

Las Lipoproteínas Plasmáticas en las Hepatopatías

Dr. Alfredo Martín Obando**

Las lipoproteínas de plasma normal, pueden dividirse de acuerdo al tamaño de la partícula y a su densidad, en quilomicrones, lipoproteínas VLD (lipoproteínas de muy baja densidad), lipoproteínas LD (lipoproteínas de baja densidad) y lipoproteínas HD (lipoproteínas de alta densidad).

Los quilomicrones y las lipoproteínas VLD transportan a los triglicéridos del intestino y del hígado, hacia los tejidos donde son hidrolizados por una lipoprotein-lipasa. La función de las lipoproteínas LD no se conoce, pero pudiera ser que su éster-colesterol represente el transporte del colesterol tisular al hígado para allí ser convertido en ácidos biliares. Las lipoproteínas HD actúan como sustrato y como activador de la fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa. Esta enzima plasmática transfiere un ácido graso de la posición beta de la fosfatidilcolina, al grupo 3-beta-hidroxil del colesterol libre. Se produce así el éster-colesterol y la lisofosfatidilcolina. (3) Esta reacción es válida para la mayor parte del intercambio plasmático de los ésteres-colesterol. Las lipoproteínas HD-apoproteicas también activan la lipoprotein-lipasa.

Si la actividad de la fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa disminuyera, uno esperaría que el colesterol libre y la fosfati-

dilcolina se acumularan en el plasma y que la lisofosfatidilcolina y el éster-colesterol disminuyeran. Estos cambios se presentan en casos de deficiencia familiar de esta enzima. (10) También se presentan en varios tipos de hepatopatías, aunque en algunos pacientes las concentraciones plasmáticas del éster-colesterol pueden estar normales o elevadas.

Hay otros cambios en las lipoproteínas plasmáticas, comunes a las hepatopatías y a la deficiencia familiar de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa. En ambos casos, las concentraciones de triglicéridos en ayunas, tienden a estar aumentadas. En condiciones normales, el exceso de triglicéridos es transportado por los quilomicrones o por las lipoproteínas VLD, pero en los casos de deficiencia de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa o de hepatopatías, el exceso de triglicéridos no viaja en estas subclases lipoproteicas. En la fracción lipoproteica VLD se encuentran cantidades normales de lípidos (aislados por ultracentrifugación), pero éstos migran en la electroforesis, con movilidad beta y no pre-beta. Se ha propuesto que esta movilidad anormal se deba a una composición apoproteica alterada (14), y/o a un cambio en la composición de los lípidos. En la deficiencia de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa, la movilidad normal de las lipoproteínas VLD se puede recuperar por incubación de la enzima. (4)

En los pacientes que observamos con ictericia obstructiva, la movilidad de las lipoproteínas VLD fue normal cuando la actividad de la fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa, no estaba disminuida, y las lipo-

* Este trabajo es producto de algunas de las investigaciones realizadas durante el año de 1976, en la Unidad de Medicina del Royal Free Hospital, de Londres y fue presentado para ingresar a la Asociación Costarricense de Gastroenterología.

**Asistente de Gastroenterología y Docente Ad-Honorem, Sección y Cátedra de Medicina Hospital México, C.C.S.S.

proteínas VLD tenían una composición normal, observadas por microscopía electrónica. Cuando estuvo disminuida la actividad enzimática, las lipoproteínas VLD presentaron una movilidad anormal, tanto desde el punto de vista químico, como a la observación por el microscopio electrónico. La cantidad de lipoproteínas VLD fue relativamente baja, los triglicéridos VLD lipoproteicos (como porcentaje de la lipoproteína VLD total), disminuyeron y las proteínas aumentaron. Al microscopio electrónico, las lipoproteínas VLD tuvieron tamaños heterogéneos y ocasionalmente se observaron partículas en forma de liposoma. Tales cambios son similares a los encontrados en la deficiencia familiar de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa.

En casos de hepatopatías la fracción lipoproteica LD es llamativamente anormal y los cambios también son similares a los encontrados en la deficiencia familiar de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa.

En esta última enfermedad y en el caso de muchos pacientes ictericos, se encontró una "lipoproteína obstructiva" (X). La partícula tiene una composición anormal y tiene una estructura inusual al ser observada al microscopio electrónico. (5). Principalmente se compone de fosfatidilcolina y colesterol libre y su apoproteína principal (apo-C), no se presenta comúnmente en las lipoproteínas LD. Pareciera que la presencia de la lipoproteína X en las hepatopatías no dependiera de la baja actividad de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa, ya que también ha sido encontrada por otros, (13) en casos de alta actividad plasmática de esta enzima (con una elevada concentración plasmática de éster-colesterol), y en los pacientes con ictericia obstructiva. Pero en la deficiencia hereditaria de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa, la presencia de lipoproteína X probablemente esté relacionada de alguna manera, a la ausencia de la enzima en el plasma.

En estos casos, también las lipoproteínas LD son anormales porque ésta es la fracción que transporta el exceso de triglicéridos, como se dijo antes. En la deficiencia de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa, pareciera que hay dos especies de lipoproteínas en la fracción lipoproteica LD, además de la lipoproteína X. (4) Una es una partícula grande, centelleante; la otra, una pequeña partícula esférica, similar en forma y tamaño a la lipoproteína LD. Ambas son ricas en triglicéridos.

En casos de ictericia obstructiva también han sido reportadas tres especies de lipopro-

teínas LD, encontradas por ultracentrifugación zonal. (7) El más rápido de los supernadantes era particularmente rico en triglicéridos.

Estudios posteriores (9) también han logrado reconocer tres componentes lipoproteicos LD en las hepatopatías. Además de la lipoproteína X, se ha encontrado una gran lipoproteína LD rica en triglicéridos (de 30 a 70 nm=300-700Å) la cual contiene tanto apoproteínas B como C, lo que sugiere que sea el resultado de una disminuida actividad de la lipasa hepática. Se apunta que la presencia de esta lipoproteína beta-2 LD, representa un aumento en los triglicéridos lipoproteicos LD encontrados en hepatitis e ictericias obstructivas, a la vez que proponen que la tercera partícula lipoproteica LD, de tamaño normal, tenga una composición normal (a diferencia de la encontrada en la deficiencia de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa, que es rica en triglicéridos).

Las lipoproteínas LD de nuestros pacientes con ictericia obstructiva, también muestran gran heterogeneidad. Se ha confirmado por cromatografía de columna con agarosa, que puede haber tres (o más) partículas de la fracción lipoproteica LD. Una partícula grande, rica en triglicéridos; una lipoproteína LP-X y una partícula lipoproteica LD de tamaño normal (aproximadamente 21 nm 210 Å).

La heterogeneidad de la fracción lipoproteica LD parece estar relacionada a la fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa. En pacientes con actividad enzimática normal o elevada, las lipoproteínas LD fueron menos heterogéneas y la partícula grande, rica en colesterol, generalmente estuvo ausente. En algunos pacientes se encontraron lipoproteínas LP-X y LD "normales", mientras que en otros, sólo se encontraron lipoproteínas LD "normales".

En pacientes con baja actividad de la fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa, hubo un notorio aumento en el contenido de triglicéridos de las lipoproteínas LD, y en todos nuestros pacientes existió una relación significativa entre la actividad enzimática y la relación de los triglicéridos lipoproteicos VLD con los triglicéridos lipoproteicos LD.

A diferencia de otros reportes (9), encontramos que las lipoproteínas LD "normales" también eran ricas en triglicéridos, cuando la actividad enzimática era baja, aunque su imagen al microscopio electrónico no presentaba características especiales. El contenido de triglicéridos de las lipoproteínas LD pequeñas, se relaciona recíprocamente a su

contenido del éster-colesterol. Como ambos son los principales componentes del núcleo hidrofóbico de la partícula esférica lipoproteica LD, tienen que estar recíprocamente relacionadas, si las partículas permanecen del mismo tamaño. Bajos niveles del éster-colesterol y una elevación en los triglicéridos de las lipoproteínas LD de tamaño normal, puede deberse a un descenso en la actividad enzimática, como pareciera ser el caso de la deficiencia familiar de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa.

En la deficiencia familiar de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa y en muchos pacientes con hepatopatías, hay un marcado descenso en la densidad de la banda alfa (lipoproteínas HD), vista en la electroforesis lipoproteica.

Ha sido propuesto que en los casos de ictericia obstructiva esto sea debido principalmente a un ligamiento lípido laxo con la apoproteína A, presente en cantidades normales. (14) Pero también puede deberse a alteraciones de la movilidad de la lipoproteína HD que migra en la posición beta. (11)

En nuestros estudios hemos observado bajas concentraciones de proteína en la fracción lipoproteica HD y como Blomhoff (1), hemos encontrado una alta relación entre el índice de lípidos y proteínas, con un aumento en los triglicéridos y un descenso en los ésteres del colesterol.

El descenso de lipoproteínas HD en nuestros pacientes, se correlacionó significativamente ($P < 0.01$), con la actividad de acetil-transferasa, lo que no fue un efecto simplemente del sustrato. Los cambios en la composición de las lipoproteínas HD, también se relacionaron con esta actividad.

Los ésteres del colesterol y las proteínas, disminuyeron en los pacientes con baja actividad de la acetil-transferasa y hubo un aumento en los fosfolípidos. Los triglicéridos también estuvieron aumentados, pero este cambio no fue estadísticamente significativo.

En más de una oportunidad encontramos más de una especie lipoproteica HD por el método de fraccionamiento en cromatografía de columna con agarosa, confirmando hallazgos previos. (1)

Las lipoproteínas HD fueron menos heterogéneas en los pacientes con actividad normal o elevada, de la acetil-transferasa, y a menudo fueron extraídas de la columna, en un pico de tamaño y composición normal. Al caer la actividad enzimática, la situación se hizo más compleja. En algunos pacientes se encontraron dos picos que fueron extraídos del gel en la región de las lipoproteínas

HD normales. Mostraron una tendencia a una elevada concentración de triglicéridos y bajas cantidades de colesterol libre y esterificado.

Cuando la actividad enzimática fue inequívocamente baja, se encontró más de un pico de las lipoproteínas HD y el primero de éstos fue extraído antes de la lipoproteína HD normal. Este pico es rico en proteínas y fosfolípidos y ocasionalmente en triglicéridos. Los análisis de microscopía electrónica, han mostrado discos atascados en esta fracción, que se parecen a las partículas observadas anteriormente (2) en los pacientes con deficiencia de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa. Estos últimos picos también fueron de composición anormal y consistían principalmente de fosfolípidos y proteínas. Tales partículas fueron generalmente más pequeñas que las lipoproteínas HD normales.

Partículas similares, en forma de disco, también han sido reportadas (6) en el producto de perfusión de la preparación de hígado de rata aislada, siempre y cuando el líquido de perfusión contenga un inhibidor de la acetil-transferasa. Ello sugiere que tales discos son lipoproteínas HD en formación y que la conversión a lipoproteínas HD esféricas normales, tiene lugar en el plasma, como resultado de la actividad de la acetil-transferasa.

La interrelación entre la actividad de la acetil-transferasa y los cambios de los lípidos en las hepatopatías son complejos, pero por lo semejantes que son a los encontrados en la deficiencia familiar de fosfatidilcolin-colesterol acetil-transferasa, sugieren que una acción enzimática disminuida debe contribuir a los cambios encontrados en dichas hepatopatías. Pero una anomalía importante no se puede explicar sobre la base de una actividad enzimática disminuida. Las concentraciones plasmáticas de colesterol libre, se encuentran elevadas en la ictericia obstructiva, aún cuando la actividad de la acetil-transferasa está aumentada y pueden estar mucho más altas que las encontradas en la deficiencia familiar. Si tal deficiencia fuera la única causa del aumento en el colesterol libre, se podría esperar una correlación inversa entre la actividad de la acetil-transferasa y la concentración plasmática de colesterol libre. Nosotros no hemos podido encontrar esta relación, al igual que otros autores que también han tratado de ponerla en evidencia. (13).

El mecanismo de esta hipercolesterolemia no se ha podido establecer con seguridad, pero parece probable que sea secundario a la regurgitación hacia el plasma de los fosfolípidos biliares. (8)

La administración endovenosa de fosfatidilcolina lleva a hipercolesterolemia. Más aún, quienes han obstruido el conducto biliar en perros después de ser colecistectomizados, han encontrado que las concentraciones de colesterol libre y fosfatidilcolina en bilis supernadante, cayeron; en tanto que aumentaron en el plasma (12). Cuando se introdujo dentro del árbol biliar fosfatidilcolina de huevo purificado, casi toda apareció luego en el plasma y se elevó como fosfatidilcolina plasmática. Lo mismo sucedió con el colesterol plasmático. Aunque no hay suficiente colesterol en la bilis para explicar los cambios plasmáticos de colesterol en la obstrucción biliar, estos cambios se pueden explicar cuantitativamente por la regurgitación de los fosfolípidos biliares.

Los cambios lipoproteicos de las enfermedades hepáticas son complejos y todavía no se entienden completamente, pero muchos pueden explicarse adecuadamente, por la regurgitación de los fosfolípidos biliares y por el descenso en la actividad plasmática de la fosfatidilcolina-colesterol acetil-transferasa.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BLOMHOFF, J.P. (1974). Scand. J. Gastroenterol. 9:591-596.
- 2.- FORTE, T.; NICHOLS, A.; GLOMSET, J. y NORUM, K.R. (1974). Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 137:121-132.
- 3.- GLOMSET, J.A. (1968). J. Lipid Res. 9, 155-167.
- 4.- GLOMSET, J.A.; NICHOLS, A.V.; NORUM, K.R., KING, W. y FORTE, T. (1973). J.Clin. Invest. 52:1078-1092.
- 5.- HAMILTON, R.L.; HAVEL, R.J.; KANE, J.P.; BLAUROCK, A.E. y SATA, T. (1971). Science 172:475-478.
- 6.- HAMILTON, R.L.; WILLIAMS, M.C.; HAVEL, R.J. y FIELDING, C.J. (1974). Abstr.Proc.Int.Symp. Atheroscl. 3o.
- 7.- KLOR, U.; DITSCHUNEIT, H.H.; RAKOW, D. y DITSCHUNEIT, H. (1972). Eur. J. Clin. Invest. 2:Res.291.
- 8.- McINTYRE, N.; HARRY, D.S. y PEARSON, A.J.G. (1975). Gut. 16:379.
- 9.- MULLER, P.; FELLIN, R.; LAMBRECHT, J.; AGOSTINI, B.; WIELAND, H.; ROST, W. y SIEDEL, D. (1974). Eur. J. Clin. Invest. 4:419-428.
- 10.- NORUM, K.R.; GLOMSET, J.A. y GJONE, E. (1972): en Metabolic Basis of Inherited Disease (Stanburg, J.B., Wyngaarden, J.B. y Fredrikson, D.S., Eds.) 3a. Ed., pp. 531-544, McGraw-Hill, New York.
- 11.- QUARFORDT, S.H.; OELSCHLAGER, H. y KRIGBAUM, W.R. (1972). J.Clin.Invest. 51:1979-1988.
- 12.- QUARFORDT, S.H.; OELSCHLAGER, H.; KRIBBAUM, W.R.; JAKOL, L. y DAVIS, R. (1973): Lipids 8:522-530.
- 13.- RITLAND, S.; BLOMHOFF, J.P. y GJONE, E. (1973). Clin. Chim. Acta 49, 251-259.
- 14.- SEIDEL, D.; GRETEN, H.; GEISEN, H.P.; WENGELAR, H. y WIELAND, H. (1972). Eur. J. Clin. Invest. 2:359-364.