

Mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia

Pathophysiological mechanisms of dyslipidemia

Cristhián Jerez Fernández¹, Javiera Iribarren Bravo², Fernanda Diaz Urbina³, Jovanka Kusanovic Blanco⁴, Brayan Araya Zumaran⁵

Resumen

La dislipidemia corresponde a una alteración de los lípidos en el plasma, lo que significa un aumento de colesterol y/o triglicéridos plasmáticos. **Objetivos.** Describir los mecanismos fisiopatológicos detrás de la dislipidemia y determinar cómo estos se aplican a los tratamientos. **Metodología.** Tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva de 85 estudios publicados hasta el año 2011, se identificaron los aspectos más importantes tanto de la fisiología, fisiopatología, complicaciones y terapéuticas de esta patología. **Resultados.** Los mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia se subdividen en mecanismos primarios y secundarios. El tratamiento de la dislipidemia consta de terapias farmacológicas y no farmacológicas, incluyendo en estos últimos, cambios en el estilo de vida que modifiquen la dieta y el ejercicio físico. Dentro de las terapias farmacológicas, se han estudiado a lo largo del tiempo múltiples fármacos y sus interacciones al combinar con otros de estos, siendo los mecanismos más estudiados la inhibición de la síntesis endógena de colesterol, inhibición de la degradación del receptor de LDL, inhibición de la absorción del colesterol, atrapamiento de los ácidos biliares, disminución de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y síntesis de triglicéridos. **Conclusión.** La dislipidemia se conoce actualmente a nivel más molecular, su correcta comprensión nos permite tomar mejores decisiones terapéuticas.

Palabras claves: hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, factores de riesgo de enfermedad cardíaca, pancreatitis, anticolesterolemiantes

1. Médico Internista Hospital Barros Luco Trudeau, Docente Fisiopatología y Medicina Interna Universidad del Alba, Santiago de Chile.
Google scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=30adZ18AAAAJ&hl=es>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-8616>

2. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1311-8193>

3. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3670-7388>

4. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5124-3091>

5. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-448X>

Correspondencia: cristhian.jerez@aa.udalba.cl // jfcrsthiian@gmail.com

► DOI: <https://doi.org/10.22490/24629448.6882>

Recibido: 30/06/2021
Aceptado: 26/10/2021

Abstract:

Dyslipidemia corresponds to an alteration of plasma lipids, which translates to an increase in plasma cholesterol and / or triglycerides. **Objectives.** Describe the mechanism involved in the pathophysiology of dyslipidemia and characterize their influence in the current treatment. **Methodology.** After an exhaustive bibliographic search of 103 studies published until 2010, the most important aspects of the physiology, pathophysiology, complications and therapeutics of this pathology were identified. **Results.** The pathophysiological mechanisms of dyslipidemia are subdivided into primary and secondary mechanisms, according to their genetic origin or derived from some pathology, respectively. The treatment of dyslipidemia consists of pharmacological and non-pharmacological therapies, including in the latter, changes in lifestyle that modify diet and physical exercise. Within pharmacological therapies, multiple drugs and their interactions have been studied over time when combined with other of these, the most studied mechanisms being the inhibition of endogenous cholesterol synthesis, inhibition of the degradation of the LDL receptor, inhibition cholesterol absorption, bile acid trapping, decreased synthesis of very low-density lipoproteins and triglyceride synthesis. **Conclusions.** The currently known about dyslipidemia are in a more molecular level, its correct understanding allows us to make better therapeutic decisions.

Keywords: hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, cardiovascular risk, pancreatitis, anticholesterolemic agents

Introducción

La dislipidemia es una alteración de los lípidos a nivel sanguíneo, se traduce como una elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, o una disminución del nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sus causas pueden ser primarias o secundarias.

En Chile, según la última Encuesta Nacional de Salud en el año 2017, la prevalencia

de dislipidemia en adultos resultó con niveles elevados: colesterol total elevado (>200 mg/dl) en un 27,8%, triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl) en un 35,8%, LDL elevado (≥ 100 mg/dl) en un 52,3% y de colesterol HDL bajo (<40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres) de 45,8%. (1)

Una de las principales complicaciones que genera la dislipidemia es la elevación del riesgo cardiovascular (ECV) por lo tanto, es importante la prevención precoz y tratamiento temprano mediante las distintas

terapias de acuerdo al estado de la dislipidemia (2). La hipercolesterolemia (HC) contribuye al 45 % de los infartos agudos al miocardio en la Europa occidental y al 35 % en el centro y este de Europa. El riesgo de un ataque al corazón es tres veces superior en casos de HC si se compara con un perfil lipídico normal (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó que en 2015 murieron 17,7 millones de personas por ECV, lo que representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo, siendo la primera causa de fallecimiento a nivel mundial. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los accidentes cerebro vasculares. Según el informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles de la OMS del año 2014, se afirma que la mayoría de las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles (ENT) se pueden prevenir, y, se describió que, de los 38 millones de vidas perdidas a causa de las ENT en 2012, 16 millones o el 42% fueron prematuros y evitables, frente a los 14,6 millones de 2000. (4)

Dada la importancia epidemiológica se decidió hacer esta revisión en donde se explicarán tanto las alteraciones genéticas como los mecanismos secundarios asociados a las dislipidemias. Además, se abordará el mecanismo de las principales complicaciones, tanto de HC como de hipertrigliceridemia (HTG), incluyendo el riesgo cardiovascular y pancreatitis. La revisión también asocia

las principales terapias utilizadas en el manejo de la dislipidemia, con las bases fisiopatológicas de estas, para que el clínico pueda relacionar el proceso patológico con el efecto terapéutico.

Métodos

Se realizó una búsqueda consultando las bases de datos de PubMed, Scielo, Google Scholar, con los siguientes términos “fisiopatología de dislipidemia”, “fisiopatología de hipercolesterolemia”, “fisiopatología de hipertrigliceridemia”, “mecanismos primarios de dislipidemia”, “mecanismos secundarios de dislipidemia” “complicaciones de hipercolesterolemia” “mecanismos farmacológicos de terapia de dislipidemia”.

Se encontraron 300 artículos y revisiones bibliográficas, cuyos criterios de inclusión fueron: artículos originales de ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados, y los artículos con mayor índice de impacto citados en las revisiones bibliográficas, publicados desde enero del año 2011 hasta junio del año 2021. Se excluyeron los estudios de revisión y artículos publicados antes del año 2011.

De los 300 artículos encontrados se incluyeron 85 que cumplieran con los criterios descritos, y se excluyeron 215.

Fisiología

El metabolismo lipídico funciona por medio de las lipoproteínas circulantes que

contienen colesterol y triglicéridos (TG), los quilomicrones (QM) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) están enriquecidos en TG, y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y HDL por su parte, transportan predominantemente colesterol. Este metabolismo se describe con una vía endógena, exógena y de transporte inverso.

Vía exógena, los lípidos de la dieta, que consisten principalmente en TG, ácidos grasos libres (AGL), fosfolípidos (FFL) y colesterol (C), son absorbidos y empaquetados en QM en los enterocitos. Estos QM que contienen apo B48 ingresan al sistema linfático y luego a la circulación donde adquieren otras apolipoproteínas como apo C y apo E. Ya en el endotelio capilar, la lipoproteína lipasa (LPL) mediante la actividad de apo CII, hidroliza los TG dentro del núcleo de los QM en AGL que son absorbidos por el músculo, el tejido adiposo y otros tejidos periféricos, mientras que los restos de QM son eliminados por el hígado (5).

La vía endógena, los VLDL se producen en los hepatocitos a partir de AGL derivados de la circulación o recién sintetizados en el hígado, se añaden diversas apolipoproteínas a la superficie de la partícula de VLDL naciente durante la secreción, incluidas apo B100 dentro del hígado, y apo CII, apo CIII y apo E en la circulación. Una vez que la VLDL se secreta en el plasma, la LPL mediante la actividad de apo CII hidroliza los TG dentro del núcleo de

VLDL en AGL, VLDL remanentes e IDL, los AGL son absorbidos por los músculos y el tejido adiposo. Parte de las partículas IDL se eliminan en el hígado y otra se cataboliza en LDL. El LDL, que tiene un contenido muy alto de colesterol, a su vez, se elimina de la circulación al unirse al receptor de LDL (RLDL) en el hígado y los tejidos extrahepáticos. (5)

La ruta de transporte inverso, también es parte de este proceso donde el HDL capta el colesterol de los tejidos periféricos y lo transporta de vuelta al hígado, este mecanismo se describe en la figura 1. (6)

Como todo proceso metabólico, requiere de reguladores que permitan que las rutas metabólicas se lleven a cabo, en esto son protagonistas la regulación de los RLDL y la biosíntesis del colesterol. Los RLDL se autorregulan así mismos mediante regulación negativa. Cuando el colesterol celular aumenta, la producción de RLDL es reducida, junto con la reducción de la HMG-COA reductasa, enzima que permite el paso principal que rige la biosíntesis del colesterol. Esta respuesta regulatoria disminuye la entrada de colesterol plasmático y la síntesis endógena de colesterol. (7) El mecanismo para esta reacción dual es explicado por los SREBPs, los cuales son sintetizados como proteínas de unión de membrana unidos al retículo endoplásmico (RE) (7). También se ha descrito que los ácidos grasos saturados reducen la actividad de los RLDL en

el hígado, lo que eleva el colesterol LDL circulante y reduce la síntesis de colesterol endógeno (8).

La pro proteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) tiene un rol post-transcripcional en la regulación de la actividad del receptor de LDL. La PCSK9 es el regulador máximo del metabolismo del LDL, se une al LDL y lo marca para su degradación lisosomal (9,10)

En el metabolismo lipídico también participa la proteína de Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), que regula la absorción intestinal de colesterol, marcadores de absorción de colesterol intestinal han sido relacionados con la variación de niveles plasmáticos de LDL. NPC1L1 es un transportador de colesterol expresado en la membrana apical de los enterocitos y de los hepatocitos. El NPC1L1 hepático recupera el colesterol de la bilis y lo devuelve al hígado, inhibiendo la secreción biliar de colesterol. (11), misma función que cumple la NPC1L1, pero en el intestino.

De forma paralela, la síntesis de TG incluye muchos pasos, sin embargo, son dos las enzimas las que catalizan el paso final del proceso de formación, las diglicero aciltransferasas (DGAT) 1 y 2. DGAT se encuentra expresado en todos los tejidos incluyendo el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo y con mayor nivel de expresión, el intestino delgado. Reportes han demostrado que un aumento en la regulación de DGAT en

NAFLD como indicador de exceso en la formación de lípidos. Una disminución en la actividad de DGAT puede entonces, reducir los TG en la circulación y en el hígado y está también implicado en la prevención de la activación de las células hepáticas estrelladas reduciendo la fibrosis hepática. (12)

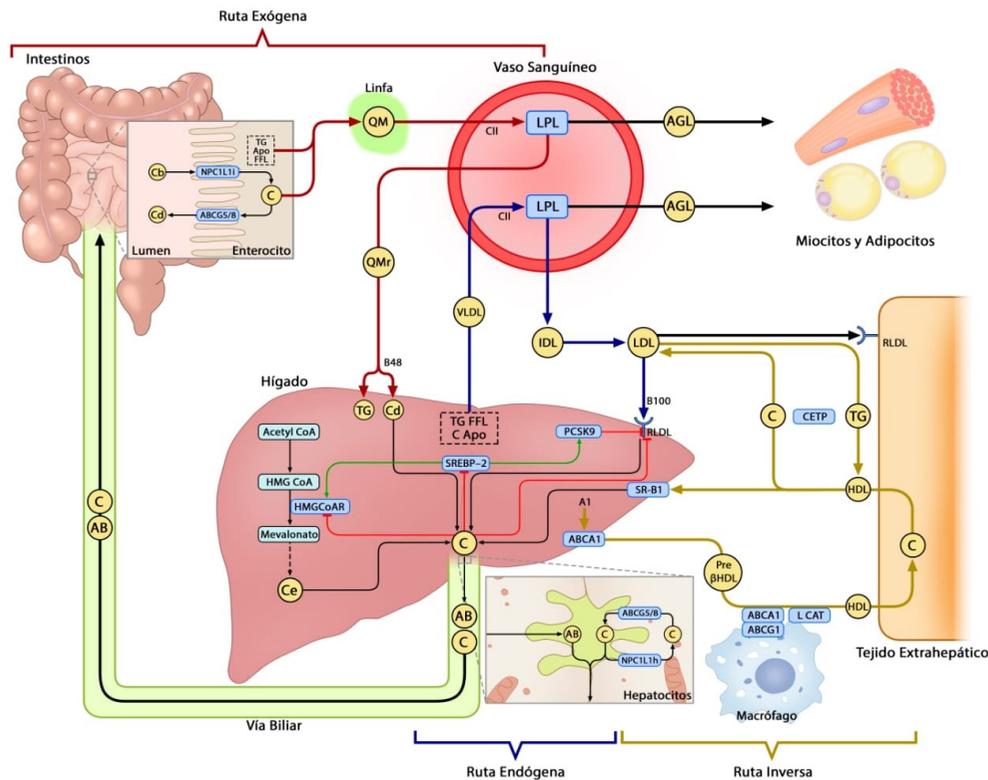


Figura 1. Vías y reguladores del metabolismo de los lípidos.

En el metabolismo de los lípidos se describen tres principales vías. En la vía exógena (color rojo), los lípidos de la dieta son empaquetados en quilomicrones por células de la mucosa intestinal. Estos entran en el sistema linfático y luego en la circulación, donde los triglicéridos son liberados como ácidos grasos libres por la actividad de la LPL. Estos ácidos grasos libres son absorbidos por el músculo y tejido, mientras que los quilomicrones remanentes son eliminados por el hígado. En la vía endógena (color azul), el hígado produce VLDL, que interactúa con la LPL en la circulación para formar IDL, con la liberación de triglicéridos y ácidos grasos libres. Las IDL forman LDL las que se eliminan a su vez

de la circulación al unirse al RLDL en el hígado y en los tejidos extrahepáticos. La vía de transporte inverso (color amarillo) comienza con la liberación de Apo AI que se sintetiza en el hígado, donde a través del transportador ABCA1, recibe una pequeña cantidad de fosfolípidos. En la circulación periférica recibe colesterol libre a través de ABCA1. Luego, mediante la acción de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), el colesterol libre se esterifica transformándose así en una molécula de HDL maduro, este HDL recibe colesterol de los tejidos periféricos a través de SR-B1 o de ABCG1, aumentando su tamaño y su contenido de colesterol esterificado. Esta ruta finalmente se completa por dos

vías, una que lleva a la captación hepática de HDL maduro a través de SR-B1, y otra donde la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) cataliza la transferencia de TG desde VLDL y LDL a las HDL, mientras que transfiere colesterol esterificado de HDL a LDL, los cuales a su vez serán captados por el hígado a través del (RLDL). El mecanismo se regula por la concentración de colesterol intracelular, cuando aumenta, se inhibe la actividad de HMGCoAR, los RLDL y de SREBP 2., con el objetivo de disminuir el colesterol dentro de la célula, por el contrario, si el colesterol disminuye, se activa la acción de SRBEP 2 para que estimule a HMGCoAR para que aumente la síntesis de colesterol endógeno. (Esta es una figura original creada por los autores de esta revisión. Se autoriza por parte de los autores el uso y distribución de las imágenes incluidas en esta figura).

Mecanismos fisiopatológicos primarios de hipercolesterolemia

La HC se puede generar por mecanismos primarios o secundarios, es decir, por alteraciones genéticas o por consecuencia de otra patología. Para los primeros, la clave ha sido el descubrimiento de anomalías genéticas que producen cambios en el metabolismo del colesterol, y que se han extrapolado para explicar algunos de las patologías involucradas con el aumento del colesterol plasmático. En esta revisión se describirán las principales alteraciones referidas.

Las mutaciones del RLDL se pueden dividir en 6 clases que afectan diferentes aspectos de la función del receptor, sin embargo, es más sencillo clasificar las mutaciones en dos grupos, aquellas mutaciones que dan como resultado la ausencia de síntesis de proteínas o la síntesis de un RLDL completamente no funcional y mutaciones que dan como resultado la síntesis de cierta cantidad de un RLDL parcialmente eficaz. (13) Por otro lado, los reordenamientos estructurales en el dominio de apo B que interactúa con el RLDL, causados por mutaciones principalmente en los exones 26 y 29 de apo B, interfieren con la unión de la partícula de LDL al RLDL y dan como resultado un aumento del LDL plasmático. (14)

Las concentraciones plasmáticas elevadas de PCSK9 se han asociado con una tasa de aclaramiento reducida de LDL y, por lo tanto, con concentraciones plasmáticas elevadas de LDL(15) En un estudio donde se investigó la existencia y el grado de una regulación recíproca entre PCSK9 y RLDL y su influencia en los niveles de lípidos en ratones inyectados con PCSK9h, se demostró que hubo una reducción a las 4 horas de la inyección de un 44,8% en los niveles de RLDL en el hígado, mientras que en el riñón fue de un 35%. (16) También se ha demostrado un papel modulador de PCSK9 en la secreción de lipoproteínas ricas en TG en individuos con HC familiar debido a mutaciones de ganancia de función de PCSK9. (17)

La HC familiar, una patología genética se produce por una mutación funcional en uno de los tres genes nombrados anteriormente, siendo el más frecuente las mutaciones en RLDL. (18)

Otras mutaciones, como mutaciones asociadas a una menor actividad de **NPC1L1**, que comportan una menor absorción de colesterol a nivel intestinal, estaba asociado a una menor incidencia de cardiopatía isquémica. También se determinó en estudios con ratones transgénicos de diversos orígenes muestran que **ABCA1** tiene un papel particularmente importante en los macrófagos, donde promueve la eliminación del exceso de colesterol, evitando así su transformación en células espumosas y protección contra la aterosclerosis, es decir, que su deficiencia es un acelerador para la aterosclerosis. (19) Por otro lado, ABCA1 es un transportador que ayuda en el ciclo de HDL, cooperando con la recolección de colesterol libre de las células en la etapa de pre beta 1 HDL, el defecto en esta etapa dará como resultado la enfermedad de Tán-ger. Esta HDL naciente de forma discoide luego se esterifica a través LCAT convirtiéndola en una HDL madura, el defecto en esta etapa dará como resultado una deficiencia familiar de LCAT. (20) Mutaciones únicas o combinadas en ABCG5 o ABCG8 resultan en sitosterolemia, que es un trastorno hereditario y recesivo del metabolismo de los lípidos que se caracteriza por un aumento de la absorción y una disminución

de la excreción biliar de esteroides vegetales y colesterol, lo que provoca un aumento del LDL, de los esteroides vegetales y del riesgo de ECV. (21)

Mecanismos fisiopatológicos primarios de hipertrigliceridemia

Mutaciones de LPL:

La HTG se da ya sea por una sobreproducción o una reducción en la eliminación/aclaramiento de los TG. Estos trastornos se explican a través de mutaciones en los factores que trabajan en la lipólisis de los TG. Las principales mutaciones descritas ocurren en la LPL, causas aún más raras son las mutaciones en los genes apo CII, apo AV, GPIHBP1 y LMF1, genes reguladores de la LPL. (22)

Una ausencia completa o casi completa de LPL catalíticamente activa conduce invariablemente a una alta HTG (23) La LPL congénita (hiperlipidemia tipo 1 o síndrome de hiperquilomicronemia) es un trastorno monogénico poco común causado frecuentemente por mutaciones de pérdida de función en LPL (22) se han identificado muchas mutaciones de LPL que causan quilomicronemia, la mayoría de las cuales son mutaciones sin sentido en el dominio catalítico aminoterminal, se han descrito también mutaciones que generan abolición de la actividad catalítica, bloqueo de la se-

creción de LPL o interferencia con la formación de homodímeros estables (24)

Dentro de los reguladores de la actividad de LPL se encuentran aquellos que la potencian y otros que la inhibe. Dentro del primer grupo se encuentra la apo CII, su importancia radica en que, al ser un activador de la LPL, su deficiencia genera ausencia de actividad de la LPL, se han descubierto una variedad de mutaciones en apo CII, tales como de mutaciones sin sentido, con cambio de marco y empalmes anormales de ARN, entre otras. En este grupo también se encuentra GPIHBP1, una proteína anclada a las células endoteliales capilares que transporta a la LPL desde los espacios subendoteliales hasta la luz capilar.

Mutaciones en GPIHBP1:

Suprimen la unión de LPL a GPIHBP1 y, por tanto, perjudican la lipólisis de TG (25,26) La ausencia de GPIHBP1 anula la entrada de LPL en los capilares, provocando una quilomicronemia y acumulación de LPL catalíticamente activa en los espacios intersticiales, bloquea la hidrólisis de TG mediada por LPL y conduce a niveles de TG marcadamente elevados en el plasma. (24) El gen apo AV, parece ser un modulador clave de la homeostasis de los TG plasmáticos en roedores y en humanos. Algunos estudios indican que la apo AV facilita la acción de la LPL, esta aumentaría la unión de las lipoproteínas ricas en TG a los glicosaminoglicanos presentes en la super-

ficie de las células endoteliales, haciendo que estas lipoproteínas sean más accesibles a la LPL(27) se ha propuesto que influye en los niveles de TG en el plasma, a través de la inhibición de la producción hepática de VLDL y mejorando la hidrólisis de TG vía LPL, es decir, la síntesis de apo AV disminuye la producción de VLDL y al mismo tiempo aumenta la actividad de la LPL hasta 2,3 veces que media la hidrólisis de los TG, por lo que mutaciones aumentarían los niveles de TG plasmáticos (28). Menos mencionada es la LMF1, esta codifica una proteína de membrana localizada en el RE, que es esencial para la maduración tanto de LPL como de la lipasa hepática. Por tanto, mutaciones que generen una pérdida de función en LMF1 es de esperar que afecten a la actividad de LPL, como se confirmó en un estudio donde se demostró que los defectos genéticos funcionalmente importantes en LMF1 se asocian con HTG en un porcentaje pequeño pero significativo (29)

APOCIII Y ANGPTL3:

Por otra parte, dentro de los reguladores de LPL que inhiben su actividad se encuentra la apo CIII que se encuentra en las lipoproteínas ricas en TG. Inhibe la hidrólisis mediada por LPL y afecta negativamente la captación hepática mediada por receptores de lipoproteínas ricas en TG remanentes, se ha demostrado que su inhibición ha reducido los niveles de TG en plasma (29,30) De la misma manera, ANGPTL3, inhibe a la LPL y la actividad de la lipasa endote-

lial lo que retarda la eliminación de las lipoproteínas ricas en TG, esto aumenta las concentraciones plasmáticas de TG. Se ha demostrado que mutaciones en ella llevan a una deficiencia de esta misma causando pan-hipolipoproteinemia. Los individuos con esta mutación tienen niveles bajos de TG, LDL y HDL. (29)

Mecanismos fisiopatológicos secundarios de la dislipidemia

Como ya se describió, la dislipidemia puede tener origen primario o secundario, a continuación, se describirán los principales mecanismos que relacionan a la hiperlipidemia con diferentes patologías, incluyendo las variaciones en las concentraciones de las lipoproteínas (tabla 1).

En el hipotiroidismo, la concentración plasmática de LDL aumenta debido a una disminución de la transcripción de RLDL en el hígado, lo que conduce a una disminución de la eliminación y además un aumento de los niveles plasmáticos de apo B. En un estudio donde se midió el metabolismo de los lípidos en hipo e hipertiroidismo se observó que los niveles de colesterol total, TG, LDL, apo AI y apo B aumentaron significativamente en el estado de hipotiroidismo manifiesto y se recuperaron al valor de referencia tras la restitución del tratamiento con levotiroxina. Los niveles de HDL también estaban aumentados, con una relación apo A-I/A-II elevada, predominando el

tipo inmaduro. Sin embargo, la función de las HDL, evaluada mediante la capacidad de CETP y la actividad de PON1, disminuyó. Estos resultados inconsistentes pueden explicarse en parte por la gravedad del hipotiroidismo, es decir, en el hipotiroidismo subclínico, los niveles de HDL permanecen inalterados o disminuyen, mientras que en el hipotiroidismo manifiesto los niveles de HDL permanecen inalterados o aumentan. Se ha informado de una baja actividad de la CETP en pacientes hipotiroideos y se ha observado una baja actividad de la LCAT y de la lipasa hepática. También se ha reportado un aumento de los niveles de apo E en sujetos con hipotiroidismo. El aumento de los niveles de apo E y TG sugieren un deterioro de la eliminación de las partículas remanentes y de las LDL en el estado hipotiroideo (31). En otro estudio donde se estudiaron pacientes con hipertiroidismo e hipertiroidismo inducido se demostró que, los niveles séricos de PCSK9 se redujeron en un 22%, correlacionado con una disminución en la concentración plasmáticas de LDL. También se vio que, los niveles séricos de esteroides vegetales campesterol y sitosterol se redujeron en un 25% y un 18%, respectivamente, lo que indica que la TH también reduce la absorción de colesterol de la dieta en humanos (32).

La resistencia a la insulina se asocia comúnmente con dislipidemia, principalmente con HTG, esto se da tanto por cambios en la síntesis como en la disminución del

aclaramiento de los TG, pero también existen alteraciones en las moléculas de LDL y HDL. Las principales fuentes de AG son, lipogénesis de NOVO, ácidos grasos derivados de VLDL y QM, y lo más influyente, los AGL derivados del tejido adiposo. La mayor disponibilidad hepática de AGL conduce a una disminución de la degradación de apo B, lo que provoca una sobreproducción de VLDL en estados de resistencia a la insulina. Además, la insulina suprime de forma aguda la producción de lipoproteínas hepáticas que contienen apo B100, además de demostrar que también suprime de forma aguda la producción de lipoproteínas intestinales que contienen apo B48, que solo podría explicarse en parte por la insulina mediada por la supresión de los AGL plasmáticos. (33,34)

En cuanto a la degradación de los TG, la insulina aumenta la actividad de LPL y, a la inversa, la resistencia a la insulina disminuye su actividad, de acuerdo a esto, se ha visto que la expresión de apo CIII, inhibidor de la LPL, es inducida por glucosa e inhibida por insulina. (35)

También se ha demostrado que, la HTG se asocia metabólicamente con una preponderancia de partículas LDL pequeñas y densas, más aterogénicas y niveles bajos de HDL2. esto se explica por la sobreproducción de la subfracción de VLDL1, que se considera una anomalía central de las lipoproteínas que caracteriza a la dislipidemia

diabética, y que promueve la generación de este tipo de moléculas. (36)

En el síndrome nefrótico se altera la cantidad y función de los lípidos. Las principales lipoproteínas, incluidas las IDL, VLDL, LDL y el colesterol, aumentan en el plasma de los pacientes con síndrome nefrótico, debido principalmente a la alteración de la degradación y, en menor medida, aumento de la biosíntesis. El mecanismo ampliamente aceptado es que la anomalía de los lípidos se da como consecuencia de la pérdida urinaria de proteínas, lo que reduce la presión oncótica. El aumento de la fracción de LDL refleja al menos en parte un aumento en la síntesis de lipoproteínas ricas en colesterol que sirve para compensar la disminución de proteínas plasmáticas y la presión oncótica. (37)

La alteración de la degradación es un resultado directo de la disminución de la actividad de la lipasa hepática y la disminución de la actividad de la LPL, los niveles de IDL y VLDL aumentan principalmente debido a esta actividad defectuosa. (38) Además, los niveles hepáticos PCSK9 aumentan generando una disminución de la captación de LDL por el hígado (39) El nivel de HDL inmaduro en el plasma también aumenta, lo que da como resultado una reducción de la salida de colesterol. Otra anomalía lipídica importante en el síndrome nefrótico es la HTG, así como el aumento de la producción de ANGPTL4, que se debe principal-

mente al aumento de los AGL circulantes. ANGPTL4, a su vez, suprime la actividad de LPL. (40)

Se ha visto que una reducción en el flujo de bilis puede ser el resultado de cálculos biliares, colestasis intrahepática del embarazo, bloqueo de un tumor local, entre otras etiologías. (41) La reducción o bloqueo del flujo biliar conduce a la retención hepática del colesterol y de ácidos biliares (AB) (42). La colestasis suele ir acompañada de HC, principalmente por colesterol no esterificado, AGL, apolipoproteínas y lipoproteínas. Se investigó que la obstrucción biliar se asoció en primer lugar con un aumento LDL, lipoproteína X (LpX) y una disminución en la concentración de HDL. La lipoproteína X, una partícula de lipoproteína anormal dentro de la región de LDL que es rica en colesterol libre y FFL, aumenta en pacientes con enfermedad hepática colestásica, incluidos aquellos con colangitis biliar primaria. En la ictericia obstructiva, se cree que el aumento de LpX se debe a un aumento de los AB que da lugar a la inhibición de su reacción catabólica. La presencia de esta lipoproteína aumenta la actividad de la HMG-CoA reductasa, elevando la síntesis de colesterol hepático. (43) Por otro lado, se estudió que los ratones que carecen del heterodímero ABCG5/ABCG8 mostraron una reducción de la excreción de colesterol en la bilis, aumento de la secreción de TG en el hígado y el intestino, niveles plasmáticos más elevados y un catabolismo de TG deteriorado. (44)

En la obesidad, se producen efectos desfavorables relacionados con los lípidos, que incluyen altas concentraciones séricas de colesterol, LDL, VLDL, TG y una reducción del HDL. Se estima que la cantidad de colesterol sintetizado por el hígado está linealmente relacionada con la grasa corporal. Además, hay una mayor tasa de síntesis de colesterol hepático en individuos obesos que suprime la expresión de los LDLR.

Puede surgir una mayor síntesis de colesterol y una menor absorción de colesterol como consecuencia de la resistencia a la insulina (45) La lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG se ve afectada en la obesidad por la reducción de los niveles de expresión de ARNm de LPL en el tejido adiposo (46) El metabolismo de las HDL también se ve muy afectado por la obesidad debido al aumento del número de restos de QM y VLDL junto con una alteración de la lipólisis. El aumento del número de lipoproteínas ricas en TG da como resultado un aumento de la actividad de la CETP. Además, la lipólisis de estas HDL ricas en TG se produce por la lipasa hepática, lo que da como resultado pequeñas HDL con una afinidad reducida por la apo AI, lo que lleva a la disociación de la apo AI de las HDL. En última instancia, esto conducirá a niveles más bajos de HDL y una reducción de las partículas de HDL circulantes con deterioro del transporte inverso del colesterol.

El alcohol produce HTG debido a un aumento de la secreción de VLDL, alteración

de la lipólisis y aumento de la liberación hepática de AGL del tejido adiposo. El alcohol estimula la ingestión de grasas, lo que aumenta la secreción de QM por el intestino delgado, los QM son absorbidos por el hígado, lo que estimula la secreción de VLDL. Se ha demostrado que el alcohol estimula la secreción hepática de VLDL, potencialmente mediante un aumento de la expresión del ARNm hepático de la MTP, que estimula el ensamblaje de VLDL (47)

Adicionalmente, la actividad de la LPL se inhibe de forma aguda después del consumo de alcohol. Este hallazgo fue documentado por Nikkila. *et al.* (1978) y Schneider *et al.* (1985) quienes midieron la actividad de LPL en plasma post-heparina después del consumo de alcohol. Un estudio en vivo que examinó la actividad y masa de la LPL luego de la ingesta de alcohol, confirmó que su actividad se redujo en un 25% y un 24% a las dos y cuatro horas después de la administración de alcohol, respectivamen-

te, lo que explica por una parte el aumento y acumulación de TG, y al observar que la masa de esta también disminuyó, propusieron que el alcohol puede afectar el proceso de maduración y transporte desde el sitio de síntesis en los adipocitos o miocitos hasta el lado luminal del endotelio capilar (48). Se ha informado de un mecanismo compensatorio con un aumento de la actividad de la LPL con la ingesta crónica de alcohol, sin embargo, es insuficiente para metabolizar las cantidades aumentadas de QM y VLDL y para prevenir el desarrollo de HTG.

También se demostró en un modelo de ratón que el consumo crónico de alcohol estimula la lipólisis del tejido adiposo, lo que resulta en un suministro hepático elevado de AGL. Este aumento de la liberación de AGL fue mediado por la activación de la lipasa de TG adiposos y la lipasa sensible a hormonas y una disminución de la sensibilidad a la insulina. (49)

Tabla 1. Relación de patologías con las lipoproteínas.

	LDL	VLDL	QM	HDL	TG
Hipotiroidismo	↑			↑*	↑
Diabetes mellitus	↑**	↑	↑	↓	↑
Síndrome nefrótico	↑	↑		↑***	↑
Patología biliar obstructiva	↑			↓	
Obesidad	↑	↑	↑	↓	↑
Alcohol		↑	↑		

(↑) Aumento de la concentración; (↓) disminución de la concentración. *Aumentan HDL no funcionales. **Aumentan LDL pequeñas y densas. ***Aumentan HDL inmaduras.

Complicaciones de la dislipidemia

En esta revisión se describirán las complicaciones más relevantes, abarcando la ECV y pancreatitis. La HC es un factor importante en la ECV, así mismo, el LDL está directamente involucrado en la aterosclerosis.(50) Los macrófagos son el principal tipo de célula inflamatoria aterosclerótica, los cuales emplean receptores capaces de captar colesterol rico en lipoproteínas. Si la entrada de colesterol excede la capacidad de salida, el colesterol intracelular se acumula como gotas de lípidos en los macrófagos convertidos en células espumosas, esta es la última vía común de diferentes mecanismos patológicos para la formación de la placa aterosclerótica.(50,51) Esta entrada de colesterol es mediada por receptor scavenger clase B CD36, los ligandos clásicos para estos receptores incluyen proteínas oxidativamente modificadas o dañadas incluyendo el LDL-ox, estos receptores no son capaces de reconocer el LDL nativo. Adicionalmente el RLDL nativo es un receptor clásicamente saturable, en cambio los receptores scavenger tienen una muy amplia variedad de ligandos y son insaturables. (52,53) Por otro lado, la salida de colesterol desde el macrófago esta mediado principalmente por dos transportadores de casetes de unión a ATP, llamados ABCA1 y ABCG1, que emergen un mecanismo ateroprotector influyente. Además, ABCA1 y ABCG1 ejercen actividades anti inflamatorias a través de receptores tipo

Toll, lo que sugiere un papel multifacético contra la aterosclerosis. (51)

Si bien, se sabe que el LDL es un factor de riesgo individual para la aterosclerosis, también se sabe que el LDL nativo no puede inducir la acumulación de colesterol y la subsecuente formación de células espumosas, porque la regulación negativa de los RLDL nativa en el macrófago. En 1984 D. Steinberg y J. Witztum descubrieron que la modificación oxidativa del LDL puede promover la formación de células espumosas desde los macrófagos a través del receptor scavenger, el cual no está regulado a la baja por los niveles elevados de colesterol intracelular. Junto con esto el LDL oxidado produce otros efectos pro-aterogénicos como, activación endotelial y proliferación del músculo liso. (54)

Un estudio demostró que la acumulación de LDL oxidada es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Además, las partículas de LDL pequeñas y densas son más propensas a transportarse al espacio subendotelial, a tener mayor unión a proteoglicanos arteriales y susceptibilidad a la modificación oxidativa. (55)

Por último, el HDL posee propiedades biológicas protectoras claves contra la aterosclerosis, incluyendo la capacidad de salida del colesterol de la célula y actividades anti oxidantes y anti inflamatorias, sin embargo, las propiedades anti aterogénicas del HDL pueden verse comprometidas en en-

fermedades metabólicas, como la HC y así mismo la deficiencia del HDL puede acelerar la HC y la aterosclerosis. (56)

En la actualidad, es controversial si la HTG por sí sola produce un RCV o si solo se asocia a este por su relación inversa con las concentraciones de HDL. Evidencia genética humana apoya la existencia de un rol de las lipoproteínas ricas en TG en la aterosclerosis. (57) En el contexto de hipertrigliceridemia leve a moderada el RCV aumentaría en HTF e HLF mixta. La dislipidemia aterogénica es un fenotipo hipertriglicéridémico, se encuentra más en pacientes insulino resistentes, con obesidad central y con concentraciones elevadas de TG en el plasma. La acumulación de lipoproteínas ricas en TG también mejora el intercambio de TG por ésteres de colesterol de LDL y HDL a través de la CETP. Bajo la acción de la lipasa de TG hepáticos y en menor grado de la LPL las partículas de LDL enriquecidas con TG se vuelven más pequeñas y densas. Un nivel elevado de TG y colesterol son predictores importantes de eventos CV en los ensayos clínicos de estatinas. La aparente aterogenicidad de la hipertrigliceridemia se relaciona con las partículas remanentes de lipoproteínas ricas en TG pequeñas en contraposición a las lipoproteínas ricas en TG más grandes como los QM, además se ha visto que las lipoproteínas ricas en TG inducen disfunción endotelial, inhiben la fibrinólisis y mejora la coagulación e inflamación vascular. (58)

Por último los remanentes de las lipoproteínas ricas en TG tienen mayor colesterol por partículas que el LDL debido a su gran tamaño, cada remanente contiene 40 veces más colesterol comparado con LDL y no necesitan ser modificadas u oxidadas para ser aterogénicas y ser tomadas directamente por los macrófagos. (59)

Por otro lado, se ha descrito ampliamente la relación causal de la HTG con la pancreatitis. Hay varias causas de pancreatitis aguda, la HTG es una de ellas, pero no es de las más frecuente, siendo responsable en solo un 1.3-3,8% de los casos, pero es importante considerarla debido a su alta morbilidad. (60) La descripción del mecanismo patogénico por el cual la HTG genera pancreatitis se mantiene desde 1969, donde Havel describió que se produce por la hidrólisis de lipoproteínas ricas en TG en AGL mediante lipasa pancreática, este aumento y acumulación de AGL causa daño en las células acinares y capilares pancreáticos, resultando en isquemia del parénquima pancreático lo que a su vez creará un ambiente ácido que aumenta aún más la toxicidad de los AGL.

Los estudios posteriores han comprobado y respaldado este mecanismo. Al inicio de la pancreatitis, la lesión pancreática da como resultado la liberación de lipasa pancreática en la circulación sistémica, que hidroliza los TG séricos y el tejido adiposo, generando ácidos grasos libres. En el contexto de HTG y/o obesidad central, el exceso de AGL sobrepasa el mecanismo regulador de

eliminación. Esto puede llevar a que la concentración de AGL exceda el umbral tóxico, causando daño tisular directo, es decir, lipotoxicidad a través del estrés mitocondrial y regulación positiva de citocinas y la cascada inflamatoria, lo que predispone a falla orgánica multisistémica. (61,62,63)

Los AGL producen daño del endotelio vascular, células ductales y acinares en el páncreas a través de la estimulación de mediadores inflamatorios, liberando calcio intracelular, inhibiendo los complejos mitocondriales I y V, y causando necrosis y pancreatitis. (64)

En estudios en animales, se demostró que la producción excesiva de AGL por hidrólisis de TG causa toxicidad celular y regula al alza los mediadores inflamatorios citocinas, lo que conduce a una respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica (61,65) También se demostró que los pacientes con HTG generan una gran cantidad de AGL en vivo y activan el estrés del RE a través de la colecistoquinina para mejorar la función exocrina de las células acinares pancreáticas, que tienen efectos negativos sobre las células acinares pancreática.

Estudios siguieron que la pancreatitis debido a HTG típicamente ocurre cuando el nivel de TG es mayor a 1000mg/DL; >11.3 mmol/dL. Y desde ahí en adelante aumenta un 4% su probabilidad por cada 100 mg/dL. (64)

Bases fisiopatológicas del tratamiento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

La dieta

parece tener influencia en el mecanismo de la HC, ya que modificaciones en esta produce cambios en los lípidos, un estudio evaluó los cambios en los lípidos luego de condiciones de alimentación controladas con dieta mediterránea, se comprobó que sin existir una pérdida de peso se redujo significativamente el colesterol total en plasma (7,8%), LDL (9,9%), apo B (10,4%) y las concentraciones de PCSK9 se redujeron en un 11,7%.

Además, se demostró de que el sitosterol, el fitosterol que son más abundantes en esta dieta, reduce la expresión de NPC1L1, lo que puede explicar la reducción de la absorción de colesterol.¹⁵ Los resultados de un estudio, indican que existe una relación positiva y no lineal entre el cambio en el colesterol de la dieta y el cambio en el colesterol LDL, después de controlar los efectos de cambios en la ingesta de ácidos grasos. La asociación entre el cambio en el colesterol de la dieta y el cambio en el colesterol HDL es más compleja y parece estar modificada por el sexo, mostrando una modesta relación positiva en las mujeres y una modesta relación inversa en los hombres. (66)

En un estudio donde se comparó la respuesta en los lípidos ante ayuno intermitente,

ejercicio y terapia combinada en personas obesas, se concluyó que solo la intervención combinada observó disminuciones en el colesterol LDL y aumentos en las concentraciones de colesterol HDL. Ninguna intervención redujo los niveles de TG. No está clara la razón por la que el LDL y los TG no se redujeron en el grupo de ayuno intermitente solo, y por qué el coleste-

rol HDL no aumentó en el grupo de solo ejercicio. Tanto los grupos de combinación como de ejercicio experimentaron aumentos en el tamaño de las partículas de LDL y reducciones en la proporción de partículas pequeñas de LDL después del tratamiento, lo que indica que el ejercicio disminuye el riesgo de aterogénesis. (67)

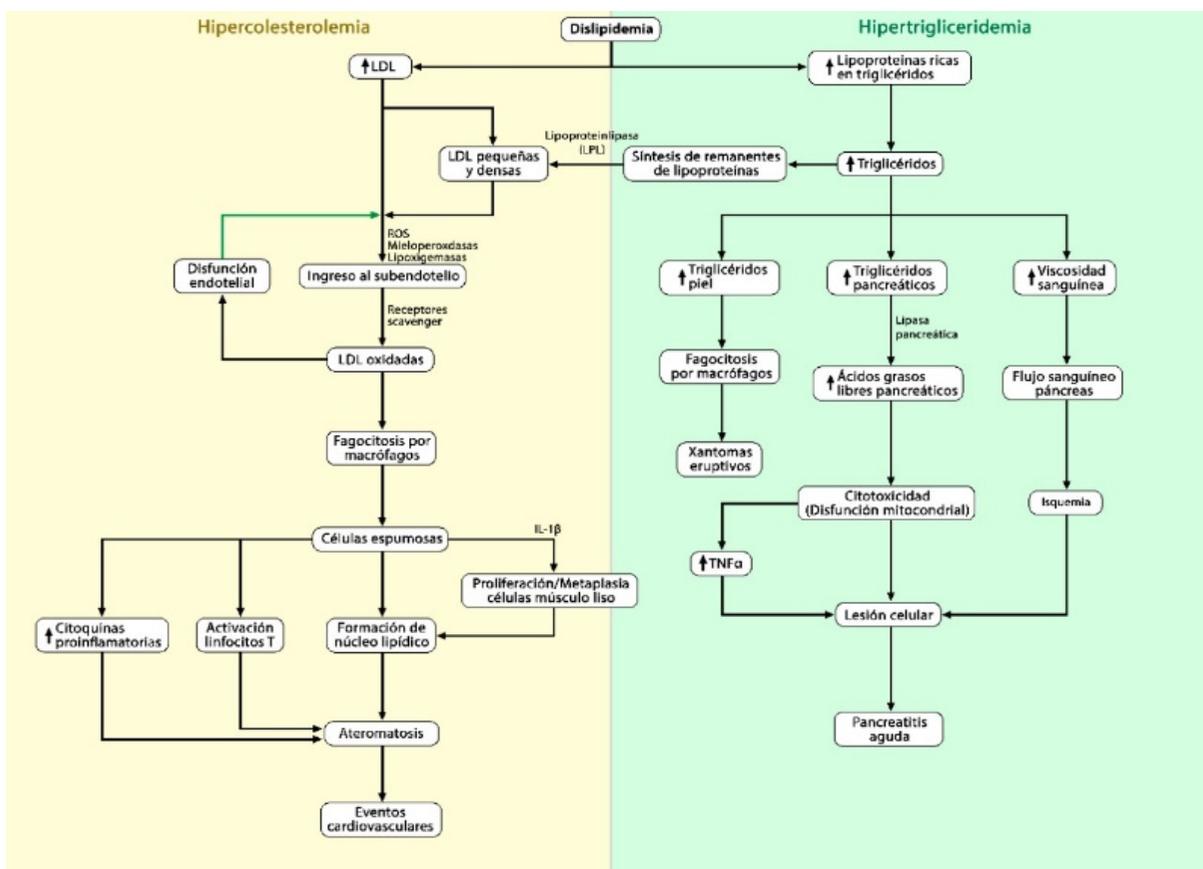


Figura 2. Complicaciones de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

El aumento del colesterol genera aumento de las concentraciones de LDL, el cual junto a la acción de la LPL genera y modifica las partículas de LDL en LDL pequeñas y densas que gracias a la disfun-

ción endotelial ingresan al subendotelio más fácilmente, estas mismas son ligandos para los receptores scavenger (receptores no saturables) lo que genera la fagocitosis mediada por los macrófagos que llevaran

a la formación de células espumosas, las cuales generan 3 mecanismos que favorece el riesgo cardiovascular (RCV); 1. El aumento de citoquinas pro inflamatorias, 2. La activación de linfocitos T 3. Formación de núcleo lipídico que puede ser directa o mediante el aumento en la proliferación o metaplasia del músculo liso, todo lo anterior llevara a la aterosclerosis y consecuente aumento del RCV. Por otro lado, la hipertrigliceridemia generará un aumento en la concentración de los TG, los cuales generaran lipoproteínas ricas en TG remanentes que generan RCV. Al aumentar la concentración de TG en el plasma también lo hace en la piel y genera xantomas eruptivos por medio de la fagocitosis por macrófagos. Además, ocurre una lesión celular (pancreática) por dos vías en conjunto, una es que al aumentar los TG pancreáticos, la lipasa pancreática generará mayor cantidad de AGL, los cuales producen citotoxicidad por estrés mitocondrial lo que lleva a la lesión celular o a un aumento en el TNF α que también contribuirá a la lesión celular, y dos, los TG aumentan la viscosidad sanguínea lo que afecta directamente el flujo sanguíneo del páncreas, al disminuir este flujo se forma una isquemia que es la que junto con la citotoxicidad y aumento del TNF α provocará lesión celular lo que finalmente llevará a una pancreatitis aguda. (Esta es una figura original creada por los autores de esta revisión. Se autoriza por parte de los autores el uso y distribución de las imágenes incluidas en esta figura).

El entrenamiento físico

Estudios han demostrado que generalmente disminuye la concentración de TG plasmáticos en ayunas. Como consecuencia, los niveles de VLDL disminuyen y los niveles de HDL tienden a aumentar. La concentración de HDL aumenta con frecuencia en respuesta a una disminución de los TG, aunque en este estudio el entrenamiento físico no cambió los niveles de TG. Existe evidencia adicional de que la actividad de la LCAT se modifica con el entrenamiento físico y, por lo tanto, también puede afectar los niveles de HDL antes y después del entrenamiento físico. También se demostró que la adiponectina HMW se correlacionó positivamente con el HDL y negativamente con el LDL y la glucosa plasmática en ayunas en el estudio, la concentración de adiponectina HMW aumentó en el grupo de ejercicio, aunque este aumento no alcanzó significación durante el programa de ejercicio aeróbico, por lo tanto, el efecto del ejercicio aeróbico sobre la concentración de adiponectina HMW aún no se ha establecido de manera concluyente. (68)

Terapia farmacológica

Se han estudiado los mecanismos de las diferentes terapias farmacológicas y sus interacciones entre ellas, en la figura 3 se representan esquemáticamente las principales acciones de los fármacos que se describirán.

Evolocumab: La PCSK9 participa en la degradación intracelular del RLDL dentro del lisosoma de hepatocitos. Evolocumab, es un anticuerpo monoclonal humano que se une a PCSK9 humana con alta afinidad, inhibiendo su actividad y evitando la degradación de los RLDL. En un estudio, se demostró que el fármaco redujo las concentraciones de LDL hasta en un 64% en comparación con el placebo una semana después de una dosis única y hasta un 81% con dosis semanales repetidas, cuando se usa junto con una estatina con o sin ezetimibe en pacientes con HC. (69)

Las estatinas: Fármacos de primera elección para la disminución del colesterol, actúan mediante la inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la vía de mevalonato la cual produce colesterol. (1) Esto provoca una disminución del contenido de colesterol en el hígado y un aumento de la expresión de los RLDL en el hígado, y en consecuencia incrementa la eliminación de LDL. (70,8) En un estudio donde se evaluó los efectos de 2 semanas de tratamiento con simvastatina 40 mg/ día sobre biomarcadores plasmáticos en hombres de 30 a 70 años de edad con dislipidemia mixta, se observó que hubo una reducción en LDL y TG, y con el mecanismo esperado de esta disminución, tanto apoB100 como apo B48 se redujeron significativamente en asociación con el tratamiento con simvastatina en comparación con placebo. No se observaron cambios en HDL, apo AI, ni en

la actividad de LPL. Los niveles de Lp (a) cambiaron de manera estadísticamente significativa en asociación con el tratamiento con simvastatina, aumentando un 13% en comparación con el placebo. También se observó que los niveles plasmáticos de PCSK9 aumentaron significativamente, lo que se puede explicar, ya que la expresión del gen que codifica PCSK9 está regulada de una manera similar a la del gen que codifica el RLDL, y, por lo tanto, tenderá a regularse positivamente cuando los niveles de colesterol celular disminuyan después de la inhibición de HMG-CoA reductasa. Estos datos sugieren que la terapia inhibitoria de PCSK9 mejoraría los efectos reductores del colesterol de las estatinas. (71)

El principal efecto adverso de las estatinas es la miopatía, es de las principales razones para la interrupción del tratamiento. Esta miopatía cubre una gama muy amplia de síntomas musculares y se subdivide por la presencia o ausencia de elevación de la creatinina quinasa (CK). Algunos estudios han demostrado que esta puede ser por la reducción de la coenzima Q10 (CoQ10) luego del tratamiento con estatinas, pero sigue siendo controvertido si su suplementación mejora la miopatía. (72)

Ezetimibe: Por su parte, reduce la absorción intestinal del colesterol al dirigirse e inhibir al NPC1L1. Como resultado, se suministra menos colesterol al hígado, lo que regula al alza los RLDL y reduce el LDL plasmático. El NPC1L1 hepático es un segundo objeti-

vo de ezetimibe, este recupera el colesterol de la bilis y lo devuelve al hígado, lo que inhibe la secreción de colesterol biliar, por lo tanto, al inhibir el NPC1L1 hepático, se estimula la secreción de colesterol biliar. Aunque el ezetimibe puede aumentar la excreción de colesterol al inhibir la NPC1L1 intestinal sola, se describe que se espera que la reducción tanto de NPC1L1 hepático como de NPC1L1 intestinal maximice la excreción de colesterol endógeno. (11)

Las resinas: Son fármacos no absorbibles, su mecanismo de acción consiste en el atrapamiento de los AB en el lumen intestinal, agotando los AB de la circulación enterohepática, provocando una disminución en la concentración plasmática de colesterol, ya que se ocupa en la síntesis de AB, lo que provoca un aclaramiento compensatorio de LDL. (73)

Los fibratos: Son recomendados para disminuir la concentración de lipoproteínas aterogénicas ricas en TG en pacientes seleccionados para la prevención de eventos cardiovasculares. Los fibratos son agonistas del receptor-alfa (PPAR-alfa) activador-proliferados de peroxisomas, el cual estimula la transcripción de genes implicados en la β -oxidación peroxisomal de ácidos grasos, así como la expresión y catabolismo de lipoproteínas y apolipoproteínas. Adicionalmente la inducción del PPAR-alfa ha demostrado mitigar la inflamación sistémica debido a sus efectos reguladores sobre la expresión de NF- κ B y proteínas de fase

aguda. Los efectos modificadores de los fibratos en los lípidos incluyen reducción de la liberación hepática de TG, reducción de la concentración plasmática de VLDL y moderada elevación plasmática de HDL. Los fibratos además pueden aumentar la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG y disminuir la expresión de APO CIII. (74)

Derivados de ácido nicotínico: El mecanismo de los fármacos derivados del ácido nicotínico ha ido cambiando en el tiempo, por ejemplo, se ha comprobado que la eficacia de niacina es independiente tanto del receptor de niacina GPR109A como de la supresión de AGL. (75) Actualmente se sabe que la niacina se dirige al hígado para disminuir los TG y las partículas de VLDL y LDL y para aumentar las HDL. En los hepatocitos, la niacina inhibe la actividad de DGAT2, una enzima clave que cataliza el paso final de la síntesis de TG, lo que da como resultado una disminución de la síntesis de TG, un aumento de la degradación intracelular de apo B y una disminución de la secreción de partículas de VLDL y LDL. (76) Por otro lado, estos fármacos aumentan el HDL en pacientes con bajos niveles de esta lipoproteína (77) al inhibir la expresión de superficie de hepatocitos de B-ATP sintasa de cadena, inhibe la eliminación de HDL-apo AI y retiene niveles elevados de partículas de HDL-apo AI. (76)

La HTG se ha asociado con disfunción endotelial e inflamación, y podría tener un impacto en la rigidez arterial. La rigidez

arterial se ha reconocido como un marcador de enfermedad cardiovascular asociado con resultados cardiovasculares adversos y a largo termino peor pronóstico en la población. Intervenciones en ensayos usando suplemento de omega-3 y fibratos reportaron una mejora en la función endotelial en pacientes con infarto agudo al miocardio, adultos con síndromes metabólicos y DM2. (78) A diferencia de las estatinas y fibratos,

el omega 3 es mejor tolerado por los pacientes, pero puede elevar parcialmente el LDL. (79)

Omega 3: Los ácidos grasos omega-3 eicosanpentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) reducen las concentraciones séricas de TG, porque reducen la producción hepática de VLDL. (80)

Tabla 2. Características de las terapias farmacológica

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	LUGAR DE ACCIÓN	OBJETIVO/EFEECTO
Inhibidor PCSK9	Inhibe la degradación intracelular del RLDL	Lisosoma del hepatocito	Reduce las concentraciones de LDL
Estatinas	Inhibe HMG-COA	Hígado	Incrementa la eliminación de LDL
EZETIMIBE	Inhibe NPC1L1	Intestino e hígado	Disminuye la concentración de LDL
Resinas	Atrapamiento de los ácidos biliares	Intestino	Disminuye la concentración plasmática de colesterol
Fibratos	Agonistas del receptor-alfa activador- proliferados de peroxisomas (PRAR-alfa)	Hígado	Disminuye la concentración plasmática de TG
Derivados de ácido nicotínico	Inhibe la actividad de DGAT2	Hígado	Disminuye TG, VLDL y LDL y aumenta HDL
Omega 3	Reducen la cantidad de lipoproteínas transportadoras de TG	Hígado	Disminuyen los TG

Interacción de fibratos con estatinas: Las estatinas y los fibratos se encuentran en la primera línea de tratamiento para la dislipidemia mixta, los resultados clínicos han demostrado que la combinación de estatinas y fibratos da como resultado una reducción significativamente mayor en los

niveles de LDL y TG y mayores aumentos en el colesterol HDL en comparación a la monoterapia con cualquiera de los fármacos. Estos fármacos afectan diferentes partes del metabolismo de las lipoproteínas, los fibratos disminuyen los niveles séricos de colesterol y TG y aumentan los niveles

de HDL en pacientes hiperlipidémicos, reduciendo el riesgo de aterosclerosis. Las estatinas por otro lado actúan mejorando principalmente el aclaramiento plasmático de LDL y la reducción de la producción hepática de VLDL. (81)

Las estatinas son metabolizadas por isoenzimas del CYP450, con excepción de la pravastatina que es metabolizada en el citosol celular por sulfatación. Además, sufren metabolismo de primer paso gastrointestinal y hepático. La atorvastatina, lovastatina y simvastatina sufren metabolismo de primer paso por la CYP3A4, lo que se refleja en una biodisponibilidad de 12, 20 y 5 % respectivamente. Cuando hay inhibidores de CYP3A4 aumentan notoriamente sus niveles. Por otro lado, los fibratos son metabolizados por la CYP3A4 (excepto el fenofibrato) y compiten con las estatinas por el metabolismo hepático. Por ello, se estima que la combinación de fibratos con estatinas aumenta hasta 5 veces el riesgo de rhabdomiolisis. (82)

Interacción estatinas con PCSK9: Muchos pacientes no logran su meta de concentración de LDL debido a una respuesta insuficiente, intolerancia al medicamento o ambas, y estos son los pacientes con riesgo de más eventos subsecuentes. En un estudio los inhibidores de PCSK9 redujeron en un 66% más la concentración de LDL versus los pacientes que recibieron placebo, ambos en tratamiento con estatinas. (83)

Las estatinas reducen el colesterol intracelular hepático, lo que aumenta la translocación nuclear de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 2 (SREBP-2), que activa los RLDL y la expresión del gen PCSK9 y aumenta los niveles circulantes de PCSK9. Como era de esperar, los niveles de PCSK9 y RLDL aumentan con la terapia con estatinas. El aumento de PCSK9 se une al RLDL y lo dirige hacia la degradación lisosomal en lugar de hacia el reciclaje regular, y por lo tanto tiene el potencial de limitar la eficacia de la reducción de LDL inducida por estatinas. (84)

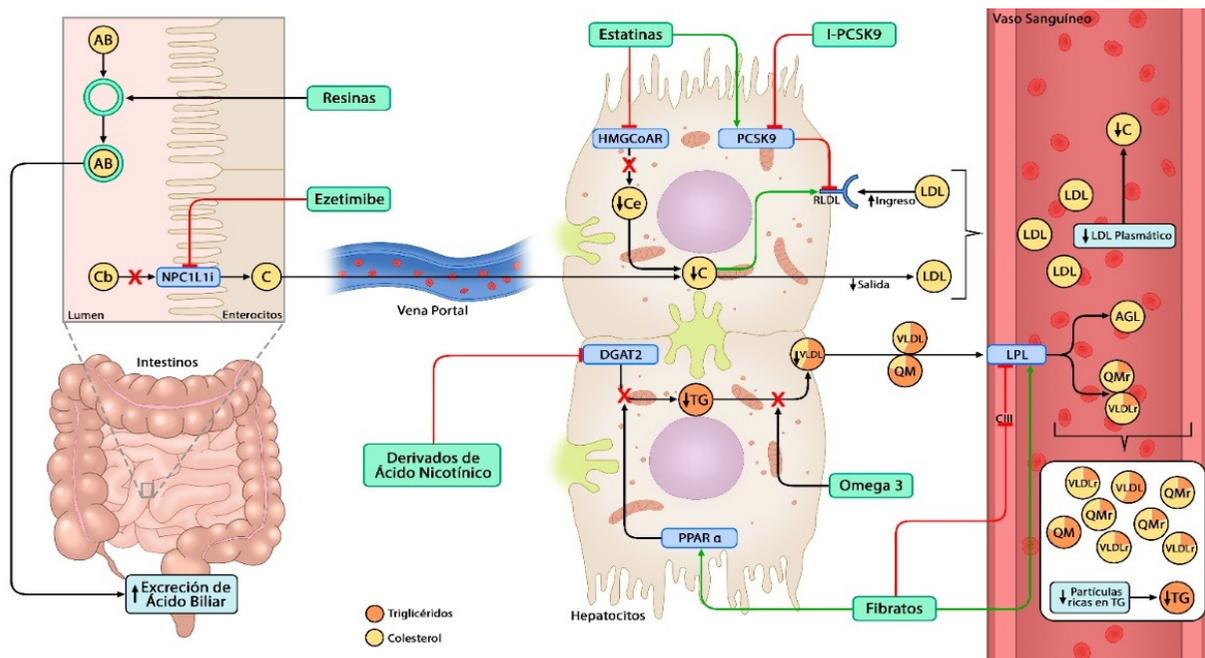


Figura 3. Mecanismos de la terapia farmacológica de dislipidemia.

Las resinas captan a los ácidos biliares en el lumen intestinal disminuyendo su absorción y aumentando la excreción de estos. Ezetimibe inhibe la acción de NPC1L1, disminuyendo la absorción de colesterol. Las estatinas inhiben la acción de la HMGCoAR, y a la vez estimulan a PCSK9 teniendo como efecto una disminución en la síntesis de colesterol endógeno, y aumento de la degradación de los receptores de LDL. Tanto la acción de ezetimibe como la de estatinas generan una disminución del colesterol intracelular, y, por ende, se estimula la acción de los receptores de LDL para que aumente el ingreso de LDL a la célula y además se genera una disminución de la salida al plasma. Por otro lado, el inhibidor de PCSK9 permite una disminución de la degradación de los receptores de LDL, y en efecto un aumento en el ingreso de LDL,

disminuyendo los valores de LDL plasmático. Los derivados del ácido nicotínico inhiben la acción de DGAT2, disminuyendo la síntesis de triglicéridos, mismo efecto que tienen los fibratos al ser agonistas de los PPAR alfa, esta disminución de los triglicéridos tiene como efecto una menor síntesis de VLDL. El omega 3 por su parte, también tiene su efecto en la disminución de la síntesis de VLDL. Los fibratos, dentro de sus mecanismos principales tiene acción en la disminución de la síntesis de triglicéridos, estimulación directa de la LPL e inhibición de apo CII, aumentando aún más la actividad de LPL. Estos mecanismos generarán un aumento de los VLDLr y QMr en relación a los VLDL y QM que tienen mayor porcentaje de triglicéridos, lo que, en consecuencia, llevará a una disminución de los triglicéridos en plasma. (Esta es una figura

original creada por los autores de esta revisión. Se autoriza por parte de los autores el uso y distribución de las imágenes incluidas en esta figura).

Discusión

La dislipidemia es la alteración de los lípidos en la sangre y la cual tiene una directa relación con la ECV. Los humanos tenemos 3 vías por las cuales el cuerpo metaboliza los lípidos tanto ingeridos como producidos y en todas estas vías el receptor de LDL juega un rol principal en la regulación, pero junto con el hay otros reguladores como la PSCK9, el NPC1L, DGAT1 y 2.

Los mecanismos por los cuales se elevan los lípidos en la sangre pueden ser primarios o secundarios, los primarios serán los que de alguna forma alteren cualquier regulador mencionado anteriormente, tanto por déficit, falta absoluta o incremento en sus funciones. Por otro lado, los mecanismos secundarios tenemos como principales agentes al hipotiroidismo, resistencia a la insulina, síndrome nefrótico, obesidad y alcohol.

Como se mencionó en el primer párrafo, la importancia de la dislipidemia radica en sus complicaciones y riesgos para la salud, por un lado, la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad aterosclerótica y la ECV. Por su lado la hipertrigliceridemia aumenta el riesgo en forma exponencial de padecer

una pancreatitis, el RCV asociado a hipertrigliceridemia todavía es discutido, algunos autores plantean que la HTG tiene una relación directamente proporcional por si sola con el aumento del RCV y otros dicen que su asociación al RCV es debido a la disminución de HDL y aumento de LDL.

En relación al tratamiento, se ha demostrado que hay dietas que ayudan y son eficientes en el manejo de la dislipidemia reduciendo las concentraciones plasmáticas de lípidos en la sangre y el ejercicio también tiene eficacia demostrada, estos cambios en el estilo de vida pueden también ser complementarios a la terapia farmacológica donde lo mas usado en Chile son las estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia y los fibratos para la hipertrigliceridemia.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Andrea Fiabane Salas y al Dr. Flavio Carrión por su contribución en la revisión técnica del presente artículo. Se agradece a Christian Eduardo Cardemil Canales por su contribución en el material gráfico del presente artículo. Se agradece a Benjamín Hermansen por su contribución en la traducción del presente artículo.

Contribución de autoría

C.J.F, F.D.U, J.I.B, B. A. Z y J.K. B han sido participes en el concepto, diseño, análisis, recolección de datos, escritura, redacción, elaboración de esquemas y figuras, así

como también, corrección del manuscrito habiendo participado tanto en la elaboración del resumen, introducción, metodología, cuerpo del escrito, discusión, conclusión y referencias de este.

Financiación

La investigación se desarrolló sin financiamientos externos.

Conflicto de intereses

Los autores expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

Bibliografía

- Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria S de SP. Encuesta nacional de salud 2016-2017 Segunda entrega de resultados. *Ens* 2016-2017. 2018;(Encuesta Nacional de Salud):50. http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens_2016_17_primeros_resultados.pdf
- Martin ISM, Yurrita LC, Jose Ciudad Cabanas M, Angeles Cuadrado Cenzual M, Cabria MH, Elisa Calle Puron M. Manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular con leche enriquecida en esteroides en población joven adulta; ensayo clínico controlado aleatorizado y cruzado. *Nutr Hosp*. 2014;30(4):945-951. doi:10.3305/nh.2014.30.4.7654
- Pa CK. The effective history of critical theory: The reception history of Frankfurt school in Taiwan. *Universitas (Stuttg)*. 2010;37(6):111-125.
- WHO. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014 (<http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js21756en/>). Geneva World Heal Organ. Published online 2014.
- Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2016;90(1):41-52. doi:10.1016/j.kint.2016.02.026
- Santos-Gallego CG, Badimón JJ. Papel de la proteína transferidora de ésteres de colesterol en aterosclerosis: más preguntas que respuestas, más dudas que promesas. *Rev Colomb Cardiol*. 2012;19(4):180-183. doi:10.1016/s0120-5633(12)70128-6
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(4):431-438. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564
- Alphonse PAS, Jones PJH. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. *Lipids*. 2016;51(5):519-536. doi:10.1007/s11745-015-4096-7
- Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD. Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1108-18. doi: 10.1056/NEJMoa1105803.
- Shapiro MD, Minnier J, Tavori H, et al. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(A) lowering in response to PCSK9 inhibition with evolocumab. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4). doi:10.1161/JAHA.118.010932
- Lin X, Racette SB, Ma L, Wallendorf M, Ostlund RE. Ezetimibe increases endogenous cholesterol excretion in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(5):990-996. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309119
- Okour M, Brigandi RA, Tenero D. A population analysis of the DGAT1 inhibitor GSK3008356 and its effect on endogenous and meal-induced triglyceride turnover in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(5):567-580. doi:10.1111/fcp.12455
- Gidding SS, Champagne MA, De Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-2192. doi:10.1161/CIR.0000000000000297
- Futema M, Plagno V, Li KW, et al. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. *J Med Genet*. 2014;51(8):537-544. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102405
- Richard C, Couture P, Desroches S, et al. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on surrogate markers of cholesterol homeostasis in men with the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2012;107(5):705-711. doi:10.1017/S0007114511003436

16. Tavori H, Fan D, Blakemore JL, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor evidence for a reciprocal regulation. *Circulation*. 2013;127(24):2403-2413. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592
17. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, et al. Effects of PCSK9 inhibition with alirocumab on lipoprotein metabolism in healthy humans. *Circulation*. 2017;135(4):352-362. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025253
18. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: Application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med*. 2018;20Chora, J(6):591-598. doi:10.1038/gim.2017.151
19. Westerterp M, Murphy AJ, Wang M, et al. Deficiency of ATP-binding cassette transporters a1 and g1 in macrophages increases inflammation and accelerates atherosclerosis in mice. *Circ Res*. 2013;112(11):1456-1465. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301086
20. Suehiro T, Ikeda Y. Tangier disease. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med*. 2012;65 Suppl 7(5):604-607.
21. He X. Sitosterolemia : Inherited Disorder of Plant Sterols Absorption and Biliary Excretion. :4-6.
22. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):920-927.e4. doi:10.1016/j.jacl.2018.03.093
23. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2012;272(2):185-196. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02516.x
24. Voss C V., Davies BSJ, Tat S, et al. Mutations in lipoprotein lipase that block binding to the endothelial cell transporter GPIHBP1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):7980-7984. doi:10.1073/pnas.1100992108
25. Rios JJ, Shastry S, Jasso J, et al. Deletion of GPIHBP1 causing severe chylomicronemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(3):531-540. doi:10.1007/s10545-011-9406-5
26. Goulbourne CN, Gin P, Tatar A, et al. The GPIHBP1-LPL complex is responsible for the margination of triglyceride-rich lipoproteins in capillaries. *Cell Metab*. 2014;19(5):849-860. doi:10.1016/j.cmet.2014.01.017
27. Oliva CP, Carubbi F, Schaap FG, Bertolini S, Calandra S. Hypertriglyceridaemia and low plasma HDL in a patient with apolipoprotein A-V deficiency due to a novel mutation in the APOA5 gene. *J Intern Med*. 2008;263(4):450-458. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01912.x
28. Merkel M, Loeffler B, Kluger M, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem*. 2005;280(22):21553-21560. doi:10.1074/jbc.M411412200
29. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, et al. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 with a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2019;140(6):470-486. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107
30. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2200-2206. doi:10.1056/nejmoa1400284
31. Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein. Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1347-1353. doi:10.1016/j.jacl.2017.08.015
32. Bonde Y, Breuer O, Lütjohann D, Sjöberg S, Angelin B, Rudling M. Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans. *J Lipid Res*. 2014;55(11):2408-2415. doi:10.1194/jlr.M051664
33. 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(3):580-587. doi:10.2337/db09-1297
34. Nogueira JB, Maraninchi M, Béliard S, et al. Absence of acute inhibitory effect of insulin on chylomicron production in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):1039-1044. doi:10.1161/ATVBAHA.111.242073
35. Caron S, Verrijken A, Mertens I, et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(3):513-519. doi:10.1161/ATVBAHA.110.220723

36. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: A prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(1):20-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.567107
37. Ruggenti P, Mise N, Pisoni R, et al. Diverse effects of increasing lisinopril doses on lipid abnormalities in chronic nephropathies. *Circulation*. 2003;107(4):586-592. doi:10.1161/01.CIR.0000047526.08376.80
38. Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, Nicholas SB, Norris KC. Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIHBP1 expression. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(2):238-243. doi:10.1007/s10157-011-0549-3
39. Liu S, Vaziri ND. Role of PCSK9 and IDOL in the pathogenesis of acquired LDL receptor deficiency and hypercholesterolemia in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):538-543. doi:10.1093/ndt/gft439
40. Lafferty MJ, Bradford KC, Erie DA, Neher SB. Angiotensin-like protein 4 inhibition of lipoprotein lipase: Evidence for reversible complex formation. *J Biol Chem*. 2013;288(40):28524-28534. doi:10.1074/jbc.M113.497602
41. Zhang Y, Hong JY, Rockwell CE, Copple BL, Jaeschke H, Klaassen CD. Effect of bile duct ligation on bile acid composition in mouse serum and liver. *Liver Int*. 2012;32(1):58-69. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02662.x
42. Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, et al. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3318-3328. doi:10.1007/s10620-015-3776-8
43. Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013;57(4):1394-1406. doi:10.1002/hep.26225
44. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of *Abcg5* and *Abcg8* in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(25):16237-16242. doi:10.1073/pnas.252582399
45. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption, synthesis, and LDL metabolism in NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20(1):90-95. doi:10.2337/diacare.20.1.90
46. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ, Cardona F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*. 2011;6(9):3-10. doi:10.1371/journal.pone.0024783
47. Mudráková E, Poledne R, Kovář J. Postprandial triglyceridemia after single dose of alcohol in healthy young men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(3):183-188. doi:10.1016/j.numecd.2011.05.003
48. Zemánková K, Makoveichuk E, Vlasáková Z, Olivecrona G, Kovář J. Acute alcohol consumption downregulates lipoprotein lipase activity in vivo. *Metabolism*. 2015;64(11):1592-1596. doi:10.1016/j.metabol.2015.08.016
49. Zhong W, Zhao Y, Tang Y, et al. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: Role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol*. 2012;180(3):998-1007. doi:10.1016/j.ajpath.2011.11.017
50. Formisano E, Pasta A, Cremonini AL, et al. Efficacy of Nutraceutical Combination of Monacolin K, Berberine, and Silymarin on Lipid Profile and PCSK9 Plasma Level in a Cohort of Hypercholesterolemic Patients. *J Med Food*. 2020;23(6):658-666. doi:10.1089/jmf.2019.0168
51. Santovito D, Marcantonio P, Mastroiacovo D, et al. High dose rosuvastatin increases ABCA1 transporter in human atherosclerotic plaques in a cholesterol-independent fashion. *Int J Cardiol*. 2020;299(xxxx):249-253. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.094
52. Murphy AA, Palinski W, Rankin S, Morales AJ, Parthasarathy S. Macrophage scavenger receptor(s) and oxidatively modified proteins in endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1085-1091. doi:10.1016/S0015-0282(98)00088-0
53. Engelbert AK, Soukup ST, Roth A, et al. Isoflavone supplementation in postmenopausal women does not affect leukocyte LDL receptor and scavenger receptor CD36 expression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(9):2008-2019. doi:10.1002/mnfr.201600019
54. Gao S, Zhao D, Wang M, et al. Association Between Circulating Oxidized LDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Observational Studies. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1624-1632. doi:10.1016/j.cjca.2017.07.015

55. Wang L, Tao L, Hao L, et al. A moderate-fat diet with one avocado per day increases plasma antioxidants and decreases the oxidation of small, dense LDL in adults with overweight and obesity: A randomized controlled trial. *J Nutr.* 2020;150(2):276-284. doi:10.1093/jn/nxz231
56. Song G, Lin Q, Zhao H, et al. Hydrogen activates atp-binding cassette transporter a1-dependent efflux ex vivo and improves high-density lipoprotein function in patients with hypercholesterolemia: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2724-2733. doi:10.1210/jc.2015-1321
57. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):1-18. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
58. Watts GF, Ooi EMM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):648-661. doi:10.1038/nrcardio.2013.140
59. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1). doi:10.1186/s12944-017-0625-0
60. Kyriakidis AV, Karydakis P, Neofytou N, et al. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: Report of 5 cases. *Pancreatol.* 2005;5(2-3):201-204. doi:10.1159/000085272
61. Noel P, Patel K, Durgampudi C, et al. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut.* 2016;65(1):100-111. doi:10.1136/gutjnl-2014-308043
62. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med.* 2011;3(107). doi:10.1126/scitranslmed.3002573
63. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatol.* 2014;14(5):403-408. doi:10.1016/j.pan.2014.06.004
64. Zádori N, Gede N, Antal J, et al. EarLy Elimination of Fatty Acids iN hypertriglyceridemia-induced acuTe pancreatitis (ELEFANT trial): Protocol of an open-label, multicenter, adaptive randomized clinical trial. *Pancreatol.* 2020;20(3):369-376. doi:10.1016/j.pan.2019.12.018
65. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol.* 2015;185(3):808-819. doi:10.1016/j.ajpath.2014.11.019
66. Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, Haber LT, Maki KC. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(1):7-16. doi:10.1093/ajcn/nqy273
67. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity.* 2013;21(7):1370-1379. doi:10.1002/oby.20353
68. Guo W, Kawano H, Piao L, Itoh N, Node K, Sato T. Effects of aerobic exercise on lipid profiles and high molecular weight adiponectin in Japanese workers. *Intern Med.* 2011;50(5):389-395. doi:10.2169/internalmedicine.50.4380
69. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- Or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(18):1870-1882. doi:10.1001/jama.2014.4030
70. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316(19):2008-2024. doi:10.1001/jama.2015.15629
71. Chen F, Maridakis V, O'Neill EA, et al. The effects of simvastatin treatment on plasma lipid-related biomarkers in men with dyslipidaemia. *Biomarkers.* 2011;16(4):321-333. doi:10.3109/1354750X.2011.561367
72. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Ga ZY, Shi DZ. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):1-11. doi:10.1161/JAHA.118.009835
73. Brønden A, Mikkelsen K, Sonne DP, Hansen M, Våben C, Gabe MN, Rosenkilde M, Tremaroli V, Wu H, Bäckhed F, Rehfeld JF, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucose-lowering effects and mechanisms of the bile acid-sequestering resin sevelamer. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul;20(7):1623-1631. doi: 10.1111/dom.13272. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29493868.

74. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Watts GF, Golledge J. Impact of fibrate therapy on plasma plasminogen activator inhibitor-1: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;240(1):284-296. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.016
75. Lauring B, Taggart AKP, Tata JR, et al. Niacin lipid efficacy is independent of both the niacin receptor GPR109A and free fatty acid suppression. *Sci Transl Med*. 2012;4(148). doi:10.1126/scitranslmed.3003877
76. Hu M, Chu WCW, Yamashita S, et al. Liver fat reduction with niacin is influenced by DGAT-2 polymorphisms in hypertriglyceridemic patients. *J Lipid Res*. 2012;53(4):802-809. doi:10.1194/jlr.P023614
77. Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Niacin: A long history, but a questionable future. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(6):475-479. doi:10.1097/MOL.000000000000017
78. Casanova MA, Medeiros F, Trindade M, Cohen C, Oigman W, Neves MF. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(1):10-19. doi:10.1016/j.jash.2016.10.004
79. Kim CH, Han KA, Yu J, et al. Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMAcor iN residual hyperTrIglyCeridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. *Clin Ther*. 2018;40(1):83-94. doi:10.1016/j.clinthera.2017.11.007
80. Stroes ESG, Susekov A V., de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):321-330. doi:10.1016/j.jacl.2017.10.012
81. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Watts GF, Serban MC, Banach M. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: A systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *BMC Med*. 2017;15(1):1-14. doi:10.1186/s12916-017-0787-7
82. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapié J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. *Farm Hosp*. 2013;37(6):539-557. doi:10.7399/FH.2013.37.6.1077
83. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): A randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 stu. *Lancet*. 2012;380(9858):2007-2017. doi:10.1016/S0140-6736(12)61770-X
84. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res*. 2010;51(9):2714-2721. doi:10.1194/jlr.M008144