

PROTOS
HIPERTRIGLICERIDEMIAS



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS **HIPERTRIGLICERIDEMIAS**

Coordinador
Xavier Pintó Sala

OMA SEMI 03/08



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Coordinador

Xavier Pintó Sala



ELSEVIER
DOYMA

© 2008 Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España, S.L.
Infanta Mercedes, 90. Planta 6ª
28020 Madrid

Patrocinio y distribución de la primera edición: Grupo Ferrer.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-691-0839-0

Depósito legal: M-

ÍNDICE

PRÓLOGO	7
INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO I	
Metabolismo de los triglicéridos plasmáticos y su relación con la arteriosclerosis	15
INTRODUCCIÓN	15
SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS	17
METABOLISMO PLASMÁTICO DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS	21
Lipólisis intravascular	23
Eliminación de las partículas remanentes del plasma	27
Conversión de las VLDL en IDL y LDL	29
FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS EN LA HOMEOSTASIA LIPÍDICA	30
SREBP	31
LXR	31
FXR	33
PPAR	33
RELACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS CON LA ARTERIOSCLEROSIS	35
Bibliografía	37
CAPÍTULO II	
Triglicéridos y riesgo cardiovascular: desde los estudios epidemiológicos y experimentales a los ensayos clínicos	45
INTRODUCCIÓN	45
PREVALENCIA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	45
ASOCIACIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA CON LA ENFERMEDAD CORONARIA	48
ENSAYOS CLÍNICOS QUE HAN EVALUADO LA RELACIÓN ENTRE LA REDUCCIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA Y LOS ACCIDENTES CARDIOVASCULARES	51

Estudios de prevención primaria	51
Estudios de prevención secundaria	52
Metaanálisis y revisiones sistemáticas	54
CONCLUSIONES	55
Bibliografía	56

CAPÍTULO III

Hipertrigliceridemias primarias.....	59
CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS	59
SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA	62
GENÉTICA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	63
Hiperlipidemia familiar combinada (MIM 144250)	65
Hipertrigliceridemia con dislipidemia aterogénica (MIM 108725) ...	66
Disbetalipoproteinemia (MIM 107741)	67
Síndromes de hiperquilomicronemia familiar	71
CONCLUSIONES	74
Bibliografía	74

CAPÍTULO IV

Hipertrigliceridemias secundarias	79
INTRODUCCIÓN	79
ORIGEN Y ASOCIACIONES	80
EVALUACIÓN DEL PACIENTE	82
TRIGLICÉRIDOS Y ARTERIOSCLEROSIS	83
PRINCIPALES HIPERTRIGLICERIDEMIAS SECUNDARIAS.	84
Diabetes mellitus	86
Obesidad	87
Hipotiroidismo	88
Síndrome de Cushing	88
Síndrome nefrótico	88
Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal	89
Hepatopatías	90
Alcohol	90
Consumo de fármacos	91
Embarazo	92
Bibliografía	93

CAPÍTULO V

Tratamiento de las hipertrigliceridemias	95
INTRODUCCIÓN	95
TRATAMIENTO	96
Cambios en el estilo de vida	96
Estatinas	97
Fibratos	98
Ácido nicotínico	103
Ácidos grasos ω -3 de larga cadena	104
Tratamiento combinado	104
MANEJO DEL PACIENTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA ..	105
Triglicéridos en límites altos	106
Triglicéridos elevados	107
Triglicéridos muy elevados	107
Bibliografía	108

CAPÍTULO VI

Efectos metabólicos y cardiovasculares de los ácidos grasos ω -3	111
INTRODUCCIÓN	111
ÁCIDOS GRASOS ω-3 Y TRIGLICÉRIDOS	112
Efectos lipídicos de los ácidos grasos ω -3	112
Mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante	116
Seguridad.....	118
Tratamiento combinado con otros fármacos hipolipidemiantes.....	120
PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR LOS ÁCIDOS GRASOS ω-3	122
Bibliografía	124

CAPÍTULO VII

Protocolo de actuación y conclusiones.....	129
INTRODUCCIÓN	129
ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	130
TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	135
Bibliografía	141

ÍNDICE DE AUTORES

COORDINADOR:

XAVIER PINTÓ SALA

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.*

AUTORES:

LUIS ANTONIO ÁLVAREZ-SALA WALTHER

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Departamento de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.*

CARLOS BROTONS CUIXART

Unidad de Epidemiología. EAP. Sardenyà. Barcelona.

JUAN DE DIOS GARCÍA DÍAZ

*Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid.*

DIEGO GÓMEZ-CORONADO

*Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. CIBER
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.*

MIGUEL A. LASUNCIÓN

*Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. CIBER
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.
Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.*

JOSÉ LÓPEZ-MIRANDA

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.*

JESÚS MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Departamento de Medicina Interna. Hospital
General Universitario “Gregorio Marañón”. Madrid.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.*

FRANCISCO PÉREZ-JIMÉNEZ

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.*

PABLO PÉREZ-MARTÍNEZ

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.*

CARLOS RECARTE GARCÍA-ANDRADE

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Departamento de Medicina Interna.
Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Madrid.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.*

EMILIO ROS

*Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic i Provincial. Barcelona y
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.
Madrid.*

PRÓLOGO

La publicación de protocolos es una parte destacada de la política de actividades divulgativas de la SEMI. Hoy en día, la existencia de tantos conocimientos emergentes en tantas áreas de la Medicina justifican la ordenación, cribado y difusión de los mismos con la finalidad de homogeneizar pautas de actuación y así evitar la variabilidad de la práctica clínica. Este proceso realizado por expertos permite disponer de la mejor evidencia existente en cada momento y se plasma en la protocolización de las diversas patologías.

En esta ocasión se ha conseguido aunar a diversos profesionales que procedentes de las ciencias básicas, la epidemiología y la clínica desarrollarán el conocimiento más reciente sobre una alteración metabólica relevante en la enfermedad cardiovascular.

Desde SEMI queremos agradecer a Elsevier Doyma como editores y al Grupo Ferrer como patricionadores, la edición de este nuevo protocolo, al coordinador del mismo, Dr. Xavier Pintó, que ha realizado el esfuerzo de poner en común las aportaciones y ser, al mismo tiempo, un claro exponente de como un buen internista puede capacitarse en un área específica sin perder su esencia, y a todos los autores que han participado en el mismo y que van a contribuir a que los lectores conozcan mejor las hipertrigliceridemias, lo que redundará en una mejor salud de los pacientes afectados.

DR. RAMÓN PUJOL FARRIOLS
Presidente de la SEMI

INTRODUCCIÓN

Hasta la década anterior se había prestado muy poca atención a los trastornos del metabolismo de los triglicéridos. Las razones son varias, entre ellas la hasta entonces falta de evidencias sólidas sobre la relación de los triglicéridos con el riesgo de cardiovascular y la conspicua relación de los triglicéridos con otros factores aterogénicos, la cual ha dificultado conocer su relación independiente con el riesgo cardiovascular. Además, las concentraciones de triglicéridos en un individuo determinado varían de forma muy acusada dependiendo de un gran número de factores ambientales y de determinados trastornos, lo cual ha sido un obstáculo para discernir su relación con el riesgo cardiovascular y para conocer la eficacia de las medidas terapéuticas. Sin embargo, en la actualidad tenemos ya suficientes evidencias, como se describe más adelante, sobre la relación independiente entre los triglicéridos con el riesgo cardiovascular y se han realizado distintos ensayos clínicos que han constituido una amplia base de conocimientos sobre el beneficio de tratar el exceso de triglicéridos para prevenir las enfermedades cardiovasculares. La prevalencia de las hipertrigliceridemias va en aumento de forma paralela al aumento de la obesidad y de la diabetes mellitus en nuestra población y hoy pueden considerarse un trastorno de una gran trascendencia sociosanitaria. En este protocolo sobre hipertrigliceridemias que forma parte de la serie de monografías de la Sociedad Española de Medicina Interna se recoge una completa síntesis de los conocimientos actuales sobre los triglicéridos.

dos, tanto desde el punto de vista del metabolismo como de la epidemiología y de la semiología. En el primer capítulo de esta monografía los Dres. Lasunción y Gómez-Coronado realizan una profunda y actualizada revisión del metabolismo de los triglicéridos plasmáticos cuyo contenido permite comprender la fisiología de los triglicéridos, su asociación con la aparición de las alteraciones de su metabolismo, y su relación con la arteriosclerosis. En el segundo capítulo, el Dr. Brotons realiza una puesta al día de la epidemiología, en la que incluye aspectos como la prevalencia de la hipertrigliceridemia, la relación de ésta con el riesgo cardiovascular y la influencia del tratamiento en la prevención de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. En el tercer capítulo, el Dr. García Díaz describe las hipertrigliceridemias primarias desde el punto de vista de su clasificación, prevalencia y fisiopatología, y de los aspectos clínicos, tanto desde el punto de vista de sus manifestaciones clínicas, como de los datos de laboratorio y los aspectos diagnósticos. En el capítulo 4 de esta monografía, los Dres. Recarte, Álvarez-Sala y Millán describen las principales dislipidemias secundarias con particular énfasis en las distintas etiologías y en las manifestaciones clínicas. Se incluyen en él las dislipidemias secundarias a distintas situaciones patológicas, al consumo de determinados fármacos y a situaciones fisiológicas como el embarazo. En el capítulo quinto los Dres. Pérez-Jiménez, Pérez-Martínez y López-Miranda describen los principales criterios para el tratamiento de la hipertrigliceridemia e incluyen las principales medidas terapéuticas relacionadas con los hábitos de vida y los fármacos disponibles en España. En este último apartado contemplan los principales ensayos clínicos que se han realizado en este campo y que han fundamentado sus indicaciones terapéuticas. En el sexto capítulo, el Dr. Ros realiza una revisión de los efectos de los ácidos grasos ω -3 sobre el metabolismo de los triglicéridos, de los mecanismos implicados

en estos efectos, de su seguridad y de los ensayos clínicos realizados con estos agentes, en monoterapia y asociados a otros fármacos hipolipemiantes. En el último capítulo de esta monografía se sintetizan los principales conceptos prácticos contenidos en los capítulos previos en un protocolo de actuación en el paciente hipertrigliceridémico.

Espero que la información contendida en esta monografía facilite la labor del internista y de los facultativos de otras especialidades médicas en la tarea de diagnosticar y tratar al paciente con hipertrigliceridemia, un paciente que cada día es más habitual en nuestras consultas y que requiere un buen conocimiento y especial dedicación para ser diagnosticado y mantener a largo plazo un control óptimo.

DR. XAVIER PINTÓ SALA

Unidad de Riesgo Cardiovascular

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

CAPÍTULO I

Metabolismo de los triglicéridos plasmáticos y su relación con la arteriosclerosis

MIGUEL A. LASUNCIÓN^{a,b} Y DIEGO GÓMEZ-CORONADO^a
^a*Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.*
^b*Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.*

INTRODUCCIÓN

Debido a su insolubilidad en medio acuoso, los triglicéridos (TG) se transportan en el plasma como integrantes de las lipoproteínas, junto con el colesterol (libre o esterificado), los fosfolípidos y las apolipoproteínas. Su carácter neutro determina que, al igual que los ésteres de colesterol, los TG estén confinados en el núcleo de la partícula lipoproteica. Las lipoproteínas característicamente ricas en TG son los quilomicrones (QM) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los QM se sintetizan en el intestino para transportar los ácidos grasos (AG) y el colesterol dietéticos, así como ésteres de retinol, tocoferol y carotenoides, hacia el hígado y el resto de tejidos, mientras que las VLDL se sintetizan en el hígado y transportan los lípidos de síntesis endógena o bien son captados y resecretados por dicho órgano.

Con la dieta se ingieren unos 100 g de lípidos diariamente, que representan casi el 40% del aporte calórico, de los cuales el 90% son TG, acompañados por fosfolípidos (varios gramos), colesterol

(libre y esterificado) (300-500 mg) y esteroides vegetales (200-400 mg). A través del colédoco, se vierten al intestino desde el hígado sales biliares (20-30 g/d), fosfolípidos (unos 20 g/día) y colesterol (1-2 g/día), que se suman a los de la dieta, y el jugo pancreático, que aporta bicarbonato y enzimas digestivas: lipasa pancreática, junto con colipasa, fosfolipasa pancreática A₂ y colesterol esterasa pancreática. Los lípidos complejos, es decir, los que contienen AG esterificados en su estructura, son hidrolizados por estas enzimas y vehiculizados en micelas junto con las sales biliares, lo que les permite alcanzar las células epiteliales de la mucosa intestinal y ser absorbidos¹. Los AG libres y los monoglicéridos son absorbidos por difusión, aunque no se descarta la participación de algún transportador para los AG esenciales. En cualquier caso, la absorción de AG libres y de monoglicéridos es muy eficaz (más del 95%), siendo los pasos limitantes en este proceso la lipólisis de los TG y la emulsificación con las sales biliares. En concordancia con ello, una acción terapéutica para reducir la asimilación de AG es la inhibición de la acción de la lipasa pancreática en la luz del intestino. En el enterocito, los AG se unen a la proteína I-FABP (del inglés, *intestinal fatty acid binding protein*) y se dirigen al retículo endoplásmico (RE), donde son activados con coenzima A y utilizados para la formación de lípidos complejos: TG, mayoritariamente, fosfolípidos y ésteres de colesterol.

Los esteroides son absorbidos con la participación de la proteína NPC1L1 (del inglés *Niemann Pick C 1 Like 1*)^{2,3}. Un inhibidor de esta proteína, la ezetimiba, se utiliza farmacológicamente para reducir la absorción intestinal de colesterol⁴.

En el interior de la célula intestinal se produce una selección de los esteroides: el colesterol es esterificado por acción de la acil-CoA:colesterol aciltransferasa 2 (ACAT-2), mientras que los fitosteroides se mantienen en su forma no esterificada en su mayor parte⁵, y son expulsados de nuevo a la luz del intestino por acción

de la proteína ABCG5/8⁶. La deficiencia de esta proteína produce la β -sitosterolemia⁷. Dicho lo anterior, no obstante, los fitosteroles tienen interés nutricional porque desplazan el colesterol de las micelas lipídicas en la luz intestinal, reduciendo la absorción de colesterol, y, además, algunos de ellos, en concreto los insaturados en C22, inhiben fuertemente la biosíntesis de colesterol, al inhibir de forma no competitiva la esterol Δ 24-reductasa⁸.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS

El distinto origen de QM y VLDL viene marcado en los seres humanos por la presencia de 2 formas distintas de apolipoproteínas (apo) B: apo B-48 y apo B-100, aunque ambas son producto de un mismo gen (APOB). La apo B-100 representa el producto completo del gen y se sintetiza en el hígado, por lo que se secreta a la circulación en las VLDL. En el enterocito, el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) sufre la acción de la enzima apobec-1, que transforma una citosina en uracilo por desaminación oxidativa, lo que conlleva la aparición de un codón de parada en el código de lectura⁹. Como resultado, la proteína que se sintetiza representa el 48% de la secuencia desde su extremo N-terminal, de ahí su nombre de apo B-48. Tanto una como otra forma de apo B se encuentran a razón de una única molécula por partícula lipoproteica y permanecen en ésta a lo largo de todo su devenir metabólico en el plasma.

La formación de los QM en el enterocito y las VLDL en el hígado es un proceso complejo que consiste en el ensamblaje de los distintos lípidos junto con apolipoproteínas específicas¹⁰. Este proceso comienza con la síntesis de la apo B a partir del ARNm correspondiente en el RE rugoso. A partir de ahora nos centra-

remos, como referencia, en la síntesis hepática de VLDL. Desde los polisomas, la proteína en elongación va penetrando en el lumen del retículo. La secuencia inicial de la apo B-100 (equivalente aproximadamente al 20% de la secuencia final) adquiere una estructura globular, rica en puentes disulfuro, y a la cual no se asocian lípidos. Conforme en el lumen del RE van penetrando las regiones lipofílicas (hélices α y láminas β anfipáticas), a éstas se les van asociando los lípidos complejos, que le son transferidos por la proteína microsomal transferidora de triglicéridos (MTP)¹¹. De esta manera, el complejo entre apo B-100 y lípidos va adoptando de manera progresiva la conformación de una partícula lipoproteica. Sin embargo, cuando se ha completado la síntesis de dicho péptido, la partícula que se obtiene es de pequeño tamaño y todavía relativamente pobre en TG. Para formarse una VLDL propiamente dicha, la partícula precursora debe fusionarse con otra más grande y rica en TG, pero carente de apo B-100, que se ha formado en el RE liso, también con la intervención de la MTP^{10,11}. Desde el RE, la partícula naciente es transportada al aparato de Golgi¹², donde sufre una remodelación final: glucosilación de apolipoproteínas e incorporación adicional de fosfolípidos por acción de la proteína transferidora de fosfolípidos (PLTP)¹³. Finalmente, la lipoproteína es secretada por exocitosis al plasma, o bien a la linfa mesentérica en el caso de los QM¹⁴, desde donde llegarán a la sangre a través del conducto torácico. Las VLDL y los QM recién secretados a la circulación presentan ciertas diferencias entre sí. Aunque en ambas lipoproteínas los TG son el componente mayoritario, dichos QM, aparte de ser de mayor tamaño, contienen una mayor proporción de TG (>95% de la masa de la partícula) que las VLDL, y son más pobres en el resto de componentes, incluyendo la fracción proteica. Ésta, además de apo B-48, está constituida por las apolipoproteínas A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II y C-III¹⁴. Por su parte, las VLDL recién secretadas apenas contienen las apo A que se encuentran en los QM. Sin embargo, el hígado, a diferencia del intestino, es capaz de sinteti-

zar apo A-V y apo E. Es pertinente indicar que, una vez en la circulación, estas dotaciones de apolipoproteínas se suplementarán con nuevas moléculas mediante la transferencia desde otras lipoproteínas (véase más adelante).

Las tasas de síntesis de VLDL y QM son muy variables, y están reguladas por la composición de la ingesta y, en general, la disponibilidad de lípidos. La cantidad de AG de que disponga el hígado es suma de los de propia síntesis (lipogénesis), los procedentes del tejido adiposo (lipólisis) y los cedidos al hígado directamente por los QM (ingesta). Sin embargo, se ha determinado que la tasa de síntesis de apo B-100 es poco variable, pero su secreción está regulada mediante degradación cotraduccional o postraduccional. La degradación cotraduccional acontece en el RE y es función de la disponibilidad de lípidos para asociarse con la apo B-100, de manera que cuando es insuficiente, la apo B-100, bien en fase de síntesis, bien como péptido completo, se transloca al exterior del retículo para conjugarse con ubiquitina y degradarse por el proteasoma¹⁵. La inhibición de la síntesis de colesterol mediante la administración de estatinas, al limitar la cantidad de colesterol disponible para el hepatocito, también puede resultar en una mayor degradación y menor secreción de apo B-100^{16,17}. La regulación postraduccional acontece posteriormente a los pasos dependientes de la MTP en el RE y es especialmente sensible, entre otros factores, al tipo de ácido graso suministrado al hepatocito. Así, los AG poliinsaturados ω -3 u ω -6 reducen la secreción de apo B-100 y los AG saturados la aumentan, modulando todos ellos la degradación postraduccional de esta proteína^{18,19}.

Además, los AG poliinsaturados pueden disminuir la secreción de VLDL mediante la inhibición de la síntesis de AG y acilglicéridos. Este último efecto es atribuible a la interferencia de dichos AG en las acciones de SREBP-1c y LXR^{20,21}, factores de transcripción que controlan la expresión de las enzimas clave de aquellas rutas

de síntesis, tal y como se tratará más adelante. En su conjunto, todos estos mecanismos que inciden en la tasa de producción de VLDL pueden contribuir al conocido efecto hipotriglicéridemian- te de los AG poliinsaturados ω -3.

Por otro lado, las dietas ricas en lípidos o en sacarosa incremen- tan la cantidad del ARNm de la MTP^{11,22}. También se ha descrito que la actividad del receptor de LDL, mediante la captación de VLDL recién secretadas, modula la producción neta de VLDL por el hepatocito²³. Ello podría explicar, al menos en parte, el incre- mento en la producción de apo B-100 que acontece en los indi- viduos deficientes en receptor de LDL.

La síntesis de QM es prominente, como es natural, durante el período absorptivo y su concentración en el plasma alcanza su máximo a las 2-3 h después de la ingesta (fase posprandial). Los procesos anteriormente descritos para la apo B-100 son compa- tibles con el hecho de que la concentración de apo B-48 en la mucosa intestinal aumente intensamente al poco tiempo de la ingestión de grasas. También pueden explicar que se sintetizen pocos QM y de pequeño tamaño (menos de 100 nm) cuando la dieta es pobre en grasas, mientras que si ésta es rica en grasas, la síntesis de QM aumente decenas de veces y sean de mucho mayor tamaño (de 1000 nm o más)¹⁴. Todo ello muestra el dina- mismo y la adaptación del metabolismo de los QM para asegurar una gran eficiencia en la asimilación de los lípidos de la dieta.

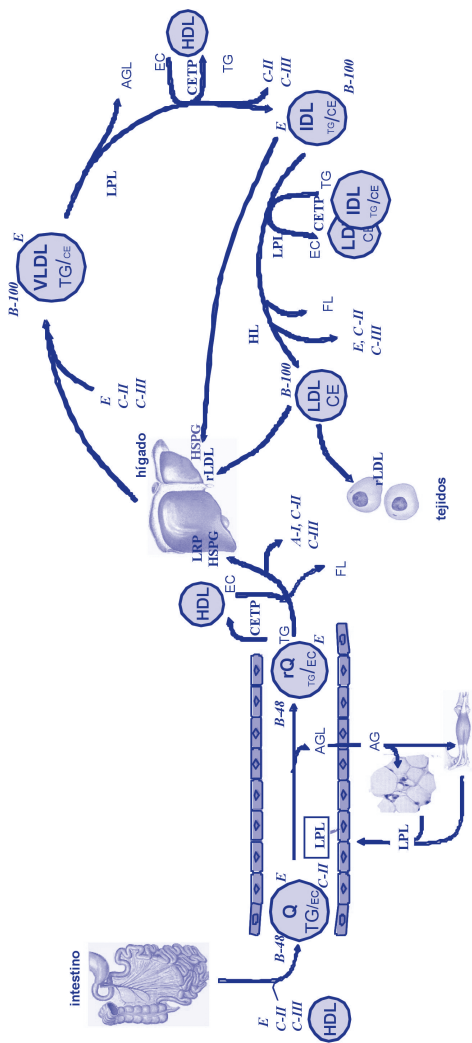
La síntesis de VLDL y QM se encuentra afectada en distintas enfermedades congénitas, todas ellas muy poco frecuentes²⁴. La abetalipoproteinemia, de herencia autosómica recesiva, se debe a la deficiencia de MTP funcional, por lo que no pueden sintetizar- se QM en el intestino ni VLDL en el hepatocito. La hipobetalipo- proteinemia familiar, autosómica dominante, está causada por mutaciones en el gen de la apo B que determinan la síntesis de

una proteína truncada^{25,26}. Cuanto menor sea el tamaño de la proteína sintetizada, menor tasa de secreción y mayor tasa catabólica presenta, con la consiguiente disminución de las concentraciones plasmáticas de VLDL y LDL. En general, si la forma que se sintetiza tiene una masa superior al 48% e inferior al 75% de la apo B-100, los QM se sintetizan normalmente pero el metabolismo de VLDL-LDL es muy acelerado, dando lugar a una hipocolesterolemia. Si la forma truncada es inferior al 29% de la total, no se sintetizan VLDL-LDL ni QM, y se afecta gravemente el metabolismo de las lipoproteínas. Ello explica la hipocolesterolemia asociada a estas alteraciones y la diversidad fenotípica a que pueden dar lugar en sus estados homocigóticos y heterocigóticos. Otra alteración relacionada es la enfermedad de Anderson, en la que no se detectan QM circulantes, pero, sin embargo, se acumulan QM nacientes en el enterocito. En este caso el defecto molecular afecta a la proteína Sar1b, que forma parte del complejo COPII implicado en el transporte del QM naciente desde el RE al apartado de Golgi²⁷. Aparte de la esteatosis de la mucosa intestinal y la esteatorrea a que pueden dar lugar estas enfermedades, lo más grave es la alteración en la asimilación de los AG esenciales y de las vitaminas liposolubles, por lo que en estos casos puede ser necesario administrar estos nutrientes por vía parenteral²⁸.

METABOLISMO PLASMÁTICO DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS

El metabolismo plasmático de QM y VLDL es similar y consiste, esencialmente, en la hidrólisis intravascular de los TG que transportan por la lipoproteína lipasa (LPL) anclada a la superficie endotelial (**fig. 1**). Esto permite la captación de los AG libres resultantes por los tejidos subyacentes. El empobrecimiento de QM y VLDL en TG resulta en la formación de partículas remanentes, proporcio-

Figura 1. Esquema del metabolismo de los quilomicrones y de las VLDL.



AGL: ácidos grasos libres; EC: ésteres de colesterol; FL: fosfolípidos; TG: triglicéridos. Apolipoproteínas: A-I, B-48, B-100m C-II, C-III, E. QM: quilomicrón; QMr: quilomicrón residual; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; HL: lipasa hepática; HSPG: heparán sulfato proteína glicano; LPL: lipoproteína lipasa; rLDL: receptor de LDL; LRP: proteína relacionada con el rLDL.

nalmente más ricas en colesterol que sus precursoras, las cuales se extraen de forma definitiva del plasma por el hígado para su degradación. La vida media de los QM en el plasma es muy corta (el tiempo medio de recambio de los TG en los QM es de 7 min), de manera que en condiciones fisiológicas normales los QM sólo se detectan durante el período absorptivo. A pesar de que las VLDL son más pequeñas que los QM (30-70 nm frente a 80->1.000 nm de diámetro, respectivamente) y que, por tanto, contienen muchos menos TG, éstos tienen un tiempo medio de recambio de unas decenas de minutos. Además, la permanencia de las VLDL en el plasma se prolonga durante unas horas²⁹, tiempo durante el cual parte de aquéllas, en lugar de ser extraídas como tales del plasma, se transforman en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y, finalmente, lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Lipólisis intravascular

Una vez en el plasma, los QM y las VLDL experimentan cambios en su composición al intercambiar distintos componentes con otras lipoproteínas (fig. 1). Así, los QM se desprenden de fosfolípidos y apo A-IV, pero el cambio más destacable que afecta a QM y VLDL es la adquisición de apolipoproteínas C y E procedentes de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La adquisición de apo C-II va a permitir la acción lipolítica de la LPL sobre aquellas partículas. Esta enzima es sintetizada por las células parenquimatosas de los tejidos (todos excepto el hígado en adultos), pero de ahí migra hacia la superficie luminal de las células endoteliales de los capilares que irrigan el tejido, donde se ancla a la membrana celular. En este anclaje parece tener un papel la interacción de la LPL con los glucosaminoglucanos del tipo del sulfato de heparina (HSPG)³⁰, pero recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de la proteína endotelial GPIHBP1 en este cometido³¹. Así, los ratones genéticamente nulos para la GPIHBP1, que se había identificado anteriormente como una proteína que esta-

ba anclada a la membrana plasmática mediante glucosilfosfatidilinositol, y que se unía a las HDL, exhiben una quilomicronemia intensa. La GPIHBP1 tiene la capacidad de aumentar la unión tanto de LPL como de QM a la superficie celular, por lo que pudiera actuar como plataforma para facilitar el procesamiento lipolítico de las lipoproteínas ricas en TG³¹. La LPL actúa, por lo tanto, en la luz vascular, hidrolizando los TG de QM y VLDL. Los AG resultantes cruzan la barrera endotelial de una manera dirigida y son captados por las células de los tejidos subyacentes, que los oxidarán para obtener energía, como sucede en el músculo, o los almacenarán previa reesterificación a TG, como es el caso del tejido adiposo (**fig. 1**).

La acción de la LPL produce, además, una remodelación de la partícula lipoproteica, cuyo tamaño se va reduciendo progresivamente. Al ir perdiendo TG, localizados en el interior de la partícula, ésta se distorsiona, lo cual se compensa desprendiéndose de componentes de superficie –fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas C– que son recogidos por las HDL. Como resultado se forma una partícula remanente, de menor tamaño, enriquecida proporcionalmente en ésteres de colesterol y apo E, y que conserva la apo B (B-48 o B-100, según corresponda). La eficiencia de la lipólisis por la LPL disminuye conforme se va reduciendo el contenido en TG de la partícula y aumenta el de apo E³². Las lipoproteínas ricas en TG sufren otro cambio composicional que es independiente de la lipólisis y cuantitativamente menos importante: el intercambio equimolecular de TG por ésteres de colesterol de las HDL, el cual está mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) (**fig. 1**).

La actividad global de la LPL en el organismo determina la tasa de hidrólisis de los TG circulantes y, así, cualquier deficiencia congénita o adquirida de esta enzima conduce a la hipertrigliceridemia. El caso más grave es la deficiencia de LPL, que en su condición

homocigota es causa de la hiperlipidemia del tipo I o hiperquilo-micronemia. Un síndrome similar se observa en la deficiencia de apo C-II. En esos casos debe restringirse la ingesta de AG de cadena larga al máximo, aportando únicamente los esenciales y AG de cadena media, que se metabolizan de forma diferente.

La actividad de la LPL en la vasculatura de un determinado tejido determina su capacidad de utilización de los TG circulantes. La expresión de la LPL está regulada hormonalmente de manera característica y diferente en cada tejido. Así, la insulina activa la expresión de la LPL en tejido adiposo; por lo tanto, en la situación de alimentación, los AG de los TG circulantes se dirigen principalmente a ese tejido. La progesterona estimula la LPL de la glándula mamaria, lo que permite que durante la lactancia ese tejido se abastezca de AG para la formación de la leche. Estos 2 ejemplos ilustran que a través de la modulación de la actividad de la LPL, el flujo de AG se dirija hacia los distintos tejidos según sus necesidades. La modulación de la LPL para conseguir efectos terapéuticos es compleja. El ejercicio físico produce un modesto incremento de la actividad de LPL en músculo esquelético, por lo que es aconsejable practicarlo de forma habitual. Los fibratos, que activan los receptores de los activadores de proliferación peroxisomal de tipo α (PPAR α), incrementan la actividad de LPL en plasma postheparínico, que representa el global en el organismo, lo que se relaciona con la disminución de la concentración plasmática de TG que ejercen estos fármacos³³. Las glitazonas estimulan la transcripción del gen de la LPL en el tejido adiposo, en este caso a través de la activación de PPAR γ ^{34,35}, pero a las dosis que se emplean para disminuir la resistencia a la insulina en diabéticos del tipo 2 la trascendencia de este efecto sobre los TG circulantes es poco importante.

Por otro lado, los AG ω -3 incrementan el aclaramiento de los TG, habiéndose propuesto que este efecto estaría mediado por

el aumento de la expresión de la LPL inducido por PPAR γ en el tejido adiposo³⁶. Así pues, al efecto hipotrigliceridemiante de las dietas ricas en AG ω -3 parece contribuir tanto una menor síntesis y secreción hepática de VLDL, comentada anteriormente, como un mayor catabolismo plasmático de dichas partículas.

En los macrófagos, que expresan ambos tipos de PPAR, tanto los fibratos como las glitazonas activan la transcripción del gen de la LPL³⁷. Ahora bien, es pertinente reseñar que las consecuencias metabólicas de la estimulación de la expresión de esta enzima en los macrófagos y en los adipocitos no están esclarecidas, puesto que, si bien la activación de los respectivos PPAR incrementa la cantidad del ARNm de la LPL en estas células en cultivo, la secreción de enzima activa al medio se ve disminuida, posiblemente debido a una interferencia en el procesamiento intracelular de la misma^{37,38}.

Ya se ha comentado que la apo C-II es el cofactor de la LPL³⁹ y en su ausencia, los TG de QM y VLDL no son hidrolizados eficientemente en el plasma. Esto se comprueba tanto en ratones manipulados genéticamente como en pacientes con formas mutantes de esta proteína, los cuales manifiestan una hipertrigliceridemia parangonable con la deficiencia de LPL⁴⁰. Por lo tanto, la presencia de apo C-II en las lipoproteínas es necesaria para que actúe sobre ella la LPL. No obstante, no se ha podido demostrar una relación entre cambios moderados de la concentración plasmática de esta apolipoproteína y la tasa de hidrólisis de los TG, por lo que no se le puede asignar un papel modulador en condiciones fisiológicas.

La apo C-III es la más abundante de las apolipoproteínas C y su función parece ser la de inhibir la acción de la LPL. Así, el enriquecimiento *in vitro* de las lipoproteínas con apo C-III retrasa la hidrólisis de sus TG⁴¹, mientras que en la deficiencia en esta apo-

lipoproteína se observa, por el contrario, una acelerada hidrólisis de los TG del plasma⁴². Por lo tanto, la cantidad de apo C-III presente en una lipoproteína determina la tasa de hidrólisis de sus TG a cargo de la LPL. La expresión de apo C-III está modulada negativamente por el factor de transcripción PPAR α (véase más adelante), lo que explica, al menos en parte, la acción hipolipemiente de los fibratos, que son activadores de esos receptores⁴³. Recientemente se ha descrito que una nueva apolipoproteína, la A-V, es crítica para la hidrólisis de los TG plasmáticos⁴⁴. Así, los ratones genéticamente nulos para la apo A-V y los humanos con formas mutantes de esta apolipoproteína presentan hipertrigliceridemia⁴⁵. La apo A-V parece expresarse exclusivamente en el hígado, pero circula asociada a QM, VLDL y HDL. El mecanismo probable de activación de la lipólisis de las lipoproteínas por la apo A-V es su actuación como ligando para la interacción de aquéllas con los HSPG^{46,47} e incluso con la GPIHBP1 del endotelio³¹, ubicando, por tanto, la partícula en las proximidades de la LPL. No obstante, no puede descartarse una acción directa sobre la propia LPL. Un aspecto llamativo y todavía no resuelto de la apo A-V es que ejerza tal influencia sobre el catabolismo de los TG a pesar de su escasa concentración plasmática (se ha estimado la presencia de una molécula de apo A-V por cada 24 partículas VLDL). Por ello, se ha propuesto que tras la lipólisis mediada por la LPL, la apo A-V se disociaría de la partícula y se transferiría bien a otra lipoproteína rica en TG, facilitando así la lipólisis de la misma, bien a las HDL, que, a su vez, la donarían a nuevas lipoproteínas ricas en TG cuando su número aumentase en la circulación⁴⁸.

Eliminación de las partículas remanentes del plasma

La presencia de apo E permite a las partículas remanentes ser reconocidas por los receptores hepáticos, como son el receptor

de LDL (rLDL), principal mecanismo implicado en este proceso, y el receptor relacionado con el rLDL (LRP), que median su captación por endocitosis y, con ello, su eliminación final del plasma (**fig. 1**). En el caso de las VLDL residuales, la apo B-100 que contienen también puede interactuar con el rLDL mediante un epítopo no presente en la apo B-48. A pesar de lo dicho, el hecho de que en la deficiencia de rLDL no se altere el aclaramiento de las lipoproteínas remanentes pone de manifiesto la relevancia de otros mecanismos alternativos, incluido el LRP. Para la unión de las remanentes a esos receptores es crucial la pérdida previa de apolipoproteínas C, ya que un exceso de éstas se opone a dicho reconocimiento⁴⁹. La partícula remanente puede llevar asociada, además, LPL, la cual, tras su acción sobre la partícula precursora, se ha desprendido del endotelio y viaja con aquélla hasta el hígado, donde será captada y degradada conjuntamente con la partícula.

No obstante, una vez en el hígado existen determinados condicionantes para que se lleve a cabo la captación del remanente. Por un lado, la acción de la lipasa hepática endotelial (HL) sobre los fosfolípidos de la lipoproteína expone la apo E adecuadamente en la superficie de la misma. Por otro lado, la partícula debe ser suficientemente pequeña como para poder penetrar en el espacio de Disse, donde será retenida. Esta retención es propiciada por diversas moléculas que tapizan la superficie de los hepatocitos. Así, los HSPG pueden interactuar con la apo E o incluso la LPL de las partículas remanentes⁵⁰. La HL, que también se encuentra en esta ubicación anclada a los HSPG, puede hacer de puente de unión entre éstos y la partícula lipoproteica. Además, los HSPG tienen asociada apo E sintetizada y secretada en forma libre por los hepatocitos, la cual puede incorporarse a las lipoproteínas del entorno, proceso que no sólo facilita el anclaje de la partícula en la proximidad de sus receptores, sino que también favorece la interacción directa con el LRP⁵¹. Según lo

expuesto, se comprende que en la deficiencia de HL se acumulen lipoproteínas remanentes, ocasionando una hiperlipoproteinemia del tipo III, similar al que puede presentarse en la deficiencia de apo E o en la homocigosis para la isoforma E2.

Conversión de las VLDL en IDL y LDL

Parte de las VLDL (en torno al 50%) sufren un catabolismo adicional en el plasma y dan lugar a IDL. En esta conversión, además de la LPL, también parece implicada la CETP, que transfiere ésteres de colesterol desde las VLDL pequeñas y ricas en estos lípidos, a las VLDL de mayor tamaño, y TG en el sentido contrario (fig. 1). La acción simultánea de la LPL sobre los TG transferidos a las VLDL pequeñas favorece una mayor reducción del tamaño de la partícula⁵². De esta manera, las VLDL llegan a superar la densidad de 1,006 kg/l, que es la que establece el límite con las IDL. Estas lipoproteínas, que son realmente remanentes de las VLDL, son captadas por el hígado mediante los mismos mecanismos expuestos anteriormente. No obstante, buena parte de las IDL permanecen en la circulación, y acabarán dando lugar a las LDL ($d = 1,019-1,063 \text{ kg/l}$)²⁹, cuyo componente mayoritario son ya los ésteres de colesterol y las cuales conservan la misma dotación de apo B-100 que se encontraba originalmente en las VLDL. En esta conversión, las IDL sufren la acción lipolítica de la HL, enzima que cataliza, así mismo, la producción de LDL gradualmente más pequeñas⁵³. Esta remodelación acarrea la pérdida prácticamente total de las apolipoproteínas C y E, con lo que la apo B-100 pasa a adquirir el protagonismo como ligando para mediar la captación, mayoritariamente hepática, de las partículas derivadas (fig. 1).

En condiciones fisiológicas normales menos de la mitad de las VLDL producidas por el hígado acaba convirtiéndose en LDL. Los factores que determinan el grado de conversión de las VLDL en

LDL no están completamente establecidos. La relación entre la apo E y apo C puede condicionar la probabilidad de captación (relación alta) frente a conversión en LDL (relación baja). De cualquier forma, el destino metabólico de las VLDL puede estar determinado en gran medida por las características de las partículas producidas por el hígado. Este órgano puede secretar de manera simultánea VLDL de distinto tamaño y composición. Las VLDL grandes, que suelen contener más moléculas de apo E, se extraen del plasma mayoritariamente sin dar lugar a LDL, mientras que las VLDL pequeñas se transforman eficientemente en LDL. Esto ilustra el concepto de canalización metabólica, según el cual partículas distintas tienen un devenir metabólico diferente^{29,54}.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS EN LA HOMEOSTASIA LIPÍDICA

Gran parte de los mecanismos implicados en el mantenimiento de la homeostasia lipídica consiste en la regulación de la expresión génica de proteínas clave en el metabolismo de los lípidos. Esta regulación se efectúa mediante factores de transcripción que se activan en respuesta a la variación de las concentraciones celulares de AG, esteroides y ácidos biliares, y cuyas acciones tienen como finalidad mantener el aporte de lípidos para la célula, y prevenir a la vez los efectos tóxicos de una sobrecarga de los mismos. Dentro de estos factores deben mencionarse los SREBP, que se activan en respuesta a la disminución del contenido celular de colesterol y regulan la expresión de multitud de genes implicados en la homeostasia lipídica, así como los receptores nucleares LXR (*liver X receptor*), FXR (*farnesoid X receptor*) y PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), que forman heterodímeros con el también receptor nuclear RXR (*retinoid X receptor*) para regular la expresión génica.

SREBP

Existen 3 isoformas de SREBP: SREBP-1a y -1c, que proceden de un mismo gen, y SREBP-2. Todos ellos se activan en respuesta a un descenso del contenido de colesterol libre en el RE, que induce la disociación entre las proteínas SCAP y, por otro lado, INSIG 1 o INSIG 2. Esto posibilita que las SREBP sean transportadas al aparato de Golgi unidas a SCAP, donde son escindidas por las proteasas S1P y S2P, para dar lugar al péptido activo que viaja al núcleo e interactúa con los elementos SRE presentes en los promotores de los genes diana⁵⁵. La SREBP-2 estimula principalmente la transcripción de genes relacionados con la biosíntesis del colesterol y el rLDL. La SREBP-1a y, especialmente, SREBP-1c, que es la forma de SREBP-1 predominante en la mayoría de los tejidos, regulan fundamentalmente la síntesis de AG, TG y fosfolípidos⁵⁶. La insulina estimula la expresión de SREBP-1c, por lo que ésta actúa como mediadora del efecto lipogénico de aquélla⁵⁶. Los AG poliinsaturados inhiben la lipogénesis mediante la disminución de la cantidad de SREBP-1 activa²⁰. Cabe señalar que SREBP-1c se identificó inicialmente en la rata y se denominó “factor 1 de determinación y diferenciación de adipocitos”, o ADD1, por su implicación en la adipogénesis⁵⁷.

LXR

Existen dos formas: LXR α , que abunda en hígado, y LXR β , que es prácticamente ubicua. La LXR también funciona como un sensor del contenido celular de colesterol, pero en este caso, su activación favorece la eliminación del exceso de colesterol de las células⁵⁸. Como ligandos agonistas se encuentran diversos oxisteroles, derivados del colesterol o precursores de éste, así como ciertos intermediarios en la biosíntesis de colesterol (desmosterol y zimosterol)⁵⁹. El papel de los LXR es muy amplio, regulando

la síntesis de sales biliares (CYP7A1), el eflujo de colesterol (ABCA1, ABCG1 y apo E) y de fitosteroles (ABCG5/8), la hidrólisis de los TG de las lipoproteínas (LPL) y el intercambio de lípidos entre ellas (CETP), en todos estos casos activando dichos procesos⁶⁰. Por lo tanto, LXR coordina el transporte reverso de colesterol y la subsiguiente excreción hepática de éste mediante la estimulación de varios procesos consecutivos: la exportación del colesterol excedente en los tejidos periféricos, su transferencia desde las HDL a las VLDL para una más eficiente cesión al hígado, y, finalmente, su vertido a la bilis.

El LXR también estimula la lipogénesis, bien directamente, bien mediante el aumento de la expresión de factores de transcripción lipogénicos, como son SREBP-1c y ChREBP⁶¹⁻⁶³. El ChREBP es un factor sensible a la concentración de glucosa y promueve la lipogénesis a partir de hidratos de carbono. Por lo tanto, un aumento en el contenido hepático de colesterol puede resultar también en la estimulación de la síntesis de AG y acilglicéridos. Pero, además, dado que recientemente se ha demostrado que la glucosa es capaz de activar directamente a LXR⁶⁴, este factor resulta ser clave también para integrar los metabolismos glucídico y lipídico. Los AG sintetizados podrán emplearse en la esterificación de esteroides para facilitar su almacenamiento, o bien en la síntesis de TG para ser secretados conjuntamente con el colesterol a la circulación como integrantes de las VLDL. Este mecanismo pudiera ser responsable del incremento de la concentración plasmática de TG causada por el tratamiento de animales con agonistas de LXR⁶², aunque también se ha invocado como causa la disminución de la expresión de la apo A-V⁵⁸. Este efecto debe sopesarse a la hora de plantear la posible utilización terapéutica de los agonistas de LXR. Además, la conexión entre LXR y SREBP-1c pudiera explicar la observación de que la disminución del colesterol hepático en hámsters tratados con lovastatina y colestipol (un secuestrador de ácidos biliares) se acompañe de una reducción en la cantidad de SREBP-1, amén del

esperado aumento en la de SREBP-2⁶⁵. Relacionado con lo anterior, se conoce que los AG poliinsaturados actúan como antagonistas de LXR, lo que podría explicar el efecto hipotrigliceridemiante de aquéllos al inhibirse la expresión de SREBP-1c²¹.

FXR

FXR controla la homeostasia de los ácidos biliares y actúa como un sensor de estos compuestos, por lo que se expresa abundantemente en el sistema enterohepático⁵⁸. Sus principales ligandos naturales son los ácidos quenodesoxicólico, que es su activador más potente, y cólico. La activación de FXR determina la inhibición de la síntesis hepática de los propios ácidos biliares mediante la represión de la transcripción de los genes de la CYP7A1 y la estero1 12 α -hidroxilasa (CYP8B1)^{58,66}. En compensación, FXR estimula la circulación enterohepática de las sales biliares, aumentando la expresión del transportador ABCB11, o BSEP, hepático y del transportador intestinal I-BABP^{58,66}.

Al igual que los otros receptores nucleares, FXR regula la expresión de proteínas relevantes en el metabolismo lipoproteico. Es el caso de la apo C-II, que la aumenta, y la apo C-III, que la disminuye, lo que implica a FXR en el metabolismo plasmático de los TG⁵⁸. En consonancia con ello, la administración de ligandos de FXR a roedores produce una disminución de la concentración de los TG circulantes. La FXR también inhibe la expresión de SREBP-1c, oponiéndose a LXR. El significado fisiológico de la conexión que FXR propicia entre el metabolismo de los ácidos biliares y el de los acilglicéridos no es inmediato⁶⁶.

PPAR

Existen 3 subtipos de PPAR, α , γ y δ (también denominado β), los cuales son críticos en la regulación del balance energético y,

en lo que respecta al metabolismo lipídico, tienen un papel fundamental en la homeostasia de los AG. Estos receptores tienen como ligandos naturales a AG poliinsaturados y productos derivados de éstos, como los eicosanoides y, en el caso particular de PPAR γ , la 15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2. Los PPAR también son activados por agentes sintéticos utilizados terapéuticamente, como son los fibratos, activadores de PPAR α , y las glitazonas, activadoras de PPAR γ . Si bien para todos los PPAR se ha descrito una posible influencia sobre la concentración de TG circulantes⁶⁷, sólo con PPAR α se observa regularmente un efecto hipotrigliceridemiante y se han establecido los mecanismos responsables. De hecho, PPAR α constituye una diana farmacológica en el tratamiento de la hipertrigliceridemia^{68,69}. La PPAR α se expresa mayoritariamente en el hígado, riñón, corazón, músculo y mucosa intestinal, donde regula el catabolismo de los AG. Así, la activación de PPAR α estimula la expresión de varias proteínas transportadoras para la captación de AG por células y, subsiguientemente, orgánulos intracelulares, así como la expresión de enzimas de la β -oxidación peroxisomal y la ω -oxidación microsomal de dichos lípidos. Además, en la mitocondria PPAR α incrementa la ω -oxidación y la cetogénesis^{70,71}. Obviamente, estos efectos reducen la disponibilidad de AG para la síntesis de TG y, por ende, la secreción de lipoproteínas ricas en éstos. Pero, además, PPAR α regula directamente la transcripción de genes implicados en el catabolismo de estas lipoproteínas. Así, la activación de PPAR α por fibratos reduce la expresión de la apo C-III, la cual, como se ha expuesto anteriormente, retrasa la lipólisis y la extracción desde el plasma de las lipoproteínas ricas en TG. También se ha observado que este receptor nuclear activa la expresión de la LPL por el hígado de rata, órgano que no sintetiza esta enzima de manera constitutiva en la edad adulta^{68,72}. Además, recientemente se ha demostrado que PPAR α incrementa la expresión hepática de apo A-V^{73,74}, la cual estimula la lipólisis mediada por

la LPL. Por lo tanto, PPAR α promueve el catabolismo de los TG lipoproteicos y la captación y oxidación de los AG resultantes, principalmente por el hígado.

RELACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS CON LA ARTEROSCLEROSIS

El posible papel de los TG circulantes en la arteriosclerosis ha sido extensamente debatido. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y clínicos están aportando cada vez más evidencias que apoyan la idea de que la hipertrigliceridemia o bien las lipoproteínas remanentes constituyen factores de riesgo independientes para padecer enfermedad cardiovascular (ECV)⁷⁵⁻⁷⁷ (véase cap. 2).

Es evidente que las VLDL pueden tener una implicación indirecta en la aterogénesis, puesto que, además de ser éstas las precursoras de las LDL, una elevada concentración de TG se asocia a una acumulación de LDL pequeñas y densas y una menor concentración de colesterol de HDL, hechos éstos que predisponen, en sí mismos, a presentar ECV. Ésta es la situación habitualmente observada, por ejemplo, en individuos con diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. Pero también existen datos que sugieren que las lipoproteínas ricas en TG pueden tener una implicación directa. Desde un punto de vista ultraestructural, buena parte del debate acerca de su posible implicación directa se ha centrado en la capacidad de estas partículas para atravesar la barrera endotelial, y se ha considerado inicialmente que el gran tamaño de VLDL, y sobre todo QM, no lo haría posible. Zilversmit fue pionero en proponer un papel directo de dichas lipoproteínas en la aterogénesis al encontrar una clara correlación positiva entre la actividad de la LPL y el contenido de colesterol en la pared aórtica de conejos⁷⁸. Según su hipótesis, las lipoproteínas ricas en

TG se adherirían al endotelio, o bien a áreas dañadas de la pared vascular, donde la LPL hidrolizaría estos lípidos de manera que, al reducir el tamaño de la partícula, facilitaría su acceso al espacio subendotelial. Estos resultados son compatibles con observaciones posteriores que mostraron que los remanentes de VLDL y QM pueden penetrar y ser retenidos en la pared arterial^{79,80}. Los mecanismos precisos para el tránsito de estas partículas a través de la pared endotelial no están escleridos, pudiendo tratarse de un proceso de transcitosis o bien infiltración a través del espacio intercelular. La lipólisis de estas partículas puede continuar en la íntima arterial en virtud de la acción de la LPL secretada por los macrófagos allí presentes⁸¹. Los AG liberados pueden ser captados por el macrófago y posteriormente reesterificados. Pero, además, la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG facilita la captación de la propia partícula por el macrófago, puesto que éste posee diversos receptores capaces de reconocer los remanentes de VLDL y QM, entre los que se encuentran, aparte del rLDL, diversos receptores no regulados por el contenido celular de colesterol^{82,83}. Los anteriores mecanismos conducen, en definitiva, a la deposición de lípidos neutros en el citoplasma del macrófago, adquiriendo éste el aspecto de célula espumosa, e incluso a la muerte celular, fenómenos ambos que acontecen en las lesiones ateroscleróticas. Además, las lipoproteínas ricas en TG pueden estimular el reclutamiento de monocitos en la pared vascular, ya que incrementan la expresión de MCP-1 por las células endoteliales y musculares lisas así como la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 y la consiguiente adhesión de monocitos al endotelio^{76,77}. También se poseen evidencias de que las partículas remanentes aumentan el estrés oxidativo en las células endoteliales, lo cual induce la expresión de genes proinflamatorios como los de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6⁷⁶. Por otra parte, las lipoproteínas ricas en TG pueden, al igual que las LDL, sufrir modificaciones oxidativas y así contribuir a la arteriosclerosis⁸⁴.

Todos estos procesos pueden adquirir una particular relevancia en la fase posprandial, en la que se produce un considerable aumento transitorio de los TG plasmáticos, y no sólo debido a la presencia de QM, sino también al aumento de la concentración de VLDL, ya que ambos tipos de lipoproteínas compiten por la lipólisis intravascular mediada por la LPL. A favor de esta visión, tras una ingesta rica en grasas los pacientes con ECV muestran una mayor magnitud de la lipemia posprandial que los no afectados, lo cual es indicativo de que en los primeros el catabolismo de estas lipoproteínas es deficiente, y aumenta así el potencial aterogénico de éstas⁸⁵.

Bibliografía

1. Shen H, Howles P, Tso P. From interaction of lipidic vehicles with intestinal epithelial cell membranes to the formation and secretion of chylomicrons. *Adv Drug Del Rev* 2001;50:S103-S125.
2. Altmann SW, Davis HR, Jr., Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
3. Davis HR, Jr., Zhu LJ, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:33586-92.
4. van-Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol* 2001;415:79-84.
5. Temel RE, Gebre AK, Parks JS, Rudel LL. Compared with Acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase (ACAT) 1 and lecithin:cholesterol acyltransferase, ACAT2 displays the greatest capacity to differentiate cholesterol from sitosterol. *J Biol Chem* 2003;278:47594-601.
6. Lee M-H, Lu K, Hazard S, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nature Genet* 2001;27:79-83.

7. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290.
8. Fernandez C, Suarez Y, Ferruelo AJ, Gomez-Coronado D, Lasuncion MA. Inhibition of cholesterol biosynthesis by Delta22-unsaturated phytosterols via competitive inhibition of sterol Delta24-reductase in mammalian cells. *Biochem J* 2002;366:109-19.
9. Chan L. RNA editing: exploring one mode with apolipoprotein B mRNA. *Bioessays* 1993;15:33-41.
10. Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:151-7.
11. Wetterau JR, Lin MC, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 1997;1345:136-50.
12. Gusarova V, Seo J, Sullivan ML, Watkins SC, Brodsky JL, Fisher EA. Golgi-associated maturation of very low density lipoproteins involves conformational changes in apolipoprotein B, but is not dependent on apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2007;282:19453-62.
13. Jiang XC, Qin S, Qiao C, et al. Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency. *Nat Med* 2001;7:847-52.
14. Green PH, Glickman RM. Intestinal lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1981;22:1153-73.
15. Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta* 1999;1440:1-31.
16. Watts GF, Naoumova RP, Kelly JM, Riches FM, Croft KD, Thompson GR. Inhibition of cholesterologenesis decreases hepatic secretion of apoB-100 in normolipidemic subjects. *Am J Physiol* 1997;273:E462-70.
17. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, et al. The magnitude of decrease in hepatic very low density lipoprotein apolipoprotein B secretion is determined by the extent of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition in miniature pigs. *Endocrinology* 1999;140:5293-302.
18. Kummrow E, Hussain MM, Pan M, Marsh JB, Fisher EA. Myristic acid increases dense lipoprotein secretion by inhibiting apoB degradation and triglyceride recruitment. *J Lipid Res* 2002;43:2155-63.
19. Pan M, Cederbaum AI, Zhang YL, Ginsberg HN, Williams KJ, Fisher EA. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest* 2004;113:1277-87.

20. Yahagi N, Shimano H, Hasty AH, et al. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 1999;274:35840-4.
21. Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N, et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem* 2002;277:1705-11.
22. White DA, Bennett AJ, Billett MA, Salter AM. The assembly of triacylglycerol-rich lipoproteins: an essential role for the microsomal triacylglycerol transfer protein. *Br J Nutr* 1998;80:219-29.
23. Twisk J, Gillian Daniel DL, Tebon A, Wang L, Barrett PH, Attie AD. The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion. *J Clin Invest* 2000;105:521-32.
24. Schonfeld G. The hypobetalipoproteinemias. *Annu Rev Nutr* 1995;15:23-34.
25. Chan L. Apolipoprotein B, the major protein component of triglyceride-rich and low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1992;267:25621-4.
26. Schonfeld G, Lin X, Yue P. Familial hypobetalipoproteinemia: genetics and metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1372-8.
27. Shoulders CC, Stephens DJ, Jones B. The intracellular transport of chylomicrons requires the small GTPase, Sar1b. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:191-7.
28. Kane JP, Haverl RJ. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. 1995:1853-1888.
29. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542-56.
30. Kolset SO, Salmivirta M. Cell surface heparan sulfate proteoglycans and lipoprotein metabolism. *Cell Mol Life Sci* 1999;56:857-70.
31. Beigneux AP, Davies BS, Gin P, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab* 2007;5:279-91.
32. Gómez-Coronado D, Sáez GT, Lasunción MA, Herrera E. Different hydrolytic efficiencies of adipose tissue lipoprotein lipase on very-low-density lipoprotein subfractions separated by heparin-Sepharose chromatography. *Biochim Biophys Acta* 1993;1167:70-8.

33. de Man FH, de Beer F, van der Laarse A, et al. The hypolipidemic action of bezafibrate therapy in hypertriglyceridemia is mediated by upregulation of lipoprotein lipase: no effects on VLDL substrate affinity to lipolysis or LDL receptor binding. *Atherosclerosis* 2000;153:363-71.
34. Auwerx J, Schoonjans K, Fruchart JC, Staels B. Regulation of triglyceride metabolism by PPARs: fibrates and thiazolidinediones have distinct effects. *J Atheroscler Thromb* 1996;3:81-9.
35. Rieusset J, Auwerx J, Vidal H. Regulation of gene expression by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma with rosiglitazone (BRL 49653) in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;265:265-71.
36. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:391-409.
37. Gbaguidi FG, Chinetti G, Milosavljevic D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists decrease lipoprotein lipase secretion and glycated LDL uptake by human macrophages. *FEBS Lett* 2002; 512:85-90.
38. Ranganathan S, Kern PA. Thiazolidinediones inhibit lipoprotein lipase activity in adipocytes. *J Biol Chem* 1998;273:26117-22.
39. Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL. Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem* 1990;265:4266-72.
40. Okubo M, Hasegawa Y, Aoyama Y, Murase T. A G+1 to C mutation in a donor splice site of intron 2 in the apolipoprotein (apo) C-II gene in a patient with apo C-II deficiency. A possible interaction between apo C-II deficiency and apo E4 in a severely hypertriglyceridemic patient. *Atherosclerosis* 1997;130:153-60.
41. Lambert DA, Catapano AL, Smith LC, Sparrow JT, Gotto AM. Effect of the apolipoprotein C-II/C-III1 ratio on the capacity of purified milk lipoprotein lipase to hydrolyse triglycerides in monolayer vesicles. *Atherosclerosis* 1996;127:205-12.
42. Jong MC, Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene-targeted mice. *Int J Tissue React* 2000;22:59-66.
43. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:83-92.

44. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001;294:169-73.
45. Wong K, Ryan RO. Characterization of apolipoprotein A-V structure and mode of plasma triacylglycerol regulation. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:319-24.
46. Merkel M, Loeffler B, Kluger M, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 2005;280:21553-60.
47. Lookene A, Beckstead JA, Nilsson S, Olivecrona G, Ryan RO. Apolipoprotein A-V-heparin interactions: implications for plasma lipoprotein metabolism. *J Biol Chem* 2005;280:25383-7.
48. Merkel M, Heeren J. Give me A5 for lipoprotein hydrolysis! *J Clin Invest* 2005;115:2694-6.
49. Gómez-Coronado D, Lasunción MA, Herrera E. Lipoproteínas transportadores de triglicéridos (II). *Clín Invest Arteriosclerosis* 1989;1:116-129.
50. Merkel M, Kako Y, Radner H, et al. Catalytically inactive lipoprotein lipase expression in muscle of transgenic mice increases very low density lipoprotein uptake: direct evidence that lipoprotein lipase bridging occurs in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:13841-6.
51. Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res* 1999;40:1-16.
52. Deckelbaum R, Olivecrona T, Eisenberg S. Reverse modification of human plasma low density lipoprotein toward triglyceride-rich precursors: a mechanism for losing excess cholesterol ester. *Arteriosclerosis* 1981;1:83.
53. Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 1999;286:243-55.
54. Myant NB. LDL: origin and metabolism. En *Cholesterol metabolism, LDL, and the LDL receptor*, págs. 184-232. Editor N.B. Myant. Academic Press. Londres. 1990.
55. Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell* 2006;124:35-46.
56. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-31.

57. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997;89:331-340.
58. Kalaany NY, Mangelsdorf DJ. LXRS and FXR: the yin and yang of cholesterol and fat metabolism. *Annu Rev Physiol* 2006;68:159-91.
59. Yang C, McDonald JG, Patel A, et al. Sterol intermediates from cholesterol biosynthetic pathway as liver X receptor ligands. *J Biol Chem* 2006;281:27816-26.
60. Zhang Y, Repa JJ, Gauthier K, Mangelsdorf DJ. Regulation of lipoprotein lipase by the oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *J Biol Chem* 2001;276:43018-24.
61. Repa JJ, Liang G, Ou J, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev* 2000;14:2819-30.
62. Schultz JR, Tu H, Luk A, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev* 2000;14:2831-8.
63. Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem* 2007;282:743-51.
64. Mitro N, Mak PA, Vargas L, et al. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature* 2007;445:219-23.
65. Edwards PA, Ericsson J. Sterols and isoprenoids: signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Annu Rev Biochem* 1999;68:157-185.
66. Edwards PA, Kast HR, Anisfeld AM. BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *J Lipid Res* 2002;43:2-12.
67. Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Influencia de los activadores de PPAR sobre el metabolismo lipídico. *Cardiovascular Risk Factors* 2005;14:297-308.
68. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:159-66.
69. Torra IP, Chinetti G, Duval C, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:245-254.

70. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1996;26:93-109.
71. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294:1866-70.
72. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:245-57.
73. Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H, et al. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor α activators. *J Biol Chem* 2003;278:17982-5.
74. Prieur X, Coste H, Rodriguez JC. The human apolipoprotein AV gene is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor- α and contains a novel farnesoid X-activated receptor response element. *J Biol Chem* 2003;278:25468-80.
75. Brewer HB, Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999;83:3F-12F.
76. Twickler T, Dallinga-Thie GM, Chapman MJ, Cohn JS. Remnant lipoproteins and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:140-7.
77. Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:110-5.
78. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-85.
79. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1767-74.
80. Proctor SD, Mamo JC. Retention of fluorescent-labelled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall—evidence that plaque cholesterol may be derived from post-prandial lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1998;28:497-503.
81. Babaev VR, Fazio S, Gleaves LA, Carter KJ, Semenkovich CF, Linton MF. Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in vivo. *J Clin Invest* 1999;103:1697-705.

82. Koo C, Wernette-Hammond ME, Garcia Z, et al. Uptake of cholesterol-rich remnant lipoproteins by human monocyte-derived macrophages is mediated by low density lipoprotein receptors. *J Clin Invest* 1988; 81:1332-40.
83. Gianturco SH, Bradley WA. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: cellular aspects. *Clin Cardiol* 1999;22:117-14.
84. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta* 2006;367:36-47.
85. López-Miranda J, Williams C, Lairon D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr* 2007;98:458-73.