

## 5. Dislipidemias

---

# **ESQUEMA. Seminario 1. Dislipidemias**

---

- 1. Lipoproteínas**
  - Clasificación
  - Apoproteínas
- 2. Dislipidemias**
  - Clasificación etiopatogénica
  - Clasificación fenotípica = Cl. de Fredrickson (WHO)
- 3. Hipertrigliceridemia**
- 4. Bajos niveles de HDL-CHO**
- 5. Hipercolesterolemia**
- 6. Hipercolesterolemia & Aterogénesis**
- 7. Dislipidemias relacionadas con la Diabetes**
- 8. Alcoholismo & Dislipidemias**

## LIPOPROTEINAS. Clasificación (I)

---

Debido a su alta hidrofobicidad, los lípidos no pueden transportarse como compuestos libres en plasma

Transporte de lípidos en **lipoproteínas**  
formadas por una parte proteica = apoproteína  
y una lipídica principalmente TAG, E-CHO & PL)

***Clasificación de las lipoproteínas en base a su densidad***

TAG: Triacilglicerolos

E-CHO: Esteres de colesterol

PL: Fosfolípidos

## LIPOPROTEINAS. Clasificación (II)

---

Lipoproteína	$\rho$ (g/L)	Lípido	Apoproteínas	Función
Quilomicrones	< 0.95	TAG	B48 (A, C, E)	Transporte de TAG desde el intestino a tejidos periféricos
VLDL	0.95 – 1.006	TAG	B100 (A, C, E)	Transporte de TAG desde el hígado a tejidos periféricos
IDL	1.006 – 1.019	TAG & CHO	B100, E	Aparecen cuando las VLDL pierden TAG, y o bien se transforman en LDL o bien son captadas por el hígado
LDL	1.019 – 1.063	CHO	B100	Transporte de CHO en plasma (desde el hígado a tejidos periféricos)
HDL	1.063 – 1.210	CHO	AI, AII (C, E)	Transporte del exceso de CHO desde los tejidos periféricos al hígado

# APOPROTEINAS

---

Forman la parte proteica de las lipoproteínas

Pueden intercambiarse entre las lipoproteínas

Algunas de ellas actúan como ligandos de receptores de lipoproteínas

## Clases de Apoproteínas

Apo AI

Apo AII

Apo B48

Apo B100

Apo CI, CII

Apo CIII

Apo E

# DISLIPIDEMIAS. CLASIFICACION (I)

---

Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, generalmente hiperlipidemias

## Clasificación etiopatogénica

- **dislipidemias primarias:** trastorno genético que causa la dislipemia
  - hipercolesterolemia familiar
  - hiperlipidemia familiar combinada
  - disbetalipoproteinemia = hiperlipidemia familiar tipo III
- **dislipidemias secundarias:** como consecuencia de otro proceso
  - enfermedades que pueden cursar con dislipemias: diabetes, colestasis
  - como consecuencia de la dieta ("*Super-size-me*")
  - alcoholismo
  - tabaquismo
  - uso de ciertos fármacos:  $\beta$ -bloqueantes, estrógenos, andrógenos, corticoides

## Dislipidemias. Clasificación (II)

---

### **Hipercolesterolemia común**

Aparece por combinación de:

- factores genéticos (enfermedad poligénica)
- ambientales (dieta inadecuada y ausencia de ejercicio físico)

### **Dislipidemias genéticas (I)**

#### **Hipercolesterolemia familiar**

Deficiencia en el receptor de LDL

#### **Hiperlipidemia familiar combinada**

Hiperproducción de apoB100

# Dislipidemias. Clasificación (III)

---

## Dislipidemias genéticas (II)

### Disbetalipoproteinemia

- se acumulan IDL, VLDL y los quilomicrones remanentes
- defecto en la ApoE o en el receptor de ApoE
- asociada con diabetes

### Abetalipoproteinemia

- malabsorción de lípidos en intestino, ya que no se forman los quilomicrones
- afecta a los quilomicrones y a las VLDL
- defecto genético en la síntesis de ApoB

# CLASIFICACION FENOTIPICA

---

En base a la fracción alterada

**Clasificación de Fredrickson (WHO)**

**Fuente:** *Modificado de [http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Lipid\\_disorders](http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Lipid_disorders)*

*Creative Commons Attribution-Share Alike license*

Hyperlipoproteinemia	Synonyms	Defect	Increased lipoprotein	Main symptoms	Treatment	Serum appearance
Type I (rare)	<i><a href="#">Buerger-Gruetz syndrome</a></i> , or <i><a href="#">Familial hyperchylomicronemia</a></i>	Decreased <a href="#">lipoprotein lipase</a> (LPL) or altered <a href="#">ApoC2</a>	<a href="#">Chylomicrons</a>	Abdominal pain (from <a href="#">pancreatitis</a> ), <a href="#">lipemia retinalis</a> eruptive skin <a href="#">xanthomas</a> <a href="#">hepatosplenomegaly</a>	Diet control	Creamy top layer
Type IIa	<i><a href="#">Familial hypercholesterolemia</a></i>	<a href="#">LDL receptor</a> deficiency	<a href="#">LDL</a>	<a href="#">Xanthelasma</a> <a href="#">arcus senilis</a> tendon <a href="#">xanthomas</a>	<a href="#">Bile acid sequestrants</a> , <a href="#">statins</a> , <a href="#">niacin</a>	Clear
Type IIb	<i><a href="#">Familial combined hyperlipidemia</a></i>	Decreased <a href="#">LDL receptor</a> and increased <a href="#">ApoB</a>	<a href="#">LDL</a> & <a href="#">VLDL</a>		Statins, niacin, <a href="#">fibrate</a>	Clear
Type III (rare)	<i><a href="#">Familial dysbetalipoproteinemia</a></i>	Defect in <a href="#">Apo E 2</a> synthesis	<a href="#">IDL</a>		Fibrates, statins	Turbid
Type IV	<i><a href="#">Familial hyperlipemia</a></i>	Increased <a href="#">VLDL</a> production & Decreased elimination	<a href="#">VLDL</a>		Fibrate, niacin, statins	Turbid
Type V (rare)	<i><a href="#">Endogenous hypertriglyceridemia</a></i>	Increased <a href="#">VLDL</a> production & Decreased <a href="#">LPL</a>	<a href="#">VLDL</a> & <a href="#">Chylomicrons</a>		Niacin, fibrate	Creamy top layer & turbid bottom

# HIPERTRIGLICERIDEMIA

---

## Niveles de TAG en plasma

normales	<150 mg/dL
ligeramente altos	150 – 199 mg/dL
altos	200 – 499 mg/dL
muy altos	≥ 500 mg/dL

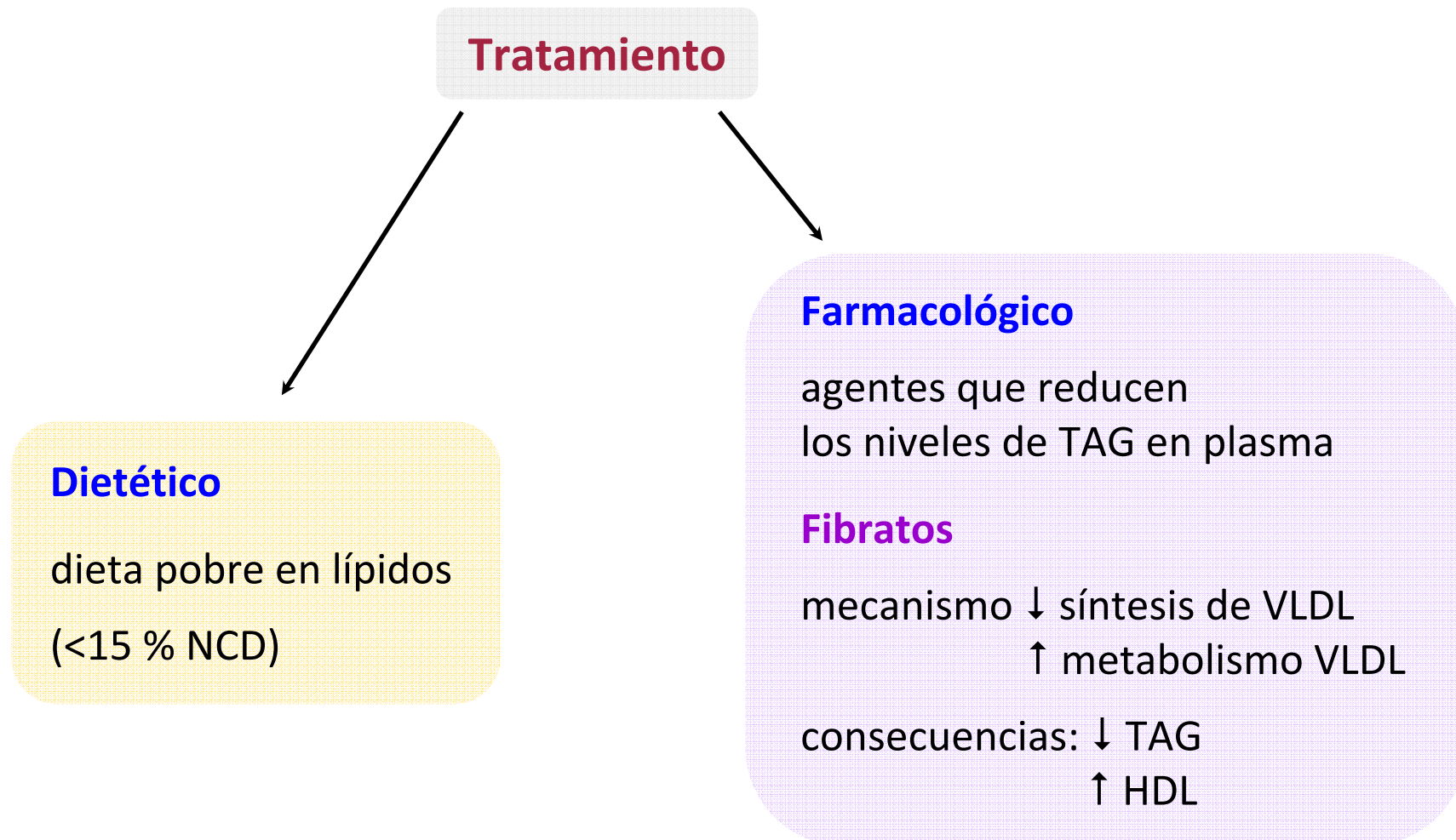
## Aumento de los niveles de TAG en plasma

- Causas**
- obesidad y sobrepeso
  - inactividad física
  - tabaquismo
  - alcoholismo
  - dietas ricas en carbohidratos (>60% NCD)
  - enfermedades (ej. Diabetes tipo II)
  - fármacos: corticoides, estrógenos,  $\beta$ -bloqueantes
  - causas genéticas

# Tratamiento de la hipertrigliceridemia

---

Cuando los niveles de TAG en sangre son muy elevados ( $\geq 500$  mg/dL), hay riesgo de **pancreatitis aguda**



# BAJOS NIVELES DE HDL-CHO

---

## Causas

*la mayoría son comunes con la hipertrigliceridemia*

- ↑ TAG
- obesidad y sobrepeso
- inactividad física
- tabaquismo
- dietas ricas en carbohidratos (>60% NCD)  
(NCD = necesidades calóricas diarias)
- enfermedades (ej. Diabetes tipo II)
- fármacos: corticoides  
                  estrógenos  
                  β-bloqueantes

## Tratamiento

Disminuir los niveles de LDL-CHO

Cambio de estilo de vida, adquisición de hábitos saludables

- pérdida de peso
- aumento de la actividad física

# HIPERCOLESTEROLEMIA (I)

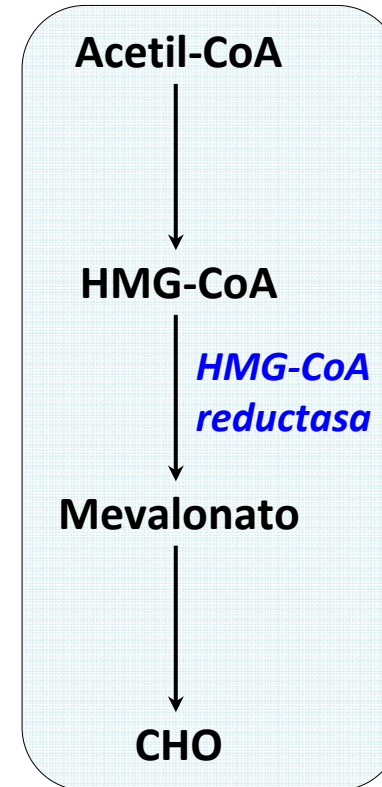
---

## Transporte de CHO en plasma

- como E-CHO (LCAT)
- LDL transporta CHO hacia los tejidos periféricos
- HDL transporta el exceso de CHO hasta el hígado

## Regulación de los niveles intracelulares de CHO por CHO

1. Inhibe la HMG-CoA reductasa
2. Activa ACAT
3. Inhibe la síntesis del R-LDL



# Hipercolesterolemia (II)

---

## Regulación de la biosíntesis de CHO

### 1. Enzimática: HMG-CoA reductasa

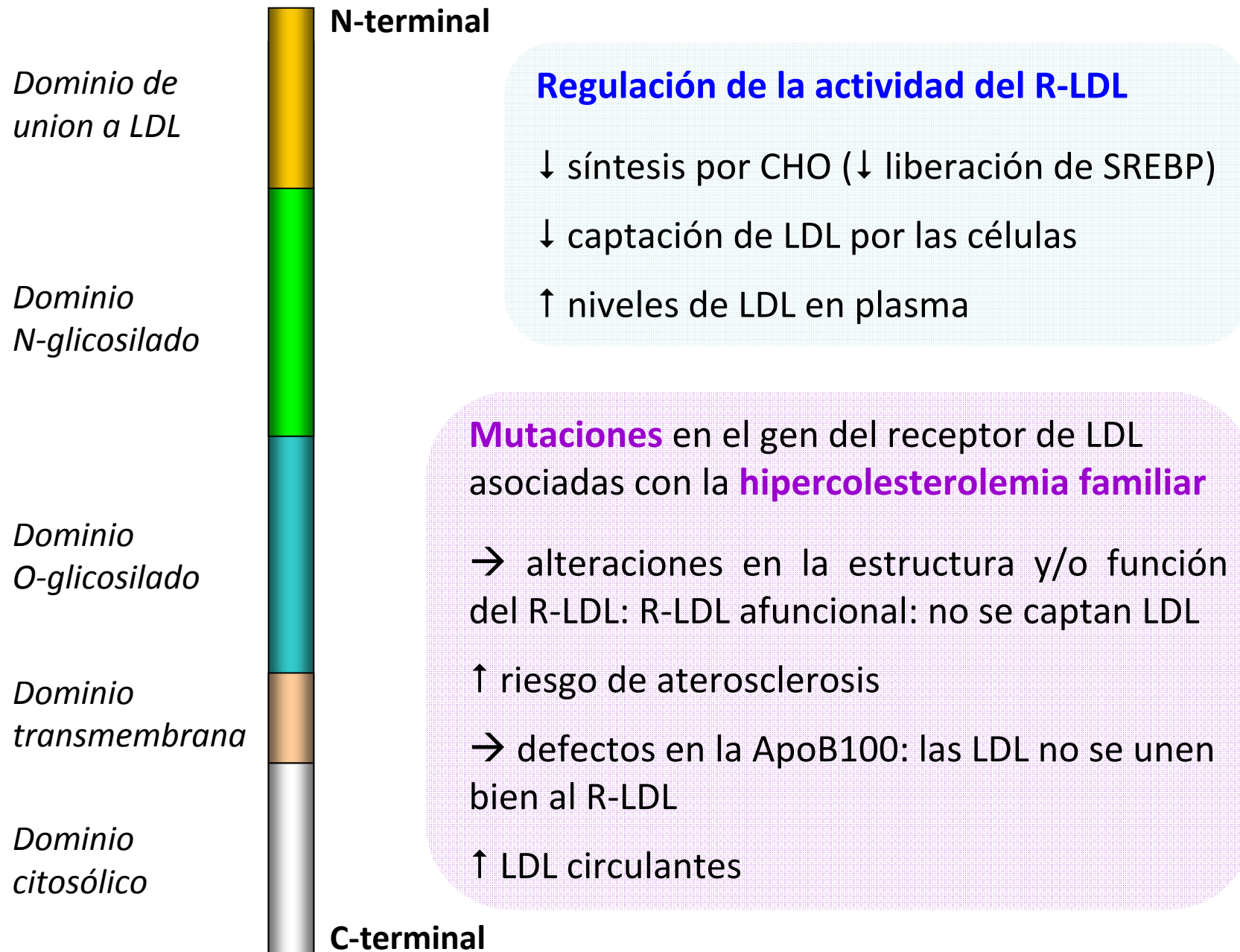
- modificación covalente: ⊗ fosforilación ( $PK_A$ )  
✓ desfosforilación
- degradación de la enzima:  $t_{1/2} = 3h$   
la  $t_{1/2}$  depende de los niveles de CHO
- inhibición: ⊗ estatinas, esteroides

### 2. Hormonal: ⊗ cortisol, glucagón ✓ insulina

### 3. Expresión génica: ⊗ CHO (vía SREBP)

### 4. Por otros agentes: ↓ por los PUFAs ↓ CHO de la dieta

# EL RECEPTOR DE LDL



## HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (I)

---

### Herencia de la deficiencia del R-LDL

recesiva, no ligada al sexo

**heterozigotos:** 1/500 en la poblacion normal

hipercolesterolemia CAD precoz  
(CAD: enfermedad coronaria)

**Homozigotos:** 1/10<sup>6</sup>

niveles muy altos de CHO

xantomas y CHD prematura

## Hipercolesterolemia familiar (II)

---

### Mutaciones en el R-LDL

420 mutaciones identificadas con fenotipo dominante

Causan una disminución en la actividad del R-LDL del 75 – 100%

Cinco clases de mutaciones

1. ausencia total de receptor
2. bloqueo del tráfico del R desde el ER hasta el Golgi
3. unión defectuosa de la LDL al R
4. los receptores no se acumulan en las fosetas revestidas de clatrina
5. el receptor internalizado no se separa de la LDL y no se recicla a la membrana plasmática

# TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

---

## Tratamiento nutricional

**Disminuir la ingesta de grasas saturadas** hasta un <7% NCD

parece que la grasa saturada disminuye la actividad del R-LDL  
insaturada aumenta la actividad del R-LDL

**Disminuir la ingesta de CHO** < 200 mg/día

se disminuye el pool de CHO intracelular  
los R-LDL se *“up-regulan”*

**Aumentar la ingesta de fibra** (10-25 g/día)

disminuye la absorción de CHO  
la reabsorción de sales biliares  
efecto secundario: laxante

**Ingesta de estanoles vegetales** (2g/día)

*“alimentos funcionales”*  
inhiben la absorción de CHO  
la reabsorción de sales biliares

# TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA (I)

---

## Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

### Estatinas

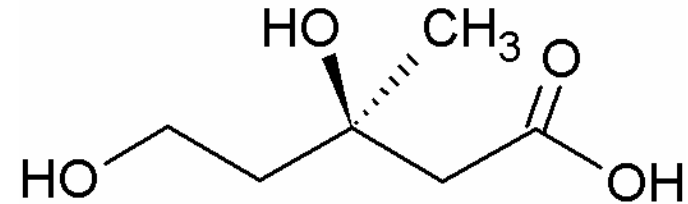
#### Análogos del mevalonato

↑ HDL y ↓ TAG

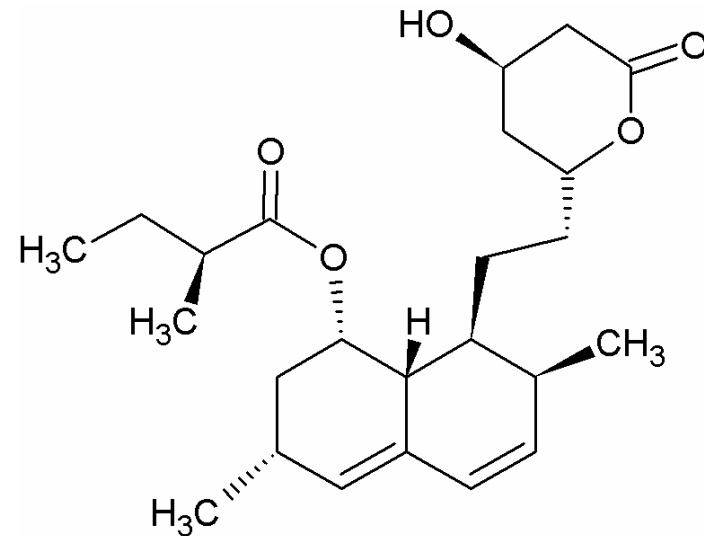
Mecanismo

- disminuye el pool de CHO intracelular
- los R-LDL se “*up-regulan*”

Efectos secundarios



Mevalonato



Lovastatina

## Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia (II)

---

### Secuestrantes de sales biliares

↓ LDL

#### Mecanismo

inhibe la reabsorción de sales biliares

aumenta la síntesis hepática de sales biliares

↓ pool de CHO y ↑ R-LDL

Efectos secundarios

## Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia (III)

---

### Niacina (en dosis farmacológicas)

↓ LDL y ↑ HDL

Mecanismo: ↓ síntesis de VLDL

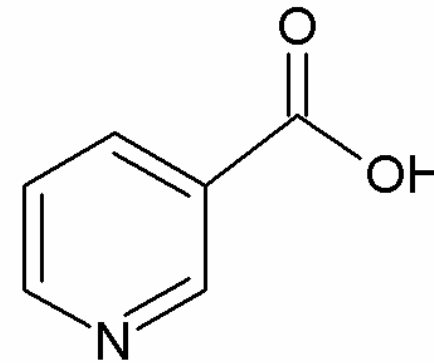
↓ lipólisis en tejido adiposo

↑ actividad LPL

(LPL: lipoproteína lipasa)

↓ esterificación de TAG en hígado

Efectos secundarios



**Niacina**

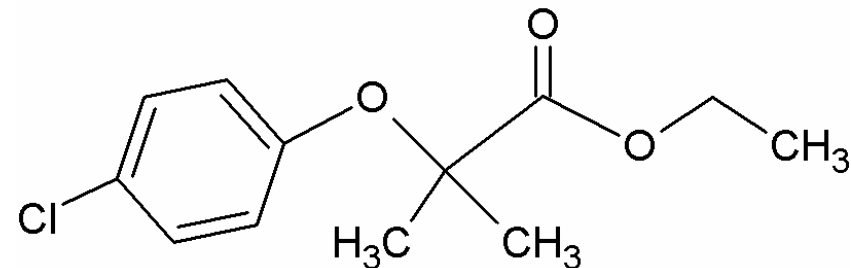
### Fibratos

↓ TAG y LDL (en menor medida)

↑HDL

Mecanismo: ↑ actividad LPL

Efectos secundarios



**Clofibrato**

# ATEROSCLEROSIS (I)

---

## **Mecanismo de aparición de la aterosclerosis**

1. ↑ LDL circulantes
2. Formación de una placa
3. Disminución del flujo sanguíneo
4. Rotura de la placa
5. Formación de trombos
6. Interrupción del flujo sanguíneo
7. Muerte y destrucción tisular, incluso IAM  
(IAM: infarto agudo de miocardio)

## Aterosclerosis (II)

---

### FACTORES DE RIESGO

---

#### No controlables

Edad

Sexo

♂ mayor riesgo  
(igual frecuencia a partir  
de los 60 – 70 años)

Historial familiar

Predisposición genética

#### Potencialmente controlables

Hiperlipidemia

Hipertensión

Tabaquismo

Diabetes mellitus

Niveles elevados de homocisteína

Alteración de la homeostasis y de la trombosis

Ciertas infecciones

Obesidad

Sedentarismo

Estrés

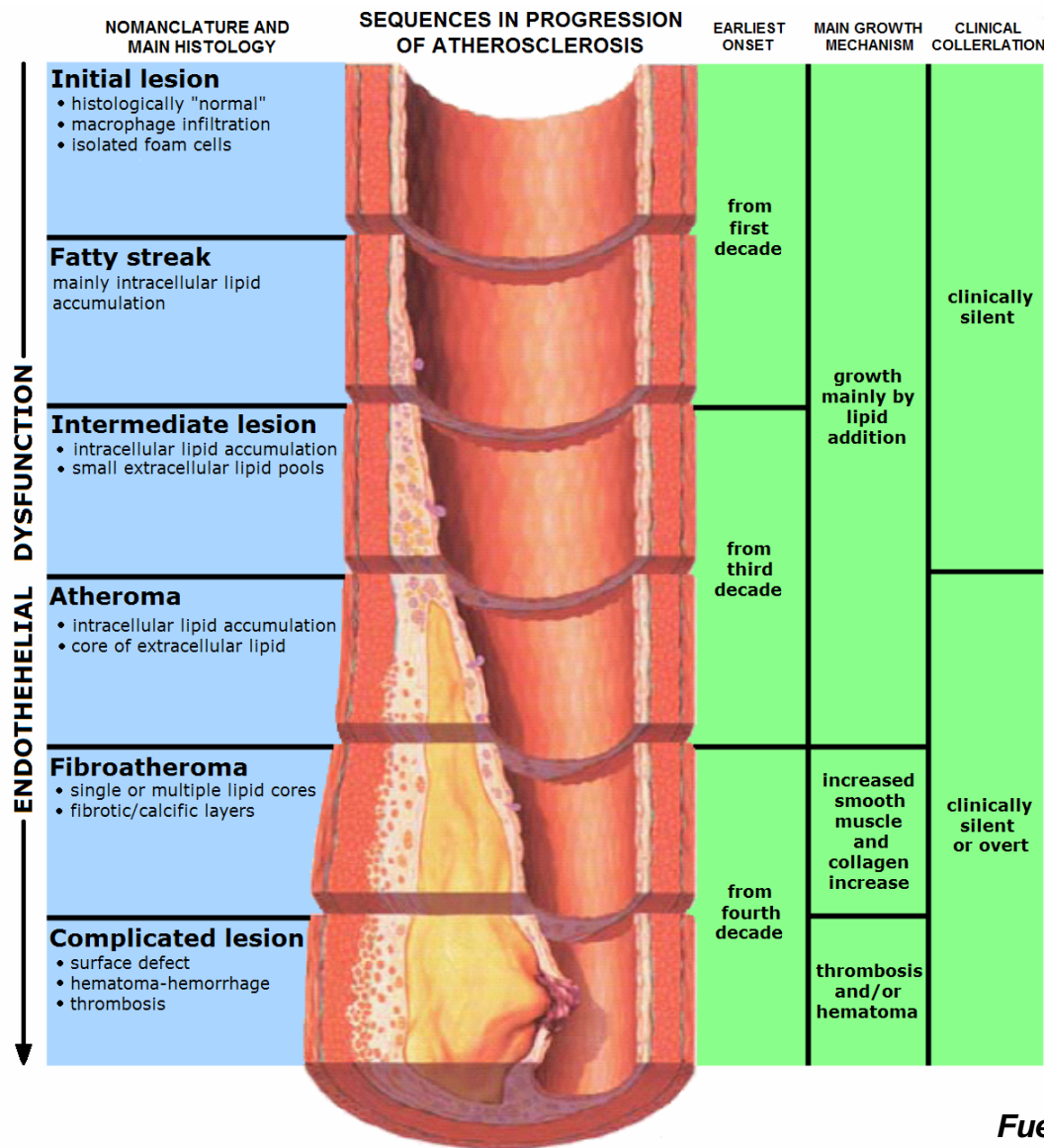
# PROCESO DE ATEROGENESIS (I)

---

## Secuencia de procesos

1. Acumulación de LDL
2. Oxidación de LDL
3. Adhesión y migración de monocitos
4. Transformación en células espumosas
5. Adhesión de plaquetas
6. Migración de las células de músculo liso (SMC) a la íntima
7. Proliferación de SMC
8. Producción de ECM (= matriz extracelular)
9. Mayor acumulación de lípidos (intra- / extracelular)

## Proceso de aterogénesis (II)



**Fuente de las imágenes**

<http://en.wikipedia.org/wiki/Atherosclerosis>

Creative Commons Attribution-Share Alike license

# COMPONENTES DE LA PLACA ATEROSCLEROTICA

---

## Componentes de la placa

Celulas: macrófagos, leucocitos

ECM: colágeno, elastina

Lípidos: CHO intra / extracelular  
(calcificación)

## Evolución de la placa aterosclerótica

---

**Preclínica** – asintomático

Evolución hasta una placa vulnerable

- disminución del lumen
  - debilitamiento de la pared del vaso
- 

### Clínica

Alteración de la función del vaso

- liberación de trombos
- isquemia
- flujo turbulento

**Manifestaciones** (CVD, CHD)

- aneurisma y ruptura del vaso
- oclusión por un trombo
- estenosis crítica del vaso

# FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ATEROSCLEROSIS

---

## FACTORES DE RIESGO

---

Edad: ♂ > 45  
♀ > 55

Antecedentes familiares de CHD

LDL-CHO > 130 mg/dL

TAG > 150 mg/dL

Diabetes mellitus

Hipertensión

Obesidad

Tabaquismo

## FACTORES PROTECTORES

---

↑ HDL-CHO

↓ LDL-CHO

Genes “protectores”

♀ Estrógenos (= pre-menopausia)

Ejercicio físico

# DISLIPIDEMIA ASOCIADA CON LA DIABETES

---

## Síndrome de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia

### Manifestaciones

Hiperlipemia postprandial

Obesidad

Se acelera el metabolismo de las HDL

### Cursa con

↑ síntesis de VLDL en hígado

TAG

VLDL

↓ HDL en plasma

LDL no excesivamente alto 180-220 mg/dL

Consecuencia: *Dislipemia aterogénica* →

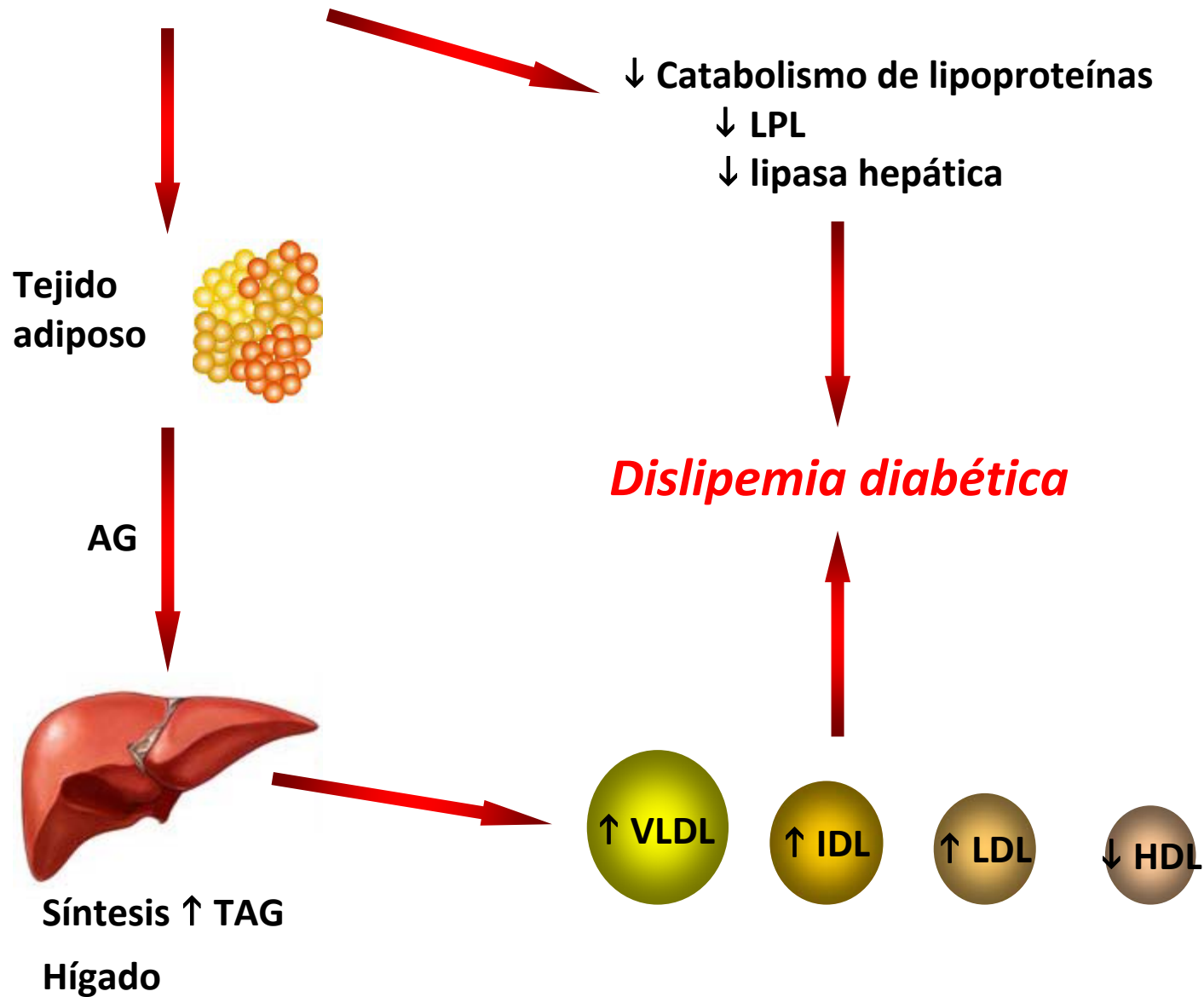
**Factor de riesgo en  
Aterogénesis**

**↑ Riesgo CHD**

## MECANISMO DE LA DISLIPIDEMIA DE LA DIABETES TIPO 2

---

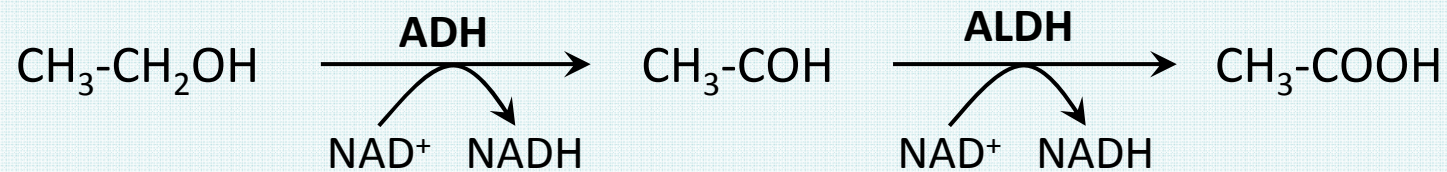
Resistencia a la insulina



# DISLIPIDEMIA ASOCIADA AL ALCOHOLISMO

---

## Metabolismo hepático del etanol



*ADH = alcohol deshidrogenasa*

*ALDH = acetaldehído deshidrogenasa*

## Se inhibe el ciclo de Krebs

- Se favorece la conversión de OAA → malato (→ GNG)
- El acetil-CoA es utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos

→ ↑ **Cetogénesis**

## EFFECTOS DEL ETANOL SOBRE EL METABOLISMO HEPATICO (I)

---

### Generación de un ratio muy elevado de NADH / NAD<sup>+</sup>

1. Se inhibe la oxidación de ácidos grasos y se favorece la transformación

**DHAP → Glicerol-3P**

‘ Acumulación de ácidos grasos

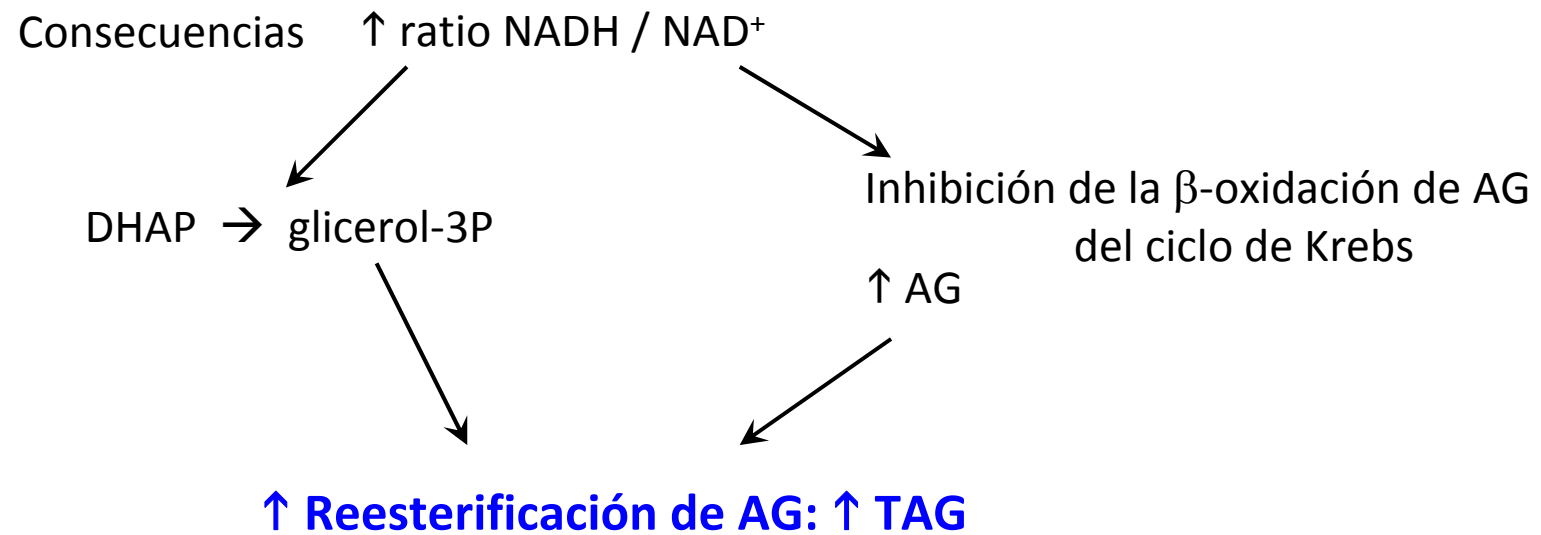
- Reesterificación por aciltransferasas en el retículo endoplasmático: **↑ TAG**

→ **↑ VLDL en sangre = hiperlipidemia & en hígado (esteatosis)**

→ **↑ MEOS (sistema oxidativo microsomal)**

## Efectos del etanol sobre el metabolismo hepático (II)

---



# MECANISMO DE LA DISLIPIDEMIA ASOCIADA AL ALCOHOLISMO

---

