

# Lípidos, colesterol y lipoproteínas

## *Lipids, cholesterol and lipoproteins*

Argüeso Armesto R<sup>1</sup>, Díaz Díaz JL<sup>2</sup>, Díaz Peromingo JA<sup>3</sup>, Rodríguez González A<sup>4</sup>, Castro Mao M<sup>5</sup>, Diz-Lois F<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sección de Endocrinología. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. <sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña. <sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela. <sup>4</sup> Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). SERGAS. Vigo. <sup>5</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Arquitecto Marcide. SERGAS. Ferrol

### 1. Los lípidos

Los lípidos son un grupo de principios inmediatos muy heterogéneo desde un punto de vista molecular pero que mantienen una característica común: la solubilidad en disolventes orgánicos y la insolubilidad en medio acuoso. Participan en funciones orgánicas diversas como la estructural (membranas), depósitos energéticos, y hormonal o señalización celular. Atendiendo a su composición se clasifican en lípidos simples y lípidos complejos.

#### 1.1 Lípidos simples

Sólo contienen carbono, hidrógeno y oxígeno. En este grupo se incluyen ácidos grasos, acilglicérols, ceras, y colesterol

**Ácidos grasos:** son ácidos orgánicos monocarboxílicos que se encuentran formando parte de los triglicéridos o como ácidos grasos “libres” en plasma (asociados a albúmina). Tienen una estructura de cadena lineal anfipática con un extremo polar (carboxilo) y una cadena apolar que finaliza con un grupo metilo. Por razones de biosíntesis, en los organismos superiores sólo existen ácidos grasos con un número par de átomos de carbono y en función de ese número se clasifican como ácidos grasos de cadena corta ( $\leq 10$  átomos de carbono), de cadena media (12 o 14) y de cadena larga ( $\geq 16$ ). Según la presencia o no de dobles enlaces en su cadena hablamos de ácidos grasos saturados, cuando carecen de ellos, monoinsaturados, cuando tienen un doble enlace, y poliinsaturados, cuando tienen al menos 2 dobles enlaces (tablas 1,2 y 3).

Según la posición del último doble enlace respecto al último átomo de carbono ( $\omega$ ) los ácidos grasos insaturados se clasifican en  $\omega 3$ ,  $\omega 6$ ,  $\omega 7$  y  $\omega 9$ . Por reacciones multienzimáticas los ácidos grasos insaturados pueden transformarse entre sí, aunque los mamíferos carecemos de desaturasas que nos permitan incluir dobles enlaces en las posiciones  $\omega 3$  y  $\omega 6$  por lo que los ácidos grasos de esas dos series no son interconvertibles entre sí en el hombre y sus precursores deben de ser incorporados con la dieta (ácidos grasos esenciales).

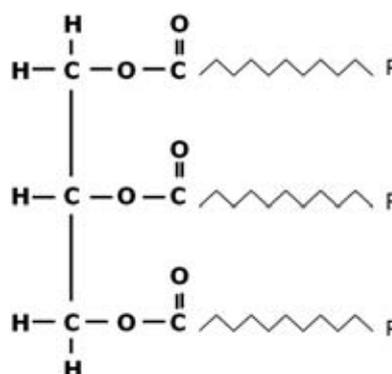
Los ácidos grasos mono o poliinsaturados de origen natural adoptan sus dobles enlaces en configuración cis con los átomos de carbono adyacentes al doble enlace situados en el mismo plano; una pequeña cantidad de ácidos grasos naturales procedentes de carnes y lácteos de rumiantes y, los

obtenidos por síntesis química y/o por hidrogenación parcial de aceites vegetales adoptan una configuración trans, con los átomos de carbono adyacentes al doble enlace situados en un plano diferente, utilizados por la industria alimentaria por su estabilidad, mejora de la palatabilidad y presentación de alimentos.

Se ha demostrado que el consumo de ácidos grasos trans altera el perfil lipídico aumentando el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), triglicéridos y lipoproteína (a) a la vez que descende el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL); además, promueve la inflamación y causa disfunción endotelial por lo que no extraña que aumente el riesgo de coronariopatía y muerte súbita de origen cardíaco.

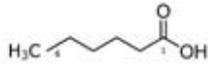
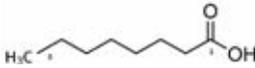
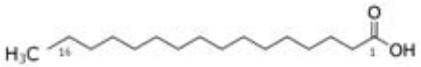
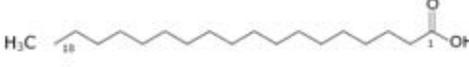
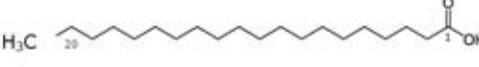
**Acilglicérols:** están constituidos por una molécula de glicerol esterificada con ácidos grasos, en número de uno (monoglicéridos) a tres (triglicéridos). Figura 1)

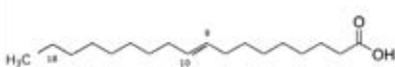
Figura 1. Estructura de los triglicéridos



**Ceras:** son estructuras apolares (repelen agua) compuestas por ésteres de ácidos grasos de cadena larga con alcoholes de cadena larga.

**Prostaglandinas:** derivan de los ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides) y contienen un anillo de ciclopentano (similar al colesterol). Actúan como mediadores celulares favoreciendo la antiagregación, vasodilatación, gastroprotección (secreción mucosa) y contracción de musculatura uterina con efecto doble a nivel pulmonar (broncoconstricción/broncodilatación).

| Tabla 1. ACIDOS GRASOS SATURADOS |            |  |   |
|----------------------------------|------------|--|---|
|                                  | Nombre     | Símbolo y estructura   | Características y procedencia   |
| Cadena corta                     | Caprónico  | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$ ; C6:0<br>     | Líquido incoloro y viscoso a temperatura ambiente. Grasas y aceites animales. A él se debe el olor a cabra o a calcetines sucios. Aumenta el cLDL |
|                                  | Caprílico  | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$ ; C8:0<br>     | Leche de mamíferos, aceite de coco y palma. Aumenta el cLDL   |
| Cadena media                     | Láurico    | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$ ; C12:0<br> | Sólido a temperatura ambiente. Aceite de semillas de palma y coco. Leche humana, vaca y cabra. Aumenta el cLDL y el cHDL                          |
|                                  | Mirístico  | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$ ; C14:0<br> | Líquido incoloro a temperatura ambiente. Manteca de nuez moscada, aceite de palma y de ballena. Aumenta el cLDL y el cHDL                         |
| Cadena larga                     | Palmitico  | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$ ; C16:0<br> | Sólido blanco. Principal ácido graso de la dieta (60%). Presente en carnes, lácteos y aceites (coco y palma). Muy energético y aterogénico        |
|                                  | Estearico  | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$ ; C18:0<br> | Sólido de aspecto céreo. Presente en grasas y aceites vegetales y animales  |
|                                  | Araquídico | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{COOH}$ ; C20:0<br> | Aceite de cacahuete (mani)  |

| Tabla 2. ACIDOS GRASOS MONOINSATURADOS |          |   |   |
|--|----------|---|---|
|  | Nombre   | Símbolo y estructura  | Características y procedencia   |
| Cadena larga                           | Oléico   | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ C18:1 <sup>9</sup> cis; w9<br>   | Líquido. El más abundante en el ser humano. Presente en aceites vegetales (oliva, aguacate, semilla uvas) y animales (cerdo). Aumenta el cHDL |
|  | Elaídico | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ C18:1 <sup>9</sup> trans; w9<br> | Semilíquido. Hidrogenación del ácido oleico. Presente en margarinas. Aumenta cLDL y disminuye cHDL  |

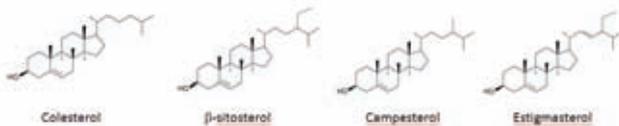
| Tabla 3. ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS |                         |   |   |
|--|-------------------------|---|---|
|  | Nombre                  | Símbolo y estructura  | Características y procedencia   |
| Cadena larga                           | Linoléico               | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$<br>C18:2 <sup>9,12</sup> cis; w6  | Acido graso esencial presente aceites de semillas (girasol, soja, colza), nueces y grasas animales (huevos, aves de corral). Disminuye el cLDL                                    |
|  | Docosapentaenoico (DPA) | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$<br>C22:5 <sup>7,10,13,16,19</sup> cis; w6                                   |   |
|  | α-Linolénico            | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$<br>C18:1 <sup>9,12,15</sup> cis; w3   | Acido graso esencial presente en aceite de pescado (salmón, trucha), vegetales (semillas de lino, salvia) y grasa animal. Disminuye los triglicéridos y aumenta el cLDL y el cHDL |
|  | Eicosapentaenoico (EPA) | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$<br>C20:5 <sup>5,8,11,14,17</sup> cis; w6                                    | Aceites de pescado  |
|  | Docosaexaenoico (DHA)   | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$<br>C22:6 <sup>4,7,10,13,16,19</sup> cis; w6 | Aceites de pescado  |

**Isoprenoides:** son compuestos orgánicos derivados del isopreno (o 2-metil-1,3-butadieno). Incluyen terpenos y esteroides.

- Terpenos: son estructuras multicíclicas formadas por 2 o más unidades de isopreno. Incluyen los carotenoides (a y b-caroteno, licopeno), retinol (vitamina A), tocoferol (vitamina E) y coenzima Q (ubiquinona).
- Esteroides: son triterpenos estructurados en anillos básicos de ciclopentanoperhidrofenantreno (esterano). Dentro de este grupo se incluyen:

- Vitamina D
- Hormonas sexuales: estrógenos y andrógenos
- Corticoides: glucocorticoides y mineralocorticoides
- Esteroles (figura 2): colesterol (origen animal), fitosteroles (origen vegetal) y ergosterol (hongos y levaduras). Hay cerca de 300 fitosteroles distintos en la naturaleza siendo los más abundantes el  $\beta$ -sistosterol, campesterol y estigmasterol, presentes sobre todo en aceites vegetales (maíz, girasol, oliva y soja), frutos secos (almendras, avellanas y pistachos), verduras (brócoli, coliflor y zanahoria) y frutas (manzana, piña, naranja e higos). El ser humano no puede sintetizar fitosteroles por lo que su presencia en nuestro organismo deriva de la ingesta aunque su absorción intestinal es muy pobre (0,5-3,5%) respecto a la absorción de colesterol (50%).

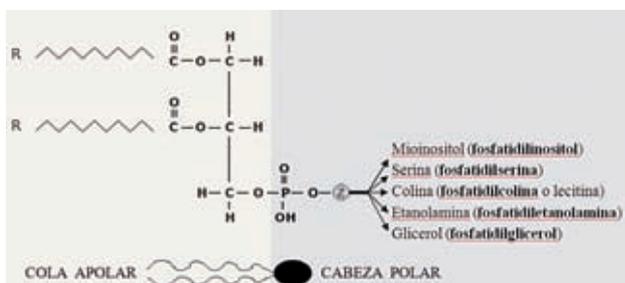
Figura 2. Esteroles



**1.2 Lípidos complejos:** contienen carbono, hidrógeno, oxígeno y además fósforo y/o nitrógeno y/o azufre

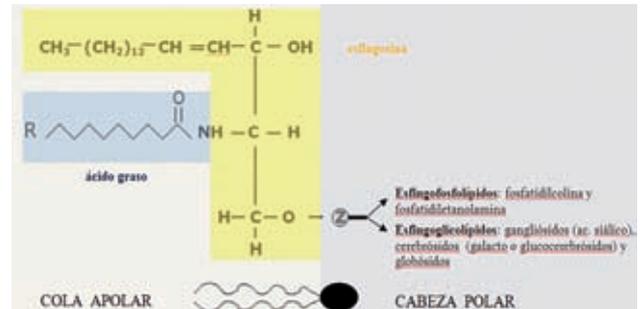
**Fosfoglicéridos** (fosfolípidos) Figura 3: moléculas anfipáticas de función principal estructural –bicapa lipídica de membranas- pero también intervienen en la señalización celular (activación enzimática y síntesis de mediadores) y solubilización biliar. Están compuestas por glicerol-3-fosfato esterificado por uno o dos ácidos grasos -pueden ser distintos- y un alcohol esterificando el fosfato, en función del cual tenemos distintas familias de fosfoglicéridos.

Figura 3. Estructura de los fosfoglicéridos (fosfolípidos)



**Esfingolípidos** (figura 4): moléculas también anfipáticas que comparten con los fosfolípidos funciones estructurales en las membranas. Se forman por la unión, mediante enlace amida, de esfingosina con un ácido graso de cadena larga que da lugar a una ceramida. En función del grupo que los esterifican se clasifican como fosfolípidos (grupo fosfato unido a colina o etanolamina) o esfingoglicolípidos (monosacáridos).

Figura 4. Estructura de los esfingolípidos



## 2. El colesterol

El colesterol es una estructura molecular de ciclopentanoperhidrofenantreno (esterano) con cabeza polar (grupo hidroxilo) y cola apolar. Presente en las células de los animales vertebrados, es componente esencial de las membranas plasmáticas y precursor de lipoproteínas, sales biliares, vitamina D y hormonas (sexuales y corticoesteroides). Por su carácter hidrofóbico, en sangre es transportado por las lipoproteínas y, a nivel celular se puede encontrar formando parte de las membranas o en el citoplasma en forma de "gotitas grasas", previa esterificación con un ácido graso pues el exceso de colesterol libre es tóxico para la célula. El acúmulo de colesterol esterificado intracelular, especialmente en macrófagos, también es perjudicial para el hombre, favoreciendo el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Dado que consumimos, absorbemos, sintetizamos y no podemos metabolizar completamente el colesterol, y que su acúmulo es deletéreo, no es de extrañar que su homeostasis esté sujeta a complejos y finos mecanismos de regulación.

### 2.1 Absorción de colesterol

A diario ingerimos unos 250-500 mg de colesterol que se encontrarán en la luz intestinal con unos 500-1.000 mg de colesterol procedente de las sales biliares y de la descamación celular intestinal. De la cantidad de colesterol ingerido sólo absorbemos diariamente un 40% (unos 350 mg) aunque esa proporción puede variar de un 20% a un 80%; el resto será eliminado con las heces (unos 1.200 mg/día)

El colesterol y otros esteroides (fitoesteroides) procedentes de la dieta son hidrolizados y solubilizados en micelas mixtas (fosfolípidos, ácidos grasos, ácidos biliares) para posteriormente ser absorbidos en los enterocitos del intestino delgado a través del receptor NPC1-L1 (del inglés Niemann Pick C1-Like1). A partir de ahí, gran parte de los fitoesteroides

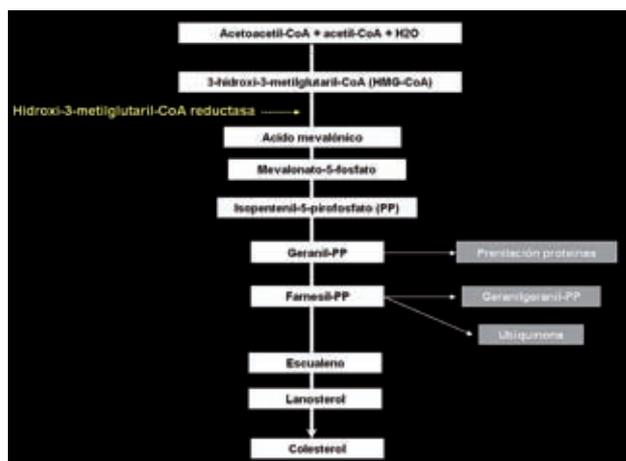
absorbidos y una menor proporción de colesterol son reenviados a la luz intestinal a través del complejo de transportadores ABCG5-G8 (del inglés Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete G5-G8; proteínas cassette de unión a ATP G5-G8). El colesterol restante alcanza el retículo endoplasmático donde es esterificado gracias al enzima ACAT (del inglés Acyl-CoA Cholesteryl Acyl Transferase; acilcolesterol aciltransferasa), sobre todo ACAT-2, para su posterior depósito citoplasmático o incorporación a lipoproteínas (quilomicrones).

## 2.2 Biosíntesis de colesterol y su regulación

La biosíntesis diaria de colesterol (unos 800 mg) supone algo menos de la mitad de su contenido orgánico. El intestino aporta unos 80 gr/día (15%) y el hígado otros 70 gr/día (10%); el resto es sintetizado en tejidos periféricos.

Este proceso tiene lugar en el retículo endoplasmático de prácticamente todas las células animales (figura 5), a partir del precursor Acetil-CoA (Acetil coenzima A) siendo el enzima limitante del proceso biosintético la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa).

Figura 5. Biosíntesis de colesterol



El proceso de síntesis y por tanto, la cantidad de colesterol intracelular, está sujeta a una estrecha regulación a tres niveles distintos:

- HMG-CoA reductasa: el nivel de colesterol intracelular regula la actividad y la degradación de la HMG-CoA reductasa por un mecanismo de retroalimentación negativo. Además, dicho nivel controla la transcripción génica del enzima vía SREBPs (del inglés Sterol Regulatory Element Binding Proteins 1 y 2; proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides) anclados en la membrana del retículo endoplasmático, donde una disminución de colesterol provoca la liberación de SREBP y posterior migración al núcleo para unirse a los SRE (del inglés Sterol Regulatory Element; elemento regulador de esteroides) e inducir la expresión génica de la HMG-CoA reductasa, aumentando la biosíntesis de colesterol. El enzima también está sujeto a regulación

hormonal vía desfosforilación por insulina (forma activa) y fosforilación inducida por glucagón (inactiva).

- Actividad de la ACAT: el aumento del colesterol libre en el retículo endoplasmático favorece la activación de la ACAT y con ello la esterificación del mismo para depósito y/o incorporación a lipoproteínas.
- Expresión de LDLR (del inglés Low Density Lipoprotein Receptor; receptor de lipoproteínas de baja densidad): regulado también vía SREBP por un mecanismo similar por el que la disminución de colesterol intracelular favorece la expresión de LDLR y con ello la captación intracelular de colesterol hasta el nivel requerido. El aumento del colesterol intracelular producirá un efecto inverso.

## 2.3 Eliminación del colesterol

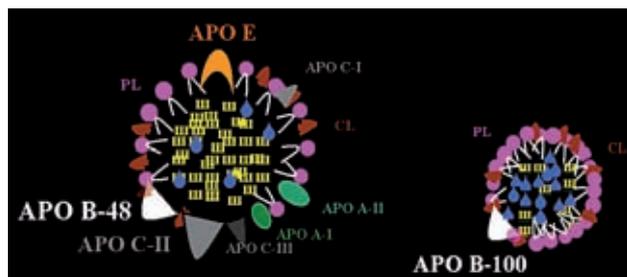
El exceso de colesterol intracelular es "evacuado" desde tejidos periféricos hasta el hígado por medio de la denominada vía del transporte reverso. Una vez allí el organismo no es capaz de metabolizarlo totalmente y debe ser eliminado a través de la síntesis de ácidos biliares, fundamental vía catabólica del colesterol en los mamíferos.

La enzima limitante de la síntesis de ácidos biliares (quenodexocólico y cólico) es la colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP7A1), perteneciente a la superfamilia del citocromo P450. Son los propios ácidos biliares -principalmente quenodexocólico- los que controlan a su vez la síntesis de esa enzima por un mecanismo de retroalimentación negativo y a través de otro regulador de la expresión génica, el FXR (del inglés Farnesoid X Receptor; receptor X farnesoide) perteneciente a la superfamilia de los receptores nucleares junto a LXR (del inglés Liver X Receptor; receptor X hepático), RXR (del inglés Retinoid X Receptor; receptor X retinoide) y PPARs (del inglés Peroxisome Proliferator-Activated Receptors; receptores activados por proliferadores de peroxisomas). A nivel hepático, el aumento intracelular de ácidos biliares activa FXR que formará heterodímeros con RXR para inducir la expresión de SHP (del inglés Small Heterodimer Partner; compañero pequeño de heterodímeros) y en última instancia reprimir la transcripción del gen de la CYP7A1, disminuyendo así la síntesis de ácidos biliares. Además, la activación de FXR estimula la excreción hepática de ácidos biliares al favorecer la expresión del gen del transportador ABCB11 (del inglés Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete B11; proteínas cassette de unión ATP B11).

## 3. Las lipoproteínas

Las lipoproteínas son estructuras esféricas subcelulares evolutivamente desarrolladas para el transporte de lípidos insolubles en el torrente sanguíneo. Están compuestas (figura 6) por una cubierta polar que contiene apolipoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre y, por un núcleo en el que se hallan los elementos hidrofóbicos (ésteres de colesterol y triglicéridos).

Figura 6. Estructura de un quilomión (izquierda) y una partícula LDL (derecha). Obsérvese la mayor cantidad de triglicéridos (en amarillo) y apolipoproteínas (B48, A, C, E) en los quilomiones y la mayor cuantía de fosfolípidos (en rosa) y colesterol esterificado (en azul) en las partículas LDL. El colesterol libre de la cubierta lipoprotéica aparece en color granate en ambas partículas.



Mediante ultracentrifugación se ha conseguido aislar 4 clases mayores de lipoproteínas plasmáticas que varían en cuanto a tamaño, densidad y composición proteica y lipídica. Estas son (figura 7) los quilomiones (QM), VLDL (del inglés Very Low Density Lipoprotein; lipoproteínas de muy baja densidad), LDL (del inglés Low Density Lipoproteins; lipoproteínas de baja densidad) y HDL (del inglés High Density Lipoproteins; lipoproteínas de alta densidad). Con una técnica más avanzada pueden identificarse también partículas IDL (del inglés Intermediate Low Density Lipoprotein; lipoproteínas de densidad intermedia) que son los remanentes de VLDL y, las subclases HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>.

**3.1 Apolipoproteínas:** proteínas de la superficie lipoprotéica que además de proporcionar estabilidad a las partículas, dirigen su destino metabólico. Denominadas con letras del abecedario, las más importantes son las apolipoproteínas A, B, C y E.

- Apolipoproteínas A: Apo AI (la más abundante en plasma) y AII se sintetizan en el hígado y son componentes estructurales de las HDL aunque también se encuentran en los quilomiones. Apo AI es además activador del enzima LCAT (del inglés Lecithin-Cholesterol Acyltransferase; lecitina-colesterol aciltransferasa) al igual que la Apo AIV (síntesis intestinal y forma libre en plasma tras liberarse de los quilomiones)
- Apolipoproteínas B: Apo B48 y Apo B100, una molécula por partícula. La primera de ellas (forma truncada de Apo B100) es de síntesis intestinal y exclusiva de los quilomiones; la segunda, de síntesis hepática y propia de VLDL, IDL y LDL. Apo B100 pero no Apo B48, es ligando del LDLR
- Apolipoproteínas C: Apo CI (muy poco abundante), CII y CIII (las más abundante de las Apo C). Presentes en todas las partículas -solo trazas en LDL-, son fundamentales en la hidrólisis de sus triglicéridos; Apo CII es activador de la LPL (del inglés Lipoprotein Lipase; lipoproteinlipasa) mientras que Apo CIII es inhibidor.

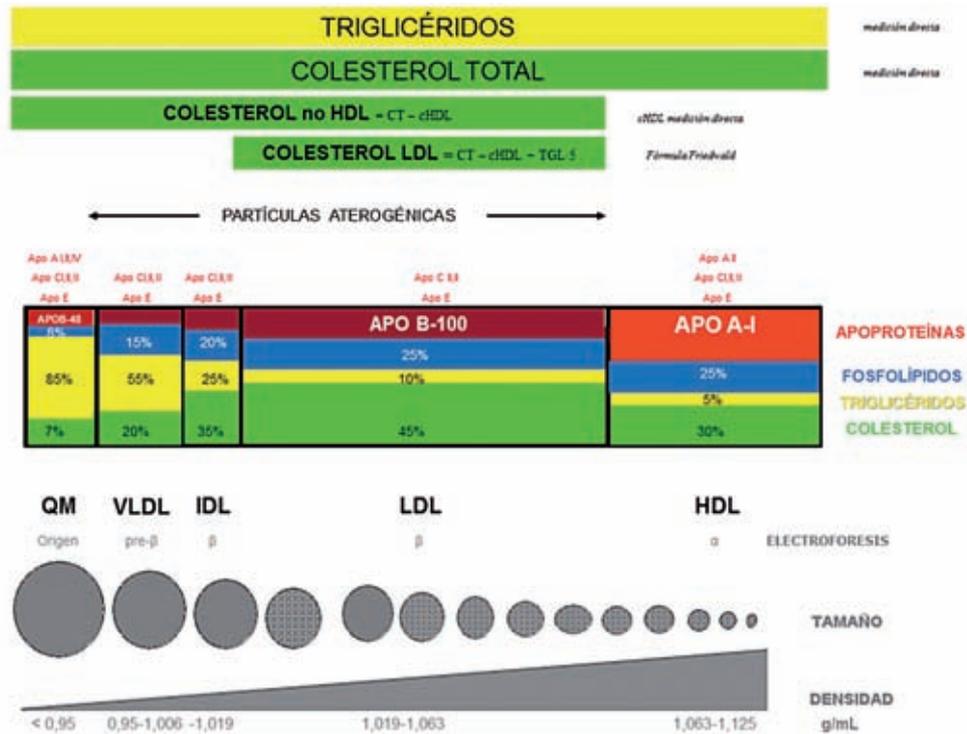
- Apolipoproteína E: de síntesis ubicua (hígado, astrocitos, macrófagos, etc) es poco abundante pero está presente en todas las lipoproteínas, incluso en LDL. La Apo E es un factor clave en la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomiones, VLDL e IDL) al actuar como ligando del LRP y LDLR a nivel hepático. El gen de la Apo E se halla en el cromosoma 19 (19q13.2) con 3 alelos típicos ( $\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 2$ ) que dan lugar a 3 isoformas de Apo E según los aminoácidos presentes en residuos 112 y 158 de la proteína: Apo E4 (arginina-arginina), Apo E3 (cisteína-arginina) y Apo E2 (cisteína-cisteína). Este polimorfismo determina la existencia de 6 fenotipos distintos de Apo E (E4/4, E3/3, E2/2, E2/3, E2/4 y E4/3) con distinta prevalencia en la población, el más frecuente de ellos Apo E3/3. La afinidad por el LDLR es distinta para cada isoforma; comparadas con ApoE3, Apo E4 tiene mayor afinidad y Apo E2 mucha menos.

### 3.2 Diferentes lipoproteínas

**Quilomiones:** partículas sintetizadas en el intestino, de gran tamaño, baja densidad y vida media de pocos minutos. Son los encargados del transporte de lípidos procedentes de la dieta. No se han relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular pero sus remanentes tienen valor aterogénico.

- VLDL: ricas en triglicéridos y colesterol, son las encargadas del transporte endógeno de lípidos desde el lugar de síntesis hepática a los tejidos periféricos. Se consideran partículas aterogénicas especialmente las de menor tamaño y contenido en triglicéridos y sus remanentes (IDL)
- LDL: producto final del metabolismo de las VLDL son altamente aterogénicas, especialmente las de pequeño tamaño y gran densidad (fenotipo B).
- HDL: sus precursores proceden del hígado, intestino y del catabolismo de otras lipoproteínas. Son las protagonistas del transporte reverso de colesterol desde tejidos periféricos hasta el hígado para su eliminación biliar. Se les considera, por tanto, como partículas antiaterogénicas.
- Lipoproteína (a) [LP(a)]: partícula lipoprotéica de función desconocida (antioxidante, reactante de fase aguda, reparadora celular...) y destino metabólico incierto pues no liga LDLR, con una apoproteína específica, la Apo(a) que se encuentra unida de forma no covalente o por puente disulfuro a la Apo B100 de las partículas LDL. La Apo(a) se sintetiza en el hígado y contiene unos dominios estructurales (kringle) homólogos a los del plaminógeno a quien puede desplazar de los sitios de unión, limitando la fibrinólisis. Comparte composición lipoprotéica con las LDL pero con una densidad media situada entre éstas y las HDL y, una movilidad pre- $\beta$  en electroforesis igual que las partículas VLDL. Las concentraciones plasmáticas de LP(a) son muy variables (0-200 mg/L), poco modificables por el ambiente (dieta, ejercicio, peso) e incluso por el trata-

Figura 7. Lipoproteínas y su composición



miento hipolipemiante, salvo nicotínico que las disminuye; esa variabilidad estructural se debe a polimorfismos genéticos de la apo(a). Estudios epidemiológicos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de LP(a) (>30 mg/L) son un factor de riesgo cardiovascular, tanto más potente cuando coexistan otros factores de riesgo, especialmente hipercolesterolemia, habiéndose señalado que esa condición pueda deberse más a su carácter protrombótico anteriormente comentado que a un valor proaterogénico.

#### 4. El laboratorio en los lípidos

En la mayoría de los centros de nuestro entorno un "perfil lipídico estándar" incluye el análisis sanguíneo de colesterol total (CT), colesterol ligado a LDL (cLDL), colesterol ligado a HDL (cHDL) y triglicéridos (figura 7). Para minimizar el impacto de las fuentes de variación biológica y/o analítica sobre el resultado de la muestra (CT 6%, cHDL 7%, cLDL 9%, triglicéridos 20%) se recomienda utilizar procedimientos analíticos estandarizados, realizar extracción tras 9-12 horas de ayuno con el paciente en sedestación al menos 5-10 minutos, sin torniquete o no aplicado más de un minuto, recogida preferente en tubos con EDTA, procesado rápido con centrifugado en menos de 3 horas y análisis en plasma del mismo día (refrigeración a 4°C no más de 3 días o congelación -20°C no más de 6 meses):

- Análisis de colesterol total: mide el colesterol contenido en todas las partículas, incluidos quilomicrones. El procedimiento de referencia es el de Abell-Kendall modificado (Center for Diseases Control and Prevention) pero suelen utilizarse de rutina procedimientos enzimáticos estandarizados.

- Determinación del colesterol HDL: a realizar en 3 pasos según método de referencia de Warnick, con ultracentrifugación a densidad 1006 g/mL (evita quilomicrones y VLDL) seguida de precipitación de lipoproteínas ApoB y medición de colesterol en sobrenadante. Esta técnica está al alcance de pocos centros y de forma rutinaria se utilizan otros métodos que obvian la ultracentrifugación (precipitación pura) o métodos de análisis directos que permitan analizar cHDL incluso con muestras que contienen hasta 1.000 mg/dL de triglicéridos.

- Análisis de triglicéridos: el método de referencia propuesto es muy complejo y escasamente utilizado. De rutina se utilizan métodos enzimáticos estandarizados y automatizables.

- Determinación del colesterol LDL: el método de referencia (β-cuantificación) combina ultracentrifugación y precipitación. Además de ciertas limitaciones (incluye colesterol de quilomicrones residuales, IDL y Lp(a)), es una técnica compleja, de larga duración y alto coste por lo que su uso está restringido a algunos centros. Como método rutinario se utiliza la medición indirecta mediante la fórmula de Friedwald (cLDL= colesterol total – cHDL – triglicéridos/5) que parte de la idea de que el colesterol total se halla contenido en las lipoproteínas VLDL, LDL y HDL, considerándose además que el colesterol contenido en las VLDL supone la quinta parte del valor de la trigliceridemia, siendo este último dato la principal limitación de la fórmula. En efecto, en casos de hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dL (colesterol VLDL es menor del 20% de la trigliceridemia), presencia de quilomicrones o disbetalipoproteinemia

(el colesterol VLDL supera el 30% de la trigliceridemia) esta fórmula es imprecisa y queda invalidada. Alternativamente se están utilizando métodos directos (ensayo homogéneo) y automatizables, útiles para el procesado de gran cantidad de muestras.

En práctica clínica toda esa valiosa información es en situaciones de riesgo cardiovascular moderado y/o determinadas dislipemias primarias, insuficiente para clasificar adecuadamente a los pacientes y optimizar medidas terapéuticas. Así, en unidades de mayor especialización pueden cuantificarse además algunas apolipoproteínas Apo A1, Apo B (número de partículas aterogénicas) y Lp<sub>(a)</sub> por métodos inmunológicos (ELISA, inmunonefelometría) no exentos de problemas para estandarización. El análisis de Apo A1 y Apo B, a pesar de no ser objetivo terapéutico definido en la mayoría de las guías y suponer un coste adicional, ofrece ciertas ventajas como el poder realizarse en muestras congeladas, no estar sujeta a variaciones en la trigliceridemia y, poseer un mayor poder predictivo de riesgo cardiovascular que cHDL o cLDL respectivamente, especialmente en los tratados con hipolipemiantes. La cuantificación de actividad enzimática (lipoproteína lipasa...), determinación de subclases de LDL (electroforesis en gradiente o ultracentrifugación analítica) o HDL (ultracentrifugación analítica) y genotipado (Apo E...) están sólo al alcance de algunos centros.

## 5. Los lípidos como factor de riesgo vascular

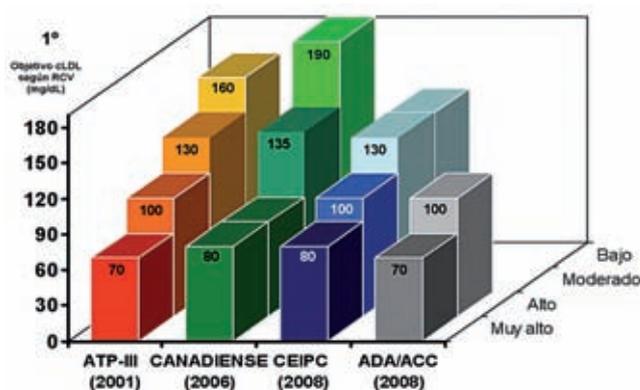
La aterosclerosis es un proceso patológico progresivo, relacionado con la edad y de marcado componente inflamatorio que afecta a arterias de mediano y gran calibre, caracterizado por el depósito de lipoproteínas en el espacio subendotelial para formar la placa de ateroma (lesión básica) y por presentar complicaciones agudas en forma de accidentes cardiovasculares (ictus, angina, infarto agudo de miocardio). Hay por tanto una relación clara entre un sustrato anatómico y un cuadro clínico, aunque originariamente no se conociera tal relación cuando el patólogo francés Loebstein acuñara el término (1829) partiendo de los vocablos griegos *athero* ('pasta') y *skleros* ('duro'). De hecho, esa relación no se estableció hasta bien entrado el siglo XX, cuando las enfermedades cardiovasculares despertaron el interés de la comunidad científica y fueron objeto de estudio al convertirse en la primera causa de muerte en USA. Se establecía así el binomino aterosclerosis-accidente cardiovascular aunque aún se desconocía su etiopatogenia. Y es que no se identifica al tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y/o hipertensión arterial como "factores de riesgo" cardiovascular y no se reconoce su valor en el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones clínicas hasta el último tercio del siglo XX, a raíz de los resultados de los grandes estudios epidemiológicos (Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial, PROCAM, etc). Desde entonces colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos

plasmáticos se han relacionado en mayor o menor medida con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, representado aproximadamente el 50% del riesgo atribuible poblacional.

**Colesterol total (CT):** estudios poblacionales y de intervención con distintas terapias hipolipemiantes (gemfibrozilo, colestiramina, nicotínico y estatinas) incluso derivación ileal quirúrgica, nos han mostrado una relación directa, gradual y continua entre el colesterol plasmático y la morbimortalidad cardiovascular. En el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), por ejemplo, se observó que con valores de colesterolemia mayores de 200 mg/dL el riesgo de accidentes coronarios aumentaba de forma exponencial.

**Colesterol LDL (cLDL):** relación también directa y continua entre cifras de cLDL plasmático –incluso en el rango de la normalidad– e incidencia de accidentes cardiovasculares. Esa relación se conoce a partir de los mismos estudios epidemiológicos y, especialmente, a raíz de los grandes ensayos con estatinas, que hicieron bueno el aforismo "cLDL cuanto más bajo mejor", llegándose a especular con que el nivel de cLDL deseado para anular el riesgo cardiovascular asociado debería situarse en torno a 50 mg/dL en prevención primaria y 30 mg/dL en secundaria, valores próximos a los de los neonatos y poblaciones primitivas. En general sabemos que por cada 38 mg/dL de reducción del cLDL se consigue una reducción de eventos cardiovasculares mayores de un 21%. Sobre estas evidencias se han apoyado las guías de práctica clínica, considerando el cLDL como el objetivo terapéutico principal y, estableciendo en función del nivel de riesgo del paciente, un nivel objetivo de cLDL definido (figura 8).

Figura 8. Objetivo terapéutico de cLDL según nivel de riesgo cardiovascular en las distintas guías clínicas



**Colesterol HDL (cHDL):** relacionado inversamente y de forma independiente con la incidencia de enfermedad cardiovascular por lo que se le considera un factor protector antiaterogénico. Este paradigma se ha fundamentado esencialmente sobre los resultados de los grandes estudios epidemiológicos. En la cohorte de Framingham, por ejemplo, fue un predictor de accidentes cardiovasculares más potente que el cLDL; así, individuos en el cuartil medio-bajo de cHDL

(45mg/dL) y tercil bajo de cLDL (100mg/dL) presentaron un riesgo relativo de accidentes cardiovasculares similar al de sujetos en el cuartil medio-alto de cHDL (65mg/dL) y cLDL en el tercil superior (220 mg/dL). Poco tiempo después y usando un modelo de riesgos proporcionales en un análisis de varias cohortes y algunos ensayos pioneros con hipolipemiantes se pudo estimar que por cada 1 mg/dL de aumento del cHDL la tasa de accidentes cardiovasculares disminuía un 2% en varones y un 3% en mujeres. Estudios más recientes nos han mostrado que ese valor predictivo persiste incluso en individuos que partían de niveles “bajos” de cLDL, tanto como 60mg/dL. Por último, datos extraídos del proyecto SCORE indican que la relación inversa entre cHDL y riesgo cardiovascular se mantiene también en mujeres, en mayores de 65 años o en individuos de bajo riesgo. A pesar de tales evidencias, este paradigma ha sido debatido sobre la base de tres observaciones. En primer lugar, el hecho de que en algunos errores innatos del metabolismo de las HDL esa relación inversa desaparezca (deficiencia familiar de CETP) o pase a ser directa como en la Apo A1 milano (bajo cHDL y bajo riesgo cardiovascular) o en la deficiencia familiar de lipasa hepática (elevación de cHDL y alto riesgo cardiovascular). En segundo lugar, no hay ningún ensayo clínico a gran escala finalizado y que fuera diseñado para demostrar que el aumento farmacológico del cHDL disminuyera el riesgo cardiovascular, aunque fármacos que aumentan cHDL (nicotínico, gemfibrozilo) sí han demostrado tales beneficios. Por último, en los grandes ensayos clínicos con estatinas, a pesar de que se mantuvo esa relación inversa entre niveles cHDL e incidencia de accidentes cardiovasculares tanto en el grupo de tratamiento activo como en el grupo control (placebo), el cambio de cHDL durante el tratamiento activo no fue siempre predictor de eventos pero tampoco lo fue el cambio en el cLDL. En definitiva, niveles plasmáticos bajos de cHDL generalmente indican un riesgo cardiovascular elevado pero desconocemos si su elevación por medio de fármacos disminuye este riesgo, especialmente en pacientes ya tratados con estatinas.

**Triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular:** llevamos medio siglo a vueltas con el papel de los triglicéridos en la promoción de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica con resultados variables e inconsistentes en diversas investigaciones epidemiológicas. Resolver esa cuestión no está exenta de problemas, primero porque desde un punto de vista patogénico la trigliceridemia deben considerarse deletérea en la medida en que refleje un aumento de lipoproteínas aterogénicas y eso no siempre es así; segundo, porque hay una estrecha e inversa relación entre ésta y los niveles plasmáticos de cHDL con contribuciones relativas al riesgo cardiovascular de difícil disección. En los últimos años y de forma consistente se ha reconocido la trigliceridemia medida en estado postprandial (2-4 horas tras la ingesta) como predictor de accidentes cardiovasculares incluso tras controlar

por otros factores como el cHDL y esa observación no es una banalidad dado que pasamos gran parte de nuestras vidas en ese estado. Más recientemente, un análisis post-hoc del ensayo PROVE IT-TIMI 22 nos mostraba que pacientes que alcanzaron niveles de trigliceridemia en ayunas menor de 150 mg/dL tuvieron una menor morbimortalidad cardiovascular incluso entre quienes había alcanzado cifras de cLDL inferiores a 70mg/dL, calculándose que por cada 10mg/dL de descenso de trigliceridemia había una disminución del riesgo relativo del objetivo primario compuesto de un 1,6%.

**Colesterol no HDL:** se calcula directamente restando del colesterol total el colesterol HDL. Da una idea del capital aterogénico circulante (remanentes, cVLDL y cLDL), especialmente en casos de hipertrigliceridemia en los que no dispongamos de  $\beta$ -cuantificación y/o métodos directos para análisis de cLDL. Se ha recomendado considerarlo como objetivo terapéutico secundario en sujetos con trigliceridemia  $\geq$  a 200mg/dL, siendo su valor deseable no superior a 30 mg/dL el valor objetivo de cLDL; por ejemplo, si el objetivo de cLDL en un paciente fuera inferior a 100 mg/dL, el objetivo para el colesterol no HDL debería ser un valor inferior a 130 mg/dL.

**Niveles de apolipoproteína B:** dado que cada partícula de VLDL y LDL contiene una molécula de Apo B100 podemos decir que los niveles plasmáticos de Apo B reflejan el número de partículas y por tanto, el capital aterogénico. En estudios poblacionales tales niveles han sido factores de riesgo cardiovascular independiente y, en los grandes ensayos con hipolipemiantes su poder predictivo ha superado al del colesterol total, cLDL e incluso al del colesterol no HDL. Aunque se sabe que el riesgo aumenta progresivamente con cifras superiores a 100mg/dL no se definido un punto de corte preciso.

**Algunos cocientes:** la contribución de los lípidos en la evaluación del riesgo cardiovascular basándose exclusivamente en el nivel de cLDL ha resultado insuficiente. Con el objeto de mejorar el poder predictivo y teniendo en cuenta el balance entre el capital aterogénico circulante (colesterol total, cLDL, triglicéridos, Apo B) y antiaterogénico (cHDL, Apo A), se han analizado distintos cocientes. Como norma general sabemos que predicen mejor el riesgo que cada uno de sus componentes por separado.

- Cociente cLDL/cHDL: se consideran cifras de riesgo, en prevención primaria valores superiores a 3,5 (varones) o 3 (mujeres), y en prevención secundaria valores superiores a 3 (varones) o 2,5 (mujeres).
- Cociente CT/cHDL: llamado también índice aterogénico o índice de Castelli. Es de especial utilidad sobre el cLDL/cHDL cuando la trigliceridemia supera los 300mg/dL y el cálculo indirecto de cLDL empieza a resultar erróneo. Se consideran cifras de riesgo, en prevención primaria valores superiores a 5 (varones) o 4,5 (mujeres) y, en pre-

vención secundaria valores superiores a 4 (varones) o 3,5 (mujeres).

- Cociente ApoB/ApoA: en muchos estudios ha resultado un predictor de riesgo cardiovascular más potente que CT/ cHDL o cLDL/cHDL. Se consideran cifras de riesgo, en prevención primaria valores superiores a 1 (varones) o 0,9 (mujeres) y, en prevención secundaria valores superiores a 0,8 (varones) o 0,7 (mujeres).

## Bibliografía recomendada

1. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*. 2004; 303: 1201-4.
2. Gil A. Tratado de nutrición. Tomo I. Composición y calidad nutritiva de los alimentos. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2010
3. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-316.
4. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006; 259: 247-258.
5. Barter PJ, Rye KA. Relationship between the concentration and anti-atherogenic activity of high-density lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 2006; 17: 399-403.
6. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-28.
7. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001;294: 1866-1870.
8. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206: 611-616.
9. Edwards PA, Kast HR, Anisfeld AM. BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *J Lipid Res* 2002; 43: 2-12
10. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 547-553.
11. deGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA. Clinical Significance of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51; 49-55
12. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343:425-430.
13. Gomez-Coronado D, Alvarez II, Entrala A, Olmos IM, Herrera E, Lasuncion MA. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population: Allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 147: 167-176
14. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.
15. Gómez-Gerique JA, Fabiani Romero F. Métodos de estudio de lipoproteínas. En: Millán Nuñez-Cortés Editor. *Medicina cardiovascular*. Masson SA, 2005; 639-659
16. Lammert F, Wang DQ-H. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology*. 2005; 129: 718-734.
17. Michael S Brown and Joseph L Goldstein . The SREBP Pathway: Regulation of Cholesterol Metabolism by Proteolysis of a Membrane-Bound Transcription Factor. *Cell*, 1997; 89: 331-340
18. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Pallardo LF et al. Cocientes lipoprotéicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22: 25-32
19. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, for the PROVE-IT TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724-730.
20. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986; 15: 254-273
21. Recommendations for improving cholesterol measurement: a report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. (NIH Publication No. 90-2964). Bethesda, MD:National Institutes of Health, February 1990.
22. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2000; 151: 357-379.
23. Sacks FM. The relative role of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: evidence from large-scale statin and fibrate trials. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: N14-N18.
24. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw JT, Gnuudson V. triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450-458
25. Senti M, Pedro-Botet J, Nogués X, Rubiés-Prat J. Influence of intermediate-density lipoprotein on the accuracy of the Friedwald formula. *C Chem* 1991; 37: 1394-1397.
26. Van der Steeg WA, Boekholdt SM, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007; 146: 640-648.
27. Warnick GR, Wood PD. National Cholesterol Education Program Recommendations for Measurement of High Density Lipoprotein Cholesterol: Executive Summary, *Clin Chem* 1995; 41:1427-1433