

El componente digestivo en la dislipidemia de la diabetes mellitus tipo 2

Cecilia I. Closs¹, Martín A. Ruiz Díaz¹, Alberto Cafferata^{2,3}, Juan P. Nogueira^{1,3,4}.

¹Asociación Formoseña de Endocrinología y Metabolismo, Formosa, Argentina. ²Prevención Cardiovascular Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ³Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H.A. Barceló, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Argentina.

Resumen

En la diabetes mellitus tipo 2 se observa un aumento en la producción de quilomicrones que se asocia con un incremento en el riesgo cardiovascular.

La evidencia actual posiciona al enterocito como actor principal en la dislipidemia de la diabetes mellitus tipo 2 ya que, entre otras funciones, esta célula aumenta la producción de apolipoproteína B-48 en respuesta a una elevación de ácidos grasos libres y glucosa. El metabolismo de los quilomicrones se encuentra regulado por múltiples factores además de la ingesta de grasa proveniente de la alimentación. Entre estos factores se incluyen componentes metabólicos y hormonales, como las hormonas intestinales. Estudios recientes demostraron que el péptido similar al glucagón tipo 1 disminuye la producción de apolipoproteína B-48 y el péptido similar al glucagón tipo 2 la aumenta. Por otro lado, la insulina inhibe de forma aguda la producción de quilomicrones en el sujeto sano, mientras que, en la diabetes mellitus tipo 2, dicho efecto se encuentra ausente.

La comprensión de los factores reguladores emergentes de la secreción de quilomicrones puede ayudar a vislumbrar nuevos mecanismos de control en su metabolismo y aportar estrategias para atenuar la hiperlipidemia posprandial en la diabetes mellitus tipo 2 con la potencial reducción de la enfermedad cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2, Quilomicrones, Apolipoproteína B-48, Hiperlipidemias, Dislipidemias, Enterocitos.

INTRODUCCIÓN

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 DM2.

La dislipidemia asociada con la DM2 se caracteriza por hipertrigliceridemia, descenso del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), presencia de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) pequeñas y densas e hiperlipemia posprandial. Se considera que cada uno de estos cuatro 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 en tratamiento con estatinas que el riesgo cardiovascular no desaparece totalmente en presencia de niveles bajos de LDL-C. A esta situación se la denomina riesgo cardiovascular residual y la hipertrigliceridemia posprandial representa un factor importante de dicha condición³.

Recibido en agosto de 2017 - Aceptado en septiembre de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: nogueirajuanpatricio@gmail.com

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* y, mediante la interpretación de los mecanismos por los cuales esto sucede, se podrían identificar blancos terapéuticos de utilidad en la dislipidemia asociada con la DM2.

El intestino participa en la producción de quilomicrón (QM) y la respuesta inhibitoria de la insulina sobre la reducción de secreción de QM se encuentra ausente en pacientes con DM2⁴.

El objetivo de esta revisión es actualizar y discutir respecto de los mecanismos que involucran al enterocito en su rol activo en la dislipidemia de los individuos con DM2.

PROCESO DE DIGESTIÓN DE LOS LÍPIDOS

Cerca del 95% de los lípidos que se consumen con la dieta occidental son triglicéridos, compuestos principalmente por ácidos grasos de cadena larga.

Una vez que los lípidos se encuentran en la luz intestinal se emulsionan con las sales biliares.

La hidrólisis de los triglicéridos libera ácidos grasos libres y monoacilglicerol. Los fosfolípidos producen ácidos grasos libres y lisofosfolípidos. El colesterol esterificado se hidroliza a colesterol libre y ácidos grasos libres.

El enterocito capta los lípidos presentes en la luz intestinal mediante difusión pasiva o por transporte mediado por proteínas.

ABSORCIÓN Y METABOLISMO INTESTINAL DEL COLESTEROL

Mecanismo clásico

La proteína 1 similar a Niemann-Pick C1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*, 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 vesicular⁵. A su vez, se demostró que dos miembros de la familia de receptores basureros, como el receptor

scavenger clase B tipo I (*scavenger receptor class B type 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 adenosine triphosphate (*ATP*)-*binding cassette* (*ABC*) G5/G8 (ABCG5/G8) que promueve el flujo de colesterol y fitoesteroides desde el enterocito a la luz intestinal para ser excretados. Se demostró una correlación negativa entre la absorción del colesterol y la expresión de ABCG5/G8⁶. Los efectos regulatorios combinados de NPC1L1 y ABCG5/G8 juegan un papel crítico en la modulación de la cantidad de colesterol que alcanza los vasos linfáticos desde la luz intestinal.

Dentro del enterocito, el colesterol puede esterificarse mediante su unión a ácidos grasos. Una vez esterificado, el colesterol forma junto a los triglicéridos el centro del QM, mientras que el colesterol libre se encuentra en la superficie de dicha lipoproteína.

Mecanismo adicional (excreción transintestinal de colesterol)

La vía biliar contribuye en un 17% a la eliminación de esteroides del cuerpo. En cambio, recientemente se ha demostrado que existe una vía de eliminación del colesterol independiente de la excreción biliar clásica. Este mecanismo de excreción transintestinal de colesterol (ETIC) podría contribuir aproximadamente en un 33% a la cantidad total de esteroides neutros excretados por el organismo⁷.

En promedio, los seres humanos excretan alrededor de 1 g de esteroides neutros por día. La ingesta de colesterol es de alrededor de 400 mg/día y la secreción biliar de colesterol se encuentra cercana a los 1.000 mg/día. Se estimó que la absorción del colesterol es variable entre un 20-50%. Por lo tanto, la ETIC puede estimarse en cerca de 300 mg/día en un individuo de 70 kg⁸.

La ETIC es un proceso específico y probablemente implique la actividad de proteínas de transporte tanto en la membrana apical como en la basolateral del enterocito. Se ha investigado el rol potencial de distintos transportadores en la ETIC. El SR-BI media la captación del colesterol de las partículas de HDL y LDL circulantes, aunque el HDL parece ser un donante más eficaz⁹. Se demostró en células CaCo-2 la expresión

del SR-BI tanto en la membrana apical como en la basolateral, por lo tanto, dicho transportador podría cumplir varias funciones a nivel intestinal. La localización del SR-BI en la membrana basolateral sugiere su posible papel en la captación de lipoproteínas¹⁰. A su vez, se demostró que el enterocito capta LDL a través del receptor de LDL (LDL-R) y probablemente también por otra vía no identificada. En investigaciones realizadas en la última década se ha descubierto una proteína que regula la expresión del LDL-R, denominada proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9). Dicha proteína es un inhibidor fisiológico del número de LDL-R, posee acción autocrina y similar endocrina y es sintetizada en hígado, intestino y sistema nervioso. En modelo *in vitro* de células CaCo-2 la PCSK9 se detectó en la membrana basolateral de yeyuno e íleon. La depleción de la síntesis de colesterol aumenta la síntesis de LDL-R y PCSK9 como mecanismo de autocontrol.

Existen dos moduladores negativos conocidos de la expresión de PCSK9: los ácidos biliares y la insulino-resistencia. En pacientes obesos insulino-resistentes en quienes se realizó cirugía bariátrica se encontró una menor expresión duodenal de PCSK9 en comparación con pacientes insulino-sensibles. Los niveles de PCSK9 regularían el número de LDL-R en la membrana basolateral necesario para que el colesterol de la fracción LDL se excrete participando activamente en la ETIC, ya que en la membrana apical el eflujo del colesterol es mediado, al menos en parte, por los transportadores ABCG5/G8 y ABCB1a/b¹¹.

La excreción fecal de esteroides se estimula por la activación del receptor hepático X (*liver X receptor*, LXR), un miembro de la familia de receptores nucleares para los cuales los oxisteroides han sido identificados como ligandos naturales¹². El LXR regula la expresión de distintos transportadores como el ABCG5/G8. Se informó que la activación del LXR por los ácidos biliares disminuyó los valores de PCSK9 e incrementó la secreción hepatobiliar de colesterol, asociado con una reducción de la absorción intestinal de colesterol y un incremento en la pérdida fecal de esteroides¹³.

ABSORCIÓN Y METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES Y LOS TRIGLICÉRIDOS

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 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 coenzima A (acil-CoA), reacción catalizada por la proteína transportadora de ácidos grasos 4 a nivel del retículo endoplasmático.

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 fosfato.

SÍNTESIS DE QM

Los triglicéridos participan en la formación de QM que también requiere de la presencia de Apolipoproteína B-48 (ApoB-48) y de la actividad de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (*microsomal triglyceride transfer protein*, 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. 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 proteína¹⁴. 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 (ácido ribonucleico mensajero) de MTP¹⁵.

Se debe mencionar que si no se produce la lipidación de la ApoB-48, esta proteína es degradada.

Se ha demostrado que el número de ApoB-48 se correlaciona con el número de partículas de QM y de sus remanentes, los cuales son potencialmente aterogénicos.

Una vez sintetizados los QM, se puede observar que su centro se conforma por triglicéridos y colesterol esterificado, y la superficie de estas lipoproteínas se encuentra formada por una monocapa de fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina), colesterol no esterificado y las apolipoproteínas (Apo) entre las que se incluyen la ApoB-48, ApoA-I, ApoA-II, ApoA-IV y ApoA-V.

Cuando el QM ingresa a la circulación recibe de otras lipoproteínas las apolipoproteínas ApoC-I, ApoC-II,

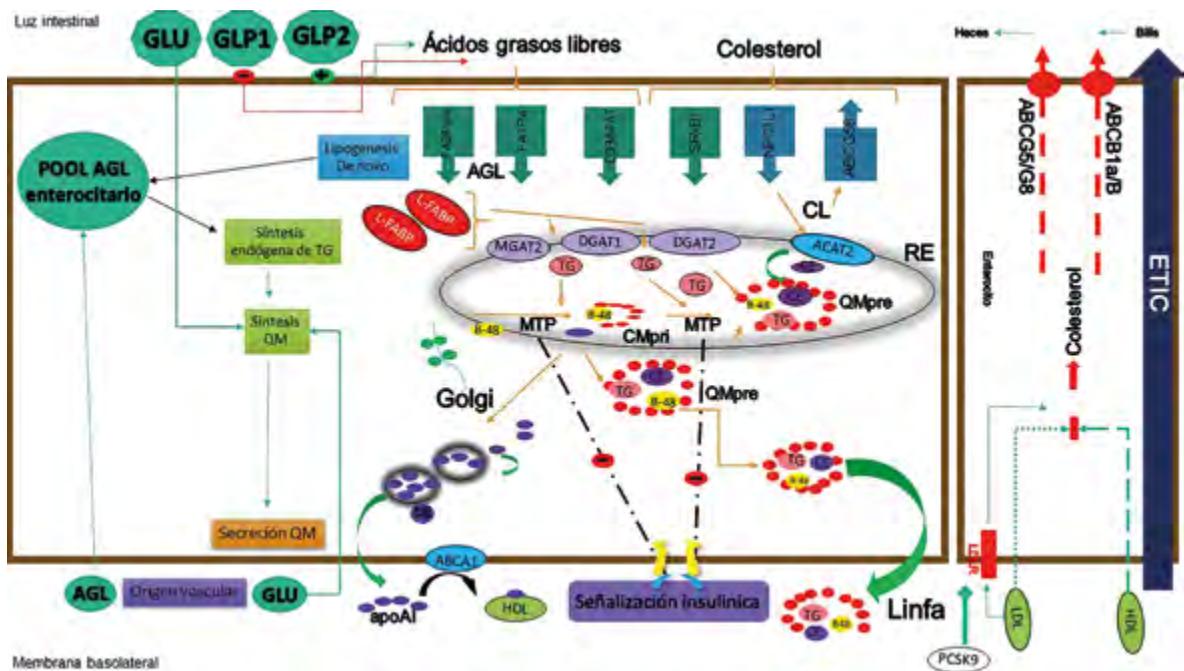
ApoC-III y ApoE y, concomitantemente, pierde parte de las ApoA.

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE QM

Existen múltiples factores que modulan la producción de QM¹⁶ (Figura 1).

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 MTP¹⁷.

Figura 1. Metabolismo de triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol intestinal



El transporte de AGL se realiza por transporte facilitado de proteínas como FABPpm, FATP4 y CD36. Los AGL son translocados al RE por proteínas de transporte en el citoplasma como L-FABP. Los AGL son convertidos en TG por las enzimas MGAT y DGAT 1 y 2. La MTP participa del ensamblaje del QMpri y QMpre, asociando los TG con la ApoB-48. Los AGL pueden provenir de la luz intestinal o ser de origen vascular, aumentando el contenido (pool) de AGL entérico y, así, la síntesis de TG. A su vez, la glucosa proveniente de la luz intestinal o vascular puede favorecer la síntesis de QM. El colesterol es captado al interior del enterocito por proteínas de transporte como NPC1L1 y SR-B1. El CL citosólico puede ser reexcretado a la luz intestinal por el ABCG5/G8 o convertirse en CE a través de la enzima ACAT2. El QM maduro que es secretado a la linfa contiene un centro de TG y CE, y la superficie de fosfolípidos, CL y ApoB-48. El CL se puede asociar a la ApoA-I por intermedio de la proteína ABCA1 y secretarse como HDL de origen intestinal. El CE de origen vascular proveniente del HDL o del LDL puede incorporarse al enterocito por la membrana basolateral a través de su receptor (LDL-R) para luego ser excretado a la luz intestinal por el heterodímero ABCG5/G8 o por la proteína ABCB1/a/b, dicho fenómeno se denomina ETIC. La PCSK9 es una proteína encargada de regular la expresión de LDL-R en la membrana basolateral, reduciendo el número de LDL-R. La insulina disminuye la formación de QM por disminución de la expresión de MTP. Las hormonas intestinales como GLP-1 y GLP-2 participan en la absorción de AGL. El GLP-1 disminuye la absorción de AGL, en cambio, el GLP-2, la favorece.

Referencias: ABCA1: *ATP-binding cassette A1*; ABCB1/a/b: *ATP-binding cassette B1/a/b*; ABCG5/G8: *ATP-binding cassette G5/G8*; ACAT 2: acil-CoA: colesterol aciltransferasa tipo 2; AGL: ácidos grasos libres; ApoA-I: apolipoproteína A-I; ApoB-48: apolipoproteína B-48; CD36: *cluster determinant 36*; CE: colesterol esterificado; CL: colesterol libre; DGAT 1 y 2: diacilglicerol:acil transferasa tipo 1 y 2; ETIC: excreción trans-intestinal de colesterol; FABPpm: proteína fijadora de ácidos grasos de membrana; FATP4: proteína transportadora de ácidos grasos 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; GLP-2: péptido similar al glucagón tipo 2; GLU: glucosa; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; LDL-R: receptor de LDL; L-FABP: proteína fijadora de ácidos grasos L; MGAT: monoacilglicerol:acil transferasa; MTP: proteína microsomal de transferencia; NPC1L1: proteína 1 similar a Niemann-Pick C1; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; QM: quilomicrón; QMpri: quilomicrón primordial; QMpre: prequilomicrón; RE: retículo endoplásmico; SR-B1: receptor scavenger clase B tipo I; TG: triglicéridos.

Se observó que los alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados se asociaban con partículas de QM de un tamaño mayor que los alimentos ricos en ácidos grasos saturados. La administración de ácidos grasos saturados también se vinculó con un mayor contenido de triglicéridos y colesterol en los QM, en comparación con la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, respectivamente.

Es interesante remarcar que se demostró que el aumento de ácidos grasos libres en el plasma mediante la administración de una emulsión de triglicéridos (Intralipid®) asociados con heparina produjo un incremento en la tasa de producción de ApoB-48¹⁸. Esto demuestra que el ensamblaje de QM se produce también gracias al aporte de sustratos por vía sanguínea. Cabe destacar que en los individuos con DM2 se evidencia un aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres. El mecanismo adicional por el cual los ácidos grasos libres estimulan la producción de QM se debe a una mayor estabilidad de la ApoB-48 y su menor degradación intracelular¹⁹.

Colesterol. El ensamblaje de QM también se ve influenciado por la disponibilidad de colesterol presente en el enterocito²⁰. 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-48 mediada por la MTP. 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 éstos se reducen.

PCSK9. Como se mencionó previamente, la PCSK9 es una proteína encargada de reducir la expresión de LDL-R. Además, esta proteína cumple otras funciones. En un experimento realizado con células CaCo-2, la administración de PCSK9 exógeno se asoció a una disminución de la expresión de LDL-R en la membrana basolateral 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-48²¹.

Insulina. En condiciones de insulino-sensibilidad, esta hormona suprime la síntesis de QM como también de lipoproteínas de muy baja densidad (*very low-density lipoprotein*, VLDL). Se demostró en sujetos sanos que la producción de QM se suprimió durante un clamp euglicémico-hiperinsulinémico²². En otra investigación se demostró 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 QM²³. Este efecto directo ha sido demostrado tanto en estudios *in vitro* como en modelos con animales, en los cuales la insulina disminuyó la expresión del gen de la MTP²⁴.

Péptido similar al glucagón 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1). Los trabajos clínicos que han utilizado fármacos inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo IV, a fin de potenciar los efectos del GLP-1, han mostrado superioridad en la reducción de los triglicéridos posprandiales en comparación con los triglicéridos en ayunas. En un modelo realizado en 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 QM²⁵. En sujetos sanos, la administración de un análogo de GLP-1 como exenatida mostró una reducción significativa de la producción de ApoB-48 independientemente de la secreción de insulina y del vaciamiento gástrico. Se desconocen aún los mecanismos exactos de la reducción de los niveles plasmáticos de QM en pacientes con DM2 bajo la acción de análogos de GLP-1²⁶ o tras la administración de inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo IV²⁷.

Péptido similar al glucagón 2 (*glucagon-like peptide-2*, GLP-2). El GLP-2 es cosecretado 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 posprandial mediante el incremento de la secreción de QM tanto *in vivo* como *ex vivo*²⁸. Esto se debe a que el GLP-2 aumentó la expresión de CD36 glicosilado, incrementando la absorción de ácidos grasos libres²⁹.

Glucosa y fructosa. Las dietas ricas en sacarosa acentúan la hipertrigliceridemia debido a la sobreproducción tanto de triglicéridos (aumento de 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 e incrementa la adiposidad visceral. También se demostró que la administración de glucosa por vía endovenosa estimuló la producción de ApoB-48 sin modificar su catabolismo³⁰.

EL INTESTINO: UN ÓRGANO SENSIBLE A LA INSULINA.

Como se mencionó previamente, 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 denominados sustratos del receptor de insulina 1 y 2. Existen dos vías divergentes de señalización asociadas con la activación del receptor de insulina: 1) la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa/ Akt (*phosphatidyl inositol 3-kinase* [PI3K]/Akt), que media las acciones metabólicas; y 2) 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 de tirosina en el receptor de insulina y los sustratos del receptor de insulina 1, en conjunto con un aumento de la proteína tirosina-fosfatasa³¹. 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 de tirosina, tanto de su receptor como de los sustratos del receptor de insulina 1 y Akt. La insulino-resistencia inducida por el factor de necrosis tumoral se asoció con una marcada sobreproducción de QM. 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 posprandial que se observa en los estados de insulino-resistencia³².

MECANISMOS POR LOS CUALES LA DM2 ALTERA EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS A NIVEL INTESTINAL

Por años se ha considerado que la alteración en la depuración de QM explicaba el incremento observado en los pacientes con DM2. Estudios recientes han demostrado un aumento en la tasa de producción de QM en situaciones como la insulino-resistencia³³ y la DM2³⁴, tanto en ayunas como en estado posprandial.

Se informó que de forma similar a lo que sucede con el hepatocito, el enterocito también sobreproduce lipoproteínas en respuesta a la elevación de ácidos grasos libres plasmáticos. 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 asociados con mayor ensamblaje y secreción de QM, contribuyendo a la hiperlipemia posprandial³⁵.

En sujetos insulino-resistentes se observó un aumento en la tasa de producción de QM que se correlacionó con la insulinemia en ayunas³³. Hogue y colaboradores³⁴ 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 halló que la condición de diabético fue un predictor independiente de la tasa de producción de QM. En una publicación previa encontramos una disminución del efecto fisiológico supresor de la insulina sobre la secreción de QM en sujetos con DM2, lo que explica el aumento de lipemia posprandial en estos pacientes⁴.

Los hallazgos de estos estudios señalaron el papel que tiene el incremento en la producción intestinal de QM en los individuos con DM2 como un factor adicional que contribuye a su acumulación en el plasma, además de la conocida alteración en su depuración.

Se considera que la sobreproducción de QM asociada con la DM2 puede deberse a los siguientes factores:

- 1) Incremento en la maquinaria de producción de QM tanto por aumento en la biogénesis de la ApoB-48 como por acentuación en la capacidad de lipidación de la ApoB-48 por la MTP.
- 2) Mayor disponibilidad de lípidos a nivel intracelular.

1. Incremento en la maquinaria de producción de QM (Tabla 1)

En la síntesis de QM, la MTP tiene un doble papel, ya que actúa tanto en la unión de la ApoB-48 con los triglicéridos como en la lipídación adicional del QM inmaduro.

Tabla 1. Incremento en la maquinaria de producción de quilomicrones

Mecanismo	Modelo	Ref.
↑ARNm de MTP	Pacientes con DM2 Ratas con DM2	36 37
↑LRT-ApoB-48	Pacientes con DM2	34
↑Biogénesis de ApoB-48	<i>Psammomys obesus</i> con DM2	39
↑ARNm ApoA-IV	Pacientes con DM2	40

Referencias: ApoA-IV: apolipoproteína A-IV; ApoB-48: apolipoproteína B-48; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; DM2: diabetes mellitus tipo 2; LRT: lipoproteína rica en triglicéridos; MTP: proteína microsomal de transferencia.

Se informó en estudios realizados en sujetos con DM2 un aumento en la expresión intestinal de ARNm de la MTP³⁶. Esta misma observación se confirmó en estudios efectuados en ratas con DM2³⁷.

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 DM2³⁸.

Se observó en un estudio realizado por Zoltowska y colaboradores³⁹, mediante el análisis ex vivo de yeyuno del roedor *Psammomys obesus* con DM2, un aumento en la biogénesis de la ApoB-48 asociado con una reducción de su degradación proteosomal.

La ApoA-IV interviene en el transporte intracelular de QM y estimula la liberación de triglicéridos por la membrana basolateral, incrementando el tamaño de las lipoproteínas secretadas. Se comprobó un incremento en la expresión de ARNm de la ApoA-IV en biopsias de yeyuno de sujetos obesos mórbidos con DM2⁴⁰.

2. Mayor disponibilidad de lípidos a nivel intracelular (Tabla 2)

Si bien el QM representa una lipoproteína rica en triglicéridos, se requiere de 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 asociado con un incremento en el número de transportadores NPC1L1³⁶.

Tabla 2. Mayor disponibilidad de lípidos a nivel intracelular

Mecanismo	Modelo	Ref.
<i>Aumento en la disponibilidad de colesterol</i>		
↑ARNm NPC1L1	Pacientes con DM2 Células CaCo-2 con glucosa	36 41, 42
↑Actividad NPC1L1	Células CaCo-2 con glucosa	42
↓ARNm ABCG5/G8	Pacientes con DM2	36
↑ARNm HMGCR	Ratas con DM2	37
<i>Aumento en la disponibilidad de triglicéridos</i>		
↑Actividad MGAT y DGAT	<i>Psammomys obesus</i> con DM2	39
↑FABPL	<i>Psammomys obesus</i> con DM2	39

Referencias: ABCG5/G8: ATP binding cassette G5/G8; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; DGAT: diacilglicerol:acil transferasa; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FABPL: proteína fijadora de ácidos grasos L; HMGCR: hidroximetil-glutaril-CoA reductasa; MGAT: monoacilglicerol:acil transferasa; NPC1L1: proteína similar a Niemann-Pick C1 L1.

Asimismo, Ravid y colaboradores⁴¹ demostraron que la hiperglucemia aumentó la absorción de colesterol por incremento en la expresión de NPC1L1. Se observó un resultado similar en un estudio realizado en células CaCo2, donde se descubrió que retirando la glucosa del medio de cultivo disminuía la expresión de ARNm de NPC1L1. A su vez, en dicha investigación se informó que la glucosa promovió la actividad de NPC1L1 en una forma dependiente de su concentración⁴².

Este incremento en los niveles de NPC1L1 en presencia de DM2 o hiperglucemia permite pensar que los sujetos con diabetes se podrían beneficiar con el uso de fármacos que bloqueen la absorción del colesterol.

Además, se comprobó en sujetos con DM2 una concentración de ARNm significativamente menor del heterodímero ABCG5/G8, lo que sugirió una alteración en la reexcreción del colesterol desde el enterocito a 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 QM³⁶.

Sumado a esto, se demostró un aumento significativo en la expresión de ARNm de la enzima limitante en la síntesis de colesterol, la hidroximetil-glutaril-CoA reductasa, en un experimento efectuado en ratas con DM2³⁷.

Considerando estos resultados en conjunto se visualiza

cómo el enterocito en la DM2 presenta una mayor disponibilidad de colesterol para la síntesis de QM, gracias a la combinación de un aumento en su absorción y disminución en su excreción hacia la luz intestinal, como también por un aumento en la síntesis *de novo*.

Con respecto a los ácidos grasos, también se observó en el estudio realizado por Zoltowska y colaboradores³⁹ 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 aumento en la proteína fijadora de ácidos grasos L, lo que 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 dicho tejido por la menor acción de la insulina. Esto origina que esos ácidos grasos sean redireccionados hacia tejidos distintos del tejido adiposo, entre los que se incluye el intestino.

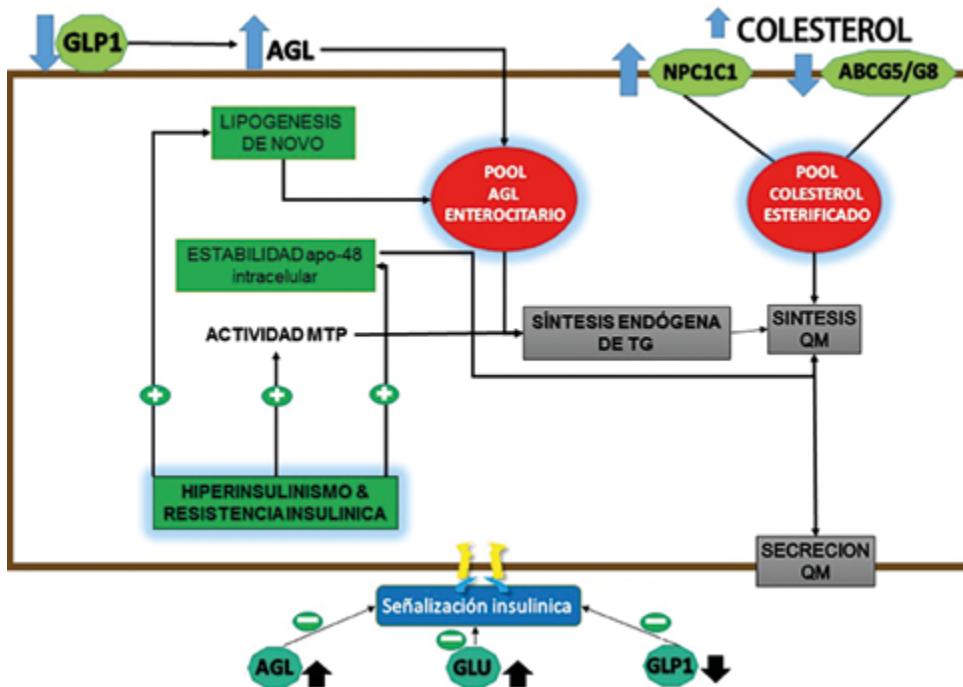
Además, la disminución plasmática de GLP-1 se asoció con un aumento del transporte de ácidos grasos libres en la membrana apical por intermedio de un mayor transporte del CD36 en modelos de resistencia a la insulina y DM2⁴³.

A modo de síntesis (Figura 2), se puede observar que en presencia de DM2, el enterocito cuenta con una mayor disponibilidad de lípidos, y se demostró que en dicha situación las partículas de QM poseen una cantidad significativamente mayor tanto de triglicéridos como de colesterol^{37,38,40}.

ROL DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS EN LA ATROSCLEROSIS

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 insulina⁴⁴.

Figura 2. Mecanismos de hiperproducción de quilomicron en la diabetes mellitus tipo 2



El aumento del transporte de AGL en la membrana apical se debe en parte a la disminución del GLP-1 y por un mayor transporte del CD36 en la membrana apical, aumentando el contenido (pool) de AGL citosólico. El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina estimulan la actividad de la proteína de la MTP, la estabilidad de la ApoB-48 y la lipogénesis de novo. El aumento de AGL y de glucosa a nivel plasmático, en conjunto con la disminución de GLP-1, altera la señalización a la insulina. El aumento del transporte de colesterol en la membrana apical se ve facilitado por una mayor expresión de NPC1L1 y por una menor expresión de ABCG5/G8, lo que conduce a un aumento del contenido (pool) de colesterol esterificado y a mayor síntesis de QM.

Referencias: ABCG5/G8: ATP-binding cassette G5/G8; AGL: ácidos grasos libres; ApoB-48: apolipoproteína B-48; CD36: cluster determinant 36; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; GLU: glucosa; MTP: proteína microsomal de transferencia; NPC1L1: proteína similar a Niemann-Pick C1 L1; QM: quilomicron; TG: triglicéridos.

Como se mencionó previamente, la concentración de triglicéridos en estado posprandial es un predictor fuerte de riesgo cardiovascular, independiente de los factores de riesgo tradicionales. El aumento del riesgo cardiovascular asociado a la hiperlipemia posprandial se atribuiría a las propiedades inflamatorias y aterogénicas de las LRT generadas en el estado posprandial. Las LRT pueden actuar directamente en el proceso de aterosclerosis dado que los ácidos grasos libres circulantes constituyen ligandos endógenos de los receptores tipo Toll presentes 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 arterial⁴⁵.

Los remanentes de las LRT parcialmente catabolizados también tendrían propiedades proaterogénicas. Se demostró la presencia de partículas de ApoB-48 y remanentes de QM en placas de aterosclerosis. Se identificó un sitio de unión para la ApoB-48 en los proteoglicanos de la íntima arterial⁴⁶. 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 (células espumosas) de los macrófagos y en la constitución de las lesiones de aterosclerosis⁴⁵.

Teniendo en cuenta su concentración plasmática, la capacidad de retención de los remanentes de LRT con ApoB-100 es 10 veces superior en relación con los remanentes de QM. Sin embargo, el contenido de colesterol es 40 veces superior en el QM en comparación con las LRT con ApoB-100. Esta condición otorga al remanente de QM la posibilidad de liberar 4 veces más colesterol en la pared vascular que las LRT con ApoB-100. En consecuencia, la captación de remanentes de QM a nivel de las arterias en el período posprandial podría aportar un riesgo aterogénico importante. Quizás este riesgo sea aún mayor en condiciones en las cuales su concentración plasmática posprandial se encuentra aumentada⁴⁷.

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 los individuos con DM2. La administración de fármacos que potencian la acción del GLP-1 reduce la concentración de QM en pacientes con DM2.

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

Conflictos de interés: Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Apr; 3 (2): 213-9.
2. 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 Jul 18; 298 (3): 299-308.
3. Nakamura K, Miyoshi T, Yunoki K, Ito H. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *J Cardiol*. 2016 Apr; 67 (4): 335-9.
4. Nogueira JP, Maraninchi M, Béliard S, Padilla N, Duvillard L, Mancini J, et al. Absence of acute inhibitory effect of insulin on chylomicron production in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Apr; 32 (4): 1039-44.
5. Zhang JH, Ge L, Qi W, Zhang L, Miao HH, Li BL, et al. The N-terminal domain of NPC1L1 protein binds cholesterol and plays essential roles in cholesterol uptake. *J Biol Chem*. 2011 Jul 15; 286 (28): 25088-97.

6. Duan LP, Wang HH, Wang DQ. 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 Jul; 45 (7): 1312-23.
7. Van der Veen JN, van Dijk TH, Vrans CL, van Meer H, Havinga R, Bijsterveld K, *et al.* Activation of the liver X receptor stimulates trans-intestinal excretion of plasma cholesterol. *J Biol Chem.* 2009 Jul 17; 284 (29): 19211-9.
8. Van der Velde AE, Brufau G, Groen AK. Transintestinal cholesterol efflux. *Curr Opin Lipidol.* 2010 Jun; 21 (3): 167-71.
9. Stangl H, Hyatt M, Hobbs HH. Transport of lipids from high and low density lipoproteins via scavenger receptor-BI. *J Biol Chem.* 1999 Nov 12; 274 (46): 32692-8.
10. Cai L, Eckhardt ER, Shi W, Zhao Z, Nasser M, de Villiers WJ, *et al.* Scavenger receptor class B type I reduces cholesterol absorption in cultured enterocyte CaCo-2 cells. *J Lipid Res.* 2004 Feb; 45 (2): 253-62.
11. Le May C, Berger JM, Lespine A, Pillot B, Prieur X, Letessier E, *et al.* Transintestinal cholesterol excretion is an active metabolic process modulated by PCSK9 and statin involving ABCB1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Jul; 33 (7): 1484-93.
12. Ducheix S, Montagner A, Theodorou V, Ferrier L, Guillou H. The liver X receptor: a master regulator of the gut-liver axis and a target for non alcoholic fatty liver disease. *Biochem Pharmacol.* 2013 Jul 1; 86 (1): 96-105.
13. Plösch T, Kok T, Bloks VW, Smit MJ, Havinga R, Chimini G, *et al.* Increased hepatobiliary and fecal cholesterol excretion upon activation of the liver X receptor is independent of ABCA1. *J Biol Chem.* 2002 Sep 13; 277 (37): 33870-7.
14. Hagan DL, Kienzle 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 Nov 18; 269 (46): 28737-44.
15. 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 Aug 27; 274 (35): 24714-20.
16. Xiao C, Lewis GF. Regulation of chylomicron production in humans. *Biochim Biophys Acta.* 2012 May; 1821 (5): 736-46.
17. Tran TT, Poirier H, Clément L, Nassir F, Pelsers MM, Petit V, *et al.* Luminal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis. *J Biol Chem.* 2011 Jul 15; 286 (28): 25201-10.
18. Duez H, Lamarche B, Valéro R, Pavlic M, Proctor S, Xiao C, *et al.* Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. *Circulation.* 2008 May 6; 117 (18): 2369-76.
19. 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 Nov; 145 (11): 5006-12.
20. Iqbal J, Rudel LL, Hussain MM. Microsomal triglyceride transfer protein enhances cellular cholesteryl esterification by relieving product inhibition. *J Biol Chem.* 2008 Jul 18; 283 (29): 19967-80.
21. Rashid S, Tavori H, Brown PE, Linton MF, He J, Giunzioni I, *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 Jul 29; 130 (5): 431-41.
22. Harbis A, Defoort C, Narbonne H, Juhel C, Senft M, Latgé C, *et al.* Acute hyperinsulinism modulates plasma apolipoprotein B-48 triglyceride-rich lipoproteins in healthy subjects during the postprandial period. *Diabetes.* 2001 Feb; 50 (2): 462-9.
23. Patsch J. Influence of lipolysis on chylomicron clearance and HDL cholesterol levels. *Eur Heart J.* 1998 Jul; 19 Suppl H: H2-6.
24. Van Greevenbroek MM, de Bruin TW. Chylomicron synthesis by intestinal cells in vitro and in vivo. *Atherosclerosis.* 1998 Dec; 141 Suppl 1: S9-16.
25. Xiao C, Bandsma RH, 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 Jun; 32 (6): 1513-9.
26. 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 Sep; 212 (1): 217-22.
27. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006 Sep; 49 (9): 2049-57.
28. 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 Feb; 62 (2): 373-81.
29. Hsieh J, Longuet C, Maida A, Bahrami J, Xu E, Baker CL, et al. Glucagon-like peptide-2 increases intestinal lipid absorption and chylomicron production via CD36. *Gastroenterology.* 2009 Sep; 137 (3): 997-1005, 1005.e1-4.
30. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Lewis GF. Intravenous glucose acutely stimulates intestinal lipoprotein secretion in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Jul; 36 (7): 1457-63.
31. 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 May; 55 (5): 1316-26.
32. Hsieh J, Hayashi AA, Webb J, Adeli K. Postprandial dyslipidemia in insulin resistance: mechanisms and role of intestinal insulin sensitivity. *Atheroscler Suppl.* 2008 Sep; 9 (2): 7-13.
33. 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 Jun; 26 (6): 1357-63.
34. 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 Jun; 48 (6): 1336-42.
35. Duez H, Pavlic M, Lewis GF. Mechanism of intestinal lipoprotein overproduction in insulin resistant humans. *Atheroscler Suppl.* 2008 Sep; 9 (2): 33-8.
36. 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 May; 49 (5): 1008-16.
37. 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 Aug; 193 (2): 343-51.
38. 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 Jul; 187 (1): 57-64.
39. Zoltowska M, Ziv E, Delvin E, Sinnott D, Kalman R, Garofalo C, et al. Cellular aspects of intestinal lipoprotein assembly in *Psammomys obesus*: a model of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003 Oct; 52 (10): 2539-45.
40. Soriguer F, García-Serrano S, Garrido-Sánchez L, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Garcia-Escobar E, et al. Jejunal wall triglyceride concentration of morbidly obese persons is lower in those with type 2 diabetes mellitus. *J Lipid Res.* 2010 Dec; 51 (12): 3516-23.
41. Ravid Z, Bendayan M, Delvin E, Sane AT, Elchebly M, Lafond J, 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 Nov; 295 (5): G873-85.

42. Malhotra P, Boddy CS, Soni V, Saksena S, Dudeja PK, Gill RK, *et al.* D-Glucose modulates intestinal Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) gene expression via transcriptional regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Jan 15; 304 (2): G203-10.
43. 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 Dec; 10 (4): 289-94.
44. Nogueira JP, Brites FD. Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states. *Endocrinol Nutr.* 2013 Apr; 60 (4): 179-89.
45. Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Castro Cabezas M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl.* 2008 Sep; 9 (2): 39-44.
46. 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 Aug 30; 277 (35): 32228-33.
47. Proctor SD, Vine DF, Mamo JC. Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)-containing lipoproteins in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2002 Oct; 13 (5): 461-70.