



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

Hipertrigliceridemia y LMF 1: otra pieza del rompecabezas



Hypertriglyceridemia and LMF 1: Another piece of the puzzle

Pedro Valdivielso^{a,b}

^a Unidad de Lípidos, Hospital Virgen de la Victoria,, Málaga, España

^b Departamento de Medicina y Dermatología, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

Recibido el 5 de agosto de 2015; aceptado el 6 de agosto de 2015

El término hipertrigliceridemia (HTG) agrupa un número elevado de alteraciones de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (Tg) que se definen por unas cifras de Tg séricos en ayunas superiores a 200 mg/dL, si bien niveles por encima de 150 mg/dL son considerados ya no deseables. La mayor parte de las HTG son asintomáticas, se descubren de forma casual al practicar una analítica de sangre u observar el suero turbio o lechoso. En ocasiones, la elevación de quilomicrones más allá de la fisiológica tras una comida rica en grasas, puede desencadenar depósitos de dichas partículas en forma de xantomas tuberosos, hepatoesplenomegalia, lipidemia retinalis o dolor abdominal con o sin pancreatitis aguda. Las HTG contribuyen al fenómeno de la arteriosclerosis, bien de forma directa cuando se acumulan remanentes de VLDL y de quilomicrón, bien indirectamente a través de modificaciones de la composición y tamaño de las HDL y de las LDL que les confieren una aterogenicidad extra. Aunque las partículas posprandiales favorecen la arteriosclerosis y los Tg fuera de las ayunas son mejores predictores de enfermedad vascular que los determinados en ayunas¹, no existe consenso

generalizado respecto de qué niveles de Tg posprandiales pueden ser definitorios de HTG^{2,3}.

El mecanismo de producción de las HTG es triple: un aumento de la producción hepática de VLDL o intestinal de quilomicrones, un entecimiento en la degradación de las lipoproteínas ricas en Tg que está mediada por la lipasa lipoproteica endotelial (LPL) o, lo que es muy común, una combinación de ambos mecanismos. La sobreproducción de VLDL se produce en procesos tan comunes como la obesidad abdominal, diabetes tipo 2 o el consumo de alcohol. Un defecto del catabolismo de las partículas ricas en Tg acontece de forma adquirida en las descompensaciones de la diabetes mellitus, en especial en la cetoacidosis, y en la elevación de estrógenos.

Las causas de las HTG son también complejas. Clásicamente se han definido 2 tipos: las primarias, de base genética, y las secundarias, mediadas por factores adquiridos o ambientales. Estos últimos factores son fácilmente reconocibles tan solo con el registro de la antropometría y los antecedentes clínicos: en una amplia serie de casos de HTG de nuestro país, el 45% de las HTG fueron consideradas secundarias, en su mayoría asociadas a consumo de alcohol, obesidad y diabetes⁴. Respecto de las HTG primarias,

Correo electrónico: valdivielso@uma.es

las causas más comunes en el mencionado registro fueron la hiperlipidemia familiar combinada y la HTG familiar.

La base genética de las HTG se ha comenzado a conocer mejor en los últimos decenios. En primer lugar, se describieron genes responsables de HTG graves, describiéndose así variantes raras, transmitidas con rasgo autosómico recesivo, en los genes *LPL*, *apo C2*⁵, *apo A5*⁶ y más recientemente *GPIIIBP1*⁷ y en *GDP1*⁸. Las mutaciones en estos genes son muy raras y en su conjunto representan menos del 1% de las HTG⁹. En nuestro país, un estudio reciente ha revelado que la mayoría de estas HTG graves están asociadas a mutaciones patogénicas a nivel de *LPL*¹⁰. El uso de las técnicas de GWAS ha permitido identificar genes relacionados con los niveles de Tg e HTG¹¹, siendo los que más contribuyen al mismo la *apo A5*, *GCKR*, *LPL* y *apo B*¹². Varios estudios en nuestro país han confirmado que variantes comunes en estos genes, junto con *apo E* confieren riesgo de HTG^{13,14}. Tomados en su conjunto, se puede concluir en este sentido que la mayor parte de las HTG son el resultado de una combinación de variantes comunes y raras junto a la coexistencia de factores secundarios^{9,15,16}.

El factor 1 de maduración de lipasas (LMF 1) es una chaperona del retículo endoplásmico imprescindible para la activación postranscripcional de las 3 lipasas, la LPL, la lipasa hepática y la lipasa endotelial. La pérdida de LMF 1 en ratones induce una pérdida combinada de lipasas¹⁷. La secuenciación del gen en humanos con HTG permitió identificar a 2 sujetos con deficiencia combinada de lipasas y síndrome quilomicronémico^{18,19}. Siguiendo esta estrategia, en este mismo número de CLÍNICA E INVESTIGACION EN ARTERIOSCLEROSIS Lamiquiz-Moneo et al. muestran los resultados de la secuenciación de *LMF1* en una serie de 112 sujetos con HTG primaria grave (Tg > 500 mg/dL) y describen a 5 pacientes portadores de variantes raras y 2 variantes comunes con una frecuencia alélica diferente a la población general; tras estudios bioinformáticos se deduce que 4 de dichas variantes son potencialmente dañinas²⁰. El trabajo de Lamiquiz-Moneo et al. es interesante por varios motivos; el primero de ellos porque aporta evidencias de la colaboración de mutaciones raras en este gen en pacientes con HTG grave en nuestro país; en segundo lugar, porque la muestra de población estudiada es numerosa; en tercer lugar porque se han incluido sujetos con cifras de Tg > 500 mg/dL en al menos 2 ocasiones (y no como hubiera sido habitual con cifras de > 1.000 mg/dL), lo que indica que mutaciones raras en este gen pueden estar involucradas en las HTG más comunes; y, en cuarto lugar, los autores han hecho un esfuerzo por excluir de la serie a sujetos con lo que comúnmente podemos llamar HTG secundarias y, en este sentido, no entraron en la investigación individuos con HbA1c > 7,5%, IMC > 30 kg/m², ingesta de alcohol > 30 g/día, hipotiroidismo y toma de fármacos que favorecen la HTG. La frecuencia de mutaciones patogénicas por análisis bioinformático en este trabajo fue del 4%, pero quizá podría haber sido mayor de haber seleccionado a una población con niveles más elevados de Tg, como en la serie de Surendran et al.²¹.

El análisis de las características clínicas de los sujetos portadores de variantes raras del gen *LMF1*, que los autores muestran en su tabla 3, permite verificar un rango de Tg muy amplio y también un variable patrón fenotípico, desde casos que sugieren una hiperlipoproteinemia IIb a un caso que sugiere tipo V. En este sentido, es aún más

importante recalcar que los sujetos del estudio con la mutación la presentaron en heterocigosis, cuando la asociación con HTG grave ha sido encontrada en homocigosis o en doble heterocigosis^{18,19}. En uno de estos casos, un hermano heterocigoto para una mutación causal en *LMF1* tuvo un perfil lipídico normal¹⁸. Como en otras enfermedades recesivas, muchos portadores del gen defectuoso pueden no mostrar anomalía alguna. Por lo tanto, es muy probable que en estos pacientes portadores de mutación patogénica en *LMF1* otros factores hayan contribuido a la aparición del fenotipo de HTG grave; siendo esta muestra de pacientes con HTG primaria, entonces muy probablemente coexistan variantes frecuentes o raras en otros genes relacionados con el catabolismo, tales como *LPL* y *apo A5* entre otros.

Otro aspecto relevante de *LMF1* es que su deficiencia induce un defecto no solo de *LPL*, también de la lipasa hepática y de la lipasa endotelial¹⁷; puesto que el defecto de lipasa hepática se asocia con elevación de las HDL, quizá podría el defecto de *LMF1* ser considerado en presencia de una HTG, grave o no, con niveles normales de colesterol de las HDL, una condición que hasta el momento se reserva para la HTG asociada al consumo de alcohol.

Desde un punto de vista clínico, este trabajo refuerza el carácter poligénico de la mayoría de sujetos con HTG, grave o no, siendo *LMF1* un gen involucrado en la génesis de estos trastornos. Disponer de un laboratorio nacional en disposición de secuenciar *LMF1* contribuirá de forma poderosa a un mejor conocimiento de la HTG grave en nuestro país, en especial cuando se demuestre una merma en la actividad de la LPL postheparina.

Bibliografía

1. 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.
2. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18 Suppl 1:1–78.
3. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: An expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:258–70.
4. Valdivielso P, Pinto X, Mateo-Gallego R, Masana L, Alvarez-Sala L, Jarauta E, et al. Clinical features of patients with hypertriglyceridemia referred to lipid units: Registry of hypertriglyceridemia of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:231–8.
5. Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency apo C-II deficiency and hepatic lipase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet BL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. II. New York: McGraw-Hill; 2001. p. p2789.
6. Oliva CP, Pisciotta L, Volti GL, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:411–7.
7. Beigneux AP, Davies BS, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell metabolism*. 2007;5:279–91.

8. Joshi M, Eagan J, Desai NK, Newton SA, Towne MC, Marinakis NS, et al. A compound heterozygous mutation in GPD1 causes hepatomegaly, steatohepatitis, and hypertriglyceridemia. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:1229–32.
9. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:655–66.
10. Martin-Campos JM, Julve J, Roig R, Martinez S, Errico TL, Martinez-Couselo S, et al. Molecular analysis of chylomicronemia in a clinical laboratory setting: Diagnosis of 13 cases of lipoprotein lipase deficiency. *Clin Chim Acta.* 2014;429:61–8.
11. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008;40:189–97.
12. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, Cao H, McIntyre AD, Ban MR, et al. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet.* 2010;42:684–7.
13. Ariza MJ, Sanchez-Chaparro MA, Baron FJ, Hornos AM, Calvo-Bonacho E, Rioja J, et al. Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: Results of the ICARIA genetic sub-study. *BMC Medical Genetics.* 2010;11:66.
14. Oliveira Sousa M, Alía P, Pintó X. Apolipoprotein A5 gene: Association with triglyceride metabolism and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc).* 2008;130:787–93.
15. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1916–26.
16. Johansen CT, Wang J, McIntyre AD, Martins RA, Ban MR, Lanktree MB, et al. Excess of rare variants in non-genome-wide association study candidate genes in patients with hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5:66–72.
17. Peterfy M. Lipase maturation factor 1: A lipase chaperone involved in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821:790–4.
18. Cefalu AB, Noto D, Arpi ML, Yin F, Spina R, Hilden H, et al. Novel LMF1 nonsense mutation in a patient with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4584–90.
19. Peterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet.* 2007;39:1483–7.
20. Lamiquiz-Moneo I, Bea AM, Mateo-Gallego R, Baila-Rueda L, Cenarro A, Pocovi M, et al. Identification of variants in LMF1 gene associated with primary hypertriglyceridemia. *Clin Investig Arterioscler.* 2015.
21. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 2012;272:185–96.