestinales son capaces de absorber hasta un 40%. El colesterol y los demás lípidos procedentes de la dieta, una vez absorbidos, son transportados desde el enterocito al sistema linfático a través de los QM. Estas lipoproteínas son sintetizadas en el epitelio del intestino, salen desde ahí a través de conductos linfáticos hacia el torrente sanguíneo. Los TG son extraídos del QM por la enzima Lipoproteín-Lipasa (LPL), que los hidroliza en ácidos grasos libres y glicerol, liberándolos al músculo para ser oxidados y al tejido adiposo para ser almacenado en forma de energía. Una vez que los QM descargan los TG, llegan al hígado cargados de ésteres de colesterol. Estos residuos (remanentes de quilomicrones) son captados por los hepatocitos, por tanto, el hígado tiene un papel central en la regulación del metabolismo de colesterol. Es capaz de absorberlo, sintetizarlo y secretarlo en forma de esteroides. Los remanentes de QM son depurados por el hígado a través de un proceso mediado por receptores, se digieren dentro de los lisosomas hepáticos y se libera el colesterol que contenían para ser almacenados o utilizados en la síntesis de otras lipoproteínas. ^[1,2]

La captación de los remanentes de QM en el hígado es el punto de partida para la síntesis de colesterol endógeno, estando estrechamente relacionada con las necesidades del organismo. Dentro del retículo endoplasmático de los hepatocitos se forma colesterol a partir de la acetil-CoA. Este proceso requiere de energía en forma de ATP (adenosín-trifosfato) y la coenzima NADPH (nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato). La acetil-CoA se transforma en mevalonato por la acción de las enzimas 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) sintasa y reductasa. Este último paso es limitante en la síntesis de colesterol, la enzima HMG-CoA reductasa es diana farmacológica para disminuir los

niveles de colesterol plasmático. A partir del mevalonato se producen una serie de reacciones químicas que dan como resultado la molécula de colesterol (*Esquema 1*).

Esquema 1. Síntesis del colesterol endógeno en el hígado (Adaptado de Nelson and Cox. Lehninger principles of biochemistry, 2008)



El colesterol sintetizado, junto con una gran cantidad de TG también producidos en el hígado, viajan al resto de las células en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La cesión de TG hacia los tejidos muscular y adiposo, hace que las VLDL cambien su composición, sufriendo una transformación sucesiva en proteínas de densidad intermedia (IDL), baja (LDL) o alta (HDL); al ir perdiendo lípidos, la densidad de las lipoproteínas va aumentando.

Las LDL constituyen una reserva circulante de colesterol. Su función es transportar la mayor parte del colesterol sanguíneo hacia los tejidos periféricos. Son captadas por los hepatocitos o por cualquier otra célula del organismo gracias a receptores específicos situados en la membrana celular (receptor-LDL). Cuando las células requieren de colesterol, expresan el receptor-LDL en su membrana, así las LDL pueden ser captadas mediante endocitosis. La mayor parte de los receptores-LDL se encuentra en el hígado, entre el 60 y 80%. Una vez reconocida la partícula lipoproteica por la célula, se produce la invaginación de la membrana y se fusiona formando una vesícula. Esta vesícula se une junto con un lisosoma para la destrucción de los componentes restantes. Los productos de la degradación se liberan al citoplasma, entre ellos el colesterol libre.

Las HDL sintetizadas en el hígado e intestino, transportan el colesterol en el sentido opuesto a las LDL, es decir, desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su excreción en la bilis. Esta vía se conoce como transporte reverso de colesterol (TRC). Este transporte, que en humanos supone 6-9 mg de colesterol/kg peso corporal/día, viene impuesto por la incapacidad de las células para degradar el colesterol. En el hígado, el colesterol sufre un mayor grado de oxidación y se convierte en ácidos biliares, o bien se excreta como tal en la bilis. El TRC, además de esencial para la homeostasis del colesterol (*Figura 3*), se considera clave para impedir la acumulación de colesterol en los macrófagos de la íntima arterial y, por tanto, uno de los mecanismos en los que radican las propiedades antiaterogénicas de las HDL.

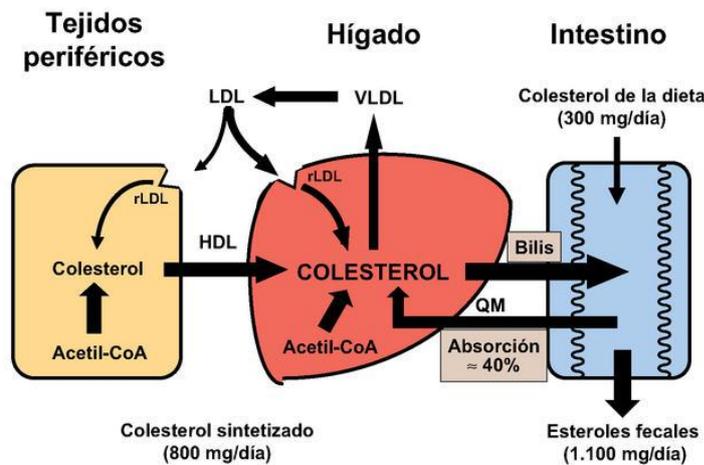


Figura 3. Homeostasis del colesterol (Maldonado Saavedra, et al, 2012)

Estudios epidemiológicos han demostrado la relación íntima existente entre las LDL y el riesgo de infarto de miocardio, por este motivo al colesterol transportado por las LDL se le conoce como “colesterol malo” y se considera a las LDL como proteínas con un alto índice de aterogenicidad, es decir, un alto potencial de obstrucción arterial y mayor riesgo de sufrir ECV. Mientras que niveles altos de HDL se han relacionado con una menor incidencia de infarto cardiaco y por ello factor protector contra la arterosclerosis. Así al colesterol transportado por las HDL se le denomina también “colesterol bueno”.

4.2 REGULACIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL

4.2.1 A TRAVÉS DE LA HMG-COA REDUCTASA

Los niveles de colesterol plasmático pueden modificarse a través de la dieta, proceso conocido como inhibición por retroalimentación. Cuando el colesterol es introducido al organismo por vía

exógena, este disminuye su síntesis y la actividad de la HMG-CoA reductasa, inhibiendo la formación de mevalonato a partir del acetil-CoA (*Esquema 1*).

El exceso de grasas en la dieta afecta también a la concentración plasmática de colesterol. Mientras que las grasas saturadas lo elevan al aumentar los niveles de acetil-CoA en las células hepáticas, las grasas poliinsaturadas tienen el efecto contrario.

Volviendo al papel directo que tiene la HMG-CoA reductasa sobre el colesterol, su regulación puede llevarse a cabo en diferentes niveles: transcripción, traducción, degradación y fosforilación.

- Transcripción: intervienen las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP). Cuando los niveles de colesterol disminuyen, las SREBP son liberadas para que puedan unirse al elemento regulador de esterol (SER), situado en el extremo 5' del gen de la HMG-CoA reductasa y por tanto, aumentando su transcripción.

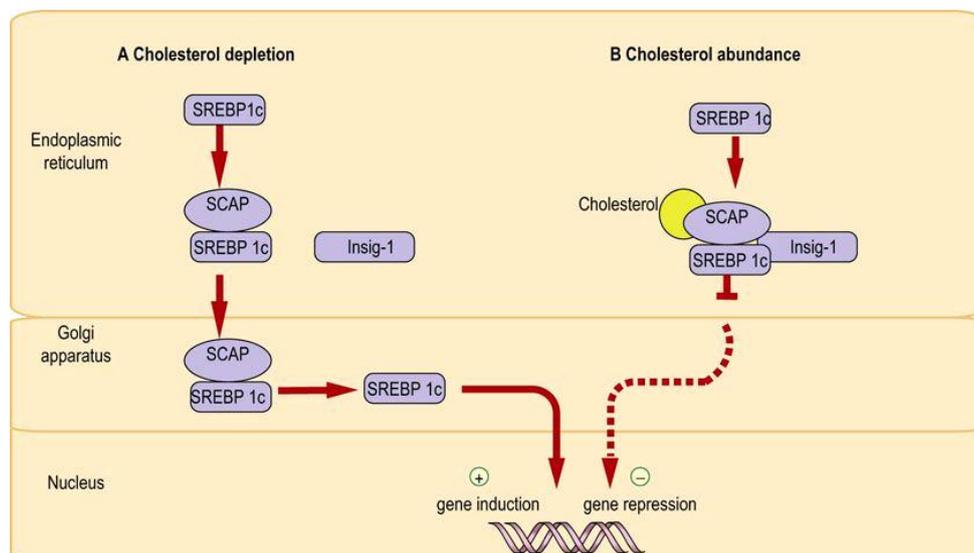


Figura 4. Regulación transcripcional de la HMG-CoA a través de las SREBP (doctorlib.info/medical/biochemistry/19.html)

Una baja concentración de colesterol libre en la membrana hace que el complejo de proteínas SCAP/SREBP se transfiera desde el retículo endoplasmático al aparato de golgi. La proteólisis del complejo tiene lugar y el factor de transcripción activo entra en el núcleo iniciando la transcripción en el gen de la HMG-CoA reductasa. En cambio, cuando la concentración de colesterol libre es alta, el cambio conformacional inducido por unión al colesterol en la proteína SCAP estabiliza su unión a la proteína INSIG-1. El complejo permanece en el retículo endoplasmático con SREBP en forma inactiva, y la transcripción de genes es reprimida (*Figura 4*).^[2]

- Traducción: la traducción del ARN mensajero (ARNm) de la HMG-CoA reductasa resulta inhibida por un derivado del mevalonato.
- Degradación: el aumento de los niveles plasmáticos de colesterol incrementa la susceptibilidad de la enzima a sufrir proteólisis, quedando inactivada.
- Fosforilación: se conoce como regulación a corto plazo de la enzima. La HMG-CoA reductasa es inhibida mediante fosforilación por una proteína quinasa activada por adenosín-monofosfato (PKA). El aumento de colesterol plasmático aumenta la fosforilación. El glucagón, los glucocorticoides y niveles altos de colesterol inhiben la desfosforilación de la enzima, manteniéndola inactiva, mientras que la insulina y hormonas tiroideas la activan (Figura 5).

4.2.2 A TRAVÉS DEL TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL

Gracias a la actividad de las HDL se puede eliminar el exceso de colesterol sanguíneo mediante el transporte hacia el hígado para que pueda ser excretado en la bilis, bien como tal o tras la transformación en sales biliares.

4.2.3 REGULACIÓN POR MEDIO DE LA ACTIVIDAD DE LA ACIL-COA COLESTEROACILTRANSFERASA (ACAT)

Al aumentar los niveles de colesterol, esta enzima lo esterifica y regula la actividad del receptor-LDL en la superficie celular para que pueda ser introducido (Figura 5).^[2,3]

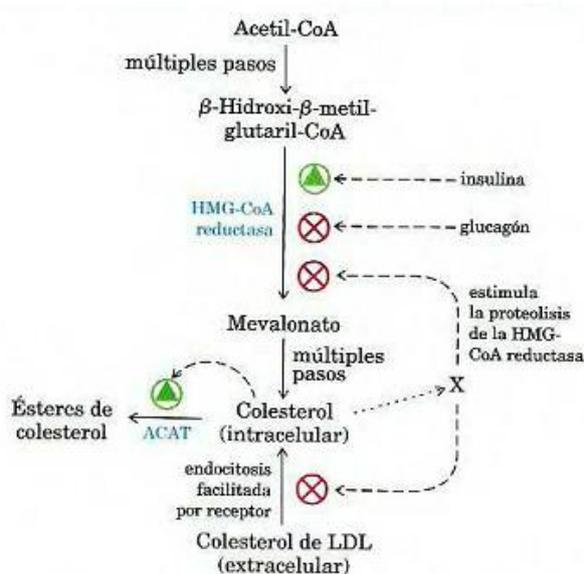


Figura 5. Activación de la HMG-CoA reductasa a partir de la insulina e inhibición a partir del glucagón. Almacenamiento de colesterol en forma de ésteres regulado por el colesterol intracelular. (bioquimica2uscblogspot.com)

5. GENERALIDADES DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La hipercolesterolemia familiar (HF) una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante que se manifiesta desde el nacimiento. Es conocida también como hiperbetalipoproteinemia, debido al aumento en la circulación de la fracción beta de lipoproteínas o LDL, es decir, se caracteriza por un desorden metabólico cuyo resultado es la elevada concentración plasmática de LDL ^[4,5]. Niveles de colesterol LDL superiores a 160mg/dl están considerados como valores altos, se recomienda que el valor sea inferior a los 100mg/dl.

5.1 CAUSAS

En la mayoría de los casos, el desarrollo de la enfermedad se debe a mutaciones en el gen que codifica para el receptor-LDL, situado en el cromosoma 19. Este trastorno supone una reducción del número de receptores encargados de reconocer e internalizar las LDL a nivel hepático, y por ello aumenta considerablemente los niveles de colesterol, favoreciendo su depósito en las arterias, y con ello el inicio de arterosclerosis.

5.2 TIPOS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Se distinguen dos variantes de HF: heterocigótica y homocigótica. En la forma heterocigótica uno de los alelos presenta una mutación en el gen mientras que el otro no está afectado. Ante esta situación, la persona tendrá la mitad de receptores LDL con un funcionamiento normal mientras que la otra mitad se encontrarán defectuosos o ausentes. Afecta a uno de cada 500 individuos. Como el número de receptores se reduce a la mitad, los receptores que llevan a cabo su función no son suficientes, por lo que se eleva al doble o triple la concentración extracelular de LDL, haciendo que los afectados presenten un alto riesgo de cardiopatía isquémica a edades comprendidas entre los 30 y 50 años ^[6]. En la variante homocigótica ambos alelos presentan la mutación, afectando prácticamente a todos sus receptores. Esta forma es muy rara, teniendo una prevalencia de 1/1000000. Al tener mutados ambos alelos del gen, carecen de receptores LDL por lo que presentan concentraciones muy elevadas de colesterol (700-1000 mg/dl). Desarrollan arterosclerosis de manera precoz y el hecho de someterse a

tratamientos agresivos no hace que los niveles plasmáticos de LDL mejoren significativamente por lo que acaban falleciendo debido a enfermedad cardíaca antes de los 30 años.



Figura 6. A) Xantomas del tendón de Aquiles B) Xantomas en extensores de las manos C) Arco corneal D) Xantomas eruptivos y planos (Mata et al, 2015).

5.3 FENOTIPO

Cualquier persona cuya concentración plasmática de colesterol total sea $>300\text{mg/dl}$, con niveles de triacilgliceroles normales ($<200\text{mg/dl}$), junto con antecedentes familiares, puede considerarse candidato a padecer HF. La presencia de arterosclerosis antes de los 55 años en hombres y 60 años en mujeres y haber sufrido infarto de miocardio en la niñez son motivos de sospecha.

Se pueden apreciar también depósitos de colesterol en forma de xantomas tendinosos. La más habitual se encuentra en forma de engrosamiento en los tendones de Aquiles y en los extensores de las manos. Menos frecuente se pueden apreciar xantomas tuberculosos sobre codos y nalgas, xantelasmas sobre los párpados y el arco corneal. Este último signo se trata de un anillo blanco, parcial o completo, situado en la periferia del iris (*Figura 6*). Es signo de diagnóstico de la HF si se presenta antes de los 45 años. ^[6]

En la forma homocigótica, antes del primer año de vida, los depósitos de colesterol en tendones y párpados ya se pueden apreciar. Es frecuente la poliartritis migratoria de grandes articulaciones con importante componente inflamatorio ^[7]. Esta variante se caracteriza por ser altamente dañina, ya que durante los primeros 10 años de vida la arterosclerosis se manifiesta junto con el infarto de miocardio.

De esta forma, el riesgo de mortalidad en estas personas es alto, pudiendo ocasionar la muerte antes de los 20 años.

En la hipercolesterolemia familiar heterocigótica, los depósitos de colesterol no suelen presentarse o aparecen con el paso de los años y no a edades tempranas, en forma de xantomas en los nudillos de las manos o en el tendón de Aquiles.

Como ya se ha nombrado anteriormente, la principal consecuencia de la HF es el desarrollo de arterosclerosis, provocada por los depósitos de grasa en las arterias. Esta enfermedad se manifiesta en la forma heterocigótica con el tiempo, presenta un largo periodo de incubación con signos y síntomas que se manifiestan entre la segunda y tercera década de vida en el hombre y más tarde en la mujer ^[8]. La arterosclerosis presente promueve el desarrollo de enfermedad coronaria prematura en esta variante, se presenta sobre los 45 años en hombres y 55 años en mujeres. Aproximadamente 1/3 de las mujeres y 2/3 de los hombres con HF heterocigótica manifiestan enfermedad cardiovascular antes de los 60 años. ^[9]

En el año 2002 los resultados de un estudio descriptivo llevado a cabo en España de casos con HF heterocigótica dieron como resultado un 22,5% de casos que presentaban xantomas tendinosos y un 21,7% de episodios cardiovasculares, siendo más frecuentes en hombres. También se observó que las mujeres poseían un colesterol HDL más elevado, quizás por este factor protector las mujeres sufrieron menos infartos. ^[10]

5.4 INCIDENCIA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN ESPAÑA

La HF constituye el 80% de las hiperlipemias, uno de cada dos españoles podría tener hipercolesterolemia según el estudio ENRICA, publicado en la Revista Española de Cardiología. Su origen es heredado, de transmisión autosómica dominante, estando expresada desde el momento del nacimiento. Se caracteriza por altos niveles de colesterol y es la enfermedad monogénica más frecuente de la especie humana.

Al tratarse de una enfermedad hereditaria autosómica dominante afecta al 50% de la descendencia. Su prevalencia es de aproximadamente una de cada 300-500 personas en la población general, estimándose en 100.000 en los españoles .Afecta de gran importancia al desarrollo de la enfermedad arterosclerótica y tiene un elevado riesgo para el desarrollo de ECV a edades tempranas. Se calcula que alrededor del 50% de los hombres y 20% de las mujeres que no se encuentran en tratamiento para la HF, presentarán infarto de miocardio en torno a los 50 años. En nuestro país, aproximadamente 55% de los hombres y 24% de las mujeres han presentado manifestaciones de patología coronaria alrededor de los 50-60 años (Figura 7).^[11]

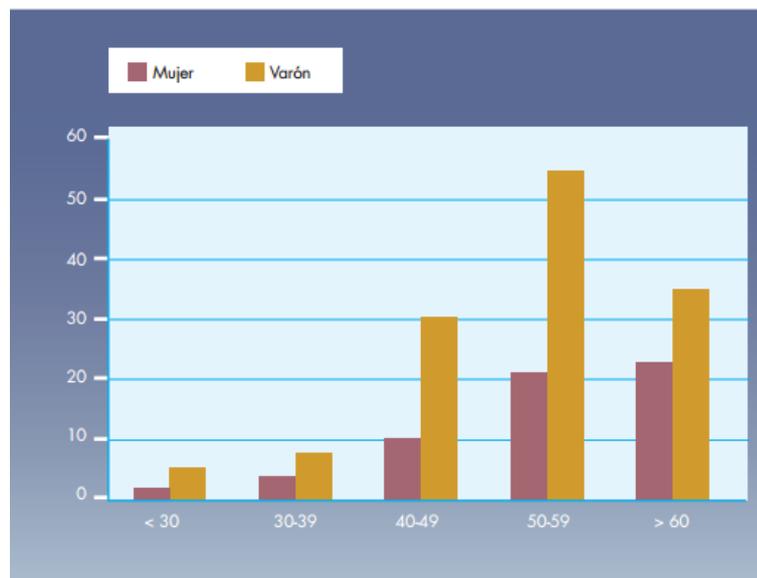


Figura 7. Manifestaciones cardiacas en España (Alonso & Mata, 2009).

Aproximadamente, entre 80.000 y 100.000 personas son portadoras de la forma heterocigótica en España, y sólo un 30% son diagnosticados. El resto no serán tratados y presentarán un 50% en mujeres y 85% en hombres de posibilidad de sufrir un evento coronario antes de los 65 años.

Es importante mencionar que la HF se relaciona estrechamente con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, llegando a convertirse en la principal causa de muerte la cardiopatía isquémica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en nuestro país las ECV son la primera causa de muerte y la tercera causa de años potenciales de vida perdidos. Se calcula que estas enfermedades ocasionan aproximadamente un 8% del gasto sanitario anual, debido fundamentalmente a los costes de las hospitalizaciones y a las pérdidas de productividad. Por ello la OMS ha reconocido que la HF es uno de los pocos defectos genéticos que cumple todos aquellos requisitos necesarios para desarrollar un programa de cribado a gran escala.

El programa MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) tiene como objetivo la identificación y el tratamiento de aquellas personas que tengan altos niveles plasmáticos de colesterol, al traducirlo: “realizar diagnóstico precoz para evitar muerte prematura”. Está presente en Estados Unidos (EEUU) y diversos países de Europa, Asia y Australia. Los diferentes países participan en el programa a través de la investigación clínica y científica en el área de dislipemias de origen genético.

En España, en el estudio SAFEHEART (desde el 2004 hasta junio de 2016) se han incluido 4.582 casos correspondientes a 826 familias ^[12]. El número de casos varía de acuerdo a la comunidad autónoma donde residen los participantes (*Figura 8*).

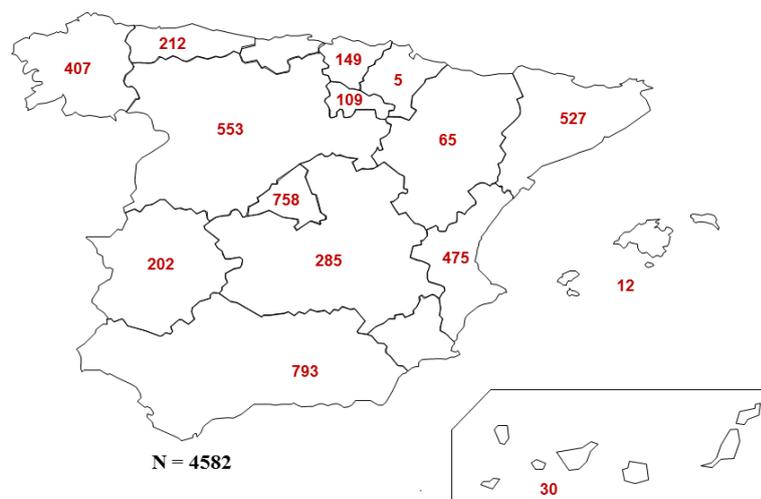


Figura 8. Número de casos de HF según el último estudio SAFEHEART de acuerdo a la comunidad autónoma (Safeheart.cholesterolfamiliar.org)

5.5 DIAGNÓSTICO

Debido al riesgo de patología coronaria al que están expuestos los afectados por HF el diagnóstico precoz resulta de gran importancia. Diferentes son las estrategias utilizadas a la hora de diagnosticar esta enfermedad. En primer lugar existe una serie de criterios clínicos y una posterior confirmación genética.

En adultos, niveles superiores a 220 mg/dl de colesterol LDL, antecedentes familiares con hipercolesterolemias, presencia de episodios cardiacos prematuros, xantomas y/o arco corneal sirven de diagnóstico de la enfermedad dentro del ámbito clínico, aunque las herramientas clave para llevar a cabo un correcto diagnóstico son: el Simon Broome británico (*Tabla 3*) y el programa

MEDPED/Criterios de la red clínica de lípidos holandesa (RCLH) (Tabla 4). En España, estos dos junto con el diagnóstico genético confirmar la valoración. ^[12,13]

Tabla 3. Criterios diagnósticos del Simon Broome Familial Hypercholesterolemia Register para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar. Adaptada ^[18]

Criterios	Descripción	
A	Colesterol total > 7,5 mmol/L en adultos o > 6,7 mmol/L en niños de edad superior a 16 años. O colesterol LDL > a 4,9 mmol/L en adultos o > 4,0 mmol/L en niños mayores de 16 años.	
B	Xantomas tendinosos en el paciente o en familiares de primer grado.	
C	Diagnóstico genético de mutación en el gen del LDLr o en el gen de la APOB.	
D	Historia familiar de infarto de miocardio antes de los 50 años en un familiar de segundo grado o antes de los 60 años en uno de primer grado.	
E	Historia familiar de concentraciones de colesterol > 7,5 mmol/L en familiares de primero o segundo grado.	
Diagnóstico	Definitivo	Criterio a y criterio b o c
	Probable	Criterio a y criterio d o criterio a y e

El diagnóstico en niños y adolescentes se puede intuir cuando los niveles de colesterol LDL superan la concentración de 190mg/dl o bien >150mg/dl junto con antecedentes familiares de hipercolesterolemias o episodios cardiacos en uno de los progenitores. Cuando uno de los progenitores sufre de HF, se recomienda llevar a cabo el diagnóstico a la descendencia a partir de los 2 años para una mayor prevención primaria.

El diagnóstico en la forma homocigótica ^[12] debe llevarse a cabo lo antes posible debido a la gravedad de las consecuencias que conlleva. Los signos más relevantes para confirmar el diagnóstico de la variante son niveles de colesterol LDL > 500mg/dl en aquellas personas que no estén sometidas a ningún tipo de tratamiento hipocolesterolemizante, o en el caso de aquellas que sí estén tratadas, un nivel de colesterol LDL > 300mg/dl. La presencia de xantomas a edades inferiores a los 10 años y/o antecedentes familiares también son signos importantes a la hora de llevar a cabo un posible diagnóstico. La arterosclerosis agravada que se desarrolla puede manifestarse como patología cardiaca en edades muy tempranas y/o estenosis aórtica, las cuales si no son tratadas pueden ocasionar la muerte antes de los 20 años.

Para la forma heterocigótica ^[12], el diagnóstico clínico se basa en la presencia de altos niveles de colesterol total y colesterol LDL en combinación con uno o más de los siguientes criterios:

- Historia familiar de hipercolesterolemia

- Familiares que hayan sufrido de forma prematura accidentes cardiovasculares
- Presencia de depósitos de colesterol en tejidos extravasculares

Tabla 4. Escala de criterios del Programa Internacional de la OMS, MEDPED para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar. Adaptada ^[12].

1. Historia familiar

Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular prematura (varones < 55 años, mujeres < 65 años)	1
Familiar de primer grado con niveles de colesterol LDL > 5,4 mmol/L	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal antes de los 45 años de edad	2
Familiar de primer grado menor de 18 años con niveles de colesterol LDL > 3,8 mmol/L	2

2. Antecedentes personales

Pacientes con enfermedad coronaria prematura (varones < 55 años, mujeres < 60 años)	2
Pacientes con enfermedad arterial cerebral o periférica prematura (varones < 55 años, mujeres < 65 años)	1

3. Examen físico

Xantomas tendinosos	6
Arco corneal antes de los 45 años	4

4. Estudios bioquímicos (colesterol LDL)

> 330mg/dl (> 8,5mmol/L)	8
Entre 250-239 mg/dl (6,5-8,5 mmol/L)	5
Entre 190-249 mg/dl (4,9-6,4 mmol/L)	3
Entre 155-189 mg/dl (4-4,8 mmol/L)	1

El diagnóstico genético se ofrece cuando, según los criterios de la red clínica de lípidos holandesa, la puntuación es igual o superior a 6 (*Tabla 4*). Constituye el diagnóstico definitivo, sin embargo, el no detectar una mutación no excluye del diagnóstico de la enfermedad cuando la persona presente el fenotipo característico.

El test genético, denominado Lipochip, es capaz de identificar mutaciones relacionadas con la HF, las más frecuentes en España están asociadas al gen del receptor-LDL. Funciona mediante la técnica de microarrays de expresión, gracias a la capacidad que presenta el ADN para unirse de forma específica a su secuencia complementaria. ^[14]

El Lipochip fue creado por la empresa Lácer S.A. junto con el soporte tecnológico de Progenika-Medplant Genetics, empresa que se encargó de diseñar una micromatriz de ADN donde incluyó cada

una de las mutaciones descritas hasta el momento en nuestro país. Cabe nombrar que el desarrollo del Lipochip fue gracias a la Fundación Hipercolesterolemia Familiar y el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza. ^[14, 15]

En España se han identificado más de 260 mutaciones en el gen del receptor-LDL asociadas al desarrollo de la HF. La gran mayoría de esas mutaciones son puntuales aunque se han visto casos con diferentes reordenamientos en las regiones afectadas, por ello no sólo es importante confirmar la existencia de una mutación sino también la causa de esta para así elegir la terapia. La identificación genética de las mutaciones en el receptor LDL, APOB o PCSK9 han sido reconocidas en el 60-80% de los individuos que presentan el fenotipo de la hipercolesterolemia familiar.

Una vez dado el consentimiento informado, el médico deberá llevar a cabo una valoración del caso a tratar y del riesgo que este presenta. El diagnóstico genético se solicita a través de una muestra de saliva al laboratorio y este emitirá el informe con los resultados al médico.

Un resultado positivo en el test genético da pie a evaluar de esta misma manera a los familiares de primer grado. Es decir, cuando un “caso índice” ha sido diagnosticado se ofrece a hijos, padres y hermanos el estudio del test genético sin necesidad de valorar a través de los criterios diagnósticos (MEDPED).

En aquellos cuyo resultado sea negativo, el paciente será informado acerca de hábitos saludables para controlar la hiperlipemia además de ser seguido en el tiempo. ^[16]

6. FACTORES GENÉTICOS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Entre los defectos genéticos que dan lugar a la HF se han descrito mutaciones en dos genes principalmente, en el receptor-LDL y en el gen que codifica para la APOB100. Estas mutaciones son responsables de reducir la capacidad de captación y posterior utilización hepática de colesterol, provocando un aumento de los niveles plasmáticos. ^[17,19]

6.1 ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES-LDL EN EL HÍGADO

Los receptores-LDL son sintetizados hacia la membrana plasmática y fijados por la proteína clatrina gracias a la proteína adaptadora del receptor-LDL (LDLRAP-1) para incorporar el colesterol al interior celular. Los receptores-LDL reconocen las LDL a través de las APOB100 y APOE, presentes en la lipoproteína de baja densidad.

Es un proceso de endocitosis mediado por receptor (*Figura 9*), el colesterol contenido en las LDL es hidrolizado, dando lugar a aminoácidos libres y colesterol libre cuando es necesaria su actividad en algún tejido. El colesterol no esterificado puede llegar a ser tóxico, por lo que debe ser utilizado en la formación de membranas o en la síntesis de hormonas. En el caso de no ser necesario para alguna de sus funciones, es esterificado mediante la enzima ACAT y almacenado como reserva de colesterol.

Una vez completado el proceso interviene la proteína PCSK9, cuya función es regular el número de receptores-LDL. La unión de la proteína con el receptor-LDL da lugar a la degradación de estos receptores, dejando de estar disponibles y como consecuencia, aumenta el nivel plasmático de colesterol LDL (*Figura 10*).

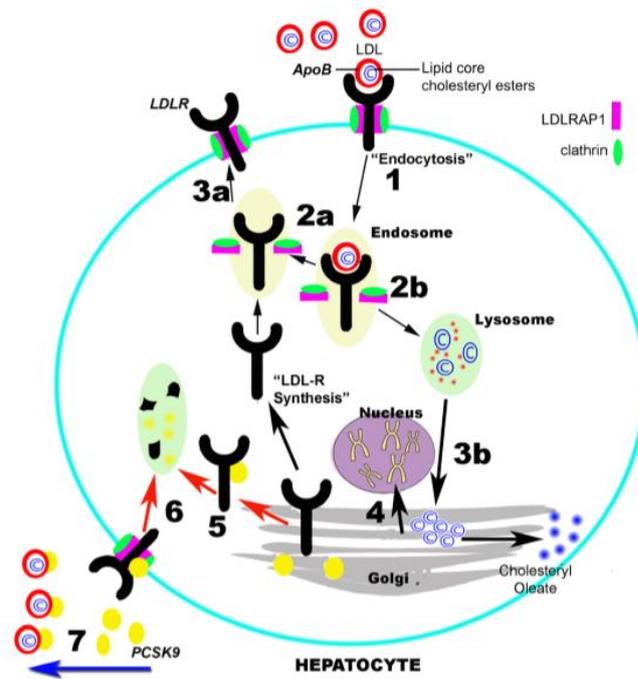


Figura 9. Captación de colesterol hepático a través del receptor-LDL (Henderson et al., 2016)

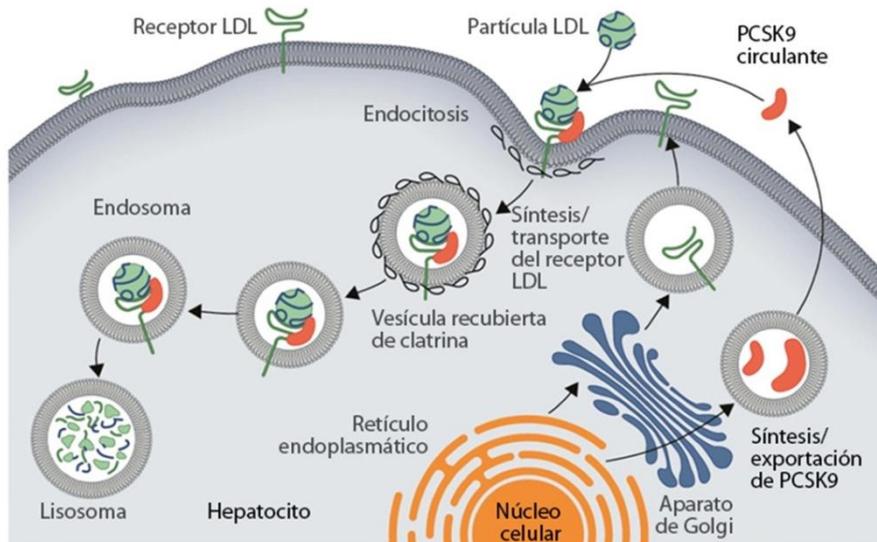


Figura 10. Actividad de la proteína PCSK9 a través de su unión con el receptor-LDL (Lambert et al. 2012)

6.2 MUTACIONES GENÉTICAS RESPONSABLES DEL DESARROLLO DE LA HF

6.2.1 MUTACIÓN EN EL GEN DEL RECEPTOR-LDL

La mayoría de las personas que sufren HF presentan mutaciones en el gen del receptor-LDL (*Figura 11*). Actualmente hay descritas más de 900 mutaciones en las que se incluyen mutaciones puntuales, tanto en la región del promotor como en la región codificante y en uniones intrón-exón, además de deleciones e inserciones. El defecto ocasionado es la inadecuada actividad de los receptores-LDL, ocasionada por:

- Receptor negativo: no se expresa en la superficie celular debido a la falta de síntesis o de transporte desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi.
- Receptor defectuoso: caracterizado por una baja capacidad de unión a las LDL.
- Defecto de internalización: el proceso de internalización de LDL al interior de la célula no funciona correctamente.
- Defectos en el reciclaje del receptor-LDL.

Las mutaciones presentes en el gen del receptor-LDL pueden ser de diferentes tipos:

Mutación tipo 1: es la más frecuente, destaca que los alelos son nulos e impiden la síntesis de cualquier receptor. Puede producir alelos nulos debido a deleciones que eliminan el promotor del receptor-LDL y como consecuencia no se produce ARN mensajero (ARNm).

Mutación tipo 2: los alelos se presentan defectuosos para el transporte debido a que las proteínas codificadas del receptor no adoptan la estructura tridimensional correspondiente, quedando bloqueadas de manera total o parcial en el transporte entre el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi.

Mutación tipo 3: los alelos presentan defectos para la unión. Codifican proteínas del receptor y son capaces de transportarlas de manera adecuada pero no de unir a las LDL.

Mutación tipo 4: los alelos están incompletos y no pueden internalizar las LDL. Codifican proteínas que son transportadas a la superficie celular y unen LDL de manera correcta, sin embargo, no se agrupan en vesículas por lo que no pueden ser internalizadas.

Mutación tipo 5: los alelos son defectuosos para el reciclado. Codifican receptores que son capaces de unir las LDL e internalizar en vesículas pero no liberan el ligando en el endosoma por lo que no se reciclan a la superficie celular.

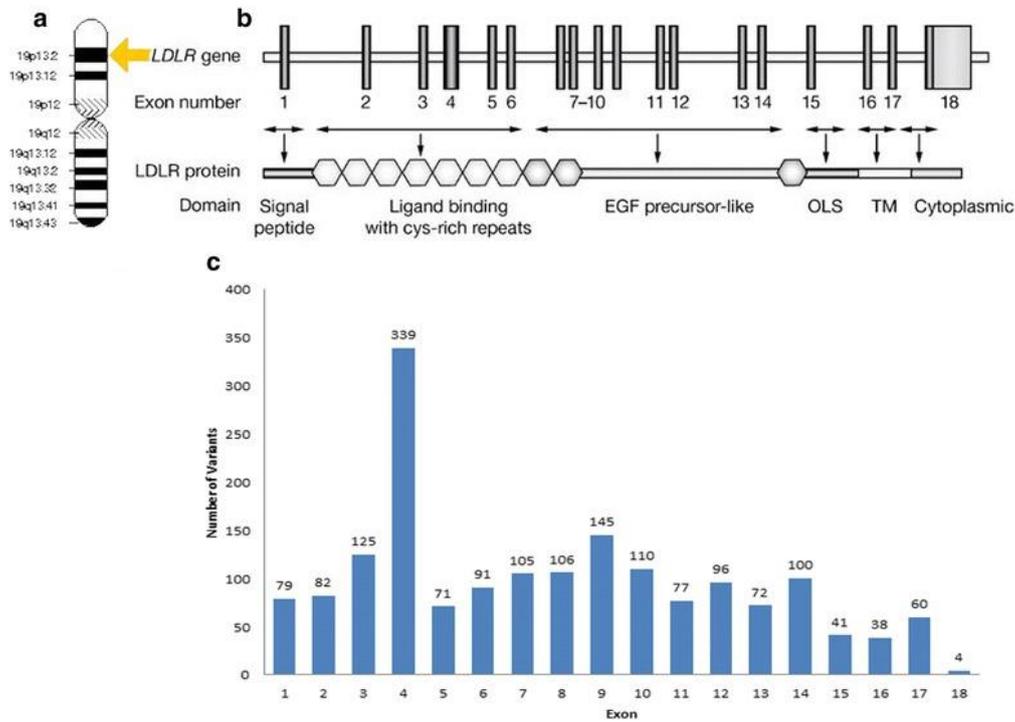


Figura 11. a) Localización del gen del receptor LDL en el brazo corto del cromosoma 19 en la posición 13.2. b) Dominios de la proteína del receptor-LDL c) Mutaciones conocidas en los diferentes exones del gen que codifica para el receptor-LDL (Henderson et al., 2016)

Los sujetos con HF, al tener una alteración de los receptores-LDL no pueden catabolizar las lipoproteínas por la vía normal y derivan su degradación hacia la vía catabólica de los macrófagos, dando lugar a la formación de células espumosas. Esta vía alternativa de degradación de las LDL también se conoce como el camino “scavenger”, ya que los receptores encargados de captar las LDL en los macrófagos se denominan de esta forma. Los macrófagos digieren las LDL y aproximadamente la mitad del colesterol contenido en las lipoproteínas queda depositado en el citoplasma.

6.2.2 MUTACIONES EN EL GEN DE LA APOB

Las mutaciones en el gen de la APOB100 son causantes de la segunda forma monogénica descrita de la HF (Figura 12). Los pacientes con mutaciones en este locus presentan cuadros clínicos menos severos, con una aterogenicidad menor que los observados en pacientes con mutaciones en el receptor-LDL.

La prevalencia es bastante más baja que la debida a defectos en el receptor-LDL, aunque varía mucho (2-12%) de acuerdo a la población estudiada.

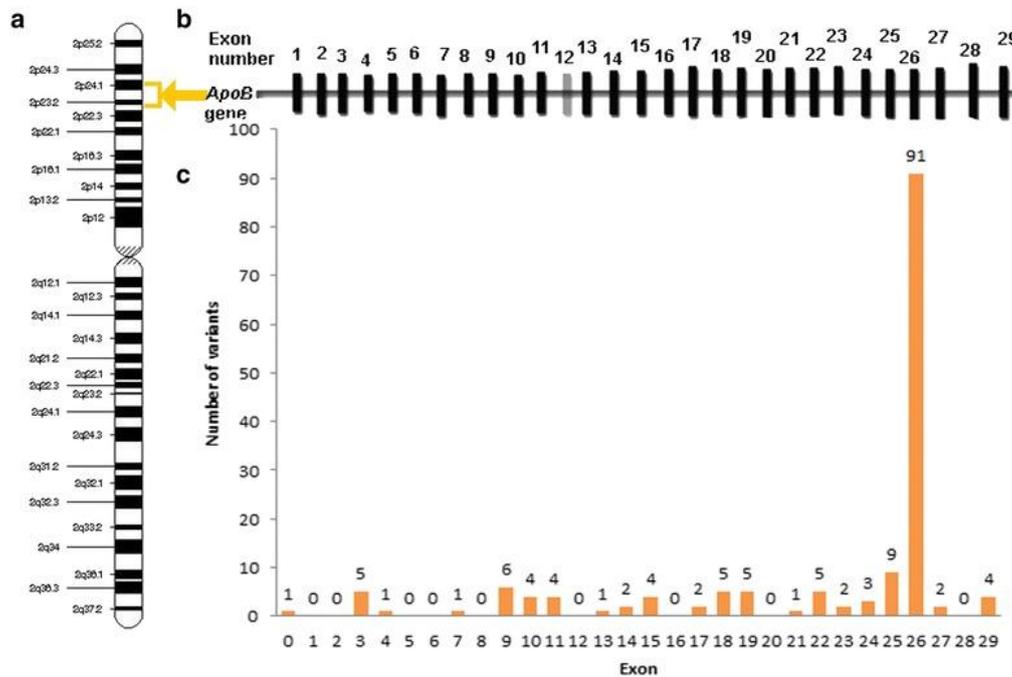


Figura 12. Gen ApoB-100 a) Localización del gen en el brazo corto del cromosoma 2, entre la posición 23 y 24. b) Representación de exones. c) La mayoría de las mutaciones del gen se localizan en el exón 26. (Henderson et al. 2016).

La APOB100 tiene la función de unirse al receptor-LDL en el hígado. Defectos en su gen ocasionan una baja afinidad de la proteína por el receptor. Con ello se observan niveles plasmáticos de colesterol similares a los observados con mutaciones en el gen del receptor-LDL, por lo que la diferencia entre estas mutaciones sólo puede distinguirse a través de un análisis genético.

Hoy en día son 4 las mutaciones que se conocen en este gen que estén asociadas a la HF. La más conocida se localiza en el gen de la APOB3500, donde el aminoácido arginina es sustituido por glutamina. Presenta una incidencia mayor en países del centro de Europa, sin embargo, no tanto en el norte y sur.

6.2.3 HIPERCOLESTEROLEMIA ASOCIADA A MUTACIONES EN PCSK9

Se han encontrado pacientes con HF que presentan mutaciones en otros genes. En el 2003 se describió una nueva mutación en el gen de la apoproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (Figura 13), una serina proteasa que participa en la degradación del receptor-LDL a través de su unión al

complejo LDL-receptor-LDL. De esta forma se regulan los receptores de la superficie celular contribuyendo así al equilibrio plasmático de colesterol.

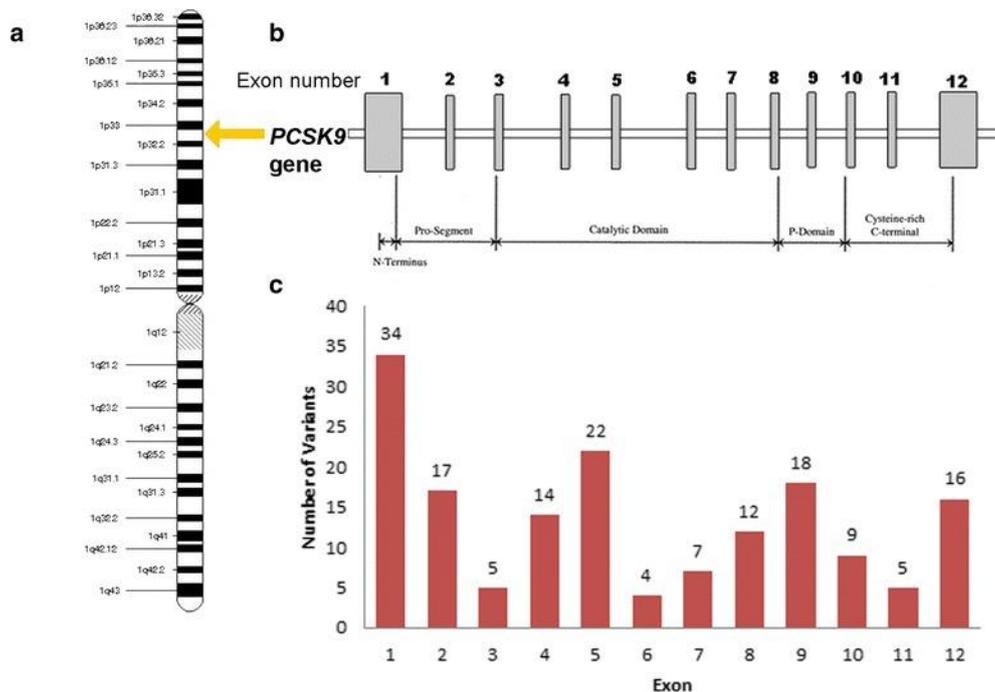


Figura 13. Gen PCSK9 a) Localización del gen en el brazo corto del cromosoma 1 en la posición 32.3. b) Representación de exones. c) Diferentes mutaciones asociadas al gen PCSK9 (Henderson et al. 2016)

Un defecto en el gen dará lugar a una sobreexpresión de PCSK9. Como consecuencia, pocos receptores-LDL se encontrarán disponibles debido a una reducción de su reciclaje hepático, generando un aumento en los niveles de colesterol sérico y una hipercolesterolemia severa. [21]

6.2.4 HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA RECESIVA

La hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH) tiene lugar debido a mutaciones en la proteína adaptadora del receptor-LDL, conocida como LDLRAP1 o ARH (Figura 14), codificada por el gen LDLRAP. El defecto fisiológico se caracteriza por la incorrecta internalización de las LDL, ya que esta proteína se encarga de agrupar los receptores-LDL en las cavidades revestidas de clatrina en la superficie de los hepatocitos. Una mutación en el gen que codifica para LDLRAP1 dificulta gravemente la captación de LDL. Los síntomas y niveles de colesterol LDL son similares a los observados en pacientes con HF homocigótica.

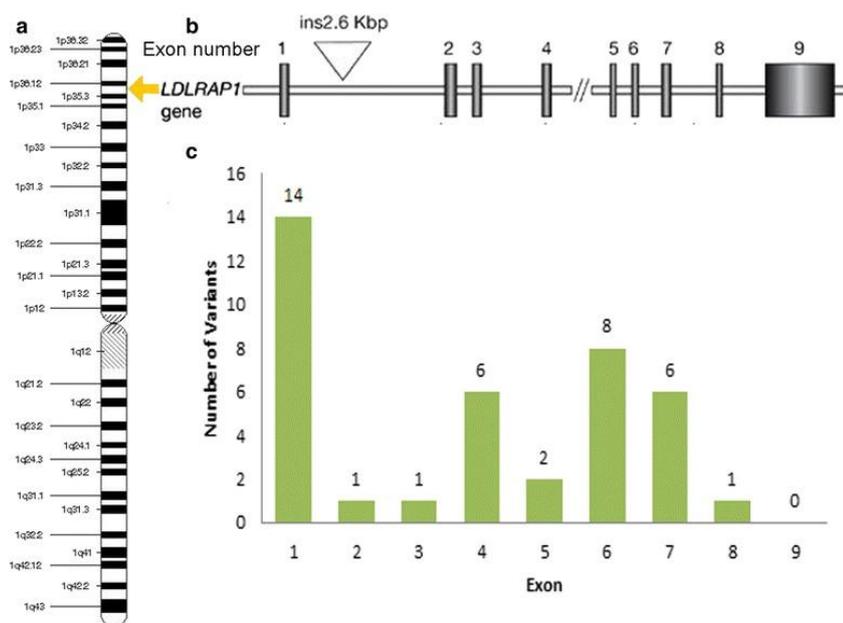


Figura 14. Gen LDLRAP1. a) Localización del gen en el brazo corto del cromosoma 1 en la posición 36.1. b) Representación de exones. c) Diferentes mutaciones del gen que causan fenotipos diversos (Henderson et al., 2016)

6.2.5 SITOSTEROLEMIA (HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR PSEUDOHOMOCIGOTA)

La sitosterolemia se conoce como un trastorno autosómico recesivo de baja incidencia. Tiene como consecuencia un aumento en la absorción intestinal del colesterol proveniente de la dieta, y una baja eliminación de este. La arterosclerosis prematura y la formación de xantomas son síntomas clínicos a destacar, al igual que en la hipercolesterolemia homocigótica. Una restricción de los esteroides vegetales junto con tratamiento farmacológico con ezetimiba suele ser la terapia que mejor funciona en este tipo de pacientes.

Las diferentes mutaciones dan lugar a varios fenotipos. En la *Tabla 5* se muestran de forma resumida las distintas mutaciones en los genes más característicos, su situación en el cromosoma y el fenotipo que da lugar.

Tabla 5. Genes implicados en el desarrollo de hipercolesterolemia familiar. (Adaptada de Alegret, 2006).

<i>Gen</i>	<i>Locus</i>	<i>Fenotipo</i>
<i>Receptor-LDL</i>	19p13.1-13.3	Acumulación de colesterol en sangre y formación de placas ateroscleróticas
<i>APOB</i>	2p24-23	Aumento de colesterol en sangre
<i>PCSK9</i>	1p32	Relacionado con la Hipercolesterolemia autosómica dominante y elevación de los niveles de colesterol en sangre
<i>LDLRAP1/ARH</i>	1p36-35	Relacionado con la Hipercolesterolemia autosómica recesiva y acumulación del receptor de LDL en membranas celulares

6.3 POLIMORFISMOS

La HF es una enfermedad compleja puesto que hoy en día aún no se conoce de forma precisa la relación que posee con factores ambientales y genéticos, distintos a las mutaciones. Se conoce como polimorfismo al cambio individual de una base (adenina, timina, citosina o guanina) en un locus dado en la secuencia de un gen, pudiendo alterar la función/actividad de la proteína y así la vía metabólica. De forma más grave, una modificación en la secuencia promotora del gen puede alterar la actividad promotora y el nivel de transcripción del gen ^[23]. Dentro del metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, más de 250 polimorfismos han sido identificados sobre 30 genes que codifican proteínas claves implicadas.

Se pueden observar individuos que padecen de esta patología como consecuencia de un mismo tipo de mutación en el gen que codifica para el receptor-LDL con niveles de colesterol LDL diferentes. Esto se debe a la variabilidad genética de cada uno, o lo que es lo mismo, la presencia de polimorfismos en otros genes que también están involucrados en el metabolismo de las lipoproteínas; los factores ambientales, como por ejemplo la dieta; o la interacción entre ellos.

Esta variabilidad genética individual podría ser la responsable de las diferentes respuestas individuales a un mismo patrón dietético. Aquellos sujetos que respondan de la manera esperada serán identificados como normorrespondedores, mientras que por el contrario, aquellos que no, serán hiporrespondedores, cuando exista una falta de respuesta, o hiperrespondedores cuando la respuesta es mayor a la esperada.

6.3.1 FACTORES EXTERNOS Y POLIMORFISMOS EN EL DESARROLLO DE LA HF

Las hiperlipemias son enfermedades que pueden originarse como consecuencia de un defecto genético de la persona, o bien, debido a un evento primario o factores externos como pueden ser la alimentación, el nivel económico, cultura, etc.

Se ha observado que los macronutrientes y los micronutrientes participan de forma coordinada junto con factores endocrinos regulando la expresión génica ^[24]. El papel de la dieta en el desarrollo de enfermedades fue reconocido gracias a los casos de enfermedades monogénicas, es decir, aquellas producidas por alteraciones en la secuencia de ADN de un solo gen. Con el paso del tiempo, también para las enfermedades multifactoriales o poligénicas, aquellas que se desarrollan debido a la combinación de múltiples factores ambientales y mutaciones en más de un gen. ^[25]

La hipercolesterolemia familiar constituye un claro ejemplo de cómo la dieta y otros factores ambientales influyen sobre la expresión de una enfermedad monogénica, pero que la englobamos dentro de las enfermedades multifactoriales dado que es causada por múltiples mutaciones. ^[26]

Como ya se ha descrito anteriormente, las apoproteínas constituyen un papel esencial en el metabolismo lipídico. Por ello, las diferentes variaciones genéticas de estas proteínas y su interacción con factores externos como la dieta, dan lugar a diferentes fenotipos.

La APOA1 es la principal proteína involucrada en el colesterol HDL. Tiene un rol esencial en el transporte reverso de colesterol. Variaciones genéticas en este gen se han asociado con el desarrollo de arterosclerosis prematura ^[21]. La mayoría de estudios de este gen se centran en la variante -75G > A. Gran parte de las intervenciones dietéticas analizadas en personas con este polimorfismo mostraron que una dieta suplementada con ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en personas con un perfil lipídico normal y portadoras del alelo A con el polimorfismo -75G > A, se asociaban con una hiperrespuesta, es decir, aumentaban sus niveles de colesterol HDL.

El gen de la APOE sigue siendo el locus al que más se alude en relación con las interacciones gen-ambiente. Esta apoproteína constituye un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas. Tiene 3 isoformas: E2, E3 y E4, codificadas por los alelos APOE2, APOE3 y APOE4, respectivamente. Por tanto, cada uno puede tener seis combinaciones posibles, es decir, genotipos E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4. Estas tres variantes presentan diferentes funciones.

En un estudio realizado en España se estudió la frecuencia del genotipo en una población de 389 personas, siendo el más frecuente el E3/E3, seguido del E3/E4 (*Tabla 8*).

El genotipo de la APOE puede justificar hasta el 14% de la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y colesterol LDL. En numerosos estudios poblacionales se ha observado que aquellos individuos portadores del alelo E4 tienen concentraciones más altas de colesterol total y de colesterol LDL que los portadores del alelo E3, y éstos, a su vez, mayores que los portadores del alelo E2 ^[27,28]. Esta variante genética en el gen de la APOE también está vinculada con concentraciones altas de triacilglicérols en portadores de la isoforma E4 (*Tabla 6*).

Diferentes estudios han demostrado que portadores del alelo E4 tienen una mayor prevalencia de enfermedad coronaria, mayor probabilidad de desarrollar arterosclerosis y una mayor tasa de infarto agudo de miocardio y mortalidad de causa coronaria que los no portadores de dicho alelo (*Tabla 7*). ^[29]

Tabla 6. Concentración de lípidos y lipoproteínas en función de la presencia o no del alelo APOE4 (Adaptado Rocío Peña et al. 2001)

	No portadores de APOE4 (n=303)	Portadores de APOE4 (n=83)	p
Colesterol total	280 (42)	275 (45)	0.25
cLDL	200 (42)	195 (43)	0.38
cHDL	52 (14)	53 (14)	0.68
TG	150 (77)	136 (73)	0.12

Tabla 7. Prevalencia de enfermedad vascular en función de ser o no portador de la APOE4. (Adaptado Rocío Peña, et al. 2001)

	No portadores de APOE4 (n=303)	Portadores de APOE4 (n=83)	p
Cardiopatía isquémica	21 (6.9%)	13 (15.7%)	0.01
Ictus	7 (2.3%)	1 (1.2%)	0.53
Arteriopatía periférica	2 (0.7%)	1 (1.2%)	0.62
Enfermedad vascular	27 (8.9%)	18 (18.1%)	0.02

El riesgo de enfermedad coronaria en portadores del alelo E4 es un 26% mayor que en aquellos con alelo E3, independientemente de los niveles de colesterol. La menor frecuencia del alelo E4 en las poblaciones del sur de Europa, podría justificar una menor tasa de mortalidad en comparación con otros países.

Tanto en EEUU y Canadá como en el norte de Europa la prevalencia poblacional de APOE4 se encuentra en un rango de 13% al 17%. En China solamente un 6% y en África llega a alcanzar el 30%.

Por otro lado, se ha observado una asociación entre niveles elevados de colesterol y consumo de dieta rica en grasas saturadas y colesterol, mientras que en poblaciones con un patrón dietético característico de la dieta mediterránea se ha observado lo contrario. ^[30]

Tabla 8. Distribución del genotipo de la APOE y su frecuencia alélica. (Adaptado Rocío Peña et al. 2001)

Genotipo						
Frecuencia n (%)	E2/E2	E2/E3	E3/E3	E2/E4	E3/E4	E4/E4
	0	13 (3.3%)	290 (74.6%)	3 (0.8%)	79 (20.3%)	4 (1%)
Alelo						
Frecuencia alélica (%)	E2	E3	E4			
	2%	86.4%	11.6%			

En un análisis de los factores dietéticos realizado a través de un cuestionario de frecuencia dietética (CFD) a residentes de Costa Rica seleccionados de manera aleatoria, se mostró que una dieta rica en grasas saturadas, se asocia a un perfil lipoproteico positivo sólo entre los homocigotos del polimorfismo 455T-625T presente en el promotor del gen de la apoproteína APOC3^[31]. La APOC3 es una proteína componente de QM, VLDL y HDL, además inhibe la actividad de la enzima lipoproteína lipasa. Muchas de las variaciones genéticas estudiadas en el gen están localizadas en la región promotora. El polimorfismo C3238G con los diferentes alelos (S1 y S2) ha sido asociado con concentraciones elevadas de TG y otros marcadores relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Con frecuencia, los polimorfismos en este gen se estudian de forma conjunta con variantes en los genes APOE1 y APOE4 debido a que los análisis llevados a cabo de forma aislada dan resultados escasos. Existen estudios que muestran que los sujetos portadores del alelo S2 disminuyeron el colesterol LDL al cambiar una dieta baja en grasas por una rica en AGPI, mientras que, de forma más reciente, se ha comprobado que portadores de este mismo alelo se asocian a menores niveles de colesterol LDL independientemente del consumo de colesterol dietético.^[32]

Por otro lado no sólo intervienen factores dietéticos. En una población de 382 alumnos de una escuela de Jovita se analizó el colesterol plasmático, la historia clínica familiar, el nivel socioeconómico, los hábitos dietéticos y el grado de actividad física. Los resultados concluyeron que un nivel socioeconómico medio-alto junto con el padecer obesidad eran factores asociados a la hipercolesterolemia, mientras que no se observó ninguna asociación con el realizar actividad física y la ingesta de grasas y colesterol.^[33]

En cuanto al ejercicio físico, variantes genéticas en la APOA1, en concreto el polimorfismo 75G>A, ha demostrado que la realización de ejercicio físico aeróbico durante 6 semanas aumenta los niveles de colesterol HDL en aquellos individuos homocigotos GG respecto a los portadores del alelo A.^[29]

En cuanto a otros hábitos, numerosos estudios señalan una elevación del colesterol total y una reducción de las HDL en el fumador. Estando relacionado de forma directa al número de cigarrillos consumidos al día. Un estudio llevado a cabo sobre la relación entre el consumo de tabaco y alteraciones en el metabolismo lipídico, concluyó que existe una relación significativa entre ambos (*Tabla 9*). La principal conclusión es el descenso de colesterol HDL y el aumento de TG en sangre. Además, se comprobó que el dejar de fumar mejora de nuevo el perfil lipídico.^[34]

Tabla 9. Valores lipídicos promedios de los participantes en el estudio a través de una encuesta inicial y una segunda al cabo de 3 años. (Adaptado Bianco Eduardo et al. 2003)

	<i>CT(mg/dl)</i>	<i>HDL(mg/dl)</i>	<i>LDL(mg/dl)</i>	<i>TG(mg/dl)</i>
<i>Población general</i>	233	56	141	136
<i>Fumadores 1ª</i> / <i>Fumadores 2ª</i>	233	50	140	159
<i>Exfumadores 2ª</i>	226	59	141	135
<i>Exfumadores 1ª</i> / <i>Exfumadores 2ª</i>	226	56	144	132
<i>Fumadores 2ª</i>	225	51	148	127
<i>Nunca fumadores 1ª</i> / <i>Nunca fumadores 2ª</i>	223	57	140	129
<i>Fumadores 2ª</i>	217	56	145	134

7. TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

7.1 TRATAMIENTO DIETÉTICO

En cuanto al tratamiento dietético para la HF, existen varias recomendaciones y estrategias según la fuente consultada, sin embargo, el objetivo a perseguir en todas es el mismo: disminuir los niveles de colesterol LDL en torno a un 10-15% e incrementar los valores de colesterol HDL para así prevenir el desarrollo de la arterosclerosis. Diversos estudios prospectivos han demostrado que por cada mg/dl de incremento en los valores de HDL se reduce un 2-3% el riesgo de enfermedad coronaria, independientemente de los valores de LDL y de TG, y para ello hay que realizar cambios en el estilo de vida. ^[22]

La Fundación Hipercolesterolemia Familiar mantiene los porcentajes de macronutrientes de las recomendaciones indicadas para la población general, sin embargo, indica que el aporte de grasa saturada debe ser inferior al 10% del total de la ingesta de grasas, poniendo un mayor interés en el consumo de grasas monoinsaturadas, en especial el aceite de oliva, que pueden llegar a alcanzar el 20% del valor calórico total (VCT). La recomendación de la ingesta de colesterol también se mantiene igual que para la población general en <300mg. Con estas pautas se pretende reducir los niveles de colesterol LDL un 10-20%, además se aconseja controlar las calorías totales en situaciones de sobrepeso u obesidad. Por último, el consumo de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales también podría estar indicado para así impedir la absorción intestinal del colesterol procedente de la dieta.

Otra estrategia dietética planteada es el seguimiento de una dieta constituida por dos fases. Una primera en la que la ingesta de grasas debe ser <30% del VCT, con un consumo de grasas saturadas <10% y <300mg de colesterol. A las 6 semanas se evalúa a través de análisis bioquímico el perfil lipídico y al cabo de 3 meses de nuevo. Si se ha logrado disminuir 20-30mg/dl el colesterol LDL se podrá pasar a la segunda fase, en caso contrario, el paciente deberá alargar la dieta 3 meses más. En la segunda fase el porcentaje de grasas saturadas es inferior al 7% y el consumo de colesterol <200mg. Se mantiene el mismo procedimiento que en la fase 1 respecto al control de las concentraciones plasmáticas a las 6 semanas y 3 meses. Si se logra reducir el colesterol, el objetivo siguiente es que el paciente adquiera estas recomendaciones dietéticas como un estilo de vida y no como un tratamiento dietético. Así podrá controlar y mantener los niveles plasmáticos de colesterol adecuados por sí mismo.

Diferentes suplementos y complementos dietéticos han demostrado poseer un efecto reductor del colesterol LDL como son los policosanoles del azúcar de caña, los ácidos grasos omega 3, extractos de hoja de alcachofa o la levadura roja del arroz. Se ha observado que el consumo de algunos de estos suplementos en individuos diagnosticados con hipercolesterolemia que no recibían tratamiento farmacológico, han tenido como consecuencia la reducción del colesterol LDL y del colesterol total en un 21,4% y un 14,1%, respectivamente ^[35]. Por lo que una suplementación puede considerarse una herramienta práctica para mejorar la concentración sanguínea de lípidos, reduciendo el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (ECV).

Una suplementación con 4g al día de ácidos grasos omega 3 (46% de ácido eicosapentaenoico y 38% de ácido docosahexaenoico) en personas con HF ha demostrado reducir el riesgo de padecer ECV, el temido desenlace de una hipercolesterolemia, gracias al aumento de la elasticidad de las arterias y la reducción de la presión arterial, los TG y la concentración de APOB de forma independiente al tratamiento con estatinas. ^[36]

La levadura roja del arroz tiene como compuesto activo un complejo denominado manacolinas, que interviene en la inhibición de la síntesis de colesterol. En concreto, la monacolina K o lovastatina inhibe la enzima HMG-CoA reductasa. La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) reconoce este producto, estando regulado y alegado su uso. ^[37]

Los esteroides vegetales o fitoesteroides son extractos naturales que se encuentran en alimentos como las frutas, verduras, hortalizas, aceites vegetales, cereales integrales y algunos frutos secos. Interfieren en la absorción del colesterol ayudando así a mantener las concentraciones en sangre y reduciendo la cantidad absorbida.

A través de la esterificación, los esteroides extraídos de los vegetales pueden incorporarse a los alimentos. Hoy en día podemos encontrar yogures, margarinas, bebidas lácteas o vegetales enriquecidos. Una dosis de 2g al día junto con una dieta saludable ha demostrado reducir el colesterol LDL entre un 10 y un 15%. ^[6]

Por último, las isoflavonas son componentes no nutritivos de las plantas, una subclase de flavonoides cuya configuración espacial se asemeja a la de los estrógenos, por tanto son capaces de unirse a los receptores de estos. Se conocen por sus efectos protectores frente a la arterosclerosis a través de la reducción del colesterol LDL, la modulación de moléculas proinflamatorias como las citoquinas, la inhibición de la agregación plaquetaria y su actividad antioxidante. ^[38]

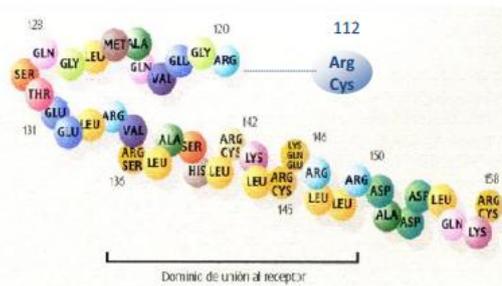
El tratamiento dietético basado en una dieta equilibrada junto con la práctica de ejercicio físico y el consumo de un suplemento que contiene levadura de arroz y fitoesteroides durante un periodo de 6 semanas, hizo disminuir también un 19% y 33% el colesterol total y LDL, respectivamente. ^[39]

En definitiva, se puede concluir, según varias intervenciones dietéticas ^[38] que para mejorar el perfil lipídico es aconsejable llevar un patrón de dieta mediterráneo, baja en grasas y alta en proteínas de soja, fibra, el consumo de cereales integrales y frutos secos, además de una suplementación con ácidos grasos omega 3 y fitoesteroles.

7.2 POLIMORFISMOS Y TRATAMIENTO DIETÉTICO

Teniendo en cuenta la variabilidad individual, el seguimiento de las recomendaciones dietéticas para la población general podría no ser lo adecuado para conseguir la reducción del colesterol LDL en una persona que sufre de HF. Una dieta hipolipídica puede ocasionar un descenso en los niveles de colesterol HDL, siendo particularmente perjudicial para algunas personas. ^[39]

7.2.1 POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA APOE



Variaciones más frecuentes	Proteína modificada	Frecuencia del alelo (%)
E2	Cys ₁₁₂ , Cys ₁₅₈	4-13
E3	Cys ₁₁₂ , Arg ₁₅₈	73-85
E4	Arg ₁₁₂ , Arg ₁₅₈	14-23

Figura 15. Diferentes isoformas de la APOE y su frecuencia alélica. (<http://www.aulavirtual-exactas.dyndns.org>)

La APOE tiene una gran relación con el colesterol LDL y por tanto por el riesgo coronario. Como ya se comentó anteriormente, constituye un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas, presenta 3 isoformas: E2, E3 y E4 (Figura 15), que están codificadas por los alelos APOE2, APOE3 y APOE4, respectivamente, pudiendo tener seis combinaciones posibles: E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4. Actualmente las diferentes isoformas del gen de la APOE están determinadas por dos polimorfismos: Cys112Arg y Arg158Cys. El polimorfismo Cys112Arg destaca dentro del contexto

dietético, mientras que Arg158Cys se asocia a la mutación Christchurch, que causa enfermedad hepática. ^[39]

Numerosos estudios han asociado polimorfismos (Cys112Arg) en este gen con los valores elevados de TG en el plasma. En concreto se ha visto una clara asociación entre la isoforma APOE2 y la hiperlipoproteinemia tipo III, caracterizada por un aumento de QM y VLDL debido a una unión defectuosa entre APOE2 y el receptor-LDL, generando un aumento de colesterol y TG. Sin embargo, como también se ha nombrado anteriormente sólo 1:50 individuos E2/E2 presentan este fenotipo (*Tabla 9*).

Los portadores del alelo APOE4 tienen mayor concentración LDL y un mayor riesgo de sufrir infarto que las personas portadoras del alelo APOE3. Se ha demostrado que personas con genotipo E4 aumentan sus concentraciones plasmáticas de LDL al llevar una dieta rica en grasas saturadas. ^[39]

Los individuos con genotipos de la APOE E4/4 y E4/3 han demostrado responder mejor a la dieta, en concreto el genotipo E4/3 consigue disminuir en mayor proporción las concentraciones plasmáticas de colesterol total, LDL, TG y APOB que el genotipo E4/4 ^[40]. Una dieta baja en grasas y colesterol deberían ser consideradas beneficiosas para disminuir niveles plasmáticos de colesterol en sujetos que portan el alelo APOE4. ^[53]

El polimorfismo 219G/T conlleva que, portadores del alelo T que siguen una dieta alta en grasas saturadas obtengan mayores concentraciones de APOB y colesterol LDL que sujetos del alelo GG. Sin embargo, si se cambian las grasas saturadas por una dieta alta en carbohidratos, el descenso de colesterol y APOB es mayor en sujetos portadores del alelo TT ^[41]. Algunos de los estudios llevados a cabo sobre el polimorfismo 219G/T y su interacción con la dieta aparecen en la *Tabla 10*.

7.2.2 POLIMORFISMOS EN LOS TRANSPORTADORES DE COLESTEROL ABCG5/G8

Los transportadores de eflujo de colesterol ABCG5/G8 son proteínas localizadas en la membrana plasmática y en las membranas intracelulares de los enterocitos y de los hepatocitos. Están implicadas en la absorción de los esteroides vegetales de la dieta y en la regulación del transporte lipídico intracelular, ejercen un papel clave en el equilibrio del metabolismo lipídico, principalmente sobre el colesterol HDL gracias al papel que desempeñan dentro de la vía del transporte reverso del colesterol. La presencia de mutaciones en los genes que codifican estas proteínas se han identificado como causa de la sitosterolemia, un trastorno metabólico caracterizado por valores plasmáticos elevados de esteroides vegetales, debido a una hiperabsorción y descenso en la secreción biliar de esteroides. Recientes descubrimientos en pacientes con sitosterolemia y en modelos experimentales con animales sugieren que la disfunción en las actividades de los transportadores ABCG5/8 reduce de manera significativa la síntesis de colesterol en los hepatocitos. La presencia de determinados polimorfismos en los genes ABCG5/G8 podría influir en el papel fisiológico de estos transportadores, modificando

así las concentraciones finales de lípidos plasmáticos. Un polimorfismo presente en el gen ABCG5, situado en el brazo corto del cromosoma 2, da lugar a un mayor incremento en los valores de colesterol LDL tras el consumo de una dieta rica en huevo ^[19] por lo que estos individuos no pueden incorporar este alimento en su dieta. En general, mutaciones en estos genes dan lugar a una hiperabsorción y reducción de la secreción biliar de esteroides, lo que a su vez resulta en una reducción compensatoria de la biosíntesis de colesterol en los hepatocitos.

El genotipo de ABCG8 no influye en la reducción de los valores de colesterol LDL tras la intervención dietética. Sin embargo, un estudio ha permitido identificar una variante genética en ABCG8 para la mutación C54Y (genotipo AA) que responde a la dieta baja en grasas con un aumento de los valores plasmáticos de colesterol HDL y APOA1. ^[25]

El uso terapéutico de alimentos enriquecidos con esteroides y estanoles vegetales puede reducir el riesgo cardiovascular gracias al descenso de los valores plasmáticos de colesterol. El consumo de margarina enriquecida con esteroides vegetales en pacientes portadores del genotipo AA ha demostrado un claro beneficio en la respuesta del colesterol HDL, aumentando sus valores de manera significativa en comparación con el genotipo GG. ^[42]

Tabla 10. Polimorfismos en APOE y su relación con la dieta según varios autores. (Adaptado Rocío Peña et al. 2001)

Autor	Polimorfismo	Fenotipo evaluado	Diseño	Muestra	Interacción	Resultados
Song et al., 2012	-75 G/A	cLDL/cHDL	Dieta de lavado y dieta ↑en HC.	56 personas sanas	Dieta ↑en HC	↓ [cLDL y HDL] en ambos genotipos En ♀ sólo en aquellas con alelo A.
Ordovas et al., 2002	-75 G > A	cHDL	Secuencia cruzada	1577	Consumo de AGPI	♀ con alelo A [cHDL] > que genotipo GG.
Mata et al., 1998	-75A > G	cLDL	Dieta ↑en AGS VS AGPI	50	Dieta ↑en AGS	Dieta ↑en AGPI: ↓ [cLDL] en ♀ con ambos genotipos que en aquellas con genotipo GG.
Lopez-Mirand, et al., 1994	-75G > A	cLDL	Dieta ↓en AGS seguida de una ↑en AGPI	50 ♂ jóvenes	Consumo de AGPI	Genotipo A valores > de cLDL que genotipo GG.

¹ ♂Hombre ♀Mujer ↑Alto/a ↓ Bajo/a

7.2.3 POLIMORFISMOS Y DIETA MEDITERRÁNEA

La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es la principal enzima involucrada en el metabolismo de los folatos. Ciertos polimorfismos en el gen de la MTHFR, C677T y A1298C, se asocian con menor actividad enzimática y reducción de los niveles séricos de ácido fólico y la alteración de la producción de una enzima cuyo papel es importante en la descomposición del aminoácido homocisteína.

El polimorfismo C677T consiste en el cambio de citosina a timina en la posición 677, tiene una prevalencia entre el 12-15% de la población caucásica general. Da lugar a un cambio de aminoácido de alanina a valina, produciéndose una variante termolábil de la enzima que tiene reducida su actividad al 50%. Como consecuencia, los niveles plasmáticos de homocisteína aumentan.

El polimorfismo genético A1298C se caracteriza por la sustitución de adenina por citosina en la posición nucleotídica 1298, produciendo un cambio de glutamato por alanina en la secuencia de la proteína, disminuyendo también la actividad de la enzima MTHFR y aumentando los niveles de homocisteína. Cuando una persona padece de ambos polimorfismos, C677T y A1298C, está predispuesta a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Para diferentes formas del polimorfismo 677C>T (genotipos CC, CT y TT), la dieta mediterránea puede ser beneficiosa o perjudicial. La oxidación del colesterol LDL es mayor en individuos con genotipo TT comparado con los genotipos CT y CC. Una mayor adherencia a la dieta mediterránea fue inversamente asociada con la oxidación de LDL. La dieta mediterránea se asoció con niveles más bajos de oxidación en individuos con genotipos TT y CT pero no en CC. Por tanto, la dieta mediterránea podría influenciar en el riesgo de sufrir infarto.^[43]

Como conclusión, el polimorfismo 677C>T da lugar a una enzima termolábil, con menor actividad, que condiciona niveles altos de homocisteína y, por tanto, un mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares. Sin embargo, las dietas ricas en folato (dieta mediterránea) compensan el defecto en el ADN, y los homocigotos TT pueden mantener valores adecuados de homocisteinemia. La variación 677C>T es bastante frecuente, su prevalencia cambia según la zona geográfica. Se ha observado que es mucho más frecuente en el sur del mediterráneo que en el norte de Europa. En las poblaciones del norte con una dieta pobre en vegetales y en ácido fólico, la selección natural se ha encargado de reducir la prevalencia del genotipo TT. En el Mediterráneo, hasta ahora, esta variante genética no era un problema pues la dieta aportaba suficiente cantidad de folato. Sin embargo, actualmente, las dietas son pobres en este nutriente, por lo que el polimorfismo se considera factor de riesgo y en aquellas personas con el genotipo CT se le debe recomendar un mayor consumo de ácido fólico (*Figura 16*).

Otros estudios han planteado y apoyado que el concepto de dieta mediterránea está asociado a una protección cardiovascular. Se han observado efectos protectores frente al riesgo cardiovascular en sujetos con síndrome metabólico en Italia y en Francia con sujetos con un riesgo moderado de sufrir infarto. ^[44]

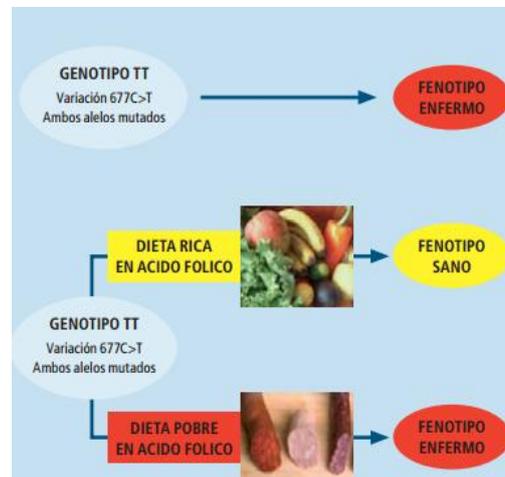


Figura 16. En el caso de la variación 677C>T una dieta rica en ácido fólico compensa el defecto genético, de forma que el individuo TT presenta niveles normales de homocisteína evitando el desarrollo de ECV. (Dolores Corrella y José M. Ordovas, 2007)

En el estudio PREDIMED la dieta mediterránea muestra de forma concluyente también el carácter protector en la incidencia de complicaciones cardiovasculares. Los grupos que siguieron un patrón dietético mediterráneo más aceite de oliva o frutos secos presentaron una reducción del riesgo cardiovascular (Figura 17). ^[45]

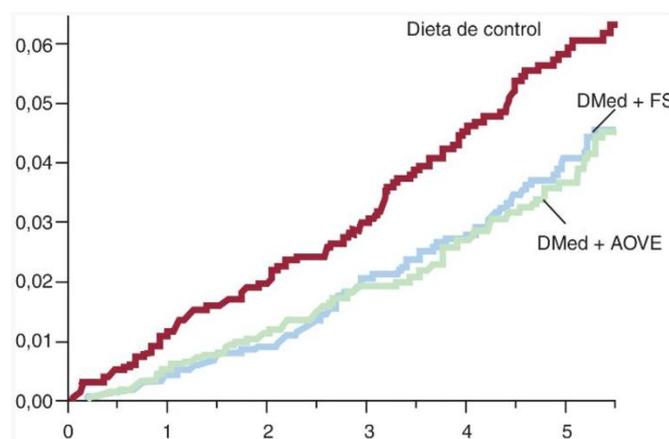


Figura 17. Incidencia de complicaciones cardiovasculares en los participantes en el estudio PREDIMED (Estruch et al .2013)

7.2.4 POLIMORFISMOS Y EL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (AGPI)

Existe una asociación entre la APOA1 y el colesterol HDL como factor protector frente a ECV ^[46]. El polimorfismo del gen APOA1 75(G/A) situado en el codón 75, cambiando glicina por alanina, muestra un aumento en las concentraciones de colesterol HDL con ingestas mayores de AGPI para el alelo A. Sin embargo, con el alelo G se evidencia una reducción de este a medida que la ingesta de AGPI aumenta ^[47,48]. Esta última variante genética se asocia a niveles de APOA1 mayores debido a la influencia del consumo de AGPI en la expresión del gen, un mayor consumo de este tipo de grasas aumenta la expresión de APOA1.

Así, cuando el consumo de AGPI es <4% las mujeres homocigotas para el alelo G tienen un 14% más de colesterol HDL que aquellas con alelo A y cuando el consumo es >8% las concentraciones de HDL sufren el efecto contrario, portadores del alelo A un 13% mayor ^[49]. Por tanto, las mujeres con alelo A deberían incrementar las concentraciones de AGPI para incrementar el colesterol HDL y reducir riesgo cardiovascular, mientras que las mujeres con genotipo GG deben recibir el consejo opuesto.

El consumo de AGPI interacciona con 2 polimorfismos: APOA1 75(G/A) y PPARA Leu162Val. De esta manera, su consumo influencia el riesgo de ECV en diferentes direcciones a través del HDL y los TG. Un incremento en el consumo de AGPI en sujetos homocigotos tanto para APOA1 75G como PPARA L162, dio lugar a una reducción del nivel plasmático de HDL sin afectar a las concentraciones de TG, por lo que el efecto neto es un aumento en el riesgo CV. En esta población se debería recomendar un menor porcentaje de AGPI que los pautados a la población general. Mientras que personas homocigotas portadoras de APOA1-75T que también son homocigotas para PPARA V162 deberían incrementar su consumo. ^[50]

Para el polimorfismo del gen PPARA Leu162Val un aumento del consumo de ácidos grasos omega 6 está asociado a una reducción de TG en el genotipo V162, sin embargo en portadores L162 no se observó este mismo resultado ^[51]. Cuando el consumo de ácidos grasos omega 3 entra también en consideración, ambas experimentan una reducción en las concentraciones de TG al aumentar el consumo de omega 3.

En conclusión, la asociación entre el consumo de AGPI y colesterol HDL está influenciada por un polimorfismo en la región promotora del APOA1. Portadores del alelo A en el polimorfismo -75G/A muestran un incremento de colesterol HDL con una ingesta reducida de AGPI, mientras que la forma homocigota para el alelo más común ha disminuido los niveles de HDL a medida que aumentaba la ingesta de AGPI. Por tanto, sujetos con bajas concentraciones de colesterol HDL y portadores del alelo A en el polimorfismo APOA1-75(G/A) podrían beneficiarse de las dietas que contienen altos porcentajes de AGPI, ya que son capaces de modular los efectos del polimorfismo sobre las

concentraciones de colesterol HDL ^[52]. En cuanto a portadores del alelo V162 para el gen PPARA, sería recomendable aumentar la ingesta de AGPI para reducir los niveles de TG.

7.2.5 POLIMORFISMOS E ISOFLAVONAS

Entre los tipos de fitoestrógenos (isoflavonas, cumestanos y lignanos), las isoflavonas destacan por ser especialmente activas. Se encuentran en cereales, legumbres y hortalizas, siendo la soja una de las fuentes con más contenido. Se caracterizan por ser similares estructural y funcionalmente al 17- β -estradiol, por lo que son capaces de unirse al receptor estrogénico, activarlo y, por lo tanto, producir los efectos de los estrógenos en algunos tejidos. En los últimos años, los fitoestrógenos han tenido un creciente interés en la investigación, debido a supuestas acciones protectoras frente a una serie de enfermedades de carácter hormonal, oncológico y cardiovascular. La protección cardiovascular de estos compuestos puede ser consecuencia de varias acciones: reducción de la concentración de colesterol LDL, capacidad antioxidante, reducción de la presión arterial y aumento de la elasticidad arterial.

Se ha estudiado una interacción isoflavona-genotipo para el polimorfismo presente en el gen de la APOE, con una disminución del colesterol total y colesterol LDL después de la suplementación con isoflavonas en los genotipos E2 y E3. ^[53]

7.2.6 POLIMORFISMOS Y ESTEROLES

La proteína NPC1L1 es el transportador intestinal de membrana que mueve el colesterol dentro de los enterocitos para así reducir la absorción de colesterol. Polimorfismos en este gen han demostrado modular la concentración de colesterol total y colesterol LDL, afectando así el riesgo cardiovascular ^[54,55]. Hombres con hipercolesterolemia portadores del gen NPC1L1 con polimorfismo -133A>G, polimorfismo que puede afectar al sitio de unión para el factor de transcripción RXR, mostraron mayores reducciones en los niveles plasmáticos de colesterol total y colesterol LDL que los portadores del alelo normal en respuesta a 4 semanas de ingestión de 2g de esteroides vegetales. ^[56]

7.2.7 POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA APOB

Para el polimorfismo 516 C/T en el gen que codifica la APOB48, situado en el brazo largo del cromosoma 19, se ha descrito que individuos homocigotos para el alelo T tienen en ayuno bajos niveles de APOB48 y de TG comparados con aquellos que presentan el alelo C. Al someter a individuos con ambos tipos de polimorfismo a una dieta baja en carbohidratos y en lípidos, el polimorfismo que muestra un mejor perfil lipídico es el C. Aquellos con polimorfismo T no muestran mejoría en su perfil después de tres meses de recibir una dieta saludable ^[57]. Otro aspecto descrito recientemente, muestra que los portadores del alelo T presentan mayores alteraciones en el perfil lipídico que el alelo C, independientemente del consumo de grasas en la dieta.

7.2.8 POLIMORFISMOS EN EL GEN QUE CODIFICA PARA LA LIPASA HEPÁTICA

Un polimorfismo común en el gen de la lipasa hepática (LIPC) conocido como LIPC -514C/T muestra que la relación entre el consumo de grasa en la dieta y los niveles de colesterol HDL está determinado de manera significativa por la presencia de un genotipo y otro de la variante del gen de la LIPC. En la *Figura 18* se puede apreciar que, mientras que los niveles de colesterol HDL aumentan con el consumo de grasa en individuos con genotipo CC (color rojo), en sujetos TT (color azul) disminuyen. Los heterocigotos (CT) (color verde) tienen una respuesta intermedia.^[58]

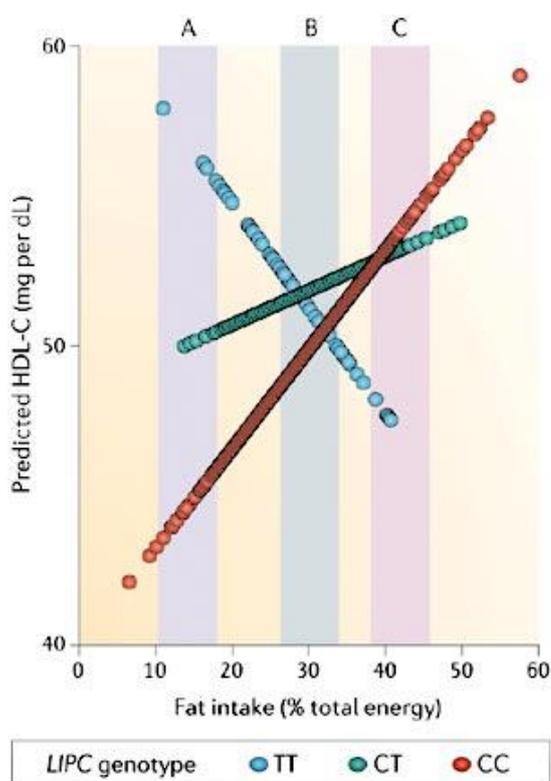


Figura 18 .Polimorfismo -514C/T de la lipasa hepática (LIPC). Asociación entre los diferentes genotipos con el consumo de grasa y valores de colesterol HDL. (Ordovas et al.2002)

7.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen formas graves de hipercolesterolemia en donde la dieta no es suficiente para disminuir los niveles de colesterol LDL. En estos casos el tratamiento farmacológico está justificado incluso en edad pediátrica. Por otro lado, también existen personas incapaces de seguir la dieta pautada por lo que no se alcanza el objetivo planteado y tienen que recurrir al tratamiento hipolipemiante, caracterizado por ser crónico, estando justificada su suspensión sólo ante la presencia de efectos adversos o intolerancia al fármaco.

7.3.1 ESTATINAS

Las estatinas son inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (Figura 19). El bloqueo se produce debido al gran parecido estructural que exhiben estos fármacos con la enzima. La afinidad de las estatinas por la HMG-CoA reductasa es de 1.000 a 10.000 veces la del sustrato natural. Han demostrado ser eficaces en la reducción tanto del colesterol total como el colesterol LDL y la reducción de la mortalidad causada por enfermedad coronaria en pacientes de alto riesgo, constituyendo la primera vía farmacológica [58]. Existen diferentes formulaciones disponibles en la terapia con estatinas (Tabla 11).

Tabla 11. Características farmacológicas de las estatinas (Adaptado de Mantilla Morató, et al. 2004)

	Dosis (mg/día)	Unión a proteínas (%)	Excreción renal (%)	Vida media (h)	Metabolismo CIP-450	Solubilidad
<i>Lovastatina</i>	20-80	95	30	2-3	3 A 4	Lipofílica
<i>Pravastatina</i>	10-40	40-50	60	1-3	NO	Hidrofílica
<i>ISimvastatina</i>	10-80	98	13	2-3	3 A 4	Lipofílica
<i>Fluvastatina</i>	20-80	99	6	0.5-1	2 C 9	Hidrofílica
<i>Atorvastatina</i>	10-80	98	2	13-16	3 A 4	Lipofílica
<i>Rosuvastatina</i>	5-40	88	10	24	2 C 9	Hidrofílica

Su efecto hipocolesterolemizante es similar en las diferentes representaciones farmacéuticas ya que cada uno se utiliza en su dosis equivalente. Según el tipo y la cantidad empleada, se consiguen reducciones de colesterol LDL de hasta un 60%.

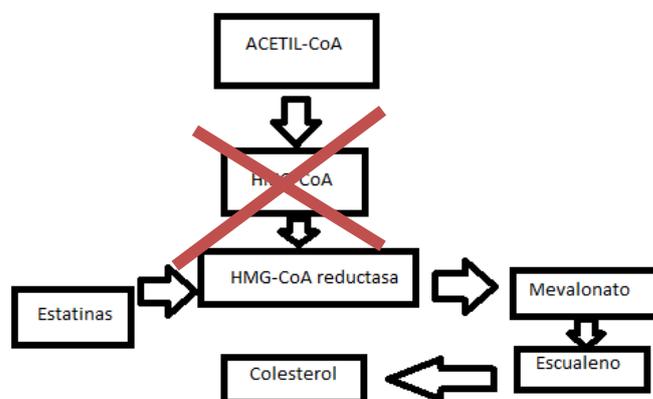


Figura 19. Mecanismo de acción de las estatinas.

Los resultados obtenidos en la reducción del colesterol LDL son independientes de los valores basales. Al duplicar la dosis de cualquier tipo de estatina se consigue una reducción de un 6 al 8%.^[59]

Su uso está aprobado en niños por la FDA. Inicialmente, la dosis es pequeña (5-20mg) dependiendo de la potencia de la fórmula y se administra una sola vez al día, normalmente por la noche. En el caso de que fuese necesario, la dosis puede ser incrementada. La terapia con estatinas en esta edad se usa como método de prevención de enfermedades cardiovasculares.

Los efectos secundarios no suelen darse a estas dosis, sin embargo, la combinación con otros medicamentos como la ciclosporina o con alimentos como el pomelo, pueden afectar al metabolismo del citocromo P450 y con ello la acción farmacológica del medicamento.

Las mujeres adolescentes deben ser asesoradas acerca de la posibilidad de teratogenicidad de los fármacos y métodos anticonceptivos mientras reciben tratamiento con estatinas.

Se recomienda la siguiente evaluación de laboratorio al iniciar la terapia con estatinas:^[60]

- Perfil lipídico en ayunas
- Creatina quinasa sérica (CK)
- Enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa sérica [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST])

Las pruebas de función hepática y el perfil lipídico se repiten 4 y 8 semanas una vez iniciada la terapia con estatinas para así determinar la eficacia del tratamiento y poder evaluar los posibles efectos adversos.

En adultos los efectos adversos más comunes son el estreñimiento, la dispepsia, náuseas, cefalea y dolor gastrointestinal, aunque suelen carecer de gravedad y ser transitorios. En algunos casos, menos del 1%, se ha observado que el nivel de las transaminasas ha llegado a triplicarse respecto al valor normal. La alteración más grave es la dolencia muscular, que se manifiesta de forma más frecuente como mialgia.^[60]

7.3.2 SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

Dentro de las diferentes funciones del colesterol, la producción de bilis tiene un papel importante en la digestión ya que emulsiona las grasas y facilita la acción de la lipasa (encargada de degradar TG incorporados a través de la dieta).

Los secuestradores de ácidos biliares se unen a la bilis para que no pueda emulsionar las partículas lipídicas. Esto sirve de señal para el hígado, que ante esta situación se encarga de producir una mayor

El mecanismo de acción del fármaco no se conoce de manera exacta. Se sabe que experimenta glucuronidación en la luz intestinal y se acumula a lo largo de la punta de las microvellosidades. Tanto el fármaco original como su metabolito, glucurónido, inhiben la absorción del colesterol a través de la luz del intestino. El metabolito tiene una mayor eficacia, se localiza en la superficie de los enterocitos donde inhibe una molécula que se cree que es un transportador del colesterol. [62]

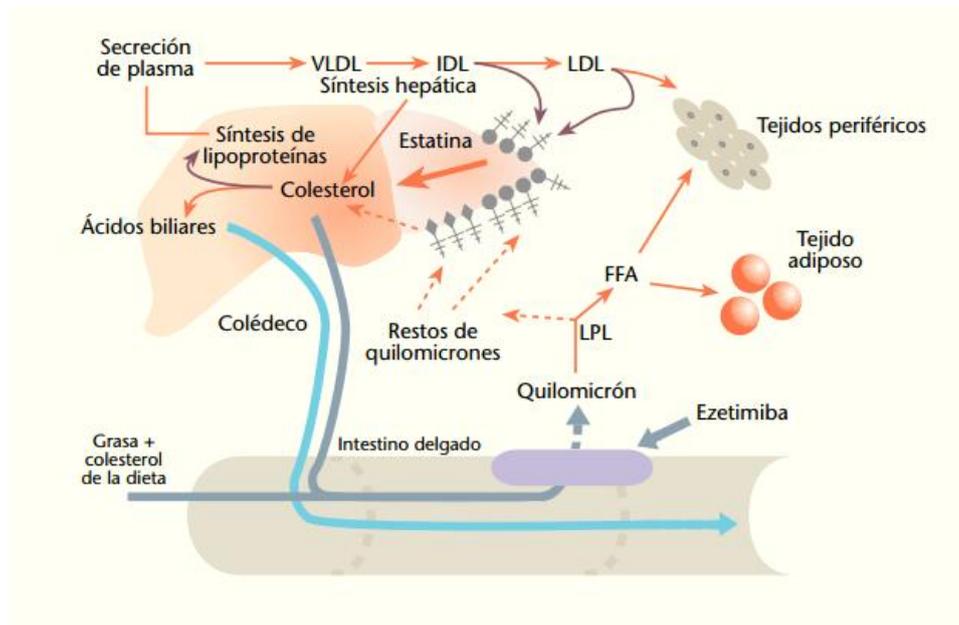


Figura 21. Acción complementaria de las estatinas y de la Ezetimiba. (Carretero Colomer, 2005)

La administración conjunta con una estatina inhibe tanto la absorción como la síntesis de colesterol y puede conseguir una reducción del colesterol LDL del 16-18% adicional a la observada con la estatina sola (Figura 21).

Este fármaco puede ser útil en pacientes pediátricos con HF que no son capaces de alcanzar los objetivos con el tratamiento con estatinas de alta intensidad. Además, la ezetimiba reduce aún más el colesterol LDL y mejora los resultados cardiovasculares sin alterar el perfil de efectos secundarios. [63]

7.3.4 INHIBIDORES DE PCSK9

Los inhibidores de PCSK9 son anticuerpos monoclonales humanos que se unen a la proteína PCSK9 y promueven la eliminación de colesterol LDL en plasma. En Europa, el Evolocumab está aprobado en adolescentes (≥ 12 años de edad) con HF homocigótica. En los Estados Unidos, el Alirocumab está aprobado sólo para uso en pacientes adultos y el Evolocumab para su uso en adultos con HF

heterocigótica y homocigótica, de 13 años o más, que no han respondido a otras terapias de reducción de colesterol LDL. En general, parecen tener un buen perfil de seguridad y efectos secundarios en adultos ^[64]. La principal desventaja de estos medicamentos es su costo y la necesidad de inyección para administración.

7.4 TERAPIA GÉNICA

Actualmente las técnicas que implican la manipulación del ADN son un progreso en el ámbito de la biología y la medicina, y aunque se encuentran en un estado incipiente, han desencadenado un gran debate público.

Las enfermedades de origen genético presentan una dificultad añadida a la hora de encontrar un tratamiento, de tal modo que en muchos casos solo se pueden establecer terapias que disminuyan los efectos de las mismas. Se trata de patologías originadas debido a la existencia de uno o varios genes defectuosos dentro del genoma celular, dando lugar a la generación de proteínas defectuosas, por ello la única opción para la curación definitiva sería la modificación del genoma celular, algo muy complejo.

A pesar de la dificultad se han investigado técnicas para tratar estos trastornos, como la terapia génica, que consiste en un conjunto de técnicas que permiten introducir secuencias de ADN o ARN normales en el interior de una célula que contiene uno o varios genes defectuosos, con el objetivo de modificar dichos genes, para que finalmente la expresión de los mismos en proteínas se vea modificada hacia la producción de las proteínas correctas sin ocasionar la enfermedad o trastorno. Para aplicar este tipo de procedimiento a una enfermedad genética es imprescindible la identificación del gen o genes defectuosos responsables. ^[65]

Los fines teóricos de la terapia génica son tres: corregir un defecto genético hereditario, modificar un defecto genético adquirido, o añadir una función nueva a un grupo de células. Se puede llevar a cabo en células somáticas o germinales.

Actualmente, la modificación de las células germinales no se lleva a cabo debido a limitaciones tecnológicas y consideraciones éticas, sin embargo, sería de gran utilidad en la corrección de enfermedades congénitas ya que portan dotación genética que se transmite a la descendencia.

Dentro de las enfermedades de herencia monogénica, algunos pacientes con HF han entrado en protocolos clínicos de terapia génica. La aplicación de terapia génica como tratamiento todavía se encuentra en fase experimental y consiste en una terapia “ex vivo”. Este método consiste en la extracción de las células diana del paciente, su aislamiento, cultivo y posterior transferencia a los

genes correctos de las mismas in vitro; a continuación se seleccionan aquellas células que han sido transducidas con éxito, es decir, que incorporan el gen de interés en su genoma, y se expanden en cultivo para introducirlas finalmente en el paciente.

Las células diana en la terapia génica de HF son los hepatocitos, pretendiendo modificar los genes defectuosos implicados en la síntesis del receptor-LDL en esas células. ^[65]

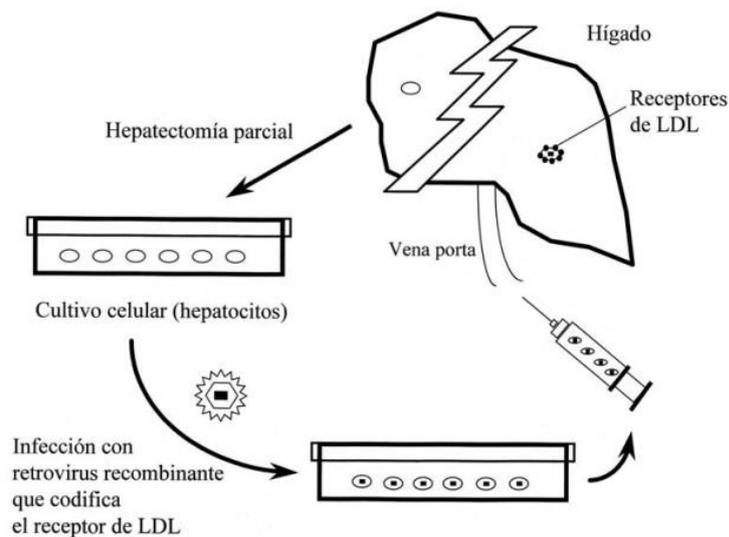


Figura 22. Terapia génica hipercolesterolemia familiar (Ronchera-Oms CL, et al. 2001)

El desarrollo de la técnica se muestra en la *Figura 22*, consiste en diseccionar el lóbulo hepático izquierdo y aislar los hepatocitos que contienen el gen mutado con el empleo de la enzima colagenasa, para posteriormente hacerlos crecer en un cultivo celular. Este cultivo se consigue por medio de un vector viral que tiene insertado el gen correcto del receptor-LDL humano para así poder modificarlo y permitir la integración de la copia normal del gen del receptor-LDL en el ADN de las células huésped. A continuación, se seleccionan aquellas células hepáticas que han incorporado con éxito el gen correcto del receptor-LDL y se trasladan a otro cultivo para expandirlos. Estos hepatocitos serán los que se administren al paciente a través de la vena mesentérica inferior, de manera que conseguiremos que el paciente presente una pequeña población de hepatocitos que sintetizarán adecuadamente el receptor-LDL, lo que supondrá una mayor funcionalidad hepática para captar el colesterol LDL circulante en sangre. ^[66]

Hoy en día existen más de 200 protocolos de terapia génica en fase de ensayo clínico. Por ello, si bien la terapia de fundamento genético se encuentra mayoritariamente en fase de experimentación, estas técnicas se incorporarán como terapia en un futuro nada lejano para su uso clínico seguro y eficaz.

7.5 TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante de hígado produce una notable mejora de los niveles de colesterol LDL, con reducciones de hasta un 80% ^[67]. Sin embargo, este porcentaje se puede llegar a alcanzar con la combinación de estilo de vida, fármacos y aféresis de LDL. Presenta desventajas como el alto riesgo de complicaciones quirúrgicas, la mortalidad postrasplante, la escasez de donantes y la necesidad de tratamiento de por vida con inmunosupresores. Por todo ello, se considera el trasplante hepático una medida excepcional que solo debe plantearse cuando se han agotado el resto de las medidas terapéuticas.

7.6 LDL- AFÉRESIS

La LDL-aféresis o plasmaféresis es una técnica utilizada en pacientes con niveles de colesterol muy elevados, es decir, pacientes homocigóticos o algunos casos con HF heterocigótica grave. El procedimiento permite la extracción sanguínea a través de un tubo y hacerla pasar por una columna, donde las lipoproteínas son extraídas por diferentes métodos. Una vez extraídas, la sangre regresa al paciente mediante otro tubo localizado en el antebrazo contrario.

Indicaciones de la LDL-aféresis: ^[6]

- Pacientes con HF homocigótica a partir de los 6-7 años.
- Pacientes con HF heterocigótica grave con cardiopatía isquémica estable y colesterol LDL >200 mg/dl, a pesar de tratamiento farmacológico intenso.
- Pacientes con HF heterocigótica grave y progresión de la enfermedad coronaria sin posibilidades de revascularización y colesterol LDL >125 mg/dl a pesar de tratamiento farmacológico intenso.
- Pacientes con HF heterocigótica grave sin enfermedad cardiovascular y colesterol LDL >300 mg/dl y/o APOA > 60 mg/dl a pesar del tratamiento farmacológico intenso.

El proceso permite la extracción selectiva de las lipoproteínas que contienen APOB100 y APOA favoreciendo la eliminación específica de colesterol LDL y lipoproteína A, sin afectar a las HDL. La lipoproteína A es un factor predictor independiente de ECV en los pacientes con HF, valores superiores 50 mg/dl se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

Es una técnica terapéutica segura y eficaz. Se ha demostrado la eliminación de xantomas (*Figura 23*) y regresión angiográfica de la arterosclerosis coronaria. Su uso puede comenzar a partir de los 6 años sin afectar al crecimiento o desarrollo hormonal. También está indicado en embarazadas con HF grave en las que está contraindicado el uso de fármacos ^[68]. Su aplicación ha sustituido otras terapias como el trasplante hepático en pacientes homocigóticos, evitando el tratamiento inmunosupresor y sus efectos colaterales, entre otras ventajas.

La relación coste-beneficio de la LDL-aféresis en comparación con la diálisis peritoneal es mayor. El coste anual de la LDL-aféresis en Europa representa < 1% del gasto anual que se dedica a la hemodiálisis. Actualmente es la mejor opción de tratamiento para acercar a los pacientes con HF graves a los objetivos terapéuticos, demostrando disminuir la mortalidad y el riesgo de episodios coronarios.

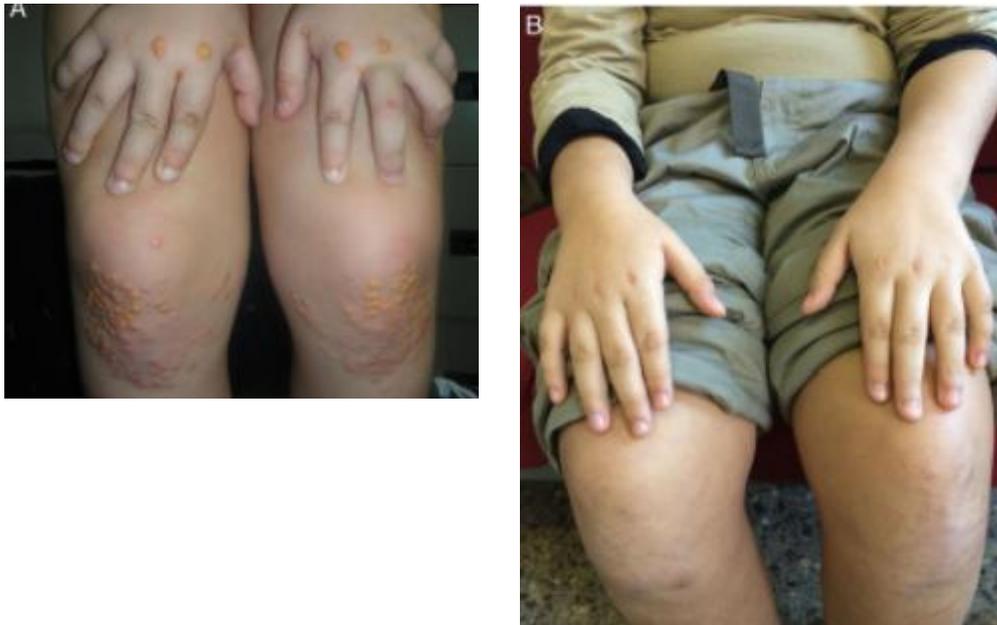


Figura 23. Caso clínico en el que se aprecian xantomas en rodillas y manos a la edad de 6 años (A) y a la edad de 11 años tras 4 años de tratamiento con aféresis de LDL (B) (Juan F. Ascaso, et al.2015)

8. CONCLUSIONES

Además de toda la información recopilada sobre generalidades de la hipercolesterolemia familiar, otros objetivos específicos que se plantean al inicio del presente trabajo, relacionaban el perfil genético individual en el desarrollo y posibles tratamientos de la HF. Gracias a la profundización llevada a cabo en relación con la genética, se puede concluir que las diversas variantes genéticas, conocidas como polimorfismos, influyen en mayor o menor medida el riesgo cardiovascular y que dentro de este contexto, los nutrientes aportados a través de los alimentos juegan un papel fundamental.

La nutrigenómica se asocia al estudio del genoma para comprender la influencia de los diferentes nutrientes en el metabolismo individual, haciendo posible la estimación de los diferentes riesgos/beneficios de una dieta en un individuo para el desarrollo de enfermedades. El objetivo de esta nueva ciencia radica en el diseño óptimo de estrategias encaminadas a mejorar la salud y prevenir enfermedades que estén relacionadas con la dieta. De esta manera, en un futuro, sería posible el diseño de nuevas recomendaciones dietéticas según las diferentes variables genéticas. Por otro lado, la nutrigenética se encarga del estudio del efecto de diferentes polimorfismos en la interacción dieta-enfermedad, identificando y caracterizando las variantes genéticas responsables de las distintas respuestas a los nutrientes.

Las interacciones gen-dieta pueden dar lugar a una modificación del fenotipo final de cada individuo, como se ha podido comprobar en el presente trabajo, según la variante genética la respuesta a una misma dieta es diferente a nivel individual, y no siempre las recomendaciones generales son las adecuadas. El conocimiento de estas variaciones dentro del metabolismo y la comprensión de las interacciones gen-nutriente, podría ser empleado en un futuro para el desarrollo de terapias y/o recomendaciones personalizadas acorde con el genotipo de cada uno.

Aunque actualmente no existe evidencia suficiente para llevar a cabo recomendaciones nutricionales específicas basadas en la información genética, en esta revisión se ha podido comprobar que existen numerosos ejemplos de polimorfismos comunes. Por ello, en el caso de dislipemias, aunque la respuesta lipídica sea compleja de predecir debido a la variabilidad interindividual, el consolidar y estandarizar todas las evidencias hasta ahora estudiadas, facilitaría la identificación de sujetos con mayor riesgo de desarrollar desórdenes metabólicos y/o enfermedades actuando a través de medidas preventivas o intervenciones dietéticas personalizadas, además de disminuir la alta morbilidad a causa de enfermedades cardiovasculares en el caso de dislipemias como la HF.

Con la información adecuada sobre los mecanismos de interacción entre polimorfismos genéticos específicos y dieta se podría llevar a cabo algunas recomendaciones individuales.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] MATAIX, J. (2009). Nutrición y alimentación humana. Vol. I y II. 2ª ed. Ed. Ergon, Madrid
- [2] Harvey Lodish (2005). Biología celular y molecular. 5ª ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.
- [3] Amando Garrido y José María Teijón (2006). Fundamentos de bioquímica metabólica. 2ªed. Editorial TÉBAR S.L. Madrid.
- [4] Henderson, R., O’Kane, M., McGilligan, V. and Watterson, S. (2016). The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *Journal of Biomedical Science*, 23(1).
- [5] Atienza G. Hipercolesterolemia familiar: evaluación del diagnóstico genético mediante micromatrices de ADN. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2006. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas: CT2006/02.(pp 7-10)
- [6] Colesterolfamiliar.org. (2017). Fundación Hipercolesterolemia Familiar. [online] Available at: <http://www.cholesterolfamiliar.org>.
- [7] Civeira, F. y Cenarro, A. (1997). “Relación entre fenotipo y genotipo en la hipercolesterolemia familiar monogénica”. *Clin.Invest. Arteriosclerosis.*, 9, 23-34.
- [8] McGill, H. C., McMahan, C. A., Zieske, A. W., Tracy R. E., Malcom, G. T., Herderick, E. E. y Strong, J. P. (2000). “Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in Youth”. *Circulation.*, 102, 374- 379.
- [9] Mata, P., Alonso, R., Castillo, S. y Pocoví, M. (2002). “MEDPED and the Spanish familial hypercholesterolemia foundation”. *Atherosclerosis.*, 2, 9-11.
- [10] Alonso, R., Castillo, S., Civiera, F., de la Cruz, J., Pocoví, M., Puzo, J. and Mata, P. (2002). Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *ELSEVIER*, [online] 118(13), pp.487-492. Available at: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hipercolesterolemia-familiar-heterocigota-espana-estudio-13029221> [Accessed 8 Apr. 2017].
- [11] Alonso, R. and Mata, P. (2009). Hipercolesterolemia familiar. *Ventana a otras especialidades*, [online] 8, pp.49-52. Available at: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v8n1a526pdf001.pdf> [Accessed 2 May 2017].
- [12] Mata, P., Alonso, R., Ruíz, A., González, J., Badimón, L. and Díaz-Díaz, J. (2015). Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Atención primaria*, 47, pp.Pages 56–65. 6
- [13] San Vicente Blanco R., Pérez Irazusta I., Ibarra Amarica J., Berraondo Zabalegui I., Uribe Oyarbide.F., Urraca Garcia de Madinabeitia J., Samper Otxotorena.R., Aizpurua Imaz I., Almagro Mugica F., Andrés Novales J., Ugarte Libano R. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. *Osakidetza. Vitoria-Gasteiz*. pp 63-66
- [14] Sharma, P., Boyers, D., Boachie, C., Stewart, F., Miedzybrodzka, Z., Simpson, W., Kilonzo, M., McNamee, P. and Mowatt, G. (2012). Elucigene FH20 and LIPOchip for the diagnosis of familial hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 16(17).

- [15] Atienza G. Hipercolesterolemia familiar: evaluación del diagnóstico genético mediante micromatrices de ADN. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2006. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas: CT2006/02. pp 14-15
- [16] Mata López, P. and Alonso Karlezi, R. (2008). Prevención del riesgo cardiovascular: detección precoz de hipercolesterolemia familiar. Información técnica para profesionales.. 1st ed. Castilla y León. pp 10-19
- [17] Cenarro, A., de Castro-Orós, I. and Civeira Murillo, F. (2013). Hipercolesterolemias genéticas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(40), pp.2396-2401.
- [18] Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893–6.
- [19] Riba, L. (2008). Genes implicados en las formas monogénicas de la hipercolesterolemia familiar. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 16(1), pp.24-31.
- [20] Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. (2012) The PCSK9 decade. *J Lipid Res*; 53:2515–2524
- [21] Abifadel M, Vartet M, Rabes JO, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. (2003) Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*; 34: 154-6.
- [22] Alegret, M. (2006). Polimorfismos genéticos y respuesta a la dieta. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 18(5), pp.192-194.
- [23] Ordovas JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ & Tucker KL (2002b) Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 106, pp 2315–2321.
- [24] Guttmacher, A. and Collins, F. (2003). Welcome to the Genomic Era. *New England Journal of Medicine*, 349(10), pp.996-998.
- [25] Ghosh, M.D., Ph.D, S. and Collins, M.D., Ph.D, F. (1996). THE GENETICIST'S APPROACH TO COMPLEX DISEASE. *Annual Review of Medicine*, 47(1), pp.333-353.
- [26] Hegele RA. Environmental modulation of atherosclerosis end points in familial hypercholesterolemia. (2002). *Atheroscler Suppl*. 2(3):pp 5-7
- [27] Moreno JA, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F.(2006).Influence of genetic and environmental factors on lipid metabolism and cardiovascular risk associated with the apoE gene. *Med Clin (Barc)*.127(9): pp 343-351
- [28] Vincent S, Planells R, Defoort C, Bernard MC, et al. (2002).Genetic polymorphisms and lipoprotein responses to diets. *Proc Nutr Soc* ;61(4): pp 427-434
- [29] Rocío Peña, José M Mostaza, Carlos Lahoz, Javier Jiménez, Enric Subirats, Xavier Pinto, Manuel Taboada, Ángela López-Pastor.” (2001). Apo E polymorphism and coronary heart disease” *Med Clin Vol. 116*. Núm. 18.116:681-5
- [30] Gibney MJ, Gibney ER. (2004). Diet, genes and disease: implications for nutrition policy. *Proc Nutr Soc*; 63(3): pp 491-500.
- [31] Brown S, Ordovas JM, Campos H.(2003). Interaction between the APOC3 gene promoter polymorphisms, saturated fat intake and plasma lipoproteins. *Atherosclerosis*; 170: pp 307-313.

- [32] Mercedes Sotos Prieto, and José Luis Peñalvo. (2013). “Genetic variation of apolipoproteins, diet and other environmental interactions; an updated review”. *Nutr Hosp.*;28(4):pp 999-1009
- [33]A. Robledoa, J. and J. Siccardia, L. (2016). Relationship between genetic and environmental factors and hypercholesterolemia in children. *Argent Pediatr*, [online] 5, pp.419-425. Available at: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2016/v114n5a09.pdf> [Accessed 3 Feb. 2017].
- [34] Bianco Eduardo, Sandoya E., Senra H., Schettini C (2003). Estudio de la relación entre consumo de tabaco y alteraciones del metabolismo lipídico en una población uruguaya. *Epidemiología y prevención*.
- [35] Martínez Álvarez, J. (2012). La levadura roja de arroz en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Sociedad española de dietética*, 32(2), pp.106-109.
- [36] Chan, D., Pang, J., Barrett, P., Sullivan, D., Mori, T., Burnett, J., van Bockxmeer, F. and Watts, G. (2016). Effect of omega-3 fatty acid supplementation on arterial elasticity in patients with familial hypercholesterolaemia on statin therapy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(12), pp.1140-1145
- [37] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).(2006). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*2011;9(7):2304 16 pp.
- [38] Rimbach, G., Boesch-Saadatmandi, C., Frank, J., Fuchs, D., Wenzel, U., Daniel, H., Hall, W. and Weinberg, P. (2008). Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease- A molecular perspective. *Food and Chemical Toxicology*, 46(4), pp. 1308-1319.
- [39] Feuerstein JS, Bjerke WS. Powdered (2012). Red Yeast Rice and Plant Stanols and Sterols to Lower Cholesterol. *J Diet Suppl*. Apr 25.
- [38] Huang J, Frohlich J, Ignaszewski AP. (2011). The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. *Can J Cardiol*. Jul-Aug;27(4): pp 488-505.
- [39] Yang, Y., Ruiz-Narvaez, E., Kraft, P., Campos, H. (2007). Effect of apolipoprotein E genotype and saturated fat intake on plasma lipids and myocardial infarction in the Central Valley of Costa Rica. *Hum. Biol.*, 79, pp 637–647.
- [40] Breslow JL, Zannis VI, Sangiacomo TR, Thrid JLHC, Tracy T, Glueck CJ.(1982). Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic worker the apo E phenotype E2/E2. *J Lip Res* 23: 1214-1435
- [41] Moreno, J. A., Pe´rez-Jime´nez, F., Mari´n, C., Go´mez, P. et al., (2004). Apolipoprotein E gene promoter -219G-4T polymorphism increases LDL-cholesterol concentrations and susceptibility to oxidation in response to a diet rich in saturated fat. *Am. J. Clin. Nutr.*, 80, 1404–1409.
- [42] Francisco J. Fuentesaa , José López-Mirandaa , Amelia Garcíaa , Montserrat Cofánb , Juan Morenoa , Rafael Morenoa , Javier Caballeroc , Emilio Rosb y Francisco Pérez-Jiméneza.(2006) Efecto del polimorfismo C54Y del gen del transportador ABCG8 en los valores de cHDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar. *Clin Invest Arterioscl*.18(5): pp 176-81
- [43] Katan, M. B., Grundy, S. M., Willett, W. C., (1997). Should a low-fat, high-carbohydrate diet be recommended for everyone? Beyond low-fat diets. *N. Engl. J. Med.* 337, pp 563 – 566.

- [44] Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M et al. (2005) The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 82, pp 964–971.
- [45] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al., (2013). PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*;368: pp 1279-90.
- [46] Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, Bachorik PS, Derby CA, Pearson TA. (1992). Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol*;69: pp 1015–21
- [47] Juo SH, Wyszynski DF, Beaty TH, Huang HY, Bailey-Wilson JE. (1999). Mild association between the A/G polymorphism in the promoter of the apolipoprotein A-I gene and apolipoprotein A-I levels: a meta-analysis. *Am J Med Genet*;82: pp 235–41.
- [48] Matsunaga A, Sasaki J, Han H, et al. (1999). Compound heterozygosity for an apolipoprotein A1 gene promoter mutation and a structural nonsense mutation with apolipoprotein A1 deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;19: pp 348–55.
- [49] Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, et al. (2002). Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr*;75:pp 38 – 46.
- [50] Ordovas, J., Kaput, J. and Corella, D. (2007). Nutrition in the genomics era: Cardiovascular disease risk and the Mediterranean diet. *Molecular Nutrition & Food Research*., (51), pp. 1293-1299
- [51] Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, et al. (2004). Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med*;350: pp 29–37
- [52] Ordovas JM (2002) Gene-diet interaction and plasma lipid responses to dietary intervention. *Biochemical Society Transactions* 30, pp 68–73.
- [53] Atkinson, C., Warren, R., Sala, E., Dowsett, M., Dunning, A., Healey, C., Runswick, S., Day, N. and Bingham, S. (2004). Red clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Research*, 6(3).
- [54] Hegele RA, Guy J, Ban MR, et al. (2005) NPC1L1 haplotype is associated with interindividual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis*. pp 4:16.
- [55] Cohen JC, Pertsemlidis A, Fahmi S, et al. (2006). Multiple rare variants in NPC1L1 associated with reduced sterol absorption and plasma low-density lipoprotein levels. *Proc Natl Acad Sci U S A*;103: pp 1810–1815.
- [56] Zhao HL, Houweling AH, Vanstone CA, et al. (2008). Genetic variation in ABC G5/G8 and NPC1L1 impact cholesterol response to plant sterols in hypercholesterolemic men. *Lipids*;43: pp 1155–1164.
- [57] Hammoud A, Gastaldi M, Maillot M, Mercier CS, Defoort C, Lairon D, Planells R. (2010). APOB-516T allele homozygous subjects are unresponsive to dietary changes in a three-month primary intervention study targeted to reduce fat intake. *Genes Nutr*; 5: pp 29-37
- [58] Pedro Pablo García Luna y Antonio J. Pérez de la Cruz. (2013). Nutrientes específicos. Grupo Aula Médica, Grupo Aula Médica, pp 200-202
- [59] Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011 Dec;128 Suppl : pp 213–56.

- [60] Mantilla Morató, T., Alonso, R. and Mata, P. (2004). Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias familiares. *Atención Primaria*, 34(10), pp.557-564.
- [61] Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. (1996). Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. Jul;129(1):pp 42–49.
- [62] Carretero Colomber, (2005). Mezetimiba Inhibidor selectivo de la absorción del colesterol. *Actualidad científica: Medicamentos de vanguardia.* 24(3), pp.106-108
- [63] McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT. (2002). A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res*. Jun;51(6): pp 715–21
- [64] Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, Chen J-Z, Chen Q-H, Li G-N, et al. (2015). Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. Jan;13:123
- [65] Rozalén J, Fernández Gómez FJ, Ceña V, Jordán J. (2003). Aplicaciones de la terapia génica. *OFFARM* . 22 (10):pp 142-150.
- [66] Terapia génica: una solución a la hipercolesterolemia familiar. Biotecnología Fundación Telefónica [Internet]. Disponible en:
<https://biotecnologia.fundaciontelefonica.com/2013/11/28/terapia-genica-una-solucion-ala-hipercolesterolemia-familiar/>
- [67] A. Maiorana,V. Nobili,S. Calandra,P. Francalanci,S. Bernabei,M. El Hachem. (2011). Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant.*, 15, pp. E25-E29
- [68] Juan F. Ascaso, Pedro Mata, Cristina Arbona, Fernando Civeira, Pedro Valdivielso, Luis Masana. (Marzo-Abril 2015). Homozygous familial hypercholesterolaemia: Spanish adaptation of the position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and Familial Hypercholesterolaemia Foundation (FHF). *Clin Invest Arterioscl* Voll 27. 2. pp 80-96.