



REVISIÓN

Rol del enterocito en la dislipemia de la resistencia insulínica

Juan Patricio Nogueira^{a,*} y Fernando Daniel Brites^b

^a Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas, Departamento de Bioquímica Clínica, INFIBIOC, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 20 de febrero de 2012; aceptado el 4 de junio de 2012

Disponible en Internet el 28 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Intestino;
Apolipoproteína-B48;
Diabetes tipo 2;
Resistencia insulínica

Resumen El aumento de la morbimortalidad cardiovascular en estados de resistencia insulínica (RI), como la obesidad, el síndrome metabólico, y la diabetes tipo 2, representa un problema mayor para la salud pública. La dislipemia de la RI comprende la hipertrigliceridemia, una disminución de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, aumento de las lipoproteínas de alta densidad pequeñas y densas e hiperlipemia posprandial, cumpliendo un papel directo e indirecto en la arterosclerosis. Esta dislipemia es debida a la acumulación de lipopartículas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático. El intestino ha sido considerado un órgano pasivo, pero la evidencia actual confirma al intestino como un órgano activo sometido a la regulación de: ácidos grasos libres, insulina, incretinas e inflamación. Dos conceptos han surgido, el de la RI intestinal y el de la sobreproducción de quilomicrones en los estados de hiperinsulinismo/RI. Una comprensión de la RI intestinal puede convertir al enterocito en una diana terapéutica.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Bowel;
Apoprotein-B48;
Type 2 Diabetes;
Insulin resistance

Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states

Abstract The increase in cardiovascular morbidity and mortality associated to insulin resistance (IR) states (obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes) represents a major public health problem. In IR, dyslipidemia typically include hypertriglyceridemia, low high density lipoprotein cholesterol, increased small and dense low density lipoprotein particles, and postprandial hyperlipidemia, which play a direct or indirect role in the mechanisms of atherosclerosis. Dyslipidemia is mainly due to accumulation of circulating triglyceride-rich lipoproteins from the liver and bowel. The bowel has traditionally been seen as a passive organ, but current evidence confirms that it is an active organ subject to regulation by free fatty acids, insulin, incretins, and inflammation. Two new concepts have emerged: intestinal IR and overproduction of chylomicrons in hyperinsulinemic/IR states. A better understanding of intestinal IR may make the enterocyte a therapeutic target.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanpnog@yahoo.com (J.P. Nogueira).

Introducción

El aumento alarmante de la prevalencia de la resistencia insulínica (RI) en patologías como la diabetes tipo 2, la hiperlipidemia familiar combinada (HPFC) y el síndrome metabólico, en asociación con la actual epidemia de la obesidad, representan un problema vital para la salud pública¹. La aterosclerosis y sus complicaciones coronarias, cerebrales y vasculares periféricas constituyen la primera causa de morbimortalidad en estados de RI, con un riesgo relativo de 2 a 3 en los hombres y de 4 a 5 en las mujeres que padecen diabetes mellitus tipo 2².

Los trastornos lipídicos juegan un rol preponderante en la enfermedad cardiovascular asociada a los estados de RI. El principal factor de riesgo lipídico es el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Esta observación ha sido confirmada en estudios epidemiológicos y estudios de intervención perfectamente concordantes³. La dislipemia de la RI está caracterizada por el siguiente cuarteto: hipertrigliceridemia en ayunas, baja concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), aumento del número de partículas de LDL pequeñas y densas e hiperlipemia posprandial⁴. Cada uno de estos 4 parámetros constituye marcadores de riesgo cardiovascular independientes⁵⁻⁹. Existen numerosos argumentos que sostienen la hipótesis de que el riesgo cardiovascular no desaparece totalmente con bajos niveles de C-LDL, en particular en patologías como la diabetes, definiendo lo que actualmente se llama riesgo cardiovascular residual¹⁰.

Algunos autores atribuyen parte del proceso aterogénico a una mayor producción de triglicéridos (TG) provenientes del intestino en el periodo posprandial^{9,11}. En efecto, la hiperlipemia posprandial ha sido identificada como factor de riesgo vascular en estudios de cohorte y de caso-control^{12,13}. Estudios recientes indican que los pacientes diabéticos tipo 2 presentan un aumento de los niveles plasmáticos de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) de origen intestinal en ayunas y en estado posprandial^{14,15}; una asociación significativa ha sido encontrada entre la lipemia posprandial y la aterosclerosis coronaria¹⁶. Indefectiblemente, los remanentes de LRT intestinales son capaces de entrar al espacio subendotelial de la pared vascular y participar en el proceso de aterosclerosis¹⁷. El objetivo del presente trabajo es el de resumir los recientes descubrimientos referentes al nuevo rol del enterocito en relación a la fisiopatología de la dislipemia del estado de RI.

Papel de lipoproteínas ricas en triglicéridos en la aterogénesis

Visión clásica

En el hombre, la apolipoproteína (apo) B-48 es sintetizada a nivel del intestino delgado a partir del ARNm de la apoB-100 por un mecanismo postranscripcional llamado «mRNA editing», necesario para la síntesis, el ensamblaje y la secreción del quilomicrón (QM)¹⁸⁻²⁰. Existe solo una molécula de apoB-48 por QM²¹; así es posible, en el hombre, distinguir las LRT de origen hepático portadoras de la apoB-100 (LRT-apoB-100) de las LRT de origen intestinal portadoras de apoB-48

(LRT-apoB-48). El contenido de apoB-48 es determinante del número de partículas de LRT intestinales y de sus remanentes, teniendo estas últimas mayor poder aterogénico. En cambio, el contenido en TG es un determinante del tamaño de la partícula; un mayor tamaño disminuye su potencial aterogénico al no poder atravesar el espacio subendotelial²².

La dislipemia de sujetos con RI es en gran parte debida a la acumulación plasmática de LRT hepáticas e intestinales. Esta acumulación es a la vez secundaria a la hiperproducción hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de tipo 1 (grandes y ricas en TG)²³, a un defecto de depuración de las LRT que pueden ser atribuidos a la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL)^{24,25}, a una anomalía de la composición apoproteica de las lipoproteínas²⁶, al aumento del *pool* circulante de LRT plasmáticas resultado de la competencia entre las LRT hepáticas e intestinales que utilizan la misma vía de depuración saturable de la LPL²⁷, y a un defecto de la captación hepática²⁸.

El aumento del tiempo de permanencia en plasma de las LRT facilita la transferencia de TG de estas partículas a LDL y HDL, por acción de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP); las LDL y HDL enriquecidas en TG son sustratos privilegiados de la lipasa hepática (LH), cuya acción es responsable de la formación de LDL pequeñas y densas, y del aumento de catabolismo de las HDL²³. Las LRT actúan indirectamente en los fenómenos de aterosclerosis favoreciendo la aparición de 2 anomalías lipídicas aterogénicas: el aumento del número de LDL pequeñas y densas, y la baja de concentración de C-HDL (fig. 1).

Las LRT pueden actuar directamente en el proceso de aterosclerosis con el enriquecimiento en ácidos grasos libres circulantes (AGL), que son ligandos endógenos de receptores tipo Toll presente en los leucocitos²⁹, conduciendo a la activación del factor de transcripción nuclear Kappa B (NFkB)²⁹, generando de esta forma la síntesis de citoquinas inflamatorias y procoagulantes, manteniendo así un microambiente proinflamatorio procoagulante y proaterogénico en la pared arterial con sus consecuencias deletéreas¹¹ (fig. 1).

Una acción más directa pasa por la retención de los remanentes de las LRT hepáticas e LRT intestinal en la pared arterial. En efecto, un sitio de unión de la apoB-48 ha sido identificado en los proteoglicanos de la íntima arterial³⁰. Además, se aisló y caracterizó en macrófagos y monocitos un receptor específico de la apoB-48^{31,32}. Este receptor (apoB-48-R) difiere de los receptores de LDL apoB/E, LRP (LDL-receptor related protein) y receptores basureros (*scavengers*), en que capta únicamente las LRT-apoB-48 provenientes del intestino. Este receptor está presente a nivel de las células espumosas en las estrías lipídicas y en las placas de ateroma. Es probable que su capacidad de enlace y de internalización de remanentes de LRT intestinales participe en la adquisición del fenotipo «*foam cell*» de los macrófagos y en la constitución de las lesiones de aterosclerosis (fig. 1). Recientemente, la apoB-48 ha sido aislada de placas aórticas de ateroma en el humano³³. La capacidad de retención de los remanentes de LRT-apoB-100 es 10 veces superior, teniendo en cuenta su concentración plasmática en relación a los remanentes de LRT-apoB-48, pero la concentración en colesterol es 40 veces superior en las LRT-apoB-48 con relación a las LRT-apoB-100. Esta condición otorga a las LRT-apoB-48 la posibilidad de liberar 4 veces más colesterol en la pared vascular que las LRT-apoB-100¹⁷.

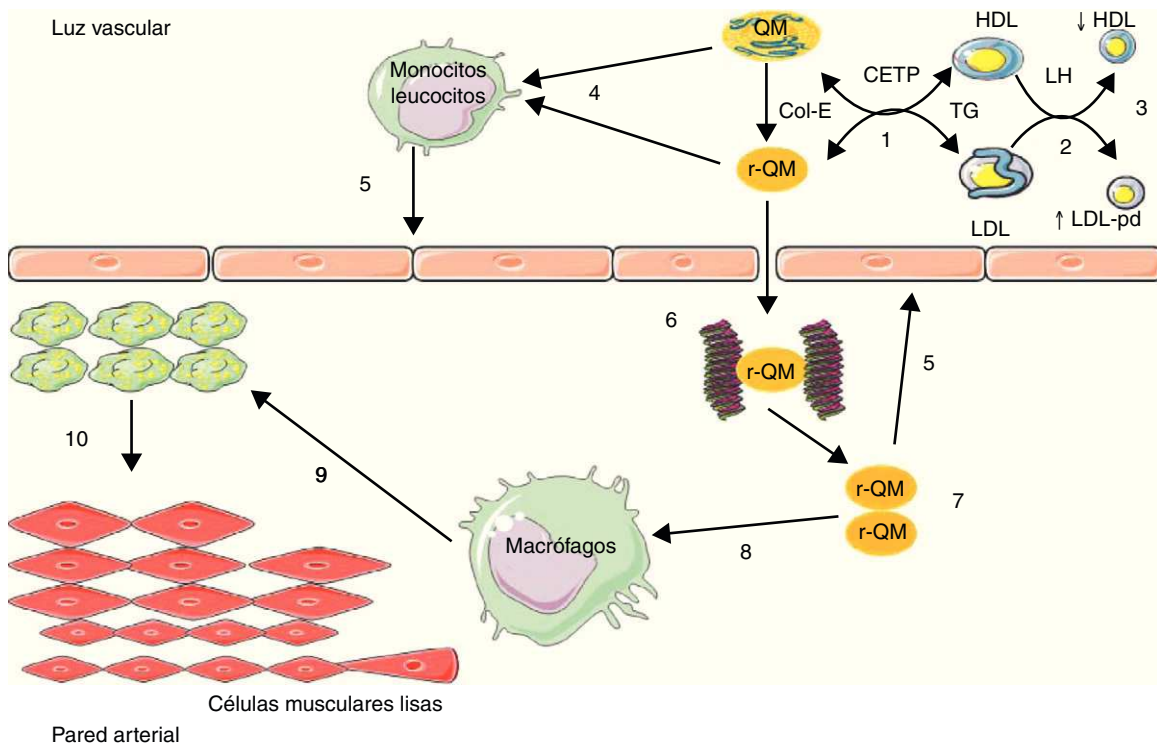


Figura 1 Implicación de lipopartículas ricas en triglicéridos intestinales en la aterosclerosis.

1) Enriquecimiento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) en triglicéridos (TG) por medio de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP); 2) hidrólisis de TG por la lipasa hepática (LH); 3) aumento de LDL pequeño y denso (LDL-pd) y disminución de HDL por hipercatabolismo; 4) enriquecimiento de leucocitos/monocitos en ácidos grasos libres; 5) activación del endotelio; 6) fijación de remanentes de quilomacrón (r-QM) a los proteoglicanos; 7) acumulación de r-QM; 8) fijación de r-QM en los receptores de apoB-48 de macrófagos; 9) transformación de macrófagos en células espumosas; 10) migración y proliferación de células musculares lisas de la media. Col-E: colesterol esterificado.

Por todos estos datos, las LRT-apoB-48 de origen alimentario, QM y su remanente, parecen tener poder aterogénico. Datos obtenidos a partir de estudios en animales permiten corroborar este papel aterogénico. De hecho, existen modelos de ratones transgénicos (ApoCIII+/+ y ApoE-/-) que se caracterizan por una elevación importante de las partículas lipoprotéicas portadoras de apoB-48 (aunque en el ratón la apoB-48 no es específica del intestino). Estos animales sufren una aterogénesis acelerada sobre todo si el contenido lipídico proveniente de su alimentación está aumentado^{34,35}.

De lo que precede, podemos concluir que, aparte de la LDL (y en particular la subfracción pequeña y densa), existen otras lipopartículas aterogénicas: QM y su remanente de origen alimentario, teniendo la apoB-48 no solo un papel como marcador de QM sino también un papel activo en la formación de la placa de arteriosclerosis. La visión clásica de la acumulación sanguínea de LRT-intestinales es secundaria a la disminución del aclaramiento de QM en los estados de RI.

Exploración de la lipemia posprandial

El metabolismo de las LRT intestinales se puede analizar por medio de 2 métodos: el primero es el área bajo la curva (ABC) de marcadores del QM como la vitamina A y/o la apoB-48 posterior a una sobrecarga oral en lípidos³⁶ (SOL), y el segundo el método cinético de la apoB-48 utilizando

la perfusión de isótopos estables en condiciones de equilibrio³⁹ (plateau).

En el primer método se utiliza un metabolito de la vitamina A, el retinol palmitato (RP) puesto que es incorporado al QM, y luego es recaptado por el hígado sin ser secretado ulteriormente³⁷. La apoB-48 es secretada únicamente en el intestino y no es intercambiable con otras fracciones lipídicas, lo cual la constituye en un útil marcador de QM³⁸. La diferencia consiste en que el RP es intercambiable en un 18-25% con LDL y se incorpora solo en el QM maduro, no se integra en el QM recién formado; estas 2 diferencias no existen utilizando la apoB-48 como marcador específico intestinal³⁶.

El segundo método, llamado cinético, constituye el *gold standard* para estudiar el metabolismo de QM, y consiste en administrar productos nutricionales cada 30 o 60 minutos adaptados a la necesidades calóricas cotidianas de cada paciente, con el propósito de estimular la síntesis de apoB-48, obteniendo una concentración plasmática estable de apoB-48^{39,40} (plateau). Paralelamente a la alimentación, se acopla la perfusión de un isótopo estable, como es el caso del aminoácido leucina marcado con deuterio (²H₃-leucina) o con carbono 13 (1-¹³C-leucina), a fin de incorporarse a la apoB-48 neo-sintetizada. El objetivo es obtener un cociente entre la apoB-48 que incorporó el isótopo estable y la apoB-48 que no incorporó el isótopo estable. Este cociente se

expresa en porcentaje, obteniendo así una curva de enriquecimiento isotópico; estos valores serán incorporados en un modelo matemático multicompartimental, a fin de calcular la tasa de producción (TP) y la tasa de catabolismo (TC) de la apoB-48⁴¹. Resumiendo, la metodología empleada en la SOL se obtiene el ABC de la apoB-48 es la técnica más simple pero la más imprecisa; en cambio, en la técnica de cinética se obtiene la TP y la TC de la apoB-48, es más exacta aunque más compleja a realizar.

Regulación de la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos intestinales

Modulación de la alimentación

La producción de las LRT intestinales ha sido considerada durante mucho tiempo regulada por el aporte alimentario y, más específicamente, por la cantidad de lípidos ingeridos. Numerosos estudios se han interesado en la relación entre el aporte alimentario y la lipemia posprandial sin hacer diferencia entre las anomalías de producción y/o de depuración del QM y su remanente. Las raciones lipídicas de 20 a 50 g por comida aumentan de manera dosis dependiente la lipemia posprandial, y con raciones superiores a 80 g por comida el aumento es constante⁴². El agregado de sacarosa y/o fructosa a una comida rica en grasas o de glúcidos con fuerte índice glucémico aumenta la lipemia posprandial⁴².

Los otros factores alimentarios que pueden jugar un rol leve a moderado en la reducción de la lipemia posprandial corresponden a la administración de ácidos grasos poliinsaturados n-3 (omega-3), n-6 (omega-6) o a alimentos ricos en fibras⁴².

El aumento de la lipemia posprandial también puede ser secundario a una comida pobre en colesterol o rica en proteínas⁴³. El aporte alimentario contribuye a un aumento marcado del contenido de TG más que del contenido de apoB-48 en la partícula de QM, con el respectivo aumento del tamaño de las partículas de LRT más que del número de las mismas²².

Hiperproducción de lipoproteínas ricas en triglicéridos intestinales en estados de resistencia insulínica

Modelo animal

Para estudiar el rol de la producción de las LRT intestinales en el desarrollo de la dislipemia metabólica, el modelo animal de *Syrian golden hamster (fructose-fed hamster)*, convertido en resistente a la insulina gracias a una alimentación rica en fructosa, constituye un modelo de estudio útil⁴⁴. Como en el hombre, la expresión tejido-específica de la apoB-100 únicamente en el hígado y de la apoB-48 únicamente en el intestino representa una ventaja en el modelo del hámster, permitiendo estudios *in vivo* de la producción de las LRT intestinales vs. las LRT hepáticas^{45,46}. En este modelo, se ha demostrado un aumento de la producción de LRT 2-4 veces mayor que en el modelo de hámster sin RI. Esta secreción aguda de LRT intestinales ha sido confirmada *ex vivo* en cultivos de enterocitos con RI. De manera similar a la hiperproducción de LRT hepáticas⁴⁷⁻⁴⁹, las experiencias

ex vivo e in vitro sobre el enterocito han mostrado que la alimentación crónica con fructosa está asociada a una mayor estabilidad de la apoB-48 intracelular, a una mayor lipogénesis *de novo*, a un aumento de la síntesis endógena de TG y de ésteres de colesterol, y a una mayor expresión de la proteína de transferencia microsomal (MTP), proteína clave en la formación de lipoproteínas intestinales⁴⁴ (fig. 2). Una alimentación rica en fructosa de solo 2 días no produce ningún efecto sobre la producción de LRT intestinales, interpretando que el efecto de esta alimentación rica en fructosa es de tipo crónico⁴⁴.

Esta hiperproducción de LRT intestinales ha sido confirmada, *in vivo, ex vivo e in vitro*, en otro modelo de RI, el *high fat-fed Syrian Golden hamster*⁵⁰. Un tratamiento con rosiglitazona (un agonista del receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo alfa (PPAR- γ)) en estos 2 modelos animales de hámster con RI corrige la elevación de la concentración de MTP y reduce la sobreproducción intestinal de LRT, probablemente favoreciendo la sensibilidad a la insulina^{50,51}. Los resultados de este modelo han sido muy similares al modelo con RI/diabetes tipo 2 (*gerbille psammomys obesus*) corroborando la asociación entre la RI y la sobreproducción intestinal de LRT. En este modelo, el aumento de la monoacilglicerol transferasa (MGAT), de la diacilglicerol transferasa (DGAT) y de la expresión de la proteína de unión de ácidos grasos L (*L-FABP*) ha favorecido la lipogénesis *de novo*, sin encontrar anomalías en la expresión de MTP⁵².

En relación a las vías de señalización de la insulina, las experiencias *in vivo, ex vivo e in vitro*, realizadas en el modelo de hámster con RI (*fructose-fed hamster*) han mostrado defectos a nivel enterocitario, implicando una disminución del sustrato del receptor de insulina-1 (*IRS-1*) e inhibición de la proteína quinasa B o *Akt*, e inversamente un aumento de la concentración de la subunidad p110 de la PI-3 quinasa, de la tirosina fosfatasa 1-B, y de la vía de proteínas quinasas activadas por mitógenos (*MAPK/ERK*). Estas anomalías están a favor de una RI intestinal, que provoca una hiperactivación de la vía *MAP/ERK*, conduciendo a un aumento de la expresión de la MTP, de la apoB, y de un factor de transcripción, el elemento de respuesta a esteroides 1c (*SREBP-1c*), que estimula la síntesis de proteínas que participan de la lipogénesis *de novo*^{53,54}. El conjunto de estas anomalías conduce a un aumento de producción y secreción de LRT intestinales^{53,54} (fig. 2).

Modelo humano

La sobreproducción de las LRT intestinales es reconocida como un nuevo componente del síndrome de RI. Este exceso de producción ha sido confirmado por primera vez en el hombre, en el cual la producción intestinal de LRT está aumentada en función del grado de hiperinsulinismo y de sensibilidad a la insulina⁴¹. A diferencia de los modelos animales, en el sujeto sano la rosiglitazona no mejora la producción de LRT intestinales, sino que la empeora a pesar de su efecto insulinosensibilizador, con una tendencia no significativa al aumento de producción y a la reducción de la depuración de las LRT intestinales⁵⁵ (tabla 1). Estos resultados podrían explicar el aumento de aterosclerosis coronaria en pacientes tratados con rosiglitazona⁵⁶. Estudios observacionales de pacientes obesos con RI han mostrado un

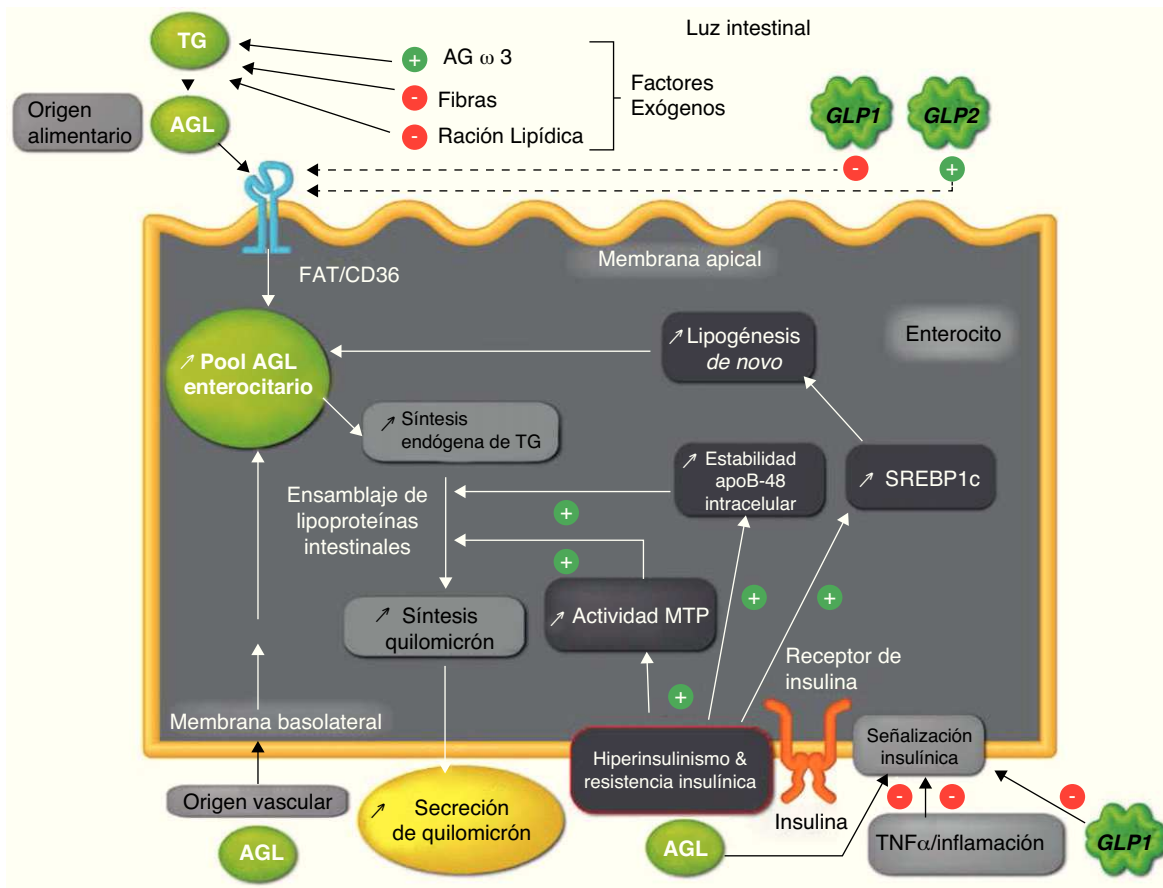


Figura 2 Mecanismos de hiperproducción de lipopartículas ricas en triglicéridos intestinales en un contexto de hiperinsulinismo y resistencia insulínica.

AGL: ácidos grasos libres; AG ω 3: ácidos grasos omega-3; FAT/CD36: translocasa de ácidos grasos; GLP-1: péptido-1 similar al glucagón; GLP-2: péptido-2 similar al glucagón; MTP: proteína de transferencia microsomal; SREBP-1c: elemento de respuesta a esteroides 1c; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; TG: triglicéridos.

aumento del nivel plasmático de apoB-48 en ayunas y en estado posprandial^{57,58}. En los pacientes diabéticos tipo 2, la hiperproducción de LRT intestinales se encontró asociada a una disminución de su depuración¹⁴. La HPFC se caracteriza por mayor concentración de apoB-48 en ayunas y en estado posprandial^{59,60} (tabla 2). Es bien conocido que la acumulación de apoB-48 se produce por disminución de la

actividad LPL secundaria al aumento de LRT-hepática⁶⁰ asociado a su vez al aumento de la apoC-III (inhibidor fisiológico de la LPL). A su vez, la apoC-III estimula la producción de LRT participando de la etapa final del ensamblaje de LRT a nivel celular⁶¹. La presencia de esteatosis hepática en la diabetes tipo 2 y en la HPFC se asocia a un aumento de la producción de apoB-48 en el estado posprandial^{62,63}. El estado de RI es

Tabla 1 Exploración del metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT)-apoB-48 en estados de sensibilidad a la insulina conservada

Sujetos	Diseño	Metodología	Resultados	Referencias
Sanos	Intervención/RZG	Cinética	↑ TP-apoB-48	Duez H et al. 2008 ⁵⁵
Sanos	Intervención/CHI	SOL	↑ABC-apoB-48	Harvis A et al. 2001 ⁷⁴
Sanos	Intervención/CHI+I	Cinética	↓TP-apoB-48	Pavlic M et al. 2011 ⁷²
Sanos	Intervención/I	Cinética	↑ TP-apoB-48	Duez H et al. 2008 ⁶⁸
Sanos	Intervención/GL	Cinética	TP-apoB-48 (Sin modif.)	Xiao C et al. 2011 ⁸⁰
Sanos	Intervención/EX	Cinética	↓TP-apoB-48	Xiao C et al. 2012 ⁸⁶

ABC-apoB-48: área bajo la curva de la apoproteína B48; CHI: clamp hiperinsulinémico; EX: exenatide; GL: glucagon; I: intralípidos; RZG: rosiglitazona; Sin modif.: sin modificación significativa; SOL: sobrecarga oral en lípidos; TP-apoB-48: tasa de producción de la apoproteína B48.

Tabla 2 Exploración del metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT)-apoB-48 en estados de resistencia a la insulina

Sujetos	Diseño	Metodología	Resultados	Referencias
Obesos	Intervención/CHI	SOL	ABC-apoB-48 (sin modif.)	Allister EM et al. 2006 ⁵⁸
HPFC	Caso/Control	SOL	↑ABC-apoB-48	Verseyden C et al. 2002 ⁶⁰
HPFC	Intervención/AT	SOL	↑ Clearance apoB-48	Castro Cabezas M et al. 2008 ⁹⁷
DT2	Caso/Control	Cinética	↑ TP/↓TC-apoB-48	Hogue JC et al. 2007 ¹⁴
DT2	Intervención/AT/FB	Cinética	↓TP/↑TC-apoB-48	Hogue JC et al. 2008 ⁹⁶
DT2	Intervención/VI	SOL	↓ ABC-apoB-48	Matikainen N et al. 2006 ⁸⁷
DT2	Intervención/SI	SOL	↓ ABC-apoB-48	Tremblay AJ et al. 2011 ⁸⁸
DT2	Intervención/CHI/I	Cinética	TP-apoB-48 (sin modif.)	Nogueira JP et al. 2012 ⁴⁰

ABC-apoB-48: área bajo la curva de la apoproteína B48; AT: atorvastatina; CHI: clamp hiperinsulinémico; FB: fenofibrato; HPFC: hiperlipidemia familiar combinada; I: intralípidos; Sin modif.: sin modificación significativa; SI: sitagliptina; SOL: sobrecarga oral en lípidos; TP-apoB-48: tasa de producción de la apoproteína B48; VI: vildagliptina.

el determinante principal de la hiperproducción de apoB-48, con implicación activa en la enfermedad coronaria de estos pacientes⁶⁴.

Visión actual

La participación del enterocito en el metabolismo lipídico y en la producción de LRT intestinales, reconocidas como un nuevo componente de la RI y como actores destacados, en la etiopatogenia de la aterosclerosis, ha justificado la búsqueda de factores que modulen esta producción.

Transportadores intestinales de lípidos

Durante mucho tiempo, la difusión pasiva ha sido considerada la vía de entrada principal de nutrientes en la célula intestinal. La puesta en evidencia de transportadores proteicos específicos sobre la membrana microvellositaria ha cambiado este antiguo concepto. Entre los principales, se pueden destacar el *fatty acid translocase* (FAT/CD36), implicado en la absorción de colesterol y ácidos grasos de cadena larga, la *Niemann Pick C1 like 1* (NPC1L1) implicada en la absorción de colesterol y fitoesterol, *ATP-Binding-Cassette transporter A1* (ABCA1), implicado en el flujo de colesterol, y el *ATP-Binding-Cassette transporter G5/G8* (ABCG5/G8), implicado en el flujo de esteroides. El contenido enterocitario de lípidos es un regulador de la producción de los quilomicrones. Una ilustración de esta condición es el modelo de rata deficitaria en transportador FAT/CD36 que presentan una reducción de la secreción linfática de TG⁶⁵. En los modelos de ratas diabéticas (inducido por la estreptozotocina) en comparación con ratas controles, el ARNm intestinal de la NPC1L1 y de la MTP aumenta, mientras que el ABCG5 y el ABCG8 disminuyen, correlacionando positivamente con los niveles de TG y colesterol dentro de los QM y con la concentración de apoB-48⁴.

En un estudio llevado a cabo en pacientes diabéticos tipo 2 y en controles, se realizó biopsia duodenal y se observó que el ARNm de la NPC1L1, de la MTP y el ABCG5/8 se correlacionaban positivamente con los niveles de TG, demostrando una asociación entre la expresión de genes enterocitarios y las anomalías lipídicas en la diabetes tipo 2⁶⁶.

Ácidos grasos libres

Los AGL circulantes están aumentados en la diabetes tipo 2, la obesidad y la HPFC⁶³. Estos AGL se acumulan en tejidos extra-adipocitarios ejerciendo diferentes efectos deletéreos bajo la denominación común de lipocitotoxicidad. El flujo de AGL a nivel hepático estimula la producción y secreción de LRT⁶⁷, principalmente en la RI, ya que la oxidación hepática de ácidos grasos está reducida. La elevación plasmática aguda de AGL estimula la producción de LRT intestinales y hepáticas sin modificación de la depuración en el sujeto sano⁶⁸ (tabla 1). Este efecto estimulante de los AGL sobre la producción de LRT ha sido demostrado previamente en el modelo de *Syrian golden hamster* insulinosensible sin efecto aditivo en el modelo de hámster resistente a la insulina, excepto cuando ha sido tratado con insulinosensibilizadores como la rosiglitazona⁵¹. El mecanismo que explica este fenómeno es un bloqueo de la vía de señalización insulínica, una estabilización de la apoB-48, una incorporación directa de AGL a las lipoproteínas, una estimulación de la movilización y la incorporación de TG de reserva, y un aumento de la síntesis *de novo* de TG⁵¹ (fig. 2).

Un estudio efectuado *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro* en la rata ha demostrado que el efecto de los AGL a nivel hepático es de tipo bimodal; los AGL a pequeñas concentraciones y durante corto tiempo estimulan la secreción de LRT hepáticas, mientras que los AGL a grandes concentraciones y durante un tiempo prologando disminuyen la producción de LRT hepáticas⁶⁹. Corroboramos este efecto supresivo de los AGL sobre la producción de LRT hepáticas en los pacientes diabéticos tipo 2 bajo *clamp* euglicémico hiperinsulinémico posterior a la perfusión de intralípid y heparina⁴⁰. Este efecto bimodal de los AGL estuvo ausente en relación a la apoB-48 en el modelo animal y en la población de pacientes diabéticos tipo 2^{40,69}.

Insulina

Contrariamente al efecto estimulante sobre la producción de LRT hepáticas e intestinales del hiperinsulinismo asociado a la RI^{4,23}, está generalmente aceptado que la elevación aguda de la concentración de insulina inhibe la secreción de LRT hepáticas e intestinales. Esto ha sido demostrado en el hombre, *in vivo*⁷⁰⁻⁷² e *in vitro*⁷³. En el hombre sano,

Malmström et al. han demostrado que el efecto inhibitorio de la insulina sobre la producción de LRT hepáticas es independiente del efecto supresor de la insulina sobre los AGL⁷⁰; en cambio, Pavlic et al. han mostrado que el efecto inhibitorio de la insulina sobre la producción de LRT intestinales es parcialmente dependiente del efecto de la insulina sobre los AGL⁷² (tabla 1).

En el hombre sano, un hiperinsulinismo inducido por alimentos con un importante índice glucémico o por un *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, retrasa la aparición de LRT intestinales en el plasma después de una comida rica en grasas⁷⁴ (tabla 1). Un estudio realizado *in vitro* ha mostrado que la adición aguda de insulina en medio de cultivo de células fetales humanas de intestino reduce la secreción de quilomicrones⁷⁵. Los pacientes diabéticos tipo 2, obesos y con HPFC, que presentan un hiperinsulinismo crónico secundario a la RI no responden al efecto inhibitorio agudo de la insulina sobre la producción de LRT hepáticas, probablemente secundarios a la presencia de esteatosis hepática^{71,76,77}. Comprobaciones idénticas han sido realizadas en hepatocitos de ratas con RI⁷⁸. La acción supresiva de la insulina sobre la producción de QM está ausente en los pacientes obesos con RI sometidos con un *clamp* hiperinsulinémico⁵⁸. En un trabajo previo, acabamos de demostrar que los pacientes diabéticos tipo 2 bajo *clamp* euglucémico hiperinsulinémico son resistentes al efecto inhibitorio agudo de la insulina sobre la producción de LRT intestinales⁴⁰ (tabla 2).

Glucagón

Esta hormona pancreática puede participar en el metabolismo oxidativo de los AGL a nivel hepático⁷⁹. En ratas, el glucagón disminuye la síntesis y secreción de TG, y activa la β -oxidación por medio de la activación de PPAR- α ⁷⁹. En el hombre sano, la administración aguda de glucagón disminuye la secreción y catabolismo de VLDL tipo 1, sin modificación en su concentración plasmática; en cambio, la secreción y catabolismo del QM no se modificó significativamente⁸⁰ (tabla 1). La ausencia de efecto del glucagón sobre el enterocito puede deberse a la disminución de receptores al glucagón en el intestino en comparación con el hígado⁸¹.

Incretinas

El péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) son secretados en respuesta al consumo oral de alimentos, sobre todo los ricos en grasas e hidratos de carbono. La secreción del GLP-1, en el caso del hombre, puede ser estimulada por el ácido oléico⁸², sugiriendo una asociación entre el metabolismo lipídico y el GLP-1. La idea de que las incretinas modulan el metabolismo de los quilomicrones surge en el año 2005, cuando se observó que la administración de GLP-1 recombinante en ratas sanas disminuyó la secreción intestinal de TG⁸³. La administración de un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), como la sitagliptina, disminuye la secreción de TG en el modelo de *syrian golden hamster*. Este modelo permite explicar el nexo entre la señalización insulínica y el efecto de GLP-1⁸⁴.

La administración de GLP-1 en el hombre sano disminuyó la lipemia posprandial (ausencia de elevación de los TG y disminución de AGL plasmáticos)⁸⁵. Un reciente trabajo evidenció que el tratamiento con exenatide (análogo de GLP-1) durante 4 semanas en hombres sanos redujo la TP-apoB-48 sin modificación de la TP-apoB-100, lo cual destaca al intestino como sitio de acción del GLP-1 en el metabolismo lipídico⁸⁶ (tabla 1).

El uso de vildagliptina (inhibidor de DPP-IV) durante 4 semanas mejoró la lipemia posprandial (disminución de TG plasmáticos, de TG de quilomicrones y de LRT intestinales) en los pacientes diabéticos tipo 2⁸⁷ (tabla 2). El tratamiento con sitagliptina durante 6 semanas disminuyó las concentraciones de apoB-48 en estado posprandial asociado a una mejoría de la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2⁸⁸ (tabla 2). Además, el uso de exenatide durante 2 semanas en los pacientes diabéticos tipo 2 disminuyó la secreción posprandial de TG⁸⁹.

Al contrario, el GLP-2 que es secretado en conjunto con GLP-1 exacerba el lipemia posprandial. Se encuentra elevado en el modelo de rata diabética por estreptozotocina, y estaría implicado en la hiperplasia intestinal que acompaña a la diabetes⁹⁰. Más allá de sus efectos intestino-tróficos, la administración aguda de GLP-2 en el caso del hombre estimula la lipemia posprandial probablemente aumentando la absorción intestinal de los lípidos⁹¹. Datos recientes en el hámster y el ratón confirman el papel del GLP-2 en la hiperlipemia posprandial (aumento del ensamblaje y de la secreción de LRT intestinales) por aumento de la absorción de los lípidos vía la expresión de la forma glicosilada de CD36/*fatty acid translocase* a nivel de la membrana apical del enterocito⁹² (fig. 2).

Inflamación

La RI se asocia con un estado inflamatorio crónico. Sin embargo, pocos estudios se interesaron en el nexo entre la inflamación y la RI a nivel del enterocito. En el modelo de *Syrian golden hamster*, se demostró que la inflamación inducida por la perfusión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) induce una RI intestinal reduciendo la cascada de señalización insulínica (fig. 2). El TNF- α disminuye por un lado la fosforilación de la subunidad- α del receptor de la insulina, de IRS-1 y la Akt, y por otro lado aumenta en el período posprandial, la vía de MAPK/ERK-1/2. Esta RI intestinal se acompaña de una hiperproducción de LRT intestinales en ayunas y posprandial asociada a mayor expresión de MTP y de transportadores como CD36, sin modificar factores de transcripción que participan a la lipogénesis *de novo* como es el SREBP-1c⁹³.

Estudios de intervención

Varios trabajos de intervención nutricional o farmacológica han sido realizados con el fin de poder reducir la lipemia posprandial. La presente revisión se focalizará únicamente en los ensayos clínicos que evaluaron el efecto del tratamiento sobre la producción intestinal del LRT. En general, estos estudios comprenden un tamaño de muestra pequeño y un poder estadístico modesto.

Efecto de ácidos grasos libres circulantes

En un modelo animal de síndrome metabólico (*gerbille Psammomys obesus*), una alimentación rica en ácidos grasos n-3 (omega-3) reduce la síntesis de apoB-48, y el ensamblaje y la secreción del LRT intestinales⁹⁴. La adición de un tratamiento con ácidos grasos omega-3 (4 g/día) a un régimen hipocalórico y un tratamiento con estatina (fluvastatina 80 mg/día) redujo significativamente la concentración de apoB-48 en ayunas en un grupo de 8 pacientes diabéticos tipo 2 portadores de hiperlipemia mixta⁹⁵.

Efecto de las estatinas, los fibratos y el ezetimibe

Un tratamiento con estatinas (atorvastatina 20 mg/día, durante 6 semanas) redujo la producción intestinal de LRT en un grupo de 6 pacientes diabéticos tipo 2 hipertriglicéridémicos. La misma tendencia, pero no significativa, se observó en el tratamiento con fibrato (fenofibrato 200 mg/día, durante 6 semanas). En cambio, el tratamiento con fenofibrato aumentó el catabolismo del TRL-apoB48, lo que no sucede con la atorvastatina⁹⁶ (tabla 2). El tratamiento con atorvastatina (10-80 mg/día durante 16 semanas) redujo la concentración de LRT-apoB-48 por estimulación del aclaramiento en estado posprandial en pacientes con HPFC⁹⁷ (tabla 2). El uso de fenofibrato (200 mg/día durante 6 meses) disminuyó las concentraciones de remanentes de LRT-intestinales en pacientes con HPFC⁹⁸.

En un grupo de 8 pacientes hipercolesterolémicos, un tratamiento de 8 semanas con ezetimibe no modificó el metabolismo del LRT intestinales⁹⁹. En cambio, cuando se asoció el tratamiento con ezetimibe a simvastatina (40 mg día durante 6 semanas) en un grupo de 16 pacientes que presentaban hiperlipemia mixta, se obtuvo una reducción significativa de la producción del LRT intestinales; esta reducción no se obtiene con simvastatina o ezetimibe solo¹⁰⁰.

Evaluación de lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal en la práctica clínica

La sobreproducción intestinal de LRT constituye un nuevo componente de la RI, participando tanto en el estado posprandial como en estado postabsortivo del aumento de TG plasmáticos. El enterocito es resistente a la acción supresora de la insulina sobre la producción de QM en la diabetes tipo 2 y en la obesidad^{40,58}. La evaluación de la lipemia posprandial en estados de RI tendría que constituir un elemento más del examen de rutina, intentado detectar hiperlipidemias subclínicas más marcadas en estados posprandiales que en ayunas. La estandarización de la cantidad de grasa necesaria para estimular el metabolismo de QM continúa siendo una controversia⁴². En un reciente metaanálisis realizado de 113 ensayos clínicos de lipemia posprandial, proponen la utilización de un nuevo índice, llamado índice lipémico (IL), que consiste en 50-70 g de grasa por comida con una evaluación de la lipemia posprandial a través del ABC a las 4 h de finalizada la SOL^{101,102}.

El análisis de apoB-48 en ayunas y en estado posprandial debería formar parte de los exámenes anuales de los estados con RI como diabetes tipo 2, obesidad, HPFC y también enfermedad coronaria, debido a su asociación con la aterosclerosis^{59,103}. La apoB-48 serviría, además, como seguimiento en los tratamientos con estatinas, fibratos y omega-3^{95,97}. La utilización de la apoB-48 en el área clínica y de investigación son más que evidentes.

Conclusiones

Numerosos argumentos indican que el intestino no es un órgano pasivo, sino un órgano metabólicamente activo, recibiendo informaciones de la periferia y siendo capaz de modular sus procesos de síntesis y secreción de lípidos en relación a los sustratos, las hormonas y otras sustancias endógenas o exógenas. Existen parentescos funcionales entre el intestino y el hígado. El papel directo y/o indirecto de la RI enterocitaria, así como los mecanismos celulares y moleculares de acción de estos diferentes factores de regulación permanecen aún sin dilucidar. El análisis de la apoB-48 como indicador de lipemia posprandial y de ateromatosis debería emplearse en la práctica clínica de endocrinología.

El potencial aterogénico del quilomicron hace necesaria la comprensión de su hiperproducción intestinal y de su acumulación plasmática en la diabetes tipo 2, así como en los síndromes de RI.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. León Litwak su valiosa lectura y correcciones a este trabajo.

Bibliografía

1. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41.
2. Grimaldi A, Heurtier A. epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. *Diabetes Metab*. 1999;25 Suppl. 3:12-20.
3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
4. Adeli K, Lewis GF. Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:221-8.
5. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. Hdl cholesterol, very low levels of ldl cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
6. 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.
7. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the prove it-timi 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-30.

8. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:412–7.
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.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425–35.
11. Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Castro Cabezas M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl.* 2008;9:39–44.
12. Curtin A, Deegan P, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Elevated triglyceride-rich lipoproteins in diabetes. A study of apolipoprotein b-48. *Acta Diabetol.* 1996;33:205–10.
13. Pal S, Semorine K, Watts GF, Mamo J. Identification of lipoproteins of intestinal origin in human atherosclerotic plaque. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:792–5.
14. Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagne 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.
15. Schaefer EJ, McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Ordovas JM, et al. Elevated remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels in diabetic men and women in the framingham offspring study. *Diabetes Care.* 2002;25:989–94.
16. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1994;106:83–97.
17. Proctor SD, Vine DF, Mamo JC. Arterial retention of apolipoprotein b(48)- and b(100)-containing lipoproteins in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:461–70.
18. Innerarity TL, Boren J, Yamanaka S, Olofsson SO. Biosynthesis of apolipoprotein b48-containing lipoproteins. Regulation by novel post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem.* 1996;271:2353–6.
19. van Greevenbroek MM, de Bruin TW. Chylomicron synthesis by intestinal cells in vitro and in vivo. *Atherosclerosis.* 1998;141 Suppl 1:59–16.
20. Kendrick JS, Chan L, Higgins JA. Superior role of apolipoprotein b48 over apolipoprotein b100 in chylomicron assembly and fat absorption: An investigation of apobec-1 knock-out and wild-type mice. *Biochem J.* 2001;356:821–7.
21. Gleeson A, Anderton K, Owens D, Bennett A, Collins P, Johnson A, et al. The role of microsomal triglyceride transfer protein and dietary cholesterol in chylomicron production in diabetes. *Diabetologia.* 1999;42:944–8.
22. Cohn JS, Johnson EJ, Millar JS, Cohn SD, Milne RW, Marcel YL, et al. Contribution of apob-48 and apob-100 triglyceride-rich lipoproteins (trl) to postprandial increases in the plasma concentration of trl triglycerides and retinyl esters. *J Lipid Res.* 1993;34:2033–40.
23. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1225–36.
24. Haffner SM, Foster DM, Kushwaha RS, Hazzard WR. Retarded chylomicron apolipoprotein-b catabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects with lipaemia. *Diabetologia.* 1984;26:349–54.
25. Mamo JC, Hirano T, Sainsbury A, Fitzgerald AK, Redgrave TG. Hypertriglyceridemia is exacerbated by slow lipolysis of triacylglycerol-rich lipoproteins in fed but not fasted streptozotocin diabetic rats. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1128:132–8.
26. Bar-on H, Levy E, Oschry Y, Ziv E, Shafir E. Removal defect of very-low-density lipoproteins from diabetic rats. *Biochim Biophys Acta.* 1984;793:115–8.
27. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte Jr D, Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest.* 1973;52:1578–85.
28. Chan DC, Watts GF, Redgrave TG, Mori TA, Barrett PH. Apolipoprotein b-100 kinetics in visceral obesity: Associations with plasma apolipoprotein c-iii concentration. *Metabolism.* 2002;51:1041–6.
29. Dasu MR, Jialal I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via toll-like receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300:E145–54.
30. Flood C, Gustafsson M, Richardson PE, Harvey SC, Segrest JP, Boren J. Identification of the proteoglycan binding site in apolipoprotein b48. *J Biol Chem.* 2002;277:32228–33.
31. Varela LM, Ortega A, Bermudez B, Lopez S, Pacheco YM, Villar J, et al. A high-fat meal promotes lipid-load and apolipoprotein b-48 receptor transcriptional activity in circulating monocytes. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:918–25.
32. Brown ML, Ramprasad MP, Umeda PK, Tanaka A, Kobayashi Y, Watanabe T, et al. A macrophage receptor for apolipoprotein b48: Cloning, expression, and atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:7488–93.
33. Nakano T, Nakajima K, Niimi M, Fujita MQ, Nakajima Y, Takeichi S, et al. Detection of apolipoproteins b-48 and b-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human aortic atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases. *Clin Chim Acta.* 2008;390:38–43.
34. de Silva HV, Lauer SJ, Simonet WS, Weisgraber KH, Mahley RW, et al. Overexpression of human apolipoprotein c-iii in transgenic mice results in an accumulation of apolipoprotein b48 remnants that is corrected by excess apolipoprotein e. *J Biol Chem.* 1994;269:2324–35.
35. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein e. *Science.* 1992;258:468–71.
36. Lemieux S, Fontani R, Uffelman KD, Lewis GF, Steiner G. Apolipoprotein b-48 and retinyl palmitate are not equivalent markers of postprandial intestinal lipoproteins. *J Lipid Res.* 1998;39:1964–71.
37. Lenich CM, Ross AC. Chylomicron remnant-vitamin a metabolism by the human hepatoma cell line hepg2. *J Lipid Res.* 1987;28:183–94.
38. Phillips ML, Pullinger C, Kroes I, Kroes J, Hardman DA, Chen G, et al. A single copy of apolipoprotein b-48 is present on the human chylomicron remnant. *J Lipid Res.* 1997;38:1170–7.
39. Welty FK, Lichtenstein AH, Barrett PH, Dolnikowski GG, Schaefer EJ. Interrelationships between human apolipoprotein a-i and apolipoproteins b-48 and b-100 kinetics using stable isotopes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1703–7.
40. Nogueira JP, Maraninchi M, Beliard 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;32:1039–44.
41. 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.
42. Lopez-Miranda J, Williams C, Lairon D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr.* 2007;98:458–73.
43. Lairon D. Macronutrient intake and modulation on chylomicron production and clearance. *Atheroscler Suppl.* 2008;9:45–8.
44. Haidari M, Leung N, Mahbub F, Uffelman KD, Kohen-Avramoglu R, Lewis GF, et al. Fasting and postprandial

- overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and apob48-containing lipoprotein overproduction. *J Biol Chem.* 2002;277:31646–55.
45. Arbeeny CM, Meyers DS, Bergquist KE, Gregg RE. Inhibition of fatty acid synthesis decreases very low density lipoprotein secretion in the hamster. *J Lipid Res.* 1992;33:843–51.
 46. Liu GL, Fan LM, Redinger RN. The association of hepatic apoprotein and lipid metabolism in hamsters and rats. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* 1991;99:223–8.
 47. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular apob degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem.* 2000;275:8416–25.
 48. Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis GF, et al. Hepatic very low density lipoprotein-apob overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1b in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem.* 2002;277:793–803.
 49. Carpentier A, Taghibiglou C, Leung N, Szeto L, van Iderstine SC, Uffelman KD, et al. Ameliorated hepatic insulin resistance is associated with normalization of microsomal triglyceride transfer protein expression and reduction in very low density lipoprotein assembly and secretion in the fructose-fed hamster. *J Biol Chem.* 2002;277:28795–802.
 50. Leung N, Naples M, Uffelman K, Szeto L, Adeli K, Lewis GF. Rosiglitazone improves intestinal lipoprotein overproduction in the fat-fed syrian golden hamster, an animal model of nutritionally-induced insulin resistance. *Atherosclerosis.* 2004;174:235–41.
 51. Lewis GF, Uffelman K, Naples M, Szeto L, Haidari M, Adeli K. Intestinal lipoprotein overproduction, a newly recognized component of insulin resistance, is ameliorated by the insulin sensitizer rosiglitazone: Studies in the fructose-fed syrian golden hamster. *Endocrinology.* 2005;146:247–55.
 52. 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;52:2539–45.
 53. 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.
 54. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta.* 2006;368:1–19.
 55. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Szeto L, Lemieux S, et al. Dissociation between the insulin-sensitizing effect of rosiglitazone and its effect on hepatic and intestinal lipoprotein production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1722–9.
 56. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457–71.
 57. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Mamo JC, Redgrave TG. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity. *Clin Chem.* 2002;48:278–83.
 58. Allister EM, James AP, Watts GF, Barrett PH, Mamo JC. Effect of an acute hyperinsulinaemic clamp on post-prandial lipaemia in subjects with insulin resistance. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:489–96.
 59. Alipour A, Valdivielso P, Elte JW, Janssen HW, Rioja J, van der Meulen N, et al. Exploring the value of apob48 as a marker for atherosclerosis in clinical practice. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:1365–71.
 60. Verseyden C, Meijssen S, Castro Cabezas M. Postprandial changes of apob-100 and apob-48 in tg rich lipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res.* 2002;43:274–80.
 61. Sundaram M, Zhong S, Bou Khalil M, Links PH, Zhao Y, Iqbal J, et al. Expression of apolipoprotein c-iii in mca-rh7777 cells enhances vldl assembly and secretion under lipid-rich conditions. *J Lipid Res.* 2010;51:150–61.
 62. Evans K, Burdge GC, Wootton SA, Collins JM, Clark ML, Tan GD, et al. Tissue-specific stable isotope measurements of postprandial lipid metabolism in familial combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis.* 2008;197:164–70.
 63. Brouwers MC, de Graaf J, van Greevenbroek MM, Schaper N, Stehouwer CD, Stalenhoef AF. Novel drugs in familial combined hyperlipidemia: Lessons from type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21:530–8.
 64. Duez H, Pavlic M, Lewis GF. Mechanism of intestinal lipoprotein overproduction in insulin resistant humans. *Atheroscler Suppl.* 2008;9:33–8.
 65. Drover VA, Ajmal M, Nassir F, Davidson NO, Nauli AM, Sahoo D, et al. Cd36 deficiency impairs intestinal lipid secretion and clearance of chylomicrons from the blood. *J Clin Invest.* 2005;115:1290–7.
 66. 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.
 67. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002;23:201–29.
 68. Duez H, Lamarche B, Valero 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;117:2369–76.
 69. Ota T, Gayet C, Ginsberg HN. Inhibition of apolipoprotein b100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *J Clin Invest.* 2008;118:316–32.
 70. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, et al. Effects of insulin and acipimox on vldl1 and vldl2 apolipoprotein b production in normal subjects. *Diabetes.* 1998;47:779–87.
 71. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in niddm. *Diabetologia.* 1997;40:454–62.
 72. 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.
 73. Theriault A, Cheung R, Adeli K. Expression of apolipoprotein b in vitro in cell-free lysates of hepg2 cells: Evidence that insulin modulates apob synthesis at the translational level. *Clin Biochem.* 1992;25:321–3.
 74. Harbis A, Defoort C, Narbonne H, Juhel C, Senft M, Latge C, et al. Acute hyperinsulinism modulates plasma apolipoprotein b-48 triglyceride-rich lipoproteins in healthy subjects during the postprandial period. *Diabetes.* 2001;50:462–9.
 75. Loidighi N, Menard D, Levy E. Insulin decreases chylomicron production in human fetal small intestine. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1175:100–6.
 76. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on vldl triglyceride and vldl apob

- production in normal weight and obese individuals. *Diabetes*. 1993;42:833-42.
77. Aitman TJ, Godsland IF, Farren B, Crook D, Wong HJ, Scott J. Defects of insulin action on fatty acid and carbohydrate metabolism in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:748-54.
78. Bourgeois CS, Wiggins D, Hems R, Gibbons GF. Vldl output by hepatocytes from obese zucker rats is resistant to the inhibitory effect of insulin. *Am J Physiol*. 1995;269:E208-15.
79. Longuet C, Sinclair EM, Maida A, Baggio LL, Maziarz M, Charron MJ, et al. The glucagon receptor is required for the adaptive metabolic response to fasting. *Cell Metab*. 2008;8:359-71.
80. Xiao C, Pavlic M, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Effects of acute hyperglucagonemia on hepatic and intestinal lipoprotein production and clearance in healthy humans. *Diabetes*. 2011;60:383-90.
81. Hansen LH, Abrahamsen N, Nishimura E. Glucagon receptor mRNA distribution in rat tissues. *Peptides*. 1995;16:1163-6.
82. Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J, et al. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1135-43.
83. Qin X, Shen H, Liu M, Yang Q, Zheng S, Sabo M, et al. Glp-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288:G943-9.
84. Hsieh JLC, Baker CL, Qin B, Federico LM, Drucker DJ, Adeli K. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia*. 2010;53:552-61.
85. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia*. 2006;49:452-8.
86. 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;32:1513-9.
87. Matikainen N, Manttari 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;49:2049-57.
88. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:366-73.
89. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConnell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: A randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:2943-52.
90. Hartmann B, Thulesen J, Hare KJ, Kissow H, Orskov C, Poulsen SS, et al. Immunoneutralization of endogenous glucagon-like peptide-2 reduces adaptive intestinal growth in diabetic rats. *Regul Pept*. 2002;105:173-9.
91. Meier JJ, Nauck MA, Pott A, Heinze K, Goetze O, Bulut K, et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*. 2006;130:44-54.
92. 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;137(997-1005):1005, e1001-1004.
93. Qin B, Qiu W, Avramoglu RK, Adeli K. Tumor necrosis factor-alpha induces intestinal insulin resistance and stimulates the overproduction of intestinal apolipoprotein b48-containing lipoproteins. *Diabetes*. 2007;56:450-61.
94. Levy E, Spahis S, Ziv E, Marette A, Elchebly M, Lambert M, et al. Overproduction of intestinal lipoprotein containing apolipoprotein b-48 in psammomys obesus: Impact of dietary n-3 fatty acids. *Diabetologia*. 2006;49:1937-45.
95. Valdivielso P, Rioja J, Garcia-Arias C, Sanchez-Chaparro MA, Gonzalez-Santos P. Omega 3 fatty acids induce a marked reduction of apolipoprotein b48 when added to fluvastatin in patients with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia: A preliminary report. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:1-6.
96. Hogue JC, Lamarche B, Deshaies Y, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagne C, et al. Differential effect of fenofibrate and atorvastatin on in vivo kinetics of apolipoproteins b-100 and b-48 in subjects with type 2 diabetes mellitus with marked hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 2008;57:246-54.
97. Castro Cabezas M, Verseyden C, Meijssen S, Jansen H, Erkelens DW. Effects of atorvastatin on the clearance of triglyceride-rich lipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5972-80.
98. Ooi TC, Cousins M, Ooi DS, Nakajima K, Edwards AL. Effect of fibrates on postprandial remnant-like particles in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2004;172:375-82.
99. Tremblay AJ, Lamarche B, Cohn JS, Hogue JC, Couture P. Effect of ezetimibe on the in vivo kinetics of apob-48 and apob-100 in men with primary hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1101-6.
100. Tremblay AJ, Lamarche B, Hogue JC, Couture P. Effects of ezetimibe and simvastatin on apolipoprotein b metabolism in males with mixed hyperlipidemia. *J Lipid Res*. 2009;50:1463-71.
101. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: A meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:271-80.
102. Ooi TC, Robinson L, Graham T, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Lairon D. Proposing a "Lipemic index" As a nutritional and research tool. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:313-7.
103. Masuda D, Sugimoto T, Tsujii KI, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, et al. Correlation of fasting serum apolipoprotein b-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest En Prensa*. 2012.