

ROL DEL ENTEROCITO EN LA DISLIPIDEMIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

CECILIA I. CLOSS^{1, 2}, MARTÍN A. RUIZ DIAZ¹, ALBERTO M. CAFFERATA^{3, 4},
DAMASIA BECÚ-VILLALOBOS⁵, JUAN P. NOGUEIRA^{1, 2, 4}

¹Asociación Formoseña de Endocrinología y Metabolismo, ²Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, ³Prevención Cardiovascular, Sanatorio Finochietto, ⁴Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación H.A. Barceló, ⁵Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET-FIBYME), Buenos Aires, Argentina

Resumen En la diabetes mellitus tipo 2 el aumento en la producción de quilomicrón en el estado post-prandial se asocia a mayor riesgo cardiovascular. La evidencia actual posiciona al enterocito como actor principal en la dislipemia de la diabetes mellitus tipo 2 debido a que aumenta la producción de apolipoproteína B-48 en respuesta a una elevación de ácidos grasos libres y glucosa. El metabolismo del quilomicrón se encuentra regulado por múltiples factores independientes además de la ingesta de grasa alimentaria. Entre estos factores se destacan las hormonas intestinales, como el péptido similar al glucagón tipo 1 que disminuye la producción de apolipoproteína B-48 y el péptido similar al glucagón tipo 2 que la aumenta. Por otro lado, la insulina inhibe de forma aguda la producción de quilomicrón en el sujeto sano mientras que en la diabetes mellitus tipo 2, este efecto está ausente. La comprensión de los factores reguladores emergentes de la secreción de quilomicrón permite vislumbrar nuevos mecanismos de control en su metabolismo y aportar estrategias terapéuticas focalizadas en la hiperlipidemia posprandial en la diabetes mellitus tipo 2 con la reducción del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, quilomicrones, apolipoproteína B-48, dislipidemias

Abstract. *Role of the enterocyte in type 2 diabetes mellitus associated dyslipidemia.* In type 2 diabetes mellitus there is an overproduction of chylomicron in the postprandial state that is associated with increased cardiovascular risk. Current evidence points out a leading role of enterocyte in dyslipidemia of type 2 diabetes mellitus, since it increases the production of apolipoprotein B-48 in response to a raise in plasma free fatty acids and glucose. The chylomicron metabolism is regulated by many factors apart from ingested fat, including hormonal and metabolic elements. More recently, studies about the role of gut hormones, have demonstrated that glucagon-like peptide-1 decreases the production of apolipoprotein B-48 and glucagon-like peptide-2 enhances it. Insulin acutely inhibits intestinal chylomicron production in healthy humans, whereas this acute inhibitory effect on apolipoprotein B-48 production is blunted in type 2 diabetes mellitus. Understanding these emerging regulators of intestinal chylomicron secretion may offer new mechanisms of control for its metabolism and provide novel therapeutic strategies focalized in type 2 diabetes mellitus postprandial hyperlipidemia with the reduction of cardiovascular disease risk.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chylomicrons, apolipoprotein B-48, dyslipidemias

La principal causa de muerte de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la enfermedad cardiovascular, principalmente por cardiopatía isquémica. La base fisiopatológica de esta entidad es la aterosclerosis acelerada asociada a la dislipidemia que presentan los sujetos con esta condición. La dislipidemia asociada con la DM2 se caracteriza por hipertrigliceridemia en ayunas, descenso del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), presencia de colesterol asociado

a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) pequeñas y densas e hiperlipemia posprandial. Se considera que cada uno de estos 4 parámetros constituye un marcador de riesgo cardiovascular independiente^{1, 2}.

Se ha demostrado mediante estudios epidemiológicos y de intervención que el principal factor de riesgo lipídico es el LDL-C. Se observó en sujetos con DM2 tratados con estatinas que el riesgo cardiovascular no desaparece totalmente en presencia de niveles bajos de LDL-C. A esta situación se denomina riesgo cardiovascular residual y la hipertrigliceridemia posprandial representa un factor importante de esta condición³.

El intestino delgado es un órgano vital para la homeostasis de los triglicéridos posprandiales provenientes principalmente de la vía alimentaria. Se ha demostrado que el intestino es capaz de realizar lipogénesis *de novo*

Recibido: 8-IX-2017

Aceptado: 13-III-2018

Dirección postal: Juan P. Nogueira, Av. Dr. Luis Gutnisky 3200, 3600 Formosa, Argentina

e-mail: nogueirajuanpatricio@gmail.com

y mediante la interpretación de sus mecanismos se podrían identificar blancos terapéuticos de utilidad en la dislipidemia asociada con la DM2.

El objetivo de esta revisión es actualizar sobre el rol activo del enterocito en la dislipidemia de la DM2.

Absorción y metabolismo intestinal del colesterol

La proteína 1 similar a *Niemann-Pick C1* (NPC1L1) es un transportador de esteroides que se localiza en la membrana apical del enterocito y puede facilitar la captación de colesterol al promover el pasaje de esteroides a lo largo de la membrana del borde en cepillo y por endocitosis vesicular⁴. A su vez, se demostró que dos miembros de la familia de receptores basureros, como el receptor *scavenger* clase B tipo I (SR-BI) y el *cluster determinant 36* (CD36) median la absorción de colesterol libre en la membrana del borde en cepillo del enterocito.

Se comprobó la existencia de un heterodímero de la superfamilia de transportadores *ATP binding cassette G5/G8* (ABCG5/G8) que promueve la excreción de colesterol y fitoesteroides desde el enterocito a la luz intestinal. Existe una correlación negativa entre la absorción del colesterol y la expresión de ABCG5/G8⁵. Los efectos regulatorios combinados de NPC1L1 y el ABCG5/G8 juegan un papel

crítico en la modulación de la cantidad de colesterol que alcanza los vasos linfáticos desde la luz intestinal.

Se estima que la vía biliar contribuye en un 17% a la eliminación de esteroides del cuerpo. Se ha demostrado que existe una vía de eliminación del colesterol independiente de la excreción biliar clásica. Se postula que el enterocito captaría el colesterol de las partículas de HDL y LDL circulantes a través de su membrana basolateral para luego excretarlo a la luz intestinal por el heterodímero ABCG5/8 o por la proteína *ATP binding cassette B1a/b*⁶. Este mecanismo de excreción trans-intestinal del colesterol (ETIC) podría contribuir aproximadamente en un 33% a la cantidad total de esteroides neutros excretados por el organismo (Fig. 1)⁷.

Absorción y metabolismo de los ácidos grasos libres y los triglicéridos

Como se muestra en la Fig. 1, el CD36 mediaría la absorción de ácidos grasos de forma aislada o en conjunto con la proteína fijadora de ácidos grasos de membrana, la cual acepta los ácidos grasos de cadena larga en la membrana celular para incrementar su concentración local. Esto podría ayudar al CD36 a transportar de manera activa a los ácidos grasos a través de la membrana apical del enterocito⁸.

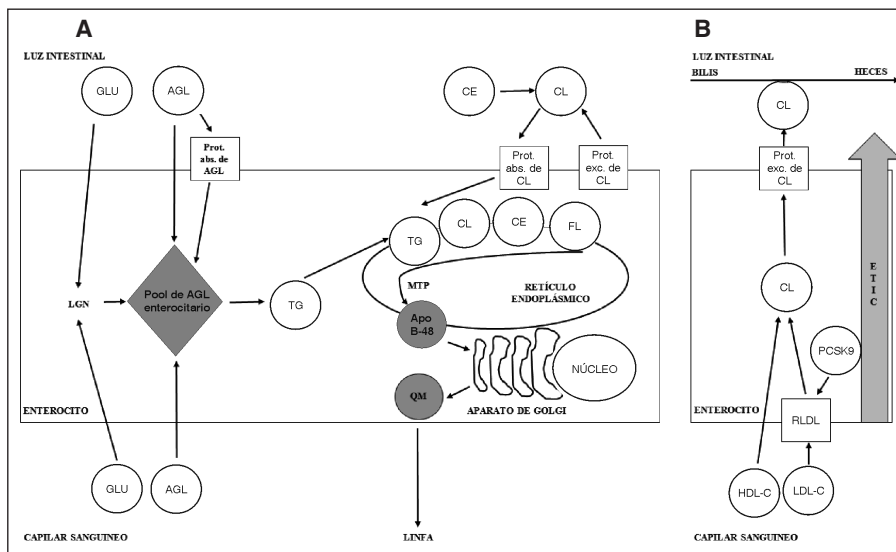


Fig. 1.— Absorción y metabolismo de los ácidos grasos libres (AGL) y colesterol y síntesis de quilomicrón (QM) a nivel intestinal. A) La absorción de AGL de la luz intestinal se realiza por difusión pasiva o transporte facilitado mediado por proteínas (prot. abs. AGL). Los AGL también pueden provenir de la circulación sanguínea o de la lipogénesis de novo (LGN) a partir de glucosa (GLU) absorbida de la luz o aportada por los vasos sanguíneos. Los AGL son convertidos en triglicéridos (TG). El colesterol es captado al interior del enterocito por proteínas de transporte (prot. abs. CL). El colesterol libre (CL) citosólico puede ser re-excretado a la luz intestinal o convertirse en colesterol esterificado (CE). Las partículas de QM maduro que son secretadas a la linfa contienen un centro de TG y CE y la superficie de fosfolípidos (FL), CL y Apolipoproteína B-48 (ApoB-48). A nivel del retículo endoplásmico, la proteína de transferencia microsomal (MTP) participa del ensamblaje de QM asociando los lípidos con la ApoB-48. B) El colesterol de origen vascular proveniente del HDL (HDL-C) o del LDL (LDL-C) puede incorporarse al enterocito por la membrana basolateral para luego ser excretado a la luz intestinal mediado por proteínas (prot. exc. CL). Este fenómeno se denomina excreción trans-intestinal de colesterol (ETIC). Se postula que el receptor de LDL (R LDL) en la membrana basolateral podría mediar el ingreso del LDL-C al enterocito. La proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) reduce la expresión de R LDL en la membrana basolateral del enterocito.

Una vez que se encuentran en la cara interna de la membrana del enterocito, los ácidos grasos se unen a la proteína fijadora de ácidos grasos citoplasmática antes de ingresar a las vías metabólicas. Estos ácidos grasos podrían ser utilizados para formar ésteres con la acil-CoA, reacción catalizada por la proteína transportadora de ácidos grasos 4 a nivel del retículo endoplasmático⁹.

Tanto los ésteres de acil-CoA con ácidos grasos como el monoacilglicerol se utilizan en el retículo endoplasmático liso para la síntesis de diacilglicerol y triglicéridos. La vía del monoacilglicerol contribuye en un 75%-80% en la síntesis de triglicéridos de origen intestinal. Por otro lado, la glucosa se transporta al interior del retículo endoplasmático liso y contribuye a la síntesis de triglicéridos por la vía del glicerol fosfato¹⁰.

Síntesis de quilomicrón

Los triglicéridos participan en la formación de QM que también requiere la presencia de Apolipoproteína (Apo) B-48 (ApoB-48) y de la actividad de la proteína de transferencia microsomal (MTP) a nivel del retículo endoplasmático. La MTP es un heterodímero compuesto por dos subunidades, una subunidad P de 58 kDa y una subunidad M de 97 kDa (Fig. 1). La MTP interactúa con los lípidos y los transfiere hacia la ApoB-48 nascente. Esto genera un cambio en la configuración estructural de la ApoB-48 haciéndola receptiva para aceptar más lípidos. Se demostró que la región promotora del gen de la MTP contiene un elemento de respuesta a la insulina mediante el cual dicha hormona inhibe la expresión de esta proteína¹¹. A su vez, esta región promotora también contiene un elemento de respuesta a esteroides, y se observó que el descenso de colesterol intracelular reduce el contenido de ARNm de MTP¹². En la maduración del QM participan tanto la apolipoproteína C-III¹³ como la apolipoproteína A-IV¹⁴; ambas apoproteínas estimulan el ensamblaje de triglicéridos a la partícula madura de QM. Se debe mencionar que si no se produce la lipidación de la ApoB-48 dicha apoproteína es degradada¹⁵. El número de ApoB-48 se correlaciona con el número de partículas de QM y de sus remanentes, los cuales son potencialmente aterogénicos¹⁶.

Una vez sintetizado el QM, se puede observar que su centro se conforma por triglicéridos y colesterol esterificado y la superficie de esta lipoproteína se encuentra formada por una monocapa de fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina), colesterol no esterificado y las apolipoproteínas entre las que se incluyen la ApoB-48, ApoA-I, ApoA-II, ApoA-IV y ApoA-V¹⁷.

Regulación de la síntesis de quilomicrón

En el esquema de la Fig. 2 se muestran los factores que modulan la producción de QM.

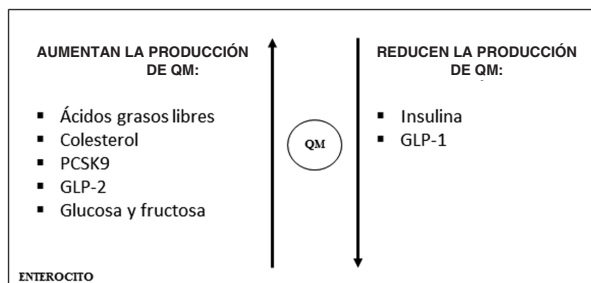


Fig. 2.– Factores que modulan la producción de quilomicrón (QM)

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1; GLP-2: Péptido similar al glucagón tipo 2; PCSK9: Proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9; QM: Quilomicrón

Ácidos grasos libres. El contenido de lípidos en la luz del intestino regula los niveles de CD36 el cual inicia una cascada de señalización que conduce a un incremento de proteínas clave en la síntesis de QM como la ApoB-48 y la MTP^{18, 19}.

Se demostró que el aumento de ácidos grasos libres en el plasma mediante la administración de una emulsión de triglicéridos produjo un incremento en la tasa de producción de ApoB-48²⁰. Esto demuestra que el ensamblaje de QM se produce también gracias al aporte de sustratos por vía sanguínea. El mecanismo adicional por el cual los ácidos grasos libres estimulan la producción de QM se debería a una mayor secreción de apolipoproteína C-III, mayor estabilidad de la ApoB-48 y su menor degradación intracelular²¹.

Colesterol. El ensamblaje de QM también se ve influenciado por la disponibilidad de colesterol presente en el enterocito. Se demostró en células *CaCo-2* que el exceso de colesterol libre reduce la síntesis *de novo* de colesterol y estimula su esterificación. Esto resulta en un incremento en su almacenamiento en forma de gotas lipídicas citoplasmáticas y un aumento en la transferencia de ésteres de colesterol hacia la ApoB mediada por la MTP²². Como se mencionó previamente, la región promotora del gen de la MTP contiene un elemento de respuesta a esteroides que promueve la expresión de MTP ante un aumento de los niveles celulares de esteroides y suprime su expresión cuando estos se reducen.

Proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9). La PCSK9 es una proteína encargada de reducir la expresión del receptor de LDL. Además, esta proteína cumple otras funciones. En un experimento realizado con células *CaCo-2* la administración de PCSK9 exógena se asoció a una disminución de la expresión del receptor de LDL en la membrana baso-lateral, en conjunto con un aumento en la expresión de transportadores de colesterol en la membrana apical como NPC1L1 y CD36. La administración exógena de PCSK9 incrementó la secreción de QM al estimular la síntesis de lípidos y ApoB-48²³.

Insulina. En condiciones de insulino-sensibilidad, esta hormona suprime la síntesis de QM y también de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Se demostró en sujetos sanos que la producción de QM se suprimió durante un *clamp* euglucémico hiperinsulinémico²⁴. En este trabajo se observó que este efecto fue independiente de la acción de la insulina sobre los niveles de ácidos grasos libres plasmáticos, lo que sugirió un rol directo de esta hormona sobre la producción de QM. Este efecto directo ha sido demostrado tanto en estudios *in vitro* como en modelos animales en los cuales la insulina disminuyó la expresión del gen de la MTP²⁵. Se debe considerar que además de la glucemia, existen múltiples factores que regulan la secreción de insulina. Entre estos, se puede citar a la dopamina que, a través de sus receptores en la célula beta, disminuye la secreción de insulina dependiente de glucosa²⁶.

Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). En modelo del hámster dorado sirio, (modelo de gran similitud al modelo humano en términos de metabolismo de QM) se demostró que un agonista de GLP-1 disminuyó la secreción de QM asociado a la disminución de ácidos grasos libres²⁷. Los trabajos clínicos que han utilizado fármacos inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 a fin de potenciar los efectos del GLP-1 endógeno han mostrado superioridad en la reducción de los triglicéridos postprandiales en comparación con los triglicéridos en ayunas²⁸.

En sujetos sanos, la administración de un análogo de GLP-1 como el exenatide mostró una reducción significativa de la producción de ApoB-48 independientemente de la secreción de insulina y del vaciamiento gástrico²⁹.

Péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2). El GLP-2 es co-secretado con el GLP-1. Cumple un papel en la integridad de la mucosa intestinal. Se observó que la administración de GLP-2 en hámsteres produjo un aumento de la lipemia postprandial mediante el incremento de la secreción de QM tanto *in vivo* como *ex vivo*³⁰. Esto se debe a que el GLP-2 aumentó la expresión de CD36 glicosilado aumentando la absorción de ácidos grasos libres³¹.

Glucosa y fructosa. Las dietas ricas en sacarosa acentúan la hipertrigliceridemia debido a la sobreproducción tanto de triglicéridos (aumento en el tamaño de las partículas) como de ApoB (aumento del número de partículas), junto con un deterioro en su depuración. A su vez, el consumo crónico de fructosa aumenta la lipogénesis *de novo*, promueve la dislipidemia y aumenta la adiposidad visceral³². También se demostró que la administración de glucosa por vía endovenosa estimuló la producción de ApoB-48 sin modificar su catabolismo³³.

El intestino: ¿un órgano blanco de la insulina?

Como se mencionó precedentemente, la insulina regula la síntesis de QM a nivel del enterocito disminuyendo su

producción. Se debe recordar que fisiológicamente la insulina se une a su receptor y tras esta unión se produce la fosforilación de los residuos de tirosina del receptor y esto inicia una cascada de respuestas muy complejas, activando los llamados sustratos del receptor de insulina 1 y 2. Existen dos vías divergentes de señalización asociadas con la activación del receptor de insulina: la vía de la fosfatidilinositol-3-kinasa/Akt que media las acciones metabólicas y la vía de la proteína-quinasa activada por mitógenos que se asocia con la función de la insulina como reguladora de la expresión de diversos genes. Se demostró en un estudio realizado en hámsteres insulino-resistentes luego de una alimentación rica en fructosa que en el enterocito resistente a la insulina se produce una disminución en la fosforilación de los residuos tirosina en el receptor de insulina y los sustratos del receptor de insulina 1, en conjunto con un aumento de la proteína tirosina-fosfatasa³⁴. Esto evidenció en el enterocito refractario a la acción de la insulina un aumento en la estabilidad de la ApoB-48 y un incremento en la síntesis y secreción de lipoproteínas. También se encontraron niveles elevados de las quinasas relacionadas con la fosforilación extracelular 1 y 2 que son miembros de la vía de las quinasas activadas por mitógenos implicada en el inicio de la secreción intestinal de ApoB-48.

Asimismo, se informó que la administración de factor de necrosis tumoral interfirió en la señalización normal de la insulina a nivel intestinal, disminuyendo la fosforilación en los residuos tirosina tanto de su receptor como de los sustratos del receptor de insulina 1 y Akt. Estos hallazgos permitieron inferir que la inflamación podría ser, en parte, la responsable de la resistencia a la insulina a nivel intestinal y, por lo tanto, constituir la base fisiopatológica de la dislipidemia postprandial que se observa en los estados de insulino-resistencia³⁵.

Fisiopatología de la dislipidemia de origen intestinal en la diabetes mellitus tipo 2

Por mucho tiempo se ha considerado que la alteración en la depuración de QM explica el incremento en sus niveles plasmáticos observado en los pacientes con DM2. Estudios recientes han demostrado un aumento en la tasa de producción de QM en situaciones como la insulino-resistencia³⁶ y la DM2³⁷, tanto en ayunas como en estado postprandial. Dentro de la fisiopatología de la DM2 se considera que existe una disminución en la secreción de GLP-1³⁸. En concordancia con este concepto, el efecto incretina se demostró en estudios de intervención con análogos de GLP-1³⁹ o tras la administración de inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4⁴⁰ con una reducción de los niveles plasmáticos de QM.

En un metaanálisis realizado por nuestro grupo se observó que el tratamiento con análogos de GLP-1 y con

fármacos inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 redujo los niveles de Apo-B48 y de triglicéridos postprandiales en pacientes con DM2⁴¹.

En forma similar a lo que sucede con el hepatocito, el enterocito incrementa la producción de QM en respuesta a la elevación de ácidos grasos libres plasmáticos. Esto podría deberse a la estimulación de los ácidos grasos libres sobre la expresión de la apolipoproteína C-III, la cual, a su vez, estimula la síntesis de QM⁴². En un reciente trabajo de nuestro equipo se observó que pacientes con obesidad y DM2 presentaron un incremento en los niveles de apolipoproteína C-III, los cuales disminuyeron a los 6 meses de realizarse una cirugía de *bypass* o manga gástrica, asociado a una mejoría de la insulino-resistencia⁴³.

Si bien no está totalmente dilucidado, se considera que la sobreproducción crónica por parte del intestino de ApoB-48 es secundaria al hiperinsulinismo e insulino-resistencia asociado con mayor ensamblaje y secreción de QM contribuyendo a la hiperlipemia posprandial⁴⁴.

En sujetos insulino-resistentes se observó un aumento en la tasa de producción de QM que se correlacionó con la insulinemia en ayunas³⁶. Hogue y colaboradores³⁷ confirmaron estas observaciones y demostraron un incremento en la tasa de producción de QM asociado con un descenso en su catabolismo en sujetos con DM2. En este trabajo se encontró que la condición de diabético fue un predictor independiente de la tasa de producción de QM. En una publicación reciente encontramos una disminución del efecto fisiológico supresor de la insulina sobre la secreción de QM en sujetos con DM2, lo que explica la hiperlipemia posprandial en estos pacientes⁴⁵.

Se considera que el incremento en la producción de QM asociado con la DM2 (Fig. 3) puede deberse a:

- 1) Incremento en la maquinaria de producción de QM
- 2) Mayor disponibilidad de lípidos a nivel intracelular

1) Incremento en la maquinaria de producción de quilomicrón

En la síntesis de QM la MTP tiene un doble papel actuando tanto en la unión de la ApoB-48 con los triglicéridos como en la lipidación adicional del QM inmaduro.

Estudios realizados en sujetos con DM2 demostraron un aumento en la expresión intestinal de ARNm de la MTP⁴⁶. Esta misma observación se confirmó en estudios realizados en ratas con DM2⁴⁷. A su vez, se demostró que la MTP juega un papel crucial en la regulación del contenido de colesterol en la partícula del QM dado que se encontró una relación positiva entre el contenido de ARNm de MTP y la fracción de colesterol en el QM en sujetos con DM2⁴⁸.

Se observó en un estudio realizado por Zoltowska y colaboradores⁴⁹ mediante el análisis *ex vivo* de yeyuno del roedor *Psammomys obesus* con DM2 un aumento en

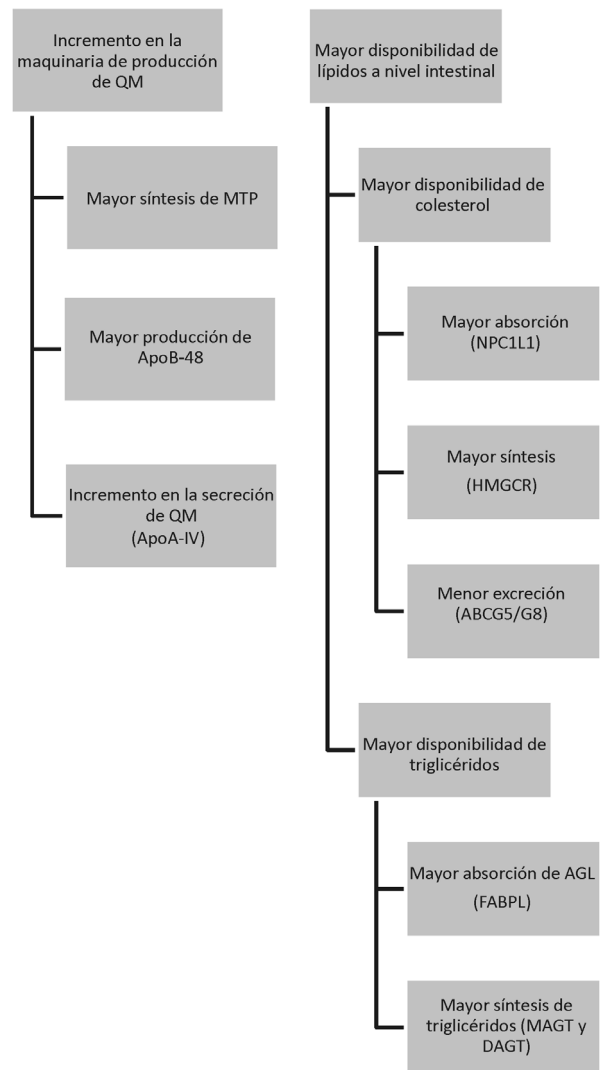


Fig. 3.– Fisiopatología de la dislipidemia de origen intestinal en la diabetes mellitus tipo 2

AGL: ácidos grasos libres; ApoA-IV: Apolipoproteína A-IV; ApoB-48: Apolipoproteína B-48; ABCG5/G8: ATP binding cassette G5/G8; DAGT: diacilglicerol: acil transferasa; FABPL: proteína fijadora de ácidos grasos L; HMGCR: hidroximetilglutaril-CoA reductasa; MAGT: monoacilglicerol: acil transferasa; MTP: proteína de transferencia mitocondrial; NPC1L1: proteína similar a Niemann-Pick C1 L1

la biogénesis de la ApoB-48 asociado con una reducción de su degradación proteosomal.

La apolipoproteína A-IV interviene en el transporte intracelular de QM y estimula la liberación de triglicéridos por la membrana basolateral incrementando el tamaño de las lipoproteínas secretadas¹⁴. Se comprobó un incremento en la expresión de ARNm de la apolipoproteína A-IV en biopsias de yeyuno de sujetos obesos mórbidos con DM2⁵⁰.

2) Mayor disponibilidad de lípidos a nivel intracelular

Si bien el QM representa una lipoproteína rica en triglicéridos, se requiere la disponibilidad tanto de triglicéridos como de colesterol para su síntesis.

En lo que respecta a la mayor disponibilidad de colesterol, se demostró en pacientes con DM2 un aumento en la absorción de colesterol asociada con un incremento en el número de transportadores NPC1L1⁴⁶. Asimismo, Ravid y colaboradores⁵¹ demostraron que la hiperglucemia aumentó la absorción de colesterol por aumento en la expresión de NPC1L1. Se observó un resultado similar en células *CaCo2* donde se descubrió que retirando la glucosa del medio de cultivo disminuyó la expresión de ARNm de NPC1L1. A su vez, en dicha investigación la glucosa promovió la actividad de NPC1L1 en una forma dependiente de su concentración⁵². Este incremento en los niveles de NPC1L1 en presencia de DM2 o hiperglucemia permitiría el uso de fármacos que bloqueen la absorción del colesterol.

Además, se demostró un aumento en la expresión de ARNm de la enzima limitante en la síntesis de colesterol, la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, en un experimento realizado en ratas con DM2⁴⁷. Sumado a esto, se comprobó en sujetos con DM2 una concentración de ARNm significativamente menor del heterodímero ABCG5/8 asociado a menor excreción del colesterol desde el enterocito hacia la luz intestinal. Se observó una correlación negativa entre los niveles de ARNm de la MTP y los niveles de ARNm de ABCG5/G8 sugiriendo que un incremento en los niveles disponibles de colesterol podría estimular la expresión de MTP y conducir a un incremento significativo en el número de partículas de QM⁴⁶.

Con respecto a los ácidos grasos, también se observó en el estudio Zoltowska y colaboradores⁴⁹ un incremento en la actividad de las enzimas mono y diacilglicerol: acil transferasa, enzimas clave en la síntesis de triglicéridos. A su vez, se observó en dicha investigación un incremento en la proteína fijadora de ácidos grasos L, lo cual sugiere un incremento en el transporte intracelular de lípidos en animales con DM2.

En los estados de resistencia a la insulina y DM2 se observa un aumento en la concentración de ácidos grasos libres plasmáticos debido al incremento en la lipólisis en el tejido adiposo por la menor acción de la insulina sobre la lipasa hormono sensible. Esto origina que esos ácidos grasos sean re-direccionados hacia tejidos entre los que se incluyen el intestino, el hígado y el músculo.

Además, la disminución plasmática de GLP-1 se asoció con un aumento del transporte de ácidos grasos libres en la membrana apical del enterocito por intermedio de un mayor transporte del CD36 en modelos de resistencia a la insulina y DM2⁵³.

A modo de síntesis, se puede observar que en presencia de DM2, el enterocito cuenta con una mayor disponibi-

lidad de lípidos y se demostró que en dicha situación las partículas de QM poseen una cantidad significativamente mayor tanto de triglicéridos como de colesterol^{47, 48}.

Rol del quilomacrón en la aterosclerosis

El mecanismo por el cual la dislipidemia típica de la DM2 acelera el proceso aterosclerótico es multifactorial y complejo. Se considera actualmente que el enterocito juega un papel clave en la dislipidemia asociada con los estados de resistencia a la insulina⁵⁴.

Como se mencionó previamente, la concentración de triglicéridos en estado postprandial es un predictor fuerte de riesgo cardiovascular, independiente de los factores de riesgo tradicionales. El aumento del riesgo cardiovascular asociado a la hiperlipemia postprandial se atribuiría a las propiedades inflamatorias y aterogénicas del QM generadas en el estado postprandial. El QM puede actuar directamente en el proceso de aterosclerosis dado que los ácidos grasos libres circulantes constituyen ligandos endógenos de los receptores tipo *Toll* presente en los leucocitos. De esta forma activan al factor de transcripción nuclear *Kappa B* y estimulan la síntesis de citoquinas y generan un microambiente proinflamatorio, procoagulante y proaterogénico en la pared arterial⁵⁵.

Los remanentes de QM parcialmente catabolizados también tendrían propiedades proaterogénicas. Se demostró la presencia de partículas de ApoB-48 en remanentes de QM de placas de aterosclerosis. Se identificó un sitio de unión para la ApoB-48 en los proteoglicanos de la íntima arterial⁵⁶. A su vez, se aisló en macrófagos y monocitos un receptor específico para la ApoB-48. Se informó la presencia de dicho receptor en las células espumosas de las estrías lipídicas y en las placas de ateroma. Es probable que su capacidad de enlace y de internalización de remanentes de QM participe en la adquisición del fenotipo *foam cell* de los macrófagos y en la constitución de las lesiones de aterosclerosis⁵⁵.

Teniendo en cuenta su concentración plasmática, la capacidad de retención de los remanentes de VLDL con ApoB-100 es 10 veces superior en relación a los remanentes de QM. Sin embargo, el contenido de colesterol es 40 veces superior en el QM en comparación con las VLDL con ApoB-100. Esta condición otorga al remanente de QM la posibilidad de liberar 4 veces más colesterol en la pared vascular que las VLDL con ApoB-100⁵⁷. En consecuencia, la captación de remanentes de QM a nivel de las arterias en el período postprandial podría aportar un riesgo aterogénico importante. Quizás este riesgo sea aún mayor en condiciones en las cuales su concentración plasmática postprandial se encuentra aumentada.

En conclusión, en la DM2 el enterocito presenta una mayor disponibilidad de sustratos y de proteínas involucradas en la síntesis y secreción de QM. Esto se suma a

la alteración del catabolismo de estas lipoproteínas que presentan las personas con DM2. La administración de fármacos que potencian la acción del GLP-1 reduce la concentración de QM en pacientes con DM2.

La hiperlipemia postprandial representa un importante factor de riesgo cardiovascular residual en sujetos con DM2. Teniendo en cuenta la capacidad aterogénica de los remanentes de QM, se requieren investigaciones adicionales para la comprensión integral de los mecanismos moleculares que contribuyen a la disfunción del enterocito y la sobreproducción de QM presentes en la DM2. Esto podría tener implicancias tanto en el seguimiento de los pacientes como para futuras dianas terapéuticas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299-308.
- Nakamura K, Miyoshi T, Yunoki K, Ito H. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *J Cardiol* 2016; 67: 335-9.
- Zhang J-H, Ge L, Qi W, et al. The N-terminal domain of NPC1L1 protein binds cholesterol and plays essential roles in cholesterol uptake. *J Biol Chem* 2011; 286: 25088-97.
- Duan L-P, Wang HH, Wang DQ-H. Cholesterol absorption is mainly regulated by the jejunal and ileal ATP-binding cassette sterol efflux transporters Abcg5 and Abcg8 in mice. *J Lipid Res* 2004; 45: 1312-23.
- Blanchard C, Moreau F, Cariou B, Le May C. Trans-intestinal cholesterol excretion (TICE): a new route for cholesterol excretion. *Med Sci* 2014; 30: 896-901.
- Van der Veen JN, Van Dijk TH, Vriens CL, et al. Activation of the liver X receptor stimulates trans-intestinal excretion of plasma cholesterol. *J Biol Chem* 2009; 284: 19211-9.
- Nassir F, Wilson B, Han X, Gross RW, Abumrad NA. CD36 is important for fatty acid and cholesterol uptake by the proximal but not distal intestine. *J Biol Chem* 2007; 282: 19493-501.
- Milger K, Herrmann T, Becker C, et al. Cellular uptake of fatty acids driven by the ER-localized acyl-CoA synthetase FATP4. *J Cell Sci* 2006; 119: 4678-88.
- Pan X, Hussain MM. Gut triglyceride production. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 727-35.
- Hagan DL, Kienzie B, Jamil H, Hariharan N. Transcriptional regulation of human and hamster microsomal triglyceride transfer protein genes. Cell type-specific expression and response to metabolic regulators. *J Biol Chem* 1994; 269: 28737-44.
- Sato R, Miyamoto W, Inoue J, Terada T, Imanaka T, Maeda M. Sterol regulatory element-binding protein negatively regulates microsomal triglyceride transfer protein gene transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 24714-20.
- Jattan J, Rodia C, Li D, et al. Using primary murine intestinal enteroids to study dietary TAG absorption, lipoprotein synthesis, and the role of apoC-III in the intestine. *J Lipid Res* 2017; 58: 853-65.
- Kohan AB, Wang F, Lo CM, Liu M, Tso P. ApoA-IV: current and emerging roles in intestinal lipid metabolism, glucose homeostasis, and satiety. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G472-81.
- Davidson NO, Shelness GS. Apolipoprotein B: mRNA editing, lipoprotein assembly, and presecretory degradation. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 169-93.
- Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 83-97.
- Morita SY. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Biol Pharm Bull* 2016; 39: 1-24.
- Xiao C, Lewis GF. Regulation of chylomicron production in humans. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 736-46.
- Tran TT, Poirier H, Clément L, et al. Luminal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis. *J Biol Chem* 2011; 286: 25201-10.
- Duez H, Lamarche B, Valéro R, et al. Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. *Circulation* 2008; 117: 2369-76.
- Lewis GF, Naples M, Uffelman K, Leung N, Szeto L, Adeli K. Intestinal lipoprotein production is stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in the fasting state: studies in insulin-resistant and insulin-sensitized Syrian golden hamsters. *Endocrinology* 2004; 145: 5006-12.
- Iqbal J, Rudel LL, Hussain MM. Microsomal triglyceride transfer protein enhances cellular cholesterol esterification by relieving product inhibition. *J Biol Chem* 2008; 283: 19967-80.
- Rashid S, Tavori H, Brown PE, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *Circulation* 2014; 130: 431-41.
- Pavlic M, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Insulin acutely inhibits intestinal lipoprotein secretion in humans in part by suppressing plasma free fatty acids. *Diabetes* 2010; 59: 580-7.
- van Greevenbroek MM, de Bruin TW. Chylomicron synthesis by intestinal cells in vitro and in vivo. *Atherosclerosis* 1998; 141: 9-16.
- Lopez Vicchi F, Luquea G, Briea B, Nogueira JP, Garcia Tornadua I, Becu-Villalobos D. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res* 2016; 109: 74-80.
- Hsieh J, Longuet C, Baker CL, et al. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia* 2010; 53: 552-61.
- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Patterson BW, Lewis GF. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, acutely inhibits intestinal lipoprotein particle secretion in healthy humans. *Diabetes* 2014; 63: 2394-401.
- Xiao C, Bandsma RHJ, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1513-9.
- Hein GJ, Baker C, Hsieh J, Farr S, Adeli K. GLP-1 and GLP-2 as yin and yang of intestinal lipoprotein production: evidence for predominance of GLP-2-stimulated postprandial lipemia in normal and insulin-resistant states. *Diabetes* 2013; 62: 373-81.
- Hsieh J, Longuet C, Maida A, et al. Glucagon-like peptide-2 increases intestinal lipid absorption and chylomi-

- cron production via CD36. *Gastroenterology* 2009; 137: 997-1005.
32. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322-34.
 33. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Lewis GF. Intravenous Glucose Acutely Stimulates Intestinal Lipoprotein Secretion in Healthy Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 1457-63.
 34. Federico LM, Naples M, Taylor D, Adeli K. Intestinal insulin resistance and aberrant production of apolipoprotein B48 lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia: evidence for activation of protein tyrosine phosphatase-1B, extracellular signal-related kinase, and sterol regulatory element-binding protein-1c in the fructose-fed hamster intestine. *Diabetes* 2006; 55: 1316-26.
 35. Hsieh J, Hayashi AA, Webb J, Adeli K. Postprandial dyslipidemia in insulin resistance: mechanisms and role of intestinal insulin sensitivity. *Atheroscler Suppl* 2008; 9: 7-13.
 36. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1357-63.
 37. Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2007; 48: 1336-42.
 38. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-95.
 39. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2010; 212: 217-22.
 40. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2049-57.
 41. Cartazzo A, Nogueira JP. Meta-análisis del efecto incretina sobre el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos intestinales en diabetes tipo 2. *Rev Arg de Lipidos* 2017; 1: 42-6.
 42. Pavlic M, Valéro R, Duez H, et al. Triglyceride-rich lipoprotein-associated apolipoprotein C-III production is stimulated by plasma free fatty acids in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1660-5.
 43. Maraninchi M, Padilla N, Béliard S, et al. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 495-506.
 44. Duez H, Pavlic M, Lewis GF. Mechanism of intestinal lipoprotein overproduction in insulin resistant humans. *Atheroscler Suppl* 2008; 9: 33-8.
 45. Nogueira J-P, Maraninchi M, Béliard S, et al. Absence of acute inhibitory effect of insulin on chylomicron production in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1039-44.
 46. Lally S, Tan CY, Owens D, Tomkin GH. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia* 2006; 49: 1008-16.
 47. Lally S, Owens D, Tomkin GH. The different effect of pioglitazone as compared to insulin on expression of hepatic and intestinal genes regulating post-prandial lipoproteins in diabetes. *Atherosclerosis* 2007; 193: 343-51.
 48. Phillips C, Mullan K, Owens D, Tomkin GH. Intestinal microsomal triglyceride transfer protein in type 2 diabetic and non-diabetic subjects: the relationship to triglyceride-rich postprandial lipoprotein composition. *Atherosclerosis* 2006; 187: 57-64.
 49. Zoltowska M, Ziv E, Delvin E, et al. Cellular aspects of intestinal lipoprotein assembly in *Psammomys obesus*: a model of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2539-45.
 50. Soriguer F, García-Serrano S, Garrido-Sánchez L, et al. Jejunal wall triglyceride concentration of morbidly obese persons is lower in those with type 2 diabetes mellitus. *J Lipid Res* 2010; 51: 3516-23.
 51. Ravid Z, Bendayan M, Delvin E, et al. Modulation of intestinal cholesterol absorption by high glucose levels: impact on cholesterol transporters, regulatory enzymes, and transcription factors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: 873-85.
 52. Malhotra P, Boddy CS, Soni V, et al. D-Glucose modulates intestinal Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) gene expression via transcriptional regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: 203-10.
 53. Xiao C, Dash S, Lewis GF. Mechanisms of incretin effects on plasma lipids and implications for the cardiovascular system. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2012; 10: 289-94.
 54. Nogueira JP, Brites FD. Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states. *Endocrinol Nutr* 2013; 60: 179-89.
 55. Alipour A, Elte JWF, van Zaanen HCT, Rietveld AP, Castro Cabezas M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl* 2008; 9: 39-44.
 56. Flood C, Gustafsson M, Richardson PE, Harvey SC, Segrest JP, Borén J. Identification of the proteoglycan binding site in apolipoprotein B48. *J Biol Chem* 2002; 277: 32228-33.
 57. Proctor SD, Vine DF, Mamo JCL. Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)- containing lipoproteins in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 461-70.

Sobre la claridad he de decir que debe ser vuestra más vehemente aspiración. El solo intento de sacar al sol la propia tiniebla es ya plausible. Luego, como dicen en Aragón: ¡Veremos!

Antonio Machado (1875-1939)