

Apolipoproteínas E y CIII en pacientes obesos relacionadas con el Fenotipo IMC tras cirugía bariátrica.

Colsa Gutiérrez P, Cagigas J.C, Ruiz J.L, Hernández-Estefanía R, Cagigas P, Lamuño D, Ovejero V, Escalante A, Ingelmo A.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Comarcal Sierrallana. Cantabria. España.

✉ pablocolsa@hotmail.com

Resumen: Análisis de la prevalencia de las polimorfos genéticos de APO CIII y E y del comportamiento de las distintas isoformas en el metabolismo de pacientes obesos postoperados. Se estudiaron un total de 54 pacientes obesos mórbidos. La edad media fue de $47,7 \pm 12$ años. El peso medio fue de 128kgs (105-146), con IMC medio de $49,58 \pm 7,7$ kg/m². Las prevalencias relativas para el polimorfo apolipoproteína E de los alelos e2, e3, e4 fueron 0,07, 0,77 y 0,16 respectivamente y para el polimorfismo de la apolipoproteína CIII con los alelos s1 y s2 fueron 0,84 y 0,16. No hubo ninguna diferencia entre los sexos, ni respecto al grupo control. Todos pacientes obesos fueron sometidos a cirugía de banda gástrica. Preoperatoriamente, los que tenían el genotipo E4/E3 presentaron una media de colesterol más elevada que el genotipo E3/E3. Sin embargo después de la cirugía los niveles fueron menores que en el genotipo E3/E3 tanto al 3º mes (173,2 vs 189,3 mg/dl) como al 6º mes (181,6 vs 204,2 mg/dl). Se analizaron los niveles de triglicéridos en función del genotipo observado, hallando niveles equiparables en los distintos pacientes con genotipos de Apo CIII. A los tres y seis meses de la intervención, los niveles de triglicéridos de los grupos descendieron, siendo más evidente este descenso en el grupo s1/s2 pero sin una diferencia estadísticamente significativa $P=0,24$. Con ello se concluye que aquellos pacientes con isoforma e4 presentan un descenso del colesterol total desde la intervención hasta los 6 meses postoperatorios mayor que las otras isoformas.

Palabras clave: Obesidad mórbida. Apolipoproteína E. Apolipoproteína CIII. Pérdida de peso. Lipoproteín Lipasa.

Abstract: Analysis of the prevalence of genetic polymorphism APOC III and E, and the metabolic postoperative changes of its different isoforms. A total of 54 morbidly obese patients were studied. The mean age was 47.7 ± 12 years. The mean weight was 128kgs (105-146), with mean BMI of 49.58 ± 7.7 kg/m². Relative prevalence for apolipoprotein E polymorph of e2, e3, e4 alleles were 0.07, 0.77 and 0.16 respectively and polymorphism of apolipoprotein CIII with s1 and s2 alleles were 0.84 and 0.16. There was no difference between the sexes, or with the control group. All obese patients underwent gastric band surgery. Preoperatively, those with the E4/E3 genotype had a mean cholesterol higher than the E3/E3 genotype. After surgery, cholesterol levels were lower in the E3/E3 group at 3rd month (173.2 vs 189.3 mg / dl) and at 6 months (181.6 vs. 204.2 mg / dl). Triglycerides were analyzed with the genotype observed, finding equivalent levels in patients with different genotypes of Apo CIII. We conclude that patients with e4 isoform show a decrease in total cholesterol from surgery to 6 months postoperatively greater than the other isoforms.

Introducción

La lipoproteín lipasa (LPL) es un encima que escinde triglicéridos de quilomicrones y VLDL (very low-density lipoprotein) para almacenarlos en adipocitos. Este encima se relaciona con ciertos tipos de obesidad ya que cuando aumenta su actividad, se incrementan los depósitos grasos corporales. Tanto la apolipoproteína E como la apoproteína CIII son cofactores de la LPL¹:

La Apoproteína E es una glicoproteína que forma parte de los quilomicrones y VLDL. Está codificada en el cromosoma 19 por tres alelos e2, e3 y e4 con distintas frecuencias en distintas poblaciones y con diferentes implicaciones fisiológicas.²

La Apoproteína CIII es un inhibidor de la lipoproteín lipasa. Un aumento en los niveles de apo C-III induce

el desarrollo de la hipertrigliceridemia. Forma parte de un cluster de genes situado en el cromosoma 11 en el cual existe una región no codificante cuyas variantes alélicas han sido denominadas s1 y s2.³

El propósito de este estudio es estudiar la prevalencia de las polimorfos genéticos de APO CIII y E en una población de obesos mórbidos, así como conocer el comportamiento de sus distintas isoformas en el metabolismo de pacientes postoperados.

Material y Métodos

Presentamos un estudio prospectivo sobre un total de 54 pacientes obesos mórbidos. Para cada uno de los casos se seleccionó un sujeto control no obeso de idénticas características de edad y sexo. Se analizaron variables demográficas, frecuencias alélicas de los

polimorfos Apo E y Apo CIII, así como niveles de colesterol y triglicéridos en sangre.

Preoperatoriamente se extrajeron muestras de sangre en el grupo de obesos para caracterizar sus polimorfos Apo E y CIII y compararlos con las muestras obtenidas del grupo control.

Los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre fueron determinados preoperatoriamente, al tercer y sexto mes.

La caracterización de cada una de las variantes genotípicas mayores se determinó gracias a encimas de restricción específicas. En el caso de la Apo E; *Hha I* y en el caso de la Apo CIII, el encima *Sst I*. Acto seguido se llevó a cabo la electroforesis vertical en gel de acrilamida al 12% con el fin de discriminar los fragmentos.

Los resultados se analizaron con el programa SPSS software estadístico 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos se expresan como media \pm (desviación estándar) o mediana (rango). El test de correlación de Pearson y T student para datos apareados se utilizó para las variables cuantitativas, empleando la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Los resultados se consideraron significativos si $p < 0.05$

Resultados

El IMC de los pacientes obesos mórbidos fue de $49,58 \pm 7,7 \text{ kg/m}^2$, con peso medio de 128kgs (105-146). En los controles el IMC medio fue $24,1 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$, y el peso medio de 76kgs (63-89). (Ver Tabla 1).

Para el polimorfismo de la Apoproteína E, las frecuencias relativas de los alelos e2, e3, e4 (grupo de cirugía bariátrica) fueron 0.07, 0.77, 0.16 respectivamente. Solamente se encontraron cuatro del total de seis genotipos factibles. No se evidenció ningún paciente con genotipos E2/E2 ni E2/E4, (tabla 2) ni hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Las frecuencias relativas fueron similares en el grupo control e2=0.09; e3=0.77; e4=0.14. (tabla 3).

En relación a la apoproteína CIII, las frecuencias relativas de los alelos s1 y s2 en la muestra de obesos mórbidos estudiados fueron de 0,84 y 0,16 respectivamente. (tabla 4) No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, ni diferencias estadísticamente significativas respecto a la población control cuyas frecuencias alélicas fueron s1=0,78 y s2=0,22. (tabla 5)

Se analizaron los niveles de triglicéridos en función del genotipo observado, hallando niveles equiparables en los distintos pacientes con genotipos de Apo CIII.

A los tres y seis meses de la intervención, los niveles de triglicéridos de los grupos descendieron, siendo más evidente este descenso en el grupo s1/s2 pero sin una diferencia estadísticamente significativa $P=0,24$ (véase figura 1)

Se analizaron los niveles de colesterol total en función del genotipo observado. Así los pacientes con genotipo E4/E3 presentaron unos niveles de colesterol de 204,8mg/dl, discretamente más elevados que los observados en aquellos individuos con genotipo E3/E3 (193mg/dl).

A los tres y seis meses de la intervención, los niveles de colesterol totales de ambos grupos descendieron, siendo más evidente este descenso en el grupo E4/E3 con respecto a E3/E3 con unas diferencias estadísticamente significativas $P=0,0024$ y $P=0,0022$ respectivamente. (véase figura 2)

Discusión

Es un hecho constatado la existencia de variaciones individuales en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que son debidas a factores genéticos aunque con marcadas diferencias en la respuesta. En relación al metabolismo de las lipoproteínas, la apolipoproteína E juega un papel determinante en su aclaramiento plasmático, existiendo distintas isoformas genéticas cuya prevalencia se ha puesto en relación con la hipercolesterolemia y el riesgo cardiovascular.⁴⁻⁷

En nuestro trabajo la prevalencia de las diferentes isoformas fue similar en el grupo de individuos obesos y en la población control, siendo el alelo más frecuente el e3.

De ello inferimos que la obesidad mórbida no parece estar ligada a un genotipo Apo E concreto sino que sería resultado de una acción poligénica ajena al polimorfo Apo E.

La prevalencia de la isoforma e4 asociada al riesgo cardiovascular en diferentes estudios poblacionales fue del 10%, cifra de prevalencia relativamente baja si la comparamos con los resultados de otros estudios europeos ^{5,8} y que está de acuerdo con la más baja prevalencia de la enfermedad cardiovascular en nuestro entorno según las frecuencias esperadas por la ley de Hardy-Weimberg. ^{7,9-11}

El estudio del polimorfismo para la región no codificante de la apoproteína CIII relacionado fundamentalmente con una baja actividad de la enzima lipoproteín lipasa (s2), presentó una frecuencia alélica similar a las descritas para las poblaciones de individuos no obesos.⁸ Aunque en diversos trabajos se describe la existencia de asociación entre la forma s2 del polimorfismo referido y unos niveles elevados de triglicéridos en sangre, en la población estudiada no se encontró esa asociación con una significación estadística.

En lo que respecta a los cambios metabólicos que se producen como consecuencia de la cirugía bariátrica y que han sido señalados por otros autores, cabe apuntar el descenso en los niveles de colesterol total. Aunque en nuestra población los niveles medios de colesterol total preoperatorios no se encontraban especialmente elevados, sí pudimos objetivar cambios favorables tras la cirugía. Se observa que aquellos pacientes que poseen la isoforma e4, presentan un descenso del colesterol total desde el momento de la intervención hasta los seis meses muy superior que en aquellos sujetos que no portan dicha isoforma. Este hecho viene a corroborar el posible papel de regulador metabólico de la isoforma e4 señalado en diversos trabajos.¹¹

Respecto al control de los niveles de triglicéridos que algunos autores han atribuido a la isoforma s2, pudimos constatar un descenso en los niveles postcirugía de banda gástrica. Aunque este descenso fuera más evidente en el grupo s1/s2, no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. No obstante sí que es constatable el hecho de que los pacientes que en su genotipo presentaban la isoforma s2, partieron de niveles menores de trigliceridemia, pero presentaron descensos postoperatorios menores.

Como conclusión podemos señalar que aunque no hemos encontrado asociación de distintos genotipos o frecuencias alélicas con el grupo de pacientes obesos mórbidos, sí apreciamos cambios en el metabolismo postoperatorio del colesterol y los triglicéridos. Pacientes con isoforma e4 de la Apo E presentan un mayor descenso mantenido del colesterol y aquellos con isoforma s2 de Apo CIII mostraron descensos postoperatorios sensiblemente menores en el nivel de triglicéridos.

Bibliografía

1. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841:919-33.
2. Fonseca CS, Pimenta Filho AA, Santos BS, Silva CA, Domingues AL, Owen JS, de Menezes Lima VL. Human plasma lipid modulation in schistosomiasis mansoni depends on apolipoprotein e polymorphism. *PLoS One*. 2014 Jul 22;9(7):e101964.
3. Wang F, Kohan AB, Dong HH, Yang Q, Xu M, Huesman S, Lou D, Hui DY, Tso P. Overexpression of apolipoprotein C-III decreases secretion of dietary triglyceride into lymph. *Physiol Rep*. 2014 Mar 20;2(3):e00247
4. Kolovou GD, Panagiotakos DB, Kolovou V, et al. Common Variants of Apolipoprotein E and Cholesteryl Ester Transport Protein Genes in Male Patients With Coronary Heart Disease and Variable Body Mass Index. *Angiology*. 2014 Jan 8.
5. Lange LA, Hu Y, Zhang H et al. Whole-exome sequencing identifies rare and low-frequency coding variants associated with LDL cholesterol. *Am J Hum Genet*. 2014 Feb 6;94(2):233-245
6. Khan TA, Shah T, Prieto D et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals. *Int J Epidemiol*. 2013 Apr;42(2):475-492.
7. Viiri LE, Raitakari OT, Huhtala H. J et al. Relations of APOE promoter polymorphisms to LDL cholesterol and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. *Lipid Res*. 2006 Jun;47(6):1298-1306.
8. Zheng C. Updates on apolipoprotein CIII: fulfilling promise as a therapeutic target for hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2014 Feb;25(1):35-39
9. Seripa D, D'Onofrio G, Panza F, Cascavilla L, Masullo C, Pilotto A. The genetics of the human APOE polymorphism. *Rejuvenation Res*. 2011 Oct;14(5):491-500.
10. Baroni MG, Berni A, Romeo S, et al. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. *BMC Med Genet*. 2003 Sep 10;4:8.
11. Faghihnia N, Mangravite LM, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Effects of dietary saturated fat

on LDL subclasses and apolipoprotein CIII in 33.
 men. Eur J Clin Nutr. 2012 Nov;66(11):1229-

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de la muestra global.

	Casos (n=54)	Controles (n=54)	p
Sexo			
- mujeres	33 (61%)	33 (61%)	n/ s
- hombres	21 (39%)	21 (39%)	
Edad (años)			
-media ± DE	47,7 ±12	44,1 ± 17	n/ s
ASA			
-I	7 (13%)	16 (30%)	n/s
-II	31 (57%)	28 (52%)	
-III	16 (30%)	10 (18%)	
Peso (kg)			
-media ± DE	128 ±18	76 ±13	0,006

Tabla 2: Proporción de genotipos de Apo E en la población.

	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	p
Sexo							
- mujeres	0	8	0	53	4	1	0,66
- hombres	0	3	0	19	20	0	
Grupo							
-Obesos	0	5	0	38	10	1	0,84
-No obesos	0	6	0	34	14	0	

Tabla 3: Distribución de frecuencias alélicas de Apo E en la población.

	e2	e3	e4	p
Sexo				
- mujeres	0,09	0,78	0,13	0,78
- hombres	0,06	0,65	0,29	
Grupo				
-Obesos	0,07	0,77	0,16	0,81
-No obesos	0,09	0,77	0,14	

Tabla 4: Proporción de genotipos de Apo CIII en la población.

	S1/S1	S1/S2	S2/S2	p
Sexo				
- mujeres	56	6	4	0,57
- hombres	33	5	4	
Grupo				
-Obesos	48	4	2	0,76
-No obesos	41	7	6	

Tabla 5: Distribución de frecuencias alélicas de Apo CIII en la población.

	s1	s2	p
Sexo			
- mujeres	0,86	0,14	
- hombres	0,81	0,19	0,83
Grupo			
-Obesos	0,84	0,16	
-No obesos	0,78	0,22	0,81

Figura 1: Evolución de los niveles de triglicéridos según el genotipo de Apo CIII.

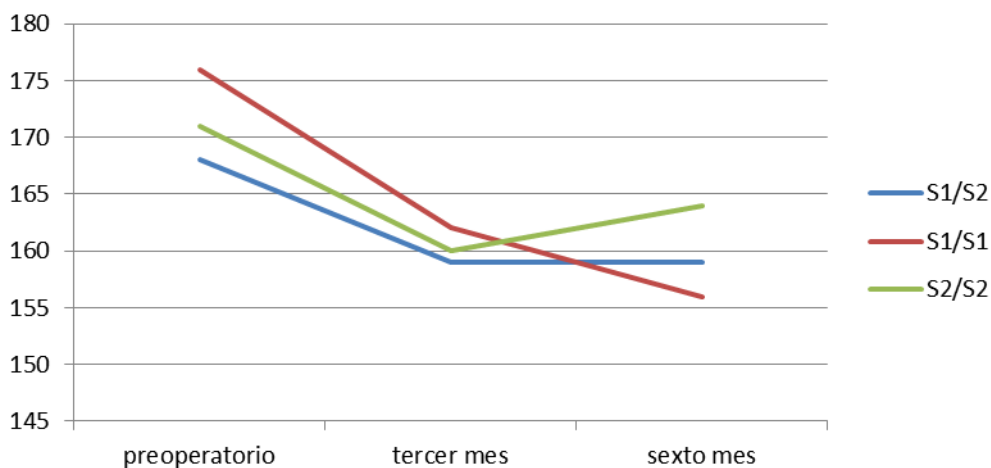


Figura 2: Evolución de la colesterolemia según el genotipo de Apo E.

