

Lípidos exógenos y quilomicrones

Exogenous lipids and chylomicrons

Argüeso Armesto R¹, Díaz Díaz JL², Suárez Tembra M³, Rabuñal Rey R⁴, Pose Reino A⁵

¹ Sección de Endocrinología. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ² Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña. ³ Servicio de Medicina Interna. Hospital San Rafael. A Coruña. ⁴ Servicio de Medicina Interna. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ⁵ Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela

El transporte de lípidos exógenos provenientes de la dieta constituye un eficiente sistema de distribución y almacenamiento de energía. Sus principales protagonistas, los quilomicrones, son capaces de incorporar en períodos postingesta moléculas de alto contenido calórico (ácidos grasos y triglicéridos) y distribuir las en pocos minutos a ciertos lugares del organismo para su utilización o reserva (músculo y tejido adiposo) por lo que es posible que esta vía haya resultado clave en la adaptación a las condiciones del medio y la evolución de nuestra especie.

1. Fisiología

La "ruta de los lípidos exógenos" se inicia en las células epiteliales de duodeno y yeyuno proximal con la absorción de las grasas digeridas de la dieta, continúa con la síntesis y secreción de quilomicrones al torrente linfático y finaliza con su catabolismo y depuración hepática.

1.1 Absorción de grasas de la dieta

Los fosfolípidos son absorbidos para posterior reesterificación e incorporación a lipoproteínas (figura 1, paso ①).

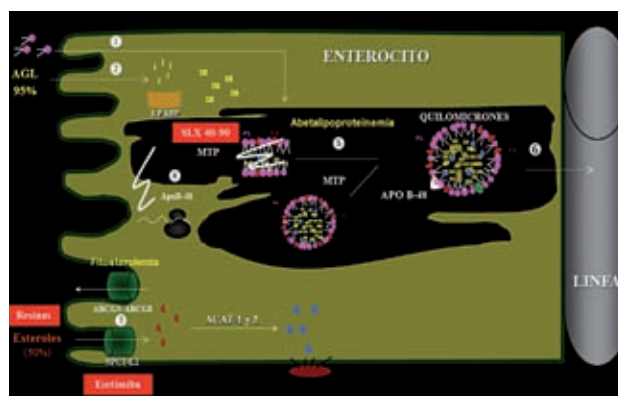
Los ácidos grasos libres (AGL) y monoglicéridos son absorbidos por difusión simple aunque no se descarta la participación de algún transportador (figura 1, paso ②). En general el proceso es muy eficaz, permitiendo la absorción del 95% de los ácidos grasos de la dieta. Una vez en el citoplasma, los AGL se unen a la proteína transportadora I-FABP (del inglés Free Acid Binding Protein; proteína fijadora de ácidos libres) para iniciar nuevas rutas metabólicas como resíntesis de triglicéridos, fosfolípidos o ésteres de colesterol.

Los esteroides (colesterol, fitosteroides y otros) son absorbidos (figura 1, paso ③) de forma menos eficaz, en torno a un 50%, a través del receptor NPC1-L1 (del inglés Niemann Pick C1- Like1). A partir de ahí, gran parte de los fitoesteroides y una menor proporción de colesterol son reenviados a la luz intestinal a través del complejo de transportadores ABCG5-G8 (del inglés Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete G5-G8; proteínas cassette de unión a ATP G5-G8). El colesterol restante alcanza el retículo endoplasmático donde es esterificado gracias al enzima ACAT (del inglés Acyl-CoA Cholesteryl Acyl Transferase; acilcolesterol aciltransferasa), sobre todo ACAT-2, para su posterior depósito citoplasmático o incorporación a lipoproteínas, en este caso quilomicrones.

1.2 Síntesis y secreción de quilomicrones

La formación de quilomicrones es un complejo proceso semejante a la formación hepática de VLDL (del inglés Very Low-Density Lipoproteins; lipoproteínas de muy baja densidad), pero a diferencia de éste, en el intestino delgado (figura 1, paso ④) se sintetiza la apolipoproteína B48 (Apo B48), isoforma truncada de la apolipoproteína B100 (Apo B100) que contiene sólo el 48% de la secuencia de Apo B100, excluyendo el extremo amino terminal correspondiente a la región de unión al LDLR (del inglés Low-Density Lipoproteins Receptor; receptor de lipoproteínas de baja densidad). A medida que es sintetizada, la Apo B48 va penetrando en la luz del retículo endoplasmático rugoso y acepta lípidos complejos, sobre todo triglicéridos pero también fosfolípidos y colesterol esterificado que le son transferidos (figura 1, paso ⑤) por la acción de la MTP (del inglés Microsomal Transference Protein; proteína de transferencia microsomal). La partícula lipoprotéica así creada toma forma final una vez se fusiona con otra partícula esférica de mayor tamaño y mayor cantidad de triglicéridos pero carente de Apo B48. El quilomicrón madura finalmente en el aparato de Golgi y es transferido por exocitosis a la linfa mesentérica (figura 1, paso ⑥).

Figura 1. Síntesis y secreción de quilomicrones



1.3 Catabolismo de los quilomicrones

Los quilomicrones inicialmente segregados no son exactamente iguales que los detectados en la circulación periférica. Allí, tras entrar en contacto con otras partículas en especial HDL (del inglés High Density Lipoprotein; lipoproteínas de alta densidad), adquieren apolipoproteínas E (Apo E), CII (Apo CII) y CIII (Apo CIII), esenciales para su destino metabó-

lico, a la vez que se desprenden de apolipoproteína AIV (Apo AIV) y fosfolípidos (figura 2, paso ①).

Esta partículas maduras son capaces de interactuar con los proteoglicanos del endotelio. En ese momento la Apo CII de superficie activa la LPL (del inglés Lipoprotein Lipase; lipoproteínlipasa) a nivel endotelial, iniciándose así su cascada lipolítica que permite la cesión de ácidos grasos a los tejidos periféricos, fundamentalmente a músculo y tejido adiposo (figura 2, paso ②).

Los quilomicrones parcialmente deslipidados interactúan nuevamente con las HDL intercambiando fosfolípidos y triglicéridos por ésteres de colesterol gracias a la acción de los enzimas PLTP (del inglés Phospholipid Transfer Protein; proteína de transferencia de fosfolípidos) y CEPT (del inglés Cholesteryl Ester Transfer Protein; proteína de transferencia de ésteres de colesterol) respectivamente (figura 2, paso ③). En este proceso ceden además apolipoproteínas. Como resultado obtenemos partículas de menor tamaño, que llevan como rémora LPL y que contienen menos triglicéridos, fosfolípidos y apolipoproteínas, y más colesterol esterificado. Son los remanentes de quilomicrones, preparados ya para su destino final hepático (figura 2, paso ④).

Figura 2. Catabolismo de los quilomicrones

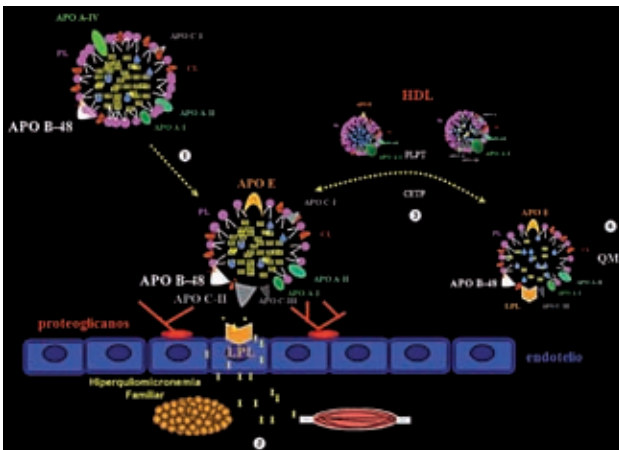
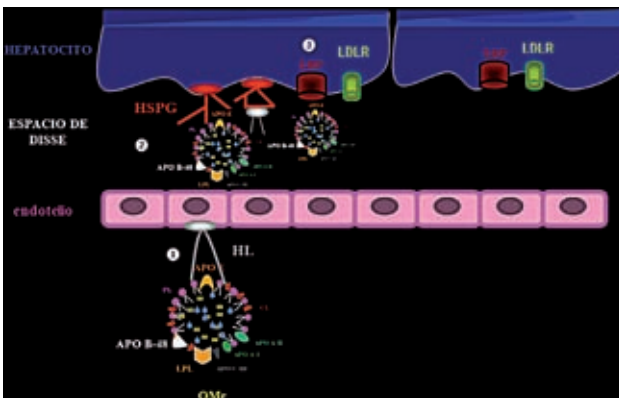


Figura 3. Eliminación de los quilomicrones



1.4 Depuración de quilomicrones

Una vez en el hígado, deben darse algunas condiciones para su depuración. Primero (figura 3, paso ①), la exposición de la Apo E, gracias a la interacción de los fosfolípidos de la superficie de la partícula con la HL (del inglés Hepatic Lipase; lipasa hepática). Segundo, el tamaño lo suficientemente pequeño de la partícula que permite su paso al espacio de Disse donde será retenida por los proteoglicanos (HSPG) y/o HL (figura 3, paso ②) para finalmente ser aclarada (figura 3, paso ③) vía LRP (del inglés LDL Receptor-related Protein; proteína relacionada con el receptor de LDL).

2. Errores metabólicos

2.1 Primarios

Abetalipoproteinemia o síndrome de Bassen-Kornzweig (figura 1): trastorno autosómico recesivo raro (frecuencia <1/100.000) debido a mutaciones en el gen que codifica la MTP (4q22-24). Como consecuencia, no se sintetizan lipoproteínas ricas en triglicéridos; ni quilomicrones a nivel intestinal ni VLDL a nivel hepático, lo que conduce también al descenso o ausencia de LDL (del inglés Low Density Lipoproteins; lipoproteínas de baja densidad). El proceso se inicia en la infancia con malabsorción de grasas, hipolipemia (colesterol y triglicéridos) y acantocitosis. Con el paso de los años los déficits vitamínicos conducen a degeneración pigmentaria de la retina y neuropatía atáxica progresiva. El defecto acorta la vida en varias décadas aunque el pronóstico vital podría mejorar con la reposición de vitaminas liposolubles.

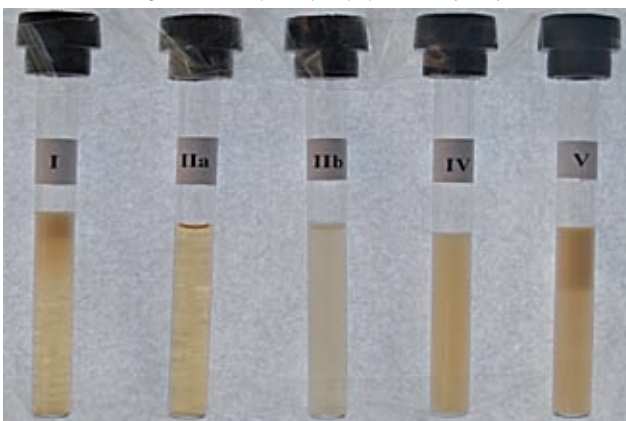
Fitosterolemia (figura 1): trastorno autosómico recesivo raro (frecuencia 1/1.500.000) debido a mutaciones en los genes que codifican la síntesis de los transportadores heterodiméricos ABCG5 (2p21) y ABCG8, por lo que se ve limitada la eliminación de fitoesteroles a nivel intestinal y biliar, con absorción neta aumentada (mayor del 15%) y niveles plasmáticos por encima de 40 veces los valores normales. Cursa con un fenotipo muy parecido al de la Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (xantomas planos, tuberosos y tendinosos desde la infancia) con cifras de colesterol total y colesterol ligado a proteínas de baja densidad (cLDL) muy variables, en ocasiones solo ligeramente elevados, y Apo B muy elevada. Los pacientes sufren con frecuencia coronariopatía prematura y no son infrecuentes las artralgias, artritis, trombocitopenia y anemia por hiperesplenismo. Es característica la excelente respuesta (lípidos y xantomas) a una dieta pobre en esteroides vegetales, ezetimiba y/o colestiramina.

Hipertrigliceridemia Familiar Exógena o Hiperquilomicronemia Familiar (figura 2): error innato del metabolismo de los quilomicrones (pobre aclaramiento) debido a deficiencia del enzima clave LPL (más frecuente), de su activador (apo CII) o presencia de un inhibidor circulante de LPL. El abordaje terapéutico descansa en las medidas dietéticas con disminución del aporte de grasas (menos del 10% de las

calorías diarias) y azúcares refinados, eliminación de tóxicos (alcohol) y aporte de grasas en forma de ácidos grasos de cadena media (MCT) que son absorbidos vía portal y no forman quilomicrones.

- Deficiencia familiar LPL: trastorno autosómico recesivo raro (prevalencia de homocigotos o heterocigotos compuestos $1/10^6$) para el que se han identificado más de 100 mutaciones con pérdida de función enzimática en el cromosoma 8p22, en España la mayoría en el exón 5. El trastorno se manifiesta en la infancia con pancreatitis recurrente (amilasemia discretamente elevada), hepatoesplenomegalia (infiltración grasa) y retraso del desarrollo. Más adelante son frecuentes la lipemia retinalis, xantomas eruptivos (macrófagos cargados) y neuropatía periférica. La sangre recién extraída muestra un aspecto de "salsa de tomate" y el suero, tras mantenerlo en posición vertical 12 horas a 4°C, corresponde al fenotipo I de la OMS (cama cremosa superficial con infranadante transparente; figura 4) aunque con el paso de los años puede darse un fenotipo V (cama cremosa superficial con infranadante opalescente; figura 4) por acúmulo de VLDL al verse dificultado también su aclaramiento. Los pacientes tienen hiperquilomicronemia en ayunas con hipertrigliceridemia (mayor 1.000 mg/dL), colesterol total ligeramente elevado, cLDL normal o ligeramente elevado y colesterol HDL descendido. Puede elevarse falsamente la hemoglobina y bilirrubina y, descender la natremia (2-4 mEq/L por cada 1000 mg/dL de triglicéridos). No existe actividad lipolítica del suero postheparina (60 U/kg de peso). El trastorno no condiciona un mayor riesgo cardiovascular.
- Deficiencia Apo CII: herencia autosómica recesiva. Debida a mutaciones en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2). Presentación más tardía y fenotipo clínico más leve dependiendo de la actividad residual de Apo CII. La actividad lipolítica del suero postheparina se recupera tras administrar Apo CII.
- Inhibidor circulante de LPL: todavía no identificado.

Figura 4: fenotipos hiperlipoprotéicos (OMS)



2.2 Secundarios (figura 4)

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): la DM1 de debut y/o mal controlada puede ocasionar hiperquilomicronemia (fenotipo I) consecuencia de la insulinopenia, responsable de la disminución de actividad LPL a nivel adiposo y muscular. En ocasiones, también puede aparecer un fenotipo V con aumento adicional de VLDL por mayor producción hepática secundaria al hiperaflujo de ácidos grasos.

Lupus eritematoso: incluso en fases inactivas de la enfermedad puede provocar hiperquilomicronemia (fenotipo I) secundaria a inactividad de LPL y a una menor depuración hepática de remanentes de quilomicrones.

Gammapatías monoclonales: pueden darse fenotipos I y V por formación de inmunocomplejos entre las inmunoglobulinas y las apolipoproteínas, lo que dificulta el catabolismo de quilomicrones y VLDL.

Alcoholismo: el consumo de NAD limita la oxidación de ácidos grasos a nivel hepático y aumenta la producción de VLDL con hipertrigliceridemia moderada secundaria (fenotipo IV). Cuando el cuadro se acompaña de una ingesta rica en grasas, las VLDL compiten con los quilomicrones por la LPL, dando lugar a hiperquilomicronemia (fenotipo V).

3. Fármacos que actúan sobre la vía de los lípidos exógenos

Secuestradores de ácidos biliares (SAB): colestevlam (no comercializado en España), colestipol (5-30 gr/día) y colestiramina (4-24 gr/día). Son fármacos cargados positivamente que secuestran los ácidos biliares (carga negativa) en la luz intestinal por lo que impiden su absorción, rompen la circulación enterohepática y deplecionan su reserva corporal en un 40% lo que estimula la síntesis hepática y regula al alza los receptores de LDL, disminuyendo así los niveles plasmáticos de colesterol LDL. A las dosis habituales descienden el colesterol LDL un 15-25% y aumenta el colesterol HDL un 4-8% aunque pueden elevar los triglicéridos especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia previa. Pueden asociarse a estatinas, fibratos, nicotínico o ezetimiba, con un efecto hipolipemiante aditivo. En un ensayo pionero realizado sobre varones en prevención primaria (LRC-CPPT), resincolestiramina demostró frente a placebo, tras 7.4 años de seguimiento, una reducción de cLDL de un 13% que se acompañó de una reducción estadísticamente significativa de un 19% de morbilidad coronaria. En prevención secundaria la asociación de colestipol con niacina o lovastatina frente a tratamiento "habitual" redujo la morbilidad coronaria tras 6 años de seguimiento. Todos estos datos han sido refrendados en una revisión sistemática de distintos hipolipemiantes donde los SAB mostraron disminución de mortalidad cardíaca sin modificar la mortalidad por causa no cardiovascular. A pesar de ser fármacos seguros, sin efecto tóxico sistémico, su uso se halla limitado por problemas de palatabilidad y efectos gastrointestinales (30% constipación y flatulencia mayor que placebo)

Tabla 1: efecto de ezetimiba (E) sobre cLDL al combinarlo con distintas dosis de estatinas

FLUVASTATINA (mg)	PRAVASTATINA (mg)	LOVASTATINA (mg)	SIMVASTATINA (mg)	PITAVASTATINA (mg)	ATORVASTATINA (mg)	ROSUVASTATINA (mg)	↓ cLDL (%)
20	10						20-24
40	20	20	10				25-29
80	40		20	1			30-34
		40	40	2	10		35-39
			80	4	20	5	40-44
			S 10 + E		40	10	45-49
			S 20 + E		80	20	50-54
			S 40 + E		A 10 + E	R 5 + E	55-59
			S 80 + E		A 20 + E A 40 + E	R 10 + E	60-70
F 80 + E	P 80 + E				A 80 + E	R 20 + E	>70

lo que ha provocado una frecuencia de abandono de un 40-60% en los ensayos clínicos. Además, limitan la absorción de vitaminas liposolubles y, colestiramina puede disminuir la biodisponibilidad de fármacos como digoxina, propranolol, warfarina, valpróico, tiazidas, estrógenos y progestágenos si se administran de forma conjunta

Ezetimiba: actúa bloqueando el receptor intestinal NPC1-L1 por lo que inhibe la absorción de colesterol. Es un hipolipemiante eficaz, muy bien tolerado y seguro, con una tasa de efectos adversos similar a placebo. A la dosis de 10 mg diarios consigue reducciones medias de colesterol total en un 13% y cLDL en un 18% respecto a placebo cuando se administra en monoterapia y, descensos medios adicionales de colesterol total en un 16% y cLDL en un 23% cuando se administra combinado con una estatina en curso (tabla 1). Los beneficios en cuanto a elevación de cHDL y reducción de triglicéridos han sido en ocasiones inconsistentes, menos importantes o no estadísticamente significativos. Además de coadministrarse con estatinas, puede asociarse a fibratos, nicotínico o SAB, con un efecto hipolipemiante aditivo. A la espera de la finalización del ensayo IMPROVE-IT que pretende testar su valor en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, el estudio SHARP nos ha mostrado que la administración conjunta de ezetimiba 10 mg y simvastatina 20 mg en pacientes con enfermedad renal crónica (32% en diálisis) y cLDL medio de 108 mg/dL consiguió, frente a placebo, una reducción del riesgo relativo de evento ateroesclerótico mayor (objetivo primario) en un 17%, tras una mediana de seguimiento de 4,9 años.

Fármacos en desarrollo

Inhibidores de la MTP. SLx 4090: (figura 1) inhibidor selectivo de la MTP exclusivamente a nivel intestinal, de administración oral en monodosis (100 mg/día). En ensayos en fase I redujo los triglicéridos postprandiales un 50% independientemente del tipo de ingesta. En un ensayo en fase IIa sobre diabéticos tipo 2 tratados con metformina redujo los triglicéridos postprandiales un 35%, la hemoglobina A1C un 0.5-0.7% y el peso un 1.7%. A diferencia de otros fármacos de este grupo, no se detecta en plasma y no produce esteatosis hepática ni hipertransaminasemia.

Bibliografía recomendada

- Björkhem I, Boberg KM, Leitersdorf E (2001) Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. McGraw-Hill, New York, pp 2961-2988
- Brunzell JD, Deeb SS (2001) Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8 ed. McGraw-Hill, NY, pp 2789-816.
- Carey MC, Small DM, Bliss CM. Lipid digestion and absorption. Ann Rev Physiol 1983; 45: 651-77.
- Chen SH, Habib G, Yang CY, et al. Apolipoprotein B-48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in-frame stop codon. Science 1987; 238: 363-6.
- Chowers I, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients. Eye. 2001; 15: 525-530
- García-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 8132-7
- Hegele RA, Angel AS. Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. Can Med Assoc J. 1985; 132: 41-44
- Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. Atherosclerosis 2000; 148: 1-15.
- Johnston JM. Triglyceride biosynthesis in the intestinal mucosa. In: Rommel K, Goebell H, Bohmer R, editors. Lipid absorption: biochemical and clinical aspects. Lancaster, UK: MTP Press; 1976. p.85-94.
- Kim E, Campbell S, Schueller O, Wong E, Cole B, Kuo J, Ferkany J, Ellis J, Sweetnam P. A Small Molecule Inhibitor of Enterocytic Microsomal Triglyceride Transfer Protein; SLx-4090, Biochemical, Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety Profile. J Pharmacol Exp Ther. 2011 Mar 15.
- Kuksis A, Manganaro F. Biochemical characterization and purification of intestinal acylglycerol acyltransferases. In: Kuksis A, editor. Fat absorption. Boca Raton: CRC Press; 1986. p. 233-59.
- Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, Kojima H, Allikmets R, Sakuma N, Pegoraro R, Srivas-tava AK, Salen G, Dean M, Patel SB: Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. Nat Genet, 2001; 27: 79-83
- Lütjohann D, von Bergmann K: Phytosterolaemia: diagnosis, characterization and therapeutical approaches. Ann Med, 1997; 29: 181-184
- Narcisi TM, Shoulders CC, Chester SA, Read J, Brett DJ, Harrison GB, Grantham TT, Fox MF, Povey S, de Bruin TW, et al. Mutations of the microsomal triglyceride-transfer-protein gene in abetalipoproteinemia. Am J Hum Genet. 1995; 57: 1298-1310.
- Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J: Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: system-atic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intern Med, 2009; 265: 568-580
- Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359: 1357-66.
- Powell LM, Wallis SC, Pease RJ, et al. A novel form of tissue specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine. Cell 1987; 50: 831-40.
- R Ara, I Tumor, A Pandor, A Duenas, R Williams, A Wilkinson, S Paisley and J Chilcott. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. HTA 2008; Vol. 12: No. 21
- SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010
- Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acidbinding proteins. Biochim Biophys Acta 2000; 1486: 28-44.
- Studer M, Briel M, Leimerstoll B et al. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review Arch Int Med 2005; 165: 725-730
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. JAMA 1984; 251:251-64
- Woollett LA, Wang Y, Buckley DD, et al. Micellar solubilization of cholesterol is essential for absorption in humans. Gut 2006; 55: 197-204.