

# Las lipoproteínas; su papel en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares y su metabolismo

Emilio Herrera, Universidad Alcalá de Henares,  
Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

## Enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo

### *Definición y evolución de la aterosclerosis.*

La arterioesclerosis es el resultado de una serie de alteraciones en la capa íntima de las arterias, consistentes en el acúmulo de sangre, lípidos, tejido fibroso y sales de calcio, lo cual se acompaña también de la formación de tejido fibroso, calcificación y cambios relacionados en la capa media<sup>27</sup>. La aterosclerosis es una forma especial de arterosclerosis, y su principal característica es la presencia de lípidos en forma de placas ("placa de ateroma") en la capa íntima de la aorta y arterias de calibre grande y mediano, incluidas las coronarias, vasos cerebrales y arterias de las extremidades inferiores. La aterosclerosis puede afectar a individuos de todas las edades, y la naturaleza de las placas varía con la época cronológica de su presentación, pero pueden llegar a desencadenar lesiones tan importantes como la formación de trombos arteriales y dilataciones o aneurismas de la pared del vaso.

La aterosclerosis puede permanecer asintomática durante un largo período de la vida. Durante esta etapa, que puede cuantificarse en décadas, la enfermedad per-

manece prácticamente desapercibida, mientras que en sólo unos pocos minutos puede evolucionar para manifestarse de muy diversas formas, y todas ellas de una considerable gravedad: enfermedad coronaria (angina de pecho, muerte súbita por paro cardíaco, infarto de miocardio), insuficiencia cerebrovascular, o enfermedad oclusiva arterial periférica<sup>4</sup>.

### *Incidencia de las enfermedades cardiovasculares.*

En la mayoría de los países occidentales, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad y de invalidez, superando al cáncer, a todo tipo de accidentes, enfermedades hepáticas, musculares, respiratorias, la diabetes mellitus, etcétera. En España, aunque el porcentaje de muertes debidas a enfermedad coronaria es bajo en comparación con el de otros países (Cuadro I), las enfermedades cardiovasculares llegan a causar el 42.5% de todos los fallecimientos<sup>25</sup>.

Aunque de los datos del Cuadro I puede derivarse una conclusión optimista para nuestro país en cuanto a la incidencia de coronariopatías, los últimos datos epidemiológicos publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>5</sup>, que recoge un trabajo del "Weekly Epidemio-

Cuadro I  
Porcentaje de muertes debidas a enfermedad coronaria en distintos países (tomado de la ref. 29)

Suecia	35.8
USA	33.8
Canadá	30.7
Australia	30.0
Finlandia	27.7
Gran Bratania	22.9
Holanda	22.9
Alemania, R.F.	19.6
Italia	14.2
España	9.6
Francia	9.1
Japón	6.6

logical Record” de 1987, obligan a hacer una importante llamada de atención al respecto. Como se observa en la Figura 1, mientras que en los últimos años, el porcentaje

PORCENTAJE DE CAMBIO DE LA TASA DE MORTALIDAD POR CARDIOPATIA ISQUEMICA ESTANDIZADAS POR EDAD, EN HOMBRES DE 30 A 69 AÑOS, DE 1972-74 A 1982-84.

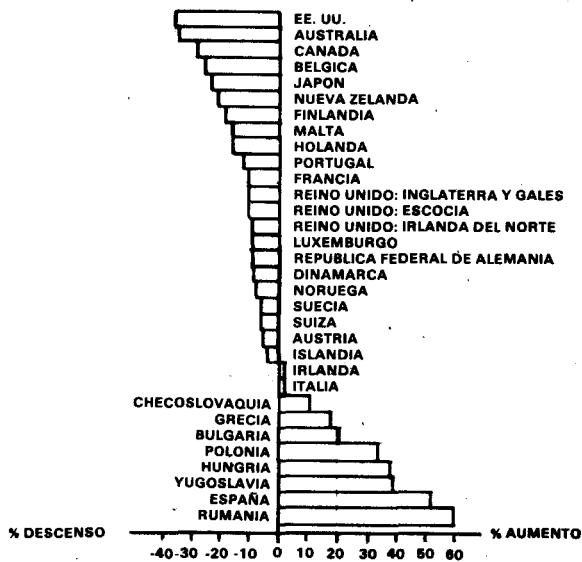


Figura 1.- Datos epidemiológicos sobre la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica, obtenidos de la referencia 5.

de tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ha disminuido en más de un 30% en aquellos países, como los de América del Norte y Canadá en los que el valor era más alto (comparar con el Cuadro I), en España ha aumentado en más de un 50%. En este aspecto nos encontramos junto a los países menos desarrollados, y aunque las causas de esta evolución tan negativa pueden ser muy diversas, incluido la nueva forma de Clasificación Internacional de las Enfermedades<sup>6</sup>, es obvio que los datos justifican ampliamente el que no escatimemos esfuerzos

en revertir esta tendencia. Es evidente que dada la evolución asintomática de estas enfermedades, todos esos esfuerzos tienen que ir dirigidos a establecer unas eficaces medidas de prevención.

**Factores de riesgo y papel principal del colesterol.**

Se han llevado a cabo numerosos y amplios estudios epidemiológicos en diversos países para determinar los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en la población. De ellos, por ser los más amplios, cabe citar el denominado “estudio de Framingham”<sup>7</sup> y el “Coronary Primary Prevention Trial de las Lipid Research Clinics americanas”<sup>19</sup>. En el Cuadro II hemos resumido los principales factores de riesgo encontrados en estos estudios, dispuestos por orden de su importancia. En esa relación destaca el incremento de los niveles plasmáticos de colesterol, que ocupa el primer lugar. Se conoce, sin embargo, que la incidencia de enfermedad cardiovascular aumenta de forma acumulativa con la presencia simultánea de varios de esos factores de riesgo. Así, aunque un incremento de colesterol en sangre siempre aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, este efecto es incrementado de forma progresiva y sinérgica ante la presencia simultánea de alguno o varios de los otros factores<sup>4</sup>.

Cuadro 2  
Factores de riesgo para la cardiopatía coronaria, en orden de su gravedad

a) Factores primarios:
Hipercolesterolemia
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Tabaquismo
b) Factores secundarios:
Sobrepeso
Hiperuricemia
Sedentarismo
Estrés

Una conclusión incuestionable que se deriva de esos estudios es el papel de la hipercolesterolemia como factor de riesgo principal e independiente de enfermedad cardiovascular. Esta conclusión se pone claramente de manifiesto con el hecho de que una reducción del 8% en los niveles plasmáticos de colesterol en la población da lugar a un descenso medio del 21.3% en la incidencia de cualquier tipo de las cardiopatías coronarias<sup>19</sup>.

Esa importancia del colesterol ha sido reconocida desde hace años, siendo probablemente por ello la molécula más galardonada de la biología en cuanto a estudios realizados sobre ella<sup>9</sup>. Realmente, como se resume en el Cuadro III, han habido incluso 13 Premios Nobel adjudicados a investigadores que han dedicado sus esfuerzos al estudio del colesterol, tanto desde el punto de vista de su estructura como de su síntesis y metabolismo.

Cuadro 3

## Premios Nobel relacionados con el colesterol

*En Química, por estudios sobre su estructura*

H.O. Wielland (1927)  
 A.O.R. Windaus (1928)  
 L. Ruzicka (1939)  
 R. Robinson (1947)  
 O.P.H. Diels (1950)  
 D.H.R. Barton (1965)  
 O. Hassel (1965)  
 J.W. Cornforth (1975)

*En Fisiología y Medicina, por estudios sobre su biosíntesis*

K. Bloch (1964)  
 F. Lynen (1964)

*En Química, por estudios sobre síntesis*

R.V. Woodward (1965)

*En Fisiología y Medicina, por estudios sobre su transporte y captación celular*

M.S. Brown (1985)  
 J.L. Golsdtein (1985)

A pesar de la preponderancia del colesterol como factor de riesgo, en los estudios epidemiológicos de distribución de los valores de colesterol en personas con o sin enfermedad cardiovascular se ha observado, sin embargo, que hay un solapamiento en el porcentaje de la población perteneciente a ambos grupos, cuyo máximo se encuentra con valores de colesterol de alrededor de 220 mg/dl<sup>15</sup>. Entre otras razones, este solapamiento se debe a que, por ser altamente insoluble en medio acuoso, el colesterol no circula libre en sangre, sino asociado a otros lípidos y proteínas, constituyendo agregados moleculares denominados *lipoproteínas*. La peligrosidad de un incremento exagerado de colesterol depende más de la naturaleza y cambios que ocurren en esas lipoproteínas que lo transportan que de los valores absolutos del propio colesterol en sangre.

El mayor o menor riesgo de enfermedad cardiovascular que implica un incremento del colesterol circulante depende pues, no sólo de su grado, sino del tipo de lipoproteína al que corresponde dicho cambio. Y de hecho, mientras que un incremento en sangre del coleste-

rol asociado a las LDL se correlaciona positivamente con la incidencia de enfermedad cardiovascular, un aumento del colesterol asociado a las HDL supone un factor protector de desarrollo de esta patología<sup>16</sup>. Así pues, ese solapamiento que existe en la población general con niveles relativamente moderados de colesterol entre los que padecen o no enfermedad cardiovascular, es debido en gran parte a la diferente distribución del colesterol entre sus lipoproteínas circulantes. De hecho, como ejemplo representativo de esta situación puede citarse el caso de hombres y mujeres, con mayor incidencia de esta patología en los primeros debido a que en ellos el porcentaje de colesterol de HDL normalmente es inferior a las segundas. De esta forma, incluso ante una cifra igual de colesterol total en sangre, el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular es superior en el hombre que en la mujer.

**Naturaleza y metabolismo de las lipoproteínas****Justificación.**

Las anteriores consideraciones justifican la necesidad de conocer la naturaleza y el metabolismo de las principales lipoproteínas circulantes. Por ello, el resto de esta monografía vamos a dedicarlo a resumir los aspectos más sobresalientes de ellas. No pretendemos aquí hacer una revisión exhaustiva del tema. El enfoque que damos a esta presentación es personal, e incluso la mayoría de las referencias que citamos al respecto son propias, remitiendo al interesado en aspectos más amplios del tema a las excelentes revisiones<sup>6, 12, 24</sup> e incluso libros<sup>1, 2, 28</sup> publicados recientemente sobre el mismo.

**Nomenclatura y aspectos estructurales de las lipoproteínas.**

Las lipoproteínas son agregados moleculares de lípidos y proteínas, que permiten el transporte de aquéllos por el torrente circulatorio. Además de esta función transportadora, ahora sabemos que las lipoproteínas juegan también un papel fundamental en todo el metabolismo lipídico del organismo, incluido el que tiene lugar intracelularmente.

La clasificación y nomenclatura de las lipoproteínas se basa en sus características fisicoquímicas y comportamiento en los procesos de su purificación. Así, por su desplazamiento en electroforesis de poliacrilamida, se diferencian las que quedan en el Origen (Quilomicrones), y las que se desplazan a las posiciones que corresponden a

las principales proteínas plasmáticas: las  $\beta$  - lipoproteínas, las pre  $\beta$  -lipoproteínas y las  $\alpha$  - lipoproteínas. Estas mismas lipoproteínas, en función de su densidad (y por tanto, su flotación en la ultracentrífuga cuando el plasma se coloca en medios de diferentes densidades), se denominan: Quilomicrones (d « 1.006, Sf » 400), VLDL (d « 1.006, Sf 20-400), LDL (d « 1.063 » 1.063, Sf 0-20) y HDL (d « 1.21 » 1.063). Junto a estas fracciones, existen también partículas intermedias (Remanentes de Quilomicrones e IDL), y subfracciones o subpoblaciones de las principales lipoproteínas, particularmente de las HDL y las VLDL.

Lógicamente, las diferentes características fisicoquímicas y comportamiento en los procesos de su purificación se basa en las diferencias en composición y tamaño de unas lipoproteínas a otras. Estas características estructurales de las principales lipoproteínas circulantes se resumen en el Cuadro IV. La parte proteica está constituida por las denominadas "apoproteínas" (o "apos"), las cuales además de ser muy heterogéneas en cuanto a su estructura, difieren entre sí de forma importante en su distribución entre unas lipoproteínas y otras y en su función.

**Cuadro 4**  
Composición porcentual y tamaño de las principales lipoproteínas circulantes

	Quilomicrones	VLDL	LDL	HDL
Triglicéridos	90	65	3	2
Colesterol Esterif.	2	10	50	20
Fosfolípidos	6	15	21	25
Colesterol libre	1	3	6	3
Proteínas	« 1	7	20	50
Diámetro aprox. medio	2000	1000	150	100

**Lipoproteínas ricas en triglicéridos.**

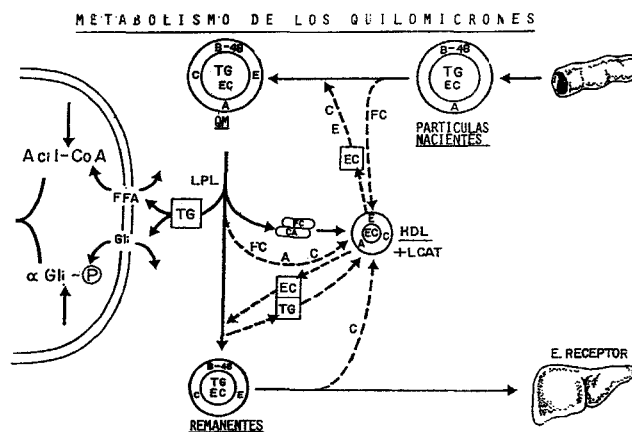
De acuerdo con su composición, las denominadas lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG) son los Quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Mientras que los primeros se sintetizan en el intestino y transportan los TG derivados de la dieta, las VLDL proceden del hígado y transportan los TG de origen endógeno: tanto los formados en el hígado por esterificación de los ácidos grasos que le llegan de la circulación como los sintetizados en el propio órgano.

Aquí vamos a resumir los principales aspectos del meta-

bolismo de Quilomicrones y de VLDLs, aunque le dedicaremos especial atención a las últimas por dos motivos principales: a) porque son las partículas precursoras para la síntesis de las LDL, y antes hemos comentado que la elevación de éstas en plasma se considera el primer factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares; y b) porque nuestra propia experiencia se ha centrado preferentemente en las VLDL, habiendo observado que el metabolismo de estas lipoproteínas juega un papel fundamental en el general de los TG circulantes, contribuyendo activamente a determinar el destino de éstos en los distintos tejidos.

**Metabolismo de los quilomicrones**

De forma muy esquemática, el metabolismo general de los Quilomicrones se resumen en la Figura 2, y a continuación vamos a ir desglosando cada una de las partes que configuran ese esquema.



**Figura 2.-** Esquema general del metabolismo de los Quilomicrones. FC = Colesterol libre; EC = Colesterol esterificado; TG = Triglicéridos; LPL = Lipoproteína lipasa; LCAT = Lecitín colesterol acil transferasa; C, E, A, B, -48 = Apoproteínas.

Los Quilomicrones se sintetizan en intestino y constituyen la forma de vehicular los lípidos de la dieta a los distintos tejidos del organismo. Su tamaño depende de la cantidad de TG que contienen, y los ácidos grasos de éstos son función de los de la dieta, de forma que cambios en esta modifican la naturaleza de aquéllos. En las fases de ayuno, el intestino también sintetiza Quilomicrones, pero de pequeño tamaño y probablemente utilizando para ello los lípidos biliares que son reabsorbidos. A estos Quilomicrones de pequeño tamaño se les ha dado el nombre de "VLDLs intestinales", pero esta denominación ha caído ya en desuso por prestarse a confusión.

En la fase postprandial, el intestino sintetiza Quilomi-

crones de gran tamaño, en forma de “partículas nacientes”. Estas partículas contienen apoproteína B-48, que es imprescindible para la configuración del quilomión. También contienen otras apoproteínas, y en particular las del tipo A (Apo A-I, A-II y A-IV). A través de los espacios intersticiales de las células de la mucosa intestinal, esas partículas nacientes son descargadas a los capilares linfáticos del plexo mesentérico, de donde pasan a los vasos linfáticos y finalmente al torrente sanguíneo a través del conducto torácico. En este trasiego, las partículas nacientes de Quilomiones van progresivamente intercambiando componentes con las HDLs, transformándose en los verdaderos quilomiones que se encuentran en sangre.

Los principales intercambios que llevan a la configuración definitiva del “Quilomión maduro” tienen lugar en sangre, y consisten en pérdida de colesterol libre, apoproteínas A-I, A-II y A-IV y de fosfolípidos, con ganancia de colesterol esterificado y de apoproteínas E y C. En este intercambio participa la enzima denominada LCAT (lecitina colesterol acil transferasa), ya que facilita la esterificación de colesterol en las HDL a expensas de las lecitinas, que en la reacción son transformadas en lisolecitinas. Se conoce que precisamente esta reacción de la LCAT sobre el colesterol libre que llega a las HDL favorece el buen funcionamiento de todo el proceso de intercambio de componentes entre las partículas nacientes de quilomiones y las HDL (Figura 2).

La ganancia de apoproteínas C-II y E permite otros dos pasos fundamentales en el metabolismo de los quilomiones: a) La presencia de apo C-II en los Quilomiones hace que puedan ser reconocidos como sustratos para la lipoproteína lipasa (LPL). Ya trataremos más adelante con detenimiento la acción de esta enzima, y aquí nos limitaremos a indicar que hidroliza a los TG que se encuentran en la parte interna de los Quilomiones, dando lugar a la formación de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol, que son captados por el tejido subyacente o quedan libres en sangre. b) La presencia de apo E en los Quilomiones permite su posterior reconocimiento por los *receptores E* hepáticos. El que el Quilomión maduro posea también apoproteínas C-I y C-III permite que la apo E esté como “enmascarada” para poder ser reconocida por sus receptores hepáticos. De hecho éstos no reconocen al Quilomión hasta que no se haya depleccionado de dichas apoproteínas C-I y C-III, lo cual ocurre cuando el Quilomión se ha transformado en “Remanente”.

La transformación de Quilomiones en Remanentes

tiene lugar cuando aquellos son atacados por la LPL, perdiendo parte del material que contienen en su núcleo (los TG). Ello hace que la partícula vaya cambiando de configuración, apareciendo alteraciones importantes en su superficie (protuberancias e invaginaciones) que le dan una gran inestabilidad y facilitan que se vayan desprendiendo componentes de ella tales como fosfolípidos, colesterol libre y apoproteínas C y E. Estos componentes de la superficie de los Quilomiones son transferidos a las HDLs, sobre las que actúa la LCAT. El proceso es aún más complejo, con intercambio de colesterol esterificado y de TG por mediación de la denominada “proteína transferidora de colesterol”, y conlleva incluso la formación de “partículas discoideas”, que no son más que “desgarros de la superficie de los Quilomiones”, las cuales son posteriormente transformadas en HDL en un proceso dependiente de LCAT (Figura 2).

Tras los intercambios y transformaciones que soportan los Quilomiones por acción de la LPL, y con la participación de la LCAT de la forma que hemos comentado anteriormente, aquéllos quedan configurados en Remanentes, de menor tamaño (pueden alcanzar hasta 1/25 del tamaño del Quilomión de procedencia) y mayor densidad. Estos Remanentes se encuentran proporcionalmente empobrecidos de apoproteínas C y enriquecidos en colesterol y en apo E. Esta configuración les permite ser reconocidos por los receptores E hepáticos para su posterior catabolismo. De esta forma, los Remanentes de quilomiones facilitan la vehiculación de una considerable proporción de colesterol circulante (principalmente en forma de colesterol esterificado) al hígado, contribuyendo así a su posterior eliminación en forma de ácidos biliares.

## Metabolismo de las VLDL

### Síntesis de las VLDL

Nosotros hemos observado que la eliminación funcional del hígado produce una inmediata disminución de los niveles de TG circulantes, y este efecto se produce de forma simultánea en los TG asociados a las VLDL, mientras que no se modifican las concentraciones de otras lipoproteínas<sup>3</sup>. Este tipo de experimentos demuestra que la principal fuente de VLDL en el organismo es el hígado. Mediante experimentos de trasplante hepático en el cerdo<sup>18</sup>, y de hepatectomía y administración de trazadores radioactivos en la rata<sup>8, 23</sup>, hemos demostrado también que una considerable proporción de los TG que exporta

el hígado en forma de VLDL se sintetiza a partir de los productos que le llegan de la lipólisis del tejido adiposo, ácidos grasos libres (FFA) y glicerol. De hecho, cuando se administran estos compuestos radioactivos a animales experimentales, se observa que una considerable proporción de radioactividad aparece en sangre asociada a los triglicéridos de las VLDL<sup>7</sup>. Así pues, los FFA y glicerol derivados de la lipólisis del tejido adiposo se unen en el hígado a los de síntesis en el propio tejido para la síntesis de las VLDL, y ellos a su vez pueden ser utilizados por otras vías metabólicas (p.e.  $\beta$ -oxidación en el caso de los FFA y gluconeogénesis en el del glicerol).

De forma esquemática, estas interacciones metabólicas se resumen en la Figura 3. Es obvio pensar que el flujo hacia unas u otras vías de estos metabolitos, o la propia actividad de aquéllas depende de muchos factores (situación endocrina, dieta, etcétera), y ello determina a su vez la actividad de síntesis de las VLDL.

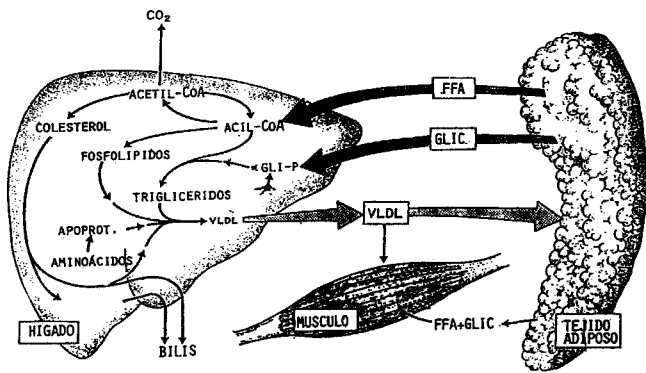


Figura 3.- Interrelaciones entre tejido adiposo e hígado en la síntesis de VLDL.

**Metabolismo de las VLDL en sangre.**

Como se resume en la Figura 4, las VLDL recién sintetizadas salen a sangre en forma de partículas nacientes, que contienen preferentemente apo-B-100 y una pequeña proporción de apo-Cs. En plasma, las partículas nacientes de VLDL maduran mediante el intercambio de componentes con otras lipoproteínas circulantes, y en particular las HDL que le ceden apos-C (particularmente la apo-CII) y -E y colesterol esterificado, mientras que ellas les transfieren colesterol libre y fosfolípidos.

Cuando se administran VLDL-C14 a ratas hepatectomizadas se observa que tras su desaparición de la circulación, aparecen lipoproteínas de densidad superior (de densidad intermedia o IDL, y de baja densidad o LDL)<sup>3</sup>. Esta transformación tiene lugar, con pérdida de TG de las VLDL, que son hidrolizados y captados por los distin-

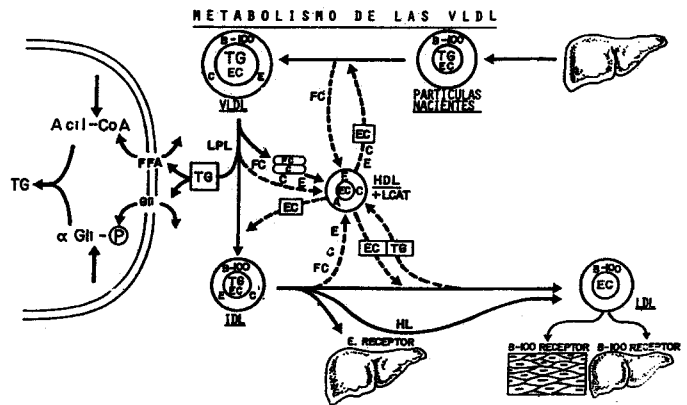


Figura 4.- Esquema del metabolismo de las VLDLs. EC = Colesterol esterificado; FC = Colesterol libre; LPL = Lipoproteína lipasa; HL = Lipasa hepática; LCAT = Lecitin colesterol acil transferasa. Las letras corresponden a la denominación de las principales apoproteínas que participan en el proceso.

tos tejidos extrahepáticos (en especial en el tejido adiposo), y con intercambio de componentes con otras lipoproteínas: pérdida de las apos-C y -E, y de más colesterol libre y fosfolípidos, que son cedidos principalmente a las HDL, las cuales les transfieren colesterol esterificado. La enzima clave del proceso es lipoproteína lipasa (LPL). Esta enzima es una glicoproteína dimérica, que se sintetiza en forma de proenzima inactiva dentro de la célula, y migra al exterior hasta anclarse en el endotelio capilar mediante moléculas de heparán sulfato. En el proceso la pro-LPL se transforma en la enzima activa y se hace asequible al sustrato, que son las lipoproteínas ricas en TG (Quilomicrones y VLDLs), a las que se une mediante la apo-CII que transportan, la cual actúa como cofactor. La enzima hidroliza los TG que se encuentran en el interior de dichas lipoproteínas liberando FFA Y glicerol. La heparina activa el proceso de maduración de la LPL, y particularmente facilita su solubilización o desanclaje de la membrana de los endotelios, por competir con dichas moléculas de heparán sulfato.

El efecto de la heparina sobre la LPL se pone claramente de manifiesto en experimentos "in vitro", donde estimula también la aparición en el medio de incubación de los productos de la acción catalítica de la enzima<sup>13 17</sup>. La lipoproteína sobre la que ha actuado la LPL presenta un interior parcialmente vacío y una estructura externa lamelar<sup>18</sup> como resultado de las fuerzas fisicoquímicas que se producen en las interfases acuosa-lipídicas. Los FFA y glicerol liberados en el proceso son captados por el tejido subyacente para su posterior metabolización, mientras que la partícula lipoproteica aumenta de densidad e intercambia componentes de su parte más exterior con otras lipoproteínas (particularmente con las HDL).

transformándose en IDL y posteriormente en LDL. Esta última transformación se realiza de forma espontánea o a través de la acción de la lipasa hepática. Globalmente, todo el proceso se resume en la Figura 4.

### **Papel fisiológico de la LPL en los distintos tejidos**

Aparte de la importancia que tiene esta enzima en la transformación de las lipoproteínas ricas en TG, juega un papel fundamental en el destino de esos TG en los distintos tejidos. Nosotros hemos estudiado una serie de situaciones que además de clarificar las relaciones entre TG circulantes y los cambios específicos de la actividad de la enzima en determinados tejidos, constituyen ejemplos muy ilustrativos del papel clave de la LPL en todo el metabolismo de los TG en el organismo:

a) Durante la segunda mitad de la gestación, los niveles circulantes de TG en la madre aumentan de forma progresiva, y ello coincide con un descenso de la actividad LPL en tejido adiposo, que da lugar a una disminución de la utilización de dichos TG por el mismo, contribuyendo así a esa hipertrigliceridemia de la madre. Dicha disminución de LPL da lugar incluso a una alteración en el perfil de las subfracciones de las VLDLs circulantes. Poco antes del parto, sin embargo, los niveles de TG en la circulación materna revierten a la normalidad. Esto ocurre sin cambio en la actividad LPL del tejido adiposo, pero con un incremento en la de la glándula mamaria<sup>14,26</sup> y, de hecho, tras la administración de TG-C14 a ratas gestantes próximas al parto, resulta que dicha glándula acumula mucha más cantidad de radioactividad que la que se presenta en la de ratas vírgenes (Argilés, J., Herrera, E., en prensa).

Así pues, la disminución de la actividad LPL en tejido adiposo en la segunda mitad de la gestación contribuye a la hipertrigliceridemia de la madre, mientras que el incremento de la enzima en la glándula mamaria canaliza los TG circulantes hacia la síntesis de leche poco antes del parto, en preparación para la lactancia. Esta interpretación concuerda con los datos obtenidos por nosotros en la rata gestante tratada con progesterona durante los tres días anteriores al parto. Dicha progesterona impide que se produzca el incremento de prolactina que normalmente tiene lugar en esta fase última de la gestación, y ello impide a su vez que se induzca la formación de LPL en la glándula mamaria, haciendo que los elevados niveles circulantes de TG en la madre se mantengan permanentemente elevados<sup>26</sup>.

b) Es conocido que la insulina induce la actividad LPL

en tejido adiposo, mientras que la inhibe en corazón y pulmón. Tras la administración intravenosa a ratas funcionalmente hepatectomizadas de VLDLs marcadas con C14 en los ácidos grasos esterificados de sus glicéridos, se observa que cuando los animales son tratados con insulina aumenta la cantidad de radioactividad en tejido adiposo, mientras que disminuye la de corazón y de pulmón<sup>3</sup>. Es interesante resaltar también que en estos experimentos se observó que mientras la mayor parte de radioactividad presente en tejido adiposo se encontraba en forma de ácidos grasos esterificados, en corazón y pulmón una considerable proporción aparecería en forma de ácidos grasos libres<sup>3</sup>.

Cabe indicar aquí que en tejido adiposo los ácidos grasos que se captan van destinados preferentemente a acúmulo en forma de triglicéridos, mientras que en corazón se utilizan como fuente de energía tras su oxidación, y en pulmón para la síntesis de surfactante. Así pues, los cambios y la propia dirección de éstos que tienen lugar en la actividad LPL en cada uno de esos tejidos permite la canalización de los triglicéridos para los destinos arriba indicados. Esta interpretación concuerda con dos hechos experimentales bien contrastados: 1) Una disminución de los niveles de TG en plasma produce un incremento de la actividad LPL en corazón<sup>10</sup>. Normalmente esa disminución de niveles de TG circulantes coincide con la presencia de hipoglucemia en el individuo, como es el caso del ayuno; es decir, una situación en la que el consumo de glucosa por el tejido cardíaco está restringido, y el incremento de utilización de ácidos grasos derivados de los TG que capta garantiza la disponibilidad de sustratos energéticos. 2) Un intenso incremento de actividad LPL en pulmón fetal poco antes del nacimiento, alcanzando rápidamente la actividad del adulto<sup>21</sup>, indica la necesidad de la presencia de esta enzima para la adecuada maduración y funcionamiento de este órgano.

c) Otro ejemplo de la relación existente entre actividad LPL en tejido y la canalización y destino de los TG circulantes en el mismo la hemos encontrado en el hígado de la rata recién nacida. En contra de lo que ocurre en adultos, alrededor del nacimiento se observa la presencia de actividad LPL en hígado. Todos los esfuerzos dirigidos a la caracterización de esta enzima demuestran que se trata realmente de LPL y no de la lipasa hepática<sup>20</sup>. Esta actividad aumenta en el hígado al nacer, y de forma particular cuando los animales se mantienen en ayunas; una situación en la que disminuye la concentración de TG en hígado y en plasma, y se incrementa la producción de cuerpos cetónicos. Además, se observa una correlación

inversa entre los niveles de TG circulantes y la actividad LPL en hígado de estos recién nacidos sometidos a distintos periodos de ayuno<sup>20</sup>.

Los datos aquí comentados permiten sugerir que la inducción de LPL hepática alrededor del nacimiento favorece que el hígado capte TG circulantes, a pesar de los bajos niveles de lipoproteínas ricas en TG en plasma. El mecanismo es de enorme utilidad metabólica, ya que en esta etapa perinatal existe hipoglucemia a pesar de que el recién nacido utiliza los depósitos de glucógeno acumulados durante la última fase de la vida intrauterina. Ello se debe a que las enzimas gluconeogénicas no empiezan a inducirse hasta después del nacimiento, y los principales sustratos disponibles son los TG derivados de la leche materna. Así, la aparición de actividad LPL en el hígado garantiza la llegada al tejido de esos TG circulantes para su hidrólisis y consumo de los productos de la misma: glicerol para la síntesis de glucosa, y FFA para su oxidación. Teleológicamente cabe pensar que el incremento de actividad de LPL hepática que se observa en ayunas es una garantía para el adecuado funcionamiento de estas vías metabólicas, a pesar de la disminución en los niveles circulantes de TG que ello supone. En cierto modo, la situación es semejante a la que ocurre en corazón del adulto comentada más arriba, aunque mientras que en este caso el tejido utiliza únicamente los FFA derivados de los TG circulantes para su oxidación y producción endógena de energía, el del hígado del recién nacido utiliza los productos de dicha acción de la LPL sobre los TG para la producción de metabolitos que son preferentemente exportados fuera del tejido para ser consumidos por los tejidos extrahepáticos: glucosa y cuerpos cetónicos.

#### **Relaciones entre actividad LPL y TG circulantes en humanos**

Al igual que ocurre en animales experimentales, en seres humanos se observa una estrecha relación entre la actividad LPL y los niveles de TG circulantes. Dado que la enzima se encuentra anclada al endotelio de los capilares, la determinación de actividad en plasma se realiza tras su "solubilización" mediante la administración intravenosa de heparina (50 UI/kg). Como cabría esperar, en condiciones fisiológicas se observa en seres humanos una relación inversa entre actividad LPL post-heparínica (LPL-PH) y los niveles de TG circulantes. Así, nosotros hemos observado recientemente que la LPL-PH en niños es más alta que en adultos, mientras que los niveles de TG

en plasma varían de forma inversa: bajos en niños y altos en adultos (datos aún sin publicar).

Existen situaciones patológicas en las que la actividad LPL-PH es muy baja, lo que da lugar a hipertrigliceridemia. El caso es particularmente llamativo en las hiperlipoproteinemias del tipo I, que por un error congénito (autosómico recesivo) en la síntesis de la enzima, la actividad LPL-PH llega a ser prácticamente indetectable, dando lugar a que los niveles de TG en sangre alcancen valores muy elevados (de 1000 a 6000 mg/dl, mientras que en condiciones normales la cifra no supera los 100 mg/dl). Nosotros hemos observado que además de la ausencia de LPL-PH y del incremento en los niveles circulantes de TG asociados a VLDL, estos pacientes presentan valores muy bajos de LDLs y HLDs, lo cual pone de manifiesto el importante papel de esta enzima no sólo en el catabolismo de las VLDLs sino en el metabolismo general de todas las lipoproteínas de las VLDLs.

Es interesante hacer notar que se dan situaciones en las que pacientes con dislipemia del tipo I presentan niveles normales de VLDL-TG en plasma debido a tratamientos dietéticos, y únicamente pueden ser diagnosticados por la ausencia de actividad LPL-PH. Ello, junto a la posibilidad de determinar las características genéticas de la enfermedad mediante la detección de valores bajos de LPL-PH en familiares consanguíneos del paciente, pone de manifiesto la importancia diagnóstica del ensayo de dicha actividad LPL-PH.

#### **Esquema general del metabolismo de las lipoproteínas y resumen**

Intencionadamente, en la presente monografía hemos destacado y diferenciado dos aspectos que consideramos fundamentales en el conocimiento de las lipoproteínas. Uno, relacionado con su función transportadora del colesterol y su papel como factor de riesgo primario en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, y otro, su papel fisiológico en el intercambio de lípidos de unos tejidos a otros.

Consideramos que tanto uno como otro aspecto de las lipoproteínas es esencial, y con el propósito de enfatizar el papel fisiológico de estos agregados moleculares, en el cuadro hemos resumido precisamente la forma en que se modula el destino tisular de los triglicéridos. En dicho cuadro tenemos los cambios que se observan en la actividad LPL en distintos tejidos que diversos factores hormonales y nutricionales, así como en situaciones fisiológicas tales como la gestación y el desarrollo post-



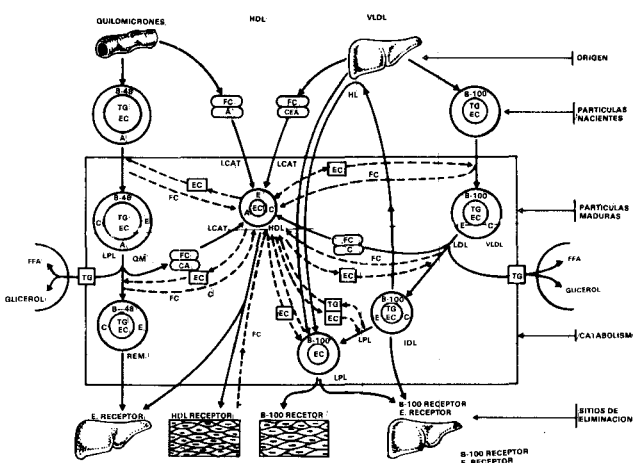
**Cuadro 5**  
**Modulación fisiológica de la actividad LPL en distintos tejidos y destino de los triglicéridos en ellos**

Tejido	Efecto sobre LPL*	Destino de los triglicéridos
Tejido adiposo	Insulina _____ + Ayuno _____ - Gestación _____ -	Reserva
Corazón y músculo esquelético	Insulina _____ - Triglicéridos _____ + Gucocorticoides _____ +	Oxidación
Glándula mamaria	Prolactina _____ +	Lípidos de leche
Hígado del recién nacido	Insulina _____ - Triglicéridos _____ +	Oxidación
Pulmón	Desarrollo _____ + Insulina _____ -	Sint. Surfactante

\* La modulación de la actividad LPL por los factores que se indican no se realiza de forma directa en todos los casos, y ello puede dar lugar a cambios en sentido, distinto al indicado como resultado de la acción de efectores más directos, los cuales son aún desconocidos.

natal. El destino metabólico de los TG captados en cada uno de esos tejidos varía en función de las características fisiológicas de aquéllos: reserva en el caso del tejido adiposo, oxidación en el corazón y músculo esquelético en adultos y en el hígado de recién nacidos, producción de leche en glándula mamaria, y síntesis de surfactante en el pulmón. Los resultados aquí comentados ponen claramente de manifiesto que la actividad LPL en estos tejidos y los cambios que en ella se producen por los factores arriba indicados y otros tanto fisiológicos como patológicos, determinan el destino metabólico de los TG en los distintos tejidos y modulan sus niveles circulantes.

No podemos terminar sin hacer hincapié en el hecho de que el metabolismo de todas las lipoproteínas circulantes se encuentra íntimamente interrelacionado entre sí. De forma esquemática esta interrelación la resumimos en la Figura 5. En ella vemos cómo en el metabolismo de las lipoproteínas pueden diferenciarse cuatro etapas bien definidas: a) Origen, constituido por los procesos de síntesis que tienen lugar en intestino e hígado, y en el que se forman las "Partículas nacientes". b) Metabolismo circulante o periférico, en el que se configuran las "Partículas maduras" mediante el intercambio de componentes de unas lipoproteínas a otras. c) Catabolismo, por el que dichas "Partículas maduras" son convertidas en el propio torrente circulatorio en lipoproteínas destinadas a ser eliminadas (Quilomicrones en Remanentes y VLDL en



**Figura 5.-** Esquema general de las interrelaciones entre las distintas lipoproteínas circulares. Las abreviaturas utilizadas son las mismas que en las Figuras anteriores.

IDL y LDL.); y d) Eliminación del torrente circulatorio, que tiene lugar mediante el reconocimiento de esos productos del catabolismo por receptores específicos en diversos tejidos, y su posterior internalización.

Es obvio pensar que cualquier alteración en alguna de estas etapas conlleva un desequilibrio en el perfil lipoproteico circulante del individuo, desencadenando el desarrollo de una dislipoproteinemia primaria o secundaria, y su correspondiente riesgo patológico (particularmente las enfermedades cardiovasculares en el caso de las hipercolesterolemias). Por ello es necesario no escatimar esfuerzos para alcanzar un mejor conocimiento de estos procesos, para la detección precoz de los factores que desencadenan dicho desequilibrio, y para establecer los adecuados remedios terapéuticos que permitan subsanarlos de forma eficaz.

### Agradecimientos

El presente estudio se ha realizado con la valiosa colaboración de los Dres. J. Argilés, D. Gómez Coronado, D. Grinberg, M.A. Lasunción, M. Llobera, A. Martín, E. Orozco e I. Ramírez, con la excelente asistencia técnica de las Sritas. A. Aguilar, M. Morante y M.A. Murúa, y con ayudas de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social y Comité Conjunto Hispano-Norteamericano de Desarrollo Científico y Tecnológico.

### Referencias

1. Albers, J.J. y Segrest, J.P., eds.: Plasma Lipoproteins Part B, Characterization, Cell Biology and Metabolism, en "Methods in Enzymology, vol. 129", Academic Press, Nueva York, 1986.
2. Angel, A. y Frohlic, J., eds.: "Lipoprotein Deficiency Syndromes". Plenum Press, Nueva York y Londres, 1986.
3. Argilés, J. y Herrera, E., *Diabetología* 24, 300, 1983.
4. Assman, G.: "Lipid Metabolism and Atherosclerosis", Schattauer-Verlag, 1982.
5. Boletín Epidemiológico Semanal, Ministerio de Sanidad y Consumo. No. 1,774, 22 de Febrero, 1988.
6. Brown, M.S., y Goldstein, J.L., *Science* 232, 34, 1986.
7. Carmaniu, S. y Herrera, E., *Rev. Esp. Fisiol.* 35, 461, 1979.
8. Carmaniu, S. y Herrera, E., *Diabete & Metabolism* 6, 239, 1980.
9. Garfield, E., *Current Contents* 38, 3, 1986.
10. Garfinkel, A.S., Kempner, E.S., Ben-Zeev, O., Nakizy, J., James, S.J. y Schotz, M.C., *J. Lipid Res.* 24, 775, 1983.
11. Grimberg, D., Ramírez, I., Vilaró, S., Reina, M., Llobera, M. y Herrera E., *Biochem. Biophys. Acta* 833, 217, 1985.
12. Havel, R.J., *Arteriosclerosis* 5, 569, 1985.
13. Herrera, E. y Lasunción, M.A., en "Bioquímica y Biología Molecular", S. Ochoa, L.F. Leloir, J. Oro y A. Sols, eds., Ed. Salvat, Barcelona, pags. 166-172, 1986.
14. Herrera, E., Lasunción, M.A., Gómez-Coronado, D., Aranda, P., López-Luna, P. y Maier, I., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988.
15. Kannel, W.B., Castelli, W.P., Gordon, T., *Ann. Intern. Med.* 90, 85, 1979.
16. LaRosa, J.C., Levy, R.I. y Hazzard, W.R., *Circulation* 73 (suppl. I) 126, 1986.
17. Lasunción, M.A. y Herrera, E., *Biochem. J.* 210, 639, 1983.
18. Lasunción, M.A., Llobera, M. y Herrera, E., *Arch. Intl. Physiol. Biochem.* 89, 57, 1981.
19. LRC-COOT Results, *JAMA* 251,451, 1984.
20. Llobera, M., Montes, A. y E. Herrera, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 91, 272, 1979.
21. Llobera, M. y Ramírez, I., en "Bioquímica Perinatal", E. Herrera, ed., Editorial CEURA, Fundación Ramón Areces, Madrid, pags. 319-346, 1988.
22. Mampel, T., Camprodón, R., Solsona, J., Juncá, V. y Herrera, E., *Arch. Int. Physiol. Bichim.* 89, 195, 1981.
23. Mampel, T. y Herrera, E., *Diabete & Metabolism* 11, 118, 1985.
24. Munro, J.M. y Cotran, R.S., *Laboratory Invest.* 58, 249, 1988.
25. Organización Mundial de la Salud (Informe de la Asociación Catalana de Ayuda a la Cardiología), *El País*, 10 de Octubre, 1983.
26. Ramírez, I., Llobera, M. y Herrera, E., *Metabolism* 32, 333, 1983.
27. Schettler, G., Gotto, A.M., Middelhoff, G., Habenicht, y Jurutka, K.R.: "Atherosclerosis", Springer-Verlag, Berlin, 1983.
28. Segrest, J.P. y Albers, J.J., eds.; Plasma Lipoproteins, Part A, Preparation, Structure, and Molecular Biology, en "Methods in Enzymology, vol. 128", Academic Press, Nueva York, 1986.
29. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Verlag W. Kohlhammer, Mainz, 1982.
30. *Tribuna Médica*, pg. 15, 26 de Febrero, 1988.