



ORIGINAL

# Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias

José T. Real<sup>a,b,c,d</sup> y Juan F. Ascaso<sup>b,c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

<sup>d</sup> CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas - CIBERDEM, ISCIII, Madrid, España

Recibido el 2 de diciembre de 2020; aceptado el 29 de diciembre de 2020

## PALABRAS CLAVE

Metabolismo lipídico;  
Quilomicrones;  
VLDL-LDL;  
Metabolismo reverso;  
Clasificación de las  
hiperlipidemias

## KEYWORDS

Lipid metabolism;  
Chylomicrons;  
VLDL-LDL;  
Reverse metabolism;  
Classification of  
hyperlipidaemias

**Resumen** En este capítulo se revisan de forma resumida, pero actualizada, el metabolismo lipídico, tanto el metabolismo exógeno vía de los quilomicrones, como la vía endógena de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL), así como el metabolismo reverso del colesterol.

También incluye la clasificación actual de las hiperlipidemias o hiperlipoproteinemias, con un recuerdo a la clasificación fenotípica y un mayor desarrollo a la clasificación etiológica.

Ambas partes tienen citas actualizadas con las que se pueden ampliar los conocimientos de este amplísimo tema.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias

**Abstract** This chapter summarises, and updates, lipid metabolism. Both pathways, exogenous metabolisms route via the chylomicrons, and the endogenous pathway of very low-density lipoproteins (VLDL) and low-density lipoproteins (LDL). The reverse cholesterol metabolism will also be mentioned.

It also includes the current classification of hyperlipidaemias or hyperlipoproteinaemias, with a reminder of the phenotype classification, and further developments of the aetiological classification.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ascaso@uv.es](mailto:ascaso@uv.es) (J.F. Ascaso).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>

0214-9168/© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Both parts have updated references, with which knowledge of this vast subject can be expanded.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Metabolismo lipídico

### Generalidades

El metabolismo lipídico o lipoproteico tiene una gran importancia, ya que los lípidos son fundamentales para la vida. Por una parte, el colesterol y los fosfolípidos son constituyentes esenciales en todas las membranas celulares y, por ello, necesarios para el mantenimiento de la funcionalidad y supervivencia de las células; además, el colesterol es la base de la síntesis de las hormonas esteroideas (suprarrenales, testiculares y ováricas). Por otra parte, los triglicéridos (TG) contienen los ácidos grasos que son material energético para nuestro organismo, y son el constituyente principal del tejido adiposo y, por ello, de la reserva energética, fundamental para mantener la actividad de nuestro organismo en periodos de ayuno y asegurar la supervivencia de nuestra especie.

Respecto al colesterol, existe una paradoja. Como hemos dicho, es fundamental para todas nuestras células, incluyendo obviamente el cerebro, como mecanismo de defensa: si las células no reciben colesterol exógeno de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), vía metabólica que posteriormente veremos, las células tienen la capacidad de sintetizar colesterol desde una molécula tan abundante y sencilla como es el acetato, de tal forma que las células aseguran sus necesidades de colesterol y por ello su supervivencia. El otro lado de esta paradoja es que el exceso de colesterol, consecuencia de una alteración en el metabolismo lipídico, es capaz de producir la lesión ateroesclerosa y, como consecuencia de ello, la enfermedad arteriosclerosa, que representa la primera causa de muerte en todo el mundo, y muy especialmente en los países más desarrollados<sup>1,2</sup>.

Por su relación con la patología, describiremos fundamentalmente el metabolismo del colesterol y de los TG.

Ambos lípidos, colesterol y TG, son insolubles en agua (sangre), y por ello para su transporte deben unirse a diferentes proteínas, llamadas apolipoproteínas (apo) formando complejas estructuras que se denominan lipoproteínas, formadas por colesterol esterificado y TG en su interior o núcleo y por colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas en la periferia o capa externa que le hacen ser miscible en medio acuoso.

### Principales lipoproteínas

Las principales lipoproteínas son: quilomicrones (QM), remanentes de QM (QMR), lipoproteínas de muy baja densidad

(VLDL), remanentes de VLDL (VLDLR) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína (a) [Lp(a)] y lipoproteínas de alta densidad (HDL). La [tabla 1](#) recoge las características y la composición de estas lipoproteínas<sup>3</sup>.

### Metabolismo exógeno de las lipoproteínas

La vía exógena del metabolismo de las lipoproteínas hace referencia al transporte de los lípidos desde el tubo intestinal (fundamentalmente procedentes de la dieta y parte de los excretados por vía biliar) al hígado y a las células periféricas, especialmente al tejido adiposo<sup>4</sup>.

Los TG alimentarios son hidrolizados por las lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y se emulsionan con ácidos biliares para formar micelas que son captadas por las células intestinales a través de un transportador específico FAT/CD36. El colesterol es captado a través de la proteína *Niemann-Pick C1-like 1* (NPC1L1). En los enterocitos, el colesterol es esterificado (por la unión a un ácido graso) mediante la acción de la enzima *acyl-CoA:cholesterol acyltransferase* (ACAT), junto a los TG sintetizados en la célula intestinal, se unen a la apoB48 por acción de la proteína de transferencia microsómica (MTP) y se forman los QM; posteriormente, las proteínas del grupo coatomere II (COPII), como SAR1a y SAR1b, son esenciales para el transporte de QM al aparato de Golgi<sup>5,6</sup>.

Los QM formados en las células intestinales son secretados hacia la linfa intestinal y posteriormente a la circulación general, donde experimentan múltiples cambios, fundamentalmente por la acción de la lipoproteína-lipasa (LPL), enzima localizada en el endotelio vascular de muchos tejidos (adiposo, cardíaco, muscular estriado, islotes y en macrófagos). La acción fundamental de la LPL es hidrolizar los TG, localizados en el interior de los QM, con liberación de ácidos grasos libres que serán captados por diversos tejidos, fundamentalmente por el tejido graso y el muscular estriado; en estos tejidos se oxidarán y producirán energía o se almacenarán tras ser esterificados de nuevo, formando TG, contribuyendo así a mantener los depósitos grasos.

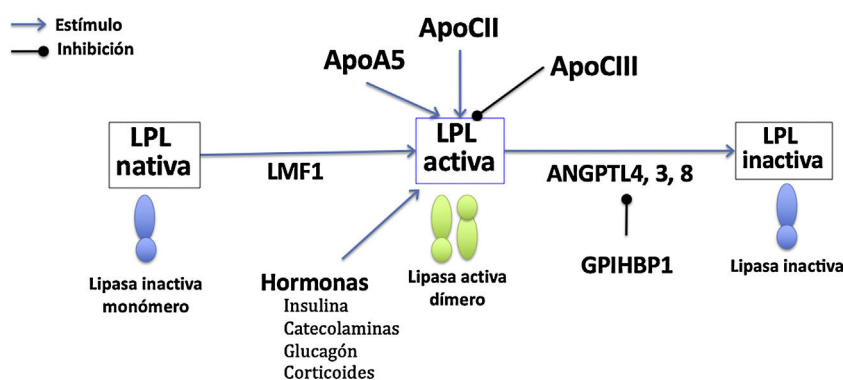
Esta reacción de hidrólisis por la LPL requiere para su correcto funcionamiento la activación desde la LPL nativa, que es un monómero, a la forma de LPL activa en forma de dímero, y en este proceso y en su posterior inactivación requiere la acción de múltiples enzimas, proteínas, apolipoproteínas y hormonas<sup>7</sup>, que se esquematizan en la [figura 1](#)<sup>8,9</sup>; cualquier fallo en esta regulación producirá una disminución de la LPL activa y, por ello, la falta de catabolismo de los QM, que permanecerán elevados en plasma.

**Tabla 1** Lipoproteínas, tipos y composición

Lipoproteínas	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	TG%	CE%	CL%	FL%	Apolipoproteínas	
							Principal	Otras
QM	< 0,95	80-100	90-95	2-4	1	2-6	apoB48	AI, AII, AIV, AV
VLDL	0,95-1,006	30-80	50-65	8-14	4-7	12-16	apoB100	AI, CII, CIII, AV
VLDLR e IDL	1,006-1,019	25-30	25-40	20-35	7-11	16-24	apoB100	CII, CIII, E
LDL	1,019-1,063	20-25	4-6	34-35	6-15	22-26	apoB100	
Lp(a)	1,006-1,125	25-30	4-8	35-46	6-9	17-24	apo(a)	B100
HDL	1,063-1,210	8-13	7	10-20	5	55	apoAI	AII, CIII, E, M

CE: colesterol esterificado; CL: colesterol libre; FL: fosfolípidos; HDL: *high density lipoproteins* (lipoproteínas de alta densidad); IDL: *intermediate density lipoproteins* (lipoproteínas de densidad intermedia); LDL: *low density lipoproteins* (lipoproteínas de baja densidad); Lp(a): lipoproteína (a); QM: quilomicrones; TG: triglicéridos; VLDL: *very low density lipoproteins* (lipoproteínas de muy baja densidad); VLDLR: *VLDL remnants* (remanentes de VLDL).

### Regulación de la LPL

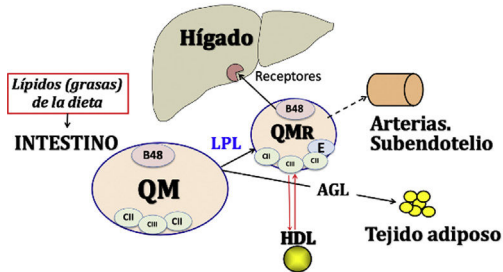


**Figura 1** Regulación de la LPL.

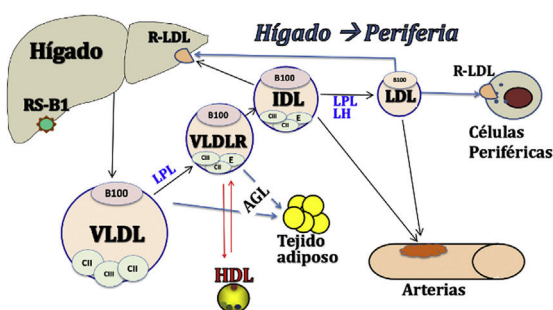
ANGPTL4, 3, 8: proteína relacionada con la angiopoyetina tipo 4, 3 y 8; ApoA5: apolipoproteína A5; ApoCII: apolipoproteína CII; ApoCIII: apolipoproteína CIII; GPIHBP1: proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glucosilfosfatidilinositol tipo 1; LMF1: factor de maduración de LPL (ensamblaje en endotelio); LPL: lipoproteína lipasa.

### Regulación del metabolismo de las lipoproteínas

#### Metabolismo exógeno de las lipoproteínas



#### Metabolismo endógeno de las lipoproteínas



**Figura 2** Regulación del metabolismo de las lipoproteínas.

AGL: ácidos grasos libres; B100: apoB100; B48: apoB48; CII: apoCII; CIII: apoCIII; E: apoE; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LH: lipasa hepática; LPL: lipoproteína lipasa; QM: quilomicrones; QMR: quilomicrón residual; R-LDL: receptor de LDL; RS-BI: receptor de HDL; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; VLDLR: VLDL residual.

Los QM por acción de la LPL disminuyen progresivamente su contenido en TG y son modificados por transferencia de colesterol y fosfolípidos con las HDL, por acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la proteína transferidora de fosfolípidos (FLTP) y por intercambio de apoproteínas con las HDL, enriqueciéndose los QM en apoE. Las partículas resultantes son de menor tamaño, empobrecidas en TG y ricas en ésteres de colesterol y con apoE, y se denominan QM remanentes. Estas partículas son retiradas rápidamente de la circulación tras unirse, en el hígado, a los receptores, proceso donde interviene la apoE<sup>10</sup>. En el hígado existen diversos receptores hepáticos y moléculas capaces de captar QM, entre estos hay que destacar los proteoglicanos que captan QM en el espacio Disse, los receptores de VLDL, de las LDL (R-LDL), LRP1, LRP5, syndecan<sup>11</sup>. Como consecuencia de este proceso de captación de los QM, en situaciones con un metabolismo normal, tras 4-6 h los QM prácticamente desaparecen del torrente circulatorio y tras 10 h de ayuno han desaparecido totalmente<sup>12</sup>. El resumen del metabolismo exógeno viene resumido en la [figura 2](#).

### Metabolismo endógeno de las lipoproteínas

El hígado es el órgano clave en el metabolismo lipoproteico. La llamada vía endógena se inicia en el hígado con la síntesis y secreción de las VLDL y la transformación en plasma en VLDLR, IDL y LDL. Las partículas VLDL, a semejanza de los QM, son partículas ricas en TG y contienen apoB100, proteína formada por 4.356 aminoácidos y sintetizada en el hígado<sup>4</sup>; la apoB48, característica de los QM, se sintetiza en intestino y está formada por el 48% de la porción amino-terminal de la apoB100<sup>13</sup>. Los TG de las VLDL derivan predominantemente de la esterificación hepática de los ácidos grasos de cadena larga. El empaquetamiento de los diferentes componentes que forman las VLDL, TG hepáticos, ésteres de colesterol, colesterol libre, fosfolípidos y apoB100 requiere la acción de la enzima proteína de transporte microsómico (MTP), con un mecanismo similar a la formación de QM. Las VLDL adquieren apoE y diferentes apolipoproteínas del grupo C.

Tras su síntesis y liberación en plasma las VLDL son hidrolizadas por la LPL, fundamentalmente en el endotelio vascular del tejido muscular y adiposo, de nuevo por un mecanismo similar a la hidrólisis de QM, que hemos visto anteriormente. La hidrólisis de las VLDL hace que se liberen TG, que en forma de ácidos grasos irán a tejidos periféricos, especialmente al tejido adiposo y al muscular.

Estas VLDL con pérdida de TG establecen un intercambio con las HDL y van progresivamente modificándose, haciéndose más ricas en colesterol y en apoE, y en esta fase se denominan VLDL residual (VLDLR) e IDL, las cuales contienen cantidades elevadas de colesterol y TG. Entre el 40 y el 60% de las VLDLR e IDL son captadas por el hígado mediante endocitosis mediada por el receptor de LDL a través de la unión a la apoE y al resto de receptores que captan lipoproteínas ricas en TG y se han descrito en el metabolismo exógeno<sup>11</sup>. La IDL restante es remodelada por la acción de la LPL y la lipasa hepática (HL) para formar LDL<sup>14</sup>; durante este proceso, la mayor parte de los TG de la partícula son hidrolizados y todas las apolipoproteínas, excepto la apoB100, son transmitidas a otras lipoproteínas, quedando una partícula lipoproteica (LDL) muy rica en colesterol y con apoB como única apolipoproteína.

El colesterol de las LDL constituye entre el 60 y el 70% del colesterol plasmático en la mayoría de los individuos con un metabolismo lipídico normal. Aproximadamente el 70% de las LDL plasmáticas son captadas por en el hígado a través de la unión al receptor de las LDL (R-LDL), donde tiene un papel fundamental la apoB; el resto (un 30%) es captado por las células periféricas a través del R-LDL, similar al descrito en el hígado. Este receptor LDL (hepático y periférico) es saturable, por lo que, cuando se satura por exceso de LDL en plasma, deja de captar o capta con menor intensidad las LDL circulantes. En este mecanismo interviene la reducción en la producción de R-LDL, que se produce cuando la célula aumenta su contenido en colesterol; este proceso es regulado por una familia de factores de transcripción unidos a la membrana designados como proteínas de transcripción reguladas por esteroides (SREBP); las isoformas predominantes son SREBP-1c y SREBP-2<sup>15</sup>.

Este receptor LDL fue identificado en 1982 por Goldstein y Brown, con los mecanismos de endocitosis o internalización de las LDL a través de unas zonas de la membrana cubiertas de clatrina y que contienen los R-LDL; en este mecanismo interviene la proteína adaptadora del receptor LDL (ARH), codificada por el gen *LDLRAP1*. Tras la endocitosis de las vesículas formadas por el LDL + R-LDL, los endosomas disocian las LDL y R-LDL, y el receptor puede ser reciclado de nuevo a la superficie celular o ser dirigido a los lisosomas para su degradación; en este proceso interviene la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), codificada por el gen *PCSK9*. Las LDL se dirigen al lisosoma para su destrucción a través de la actividad de la lipasa ácida lisosomal (LAL), codificada por *LIPA*<sup>16</sup>.

El exceso de LDL no captada por su receptor específico, junto a otras partículas lipídicas, especialmente VLDLR e IDL, que permanecen en plasma, con tamaño inferior a 70 nm, pueden atravesar la pared endotelial y ser retenidas por los proteoglicanos del espacio subendotelial y ser captada por los macrófagos (receptor *scavenger* o basurero), iniciando así el proceso ateroscleroso<sup>17</sup> ([fig. 2](#)).

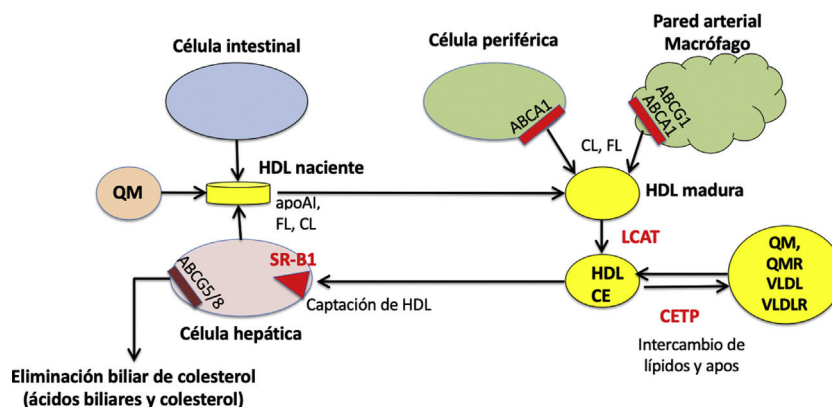
La lipoproteína (a) es una lipoproteína similar a la LDL en cuanto a su composición lipídico-proteica, pero contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína (a) o apo(a). La apo(a) es sintetizada en el hígado y adherida a la apoB100 mediante un enlace disulfuro. No está aclarado el mecanismo por el cual la lipoproteína(a) es retirada de la circulación, pero sí conocemos que puede atravesar la barrera endotelial y contribuir a la arteriosclerosis<sup>18</sup>.

### El transporte inverso o reverso del colesterol

El colesterol depositado en las células o en la pared arterial no puede ser destruido, porque no tenemos ninguna enzima capaz de su catabolismo o destrucción; por ello, quedará allí depositado. El único mecanismo de eliminar colesterol es a través de las HDL: su función en el transporte del colesterol es la extracción y vehiculización del colesterol tisular hasta el hígado, proceso que se denomina transporte inverso del colesterol.

Las partículas de HDL nacientes son sintetizadas por el intestino, el hígado y directamente en plasma desde los QM. Las partículas de HDL recién formadas tienen una estructura discoidal y contienen apoA1 y fosfolípidos, y captan en los

## Metabolismo reverso del colesterol



**Figura 3** Metabolismo reverso del colesterol.

ABCA1: *ATP-binding cassette transporter* o proteína transportadora dependiente del ATP familia casete ABCA miembro 1; ABCG1: *ATP-binding cassette sub-family G member 1*, casete de unión a ATP subfamilia G miembro 1; CE: colesterol esterificado; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol; CL: colesterol libre; FL: fosfolípidos; HDL: lipoproteína de alta densidad; LCAT: lecitina-colesterol acil transferasa; QM: quilomicrones; QMR: QM residuales; SR-B1: receptor de HDL; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; VLDLR: VLDL residual.

tejidos periféricos, a través de la membrana celular, colesterol no esterificado y fosfolípidos. Este proceso de captación de colesterol en las células periféricas se realiza a través de un casete proteico de unión a ATP AI (*ATP-binding cassette protein AI*, [ABCA1]) y G1 (ABCG1) situado en la membrana celular; también interviene el receptor de membrana *scavenger* tipo BI (SR-B1). El eflujo o transporte extracelular del colesterol es vital en la homeostasis del colesterol y en la evolución de la aterosclerosis, e intervienen mecanismos muy complejos<sup>19</sup>.

Tras la incorporación de colesterol en la partícula naciente de HDL, esta se hace esférica, el colesterol es esterificado por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) y las HDL van enriqueciéndose en lípidos y diversas apolipoproteínas (A, C, E) por intercambio en la circulación con VLDL y QM. Estas HDL enriquecidas en colesterol y apolipoproteínas son captadas por los hepatocitos por una vía indirecta y una directa a través del receptor de membrana SR-B1<sup>20,21</sup>; las HDL pueden ser también captadas por otros receptores, como CD36 (miembro de la familia SR-B1), aunque su papel fisiológico se desconoce<sup>22</sup>.

Finalmente, el colesterol hepático que ha llegado por la captación de las HDL será reutilizado para la síntesis de nuevas VLDL y el resto será excretado desde los hepatocitos por vía biliar como ácidos biliares o colesterol a través de los cotransportadores ABCG5/G8<sup>19</sup>, como se resume en la figura 3.

Las HDL, por este mecanismo de extracción del colesterol, se han considerado durante muchos años como el colesterol «bueno» y beneficioso por la protección de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las HDL son partículas complejas que experimentan una remodelación dinámica a través de interacciones con varias enzimas, tejidos y otras lipoproteínas a lo largo de su ciclo metabólico, y su función extractora de colesterol puede ser modificada<sup>23</sup>. Además, las HDL tienen otras importantes funciones, que incluyen acción antiinflamatoria, antioxidante, antiapoptótica, mantenimiento del endotelio, antidia-

bética, etc. Todas las funciones de las HDL pueden ser alteradas y convertirse en una lipoproteína con posibilidad de ser lesiva para el organismo y la pared arterial<sup>24</sup>; por ello, no siempre el aumento de las HDL es beneficioso. Otra acción demostrada de las HDL es no solo la extracción de colesterol, sino el aporte de colesterol a las células de las glándulas productoras de hormonas, suprarrenal, testículo y ovario, como posible mecanismo de seguridad ante otras alteraciones del metabolismo lipídico<sup>25</sup>.

### Conclusiones

El metabolismo lipídico es complejo y tiene como objetivo inicial transportar los lípidos localizados en la luz intestinal (principalmente de la dieta) al hígado, órgano central en el metabolismo lipídico, y una parte importante de los TG que son hidrolizados a ácidos grasos libres van a diferentes tejidos, fundamentalmente muscular y graso, reserva energética de nuestro organismo, fundamental en etapas de ayuno.

El llamado metabolismo endógeno tiene como función principal llevar colesterol y fosfolípidos a todas las células de nuestro organismo para su utilización en el recambio de membranas celulares y formación de hormonas. Estas necesidades son tan importantes que el organismo tiene la posibilidad de sintetizar colesterol, si lo necesita, en todas las células. La principal paradoja o alteración del metabolismo del colesterol es que el colesterol circulante a través de las lipoproteínas o es captado por las células a través del receptor específico, receptor saturable, o, si hay exceso no captado, podrá atravesar la pared arterial e iniciar el proceso ateroscleroso.

### Clasificación de las hiperlipidemias o hiperlipoproteinemias

Los términos hiperlipidemias o hiperlipoproteinemias expresan el aumento de los niveles de lípidos y lipoproteínas en plasma. Los términos dislipidemia o dislipoproteinemia

**Tabla 2** Clasificación fenotípica de las hiperlipidemias (OMS, 1970)

Tipo	Lipoproteína aumentada	Lípidos	Aspecto plasma
I	QM	TG+++ / CT+	Transparente con un anillo cremoso sobrenadante
Ila	LDL	CT+++ / TG N	Transparente
Ilb	LDL+VLDL	CT++ / TG++	Turbio
III	IDL	CT++ / TG++	Turbio
IV	VLDL	CT N o + / TG+++	Turbio
V	QM y VLDL	TG+++ / CT+	Turbio con anillo cremoso sobrenadante

CT: colesterol total; IDL: *intermediate density lipoproteina* (lipoproteínas de densidad intermedia); LDL: *low density lipoproteins* (lipoproteínas de baja densidad); QM: quilomicrones; TG: triglicéridos; VLDL: *very low density lipoproteins* (lipoproteínas de muy baja densidad); +: aumento leve; ++: aumento moderado; +++: aumento intenso.

hacen referencia a una alteración en los niveles y en la composición de las lipoproteínas plasmáticas.

### Clasificación según el fenotipo (OMS 1970)

La clasificación está basada en el fenotipo y se establece según el aumento de los niveles plasmáticos de colesterol, TG o ambos y en el aspecto del plasma conservado a 4 °C (tabla 2).

### Clasificación etiológica

1. *Primarias*. Incluye las alteraciones del metabolismo lipídico de causa genética, familiar (acúmulo de casos en una misma familia) o aquellos casos en que se descartan causas secundarias.

#### 1.1. Predominio del aumento del colesterol<sup>26</sup>

- Hipercolesterolemia familiar autosómica dominante en sus formas heterocigota y homocigota (defecto del receptor LDL, gen *LDLR*; defecto de apoB, gen *APOB*, y defecto funcional de PCSK9, gen *PCSK9*).
- Hipercolesterolemia familiar autosómica recesiva (defecto de la proteína, *LDLRAP1*, gen *LDLRAP1*).
- Variantes en los genes de la apoE (*APOE*) pueden cursar con fenotipo clínico de hipercolesterolemia familiar.
- Hipercolesterolemia poligénica familiar o hipercolesterolemia multifactorial.

#### 1.2. Predominio del aumento de los TG<sup>27,28</sup>

- Hipertrigliceridemia familiar (aumento de VLDL).
- Hipertrigliceridemia esporádica (aumento de VLDL).
- Quilomicronemia (aumento de QM o aumento de QM y VLDL).

En general las formas con hipertrigliceridemia grave (TG plasmáticos  $\geq 1.000$  mg/dl) son frecuentemente poligénicas, debido a la presencia de variantes patogénicas en *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *GDP1*, *APOE* y su asociación a factores exógenos, lo que genera una hiperlipoproteíemia tipo V<sup>27</sup>. Muy raramente, la presencia de dos variantes patogénicas de la *LPL* o de otros genes que regulan su función dan lugar al síndrome de quilomicronemia familiar, con nula actividad de la LPL, siendo su expresión fenotípica la hiperlipoproteíemia tipo I<sup>29</sup>.

Las formas con hipertrigliceridemia moderada (TG plasmáticos 200-999 mg/dl) son multigénicas por polimorfismos

en heterocigosis de los genes *LPL*, *APOA5*, *GCKR*, *APOB*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *CREBH1*, *APOC2*, *APOE* y otros, en muchas ocasiones asociado a factores exógenos (dieta, obesidad, etc.).

#### 1.3. Mixtas (aumento del colesterol y TG)

- Hiperlipidemia mixta (aumento de LDL y de VLDL).
  - o Hiperlipidemia familiar combinada (Ilb).
  - o Hiperlipidemia mixta esporádica.
 

Esta forma, con aumento de colesterol y TG, ha sido recientemente propuesta como parte del grupo de hipercolesterolemias primarias, denominándola hipercolesterolemia familiar combinada con hipertrigliceridemia<sup>26</sup>.
- Tipo III o disbetalipoproteíemia familiar (aumento de IDL)<sup>30,31</sup>.
 

Autosómica recesiva en el 90% de los casos, homocigotos E2/E2 que necesitan un actor exógeno como diabetes, obesidad, hipotiroidismo, algunos fármacos, alcohol, otros, para expresarse clínicamente. Autosómica dominante (10%), otras mutaciones de la apoE y apoE nula.
- Déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL). Gen *LIPA*<sup>32</sup>.

2. *Secundarias*. Cuando la hiperlipidemia está relacionada con enfermedades o alteraciones que modifican el metabolismo lipídico y este se normaliza si la causa desaparece.

- Hipertrigliceridemia con fenotipo I, IV o V. Diabetes, obesidad y síndrome de resistencia a la insulina, alcoholismo, pancreatitis aguda, lipodistrofias, disgammaglobulinemias, LED, contraceptivos orales, embarazo y lactancia, insuficiencia renal crónica y trasplante renal, sida y tratamiento antirretroviral, hepatitis aguda, fármacos (betabloqueantes, estrógenos, glucocorticoides, resinas de intercambio, ácido retinoico, etc.), estrés y otros.
- Hipercolesterolemia con fenotipo II o III. Hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, PAI, anorexia nerviosa, hepatoma, fármacos (ciclosporina, progestágenos, tiazidas, etc.).

## Resumen

Las hiperlipidemias o hiperlipoproteíemias son muy frecuentes, y en la práctica clínica tiene un gran interés diferenciar las primarias (genéticas, familiares) para detectar posibles afectos en la familia y poder corregir y prevenir correctamente la enfermedad cardiovascular, así como las

secundarias, para corregir y tratar la causa y mejorar el pronóstico, junto al tratamiento de la hiperlipidemia cuando, tras corregir la causa, sea necesario.

## Financiación

Este artículo ha sido financiado con una ayuda sin restricciones por Daiichi-Sankyo. El patrocinador no ha intervenido en la elaboración ni el contenido del mismo, que solo expresa la opinión de los autores.

## Conflicto de intereses

JFA colabora con Mylan en el grupo de dislipemia aterogénica de la SEA, con Ferrer en el grupo de hipertrigliceridemias y con MSD en un curso anual de dislipemia y diabetes.

JTR no tiene conflicto de intereses.

## Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Lípidos y nuevos tratamientos en dislipemias», que cuenta con el patrocinio de Daiichi-Sankyo.

## Bibliografía

- WHO Mortality Database [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/healthinfo/statistics/mort/en/>
- Research and data to make progress against the world's largest problems [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: <https://ourworldindata.org>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205.
- Ascaso JF, Martínez-Hervás S. *Metabolismo lipídico*. Dislipemias. En: Jara A, editor. *Endocrinología*. 2.ª edición Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 1074–86.
- Brown MJ, Liguori Y. Protein mediators of sterol transport across intestinal brush border membranes. *Subcell Biochem*. 2010;51:337–80.
- Xiao C, Stahel P, Lewis GY. Regulation of chylomicron secretion: Focus on post-assembly mechanisms. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7:487–501.
- Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: From gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:E271–88.
- Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, Stroes ES, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:826–32.
- Péterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet*. 2007;39:1483–7.
- Illingworth R. Lipoprotein metabolism. *Am J Kidney Dis*. 1993;22:90–7.
- Zanoni P, Velagapudi S, Yalcinkaya M, Rohrer L, von Eckardstein A. Endocytosis of lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2018;275:273–95.
- González C, Real JT, Bartual A, Chaves FJ, García-García AB, Blesa S, et al. Determinants of postprandial lipemia measured as diurnal triglyceride profile in non diabetic normolipidemic subjects. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:448–52.
- Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*. 2016;454:143–85.
- Santamarina-Fojo S, Haudenschild C, Amar M. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1989;9:211–9.
- Gerin I, Clerbaux L, Haumont O, Lanthier N, Das AK, Burant CF, et al. Expression of mi33 from an SREBP2 intron inhibits cholesterol export and fatty acid oxidation. *J Biol Chem*. 2010;285:33652–61.
- Dubland JA, Francis GA. Lysosomal acid lipase: At the crossroads of normal and atherogenic cholesterol metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:3, <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2015.00003>.
- Kzhyshkowska J, Neyen C, Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis. *Immunobiology*. 2012;217:492–502.
- Toth PP. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein(a): Unraveling the knot that binds them. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2694–7.
- Castañó D, Rattanasopa C, Monteiro-Cardoso VF, Corliano M, Liu Y, Zhong S, et al. Lipid efflux mechanisms, relation to disease and potential therapeutic aspects. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2020.04.013>.
- Steinberg D. A docking receptor for HDL cholesterol esters. *Science*. 1996;271:460–1.
- Linton MF, Tao H, Linton EF, Yancey PG. SR-BI: A multifunctional receptor in cholesterol homeostasis and atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28:461–72.
- Neculai D, Schwake M, Ravichandran M, Zunke F, Collins RF, Peters J, et al. Structure of LIMP-2 provides functional insights with implications for SR-BI and CD36. *Nature*. 2013;504:172–6.
- Jomard A, Osto E. High density lipoproteins: Metabolism, function, and therapeutic potential. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:1–12.
- Rosenson RS, Brewer HBJ, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:48–60.
- Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB. SR-B1: A unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:95–116.
- Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, Plana N, Valdivielso P, Pedro-Botet J, et al. Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain. *Atherosclerosis*. 2019;287:89–92.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:655–66.
- Dron JS, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Iacocca MA, Menard JR, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidology*. 2019;13:80–8.
- Ariza JM, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Diaz-Diaz JL, Mangas A, et al. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol*. 2018;12:1482–92.
- Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51:165–76.
- Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E — A multifunctional protein with implications in various pathologies as a result of its structural features. *Comput Struct Biotechnol J*. 2017;15:359–65.
- Camarena C, Aldamiz-Echevarria LJ, Polo B, Barba Romero MA, García I, Cebolla JJ, et al. Update on lysosomal acid lipase deficiency: Diagnosis, treatment and patient management. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:429.e1–10.