

Cambios en el perfil lipídico en hepatopatías crónicas

José Perales^a, Miguel Ángel Lasunción^b, Ana Cano^c, María Ángeles Martín-Scapa^c, Milagro Matíes^d y Emilio Herrera^b

Servicios de ^aMedicina Interna, ^bBioquímica-Investigación, ^cGastroenterología y ^dBioquímica Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

FUNDAMENTO: Se ha analizado el perfil de lipoproteínas y apolipoproteínas en un grupo de pacientes con hepatopatía crónica, tratando de valorar posibles diferencias en cuanto al grado de deterioro funcional del mismo y a la presencia de colestasis.

MÉTODOS: Se han estudiado 21 sujetos con cirrosis hepática y 12 con cirrosis biliar primaria. Se dividieron en dos subgrupos cada uno, atendiendo a la existencia de descompensación clínica y el estadio de Scheuer, respectivamente. La separación de lipoproteínas se efectuó mediante ultracentrifugación del plasma, estudiándose los lípidos y de su composición en apolipoproteínas. La lipoproteína X se identificó mediante electroforesis en gel de agarosa.

RESULTADOS: En los grupos de menor afectación sólo se registraron cambios mínimos: disminución del colesterol esterificado y de Apo E en VLDL en los cirróticos y un aumento de colesterol-HDL en la cirrosis biliar. En los cirróticos descompensados estaban disminuidos VLDL, HDL, triglicéridos y colesterol esterificado. Las fracciones de Apo C en VLDL eran normales y los niveles de Apo E indetectables. En los pacientes con cirrosis biliar avanzada, estaban elevados los triglicéridos, el colesterol libre y las LDL, y disminuidos el colesterol esterificado y las HDL; las VLDL estaban enriquecidas en Apo C-III. La lipoproteína X se detectó en todos estos sujetos y en la mitad de los cirróticos descompensados.

CONCLUSIONES: La hepatopatía crónica avanzada se asocia con un descenso de los niveles de las lipoproteínas de origen hepático y la ausencia de Apo E en VLDL, probablemente debido a un fallo en su síntesis. El perfil de los pacientes con cirrosis biliar primaria avanzada definiría la colestasis crónica y se caracteriza por la presencia de lipoproteína X, la elevación del colesterol libre y el descenso del colesterol-HDL; las VLDL, que están aumentadas, son ricas en Apo C-II. Los datos muestran la distinta repercusión de estas patologías en la composición de apolipoproteínas de las VLDL.

Lipoprotein changes in chronic hepatic disease

BACKGROUND: The pattern of lipoproteins and apolipoproteins has been studied in a group of patients with chronic liver disease. The differences in this pattern were analysed in relation with the stage of liver disease and the presence of cholestasis.

METHODS: Twenty one patients with hepatic cirrhosis and 12 with primary biliary cirrhosis were studied. Two subgroups were established according to the disease severity and to the Scheuer classification, respectively. Plasma lipoproteins were separated by ultracentrifugation, and the lipid and apolipoprotein composition were determined. Lipoprotein X was identified by means of agarose gel electrophoresis.

RESULTS: In the subgroups with less severe liver disease, only minimal changes were found, such as the decreases in esterified cholesterol and Apo E contents in VLDL in the cirrhotic patients, and the increase of HDL-cholesterol in the patients with primary biliary cirrhosis in the first stages. In patients with severe hepatic cirrhosis, total esterified cholesterol, triglycerides, VLDL and HDL were diminished. Apo E in VLDL was undetectable whereas the different Apo C isoforms were in the normal proportion. Patients with severe biliary cirrhosis showed high levels of total cholesterol and triglycerides, elevated LDL-cholesterol, and decreased HDL-cholesterol and total esterified cholesterol. Apo C-III in VLDL was proportionally increased as related to both Apo E and Apo C-II. Lipoprotein X was detected in all these patients and in half of the patients with severe hepatic cirrhosis.

CONCLUSIONS: Severe chronic liver disease is associated with a decrease of the concentration of hepatic lipoproteins and the absence of Apo E in VLDL, probably as a result of a defect in their synthesis. The lipid profile found in patients with biliary cirrhosis delineates the pattern of chronic cholestasis, which is characterized by the presence of lipoprotein X, a significant increase of free-cholesterol and a decrease of HDL-cholesterol; VLDL, which are increased, are rich in Apo C-II. Data show the distinct apolipoprotein composition of VLDL in the different hepatic diseases.

Med Clin (Barc) 1994; 102: 364-368

Correspondencia: Dr. J. Perales.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar Viejo, km. 9. 28034 Madrid.

Manuscrito aceptado el 18-11-1993

El hígado desempeña un papel central en el mantenimiento de la homeostasis lipídica. En este sentido, es importante su actuación en la síntesis de determinadas apolipoproteínas, de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de alta densidad (HDL) y su intervención en el aclaramiento de las lipoproteínas remanentes y de las de baja densidad (LDL). También es significativo su papel como regulador de los depósitos de colesterol en el organismo, gracias a su capacidad para la formación y eliminación de los ácidos biliares¹.

La alteración de su función lleva consigo la presencia de cambios metabólicos importantes, si bien éstos suelen aparecer en la enfermedad avanzada, dada la capacidad de reserva funcional de la viscera. En el caso del metabolismo de los lípidos, ya es conocida, desde hace más de 100 años, la relación de cambios en los valores de colesterol con la presencia de ictericia y desde entonces se han descrito de forma continuada modificaciones en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en diversos procesos hepáticos².

El presente trabajo es un estudio descriptivo que pretende profundizar en el conocimiento de las modificaciones que se producen en las lipoproteínas en la hepatopatía crónica en relación con el grado de deterioro de la función del hígado y la presencia de colestasis. Para ello, se estudian una serie de pacientes con cirrosis hepática y otros con cirrosis biliar primaria y se analizan la concentración de las lipoproteínas y la composición lipídica y apolipoproteica de estas partículas.

Pacientes, material y métodos

Pacientes. Se estudiaron 33 individuos con hepatopatía demostrada mediante biopsia hepática. Entre ellos, 21 tenían cirrosis hepática (CH), 18 varones y 3 mujeres, con edades comprendidas entre 28 y 74 años; 14 tenían antecedentes de etilismo, en cuatro había datos de infección previa por virus B y en otros cuatro no se observó ningún antecedente etiológico. La selección se efectuó desde el informe del estudio histológico, atendiendo sólo al diagnóstico de cirrosis hepática. La duración conocida de la enfermedad variaba desde 6 meses a 8 años y se descartaron los pacientes que seguían bebiendo alcohol. Según la presencia de ascitis y/o edemas, estado nutricional, actividad de protrombina por debajo del 60% y cifras de albúmina inferiores a 2 g/dl como parámetros de deterioro de la función hepática, se separaron 2 subgrupos, CH-1 (n = 9) y CH-2 (n = 12), que corresponden a enferme-

dad crónica compensada y a una situación de descompensación, respectivamente.

Con el diagnóstico de cirrosis biliar primaria (CBP) también desde los informes histológicos se estudiaron 12 personas; 11 eran mujeres y las edades de todo el grupo estaban entre 24 y 59 años. El grado de afectación se expresó según los criterios histológicos de Scheuer³ y se separaron 2 subgrupos, CBP-1 (n = 7) y CPB-2 (n = 5) según estuvieran en estadios I o II o III y IV de la citada clasificación. En el grupo de enfermedad avanzada no se cumplían todos los criterios de descompensación y deterioro de algunos de los parámetros clínicos y bioquímicos valorados para la separación de los pacientes con cirrosis hepática. Como controles se estudiaron 42 individuos sanos, 21 mujeres y 21 varones, con edades comprendidas entre 24 y 70 años, voluntarios de la población trabajadora del hospital.

Materiales y métodos. Se les extrajo sangre de la vena cubital en ayunas de 12 horas, en sedestación y con aplicación de torniquete. Se recogieron 30 ml sobre EDTA-Na₂ (1 mg/ml) y el plasma se procesó para la separación de las lipoproteínas por ultracentrifugación diferencial secuencial (VLDL, d = 1006; LDL, d = 1006-1063; HDL, d = 1063-121) en un rotor Beckman 50 Ti⁴. El resto del plasma se destinó a la determinación de Apo A total y Apo B mediante inmunodifusión radial (M-Partigen, Behring). Las VLDL se deslipidaron mediante lavados con acetona-etanol (1:1, v/v) y sus apoproteínas se sometieron a isoelectrofoque en gradiente de pH 4,5-6⁵. Después de su tinción con coomassie R-250 y densitometría del gel, se calculó el tanto por ciento de cada apoproteína con respecto al total. En las fracciones lipoproteicas y en el plasma total se cuantificaron el colesterol y los triglicéridos mediante métodos enzimáticos comerciales (Boehringer Mannheim). La identificación de lipoproteína X (Lp-X) se efectuó mediante el lipidograma en gel de agarosa, donde se valoró la presencia de una banda de migración catódica. Otra alícuota de sangre recogida en tubo seco se destinó a la obtención de suero para la determinación de diversos parámetros bioquímicos mediante el autoanalyzer Hitachi 737.

Cálculos estadísticos. La comparación entre grupos se hizo por ANOVA y cálculo de la t de Schaffé, mediante el programa estadístico STATGRAPHICS, versión 2.1, 1986.

Resultados

Parámetros bioquímicos generales. En la tabla 1 se presentan los datos de concentración en suero de bilirrubina total, fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), aspartato aminotransferasa (SGOT) y alanina aminotransferasa (SGPT) en los distintos grupos. Se objetivó una ligera elevación de la bilirrubina en los grupos de enfermedad menos desarrollada y elevación importante en los otros, que se corresponde también con una marcada elevación de la fosfatasa alcalina en la CBP avanzada, como expresión más significativa de la colestasis.

Lípidos y apoproteínas A y B en plasma. Las concentraciones de estos parámetros se recogen en la tabla 2. En el grupo de pacientes con cirrosis descompensada se apreció una marcada disminución del colesterol total y el esterificado así como de los triglicéridos, que se correspondía con el descenso de la apoproteína A, mientras que la apoproteína B se encontró sólo ligeramente disminuida con respecto al grupo control y de forma no significativa.

En el grupo de pacientes con cirrosis compensada (CH-1) se observaron las mismas tendencias pero los cambios significativos sólo afectaron al colesterol esterificado y a la apoproteína A, que estaban disminuidos.

En cuanto a los pacientes con CBP se apreció que los que se encontraban en fases incipientes (CBP-1) tenían unos valores de lípidos y apoproteínas dentro del rango de la normalidad. Por el contrario, en las fases avanzadas (CBP-2) se detectó una intensa hiperlipidemia que afectaba a los triglicéridos y al colesterol, pero en el caso de este último sólo el colesterol libre estaba muy aumentado, mientras que el colesterol esterificado estaba, de hecho, significativamente disminuido respecto al grupo control. A su vez, la apoproteína A estaba claramente disminuida, cambios que anticipaban las variaciones de concentración de LDL y HDL en esta patología.

Lipoproteínas aisladas por ultracentrifugación. En la tabla 3 se consignan las concentraciones medias de las lipoproteínas, aisladas mediante ultracentrifugación secuencial en equilibrio de densidad. Las variaciones en las concentraciones de lípidos en plasma y apoproteínas que se han comentado se corresponden con cambios en los valores de las diferentes lipoproteínas. Así, en los cirróticos se observa una importante disminución de las concentraciones de VLDL, más intensa en el grupo de pacientes con descompensación y que afecta tanto a los triglicéridos como al colesterol de las mismas, sin que se altere la proporción entre ambas. La concentración de colesterol LDL, por el contrario, es prácticamente idéntica a la del grupo control pero, sorprendentemente, el contenido de triglicéridos en LDL está aumentado, lo que refleja una alteración en la composición de las LDL en estos pacientes con cirrosis. Finalmente,

TABLA 1

Parámetros bioquímicos generales en pacientes con cirrosis hepática o cirrosis biliar primaria

	CH-1	CH-2	CBP-1	CBP-2	C
Bilirrubina (mmol/l)	30,7 ± 5,1*	102 ± 17*	17 ± 1,7*	265 ± 102*	119 ± 0,8
FA (U/l)	382 ± 75*	330 ± 31*	917 ± 228*	2.086 ± 950*	145 ± 5
GGT (U/l)	166 ± 70*	95 ± 24*	306 ± 57*	480 ± 167*	18 ± 1
SGOT (U/l)	83 ± 22*	89 ± 17*	251 ± 130*	213 ± 77*	20 ± 0,7
SGPT (U/l)	50 ± 10*	44 ± 6*	136 ± 16*	185 ± 67*	19 ± 1

CH-1: cirrosis hepática compensada (n = 9); CH-2: cirrosis hepática descompensada (n = 12); CBP-1: cirrosis biliar primaria estadios I y II (n = 7); CBP-2: cirrosis biliar primaria estadios III y IV (n = 5); C: controles (n = 42). FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; SGOT: aspartato aminotransferasa; SGPT: alanina aminotransferasa. Resultado expresado como $\bar{X} \pm EE$. *p < 0,05, frente a controles.

TABLA 2

Lípidos plasmáticos y apolipoproteínas A y B en pacientes con cirrosis hepática o cirrosis biliar primaria

	CH-1	CH-2	CBP-1	CBP-2	C
Colesterol total (mmol/l)	4,57 ± 0,2	3,72 ± 0,2*	5,58 ± 0,5	9,10 ± 2,0*	5,0 ± 0,1
Colesterol libre (mmol/l)	1,49 ± 0,1	1,49 ± 0,1	1,44 ± 0,07	5,99 ± 1,8*	1,21 ± 0,3
Colesterol esterificado (mmol/l)	3,07 ± 0,1*	2,30 ± 0,2*	4,11 ± 0,2	3,07 ± 0,3*	3,82 ± 0,1
Triglicéridos (mmol/l)	0,98 ± 0,1	0,75 ± 0,7*	0,86 ± 0,1	2,0 ± 0,7*	1,04 ± 0,6
Apoproteína A (mg/ml)	182 ± 24*	121 ± 10*	239 ± 49	150 ± 37*	236 ± 7
Apoproteína B (mg/ml)	84 ± 8	95 ± 17	105 ± 12	168 ± 40*	106 ± 5

CH-1: cirrosis hepática compensada (n = 9); CH-2: cirrosis hepática descompensada (n = 12); CBP-1: cirrosis biliar primaria estadios I y II (n = 7); CBP-2: cirrosis biliar primaria estadios III y IV (n = 5); C: controles (n = 42). Resultado expresado como media más menos el error estándar. *p < 0,05, frente a controles.

TABLA 3

Concentraciones de lipoproteínas en pacientes con cirrosis hepática o cirrosis biliar primaria

	CH-1	CH-2	CBP-1	CBP-2	C
Col-VLDL (mmol/l)	0,14 ± 0,2*	0,05 ± 0,01*	0,15 ± 0,02	0,23 ± 0,05	0,20 ± 0,02
Tg-VLDL (mmol/l)	0,28 ± 0,09*	0,10 ± 0,01*	0,25 ± 0,05	0,84 ± 0,48	0,57 ± 0,05
Col-LDL (mmol/l)	2,79 ± 0,28	2,76 ± 0,41	3,43 ± 0,23*	6,51 ± 1,88*	2,79 ± 0,1
Tg-LDL (mmol/l)	0,42 ± 0,03*	0,41 ± 0,05*	0,22 ± 0,02	0,66 ± 0,24*	0,22 ± 0,009
Col-HDL (mmol/l)	1,08 ± 0,15	0,62 ± 0,07*	1,73 ± 0,15*	0,77 ± 0,15*	1,29 ± 0,05
Tg-HDL (mmol/l)	0,14 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,10 ± 0,06

CH-1: cirrosis hepática compensada (n = 9); CH-2: cirrosis hepática descompensada (n = 12); CBP-1: cirrosis biliar primaria estadios I y II (n = 7); CBP-2: cirrosis biliar primaria estadios III y IV (n = 5); C: controles (n = 42); Col: colesterol; Tg: triglicéridos. VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad. Resultado expresado como $\bar{X} \pm EE$. *p < 0,05, frente a controles.

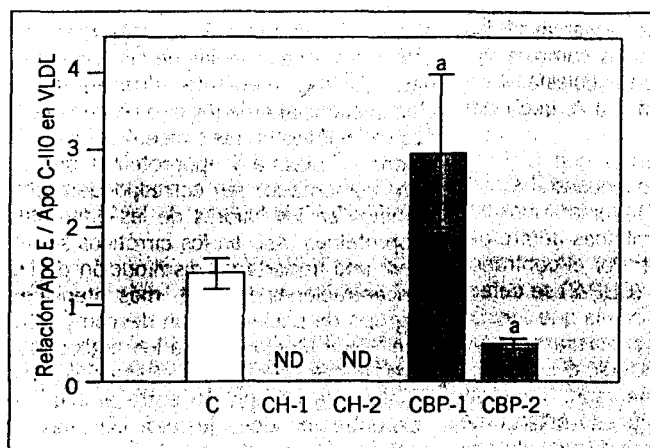


Fig. 1. Relación apolipoproteína E/apolipoproteína C-II en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en pacientes con cirrosis hepática o cirrosis biliar primaria. CH-1: cirrosis hepática compensada (n = 9); CH-2: cirrosis hepática descompensada (n = 12); CBP-1: cirrosis biliar primaria estadios I y II (n = 7); CBP-2: cirrosis biliar primaria estadios III y IV (n = 5); C: controles (n = 42). ND = no detectable. Comparación estadística frente a controles: *p < 0,05.

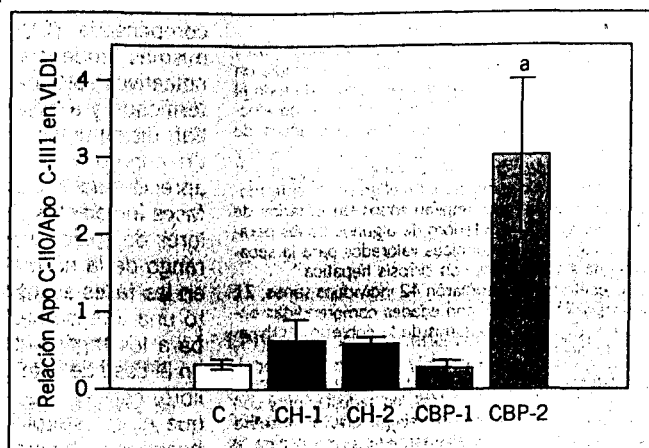


Fig. 2. Relación apolipoproteína C-II/apolipoproteína C-III en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en pacientes con cirrosis hepática o cirrosis biliar primaria. CH-1: cirrosis hepática compensada (n = 9); CH-2: cirrosis hepática descompensada (n = 12); CBP-1: cirrosis biliar primaria estadios I y II (n = 7); CBP-2: cirrosis biliar primaria estadios III y IV (n = 5); C: controles (n = 42). Comparación estadística frente a controles: *p < 0,05.

en correlación con los bajos valores de apoproteína A que presentaban, la concentración de colesterol HDL estaba muy disminuida en el grupo CH-2. Los pacientes con CBP presentan unos valores normales de VLDL y aumentados de LDL, tanto en colesterol como en triglicéridos y esto es más patente en el grupo con enfermedad avanzada. En cuanto a las HDL, hay que destacar que en los estadios incipientes se produce un ascenso del colesterol en esta fracción, mientras que en los avanzados este parámetro desciende significativamente con respecto al grupo control.

Composición apoproteica de las VLDL. El estudio de la composición apoproteica se realizó por densitometría de las bandas que aparecían en el isoelectroenfoque a pH 4-6,5; mediante ella se identificaron las isoformas de las apoproteínas E (E-4, E-3, E-2), C-II, C-III1 y C-III2. Se sumaron las áreas de las isoformas de la apoproteína E y se realizaron los cocientes correspondientes para conocer la proporción entre ellas. Los resultados se representan en las figuras 1, 2 y 3. En los sujetos con cirrosis hepática se observó una notable disminución de la Apo E con respecto a la Apo C-II, que hacía impracticable la aplicación de este cociente (fig. 1). Por otra parte, la proporción entre las diferentes apoproteínas C no estaba alterada en este grupo (figs. 2 y 3). En los pacientes con cirrosis biliar primaria avanzada se encontraron unas VLDL muy ricas en Apo C-II, como se desprende del análisis de los cocientes E/C-II, disminuido (fig. 1) y C-II/C-III1, aumentado (fig. 2), sin estar alterada la proporción entre las isoformas de Apo C-III (fig. 3). Finalmente, en el grupo CBP-1 se observó un aumento del cociente E/C-II (fig.

1), sin modificación de los otros con respecto a los controles, lo que sugiere que las VLDL de estos pacientes están enriquecidas proporcionalmente en apoproteína E.

Presencia de lipoproteína X. En la observación cuidadosa de los lipidogramas obtenidos por electroforesis en gel de agarosa, se detectó una banda de migración catódica que correspondía a la Lp-X. Apareció en 4 de los 5 pacientes con CBP avanzada y también en 5 de los sujetos con cirrosis hepática, en el grupo de descompensados, mientras que no se detectó en ninguno de los pacientes con enfermedad en fases iniciales.

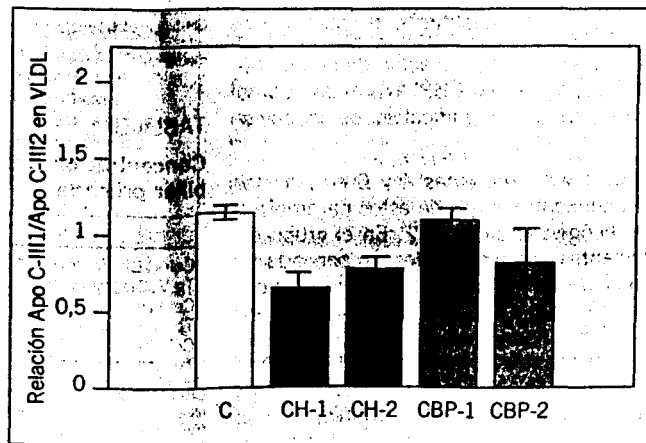
Discusión

En el presente trabajo se han estudiado comparativamente los cambios en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas que se producen en dos enfermedades hepáticas, la cirrosis y la cirrosis biliar

primaria, con diferente grado de colestasis.

Se considera a los sujetos cirróticos descompensados como el grupo que expresa mayor deterioro funcional en la hepatopatía crónica y en ellos, el descenso de las concentraciones de las lipoproteínas de origen hepático es el hecho más característico. Se comprueba que la concentración circulante de VLDL está intensamente disminuida aunque tienen, a tenor de la relación triglicéridos/colesterol, una composición lipídica normal. Sin embargo, su dotación de apoproteínas es claramente distinta de los sujetos controles: las fracciones C-II y C-III están en proporciones normales pero carecen, prácticamente, de Apo E. A la vista del protagonismo de esta apolipoproteína en el aclaramiento tanto de las VLDL como de las IDL y de los remanentes de quilomicrones en el hígado⁶, es significativo que estas lipoproteínas de muy baja densidad no se acumulen en el plasma, lo que sugiere

Fig. 3. Relación apolipoproteína C-III1/apolipoproteína C-III2 en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en pacientes con cirrosis hepática o cirrosis biliar primaria. CH-1: cirrosis hepática compensada (n = 9); CH-2: cirrosis hepática descompensada (n = 12); CBP-1: cirrosis biliar primaria estadios I y II (n = 7); CBP-2: cirrosis biliar primaria estadios III y IV (n = 5); C: controles (n = 42).



que los bajos valores de VLDL de estos pacientes se deben más a una baja tasa de síntesis que a un aclaramiento acelerado.

La disminución de los triglicéridos totales y de VLDL contrasta con el mantenimiento de los valores de LDL observado en los mismos pacientes. Si el origen fundamental de estas últimas es la lipólisis de las propias VLDL, el hecho de que estando éstas disminuidas no lo estén sus productos metabólicos, indica que puede haber una transformación preferente de las mismas, determinada de alguna manera por la deficiencia en Apo E detectada o que el aclaramiento de las propias LDL esté afectado⁷. En este sentido, se puede invocar una alteración bien en el número o bien en la especificidad del receptor hepático B/E, como una expresión del déficit funcional de la célula hepática.

Las HDL son las otras lipoproteínas de síntesis hepática y también se observa en ellas una disminución significativa de colesterol HDL y apoproteína A. Estos cambios son probablemente también un reflejo del deterioro de la función de síntesis del hígado aunque en este caso no hay que olvidar que se ha demostrado un déficit de la enzima lecitina-aciltransferasa (LCAT) en estas situaciones y que ella desempeña un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad⁸. También existen indicios de que en el fallo hepático se produciría un catabolismo exagerado de estas lipoproteínas⁹. Asociado con este déficit enzimático estaría también la disminución de la relación del colesterol esterificado/libre observada en ambos grupos de pacientes cirróticos.

Algunos de estos cambios en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas se apuntan ya en los pacientes cirróticos bien compensados. Así, hay una incipiente disminución de los valores de colesterol esterificado aunque se mantienen los de colesterol total y de triglicéridos, que junto con la disminución de las concentraciones de VLDL, apuntan a un trastorno significativo en la función del hígado. Aunque el componente colestásico aparece en diversas enfermedades del hígado, incluida la cirrosis en algunos momentos de su evolución, no hay duda de que la denominada cirrosis biliar primaria es un claro exponente de ella y que tiene como significativo que, si bien la función excretora se afecta muy precozmente, se mantienen en muy buena situación el resto de las funciones del hígado y esto es lo que condiciona la conocida evolución de estos pacientes. Se destaca, en primer lugar, que en las fases precoces de la enfermedad el perfil de lípidos y lipoproteínas es prácticamente normal y que se mantiene una correlación clinicopatológica en cuanto al perfil lipídico se refiere. Es una

excepción la concentración de colesterol HDL que, coincidiendo con los resultados de otros autores¹⁰, se encuentra elevado en estas primeras fases de evolución de la cirrosis biliar primaria, aumento que se ha relacionado con una disminución de la actividad de la lipasa hepática¹⁰.

El bloqueo en el capilar biliar ocasiona el paso de la bilis a la sangre y esto produce una serie de profundos cambios metabólicos que explica los hallazgos bioquímicos que la caracteriza. En este caso, el patrón colestásico crónico, referido a sus cambios en los valores de lípidos, corresponde al de los sujetos con cirrosis biliar primaria avanzada. Se expresa por un patrón totalmente distinto al de la otra forma de afección hepática comentada, que puede resumirse en una elevación del colesterol total a cargo del colesterol libre únicamente (el esterificado está, de hecho, disminuido), de los triglicéridos y de los valores de LDL así como una disminución de colesterol HDL. Por otro lado, las VLDL, además de estar notablemente aumentadas en algunos individuos, aunque no en todos, presentan un incremento en la proporción de Apo C-II. La presencia de Lp-X completa el cuadro.

Las cifras altas de colesterol y triglicéridos se corresponden con el aumento de VLDL y, particularmente, LDL. Ambas lipoproteínas muestran un contenido en triglicéridos muy elevado y se puede sospechar que su aumento en el plasma tenga un doble origen: por un lado, según han demostrado Felker et al¹¹, por aumento de la secreción desde el hígado de estas VLDL enriquecidas de triglicéridos y, por otro, como consecuencia de esa composición, es posible aventurar la existencia de un catabolismo disminuido en ambas clases de lipoproteínas.

Insistiendo en las VLDL, también se encuentran modificaciones en su composición proteica. Es significativo el aumento de la fracción de Apo C-II sobre las otras apoproteínas C. No conocemos si corresponde a alguna subfracción lipoproteica en particular o si es algo generalizado para todas las VLDL, pero dado que esta apoproteína es el cofactor activador de la lipoproteína lipasa (LPL)¹² y que la actividad de esta enzima está modulada por la relación Apo C-II/Apo C-III en las lipoproteínas¹³, es lógico sospechar que los triglicéridos de las VLDL de estos sujetos deben ser hidrolizados eficazmente por la LPL y que esto conduce a una producción normal de LDL.

Una parte del material lipídico separado por ultracentrifugación en la fracción de LDL correspondía a la Lp-X, que se identificó mediante electroforesis en agarosa. Se detectó en 4 de los 5 pacientes con CBP avanzada y su presencia, junto a la elevación del colesterol libre, señala el déficit de LCAT que se da en la colestasis¹⁴.

Al contrario de las otras lipoproteínas, las HDL están disminuidas en estos sujetos con colestasis avanzadas. El hecho de que tanto la concentración de colesterol HDL como la de Apo A estén disminuidas, indica que estos pacientes presentan un menor número de partículas HDL que los controles, lo cual parece deberse a una reducción de la síntesis hepática¹⁵ y también a un déficit de LCAT¹⁴.

Es interesante señalar que otros autores han observado en otras formas de colestasis, la acumulación preferente de una subfracción de HDL rica en Apo E que, en la situación fisiológica normal, es minoritaria¹⁶. Este fenómeno se relaciona con el déficit de LCAT y, dado que la acción de esta enzima favorece el trasiego de Apo E de las HDL hacia las lipoproteínas ricas en triglicéridos¹⁷, podría ser la causa del bajo contenido relativo de Apo E en las VLDL observado en el presente estudio en los pacientes con CBP avanzada. Esta alteración no se observó en las fases iniciales de la misma enfermedad donde, por el contrario, la proporción de Apo E en las VLDL estaba aumentada, coincidiendo con perfil de lípidos y lipoproteínas prácticamente normal. Por otra parte, en la cirrosis hepática, cualquiera que sea su situación e, independientemente de la concentración de colesterol HDL, las VLDL presentan un bajo contenido en Apo E, que la hizo no cuantificable por el método empleado. Aunque se desconoce su explicación, probablemente también esté en relación con un cierto déficit de LCAT, como indica la desproporción entre colesterol esterificado y libre que se aprecia en ella. Otro aspecto interesante es la asociación que se observa entre la disminución del contenido de Apo E en las VLDL y el enriquecimiento de triglicéridos de las LDL, presentes en todos los casos de cirrosis hepática y en los sujetos con colestasis significativa con CBP. Entre ambos hechos probablemente se dé una relación causa/efecto dado que la apo E es activadora de la lipasa hepática¹⁸ y que dicha enzima permite el aclaramiento de las VLDL en las fases avanzadas de su metabolismo¹⁹. En este sentido, el mencionado déficit de Apo E en las VLDL determina un menor aclaramiento mediado por la lipasa hepática y, consiguientemente, la acumulación de las lipoproteínas remanentes, de densidad intermedia (IDL), dentro del rango de densidad de las LDL. A este proceso podría contribuir el déficit de lipasa hepática encontrado por otros autores en estas situaciones^{10,20}.

Estos resultados muestran, pues, patrones definidos para la enfermedad hepática crónica y también para la colestasis crónica, con parámetros que son diferenciadores del grado de desarrollo de la afección.

Agradecimiento

Este trabajo ha sido financiado en parte con sendas ayudas de investigación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (90/0269) y de la Fundación Ramón Areces. Los autores agradecen la labor técnica de Antonia Arbiell, Angeles Murúa y de José María Olmos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Havel RJ. Role of the liver in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1985; 5:569-580.
2. Seidel D. Lipoprotein in liver disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:541-551.
3. Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967; 60:1.257-1.264.
4. Havel RJ, Elder HA, Bragdon JH. The distribution of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 1955; 34:1.345-1.353.
5. Wasnic GR, Mayfield C, Albers JJ, Hazzard WR. Gel isoelectric focussing method for specific diagnosis of familial hyperlipoproteinemia type 3. *Clin Chem* 1979; 25:279-284.
6. Gianturco SH, Lin AH-Y, Hwang S-LC. Distinct murine macrophage receptor pathway for human triglyceride-rich lipoproteins. *J Clin Invest* 1988; 82:1.633-1.643.
7. Floren CH. Apolipoprotein E in hepatocellular liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 84: 199-203.
8. Floren CH, Chen CH, Frazen J, Albers JJ. Lecithin: cholesterol acyltransferase in liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47:613-617.
9. Nestel PJ, Tada N, Fidge NH. Increased catabolism of high density lipoprotein in alcoholic hepatitis. *Metabolism* 1980; 29:101-104.
10. Jahn CE, Schaefer EJ, Taam LA, Hoofnagle JH, Lindgren FT, Alberts JJ et al. Lipoproteins abnormalities in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1985; 89:1.266-1.278.
11. Felker TE, Hamilton RL, Vigne JL, Havel RJ. Properties of lipoproteins in blood plasma and liver perfusates of rats with cholestasis. *Gastroenterology* 1982; 83:652-663.
12. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraver KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984; 25:1.277-1.294.
13. Ginsberg HN, Le NA, Goldberg IJ, Gibson JC, Rubinstein A, Wang-Iverson P et al. Apolipoprotein B metabolism in subject with deficiency of apolipoproteins C-III and A-I. Evidence that apolipoprotein C-III inhibits catabolism of triglyceride rich lipoproteins by lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1986; 28:1.287-1.295.
14. Agorastos J, Fox C, Harry DS, McIntyre N. Lecithin: cholesterol acyltransferase and the lipoprotein abnormalities of obstructive jaundice. *Clin Science Mol Med* 1978; 54:369-379.
15. Fujii S, Koga S, Shono T, Yamamoto K, Ibayashi H. Serum apoprotein A-I and A-II in liver disease and cholestasis. *Clin Chim Acta* 1981; 115:321-331.
16. Marcel YL, Vezina C, Emond D, Suzue G. Heterogeneity of human high density lipoprotein: presence of lipoproteins with and without apoE and their roles as substrates for lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:2.969-2.973.
17. Utermann G, Menzel H, Adler G, Dieker P, Weber W. Substitution *in vitro* of Lecithin-cholesterol acyltransferase. *Eur J Biochem* 1980; 107:225-241.
18. Thuren T, Wilcox RW, Sisson P, Waite M. Hepatic lipase hydrolysis of lipid monolayers. *J Biol Chem* 1991; 266:4.853-4.861.
19. Sultan F, Lagrange D, Le Liepvre X, Griglio S. Chylomicron-remnant uptake by freshly isolated hepatocytes. Effect of heparin and hepatic triacylglycerol lipase. *Biochem J* 1989; 258:587-594.
20. Baldo-Enzi G, Biaochi MR, Grotto M, Zagelin M, Chiaramonte M, Cera F et al. Lipoprotein pattern and plasma lipoprotein lipase activities with primary biliary cirrhosis. Relationship with increase of HDL₂ fraction in Lp-X positive and negative subjects. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1.201-1.207.

INFORMACIÓN

Programa Europeo de Investigación COST B4 sobre Medicina no convencional

El principal objetivo de este programa es coordinar en el ámbito europeo las investigaciones de calidad sobre procedimientos diagnósticos y terapéuticos médicos no convencionales, su relación coste beneficio y su importancia sociocultural de cara a la evaluación de su posible utilidad o riesgos en la Salud Pública. La Organización Gubernamental COST (Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología) permite coordinar en el ámbito europeo proyectos de investigación financiados por cada país. Actualmente son 25 los Estados miembros y aproximadamente 80 las acciones de investigación en campos tan diversos como la química, la meteorología, las ciencias sociales, y la bio-

tecnología. Si bien los programas COST financian exclusivamente la coordinación de investigaciones ya financiadas —pública o privadamente— por cada uno de los países que participan en ellas, la inclusión de una investigación en un programa COST también puede facilitar que agencias públicas y/o privadas de ámbito nacional la financien.

Actualmente 10 países participan en la acción COST B4 sobre medicina no convencional (España, Italia, Reino Unido, Alemania, Finlandia, Dinamarca, Noruega, Hungría, Suiza y Eslovenia). Este programa de investigación COST permitirá coordinar en el ámbito europeo investigaciones (clínicas, básicas y/o sociológicas)

referidas a diversos procedimientos. Como ejemplos de investigaciones incluidas en este programa de investigación estarían las referidas a TENS, onda corta, acupuntura, laserterapia, magnetoterapia, auriculoterapia, sofrología, reflexología, técnicas de relajación y meditación, etc. Esta lista es sólo una relación no excluyente de ejemplos y el Comité de Gestión de este programa estaría interesado en conocer cualquier investigación proyectada, en curso o realizada sobre cualquier procedimiento que sus autores consideren «no convencional».

Información: Nicole Mufraggi.
Delegada Nacional del Comité Gestión COST B4.