

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS: HIPERLIPOPROTEINEMIAS.

Ana Cecilia Rodríguez de Romo*, Ranulfo Romo** y Pablo -
Rivera Hidalgo*.

* Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

** Sección de Neurofisiología Clínica, Subjefatura de Investiga-
ción Básica, I.M.S.S.

- I. Introducción
- II. Estructura y función de las lipoproteínas.
- III. Métodos para el estudio de las lipoproteínas. Nomenclaturas
- IV. Composición de las lipoproteínas. Lípidos y apolipoproteí-
nas.
- V. Metabolismo de quilomicrones y pre beta-lipoproteínas.
- VI. Metabolismo de beta-lipoproteínas.
- VII. Metabolismo de alfa-lipoproteínas.
- VIII. Alteraciones ligadas al metabolismo de las lipoproteínas,
hipolipoproteinemias e hiperlipoproteinemias.
- IX. Trabajo experimental.
- X. Bibliografía.

I. INTRODUCCION.

Actualmente no se puede negar la importancia del estudio de
las lipoproteínas, pues son muchas las alteraciones con las
que guardan íntima relación; como algunas enfermedades car-
diovasculares, o enfermedades puramente bioquímicas; como -
la diabetes mellitus.

En la última década, la información sobre las lipoproteínas ha crecido grandemente, pues se han estudiado en forma exhaustiva desde diversos puntos de vista: físico, químico, inmunológico, metabólico, etc. Las lipoproteínas son el medio de transporte en la sangre de los lípidos desde los órganos de síntesis hasta los sitios de utilización o almacenamiento. Están compuestas de una parte lipídica y una proteína específica, por lo que se les debe considerar como partículas complejas de función altamente específica. La integración metabólica de su estudio, no es fácil, pues sólo se analizan en el plasma y de aquí se infiere su acción en vivo. El presente trabajo, pretende proporcionar una somera visión del estado actual en el estudio de las lipoproteínas e informar acerca de las alteraciones ligadas al metabolismo de las lipoproteínas, avances en este campo y su utilidad actual.

I. INTRODUCCION.

II. ESTRUCTURA Y FUNCION DE LAS LIPOPROTEINAS.

Los lípidos del plasma, no son lo suficientemente polares como las lipoproteínas, pues son muchas las alteraciones con las que se asocian para circular libres en la sangre, por lo que se tienen que asociar con una molécula que facilite su transporte, esta molécula es una proteína específica, dando así lugar a

la diabetes mellitus.

una macromolécula llamada lipoproteínas o proteolípido. Todavía no es completamente claro el tipo de interacción que existe entre el lípido y la proteína de las lipoproteínas, - parece ser una unión de tipo no covalente (1) de manera que la proteína cubre la fracción lipídica, dando lugar a una macromolécula o de otra manera las moléculas de lípidos y proteínas están alternadas entre sí; sin embargo, es posible que - se lleve a cabo el intercambio de lípidos entre las mismas - lipoproteínas o entre éstas y los tejidos (2, 3).

III. METODOS PARA EL ESTUDIO DE LAS LIPOPROTEINAS. NOMENCLATURA.

Existen diversos métodos para el aislamiento y caracterización de las lipoproteínas, y éstos dependen de sus propiedades físicas, químicas o inmunológicas y por lo tanto de su diversa concentración de lípido y proteína.

Las lipoproteínas pueden ser separadas por los métodos de ultracentrifugación (4, 5, 6), precipitación con anticuerpos o polianiones (7, 8, 9, 10, 11, 12), cromatografía (13, 14) y electroforesis (15, 16, 17, 18). Sin embargo, los métodos -- más usados tanto en la clínica como en la investigación son la ultracentrifugación y la electroforesis; y en base a estos dos métodos, está establecida la nomenclatura.

Al someter las lipoproteínas a ultracentrifugación, su separación dependerá de su diferente concentración del lípido o proteína; teniendo una menor densidad y mayor tamaño las partículas más ricas en lípidos. Y son más densas y pequeñas las partículas ricas en proteínas (19) y dependiendo de esto, se reconocen cuatro grupos de lipoproteínas (Fig. 1): Quilomicrones, VLDL (very low density lipoprotein), lipoproteína de muy baja densidad; LDL (low density lipoprotein), lipoproteína de baja densidad; HDL (high density lipoprotein), lipoproteína de alta densidad. Si las denominamos obedeciendo a su separación electroforética, los grupos serán:

Quilomicrones

Beta-lipoproteína

pre Beta-lipoproteína

Alfa-lipoproteína

La correspondencia es la siguiente:
 LDL o beta-lipoproteína, VLDL o pre beta-lipoproteína y HDL o Alfa-lipoproteína. Para fines prácticos, en la parte teórica de este trabajo, se utilizará la denominación basada en la ultracentrifugación al referirse a las lipoproteínas. Se han caracterizado otras lipoproteínas; como la lipoproteína "La" que fue descubierta debido a sus propiedades antigénicas (20), tiene movilidad de prebeta-lipoproteína, su inter-

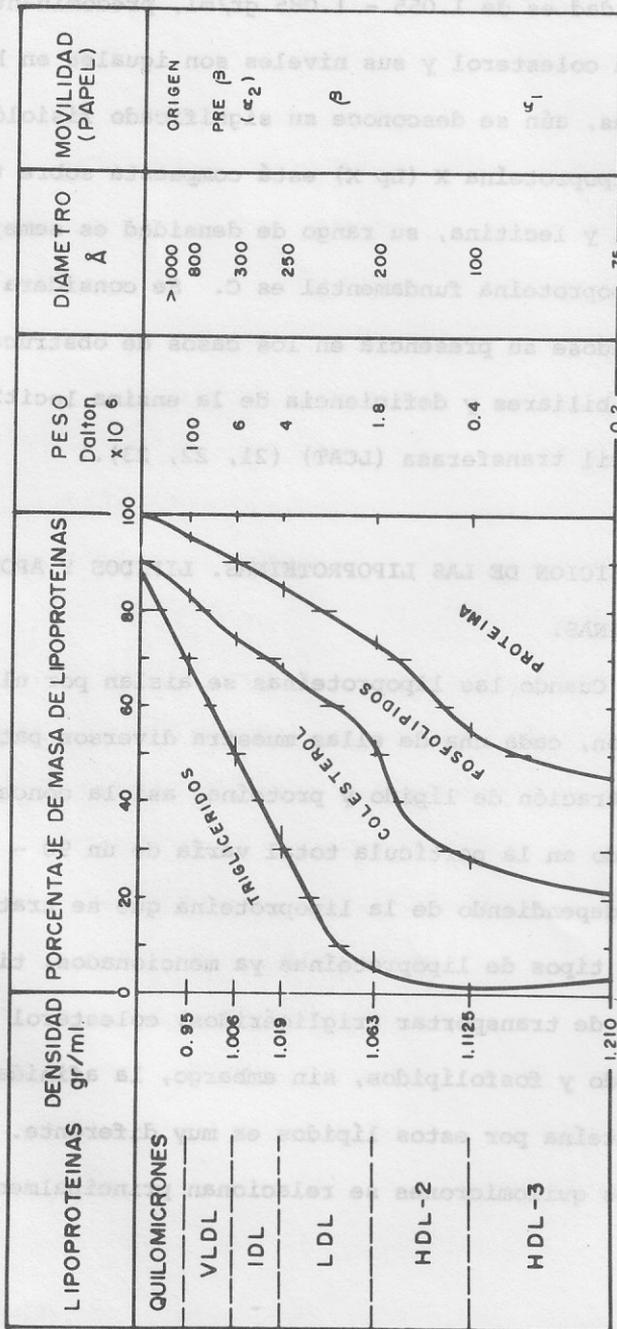


Fig. 1 Representación esquemática, de la composición y propiedades de las lipoproteínas del plasma humana no. (28).

valo de densidad es de 1.055 - 1.085 gr/ml, predominantemen-
 te transporta colesterol y sus niveles son iguales en hom-
 bres y mujeres, aún se desconoce su significado fisiológico.
 La llamada lipoproteína X (Lp X) está compuesta sobre todo
 de colesterol y lecitina, su rango de densidad es semejante
 a LDL y su apoproteína fundamental es C. Se considera anor-
 mal, observándose su presencia en los casos de obstrucción
 de conductos biliares y deficiencia de la enzima lecitín--
 colesterol acil transferasa (LCAT) (21, 22, 23).

IV. COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS. LIPIDOS Y APOLIPO- PROTEINAS.

A. LIPIDOS. Cuando las lipoproteínas se aislan por ultra-
 centrifugación, cada una de ellas muestra diversos patrones
 en la concentración de lípido y proteína, así la concentra-
 ción de lípido en la partícula total varía de un 90 - 95% a
 un 45 - 50% dependiendo de la lipoproteína que se trate.
 Los diversos tipos de lipoproteínas ya mencionados, tienen-
 la capacidad de transportar triglicéridos, colesterol libre
 o esterificado y fosfolípidos, sin embargo, la afinidad de
 cada lipoproteína por estos lípidos es muy diferente. Así-
 la VLDL y los quilomicrones se relacionan principalmente -

con el transporte de triglicéridos de carácter endógeno y exógeno respectivamente, por su gran concentración de este lípido (80 - 90 % para quilomicrones y 50% para VLDL), al separarse por ultracentrifugación, la VLDL muestra un mayor tamaño y menor densidad (1.006 gr/ml) lo que explica la denominación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (24).

La LDL está implicada sobre todo en el transporte de colesterol de los tejidos al hígado, comprende casi el 50% de las lipoproteínas totales y transporta el 70% del colesterol plasmático (26).

La HDL presenta mayor afinidad por los fosfolípidos, aunque su papel en el transporte del colesterol es importante, como lo demuestran los casos de deficiencia de alfa-lipoproteína en la que hay almacenamiento anormal de colesterol en el tejido retículo endotelial (27), sin embargo, hay que reconocer que el papel de las lipoproteínas en general y de LDL y HDL en particular en el transporte de colesterol y fosfolípidos, es todavía incierto.

Algunas propiedades físicas o químicas como el índice de flotación, densidad, peso o afinidad por determinados colorantes o solventes, dependen del contenido y la composición de los lípidos. Son diversas las explicaciones dadas a la diferente afinidad de cada lipoproteína por cada lípido; --

por ejemplo la vida media de la VLDL es de horas, LDL y HDL circulan días en el plasma, así su concentración de colesterol y fosfolípidos es mayor y su exposición a la actividad enzimática es diferente (28).

Las lipoproteínas también transportan cierto grado de carotenoides y vitaminas liposolubles, pero su importancia es menor.

B. APOLIPOPROTEINAS. Las lipoproteínas no serían tales si no tuvieran en su estructura una fracción proteica. No existe un acuerdo general sobre la nomenclatura de las apoproteínas, pero la más usada es la establecida por Alaupovic en 1971 que las denomina como apoproteínas A, B y C (29). De acuerdo con este sistema, las apoproteínas A I y A II, son las principales apoproteínas de HDL; B es la principal apoproteína de LDL, pero también está presente en VLDL y quilomicrones. Y las apoproteínas C I, C II y C III, se encuentran tanto en VLDL como en HDL.

Parece que esta distribución se altera cuando existe un exceso de cierto lípido o en determinadas alteraciones como enfermedad hepática obstructiva en la que LDL presenta apoproteína A.

Algunas de las diferencias entre las apoproteínas estriban

en sus propiedad inmunológicas, aminoácidos totales o residuos terminales, por ejemplo A I, parece ser un activador de la enzima LCAT cuyo papel es importante en la formación de ésteres de colesterol (30), pero ambas moléculas A I y A II se unen a lecitina formando complejos proteína fosfolípido -- (31).

La apoproteína B es insoluble en agua y requiere de detergentes para mantenerse en solución, su aminoácido terminal es el ácido glutámico, en su estructura secundaria predomina la forma beta y la naturaleza de su unidad básica es desconocida -- (32, 33).

Los tres tipos de apoproteína C difieren en su composición de aminoácidos, estructura primaria y secundaria, significado biológico, etc. Se descubrieron por primera vez en 1966 (34) y la mejor manera de separarlas es por cromatografía de intercambio iónico. Su papel metabólico es muy importante. Parece que la apoproteína C se transfiere fácilmente de VLDL a HDL y viceversa. Actualmente está bien establecido que C II es fundamental para la activación de la lipasa lipoproteica del tejido adiposo y su deficiencia parece aumentar la concentración plasmática de triglicéridos (35); se cree que C III es un inhibidor específico del sistema lipasa lipoproteica, aun-

que su modo de acción se desconoce (36).

Se sabe que las lipoproteínas, sobre todo la LDL tienen cierta concentración de carbohidratos pudiendo ser también glucoproteínas. En ciertas especies animales; como la rata y algunos primates, se han aislado apolipoproteínas muy semejantes a las humanas. Actualmente se han encontrado otro tipo de apoproteínas, como la apoproteína rica en arginina -- y la apolipoproteína A III (37, 38).

V. METABOLISMO DE QUILOMICRONES Y PRE BETA-LIPOPROTEÍNAS.

Los quilomicrones se encuentran en el quilo que se forma en el sistema linfático, también en el quilo está presente la VLDL. La formación de los quilomicrones depende del aporte de triglicéridos por la dieta, en cambio la formación de VLDL es constante y se lleva a cabo aun en ayuno, es de origen hepático y sobre todo transporta triglicéridos del hígado a los tejidos extra hepáticos (39).

La formación de quilomicrones y VLDL es muy similar (Fig. 2 y 3).

La apoproteína B se forma en el retículo endoplásmico rugoso

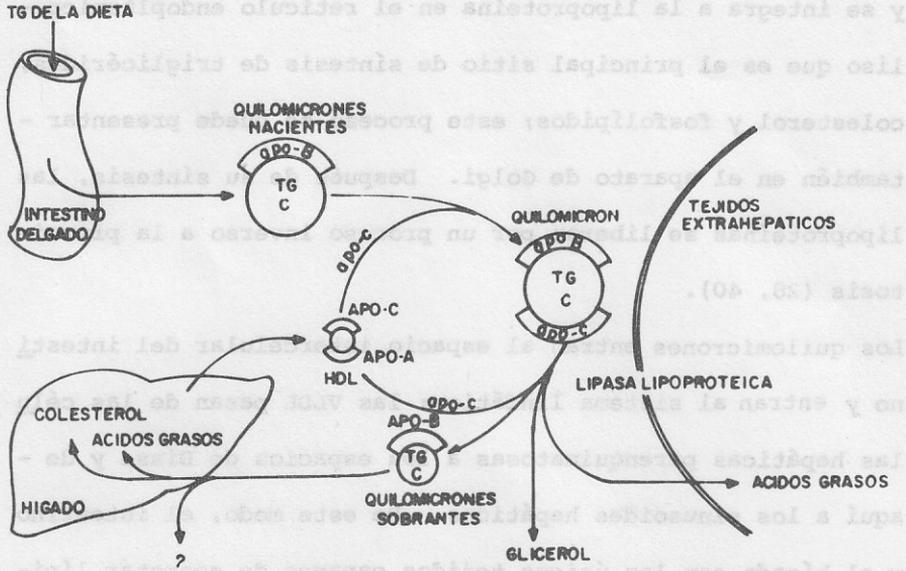
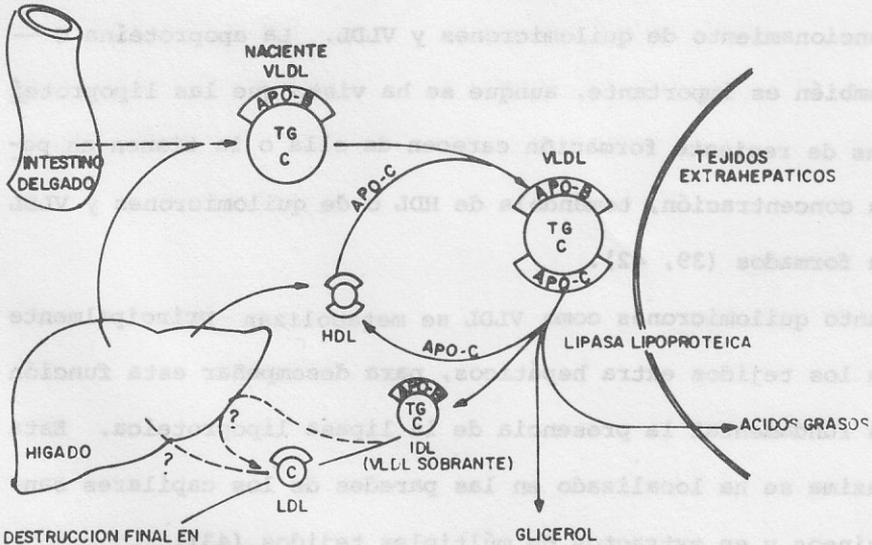


Fig. 2. Destino metabólico de los quilomicrones. (APO-B = apolipoproteína B; APO-C, apolipoproteína C; HDL, lipoproteína de alta densidad; TG, tri-gliceridos; C, colesterol y colesterol esterificado) (39)



DESTRUCCION FINAL EN LOS TEJIDOS EXTRAHEPATICOS LINFOCITOS, FIBROBLASTOS

Fig. 3. Destino metabólico de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). (APO-B, apolipoproteína B; APO-C, apolipoproteína C; HDL lipoproteína de alta densidad; TG, trigliceridos; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; C, colesterol y colesterol esterificado) (39)

y se integra a la lipoproteína en el retículo endoplásmico liso que es el principal sitio de síntesis de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos; este proceso se puede presentar también en el aparato de Golgi. Después de su síntesis, las lipoproteínas se liberan por un proceso inverso a la pinocitosis (28, 40).

Los quilomicrones entran al espacio intercelular del intestino y entran al sistema linfático; las VLDL pasan de las células hepáticas parenquimatosas a los espacios de Disse y de aquí a los sinusoides hepáticos. De este modo, el intestino y el hígado son los únicos tejidos capaces de secretar lípidos sin que éstos tengan que ser hidrolizados (39, 41).

La presencia de la apoproteína B, es esencial para el buen funcionamiento de quilomicrones y VLDL. La apoproteína C -- también es importante, aunque se ha visto que las lipoproteínas de reciente formación carecen de ella o la tienen en poca concentración, tomándola de HDL o de quilomicrones y VLDL ya formados (39, 42).

Tanto quilomicrones como VLDL se metabolizan principalmente en los tejidos extra hepáticos, para desempeñar esta función es fundamental la presencia de la lipasa lipoproteica. Esta enzima se ha localizado en las paredes de los capilares sanguíneos y en extractos de múltiples tejidos (43).

La sangre normal no tiene cantidades considerables de esta - enzima, sin embargo, tras la administración de heparina, la lipasa lipoproteica se libera de los tejidos a la circulación y el estado de lipemia desaparece. La apoproteína C II y los fosfolípidos son importantes para la acción de la lipasa lipoproteica, así como la presencia de quilomicrones y VLDL (28). Al reaccionar la lipasa lipoproteica sobre los quilomicrones, se libera el 90% de los triglicéridos y la apoproteína C retorna a HDL o a otra VLDL; y tanto quilomicrones como VLDL -- quedan reducidos de tamaño y más ricos en colesterol y fosfolípidos. Estas partículas "sobrantes" son tomadas por el hígado y siguen dos probables vías (44): se metabolizan sus lípidos componentes o se forma LDL o una lipoproteína en su rango de densidad.

Con respecto a las apoproteínas, la apoproteína C retorna a - HDL y VLDL y apoproteína B desaparece de VLDL y aparece en - una lipoproteína de densidad intermedia (IDL 1.006 - 1.019 -- g /ml) para después aparecer en LDL (45, 46).

De aquí se puede deducir que IDL representa el final de la degradación de VLDL por la lipasa lipoproteica y que al mismo tiempo es precursora de LDL.

VI. METABOLISMO DE BETA-LIPOPROTEINAS.

La mayor parte de LDL se forma en el plasma y como ya se -- dijo, proviene de VLDL.

Sin embargo, se discute la posibilidad de la contribución - de los quilomicrones o su posible formación en el hígado o en el intestino, cuando la concentración de triglicéridos - no es excesiva.

La distribución de LDL en el espacio extravascular e intra-vascular, su vida media en la circulación, su catabolismo y síntesis han sido estudiados mediante el uso de múltiples - técnicas de investigación (28).

Su vida media es de al rededor de 2.5 días y casi el 75% se encuentra en el espacio intravascular (47). Las dietas ba-jas en colesterol y ricas en ácidos grasos poliinsaturados disminuyen la concentración de LDL, así como la administra-ción de colestiramina y ácido nicotínico. La LDL circulan-te, depende sobre todo de su intercambio en el plasma más - bien que de su producción, pero es muy importante la forma-ción de LDL a partir de VLDL y cuando ésta existe en exceso, también está aumentada la producción de LDL. Esto es paten-te en la hipertrigliceridemia del síndrome nefrótico o el - alcoholismo, en el que también se presenta hiperbeta lipo--proteinemia (48).

Por un lado se considera importante el papel del hígado en el catabolismo de LDL y por otro lado la presencia de receptores específicos de membrana en otros tejidos (49).

VII. METABOLISMO DE ALFA-LIPOPROTEINAS.

La síntesis y secreción de HDL se ha demostrado en el hígado y el intestino, en éste último se ha comprobado que cuando ya está formada, tiene en su estructura apoproteína A y carece de apoproteína C. Sus niveles plasmáticos varían en los diferentes individuos y su síntesis está muy influenciada por diversas condiciones patológicas y fisiológicas. La HDL, contiene predominantemente fosfolípidos y colesterol y su intercambio es constante entre las mismas lipoproteínas, y éstas y los tejidos.

Los ésteres de colesterol se forman debido a la transferencia del ácido graso de la posición dos de la lecitina al colesterol no esterificado; la reacción es catalizada por la enzima LCAT y el colesterol esterificado pasa a una lipoproteína de menor densidad (51); esta enzima fue caracterizada por Glomset en 1968, se sintetiza en el hígado, circula asociada a la HDL y su deficiencia da lugar a una alteración de características muy específicas (52), parece que su pa-

pel es muy importante en el metabolismo de quilomicrones y VLDL (28).

El mecanismo de aclaración del colesterol esterificado, -- así como de otros lípidos de HDL aún no está bien especificado.

VIII. ALTERACIONES LIGADAS AL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS. HIPOLIPOPROTEINEMIAS E HIPERLIPOPROTEINEMIAS.

El metabolismo de cada una de las familias de lipoproteínas ya mencionadas es diferente. Los procesos no son simples, pudiendo presentarse alteraciones en diversos puntos, estas alteraciones se agrupan bajo el nombre genérico de lipoproteinemias pudiendo ser: hiperlipoproteinemias o hipolipoproteinemias.

Muchos son los investigadores que han destacado en este campo, sin embargo, se debe a Fredrickson, Levy y Lees, los estudios más completos sobre el tema. En 1968, Fredrickson clasificó las lipoproteinemias; posteriormente su clasificación fue modificada y aprobada por la Organización Mundial de la Salud, siendo la que rige hasta el momento actual. La clasificación está basada en la concentración plasmática de colesterol, triglicéridos y el análisis electroforético de las lipoproteínas y considera los siguiente principios:

- 1.- La hiperlipoproteinemia, raramente se presenta sin hiperlipidemia y por lo tanto, una detecta a la otra.
- 2.- Una clasificación basada en las lipoproteínas, ofrece más información que una basada en los lípidos.
- 3.- La clasificación podrá señalar alteración en el metabolismo de las lipoproteínas y por ende alteración en el metabolismo de los lípidos.

Actualmente estos conceptos son discutibles y de ello se hablará en el trabajo experimental.

HIPOLIPOPROTEINEMIAS. No están clasificadas, sin embargo, también fueron estudiadas por Fredrickson.

1.- Abeta lipoproteinemia. Se describió por primera vez en 1950 en dos pacientes con alteraciones neurológicas, acantocitosis, colesterol plasmático muy bajo y ausencia de LDL; lo que sugirió el nombre de abeta lipoproteinemia. Generalmente la enfermedad se expresa en la infancia con retardo en el crecimiento, esteatorrea y distensión abdominal, posteriormente se presentan nistagmus, debilidad muscular, signos de degeneración de astas posteriores y alteraciones visuales. Los fosfolípidos plasmáticos y tisulares están muy bajos en ácidos grasos fundamentales, lo que puede ser la causa de las alteraciones en los eritrocitos y tejido nervioso. Pa-

rece ser causada por la mutación de un alelo autosómico. --

2.- Hipobetalipoproteinemia. Se han reportado casos de pa-
cientes con deficiencias de hasta 50% de LDL, colesterol, --
fosfolípidos y otros lípidos. La sintomatología es semejan-
te a la abeta lipoproteinemia aunque no tan severa, su trans-
misión se debe a un gen autosómico dominante. La absorción
de grasas y formación de quilomicrones no están abolidas.

3.- Deficiencia familiar de alfa-lipoproteína o enfermedad
de Tangier. Esta alteración fue descubierta en 1960 en dos
parejas de gemelos en la isla de Tangier en la bahía de ---
Chesapeake. Presenta bajas concentraciones de colesterol y
fosfolípidos, la alteración más patente que presentan es el
gran tamaño y color naranja de las amígdalas, lo cual se de-
be a un gran depósito de ésteres de colesterol en el siste-
ma retículo endotelial, lo que también causa agrandamiento
del hígado, bazo y ganglios linfáticos.

La presencia de un gen autosómico anormal causa disminución
en la concentración de alfa-lipoproteína, pero no depósito
significativo de lípidos, sin embargo, la presencia de un -
genotipo homocigoto anormal se traduce en ausencia total de
alfa-lipoproteína.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS. Es poco frecuente la presencia de -

hipolipoproteinemias, sin embargo, a las hiperlipoproteinemias se les puede considerar relativamente comunes. Las hiperlipoproteinemias (hiperlipidemias) gruesamente se clasifican en dos grandes grupos; las primarias se pueden considerar de carácter familiar o esporádico y suelen ser el reflejo de alguna alteración en metabolismo de lípidos o lipoproteínas, sin embargo, ésto no es muy estricto pues no siempre manifiestan una anormalidad genética o reflejan un metabolismo alterado. Las hiperlipidemias secundarias son la expresión del metabolismo lipídico alterado debido a otra enfermedad reconocida como la diabetes mellitus; la hiperlipidemia llega a desaparecer si la enfermedad original se maneja correctamente.

La Organización Mundial de la Salud, reconoce seis grupos de hiperlipoproteinemias:

1.- Tipo I. Recibe también el nombre de hiperquilomicro-nemia; se caracteriza por la presencia de altas concentraciones de quilomicrones en el plasma, cuatro ó más horas -- después de la última comida, lo cual se debe en parte a disminución en la actividad de la lipasa lipoproteíca. Presenta actividad lipolítica disminuida postadministración de heparina. Su transmisión es por un gen autosómico recesivo.

- clínicamente se caracteriza por dolor abdominal, xantomos, -
lipemia retinalis, hepato y esplenomegalia.
- La curva de tolerancia a la glucosa es normal.
 - El suero después de varias horas de reposo muestra en la superficie una gruesa capa cremosa.
 - Colesterol y triglicéridos plasmáticos generalmente están elevados.
 - El patrón electroforético muestra una banda que representa a los quilomicrones casi en el punto de aplicación del suero normal. En raras ocasiones, las bandas representativas de LDL, VLDL y HDL no se ven en la electroferesis.
 - La prueba de la actividad lipolítica postheparínica es negativa.

El mejor tratamiento de estos casos es la restricción diaria y continua en la ingesta de grasas.

- 2.- Tipo IIa. Hiperbetalipoproteinemia familiar o hipercolesterolemia. Se hereda como carácter mendeliano dominante y se caracteriza por aumento en la concentración de LDL y colesterol plasmático. Es frecuente observar xantomos tendinosos, tuberosos y xantelasma, suelen existir cardiopatías coronarias que son más graves en el estado homocigoto.
- El suero en reposo es claro.

-El colesterol plasmático está elevado y la cifra de triglicéridos suele ser normal.

-En la electroforesis se muestra una muy intensa banda en la posición de beta-lipoproteína.

-El cuadro clínico es útil en el diagnóstico.

El tratamiento comprende una dieta pobre en grasas saturadas y colesterol; la administración de colestiramina y ácido nicotínico puede ser útil.

3.- Tipo IIb. Caracterizado por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de beta-lipoproteína y pre beta-lipoproteína.

La presencia de xantomas tendinosos no es muy frecuente, es más común el xantelasma.

-El suero en reposo es claro o levemente opalescente.

-El patrón electroforético muestra una intensa banda de beta y pre beta-lipoproteínas, la alfa-lipoproteína generalmente es normal.

4.- Tipo III. Disbeta lipoproteínemia familiar, enfermedad de beta amplia o beta flotante.

Probablemente se hereda como carácter recesivo, se caracteriza por la acumulación de LDL anormal que se parece por su volumen y características de flotación a la VLDL, pero di-

fiere de ella en composición.

Presenta xantomas planos en palmas de las manos y surcos digitales, lesiones tuberosas, tuberoeruptivas y tendinosas - frecuentemente rodeadas de un halo eritematoso.

-El suero en reposo generalmente es turbio, pudiendo presentar una capa superficial cremosa de quilomicrones.

-Existe hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia de intensidad similar y varían considerablemente según la dieta.

-La electroforesis muestra una banda llamada de beta amplia que se extiende de la posición beta a la posición pre beta, el contenido de alfa-lipoproteína puede ser normal o disminuído.

-Si se considera la ultracentrifugación, hay gran aumento de las fracciones en el rango de densidad correspondiente a -- VLDL.

-La presencia de xantomas planos es patognomónica.

Lo fundamental del tratamiento es la dieta, restringiendo - colesterol y carbohidratos.

5.- Tipo IV. Hiperprebeta-lipoproteinemia.

Se conoce como hiperlipidemia endógena y es un transtorno frecuente de la segunda mitad de la vida, a veces es de carácter familiar, existe una acumulación de prebeta-lipopro-

- teína de composición y movilidad electroforética normales. -
- La concentración de triglicéridos de pre beta-lipoproteína - depende de diversos factores como son la alimentación, res-- puestas hormonales, situaciones de alarma, alteraciones en - el metabolismo de los carbohidratos, etc. Muchos de los en- ferros son obesos y la hiperlipidemia se descubre cuando se estudian por enfermedad vascular isquémica.
- El suero en ayuno es opalescente o turbio, sin capa superfi- cial al dejarlo en reposo.
- El colesterol plasmático es normal o muy ligeramente aumenta- do, en cambio las cifras de triglicéridos están muy elevadas.
- En la electroforesis la banda pre beta está intensamente au- mentada, las bandas beta y alfa son normales o ligeramente - aumentadas.
- Cuando existe un aumento de pre beta-lipoproteína sin aumen- to concomitante de triglicéridos, debe diferenciarse de hi- perlipoproteinemia Tipo III.
- En el tratamiento, lo más importante es llevar un buen pro-- grama dietético.
- 6.- Tipo V. Hiperprebetalipoproteinemia y Quilomicronemia.
- En esta alteración hay un exceso de pre beta-lipoproteína y quilomicrones, suele presentarse en la adolescencia

y en la edad adulta joven. Se puede acompañar de diabetes mellitus independiente de la insulina, xantomias eruptivas y pancreatitis aguda recurrente.

Probablemente, intervengan defectos genéticos múltiples, que combinan la resistencia a la insulina con actividad defectuosa de la lipasalipoproteína.

-Es muy significativo el suero netamente lactescente, que se separa en una capa cremosa, persistiendo la lactescencia en el suero de la capa inferior.

-Los triglicéridos plasmáticos están elevados y el colesterol puede ser normal o ligeramente alto.

-En la electroforesis, la banda pre beta está muy aumentada y en el origen aparece la banda de los quilomicrones.

El mejor tratamiento es evitar el exceso de carbohidratos, grasas y alcohol (53, 54, 55).

IX. TRABAJO EXPERIMENTAL.

El criterio utilizado para clasificar los seis tipos de hiperlipidemias señalados por Fredrickson y colaboradores (1, 53,) y reconocidos por la OMS (54), toma en cuenta la concentración de colesterol total y triglicéridos en el suero humano, así como su concentración de beta y pre beta-lipoproteína ca-

racterizada por separación electroforética. No se tomó en cuenta la concentración de alfa-lipoproteína y tampoco la composición lipídica de cada fracción lipoproteica; y por lo tanto no se vislumbró su importante papel en el desarrollo de algunas enfermedades; entre ellas las cardíacas. Por lo ya descrito al principio de este trabajo, se recordará que las principales moléculas transportadoras de colesterol y triglicéridos son la beta y prebeta-lipoproteínas -- respectivamente, siendo el papel de la alfa-lipoproteína -- también importante en el transporte del colesterol; sin embargo, recientemente se ha observado que esta relación está alterada en ciertas enfermedades cardíacas como el infarto del miocardio, pues parece ser que en las personas con tendencia a él o que lo padecen ya, su beta-lipoproteína se asocia de manera exagerada al colesterol, reduciéndose al mínimo el papel de alfa-lipoproteína (56, 57, 58, 59).

Actualmente la clasificación ya mencionada, es la que considera el clínico cuando se encuentra frente a un caso de hiperlipidemia primaria o secundaria y a pesar de que las características de los seis tipos de hiperlipoproteinemias están bien definidos, los problemas de diagnóstico son comunes; pero es frecuente encontrar en el laboratorio, así como en la bibliografía (27, 52, 53, 54), reportes de casos que

no se pueden encuadrar en la clasificación ya establecida. lo que sucede más frecuentemente en estos casos es que la concentración de colesterol y triglicéridos plasmáticos no concuerda con el tipo de separación electroforética esperado, y por lo tanto no se pueden clasificar, nosotros hemos observado que en esta situación se encuentran algunos casos de infarto del miocardio.

Por tal motivo este trabajo pretende conocer la concentración real de colesterol y triglicéridos en la beta, pre beta y alfa-lipoproteínas en las siguientes situaciones:

Casos normales.

Hiperlipoproteínemias tipos IIa, IIb, III y IV.

Casos de infarto del miocardio.

Estudiar aquellos casos que se consideran de difícil clasificación.

Proporcionar ayuda al clínico para el mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las hiperlipidemias y enfermedades ligadas a ellas como el infarto del miocardio, al conocer la concentración real de cada lípido y su predominio en las diferentes fracciones lipoproteicas.

METODO. Para establecer nuestros parámetros normales, se escogió un grupo de treinta mujeres y veinte hombres sanos

entre veinte y treinta años de edad, del mismo estrato socioeconómico, alimentación etc.

Durante el curso de seis meses se estudiaron todos los casos de sujetos hiperlipidémicos o con alteración en el metabolismo de lipoproteínas y lípidos que llegaron al laboratorio. Se estudió también un grupo de veinticuatro pacientes con infarto del miocardio tomados de la Unidad Coronaria -- del Hospital General Centro Médico La Raza.

En los tres grupo de estudio; normal y patológicos, se tomó sangre después de doce a catorce horas de ayuno. Se le dejó coagular a temperatura ambiente por una hora y el suero se separó a 4000 RPM durante diez minutos. En una alícuota del suero, se determinaron colesterol total por el método colorimétrico Babson-Phillips y triglicéridos por el método enzimático estandarizado y con reactivos de la casa comercial Lakeside. De la misma alícuota, se tomó muestra para corrimiento electroforético de lipoproteínas en acetato de celulosa (16). Posteriormente se aislaron las fracciones - alfa y pre beta-lipoproteícas por precipitación con polianiones utilizándose Dextrán Sulfato G.A. de peso molecular 5×10^6 y Dodecil Sulfato de Sodio G.A. (SDS) (11). En ambas fracciones aisladas, se determina colesterol y tri

glicéridos por los métodos ya mencionados. El colesterol y triglicéridos de beta-lipoproteína se obtuvieron por diferencia, restando la suma de los valores de alfa y pre beta-lipoproteína al valor total de colesterol y triglicéridos del suero virgen.

RESULTADOS. El método de precipitación con polianiones -- utilizado y modificado por nosotros, para la aislación de las proteínas es un método cuantitativo que permite conocer la existencia de una lipoproteína y su concentración lipídica real; a diferencia de la electroforesis, que es un método puramente cualitativo. La precipitación con polianiones aisla cada fracción lipoproteíca, en esta fracción aislada se determina colesterol y triglicéridos, de manera que es posible saber la proporción de cada lípido en cada lipoproteína.

-Composición de beta-lipoproteína.

La composición lipídica de beta-lipoproteína es la más variable en los diferentes tipos; en los casos normales se observa que es la principal transportadora de colesterol y triglicéridos lo que no va de acuerdo con lo establecido que considera a pre beta-lipoproteína como el acarreador fundamental de triglicéridos (Fig. 4) en el tipo IIa, be-

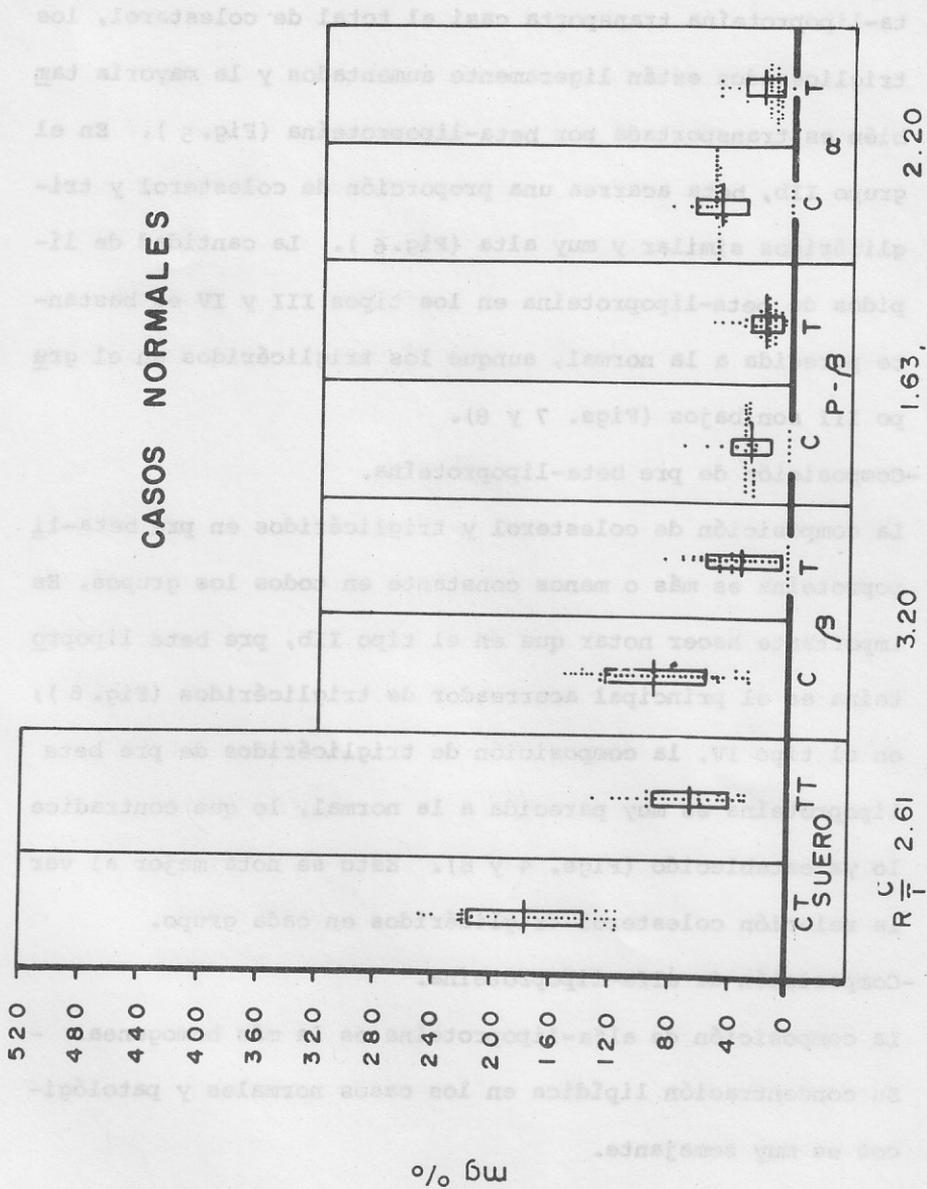


Fig. 4. Contenido de colesterol total (C) y triglicéridos (T) en el suero virgen y beta, pre-beta y alfa lipoproteína en los casos normales

ta-lipoproteína transporta casi el total de colesterol, los triglicéridos están ligeramente aumentados y la mayoría también es transportada por beta-lipoproteína (Fig. 5). En el grupo IIb, beta acarrea una proporción de colesterol y triglicéridos similar y muy alta (Fig. 6). La cantidad de lípidos de beta-lipoproteína en los tipos III y IV es bastante parecida a la normal, aunque los triglicéridos en el grupo III son bajos (Figs. 7 y 8).

-Composición de pre beta-lipoproteína.

La composición de colesterol y triglicéridos en pre beta-lipoproteína es más o menos constante en todos los grupos. Es importante hacer notar que en el tipo IIb, pre beta lipoproteína es el principal acarreador de triglicéridos (Fig. 6); en el tipo IV, la composición de triglicéridos de pre beta lipoproteína es muy parecida a la normal, lo que contradice lo ya establecido (Figs. 4 y 8). Esto se nota mejor al ver la relación colesterol triglicéridos en cada grupo.

-Composición de alfa-lipoproteína.

La composición de alfa-lipoproteína es la más homogénea. - Su concentración lipídica en los casos normales y patológicos es muy semejante.

Al graficar la cifra del promedio de concentración de colesterol y triglicéridos de cada fracción lipoproteica en los

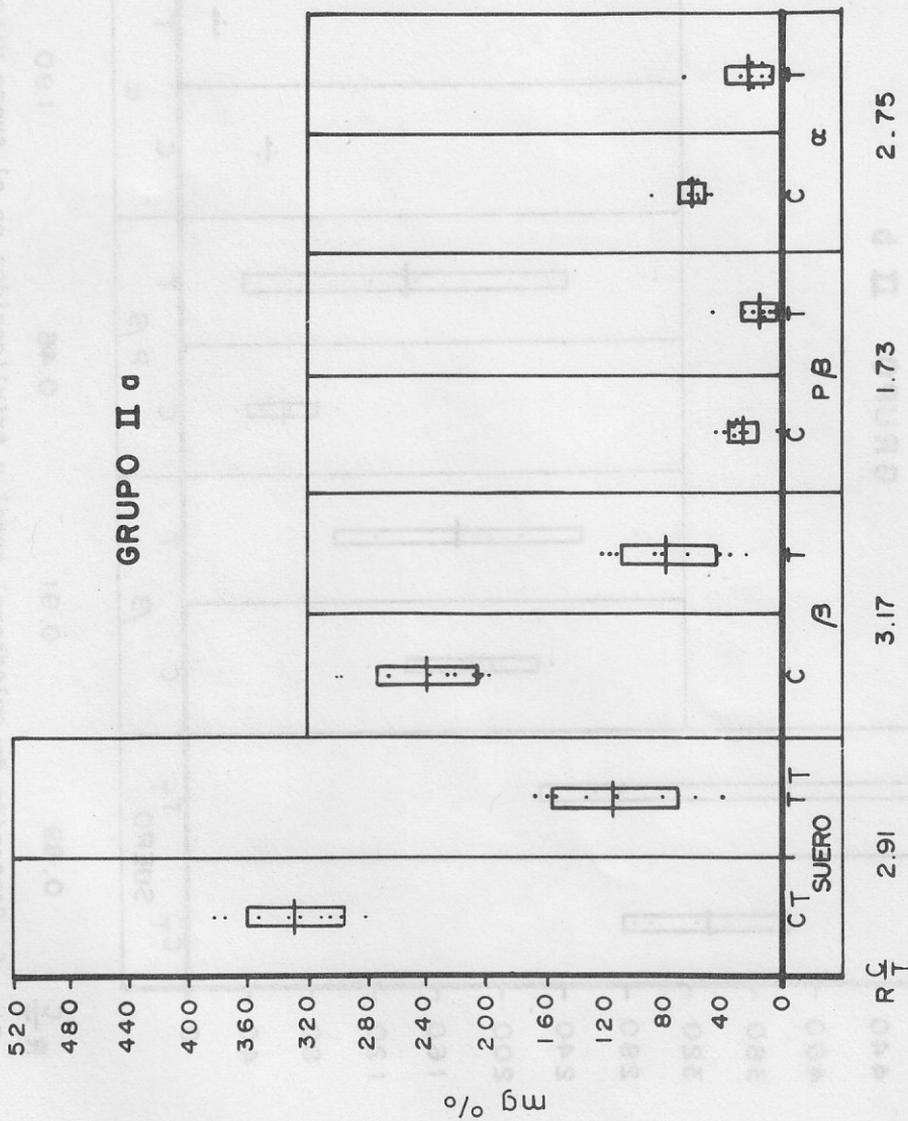
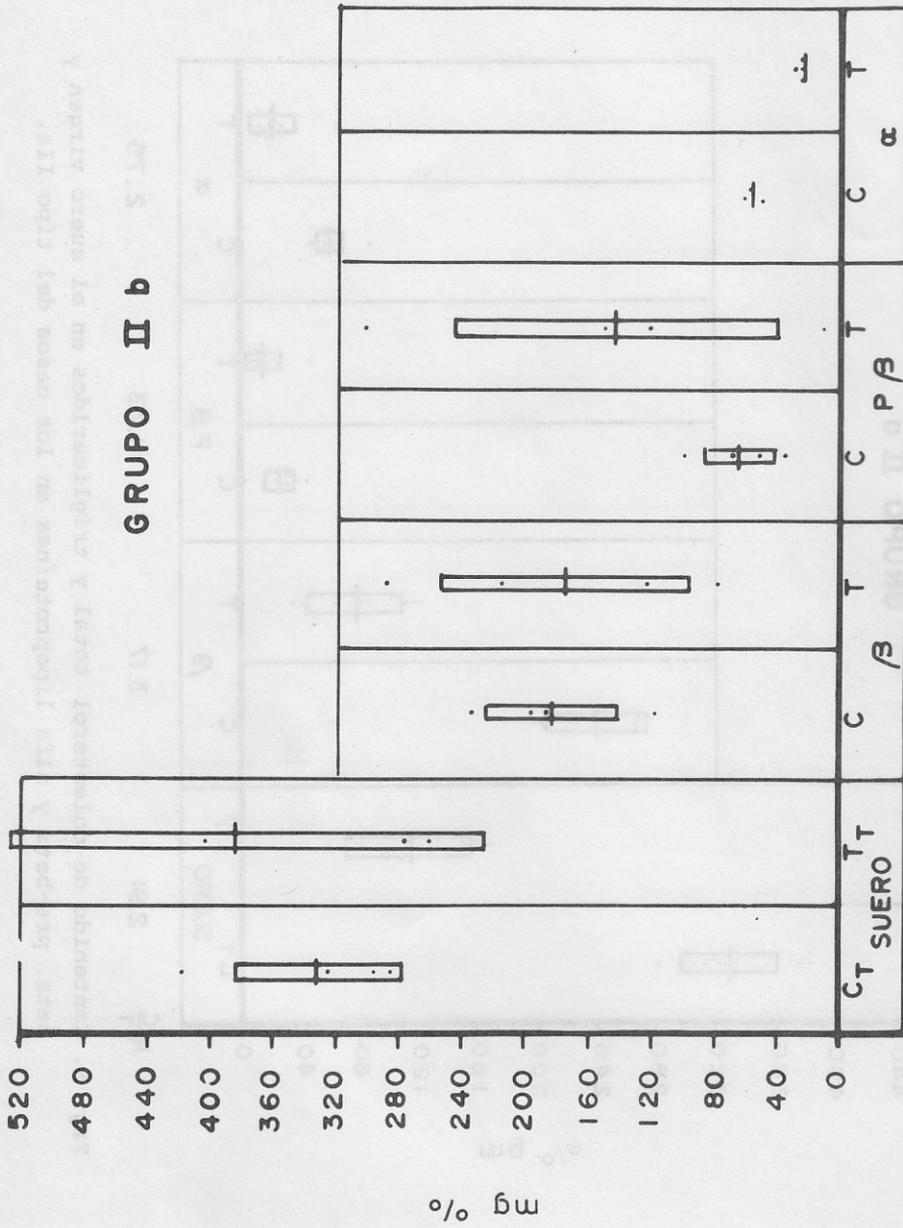
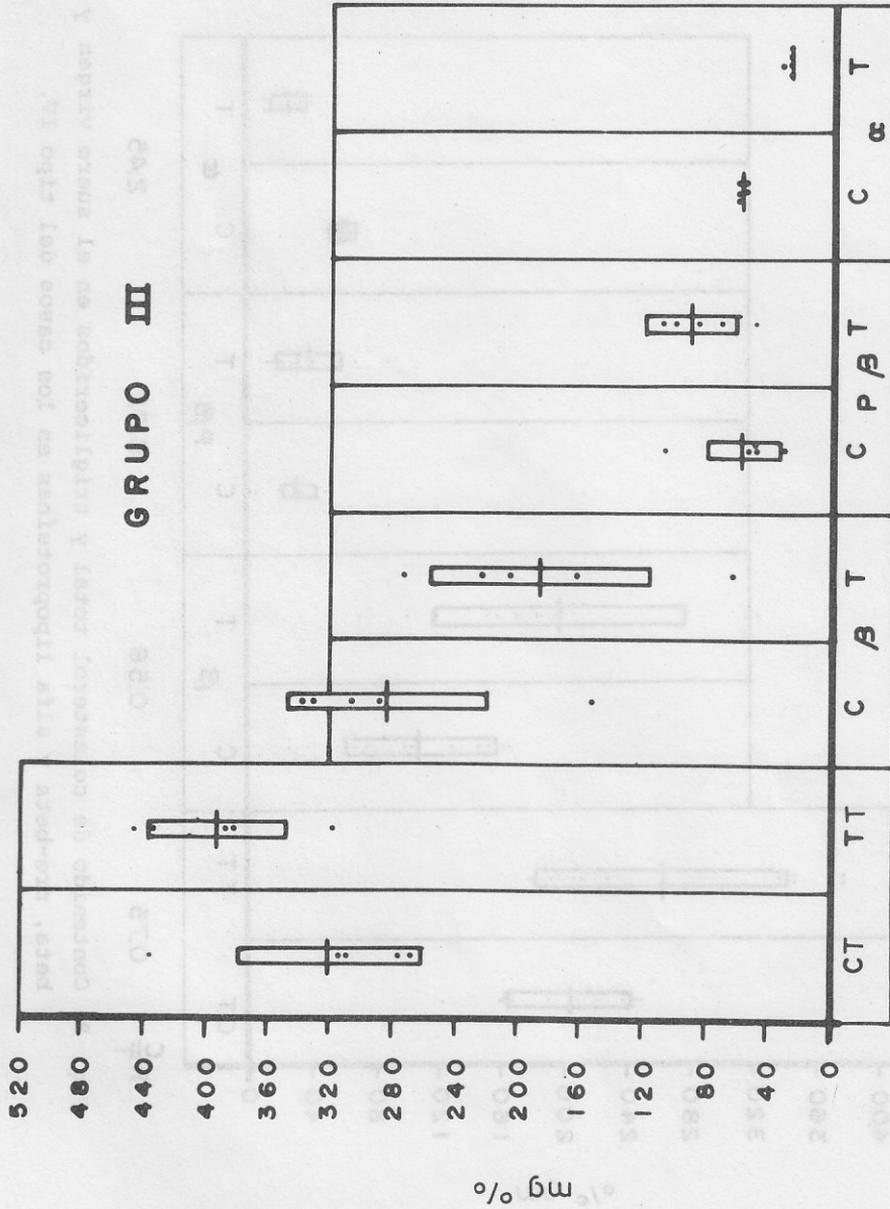


Fig. 5. Contenido de colesterol total y triglicéridos en el suero virgen y beta, pre-beta y alfa lipoproteínas en los casos del tipo IIa.



0.89 0.91 0.46 1.90

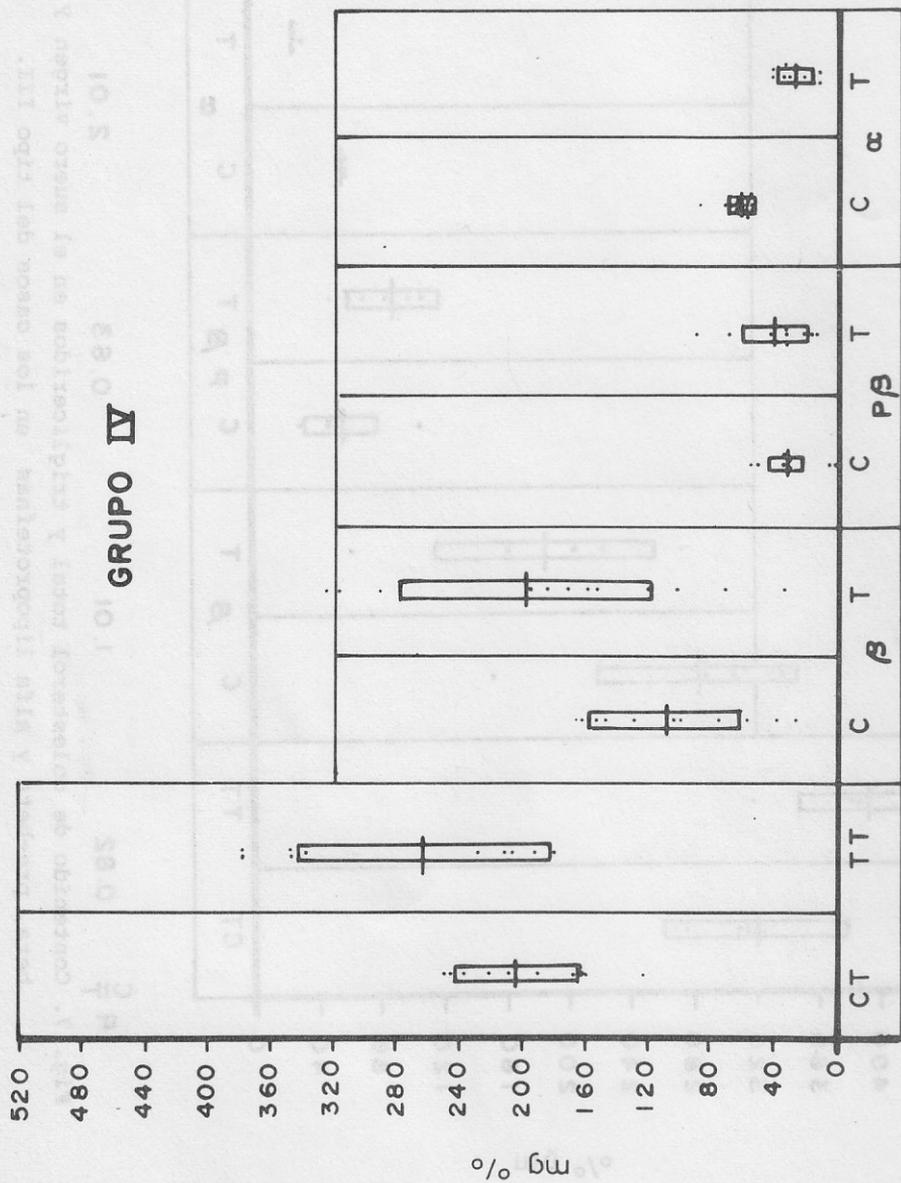
Fig. 6. Contenido de colesterol total y triglicéridos en el suero virgen y beta, pre-beta y alfa lipoproteína en los casos del tipo Iib.



$R \bar{C}$ 0.82 1.01 0.63 2.01

Fig. 7. Contenido de colesterol total y triglicéridos en el suero virgen y beta, pre-beta y alfa lipoproteínas en los casos del tipo III.

GRUPO IV



$$R_T^C \quad 0.75 \quad 0.56 \quad 0.82 \quad 2.45$$

Fig. 8. Contenido de colesterol total y triglicéridos en el suero virgen y beta, pre-beta y alfa lipoproteínas en los casos del tipo IV.

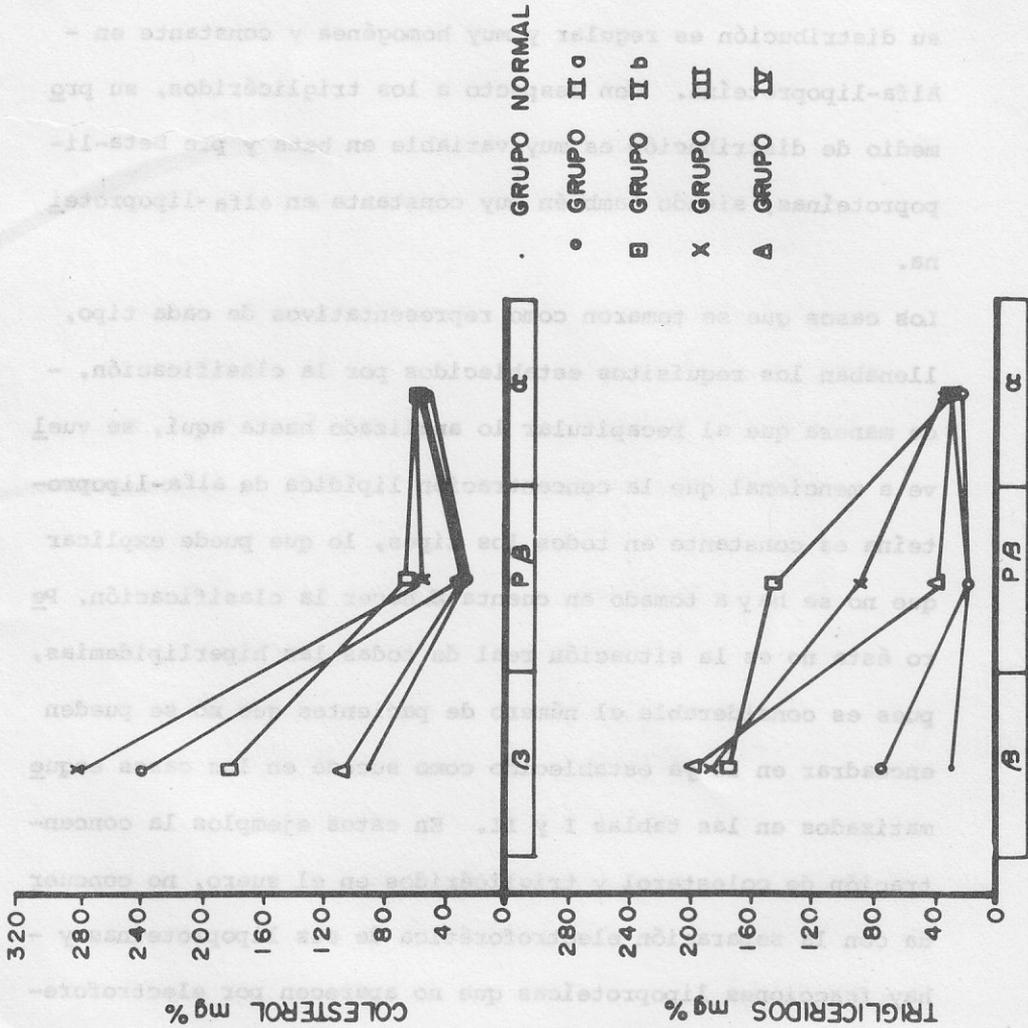


Fig. 9. Grafica del valor del promedio de concentración de colesterol y triglicéridos de cada una de las lipoproteínas en los grupos de estudio.

grupos de estudio (Fig. 9), se observa que con respecto al colesterol, la concentración en la beta-lipoproteína es muy variable en los diferentes grupos, en pre beta-lipoproteína su distribución es regular y muy homogénea y constante en Alfa-lipoproteína. Con respecto a los triglicéridos, su promedio de distribución es muy variable en beta y pre beta-lipoproteínas, siendo también muy constante en alfa-lipoproteína.

Los casos que se tomaron como representativos de cada tipo, llenaban los requisitos establecidos por la clasificación, - de manera que al recapitular lo analizado hasta aquí, se vuelve a mencionar que la concentración lipídica de alfa-lipoproteína es constante en todos los tipos, lo que puede explicar que no se haya tomado en cuenta al hacer la clasificación. Pero ésta no es la situación real de todas las hiperlipidemias, pues es considerable el número de pacientes que no se pueden encuadrar en lo ya establecido como sucede en los casos esquematizados en las tablas I y II. En estos ejemplos la concentración de colesterol y triglicéridos en el suero, no concuerda con la separación electroforética de sus lipoproteínas y - hay fracciones lipoproteicas que no aparecen por electroforesis, y se encuentran al tratar de aislarlas por precipitación

T A B L A I

CASO CONSIDERADO NO CARACTERIZABLE EN LA CLASIFICACION YA ESTABLECIDA

	mg % Colesterol	mg % Triglicéridos	% Beta Lipo- proteína	% Pre Beta LI- poproteína	% Alfa Lipo- proteína
S U E R O	146	69	100	---	---
BETA LIPO- PROTEINA.	37	36			
PRE BETA LI POPOTEINA.	36	13			
ALFA LIPO- PROTEINA.	73	20			

La concentración de colesterol y triglicéridos totales es normal; sin embargo la membrana electroforética muestra una banda aislada entre las posiciones correspondientes a Beta y pre Beta lipoproteína. Por precipitación con polianiones, se encuentran pre Beta y Alfa lipoproteína viéndose que transportan cierta cantidad de colesterol y triglicéridos.

T A B L A I I

CASO CONSIDERADO NO CARACTERIZABLE EN LA CLASIFICACION YA ESTABLECIDA

	mg % Colesterol	mg % Triglicéridos	% Beta Lipo- proteína	% Pre Beta Li- poproteína	% Alfa Lipo- proteína
S U E R O	1056	3690	25.2	74.8	0
BETA LIPO PROTEINA.	721	2889			
PRE BETA LI POPOTEINA.	278	339			
ALFA LIPO- PROTEINA.	57	462			

La concentración de colesterol y triglicéridos totales es demasiado alta; la membrana electroforética muestra 2 gruesas bandas juntas entre las posiciones correspondientes a Beta y pre Beta lipoproteína. Por precipitación con polianiones, se encuentra Alfa-lipoproteína que esta transportando colesterol y triglicéridos.

con polianiones (Tabla I) que también permite saber qué cantidad real de colesterol y triglicéridos acarrea cada fracción lipoproteica.

De ochenta casos estudiados, seis fueron considerados no clasificables. De manera que una hiperlipidemia no causa forzosamente una hiperlipoproteinemia o viceversa como se mencionó cuando se estableció la clasificación.

Basados en nuestros resultados normales, en los veinticuatro pacientes de infarto del miocardio (seis mujeres y diecinueve hombres), se encontraron trece casos considerados de mal pronóstico, pues el colesterol transportado por beta-lipoproteína rebasa los límites considerados normales y alfa-lipoproteína acarrea una cifra muy inferior a la normal. Nosotros observamos que el colesterol total en estos casos, no es forzosamente muy elevado, y la proporción anormal de colesterol en las fracciones lipoproteicas se presenta, aunque la cifra de colesterol total sea muy alta o muy baja (Fig.10).

Cinco casos se consideraron de buen pronóstico, pues la cantidad de colesterol transportada por alfa-lipoproteína es mayor que la transportada por beta-lipoproteína (Fig.11); es curioso hacer notar que en este grupo de cinco pacientes, -

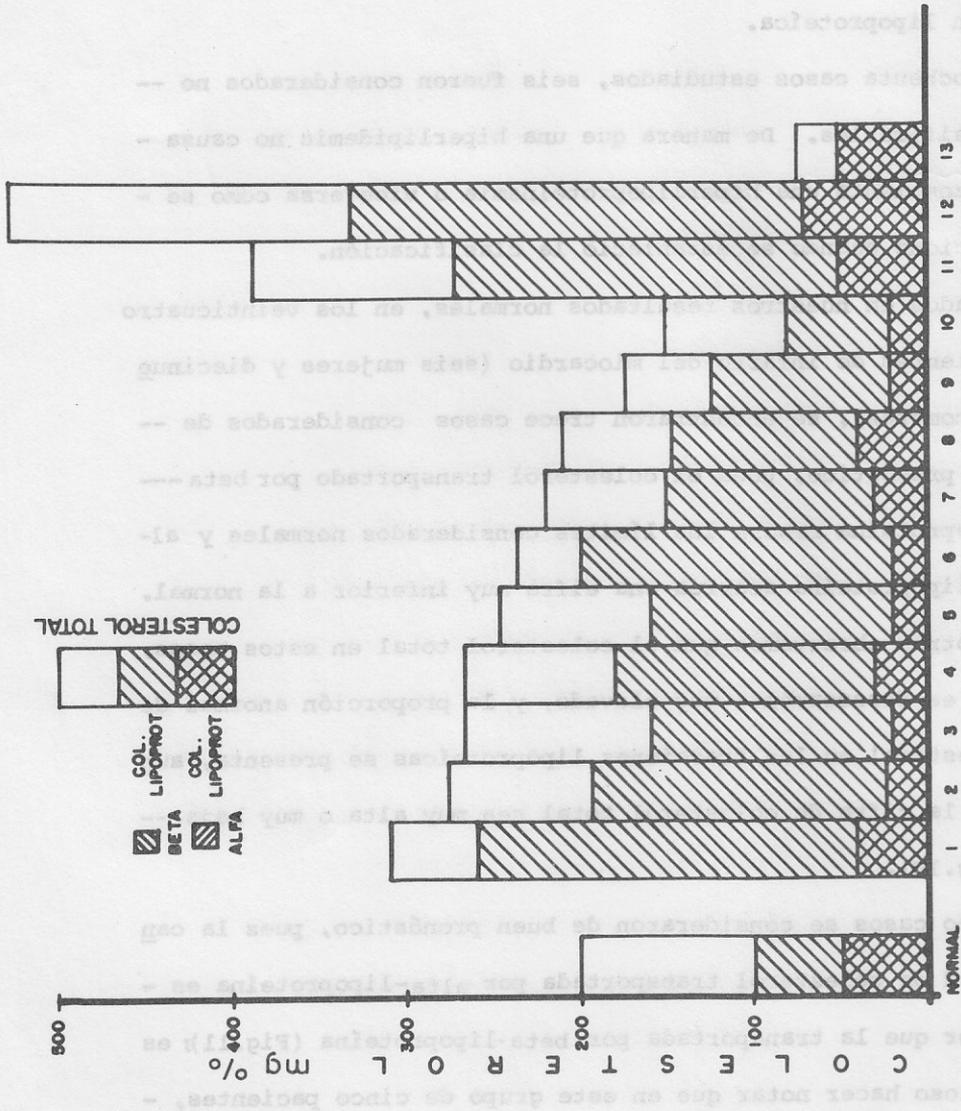


Fig. 10. Colesterol en el suero virgen, en beta y en alfa lipoproteínas en 13 casos de infarto del miocardio considerados de mal pronóstico.

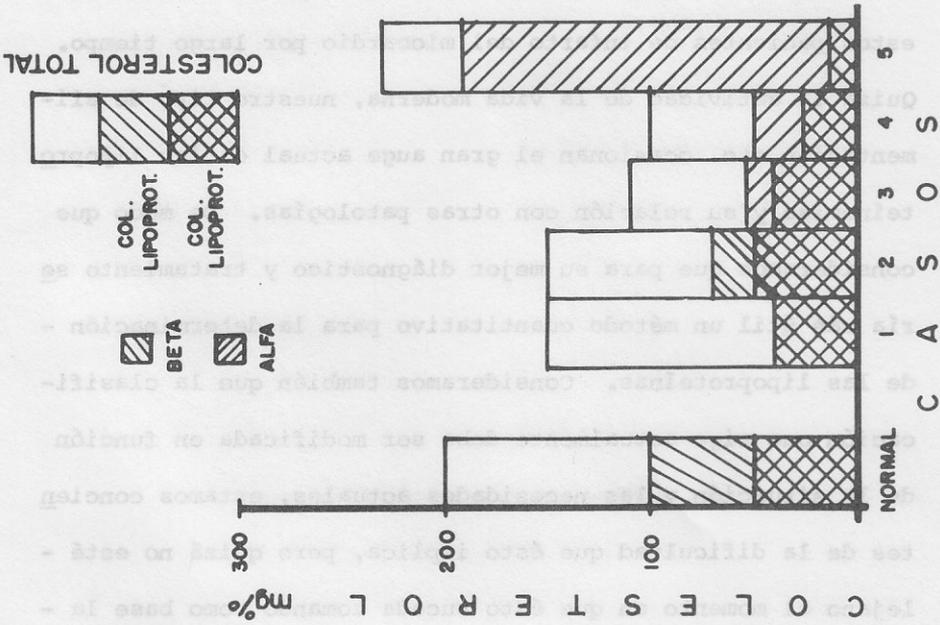


Fig. 11. Colesterol en el suero virgen, en beta y alfa lipoproteína en 5 casos de infarto del miocardio considerados de buen pronóstico.

tres eran mujeres.

En cinco casos, el colesterol acarreado por beta-lipoproteína, es tan alto como el acarreado por alfa-lipoproteína y - no podemos atribuirlo a una causa clara. (Fig. 12)

En un único caso, el gran aporte de colesterol es transportado por pre beta-lipoproteína, lo que no podemos explicar. Uno de nuestros objetivos actuales, es seguir el curso de - estos pacientes de infarto del miocardio por largo tiempo. Quizá la actividad de la vida moderna, nuestro tipo de alimentación etc. ocasionan el gran auge actual de las lipoproteínemias y su relación con otras patologías. De modo que consideramos que para su mejor diagnóstico y tratamiento sería más útil un método cuantitativo para la determinación - de las lipoproteínas. Consideramos también que la clasificación que rige actualmente debe ser modificada en función de la situación y las necesidades actuales, estamos conscientes de la dificultad que ésto implica, pero quizá no esté - lejano el momento en que ésto suceda tomando como base la - fracción proteica de las lipoproteínas, situaciones enzimáticas o receptores de membrana.

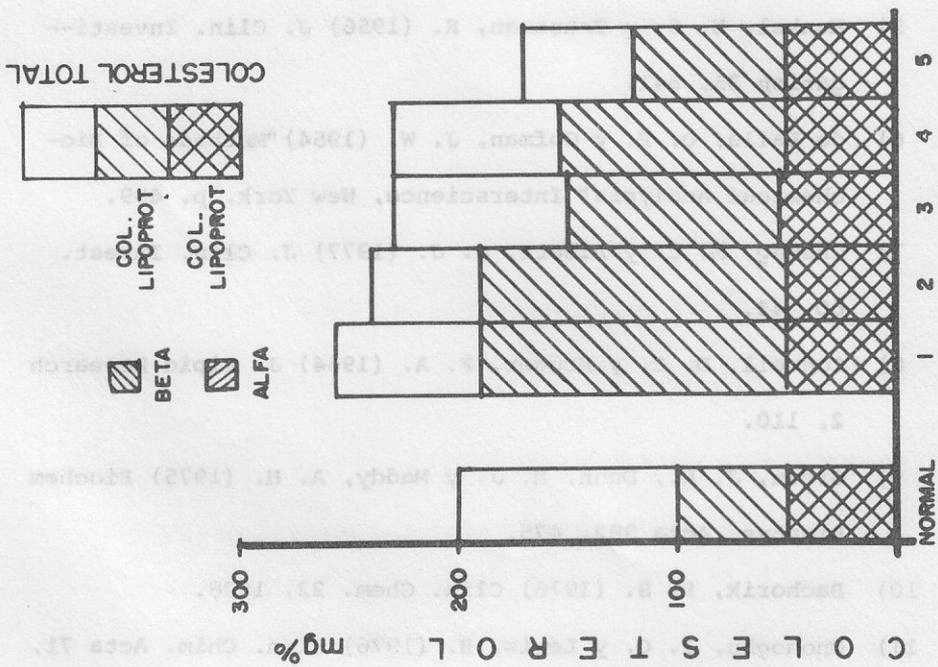


Fig. 12. Colesterol en el suero virgen, en beta y alfa lipoprotefina en 5 casos de infarto del miocardio considerados de pronóstico dudoso.

X. BIBLIOGRAFIA

- 1) Dole, V.P. y Hamlin, J.T. (1962) *Physiol. Rev.* 42, 674.
- 2) Salem, I. (1962) *Canad. J. Biochem and Physiol.* 40, -- 1287.
- 3) Fredrickson, D. S. (1958) *Physiol. Rev.* 38, 583.
- 4) Havel, R. J. y Eder, H. A. (1955) *J. Clin. Investiga - tion* 34, 1345.
- 5) Kunkel, H. G. y Trautman, R. (1956) *J. Clin. Investi-- gation* 35, 641.
- 6) de Lalla, O. F. y Gofman, J. W. (1954) "Methods of Bio- chemical Analysis" Interscience, New York, p. 459.
- 7) Cheung, M. C. y Albers, J. J. (1977) *J. Clin. Invest.* 60, 43.
- 8) Conwell, D. C. y Kruger, F. A. (1964) *J. Lipid Research* 2, 110.
- 9) Green, J. R., Dunn, M. J. y Maddy, A. H. (1975) *Biochem Biophys. Acta* 382, 475.
- 10) Bachorik, P. S. (1976) *Clin. Chem.* 22, 1828.
- 11) Ononogbu, I. C. y Lewis, B. (1976) *Clin. Chim. Acta* 71, 397.
- 12) Wilson, D. E. y Done, G. A. (1974) *Clin. Chem.* 20/3, - 394.

- 13) Peeters, H. y Laga, F. (1963) "Protides of the Biological Fluids." Elsevier, Amsterdam, p. 476.
- 14) Hjerten, S. (1959) Biochim. Biophys. Acta 31, 216.
- 15) Jencks, W. P. (1956) Clin. Investigation 35, 980.
- 16) Chin, H. P. y Blakenhorn, D. H. (1969) Clin. Chim.--
Acta 20, 305.
- 17) Vergani, C. (1971) Clin. Chem. 17/6.
- 18) Fletcher, M. J. y Styliou, M. H. (1970) Clin. Chem.
16/5 362.
- 19) Lindren, F. T., Jensen, L. C., Wills, R. D., y Stevens,
G. R. (1972) Lipids 7, 194.
- 20) Berg, K. (1963) Acta Pathol. Microbiol. Scand 59, 369.
- 21) Switzer, S. (1967) J. Clin. Invest. 46, 855.
- 22) Quardfordt, S. E., Oelschlaeger, H., y Krighaum, W. R.
(1972). J. Clin. Invest. 51, 1979.
- 23) Stein, O., Alkan, M., y Stein, Y. (1973). Lab. Invest.
29, 166.
- 24) Lossow, W. J., Lindgren, F. T., Murchio, J. C. Stevens,
G. R., y Jensen, L. C. (1969). J. Lipid Res. 10, 68.
- 25) Eisenberg, S. (1973) Biochim. Biophys. Acta 326, 361.
- 26) Lindgren, F. T. (1972) Lipids 7, 194.
- 27) Fredrickson, D. S. (1972) "The Metabolic Basis of In--

- herited Disease" Mc Graw-Hill, New York, p. 493.
- 28) Eisenberg, S. y Levy, R. I. (1975) Adv. Lipid Res. 13, 5.
- 29) Alaupovic, P. (1971) Atherosclerosis 13, 141.
- 30) Fielding, C. J. (1972) Biochim. Biophys. Acta 280, 569.
- 31) Lux, S. E., Hirz, R., Shrager, R. I., y Gotto, A. M. (1972). J. Biol. Chem. 274, 2598.
- 32) Gotto, A. M., Levy, R. I. y Fredrickson, D. S. (1958) Lipids 3, 463.
- 33) Gotto, A. M. (1973) Biochem. J. 133, 369.
- 34) Gustafson, A., Alaupovic, P., y Furman, R. H. (1966) Biochemistry 5, 632.
- 35) La Rosa, J. C., Levy, R. L., Herbert, P. N., Lux, S. E., y Fredrickson, D. S. (1970). Biochem, Biophys. Res. Commun. 41, 57.
- 36) Brown, W. V. y Baginsky, M. L. (1972) Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 375.
- 37) Shore, B., Shore, V., y Hart, R. G. (1974), Biochemistry 13, 1579.
- 38) Kostner, G., Holasek, A., Bohlmann, H. D., y Thiede, H. (1974). Clin. Sci. Mol. Med. 46,457.
- 39) Harper, H.A., Rodwell, V.W. y Mayes, P.A. (1977) "Review of Physiological Chemistry" Lange Medical Publications. Los Altos, Calif., p. 303.

- 40) Hamilton, R. L. (1972) *Advan, Exp, Med. Biol*, 26, 7.
- 41) Tytgat, G. N., Rubin, C., y Saunders, D. R (1971) *J. Clin, Invest* 50, 2065.
- 42) Stein, O., Sanger, L., y Stein Y, (1974) *J. Cell Biol.* 62, 90.
- 43) Robinson, D. S. (1970) *Compr. Biochem* 19, 51.
- 44) Eisenberg, S., y Rachmilewitz, D. (1973) *Circulation* 47, Suppl. 2, 111.
- 45) Shore, B., y Shore, V. (1962) *J. Atheroscler, Res.* 2, 104.
- 46) Eisenbert, S., y Rachmilewitz, D. (1973) *Biochim. Biophys. Acta* 326, 391.
- 47) Levy, R. I., y Langer, T. (1972) *Advan Exp. Med. Biol.* 26, 155.
- 48) Wilson, D. E., y Lees, R. S. (1972) *J. Clin. Invest,* 51, 1051.
- 49) Goldstein, J. y Brown, M. S. (1977) *Metabolism* 26/11 1257.
- 50) Windmueller, H. G., Herbert, P. y Levy, R. I. (1973) *J. Lipid Res.* 14, 215.
- 51) Glomset, J. A. y Norum, K. R. (1973) *Advan Lipid Res.* 11, 1

- 52) Glomset, J. A. (1968) J. Lipid Res. 9, 155.
- 53) Fredrickson, D. S., Levy, R. I., Lees, R. S. (1967)
The New England Journal of Medicine 276/1, 35-43,
94-103, 148-156, 215-224, 273-281.
- 54) World Health Organization Memorandum (1972) Circula-
tion 45, 501.
- 55) Balaguer, V.I. y Corominas, V.A. (1975) "Hiperlipidemias"
JIMS, Barcelona.
- 56) Albers, J.J., Cheung, M.C. y Hazzard, W.R. (1978) Meta-
bolism 27/4, 479.
- 57) Miller, G.J. y Miller, N.E. (1975) Jariet 1, 16.
- 58) Gordon, T., Castelli, W.P. y Hjortland, M.C. (1977) Am.J.
Med. 62, 707.
- 59) Goldstein, J.L., Hazzard, W.R. y Short, H.G. (1973) J. Clin.
Invest. 52, 1533.