

## Genética y epigenética, el caso de la hipercolesterolemia

### *Genetic and epigenetic, the case of hypercholesterolemia*

Los investigadores que describieron el genoma humano, para comunicarlo pusieron como ejemplo la importancia de los genes en el desarrollo de las enfermedades con mayor impacto en salud pública. Ellos referenciaron las variaciones genéticas de la APO E y su rol en el desarrollo de hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares. El tema es importante y nos llama a reflexión la evolución del conocimiento en las últimas décadas.

La morbimortalidad en Europa por enfermedad cardiovascular (ECV) entre 1990 y 1992 presentaba una gran disparidad entre países. La mortalidad de los hombres de 45 a 74 años en Escocia llegaba a 655/100 000 habitantes por año, en Francia era de 142/100 000 habitantes por año, es decir 4,5 veces superior. Las mujeres escocesas de la misma edad presentaban una mortalidad 7,5 veces mayor que las francesas.<sup>1</sup>

Estudios posteriores demostraron que en Europa, con un *pool* genético constante, ocurren variaciones en las tasa de ECV por cambios medioambientales ocurridas en el tiempo, que demuestran el rol de la dieta. Variaciones en la dieta Europea desde el Norte hacia el Sur comenzaban a explicar numerosos hallazgos. Estudios de la composición del tejido adiposo demostraban un aumento en la incorporación de ácidos grasos monoinsaturados en los países del sur junto a una disminución de las grasas saturadas. Se estudió entonces el rol de las grasas, en particular grasas saturadas, y su relación con la ECV y los beneficios de los ácidos grasos Omega 3 y Omega 6.<sup>2,3</sup>

La APO E es uno de los mayores constituyentes de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL en su sigla en inglés). La APOE juega un importante rol en el metabolismo de las lipoproteínas y tiene 3 isoformas comunes: E2, E3, E4, codificadas por 3 alelos, apoE2, apoE3, apoE4, que se ubican en el cromosoma 19. Las tres formas difieren en sus propiedades funcionales: Alelo apoE4 se asocia con niveles incrementados de Colesterol y LDL Colesterol, y el Alelo apoE2 se asocia en el sentido opuesto.<sup>4</sup>

En el Norte de Europa, Estados Unidos y Canadá (poblaciones Caucásicas) la prevalencia de portadores de APO E 4 es de 13 a 17%. En China es baja, de 5 a 7%, mientras que en África es de 20 a 30%. Desde el norte de Europa (Finlandia)

hacia el sur (Grecia) esta prevalencia cae del 18% al 8%. La asociación entre los portadores del alelo ApoE4 y niveles elevados de colesterol es importante en las poblaciones que consumen una dieta rica en grasas saturadas y colesterol. Es menor en las poblaciones que consumen una dieta con un perfil de lípidos más saludable (por ej., mediterránea). Es decir que para que la asociación sea puesta en evidencia primero debe existir una dieta aterogénica.<sup>1</sup>

Décadas pasadas a través del programa de prevención del infarto en la Argentina (PROPIA) se logró una amplia difusión de los riesgos de la hipercolesterolemia y las medidas nutricionales para enfrentar el problema. El Dr. Marcelo Tavella y su grupo, mediante numerosas intervenciones y publicaciones, fueron pioneros en nuestro país alertando sobre el problema de la hipercolesterolemia en adultos, y extendiendo la prevención a niños. Se estudiaron, en poblaciones de riesgo adultas, las apolipoproteínas (Apo B en particular), y en años más cercanos, junto a la Dra. Virginia Bañares, la prevalencia de portadores de APO E 4.<sup>5</sup>

En el año 2005, con una muestra de una elevada prevalencia de hipercolesterolemia en estudiantes; y luego en 2009 a través de una experiencia de intervención con buenos resultados, el grupo de Río Cuarto, Córdoba, encabezados por el Dr. Alberto Lubetkin y el Bioquímico J. A. Robledo, publicaron en *Archivos Argentinos de Pediatría* una intervención en escolares con resultados muy interesantes.<sup>6,7</sup>

Tanto el grupo del Dr. Tavella como el Dr. Robledo, nos mostraban que los esfuerzos podían saldarse con buenos resultados.

En el año 2015 el Comité de Nutrición de la SAP publicó el consenso del manejo de las dislipidemias en Pediatría. Excelente trabajo que incorpora el tamizaje a los 6 años.<sup>8</sup>

Sin embargo, para disminuir el riesgo poblacional son necesarias políticas con continuidad y el compromiso de las máximas autoridades sanitarias nacionales y provinciales. La Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR – Ministerio Salud de Nación) muestra que luego del aumento que se observó entre la primera y segunda encuesta estamos en un "Plateau" en la prevalencia de hipercolesterolemia.<sup>9</sup>

De acuerdo a la evidencia, la realización de actividad física y una alimentación saludable ayudan a reducir y prevenir el desarrollo del colesterol elevado, más allá de la carga genética, poniendo nuevamente en evidencia la fuerza de los factores epigenéticos. En ese sentido, el Ministerio de Salud de la Nación, desde la Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades no Transmisibles, propuso una serie de medidas en pos del cambio de hábitos, entre otras, el Plan Argentina Saludable, la guía de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, y la campaña "Argentina 2014 Libre de Grasas Trans", que modificó el Código Alimentario Argentino, para limitar la cantidad permitida de grasas trans en los alimentos industrializados. También desde el ministerio, mediante el programa REDES, en su momento se dispuso la distribución de estatinas a través del programa REMEDIAR a los efectores del primer nivel de atención para las personas con indicaciones precisas. Todos debemos abogar por la continuidad de estas políticas, evaluar el impacto de las mismas, corregir lo corregible, y no bajar los brazos frente a esta epidemia de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, que como plantea el Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis, la hipercolesterolemia familiar está escasamente diagnosticada y tratada.<sup>10</sup>

Nuevamente el grupo del Dr. Robledo aborda el tema abriendo una ventana a los aspectos genéticos en su artículo publicado en este número de *Archivos Argentinos de Pediatría* "Relación entre factores genéticos y medioambientales con la hipercolesterolemia en niños" (página 419). Sus resultados muestran el peso de la carga genética estimada a través de los antecedentes familiares positivos en niños escolares, que son más fuertes en esta investigación que otros factores de riesgo. Es muy importante este tipo de estudios, que permiten abrir el camino a futuras investigaciones.

La nutrición aplicada a la salud pública, debería comenzar a considerar como utilizar información proveniente de investigaciones en nutrición y genómica. Es probable que la mayor comprensión de las variaciones genéticas, los factores de riesgo y la sensibilidad a las dietas terapéuticas, primero influyeran a la nutrición clínica y luego a la nutrición en salud pública.

Sería deseable que los pediatras estemos todos comprometidos y mostremos resultados de intervenciones, o estudios que nos permitan conocer cuál es la carga genética de nuestra población, difundiendo la importancia del tema abordado desde la infancia, que es la ventana de oportunidad del ciclo de vida para trabajar en prevención. ■

Dr. Horacio F. González

Instituto de Desarrollo en Investigaciones Pediátricas (IDIP)  
Hospital de Niños de La Plata (Min. Sal/ CIC-PBA)

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.398>

## REFERENCIAS

- Gibney MJ, Gibney ER. Diet, genes and disease: implications for nutrition policy. *Proc Nutr Soc* 2004;63(3):491-500.
- Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Batty GD, Tavendale R, et al. The prognostic value of adipose tissue fatty acids for incident cardiovascular disease: results from 3944 subjects in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Eur Heart J* 2011;32(11):1416-23.
- Clarke R, Shipley M, Armitage J, Collins R, et al. Plasma phospholipid fatty acids and CHD in older men: Whitehall study of London civil servants. *Br J Nutr* 2009;102(2):279-84.
- Vincent S, Planells R, Defoort C, Bernard MC, et al. Genetic polymorphisms and lipoprotein responses to diets. *Proc Nutr Soc* 2002;61(4):427-34.
- Bañares VG, Peterson G, Aguilar D, Gulayin R, et al. Association between the APOE\*4 allele and atherosclerosis is age dependent among Argentine males. *Hum Biol* 2005;77(2):247-56.
- Lubetkin AM, Robledo JA, Siccardi LJ, Rodríguez MI. Prevalencia de hipercolesterolemia en la población estudiantil de una localidad de la provincia de Córdoba. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(4):298-304.
- Robledo JA, Siccardi LJ, Cosio F, Rodríguez MI, et al. Disminución de hipercolesterolemia infantojuvenil tras dos años de intervención. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(6):488-95.
- Comité de Nutrición de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso en el manejo de dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):177-86.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades no transmisibles. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2013. [Acceso: 29 de junio de 2016]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015\\_09\\_04\\_encuesta\\_nacional\\_factores\\_riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf)
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90.