

3. Joven, J.; Rubiés-Prat, J.; Espinel, E., et al.: Apoprotein A I and high density lipoprotein subfractions in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Nephron*, 40: 451-454, 1985.
4. Rubiés-Prat, J.; Joven, J.; Espinel, E.; Capdevila, L.: High density lipoprotein cholesterol subfractions in patients with renal grafts compared with patients in chronic uremia. *Transpl. Proc.*, 18: 1.443-1.444, 1986.
5. Rubiés-Prat, J.; Espinel, E.; Joven, J., et al.: High density lipoprotein cholesterol subfractions in chronic uremia. *Am. J. Kidney Dis.*, 9: 60-65, 1987.
6. Joven, J.; Masana, L.; Villabona, C.; Martí, C.: Increased synthesis of apoprotein B-LDL in the nephrotic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.*, 17: A10 (Abstr), 1987.
7. Joven, J.; Rubiés-Prat, J.; Espinel, E., et al.: High density lipoproteins in untreated idiopathic nephrotic syndrome without renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant* (en prensa).

Estructura y composición de las lipoproteínas

R. Solá¹, L. Masana², J. Joven³

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Sant Joan de Reus.
2. Medicina Interna. Facultad de Medicina de Reus, Universidad de Barcelona.
3. Laboratorio del Hospital Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina de Reus, Universidad de Barcelona.

Las lipoproteínas son complejos hidrosolubles, constituidas por colesterol libre y esterificado, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas específicas denominadas apoproteínas. También pueden tener otros lípidos complejos, como los esfingolípidos (1). Las lipoproteínas representan la unidad funcional de transporte de los lípidos en el plasma, siendo estructuras dinámicas sujetas a un proceso de intercambio y transferencia de sus distintos componentes (2).

En la estructura de las lipoproteínas, los triglicéridos y el colesterol se sitúan formando un core hidrofóbico, condicionado por sus características de ser lípidos altamente apolares, y a su alrededor se configura una superficie relativamente más hidrofílica constituida por los fosfolípidos, colesterol libre y las apoproteínas. Las lipoproteínas tienen una estructura común de tipo pseudomicelar (1).

Las apoproteínas (apo) son la fracción proteica de las lipoproteínas, conociéndose distintos tipos estructurales con diferente secuencia de aminoácidos y propiedades funcionales (1, 2).

Actualmente, las lipoproteínas se clasifican en relación a su distinta densidad específica que permite la separación por técnicas de ultracentrifugación. La densidad de las lipoproteínas se relaciona inversamente con su medida y proporción proteica oscilando entre 0,9 g/ml y 1,28 g/ml.

Las familias lipoproteicas más importantes son: los quilomicrones, que tienen una densidad inferior a 0,95 g/ml; las lipoproteínas de muy baja

densidad (Very Low Density Lipoproteins o VLDL), con una densidad entre 0,95 g/ml y 1,006 g/ml; las lipoproteínas de densidad intermedia (Intermediate Density Lipoproteins o IDL), con una densidad entre 1,006 y 1,019 g/ml; las lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoproteins o LDL), con una densidad entre 1,019 y 1,063 g/ml; y por último, las lipoproteínas de alta densidad (High Density Lipoproteins o HDL), con una densidad entre 1,063 y 1,21 g/ml, de la que se distinguen al menos dos subfracciones, HDL2 y HDL3 (3). Cada lipoproteína en su rango de densidad engloba distintas subfracciones.

Las diferencias de densidad también pueden expresarse en unidades Svedberg de flotación (Sf). Los quilomicrones que flotan a más de 400 Sf, las VLDL que flotan entre 20-400 Sf, las LDL que flotan en un rango de 0-20 Sf, y las HDL que quedan en el sedimento.

Las lipoproteínas también pueden ser separadas por métodos electroforéticos en base a las diferencias en la relación de la carga eléctrica/masa, determinada básicamente por su contenido proteico. Así, las LDL se clasifican según la movilidad electroforética, en un gel de agarosa, como beta lipoproteínas con movilidad beta globulina, las VLDL con movilidad alfa-2 globulina como prebeta lipoproteína y las HDL como alfa lipoproteínas con movilidad alfa-1 globulina. Los quilomicrones no migran y permanecen en el origen (1).

Composición de las lipoproteínas

Los quilomicrones

Son sintetizados en las células de la mucosa intestinal, del duodeno y del yeyuno, durante la absorción de grasas de la dieta (los triglicéridos total o parcialmente hidrolizados por la acción de la

lipasa pancreática forman ácidos grasos, glicerol y monoglicéridos). La función de los quilomicrones estriba en el transporte de triglicéridos para su captación y utilización a nivel celular. En la mucosa intestinal, los triglicéridos y el colesterol esterificado se unen a varias apoproteínas, sintetizadas en la mucosa intestinal: apoA-I, apoA-II, apoA-IV y apoB:48. Las partículas lipoproteicas son secretadas por las células intestinales a la linfa, siendo un elemento imprescindible para la secreción de los quilomicrones la presencia de la apoB:48.

Por el conducto torácico, los quilomicrones nacientes van a la circulación general, adquiriendo apoC y apoE por su interacción con otras lipoproteínas, entre ellas las HDL. La presencia de apoC-II es imprescindible para que la enzima lipoprotein lipasa (LPL) del endotelio vascular transforme la molécula de los quilomicrones en remanentes, que serán estructuras desprovistas de triglicéridos por la acción lipolítica de la LPL y enriquecidas en apoC y colesterol esterificado por la acción del complejo de transferencia de colesterol esterificado, conocido también como Proteína que transfiere colesterol esterificado (Cholesteryl Ester Transfer Protein o CETP) (1).

En esta interconversión metabólica, la mayoría de los componentes de la superficie de los quilomicrones, como la apoA-I y los fosfolípidos, son transferidos a la HDL3, contribuyendo a la formación de la subfracción HDL2, siendo importante la acción de la enzima Lecitina: colesterol acil transferasa (LCAT) formando parte del CETP (1). Los remanentes de los quilomicrones son captados por el hígado por la vía del receptor apoE y participarían en el metabolismo del colesterol inhibiendo su síntesis a nivel hepático; también se pueden internalizar en las células periféricas (fibroblastos y células musculares lisas) aumentando su contenido en colesterol, lo cual sugiere un cierto papel aterogénico de los remanentes de los quilomicrones. La composición y características de los quilomicrones se detallan en la tabla I.

TABLA I

Constantes físico-químicas de los quilomicrones

Densidad:	< 0,95 g/ml
Diámetro:	800 - 1.000 Å
Composición:	
Lípidos totales:	98 % de la masa total de la partícula
Triglicéridos:	~ 90 % de los lípidos totales
Fosfolípidos:	~ 8 % " " " "
Colesterol :	~ 5 % " " " "
Proteínas totales:	2 % de la masa total de la partícula
Apoproteínas más importantes:	apoB:48; apoA-I; apoA-II; apoA-IV;
	también hay apoCs y apoE

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

El hígado sintetiza y segrega a la circulación partículas de VLDL que vehiculizan triglicéridos sintetizados a partir de ácidos grasos libres y de precursores no lipídicos resultantes del catabolismo de los hidratos de carbono. Algunas de las partículas de VLDL hidrolizadas por la acción de la LPL son transformadas en partículas remanentes, también denominadas IDL, que por delipidación posterior podrán ser convertidas en LDL (4). Durante el proceso de lipólisis, algunos fosfolípidos y colesterol libre son transferidos a las subfracciones de las HDL (1).

Las alteraciones en la distinta proporción de colesterol esterificado en el core de la partícula de VLDL no permiten la lipólisis de la misma, de forma que las partículas enriquecidas con colesterol esterificado no son el sustrato más idóneo para la delipidación en cascada de las VLDL a LDL (5).

En el proceso lipolítico de transformación de las IDL a LDL intervienen distintos enzimas, destacando la importancia de la lipasa hepática, de la que no se conoce su papel metabólico preciso. La apoB:100 secretada por el hígado se encuentra en las VLDL y en sus partículas remanentes o IDL permitiendo la captación hepática de las mismas por la vía del receptor de las LDL o receptor apoB:100,E; pero estas partículas también poseen apoE, por lo que serán también reconocidas por el receptor apoE de las células hepáticas. Las características de la composición de las VLDL se detallan en la tabla II.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Las LDL transportan la mayor parte del colesterol plasmático. Se consideran distintas subfracciones de LDL aisladas por ultracentrifugación secuencial y que podrían representar productos de

TABLA II

Constantes físico-químicas de las lipoproteínas de muy baja densidad

Densidad:	0,95 a 1.006 g/ml.
Diámetro:	280 - 800 Å
Composición:	
Lípidos totales:	90 % de la masa total de la partícula
Triglicéridos:	~ 60 % de los lípidos totales
Fosfolípidos:	~ 28 % " " " "
Colesterol :	~ 17 % " " " "
Proteínas totales:	~ 10-20 % de la masa total de la partícula
Apoproteínas más importantes:	apoB:100; apoCs, apoE;
Otras apoproteínas:	apoA-I; apoA-II; apoB:48;

la delipidación en cascada de las VLDL o tener otro origen metabólico independiente de las VLDL (6).

La composición y características físico-químicas de las LDL se muestran en la tabla III. La apoB:100 es la apoproteína mayoritaria de las LDL permitiendo la interacción con el receptor apoB:100,E de las células periféricas y del hepatocito (7). Las LDL son catabolizadas en las células previa interacción entre la apoB:100 y su receptor, aunque también podrán ser catabolizadas por una vía menos específica o independiente del receptor. No se puede descartar que los receptores de las LDL además de intervenir en la catabolización de las LDL, también regulen su síntesis hepática (6).

TABLA III

Constantes físico-químicas de las lipoproteínas de baja densidad

Densidad:	1.006 - 1.063 g/ml.
Diámetro:	200 - 250 A
Composición:	
Lípidos totales:	75 % de la masa total de la partícula
Triglicéricos:	~ 10 % de los lípidos totales
Fosfolípidos:	~ 30 % " " " "
Colesterol :	~ 60 % " " " "
Proteínas totales:	25 % de la masa total de la partícula
Apoproteínas más importantes:	apoB:100;
Otras apoproteínas:	apoCs y apoE

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las HDL son una mezcla heterogénea de macromoléculas, diferenciables por el tamaño, composición química y propiedades físico-químicas (1). El origen de las partículas de HDL es diverso constituyéndose o sintetizándose a nivel intestinal, hepático o a partir de los componentes de los quilomicrones.

La fracción HDL se puede separar en distintas subfracciones, la HDL1 (1,055 a 1,085 g/ml), la HDL2 (1,063 a 1,121 g/ml) y la HDL3 (1,125 a 1,210 g/ml). Las diversas subfracciones de las HDL se caracterizan por su distinta composición de lípidos y proteínas, así como diferentes propiedades físico-químicas y funcionales, las cuales representan probablemente lipoproteínas en distintos estadios de maduración.

Las características físico-químicas generales de las HDL se muestran en la tabla IV, pero mencionaremos algún aspecto concreto como que la relación lecitina/esfingomielina es de 5/1 y el cociente entre el colesterol esterificado y el colesterol libre es de 3/1. La HDL2 está compuesta en un 60 % por lípidos y un 40 % de proteína y la HDL3

TABLA IV

Constantes físico-químicas de las lipoproteínas de alta densidad

Densidad:	1.063 - 1.210 g/ml
Diámetro:	50 - 150 A
Composición:	
Lípidos totales:	50 % de la masa total de la partícula
Triglicéricos:	~ 10 % de los lípidos totales
Fosfolípidos:	~ 50 % " " " "
Colesterol :	~ 32 % " " " "
Proteínas totales:	50 % de la masa total de la partícula
Apoproteínas más importantes:	apoA-I y apoA-II;
Otras apoproteínas:	apoCs; apoD y apoE;

contiene un 45 % de lípidos y un 55 % de proteína. La apoA-I y la apoA-II son el componente proteico más importante de las HDL, variando su proporción en las distintas subfracciones, de forma que la relación molar de apoA-I/apoA-II sería de 9/1 para la HDL2 y de 2/1 para la HDL3 (1).

Los grupos polares de la fosfatidilcolina y de la esfingomielina conjuntamente con las apoproteínas se orientan en la periferia de la partícula; por el contrario, los lípidos apolares como los triglicéridos y el colesterol esterificado se localizan en el core de la partícula (1).

Las distintas subfracciones de las HDL estarían relacionadas metabólicamente por la interconversión entre ellas; así las HDL3 se transformarían en las HDL2 por medio de la integración de los componentes de la superficie de las partículas ricas en triglicéridos (2). La subfracción HDL1 contiene apoE, cuya presencia se incrementa notoriamente en varias especies animales y en el hombre después de dietas ricas en colesterol, denominándose HDLc (8); esta partícula también puede formarse por la incorporación de colesterol y apoE en la HDL2 (2).

TABLA V

Propiedades de las apolipoproteínas humanas

Apo	Peso molecular aparente (en daltons)	Número de aminoácidos
A-I	28.016	243
A-II	17.414	154
A-IV	46.000	393
B-100	514.000	4.563
B-48	250.000	?
C-I	6.630	57
C-II	8.825	79
C-III	8.764	79
D	32.000	?
E	34.000	299
H	43.000	?

TABLA VI

Composición apoproteica de las lipoproteínas humanas (g/100 g proteína)

Apo	Quilomicrones	VLDL	LDL	HDL2	HDL3
A-I	33,0	0,9	0,8	58,7	64,9
A-II	Trazos	0,2	0,4	10,0	25,6
A-IV	14,0	ND	ND	ND	Trazas
B-48	5,0	A	A	A	A
B-100	A	25,0	95,0	3,0	A
C	32,0	55,0	2,0	13,0	5,0
D (apoA-III)	ND	ND	A	2,0	4,0
E	10,0	15,0	3,2	3,0	1,0

apo: apoproteína; ND: no determinada; A: ausente.

La presencia de apoA en las partículas permitirá su captación a nivel hepático, renal y de los órganos que sintetizan hormonas estrogénicas, desconociéndose el mecanismo molecular de esta captación, aunque se ha sugerido la existencia de un receptor apoA-I (9).

Las apoproteínas

Las apoproteínas son importantes constituyentes estructurales de las lipoproteínas participando en su síntesis, secreción, procesado y catabolismo. Los avances tecnológicos han permitido la identificación, aislamiento y caracterización de varias apoproteínas (9, 10) (tabla V). La composición apoproteica de las lipoproteínas humanas viene detallada en la tabla VI.

En la actualidad, se conocen distintas isoformas de apoA-I, apoA-II y apoE, diferenciables por sus distintas características físico-químicas. La apoA-I y la apoE presentan diversos variantes genéticos que condicionan las distintas secuencias de aminoácidos y modificaciones funcionales (9). Para mayor información, veáanse las tablas VII y VIII.

TABLA VII

Variantes estructurales de las apoA-I

Tipo de apoA	Sustitución de a.a. en relación a apoA-I
apoA-I Milano	(Arg) 173 — (Cys)
apoA-I Munster 2A (Marburg)	(Lys) 107 — inexistente
apoA-I Munster 3A	(Asp) 103 — (Asn)
apoA-I Munster 3B	(Pro) 4 — (Arg)
apoA-I Munster 3C	(Pro) 3 — (His)
apoA-I Munster 3D	(Asp) 213 — (Gly)
apoA-I Munster 4	(Glu) 198 — (Lys)
apoA-I Giessen	(Pro) 143 — (Arg)
apoA-I Norway	(Glu) 136 — (Lys)
apoA-I - CIII deficiente	gen A-I intercalado

apo: apoproteína.

TABLA VIII

Polimorfismo de la apoE humana
Variaciones estructurales en relación a la forma E-3

	Sustitución de aminoácidos
E 5	desconocida
E 4	(Cys) 122 — (Arg)
E 3	
E 3*	(Ala) 99 — (Thr); (Ala) 152 — (Pro)
E 3**	(Cys) 112 — (Arg); (Arg) 142 — (Cys)
E 2	(Arg) 158 — (Cys)
E 2*	(Arg) 145 — (Cys)
E 2**	(Lys) 146 — (Gln)
E1	(Gly) 127 — (Asp); (Arg) 158(Cys)

Bibliografía

1. Assmann, G.: Biochemistry of lipoprotein. En: Lipid metabolism and atherosclerosis. Assmann, G., Ed. Schattauer-Verlag FK, Stuttgart, págs. 14-44, 1982.
2. Scanu, A. M.: Plasma lipoproteins: An overview. En: Biochemistry and biology of plasma lipoproteins. Scanu, A. M., Spector, A. A., Eds. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, págs. 1-10, 1986.
3. Havel, R. J.; Eder, H. E.; Bragdon, J. H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J. Clin. Invest., 34: 1.345-1.353, 1955.
4. Bilheimer, D. M.; Eisenberg, S.; Levy, R. I.: The metabolism of very low density lipoprotein proteins. I. Preliminary in vitro and in vivo observations. Biochem. Biophys. Acta, 260: 212-221, 1972.
5. Oschry, Y.; Olivecrona, T.; Deckelbaum, R. J. et al.: Is hypertriglyceridemic very low density lipoprotein a precursor of normal low density lipoprotein? J. Lipid Res., 26: 158-167, 1985.
6. Goldstein, J. L.; Brown, M. S.: Familial hypercholesterolemia. En: The metabolic basis of inheri-

- ted disease. Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B.; Fredrickson, D. S.; Goldstein, J. L.; Brown, M. S., Eds. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, págs. 672-730, 1983.
7. Goldstein, J. L.; Brown, M. S.: Binding and degradation of low density lipoprotein by cultured human fibroblast. *J. Biol. Chem.*, 249: 5.153-5.162, 1974.
 8. Mahley, R. W.; Bersot, T. L.; Innerarity, A., et al.: Alterations in human high-density lipoprotein, with or without increased plasma cholesterol, induced by diets high in cholesterol. *Lancet* i: 807-809, 1978.
 9. Breslow, J. L.: Genetics of the plasma apolipoproteins. En: *Biochemistry and biology of plasma lipoproteins*. Scanu, A. M.; Spector, A. A., Eds. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, págs. 85-144, 1986.
 10. Knott, T. J.; Pease, R. J.; Powell, L. M., et al.: Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. *Nature*, 323: 734-738, 1986.

Alteraciones del metabolismo lipoproteico en la insuficiencia renal crónica

J. Joven¹, R. Albertí², C. Villabona³, E. Espinel⁴, J. L. Paternain⁵, T. Bargalló⁶

1. Laboratorio del Hospital Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina de Reus, Universidad de Barcelona.

2. Laboratorio del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

3. Servicio de Medicina Interna, Hospital Príncipes de España, Bellvitge.

4. Servicio de Nefrología del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona.

5. Bioquímica. Facultad de Medicina de Reus, Universidad de Barcelona.

6. Universidad de Barcelona. Unitat Recerca de Lípids.

Ya desde principios del siglo XIX se conoce la existencia de alteraciones lipídicas en la insuficiencia renal crónica en ausencia de síndrome nefrótico. Aunque desapercibidos en aquellos tiempos, estos hallazgos han ido generando un interés creciente, ya que se perpetúan a lo largo de la historia "natural" de la enfermedad, y la relación entre dislipemia y aterosclerosis.

La anomalía lipídica más frecuente en pacientes dializados y no dializados, que se da en el 20-70 % de los casos, es la hipertrigliceridemia (1). En general, de acuerdo con la clasificación de la OMS, presentan una dislipemia tipo IV, es decir un aumento de los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL o very low density lipoproteins); en la insuficiencia renal crónica hay, además, una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL o high density lipoproteins).

Alteraciones lipoproteicas en la insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador. Fueron Bagdade et al. (2) los primeros que estudiaron de forma seriada las alteraciones lipoproteicas en es-

tos pacientes, encontrando como dato más llamativo hipertrigliceridemia. Posteriormente (3), compararon su fenotipo lipoproteico con el encontrado en un grupo de pacientes tratados con hemodiálisis. La hipertrigliceridemia se encontraba en ambos grupos de pacientes, pero ésta era mayor en el grupo de los tratados con hemodiálisis. También se pudo comprobar que la alteración mejoraba al optimizar la eficacia de la diálisis. Los datos aportados por Brons et al. (4) indicaban la falta de correlación entre el grado de insuficiencia renal crónica y las concentraciones de triglicéridos y colesterol. Por otra parte, encontraron dislipemia tipo IV en el 53 % de los pacientes.

No faltan datos en la literatura (5) a favor de un aumento del colesterol en los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador. Otros autores, estudiando enfermos en diversos grados evolutivos de la enfermedad (6), observaron que los triglicéridos comenzaban a elevarse con creatininas superiores a 2 mg/dl, y que los pacientes en insuficiencia renal crónica terminal tenían concentraciones plasmáticas de triglicéridos inferiores a los de enfermedad incipiente.

Otros autores (7), comparando los pacientes en tratamiento conservador y con hemodiálisis, encontraron en ambos grupos una proporción similar de hipertrigliceridemia (69 y 70 %), con una hipercolesterolemia moderada en el 30 % de los casos en tratamiento conservador. En ninguno de los dos grupos pudo comprobarse una correlación entre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y las de creatinina, ni entre los primeros y el peso corporal. En ambos grupos, la concentración de colesterol-HDL estaba disminuida. En 1976, Wochos et al. (8), en una serie más amplia, confirmaron estos resultados y comprobaron que las