

Escuela de Medicina. La Habana

SOBRE LAS ASOCIACIONES ENTRE LOS LÍPIDOS SÉRICOS Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Yanisel Cruz Gilarte¹.

RESUMEN

El Estudio Framingham estableció por primera vez la asociación entre la hipercolesterolemia y la mortalidad causada por los eventos coronarios agudos. Desde ese entonces se han revelado otras interioridades de las estructuras, funciones y metabolismo de los lípidos séricos. Las fracciones del colesterol son agregados supramoleculares de lípidos y proteínas que se encargan del transporte, distribución y la disposición final de las grasas y otros lípidos ingeridos con la dieta o sintetizados endógenamente. En el núcleo central de cualquiera de las fracciones lipídicas pueden encontrarse cantidades variables de triglicéridos, colesterol libre y colesterol esterificado. La homeostasis de las fracciones lipídicas es estrictamente dependiente de la tasa de absorción intestinal, la síntesis hepática, la utilización periférica, y la disposición final de las mismas. Una disponibilidad aumentada de colesterol y triglicéridos, junto con una utilización periférica disminuida, y una disposición final afectada, resulta en el atrapamiento de los lípidos séricos en el lecho endotelial, y con ello, la deformidad de la luz arterial que puede progresar hasta la oclusión, y culminar en la ruptura de la túnica endotelial y el desencadenamiento de un evento cataclísmico como el infarto. El interés es permanente en el desarrollo de métodos analíticos superiores para la cuantificación exacta de las fracciones lipídicas séricas, y el refinamiento de los algoritmos de predicción del riesgo cardiovascular mediante la integración de la información analítica recogida. Igualmente, el reconocimiento de la influencia que los estilos de alimentación ejercen sobre el *status* de las fracciones lipídicas séricas ha justificado la emisión de recomendaciones poblacionales para limitar el consumo de las grasas alimenticias y el colesterol dietético, por un lado; y el diseño de diferentes estrategias nutricionales para intervenir situaciones de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se espera que este ensayo contribuya a un mejor conocimiento del metabolismo lipídico, y una actuación efectiva en las dislipidemias hoy prevalentes dada la extensión del exceso de peso, la obesidad y el Síndrome metabólico. **Cruz Gilarte Y.** Sobre las asociaciones entre los lípidos séricos y el riesgo cardiovascular. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2018;28(1):125-151. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Ateroesclerosis / Coronarioesclerosis / Colesterol / Triglicéridos / Lipoproteínas / Apoproteínas / Hígado / Esteroidogénesis gonadal.*

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) causada por la tromboarteriosclerosis es la primera causa global de muerte prematura y discapacidad, y afecta por igual a los países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo. Cerca de 17.5 millones de personas murieron debido a la ECV en el año 2012, y ello representó la tercera parte de todas las muertes ocurridas globalmente.¹⁻² Las muertes atribuibles a la ECV superaron las causadas por las enfermedades infecto-contagiosas, las afecciones materno-infantiles, y las deficiencias nutricionales; y superaron con mucho las provocadas por el cáncer.¹⁻²

En los Estados Unidos la ECV es la primera causa de muerte, y del 17.0% del gasto nacional en salud.³ Para el año 2030, casi la mitad de la población norteamericana padecerá de alguna forma de ECV.³ Los costos directos del tratamiento de la ECV se incrementarán en 3 veces durante este mismo tiempo.³ Lo que es más alarmante: los costos indirectos debido a los días laborales perdidos y la caída de la productividad aumentarán en un 61.0%.³

La ECV todavía causa más de 4 millones de muertes anuales en Europa, a pesar de la disminución observada en años recientes en su incidencia. Las muertes causadas por la ECV representan cerca de la mitad de todas las muertes ocurridas en un año en la Unión Europea.⁴ El tratamiento de la ECV consume anualmente 192,000 millones de euros.⁵

No obstante lo dicho anteriormente, la mortalidad debido a la ECV se concentra hoy en el Tercer Mundo.⁶ El 80.0% de las muertes ocurridas globalmente por causa de la ECV ocurre en los países en vías de desarrollo.⁶ En la América latina y el Caribe el 31.0% de todas las muertes anuales son atribuibles a la ECV.⁷ Se espera que este estimado llegue a ser del 38.0% hacia el año 2020.⁷⁻⁸ La ECV ocupa también el primer

lugar dentro del cuadro de salud como causa de enfermedad y muerte en Cuba.⁹⁻¹⁰ El 40.0% de todas las muertes ocurridas en el 2015 en el país fueron debidas a la ECV.⁹⁻¹⁰

La arteriosclerosis es el proceso fisiopatológico que subyace en, y es responsable de, las manifestaciones clínicas de la ECV en casi la totalidad de los casos.¹¹ De hecho, la manifestación clínica última de la ECV es el resultado de la evolución de la placa aterosclerótica hacia la fibrosis, la calcificación, la trombosis y la ruptura.¹²⁻¹³ Por consiguiente, la identificación de signos de aterosclerosis subclínica en las etapas iniciales de la evolución de la ECV permitiría la realización de intervenciones profilácticas, a la vez que sería de gran utilidad en la prevención de eventos fatales.

La ECV reconoce factores de riesgo tanto modificables como no modificables.¹⁴⁻¹⁵ La edad y el sexo se encuentran entre los factores de riesgo no modificables de la ECV. Por el contrario, los estilos de vida y alimentación, las adicciones y el sedentarismo son factores tenidos como modificables.¹⁶⁻¹⁷ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la adopción de estilos saludables de vida y alimentación significaría la prevención de más de las tres cuartas partes de la mortalidad atribuible a la ECV.¹⁸

La hipertensión arterial,¹⁹ la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2),²⁰ y las dislipidemias²¹ son otros de los factores modificables de riesgo de la ECV. Estas entidades pueden afectar directamente el endotelio arterial, y acelerar la progresión de la ateromatosis.²²⁻²⁵ La intervención farmacológica de tales entidades puede atenuar el desarrollo de las denominadas grandes crisis ateroscleróticas.²⁶⁻²⁸

Los lípidos séricos (denominación que engloba el colesterol sérico y sus fracciones, y los triglicéridos) han sido objeto de atención constante desde que en los 1980s apareció el Informe Framingham que vinculaba la morbimortalidad por infarto del

miocardio con cifras elevadas del colesterol total sérico.²⁹⁻³⁰ Estudios posteriores revelaron la influencia de una u otra de las fracciones lipídicas séricas sobre el daño aterosclerótico y la mortalidad cardiovascular. De estos estudios emergió la teoría del “colesterol malo” (en oposición al “colesterol bueno”) para denotar la influencia negativa de la LDL-colesterol sobre el árbol arterial, lo que justificó que se convirtiera en la diana de las intervenciones farmacológicas y alimentarias.³¹⁻³³

Algunos autores han cuestionado la influencia directa de la LDL-colesterol en el origen y progresión de la aterosclerosis, e incluso han negado que el colesterol sérico tenga alguna participación en el envejecimiento arterial.³⁴⁻³⁵ El colesterol pudiera ser un factor de protección en la vejez y en algunas afecciones crónicas como la enfermedad renal crónica (ERC).^{30,36-38} Las estatinas: proclamadas como la intervención farmacológica de elección en las dislipidemias, pudieran no ser tan efectivas en la reducción del riesgo de ECV como se había anticipado inicialmente.³⁹

En las páginas de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición no abundan los artículos que hayan explorado la asociación entre los lípidos séricos y la aterosclerosis de los territorios coronario, cerebral y periférico.⁴⁰ Otros trabajos aparecidos en la RCAN han examinado las asociaciones entre los lípidos séricos y el estado nutricional de escolares de Aruba,⁴¹ pacientes aquejados de obesidad mórbida,⁴² nefrópatas trasplantados,⁴³ e hipertensos sin lesión de órgano-diana.⁴⁴⁻⁴⁵

En virtud de lo anterior, y dado el interés permanente que despierta la influencia de los lípidos séricos sobre la función endotelial y cardiovascular, se ha decidido exponer en esta revisión las asociaciones que los lípidos séricos sostienen con la ECV. La revisión se ha extendido también hacia las intervenciones

alimentarias y nutricionales que puedan modificar estas asociaciones.

Sobre la organización, las funciones y el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas

Dadas sus características hidrofóbicas, los lípidos absorbidos de los alimentos ingeridos u originados de la degradación de las estructuras celulares y tisulares requieren de un sistema especializado de transporte sérico provisto por las lipoproteínas plasmáticas: agregados supra-macromoleculares altamente organizados que se forman de la agregación de diferentes clases de lípidos con las apoproteínas: proteínas globulares especializadas. El núcleo central de la lipoproteína concentra los lípidos no anfipáticos (léase también apolares o hidrofóbicos) como los triglicéridos y los ésteres del colesterol. Englobando este núcleo se encuentran las apoproteínas. Formando parte de esta cubierta de apoproteínas se encuentran lípidos anfipáticos como los fosfolípidos que orientan los grupos hidrofílicos hacia la superficie de la micela. El colesterol libre también se dispone a modo de monocapas dentro de la cubierta de apoproteínas con su porción polar orientada hacia el exterior. La estructura de las lipoproteínas se mantiene estable mediante interacciones débiles entre sus componentes, lo que facilita los intercambios moleculares que se producen durante sus transformaciones metabólicas intravasculares.

Las lipoproteínas plasmáticas difieren entre sí en cuanto al contenido nuclear de lípidos, y por ende, la densidad. Mediante técnicas de ultracentrifugación en un gradiente de flotación de cloruro de cesio las lipoproteínas se han separado en 5 clases diferentes, a saber: los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (reconocidas mediante las siglas VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las

lipoproteínas de alta densidad (HDL), y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

Los quilomicrones se originan en el intestino delgado de los triglicéridos absorbidos de la dieta.⁴⁶ Los triglicéridos recién absorbidos se combinan con ésteres de colesterol, fosfolípidos y la apoproteína B48 para formar los quilomicrones nacientes. Estos quilomicrones son descargados en los vasos quilíferos intestinales, y de ahí pasan al conducto torácico y el lecho venoso central para alcanzar los tejidos consumidores de triglicéridos como el músculo esquelético, el corazón, el diafragma y el tejido adiposo. A su paso por el torrente sanguíneo, los quilomicrones reciben de las HDL apoproteínas especializadas en el reconocimiento celular como la CII y la E. Una vez que los quilomicrones descargan su carga de triglicéridos, y devuelven la apo CII a las HDL, se convierten en los remanentes de los quilomicrones y son captados por el hígado para la recuperación de los lípidos que todavía permanecen en su núcleo.

(el adiposo entre ellos). En el tránsito sanguíneo, las VLDL obtienen apoproteínas CII y E de las HDL. La actividad de la lipasa lipoproteica (LPL) presente en el endotelio de los vasos sanguíneos de los tejidos-diana depleta el núcleo de triglicéridos de la VLDL.

Una vez cumplida la entrega de triglicéridos, las VLDL pueden convertirse en las IDL (léase también remanentes de las VLDL) mediante la obtención de ésteres de colesterol de las HDL, y la entrega a ellas de triglicéridos, fosfolípidos y apo CII. Las IDL tienen una vida media corta, pues son captadas por el hígado gracias a las apo E y la apo B100 que exhiben en la superficie. Otra proporción de las VLDL cede la apo E a las HDL, e incrementa el contenido nuclear de colesterol esterificado para convertirse en las LDL. Luego, las LDL se producen continuamente en la circulación sanguínea a partir del metabolismo de las VLDL.

Las LDL son un grupo heterogéneo de lipoproteínas que tienen en común un núcleo hidrofóbico de triglicéridos y ésteres de

Tabla 1. Sistema de las lipoproteínas séricas. Composición química.

Lipoproteína	Composición química				
	Proteínas	Triglicéridos	Colesterol		Fosfolípidos
			Esterificado	Libre	
Quilomicrones	2.0	80.0	3.0	1.0	8.0
VLDL	9.0	55.0	15.0	10.0	22.0
IDL	10.0	30.0	35.0	10.0	26.0
LDL	22.0	15.0	47.0	10.0	23.0
HDL	46.0	8.0	19.0	6.0	27.0

Las VLDL se originan en el hígado de la reunión de triglicéridos sintetizados endógenamente, colesterol libre (léase no esterificado) y ésteres de colesterol, junto con apoproteínas especializadas como la B100, la CI y la E.⁴⁷ Las VLDL se encargan de llevar triglicéridos de origen no dietético a los tejidos que los consumen ávidamente

colesterol encerrado dentro de una cubierta de colesterol libre, fosfolípidos y proteínas donde se destaca la apo B100.⁴⁸⁻⁴⁹ La apo B100 es esencial para el reconocimiento de la partícula LDL por el hepatocito como parte de la disposición final de la misma.

Las LDL se han especializado en el transporte interno del colesterol y su entrega

a los sitios de esteroidogénesis activa como las gónadas y las glándulas suprarrenales, donde es empleado como sillar estructural de las hormonas sexuales y las cortico-suprarrenales. El tejido adiposo también consume colesterol en la síntesis de nuevos adipocitos para el almacenamiento de triglicéridos y otros lípidos.

Las demandas tisulares de colesterol se satisfacen rápidamente, y las LDL entonces son redirigidas hacia el hígado para captación, digestión y disposición final. La captación hepática de las LDL ocurre mediante procesos de endocitosis mediados por receptores específicos para la apo B100.⁵⁰⁻⁵¹

Las HDL constituyen, junto con las LDL, las lipoproteínas predominantes en el transporte del colesterol.⁵²⁻⁵³ Las HDL se sintetizan tanto por el hígado como por el intestino delgado en forma de HDL nacientes compuestas por una bicapa de fosfolípidos y colesterol no esterificado. Gracias a la acción de la enzima acil-transferasa de la lecitina-colesterol (LCAT) presente en el plasma, el colesterol libre (no esterificado) se convierte en ésteres de colesterol, los que (debido a su hidrofobicidad) pasan a ocupar el centro de la partícula naciente, y de esta manera, la hacen adoptar la forma esférica que es característica de la HDL madura^{*†}. Junto con este proceso de maduración, las HDL expresan además en su superficie las apoproteínas especializadas AI y AII[‡].

* Según el contenido de colesterol libre, las HDL se dividen en dos subpoblaciones: HDL-2 (grandes y poco densas) y HDL-3 (pequeñas y densas). El contenido de colesterol libre es como sigue: HDL-2: 5 – 10% vs. HDL-3: 2 – 6%.

† Las partículas HDL-2 son los aceptores preferidos del colesterol que abandona los macrófagos vía la caja transportadora G1 que une ATP (del inglés *ATP-Binding-Cassette-G1* o ABCG1).

‡ De acuerdo con la presencia de una u otra apoproteína en la estructura de la lipoproteína, las HDL se clasifican en 2 clases: (AI)HDL y (AI/AII)HDL.

Dentro de la homeostasis del colesterol, las HDL cumplen numerosas funciones. Las HDL son un importante reservorio de las apoproteínas C y E que intercambian activamente con los quilomicrones y las VLDL. Las HDL también obtienen de las otras lipoproteínas colesterol libre que intercambian por ésteres de colesterol. En los seres humanos, las HDL intervienen en el transporte indirecto de colesterol hacia los tejidos consumidores, y que es mediado por la proteína transferidora de ésteres del colesterol (CETP). El intercambio continuo de triglicéridos y colesterol libre con las otras lipoproteínas hace más efectiva la homeostasis de este metabolito, y posibilita la recuperación del exceso de colesterol que queda en las LDL después de que los tejidos consumidores han satisfecho sus necesidades. Una vez que las HDL son captadas por el hígado, el colesterol que transportan es convertido en ácido biliar y excretado en la bilis. Parte de este colesterol es reciclado posteriormente mediante la circulación enteropática de lípidos del ileon.

Las HDL también son capaces de extraer el colesterol presente en las células espumosas: los macrófagos llenos de lípidos y triglicéridos que se encuentran en las lesiones ateromatosas del endotelio; para llevarlo hacia el hígado para su disposición final. El transporte inverso del colesterol desde los tejidos consumidores y el endotelio ateromatoso hacia el hígado ha sido revelado entonces como la función biológica más importante de las HDL, y ello explicaría (en parte) sus propiedades anti-ateroescleróticas.

Sobre los vínculos de las lipoproteínas plasmáticas con la aterosclerosis

Dadas las complejidades estructurales de la molécula del colesterol, y el gasto energético que incurre la síntesis *de novo* del mismo, así como el consumo que del mismo hacen distintos tejidos y órganos, el

metabolismo del colesterol y el transporte en ambas direcciones entre los tejidos consumidores y el hígado está estrictamente regulado. La desregulación de estos procesos se refleja en la aceleración y el agravamiento del envejecimiento arterial, y la aparición de entidades englobadas en la “gran crisis aterosclerótica” (GCA) a edades tempranas. Las mutaciones del gen que codifica la expresión de la apoproteína B100 resultan en una grave hipercolesterolemia que eventualmente conduce a la muerte tras un infarto coronario de las personas jóvenes afectadas.⁵⁴⁻⁵⁶

El término “dislipidemias” reúne las alteraciones que ocurren en las concentraciones séricas, la estructura, y las funciones de las distintas fracciones del colesterol.⁵⁷⁻⁵⁸ Las dislipidemias también se extienden a los trastornos de los triglicéridos séricos. Si bien algunas dislipidemias pueden estar determinadas genéticamente, éstas (afortunadamente) son escasas en número. Las dislipidemias asociadas a las enfermedades crónicas no transmisibles, y sobre todo, aquellas precipitadas por los estilos de vida y alimentación, han adquirido relevancia en años recientes. Las dislipidemias secundarias (léase también adquiridas) se centran mayormente en las interacciones entre las LDL y las HDL. Los quilomicrones y las VLDL no exhiben *per se* propiedades pro-aterogénicas, y los trastornos que les afectan son muchas veces secundarios a los desarreglos del metabolismo de las LDL y las HDL.

Las HDL se ocupan de la extracción del colesterol no esterificado de los tejidos consumidores que no será utilizado metabólicamente para su redirección hacia el hígado donde será convertido en ácidos biliares.^{52-53,59-60} De esta manera, las HDL mantienen estables (y constantes) las concentraciones séricas del colesterol. Las HDL son capaces también de extraer el colesterol libre que se acumula en las placas de ateroma, limitando así la progresión de la

ateromatosis. En virtud de todo ello, las HDL han sido tenidas como agentes anti-aterogénicos. Las intervenciones que se orientan a incrementar las concentraciones séricas de HDL se trasladan a un menor riesgo aterosclerótico y una menor incidencia de las manifestaciones de la GCA.⁵⁹⁻⁶⁰ Lo contrario también es cierto: bajas concentraciones séricas de las HDL se asocian con una importante morbimortalidad coronaria.⁶¹⁻⁶²

Las asociaciones entre las HDL, por un lado, y el riesgo cardiovascular y las manifestaciones de la GCA, por el otro lado; se han establecido de la cuantificación tanto del número de partículas HDL como de la presencia de las apoproteínas AI/AII.⁶³⁻⁶⁴ Valores elevados de la apoproteína AI se asocian con un menor riesgo de daño cardiovascular.⁶³⁻⁶⁴ La apo AI muestra mejores características operacionales en la predicción del riesgo cardiovascular que la propia HDL.⁶⁵ De forma similar a como se señaló más arriba con la HDL, valores disminuidos de la apo AI inclinan al riesgo cardiovascular incrementado.⁶⁶

Las LDL se ocupan del transporte y entrega del colesterol sintetizado endógenamente en el hígado (una parte importante vía reciclaje del absorbido intestinalmente) a los tejidos consumidores. Si la demanda iguala la oferta, entonces todo el colesterol transportado es entregado y consumido.⁶⁷ Sin embargo, si la oferta supera la demanda, el colesterol transportado con las LDL se acumula rápidamente en la sangre. El sistema hepático de captación, degradación y disposición de las LDL puede verse imposibilitado de lidiar con estas cantidades aumentadas[§].

Llegado el caso, las partículas LDL cargadas de colesterol son fagocitadas por los macrófagos circulantes en la sangre,

[§] El 70 – 80% del aclaramiento plasmático de las LDL ocurre a través de la vía del receptor hepático de las LDL.

quienes así se convierten en células espumosas (debido al aspecto del citoplasma del macrófago ocupado por partículas cargadas de colesterol).⁶⁸ Las células espumosas son entonces captadas por el endotelio arterial, donde quedan atrapadas dentro de una malla de fibrina^{**}.⁶⁹ De no intervenir (y revertirse) esta situación, la placa de aterosclerosis aumenta de tamaño, acumula calcio, y se fractura (eventualmente), desencadenando una cascada de eventos trombóticos locales que terminan en la oclusión de la luz arterial y la instalación de un infarto arterial.

El riesgo cardiovascular se reconocería entonces en primera instancia del número de partículas LDL circulantes en la sangre del sujeto. Concentraciones séricas elevadas de LDL señalan a aquellas personas en riesgo incrementado de sufrir algunas de las expresiones de la GCA.⁷⁰⁻⁷¹ El poder predictivo de la LDL sobrepasa incluso el de la apo B100.⁷² Lo contrario también suele ser cierto: la reducción de las concentraciones séricas aumentadas de LDL (mediante intervenciones farmacéuticas y cambios en los estilos de vida, actividad física y alimentación) se trasladan a un menor riesgo cardiovascular, aun en pacientes que han sufrido previamente un evento arteriosclerótico.⁷³⁻⁷⁴

La arteriosclerosis acelerada suele ocurrir dentro de un contexto marcado por la inflamación y la endotelitis. Estos eventos generan un ambiente pro-oxidante que, a su vez, puede provocar la oxidación de las partículas LDL.⁷⁵⁻⁷⁶ Las LDL oxidadas (oxLDL) pudieran tener propiedades

proaterogénicas superiores a las de las partículas nativas^{††}.

El estudio del metabolismo de las LDL se ha refinado en años recientes gracias al reconocimiento del papel de la subtilisina/kexina tipo 9 convertida de proproteínas (PCSK9) en la disposición final de esta partícula.⁷⁷⁻⁷⁹ El gen PCSK9 es el tercero de los involucrados en la etiopatogenia de la hipercolesterolemia familiar (FH). El producto del gen reconoce, se une, y promueve la degradación del receptor específico de la LDL, evitando así que el receptor sea reciclado hacia la superficie del hepatocito para seguir trasegando partículas LDL. De esta manera, la proteína PCSK9 modula los niveles plasmáticos de la LDL:⁸⁰ concentraciones séricas aumentadas de la proteína se asocian con cantidades elevadas de las partículas LDL en la sangre. Adicionalmente, se han descrito mutaciones del gen PCSK9 que resultan en valores disminuidos de las LDL,⁸¹ y con ello, una aparente protección contra el daño arterioesclerótico y la ocurrencia de alguna de las formas de la GCA.

La hipertrigliceridemia también contribuye a la progresión y el agravamiento de la aterosclerosis.⁸²⁻⁸³ No obstante, el exacto rol de los triglicéridos séricos dentro del proceso del envejecimiento arterial podría estar oscurecido por las asociaciones que estos lípidos sostienen con las lipoproteínas encargadas de la homeostasis del colesterol. Luego, el rol de los triglicéridos séricos como predictor del riesgo cardiovascular se establecería mejor de la concurrencia de hipertrigliceridemia, niveles séricos disminuidos de HDL y aumentados de LDL.

** La disfunción endotelial precede a la captación y atrapamiento de las células espumosas dentro del endotelio arterial. La disfunción endotelial sobreviene cuando ocurre una reducción de la disponibilidad del óxido nítrico (ON) en el endotelio, precipitada precisamente por la elevación del número de partículas LDL en la sangre.

†† Para muchos, la oxidación de las LDL sería el primer paso en la deposición de las mismas en la túnica endotelial.

Los triglicéridos séricos podrían estar involucrados en la aparición de una subfamilia de partículas LDL densas y de pequeño tamaño (en lo que se ha dado en llamar el fenotipo B de la aterosclerosis).⁸⁴ Cuando concurren situaciones de resistencia periférica aumentada a la acción de la insulina, inflamación y/o acidosis metabólica, las cantidades excesivas de glucosa que están presentes en la sangre se pueden transformar en triglicéridos, los que a su vez son incorporados dentro de las partículas VLDL. El remodelamiento intravascular que sufren las VLDL (como parte del proceso de transformación en partículas LDL) depleta el contenido micelar de ésteres de colesterol, los que son sustituidos por una mayor cantidad de triglicéridos. La LDL así originada es metabolizada por la lipasa lipoproteica hepática, que la convierte en partículas de pequeño tamaño pero de elevada densidad. Tales partículas LDL densas y de pequeña tamaño son particularmente susceptibles a la oxidación, lo que cierra un círculo vicioso que solo contribuye a la progresión del daño endotelial.⁸⁵⁻⁸⁶ Luego, la contribución de los triglicéridos séricos a la formación de estas LDL densas y pequeñas ha hecho que se revalorice la naturaleza de la influencia de los triglicéridos séricos como promotores de la arteriosclerosis y predictores de la GCA^{††}.

De todo lo anteriormente dicho se desprende que el colesterol total sérico representa la suma de varias fracciones^{§§}. Luego, la hipercolesterolemia impulsada por la elevación de las partículas cargadas de colesterol (como las LDL) y las *ricas-en-triglicéridos* (que serían las VLDL) heredaría las capacidades predictivas de la arteriosclerosis y la GCA. En efecto, tal fue la conclusión principal del estudio

Framingham. Así, valores elevados del colesterol sérico se asocian con un daño arteriosclerótico avanzado y un riesgo incrementado de ocurrencia de una de las formas de la GCA. Como se ha señalado en varios lugares de este ensayo, lo contrario también es cierto: la reducción en la sangre del colesterol total se traslada hacia un riesgo menor de eventos arterioscleróticos agudos.

Sobre los métodos bioquímicos de determinación de las lipoproteínas plasmáticas

Las distintas fracciones lipídicas séricas se pueden determinar en una muestra de sangre venosa obtenida por punción antecubital después de una noche en ayunas. Se disponen de métodos enzimáticos para la determinación del colesterol total y los triglicéridos séricos. También se han descrito métodos directos para la cuantificación de las partículas de HDL y LDL.⁸⁷

Alternativamente, la HDL se cuantifica en dos pasos mediante la precipitación de las partículas menos densas (excepto la HDL) con fosfotungstato de magnesio y el ensayo del colesterol presente en el remanente que (se supone) contiene mayormente partículas de HDL. Las LDL se pueden obtener indirectamente mediante la ecuación de Friedelwald⁸⁸ como la fracción restante del colesterol total respecto de la suma de las HDL y las VLDL^{***}. En dicha ecuación, se asume que las VLDL representan la quinta parte de la concentración sérica de triglicéridos.⁸⁸

^{††} Las lipoproteínas *ricas-en-triglicéridos* (LP-TG) se pueden estimar de la ecuación: $LP-TG = CT - \{LDL + HDL\}$.

^{§§} Colesterol total = HDL + LDL + VLDL

^{***} La ecuación de Friedelwald no debería emplearse para la determinación de las LDL si la concentración sérica de triglicéridos supera los 4.5 mmol.L^{-1} (300 mg.dL^{-1}).

Tabla 2. Indicadores del metabolismo de los lípidos e índices aterogénicos. Valores esperados y puntos de corte.

Indicador/Índice	Valores esperados	Punto de corte
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	Cualquier sexo: 3.5 – 5.2	≥ 5.2
HDL, mmol.L ⁻¹	• Hombres: ≥ 1.0 • Mujeres: ≥ 1.3	• Hombres: < 1.0 • Mujeres: < 1.3
LDL, mmol.L ⁻¹	< 2.5	≥ 4.1
No-HDL, mmol.L ⁻¹	< 3.3	≥ 4.9
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	0.9 – 1.8	≥ 1.8
CRI-I [‡]	• Hombres: < 3.5 • Mujeres: < 3.4	• Hombres: ≥ 3.5 • Mujeres: ≥ 3.4
CRI-II [¶]	< 2.5	≥ 2.5
Coefficiente aterogénico ^ϕ	Cualquier sexo: ≤ 4.0	> 4.0
Índice ApoAB [⊘]	0.35 – 0.98	< 0.35
Índice Aterogénico del Plasma ^β	≤ 0.11	> 0.11

No-HDL = CT – HDL

[‡] Índice de Castelli CRI-I = CT/HDL. Fuente: Referencia [89].

[¶] Índice de Castelli CRI-II = LDL/HDL. Fuente: Referencia [89].

Se tiene el recíproco del índice CRI-II = HDL/LDL. Los valores esperados deben ser ≥ 0.4

^ϕ Coeficiente aterogénico = (CT – HDL)/HDL. Fuente: Referencia [89].

[⊘] Índice APOAB = apoAI/apoB. Fuente: Referencia [90].

^β IAP = log(TG/HDL). Fuente: Referencias [91]-[92].

Se ha propuesto la construcción de diferentes índices de calificación del daño pro-aterogénico en aras de mejorar las capacidades predictivas de los diferentes lípidos séricos. La Tabla 2 muestra tales índices, junto con los puntos de corte empleados en la evaluación del daño proaterogénico en el paciente.

Sobre las intervenciones farmacológicas orientadas a la prevención del daño aterosclerótico

La progresión del daño arteriosclerótico, y con ello, el riesgo de un evento arteriosclerótico agudo, se puede aminorar mediante terapias farmacológicas.⁹³⁻⁹⁴ Las estatinas son las drogas de elección en el tratamiento farmacológico de las dislipidemias orientado a reducir el riesgo cardiovascular. Las estatinas bloquean la actividad de la enzima

reductasa de la 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA: el paso limitante de la síntesis hepática de colesterol.⁹⁵ El uso de estatinas reduce las concentraciones séricas de LDL, las partículas diferentes de las HDL (que serían aquellas *ricas-en-triglicéridos*) y los triglicéridos entre un 18 – 55%, un 15 – 51%, y un 7 – 30%; respectivamente. Al mismo tiempo, las estatinas pueden producir un aumento del 5 – 15% de las concentraciones séricas de HDL. El efecto hipolipemiante de las estatinas se traslada a una reducción significativa de los eventos arteriales arterioscleróticos agudos incluso en ensayos de prevención primaria completados con sujetos con dislipidemias que todavía no han sufrido un evento arteriosclerótico agudo.⁹⁶ A pesar de algunos reportes contradictorios sobre un riesgo aumentado de incidencia de Diabetes mellitus, el uso de las estatinas es seguro y tolerado por el paciente.⁹⁵⁻⁹⁶

Los fibratos son otras de las drogas empleadas en el tratamiento de las dislipidemias.⁹⁷⁻⁹⁸ Los fibratos incrementan la transcripción de los genes codificantes de las enzimas involucradas en la β -oxidación de los ácidos grasos. Los fibratos también regulan la codificación de los genes reguladores del metabolismo de las lipoproteínas. Los fibratos pueden causar una reducción del 20 – 50% de los triglicéridos séricos, junto con un aumento del 14 – 20% de las HDL. Sin embargo, el efecto de los fibratos sobre las LDL es apenas marginal.

Los agentes secuestradores de ácidos biliares representan la tercera línea en el tratamiento de las dislipidemias, sobre todo para aquellos pacientes en los que las estatinas están contraindicadas.⁹⁹⁻¹⁰⁰ Los secuestradores de los ácidos biliares (como la colestiramina) interrumpen la circulación enterohepática de los ácidos biliares e incrementan la excreción fecal de los mismos. Los secuestradores de los ácidos biliares también estimulan la enzima 7α -hidroxilasa: el paso limitante de la síntesis de los ácidos biliares, lo que aumenta la captación hepática de colesterol para la síntesis de estos compuestos. La disminución de las concentraciones intrahepáticas del colesterol conduce a la activación del receptor de las LDLs, y con ello, el aclaramiento sérico de las partículas contentivas de colesterol libre y triglicéridos. Sin embargo, los secuestradores de ácidos biliares pueden causar un aumento de la síntesis hepática de colesterol, lo que afectaría la efectividad terapéutica, a no ser que se administren conjuntamente con una estatina (o si fuera el caso, otra droga hipocolesterolemiantes).

Los γ -receptores activadores del proliferador de peroxisomas (reconocidos por las siglas PPAR γ , del inglés *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*) ejercen varias funciones celulares dentro de

la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, y la prevención del estrés oxidativo.¹⁰¹ Los agonistas de los γ PPAR se han usado durante mucho tiempo en el tratamiento de la Diabetes mellitus.¹⁰¹ El efecto cardioprotector observado en los pacientes diabéticos ha hecho que tales drogas sean consideradas como posibles agentes hipolipemiantes y anti-aterogénicos. Sin embargo, no están contemplados en las guías corrientes de tratamiento de las dislipidemias. Igualmente, se han descrito casos de insuficiencia cardíaca congestiva e infarto del miocardio después del uso de los agonistas de los PPAR γ , lo que ha impedido un análisis desprejuiciado de los posibles beneficios de estos medicamentos en las dislipidemias y el daño arteriosclerótico.

Sobre las intervenciones no farmacológicas orientadas a la prevención del daño aterosclerótico

El tratamiento farmacológico de las dislipidemias debe acompañarse de cambios en los estilos de vida, actividad física y alimentación del sujeto afectado si se quiere que sea efectivo. Es muy probable que en el contexto epidemiológico corriente las dislipidemias coexistan con la Diabetes mellitus y la hipertensión arterial: las distintas facetas del Síndrome metabólico asociado a la obesidad. Luego, en todo sujeto que se presente con dislipidemias se debe establecer la presencia del exceso de peso, primero, y de alguna de las manifestaciones del Síndrome metabólico después. Si es encontrado obeso, el sujeto debe ser animado a que reduzca en un 5% el peso actual en el transcurso del año siguiente mediante la promoción de una mayor actividad física, y la restricción en el consumo de alimentos energéticamente densos.¹⁰²⁻¹⁰³

La práctica del ejercicio físico puede significar un aumento de las HDL, y con ello, una mayor remoción del colesterol que

circula en exceso.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ El ejercicio físico puede también provocar que el músculo esquelético se convierta en un sumidero de triglicéridos, contribuyendo así a la contención de las hipertrigliceridemias y la reducción del número de partículas circulantes ricas en triglicéridos (como las VLDL). En virtud de ello, se debe estimular a que el paciente practique diariamente 30 minutos (como mínimo) de una rutina estructurada de ejercicio físico.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

La intervención alimentaria y nutricional en las dislipidemias implica la expansión de la dieta habitual del sujeto para incorporar vegetales, leguminosas y nueces (ausentes muchas veces) como fuentes de carbohidratos complejos y fibra dietética. La fibra dietética puede contribuir a la contención de la resistencia a la insulina y la consecuente hipertrigliceridemia.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ La inclusión de tales alimentos también puede contribuir a una saciedad más temprana, lo que se trasladaría a la reducción en las cantidades de alimentos ingeridas en cada frecuencia alimentaria.

La contribución de los carbohidratos al contenido energético de la dieta regular debería ser de entre el 45 – 65%. Los azúcares refinados deberían ser limitados a menos del 20% del contenido de carbohidratos de la dieta. Los ingresos desproporcionados de azúcares refinados como la sacarosa podrían resultar en concentraciones séricas elevadas de triglicéridos (y por ende de las VLDL).¹¹⁰

La inclusión de alimentos vegetales en la dieta regular del sujeto con dislipidemias tendría otros beneficios. Las leguminosas, las nueces, las semillas oleaginosas, y los cereales contienen esteroides y estanoles: moléculas estructuralmente parecidas al colesterol.¹¹¹⁻¹¹³ Los esteroides y estanoles pueden desplazar el colesterol absorbido de las micelas formadas tras la absorción debido a la superior hidrofobicidad. La sustitución del colesterol de las micelas por los esteroides y los estanoles reduce la

concentración micelar de colesterol, y con ello, la absorción del colesterol. Además, los esteroides y los estanoles reducen la tasa de esterificación del colesterol a nivel del enterocito, y en consecuencia, las cantidades de colesterol presentes en los quilomicrones. Este efecto se trasladaría hasta cifras séricas disminuidas de las LDL. En respuesta a un suministro disminuido del colesterol exógeno, se incrementan la expresión del receptor hepático a las LDL y por ende la captación hepática de estas partículas, lo que también contribuye a la disposición final del colesterol y la disminución de las cifras circulantes. Se ha sugerido también que los esteroides y estanoles pueden estimular la secreción intestinal del colesterol sérico, lo que contribuye a la excreción aumentada de este metabolito.

El efecto hipolipemiante de los esteroides y los estanoles está limitado por la pobre absorción intestinal de tales compuestos. Para lograr un efecto hipolipemiante superior, los esteroides y los estanoles se pueden incorporar dentro de productos alimenticios como las margarinas, los aliños, y las mayonesas. La esterificación de los esteroides y estanoles incorporados dentro de estos productos mejora la solubilidad de los mismos, y por consiguiente, las propiedades organolépticas de los mismos. Si se asegura una ingestión diaria de 2.0 – 2.5 gramos, los productos enriquecidos con ésteres de esteroides y estanoles pueden lograr una reducción del 10 – 14 % de las cifras séricas de LDL sin efectos secundarios.¹¹⁴⁻¹¹⁵

La intervención alimentaria y nutricional en las dislipidemias debe alcanzar también la calidad y la cantidad de las grasas alimenticias. Si bien las grasas alimenticias deben representar entre el 20 – 35% del contenido energético de la prescripción dietética hecha, la calidad de las mismas debe redirigirse desde las grasas saturadas hacia los ácidos grasos poli-insaturados.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Las grasas saturadas

suelen incrementar las concentraciones séricas tanto de los triglicéridos como de las VLDL.

Las grasas *trans*, que se obtienen industrialmente mediante la hidrogenación de aceites vegetales, pueden exhibir propiedades proaterogénicas.¹¹⁸⁻¹²⁰ Un incremento del 2% del contenido energético de la dieta regular mediante el consumo de grasas *trans* puede presuponer un aumento del 23% en el riesgo cardiovascular. Por extensión, la presencia en la dieta de las margarinas obtenidas mediante hidrogenación industrial también debería limitarse.

La calidad de los ácidos grasos poliinsaturados incluidos en la prescripción dietética de los sujetos con dislipidemias también merece ser discutida. Los ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 6$ (como los vehiculados con los aceites de girasol y maíz) son la primera elección en la conformación de la dieta del sujeto como fuentes de ácidos grasos esenciales.¹²¹ No obstante, otras familias de ácidos grasos poliinsaturados deberían incluirse en la prescripción dietética del sujeto. Los ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ (aportados mediante los aceites de soja y canola) podrían contribuir a la reducción de la inflamación y la endotelitis gracias a las propiedades anti-inflamatorias que exhiben.¹²¹

El aguacate (*Persea americana* Mill.) podría ser una interesante adición a la prescripción dietética del sujeto con dislipidemias. El aceite de aguacate contiene un 71% de ácidos grasos monoinsaturados, lo que lo convierte en una notable fuente de ácido oleico.¹²² En contraposición, el contenido de grasas saturadas de esta especie es solo del 16%. El contenido de ácidos grasos monoinsaturados del aguacate podría servir para mejorar las propiedades reológicas de la sangre, mejorar la endotelitis y aminorar la progresión del daño

arterial. Por otro lado, la inclusión del aguacate en la prescripción dietética podría modificar favorablemente el perfil lipídico del sujeto con dislipidemias, y mejorar, a la vez, la biodisponibilidad de fitoquímicos y nutrientes presentes en otros vegetales.

Las discusiones en torno a la calidad de las grasas alimentarias también deberían extenderse a la leche y los derivados lácteos. Percibidos habitualmente como alimentos “ricos” en grasas saturadas, ha sido una práctica retirar la leche y los derivados lácteos de la dieta del sujeto con dislipidemias, o en su defecto, restringir el consumo de los mismos o favorecer el consumo de versiones descremadas o de bajo contenido energético. Hoy se tienen evidencias de que el consumo de leche entera podría de hecho aumentar la excreción fecal de esteroides, y con ello, modificar el patrón lipídico sérico.¹²³ El consumo de leche entera también podría ayudar al sujeto con dislipidemias a perder peso.¹²³ Por otro lado, no se tienen evidencias de que la inclusión de quesos o mantequillas en la dieta del sujeto con dislipidemias se traslade a concentraciones séricas aumentadas de colesterol libre (léase no esterificado) y triglicéridos. Ello tampoco debería interpretarse como una justificación para el consumo irrestricto de tales alimentos. El sujeto debe ser (re)educado en el tamaño de las porciones nutricionalmente aceptables de consumo de estos alimentos, y la inclusión juiciosa de los mismos en el menú alimentario semanal.

Las grasas saturadas pueden estar “ocultas” dentro de la composición nutricional de alimentos como las carnes, el pescado, y los mariscos.¹²⁴ La prescripción dietética del sujeto con dislipidemias debería contemplar aquellas carnes magras como el pollo y el pescado. El sujeto debería ser instruido en la elección de cortes magros de carnes rojas.

Los mariscos como la langosta, el camarón, y el cangrejo (entre otros) son percibidos como “ricos en colesterol”, y por consiguiente, retirados de la dieta o restringidos en su consumo. Sin embargo, las evidencias epidemiológicas recolectadas en poblaciones caracterizadas por un consumo elevado de pescados y mariscos han concluido que tales alimentos pueden prevenir el riesgo cardiovascular a la vez que potenciar el efecto cardioprotectivo de las fuentes vegetales de ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$.¹²⁵ No se debe pasar por alto tampoco que los pescados de aguas profundas (como el jurel, la macarela, el atún y la sardina, entre otros) son reconocidas como fuentes excelentes de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA): dos de las principales especies químicas incluidas dentro de la familia $\omega 3$ de los ácidos grasos poliinsaturados, y que han sido señalados una y otra vez por sus propiedades antiinflamatorias y cardioprotectivas.¹²⁶

Tal vez las discusiones sobre las cantidades y las calidades de las grasas y los lípidos a incluir en la dieta del sujeto con dislipidemias deban ceder su lugar a la reeducación del mismo en las técnicas de cocción y elaboración de los alimentos. La fritura altera profundamente las características físico-químicas de los aceites vegetales, lo que a su vez se traslada a un mayor potencial proaterogénico y proinflamatorio.¹²⁷ El consumo desregulado de alimentos fritos puede provocar estados de hipertrigliceridemia.¹²⁸ La fritura se ha asociado con la aparición de las oxLDL: partículas aceleradoras de la aterosclerosis.¹²⁷⁻¹²⁸ En virtud de ello, el sujeto debe ser instruido en el abandono (y si no es posible, la restricción) de la fritura como método de cocción para adoptar otras técnicas más saludables.¹²⁹

Se han propuesto intervenciones cardioprotectoras con nutrientes selectos. La niacina es uno de ellos. La niacina (también reconocida como ácido nicotínico) puede contribuir en dosis supramáximas ($\geq 2 \text{ g.día}^{-1}$) a la reducción en un 25% de las partículas contentivas de la apo B que son proaterogénicas como las VLDL y las LDL.¹³⁰⁻¹³¹ La niacina también incrementar las cantidades circulantes de las HDL. Adicionalmente, la niacina inhibe la degradación y liberación de los ácidos grasos desde el tejido adiposo. Otras acciones antiaterogénicas de la niacina implican la mejoría de la disfunción endotelial, la atenuación de la endotelitis, y la estabilización de la placa ateromatosa. La inclusión de la niacina en regímenes hipolipemiantes contribuye a la sinergia terapéutica.¹³²⁻¹³³

También se han reportado las experiencias con el uso de suplementos de ácidos grasos $\omega 3$ en dosis farmacológicas en el tratamiento de las dislipidemias. El EPA y el DHA administrados a razón de $3 - 12 \text{ g.día}^{-1}$ pueden reducir las concentraciones séricas de triglicéridos, efecto que se traslada a las partículas *ricas-en-triglicéridos* como las VLDL.¹³⁴⁻¹³⁵ El EPA y el DHA podrían modificar asimismo la composición lipídica de las membranas biológicas. El uso combinado de formulaciones farmacéuticas de EPA y DHA con estatinas puede resultar en sinergia terapéutica.¹³⁶ Estos efectos no suelen observarse con el ácido α -linolénico (ALA): el representante vegetal de la familia $\omega 3$ de los ácidos grasos poliinsaturados; presumiblemente debido a la lenta tasa de conversión del ALA en EPA.

No obstante, el EPA y el DHA pueden diferir entre sí respecto del efecto sobre las partículas contentivas de colesterol. El DHA puede incrementar en paralelo las concentraciones séricas de LDL y HDL. Por su parte, el EPA podría reducir los valores de las LDL pero sin modificar las de la

HDL.¹³⁷⁻¹³⁸ Estos efectos se han observado en series pequeñas y heterogéneas de pacientes.

Sobre las asociaciones entre la lipoproteína (a) y el riesgo cardiovascular

La lipoproteína(a)^{†††} ha recibido atención recientemente como un predictor no tradicional y alternativo del riesgo cardiovascular. La Lp(a) está constituida por una partícula de LDL que contiene en su cubierta, además de una molécula de apo B100, la apolipoproteína (a) como proteína adicional.¹³⁹

La Lp(a) es capaz de transportar colesterol junto con fosfolípidos oxidados, altamente proinflamatorios.¹³⁹ De esta manera, la Lp(a) se involucra en la aterosclerosis, y promueve el aumento de tamaño de la placa de ateroma y la proliferación de células musculares lisas en el endotelio disfuncional y la quimiotaxis de monocitos.¹³⁹ La capacidad predictiva del riesgo cardiovascular que exhibe la Lp(a) es independiente de las concentraciones séricas de LDL. La Lp(a) es también considerada como un reactante de fase aguda, y sus concentraciones se duplican en el plasma en respuesta a la interleucina-6.

La estructura molecular de la Lp(a) guarda similitud con la del plasminógeno y el activador del plasminógeno tisular (tPA).¹³⁹ Debido a ello, la Lp(a) compite por los sitios de unión del plasminógeno, lo que interrumpe la fibrinólisis. Por otro lado, la Lp(a) estimula la secreción de la proteína 1 inhibidora de la activación del plasminógeno (PAI-1), y de esta manera, la aparición de estados tromboticos.

En sujetos sanos los niveles séricos de Lp(a) son muy bajos o casi no detectables, y por lo tanto, no se justifica la determinación rutinaria de esta lipoproteína. Sin embargo, en años recientes, después de reconocer la

asociación de la Lp(a) con los procesos aterotrombóticos,¹⁴⁰ se ha recomendado que la lipoproteína sea determinada en aquellas personas con un riesgo cardiovascular incrementado, o antecedentes de familiares de enfermedad aterotrombótica prematura, o un diagnóstico previo de enfermedad renal crónica.¹⁴¹ En estas subpoblaciones las manifestaciones de la GCA pueden presentarse si los valores plasmáticos de la Lp(a) exceden los 75 – 125 nmol.L⁻¹.

Los valores plasmáticos elevados de la Lp(a) son poco responsivos al tratamiento con estatinas. La administración de niacina en dosis de 1 – 3 g.día⁻¹ puede disminuir la lipoproteína en un 20 – 30%. El uso de megadosis de ácido ascórbico (la forma activa de la vitamina C) también ha sido propuesto para el tratamiento de la elevación de la Lp(a) en sangre.¹⁴²

CONCLUSIONES

La homeostasis del colesterol sérico implica un sistema de lipoproteínas especializadas para la captación, transporte, entrega, recuperación y disposición final de este nutriente. Disrupciones de este sistema conducen a la disfunción endotelial, la acumulación de lipoproteínas disfuncionales en el endotelio arterial, y la precipitación de la aterosclerosis que culminará eventualmente en un evento arteriosclerótico agudo. Los estilos de vida, actividad física y alimentación del ser humano influyen profundamente en el funcionamiento y la regulación del sistema de las lipoproteínas. Una alimentación saludable y la práctica del ejercicio físico son determinantes en la prevención del riesgo cardiovascular al favorecer la estabilidad del sistema de las lipoproteínas y, de esta manera, la correcta utilización del colesterol de origen dietético y/o sintetizado endógenamente. El conocimiento de las concentraciones séricas de los triglicéridos y de las lipoproteínas debe guiar la intervención alimentaria,

^{†††} De ahora en lo adelante referida como Lp(a).

nutricional y metabólica de las dislipidemias, y proveer las metas de tratamiento para evaluar la efectividad de las terapias adoptadas.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo prestado en la redacción de este ensayo.

SUMMARY

The Framingham Study established for the first time the association between hypercholesterolemia and mortality caused by acute coronary events. Since then other intimacies of the structures, functions and metabolism of blood lipids have been revealed. Cholesterol fractions are supramolecular aggregates of lipids and proteins in charge of transportation, distribution and final disposal of fats and other lipids ingested with diet or endogenously synthesized. At the core of any of the lipid fractions varying amounts of triglycerides, free cholesterol and esterified cholesterol can be found. Homeostasis of lipid fractions is strictly dependent upon their intestinal absorption rates, liver synthesis, peripheral uptake, and final disposal. An increased availability of cholesterol and triglycerides, along with a reduced peripheral uptake, and an impaired final disposal, result in the trapping of serum lipids under the endothelial bed, and thus, deformity of the arterial lumen that might progress up to occlusion, and end up in the rupture of the endothelial layer and unleashing of a cataclysmic event such an infarction. There is a permanent interest in the development of superior analytical methods for exact measurement of serum lipid fractions, and the refinement of algorithms predicting cardiovascular risk through integration of collected analytical information. In addition, realization of the influence food lifestyles exert upon the status of serum lipid fractions has justified the issue of population recommendations to limit the intake of food fats

and cholesterol, on one hand; and the design of several nutritional strategies for intervention of situations of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. It is expected this essay contributes to a better knowledge of lipid metabolism, and an effective intervention of dyslipidemias currently prevalent given the extension of excessive body weight, obesity and Metabolic syndrome. Cruz Gilarte Y. On the associations between serum lipids and cardiovascular risk. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2018;28(1):125-51. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Atherosclerosis / Coronariosclerosis / Cholesterol / Triglycerides / Lipoproteins / Apoproteins / Liver / Gonadal steroidogenesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization. Geneva: 2011.
2. Estel C, Conti CR. Global burden of cardiovascular disease. *Cardiovasc Innov App* 2016; 1:369-77.
3. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD; *et al.* Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933-44.
4. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950-9.
5. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network. Brussels: 2008. Disponible en: <http://dro.deakin.edu.au/eserv/DU:30020/501/allender-europeancardiovascular-2008.pdf>. Fecha de última visita: 12 de Enero del 2017.

6. Callow AD. Cardiovascular disease 2005- The global picture. *Vasc Pharmacol* 2006;45:302-7.
7. Dantés HG, Castro V, Franco-Marina F, Bedregal P, García JR, Espinoza A; *et al.* La carga de la enfermedad en países de América Latina. *Salud Pública México* 2011;53(Supl):S72-S77.
8. Di Cesare, M. El perfil epidemiológico de América Latina y el Caribe: Desafíos, límites y acciones. Comisión Económica para América latina. Santiago de Chile: 2011. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/3852>. Fecha de última visita: 13 de Enero del 2017.
9. Ordúñez García PO, Cooper RS, Espinosa Brito AD, Iraola Ferrer MD, Bernal Muñoz JL, La Rosa Linares Y. Enfermedades cardiovasculares en Cuba: Determinantes para una epidemia y desafíos para la prevención y control. *Rev Cubana Salud Pública* 2005;31(4):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000400002. Fecha de última visita: 14 de Enero del 2017.
10. Seuc AH, Domínguez Alonso E, Torres Vidal RM, Varona Pérez P. Algunas precisiones acerca de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública* 2011;37: 19-33.
11. Fuster V, Lewis A. The Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading of myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.
12. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D; *et al.* Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-79.
13. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN; *et al.* Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720-6.
14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
15. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, van der Hoorn S, Murray CJ; for the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet* 2002;360(9343): 1347-60.
16. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Corner* 2008;9:24-41.
17. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F; *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *The Lancet* 2004; 364(9438):937-52.
18. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: How many lives can we save? *The Lancet* 2005;366(9496):1578-82.
19. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *The Lancet* 2005;365 (9455):217-23.
20. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 2003;348:383-93.
21. Gotto AM. The Louis F. Bishop Lecture: Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1219-24.

22. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1983-92.
23. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A; *et al.* From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimm Rev* 2010;9: 830-4.
24. Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: Adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens* 2005; 23:247-50.
25. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4: 84-8.
26. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Smith GD, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Data Syst Rev* 2011(1):CD004816. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164175/>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2017.
27. Koren MJ, Hunninghake DB; for the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: The Alliance Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
28. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent Diabetes mellitus (ASPEN). *Diab Care* 2006;29:1478-85.
29. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, Mcnamara PM. Risk factors in coronary heart disease: An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1964;61(5 Part 1):888-99.
30. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176-80.
31. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
32. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62:707-714.
33. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:23-8.
34. Zweig MH, Broste SK, Reinhart RA. ROC curve analysis: An example showing the relationships among serum lipid and apolipoprotein concentrations in identifying patients with coronary artery disease. *Clin Chem* 1992;38: 1425-8.
35. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins AI and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
36. Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA* 1990;263:393-6.
37. Okayama A, Ueshima H, Marmot MG, Nakamura M, Kita Y, Yamakawa M. Changes in total serum cholesterol and other risk factors for cardiovascular disease in Japan, 1980 – 1989. *Int J Epidemiol* 1993;22:1038-47.

38. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE; *et al.* Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: Role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291:451-9.
39. Gotto Jr AM. Statins, cardiovascular disease, and drug safety. *Am J Cardiol* 2006;97(8 Suppl):S3-S5.
40. Hernández Castro JL. Sobre la asociación entre los lípidos sanguíneos y la presencia de aterosclerosis regional. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014; 24:17-34.
41. Visser R. Estado nutricional y perfil lipídico en escolares de 6 a 11 años en Aruba. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2008;18:32-42.
42. Martínez Corona M, Barceló Acosta M, Gómez González R, Ramírez Blanco D. Circunferencia de la cintura, tamaño de la grasa visceral y trastornos metabólicos en la obesidad mórbida. *RCAN Rev Cubana Aliment* 2015;25:28-47.
43. Borroto Díaz G, Quintanilla Andino M, Barceló Acosta M, Cabrera Valdés L. Ganancia de peso, dismetabolía y función renal al año del trasplante renal. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012; 22:186-202.
44. García Sánchez N, León Álvarez JL. Sobre el comportamiento de biomarcadores de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26:252-74.
45. García Sánchez N, León Álvarez JL. Biomarcadores de la arteriosclerosis como predictores del riesgo cardiovascular en la hipertensión arterial no complicada. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26:275-83.
46. Hussain M. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000;148: 1-15.
47. Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2004;32(Pt 1):59-64.
48. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23:97-104.
49. Campos H, Genest Jr JJ, Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM; *et al.* Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscl Thromb* 1992;12:187-95.
50. Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, Russell DW, Schneider WJ. Receptor-mediated endocytosis: Concepts emerging from the LDL receptor system. *Ann Rev Cell Biol* 1985;1:1-39.
51. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232(4746): 34-47.
52. Wang M, Briggs MR. HDL: The metabolism, function, and therapeutic importance. *Chem Rev* 2004;104: 119-38.
53. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221-32.
54. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL; *et al.* Familial defective apolipoprotein B-100: A mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990;31:1337-49.
55. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet* 1990;24: 133-70.
56. Borén J, Ekström U, Ågren B, Nilsson-Ehle P, Innerarity TL. The molecular mechanism for the genetic disorder familial defective apolipoprotein B100. *J Biol Chem* 2001;276:9214-18.
57. Hegele RA. Monogenic dyslipidemias: Window on determinants of plasma

- lipoprotein metabolism. *Am J Hum Genet* 2001;69:1161-77.
58. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Genetic aspects of susceptibility to obesity and related dyslipidemias. *Mol Cell Biochem* 1992;113:151-69.
 59. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):S195-S200.
 60. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764-72.
 61. Gotto AM, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: A working group report and update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:717-24.
 62. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:107-13.
 63. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ES; *et al.* High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein AI: Significance for cardiovascular risk: The IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:634-42.
 64. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJ. Apolipoprotein AI as a marker of angiographically assessed coronary-artery disease. *New Engl J Med* 1983;309:385-9.
 65. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein Lp (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986;74:758-65.
 66. Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB; *et al.* Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo AI and Apo A-II, and increased risk of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:22-9.
 67. Thompson GR, Naoumova RP, Watts GF. Role of cholesterol in regulating apolipoprotein B secretion by the liver. *J Lipid Res* 1996;37:439-47.
 68. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol* 1981;103:181-90.
 69. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis: II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1981;103:191-200.
 70. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS; *et al.* LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study- Implications for LDL management. *J Clin Lipidol* 2007;1:583-92.
 71. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circulation: Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337-45.
 72. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Cabezas MC, Chapman MJ, Couture P; *et al.* Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: Report of the Thirty-Person/Ten-Country Panel. *J Intern Med* 2006;259:247-58.
 73. Cholesterol Treatment Trialists's (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from

- 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
74. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *New Engl J Med* 1998; 339:12-20.
75. Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol* 2010;610:403-17.
76. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res* 1983;24:1070-6.
77. Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): From structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutrition, Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:835-43.
78. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C; *et al.* Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Human Mutation* 2009; 30:520-9.
79. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JPJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. En: *New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases [Thematic Review Series]*. *J Lipid Res* 2012; 53(12):2515-24.
80. Costet P, Krempf M, Cariou B. PCSK9 and LDL cholesterol: Unravelling the target to design the bullet. *Trends Biochem Sci* 2008;33:426-34.
81. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79:514-23.
82. 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.
83. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet* 2014; 384(9943):626-35.
84. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Transact* 2003;31:1066-9.
85. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161: 1413-9.
86. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1363-8.
87. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A; *et al.* Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977-86.
88. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18: 499-502.
89. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation* 1983;67:730-4.

90. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *The Lancet* 2001;358:2026-33.
91. Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: Theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004;50:1113-5.
92. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF; *et al.* Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manage* 2009;5:757-65.
93. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH; *et al.* National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1-Full Report. *J Clin Lipidol* 2015;9:129-69.
94. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G; *et al.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9(6 Suppl):S1-S122.
95. Tiwari V, Khokhar M. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance. *Eur J Pharmacol* 2014;741:156-70.
96. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 2017;120:229-43.
97. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
98. Fazio S, Linton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Curr Atheros Rep* 2004;6:148-57.
99. Insull JW. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: A scientific review. *South Med J* 2006;99:257-73.
100. Staels B, Fonseca VA. Bile acids and metabolic regulation: Mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration. *Diab Care* 2009;32(2 Suppl):S237-S245.
101. Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. PPAR γ and its role in cardiovascular diseases. *PPAR Research* 2017;2017:6404638. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5294387/>. Fecha de última visita: 4 de Enero del 2017.
102. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H; *et al.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
103. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM; *et al.*; for the Writing Committee. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92-125.
104. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS; *et al.* Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: Evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:1226-32.
105. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS; *et al.* Effects of the

- amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New Engl J Med* 2002;347:1483-92.
106. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Translat J Am Coll Sports Med* 2016; 1:159-64.
107. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M; *et al.* 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
108. Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2008;19:71-84.
109. Delzenne NM, Cani PD. A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2005;8:636-40.
110. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014;100:65-79.
111. De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: Suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res* 2012;56: 1058-72.
112. de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *J Nutr Biochem* 2003;14:362-9.
113. Miettinen TA, Gylling H. Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. *Curr Op Lipidol* 1999;10: 9-14.
114. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: Mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005;96:15-22.
115. Abumweis S, Barake R, Jones P. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52:1811-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2596710/>. Fecha de última visita: 4 de Enero del 2017.
116. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:502-9.
117. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: Modulation by replacement nutrients. *Curr Atheroscl Rep* 2010;12:384-90.
118. Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: Effects on cardiometabolic health and implications for policy. *Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids* 2008;79 (3-5):147-52.
119. Remig V, Franklin B, Margolis S, Kostas G, Nece T, Street JC. Trans fats in America: A review of their use, consumption, health implications, and regulation. *J Am Diet Assoc* 2010; 110:585-92.
120. Ruiz Alvarez V. Ácidos grasos trans. Recomendaciones para reducir su consumo. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19:364-9.
121. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: From biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol* 2009;77:937-46.
122. Dreher ML, Davenport AJ. Hass avocado composition and potential health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013;53:738-50.
123. Tholstrup T, Høy CE, Andersen LN, Christensen RD, Sandström B. Does fat in milk, butter and cheese affect blood lipids and cholesterol differently? *J Am Coll Nutr* 2004;23:169-76.

124. Frota KDMG, Matias ACG, Arêas JAG. Influence of food components on lipid metabolism: Scenarios and perspective on the control and prevention of dyslipidemias. *Food Sci Technol* 2010;30:7-14.
125. Sala-Vila A, Guasch-Ferré M, Hu FB, Sánchez-Tainta A, Bulló M, Serra-Mir M; *et al.* Dietary α -linolenic acid, marine ω -3 fatty acids, and mortality in a population with high fish consumption: Findings from the PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):e002543. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.115.002543>. Fecha de última visita: 5 de Enero del 2017.
126. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010;68:280-9.
127. Clark WL, Serbia GW. Safety aspects of frying fats and oils. *Food Technol* 1991;45:75-81.
128. Rueda-Clausen CF, Silva FA, Lindarte MA, Villa-Roel C, Gomez E, Gutierrez R; *et al.* Olive, soybean and palm oils intake have a similar acute detrimental effect over the endothelial function in healthy young subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:50-7.
129. Duch Canals G, Duch Canals C. La gastronomía adaptada al enfermo. Cómo preparar menús palatables a la vez que nutritivos. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2017;27:473-82.
130. Miller M. Niacin as a component of combination therapy for dyslipidemia. *Mayo Clin Proc* 2003;78:735-42.
131. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D; *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.
132. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, Guyton JR, Kwiterovich Jr PO, Harper WL; *et al.* Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672-8.
133. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Therap* 2010;126:314-45.
134. Nordøy A, Marchioli R, Arnesen H, Videbæk J. n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases: To whom, how much, preparations. *Lipids* 2001;36(1 Suppl):S127-S129.
135. Barre DE. The role of consumption of alpha-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in human metabolic syndrome and type 2 diabetes-A mini-review. *J Oleo Sci* 2007;56:319-25.
136. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: Where are we now? *Atherosclerosis* 2014;237:319-35.
137. Cottin SC, Sanders TA, Hall WL. The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *Proc Nutr Soc* 2011;70:215-31.
138. Schuchardt JP, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations-a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis* 2011;10(1):145. Disponible en: <https://lipidworld.biomedcentral.com/arti>

- [cles/10.1186/1476-511X-10-145](#). Fecha de última visita: 3 de Enero del 2017.
139. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Lipoprotein(a): Current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:682-92.
140. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005;353:46-57.
141. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O; *et al*; para el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (SEA). Guía de la SEC/SEA sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Española Cardiol* 2011;64(12):1168.e1-e60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893211008347>. Fecha de última visita: 4 de Enero del 2017.
142. May JM. How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction? *Free Rad Biol Med* 2000;28:1421-9.

ANEXOS

Anexo 1. Hiperlipidemias. Defectos moleculares y repercusiones sobre el estado de salud del sujeto.

Trastorno	Defecto molecular	Repercusiones
Hiperlipidemia Tipo I <i>Sinónimos:</i> Deficiencia familiar de la lipasa lipoproteica (LPL). Hiperquilomicronemia familiar	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad LPL deficitaria/anormal • Niveles séricos disminuidos de la apo CII 	<ul style="list-style-type: none"> • Enlentecimiento del aclaramiento de los quilomicrones • Niveles séricos reducidos de LDL y HDL • No comporta riesgo aterogénico
Hipercolesterolemia familiar. <i>Sinónimo:</i> Hiperlipoproteinemia Tipo IIA	Defectos del receptor a la LDL	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los niveles séricos de LDL • Hipercolesterolemia • Riesgo significativo de enfermedad coronaria • Causa de muerte a edades tempranas en sujetos hipercolesterolémicos
Hiperlipidemia Tipo III <i>Sinónimos:</i> Disbetalipoproteinemia familiar. Enfermedad de la banda beta ancha	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos de la apo E • Afectación del aclaramiento hepático de los remanentes de los quilomicrones 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de xantomas y otras lesiones cutáneas por depósitos • Niveles séricos elevados de partículas ricas en triglicéridos • Riesgo elevado de coronario-esclerosis
Hiperlipidemia Tipo IV <i>Sinónimo:</i> Hipertrigliceridemia familiar	Producción elevada de VLDL	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles séricos elevados del colesterol total debido a las cifras incrementadas de VLDL • Se asocia con estados de resistencia a la insulina • Acompaña a la Diabetes tipo II, la obesidad, y el alcoholismo
Hiperlipidemia Tipo V familiar	Causas no aclaradas	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles séricos elevados de quilomicrones y VLDL • Hipertrigliceridemia • Hipercolesterolemia • Niveles séricos disminuidos de LDL y HDL
Hiperalfalipoproteinemia familiar <i>Sinónimo:</i> Hiperlipoproteinemia Tipo II	Causas no aclaradas	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles séricos incrementados de HDL • Condición genética rara protectora de la salud y la longevidad

Fuente: Modificado de: King MW. Lipoproteins, lipoprotein metabolism and disease [LDL, HDL, Lp(a)]. En: The Medical Biochemistry page. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org>. Fecha de última visita: 4 de Enero del 2017.

Anexo 1. Hiperlipidemias. Defectos moleculares y repercusiones sobre el estado de salud del sujeto.

Trastorno	Defecto molecular	Repercusiones
Hiperbetalipoproteinemia familiar Tipo II	<ul style="list-style-type: none"> • Producción aumentada de LDL • Aclaramiento disminuido de triglicéridos y otros ácidos grasos 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo elevado de coronarioesclerosis
Defecto familiar del ligando de la apoB	Mutaciones genéticas del dominio de unión de la apo B al receptor de la LDL	<ul style="list-style-type: none"> • Afinidad reducida de la LDL por su receptor • Niveles séricos aumentados de LDL • No efecto sobre las otras fracciones lipídicas • Causa de hipercolesterolemia • Causa de muerte temprana en sujetos hipercolesterolémicos
Deficiencia familiar de la enzima LCAT <i>Sinónimos:</i> Enfermedad de Norum. Enfermedad de los ojos de pescado	Ausencia de la actividad LCAT	<ul style="list-style-type: none"> • Falla del transporte reverso del colesterol • Incapacidad de las HDL para recuperar el colesterol en exceso de otras partículas • Niveles séricos disminuidos de ésteres del colesterol • Niveles séricos disminuidos de liso-lectina • Aparición de partículas LDL y VLDL de aspecto anormal (Lp-X) • Opacidad corneal difusa • Anemia hemolítica • Daño renal con proteinuria acompañante
Enfermedad de Wolman <i>Sinónimo:</i> Enfermedad por depósitos de ésteres de colesterol	Defectos de la actividad hidrolasa lisosomal de los ésteres del colesterol	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación del metabolismo de las partículas LDL • Aclaramiento reducido de las partículas LDL • Hipercolesterolemia • Riesgo incrementado de coronarioesclerosis
Deficiencia de la lipasa hepática de triglicéridos inducida por la heparina	La actividad deficitaria de la lipasa conduce a la acumulación de partículas HDL ricas en triglicéridos y de remanentes de las VLDL	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de xantomas y otras lesiones cutáneas por depósitos • Riesgo incrementado de coronarioesclerosis

Fuente: Modificado de: King MW. Lipoproteins, lipoprotein metabolism and disease [LDL, HDL, Lp(a)]. En: The Medical Biochemistry page. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org>. Fecha de última visita: 4 de Enero del 2017.

Anexo 2. Hipolipoproteinemias. Defectos moleculares y repercusiones sobre el estado de salud del sujeto.

Trastorno	Defecto molecular	Repercusiones
Abetalipoproteinemia <i>Sinónimos:</i> Acantocitosis. Síndrome de Bassen-Kornzweig	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto de expresión de la apo B • Ausencia de quilomicrones, VLDL, y LDL 	<ul style="list-style-type: none"> • Condición genética rara • Acumulación intestinal de VLDL • Deposición hepática de quilomicrones • Esteatorrea • Retinitis pigmentosa • Acantocitosis: Eritrocitos con apariencia de espinas • Ataxias
Hipobetalipoproteinemia familiar	Mutaciones del gen de la apo B	Sin repercusión clínica <ul style="list-style-type: none"> • Niveles séricos disminuidos de las LDL y las VLDL • No afectación de las cifras de HDL
Enfermedad de Tangier	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles séricos disminuidos de HDL • Sin efecto sobre la producción de quilomicrones y partículas LDL 	<ul style="list-style-type: none"> • Tendencia a la hipertrigliceridemia • Niveles séricos de las VLDL levemente aumentados • Hipertrofia de las amígdalas con aspecto de piel de naranja

Fuente: Modificado de: King MW. Lipoproteins, lipoprotein metabolism and disease [LDL, HDL, Lp(a)]. En: The Medical Biochemistry page. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org>. Fecha de última visita: 4 de Enero del 2017.