

Dislipidemia en estados de resistencia a la insulina

Dyslipidemia in insulin resistance states

Esp. Gisela Eduarda Feria Díaz^{1*}

<https://orcid.org/0000-0003-1595-8660>

Esp. Carlos Alberto Leyva Proenza¹

<https://orcid.org/0000-0002-2681-6927>

Esp. Enrique Ramón Rodríguez Reyes¹

MSc. Yarimi Rodríguez Moldón¹

<https://orcid.org/0000-0003-3504-3601>

Esp. Raisa Rodríguez Duque¹

<https://orcid.org/0000-0002-8530-5414>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: gferiadiaz@gmail.com

RESUMEN

La dislipidemia, asociada a la resistencia a la insulina, es un estado frecuente que aumenta el riesgo de aterosclerosis y diabetes mellitus. En esta revisión bibliográfica se describen la prevalencia, categorías y etiología de las dislipidemias, además de las principales alteraciones que ocurren en las lipoproteínas y su repercusión en las concentraciones de lípidos en sangre y la relación entre la esteatosis hepática y la inflamación.

Por último, se puntuiza la conducta terapéutica de las dislipidemias mediante modificaciones en estilos de vida (dietas hipocalóricas, ejercicios físicos, abandono del hábito de fumar y reducción del consumo de alcohol) y con medicamentos reductores de la lipidemia, como estatinas, ezetimibe, fibratos, anticuerpos monoclonales, secuestradores de ácidos biliares, niacina y ácidos grasos omega-3.

Palabras clave: dislipidemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus, inflamación, factores de riesgo.

ABSTRACT

Dyslipidemia associated with insulin resistance is a common condition that increases the risk of atherosclerosis and diabetes mellitus. This bibliographic review describes the prevalence, categories and etiology of dyslipidemias; also the main alterations that occur in lipoproteins and their impact in blood lipid concentrations as well as the relationship between liver steatosis and inflammation. Finally, the therapeutic procedure for dyslipidemias is described through lifestyle modifications (hypocaloric diets, physical exercises, smoking cessation, reduction of alcohol consumption) and the use of lipidemia reducing medications such as statins, ezetimibe, fibrates, monoclonal antibodies, bile acid sequestrants, niacin and omega-3 fatty acids.

Keywords: dyslipidemia, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus, inflammation, risk factors.

Recibido: 15/01/2019.

Aprobado: 20/09/2019.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) o de resistencia a la insulina (RI) es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que representan un problema de salud mundial, por su elevada prevalencia y riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y aterosclerosis.⁽¹⁾

Los factores de riesgo relacionados con el SM y la RI son la obesidad abdominal, la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa con hiperglicemia o sin ella y la hipertensión arterial. La patogenia del SM y sus componentes es compleja y no está bien aclarada.⁽²⁾

La RI es una disminución de la respuesta de los tejidos a la estimulación de la insulina, que se caracteriza por trastornos en la captación y oxidación de la glucosa, disminución en la síntesis de glucógeno y aumento de la lipólisis.⁽³⁾

La RI provoca un desbalance en el metabolismo de los glúcidos que origina hiperglucemia crónica, estrés oxidativo y respuesta inflamatoria que daña las células.⁽³⁾ La RI también trastorna el metabolismo de los lípidos, lo que lleva a la dislipidemia aterogénica.

El acúmulo de triglicéridos en la región abdominal u obesidad central favorece la RI, porque estos adipocitos son resistentes a la insulina, lo que incrementa el flujo de ácidos grasos al hígado, la esteatosis hepática y el aumento de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).⁽⁴⁾

Las VLDL elevadas en sangre producen hipertrigliceridemia, por ser lipoproteínas ricas en triglicéridos. La hipertrigliceridemia repercute en otras lipoproteínas, como las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que reducen su concentración sanguínea, y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que cambian su composición.

La dislipidemia se caracteriza por hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dL o 1,70 mmol/L), reducción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C < 40 mg/dL o 1 mmol/L en hombres; < 50 mg/dL o 1,3 mmol/L en mujeres) y LDL pequeñas y densas.⁽⁵⁾

La mayoría de los casos de dislipidemia en los estados de RI se debe a factores genéticos y no genéticos. Las variantes genéticas predisponen a desarrollar alteraciones lipídicas inducidas por el medio ambiente, mientras que los factores ambientales y relacionados con estilos de vida fuerzan la expresión de un fenotipo dislipidémico en personas genéticamente susceptibles.

Desarrollo

Búsqueda de información

En *Scientific Electronic Library Online* (SciELO)

<https://search.scielo.org/?lang=es&count=15&from=0&output=site&sort=&format=summary&fb=&page=1&q=dislipidemia> con el descriptor en español *dislipidemia* se encontraron 1 083 artículos científicos; 513 en español y 401 en inglés; publicados a partir del 2014 unos 409 trabajos.

En PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> se encontraron, con el descriptor *dyslipidemia*, 18 611 artículos de los últimos 5 años.

En EBSCO <http://web.a.ebscohost.com/ehost/search/selectdb?vid=0&sid=bdff1cf6-8f3d-416c-a0c6-fb0fa9393a01%40sessionmgr4007>, con los descriptores *dyslipidemia* and *insulin resistant*, se encontraron de los últimos 5 años revistas arbitradas a texto completo 353 trabajos científicos.

Prevalencia de dislipidemia

Las tasas de dislipidemia varían entre países y entre poblaciones, probablemente debido a diferencias étnicas, genéticas, culturales y de estilos de vida y a los diferentes criterios diagnósticos empleados; no obstante, en general se informan cifras elevadas y la mayoría de los pacientes también presentan otros factores de riesgo y trastornos metabólicos.

Según *American College of Cardiology*, alrededor de 39% de la población global presenta hipercolesterolemia y más de la mitad de estas personas viven en los países desarrollados.⁽⁶⁾

Durante las últimas décadas la morbilidad y mortalidad atribuibles a la dislipidemia se incrementó a 26,9 y 28%, respectivamente.

La dislipidemia también es un problema de salud en los países subdesarrollados. En Venezuela se reporta 58,6% de pacientes con HDL-C bajo, 38,7% de hipertrigliceridemia y 22% de hipercolesterolemia.⁽⁷⁾ Miguel Soca *et al.*⁽⁸⁾ en Cuba encontraron también altas tasas de prevalencia de dislipidemias en adultos mayores holguineros: hipertrigliceridemia: 60,9%; hipercolesterolemia 54,1%; HDL-C bajo 43,9% y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) alto 20,7%.

Un estudio en la atención primaria de Holguín encontró que 62,66%, 68,0% y 58,66% de los pacientes con obesidad y SM presentaron cifras de colesterol, triglicéridos y apo B elevados.⁽⁹⁾

En personas adultas se encontraron altas tasas de prevalencia de dislipidemias: hipertrigliceridemia 36,1%; hipercolesterolemia 25,5%; HDL-C bajo 26,3% y LDL-C elevado 10,1%.⁽¹⁰⁾

Las dislipidemias tienen también una elevada prevalencia en la niñez y adolescencia. Un estudio transversal en estudiantes encontró una prevalencia de dislipidemia del 85,6%, con HDL-C bajo, y más posibilidades de hipertrigliceridemia en estudiantes con exceso de peso corporal.⁽¹¹⁾

En estudiantes universitarios de Yemen la prevalencia de dislipidemia fue 86,7%, con cifras elevadas de hipercolesterolemia (21,7%), hipertrigliceridemia (23,8%), HDL-C bajo (81,7%) y LDL-C alto (31,7%).⁽¹²⁾ En Turquía, en niños y adolescentes el 42,9% de los pacientes presentaron dislipidemia: hipertrigliceridemia 21,7%, HDL-C bajo 19,7%, hipercolesterolemia 18,6% y LDL-C alto 13,7%.⁽¹³⁾

Diéguez Martínez *et al.*⁽¹⁴⁾ encontraron cifras de hipertrigliceridemia de 30,58% y 23,14% de HDL-C bajo, en estudiantes de Medicina.

Categoría de dislipidemias

Según *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII),⁽⁵⁾ las dislipidemias se clasifican en 6 tipos: HDL-C bajo (< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres); TG altos (≥ 150 mg/dL), hipercolesterolemia (≥ 240 mg/dL del colesterol total), LDL-C alto (≥ 160 mg/dL), dislipidemia aterogénica (triglicéridos ≥ 150 mg/dL + HDL-C bajo) y dislipidemia mixta (triglicéridos ≥ 150 mg/dL + colesterol total ≥ 240 mg/dL).

Una clasificación práctica de dislipidemia las divide en primarias y secundarias. Las causas primarias o genéticas se deben a mutaciones que aumentan la síntesis o reducen la eliminación de triglicéridos (TG) y colesterol y las secundarias se relacionan principalmente con estilos de vida sedentarios y al consumo de dietas hipercalóricas, con exceso de grasas saturadas, trans y colesterol; también con enfermedades como la DM2, nefropatía crónica, hipotiroidismo, determinados medicamentos y consumo excesivo de alcohol.

Etiología de dislipidemia

La etiología y fisiopatología de la dislipidemia es compleja, multifactorial y no bien comprendida, por la estrecha relación entre genes y factores ambientales; no obstante, se resumirán en este trabajo los aspectos básicos conocidos.

La dislipidemia de los estados de RI es consecuencia de un complejo fenotipo resultante de la interacción de múltiples genes de susceptibilidad y factores ambientales. Estos factores contribuyen a los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes, lo que provoca concentraciones anormales de los lípidos circulantes.

Las variaciones genéticas desempeñan un papel importante en el desarrollo de la dislipidemia, en especial de la hipertrigliceridemia. La hipertrigliceridemia puede aparecer por mutaciones de genes implicados en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos, como lipoproteína lipasa (LPL), APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 y GPD1.⁽¹⁵⁾

La mayoría de los casos de hipertrigliceridemia son poligénicos y frecuentemente coexisten con condiciones no genéticas. Así, las concentraciones plasmáticas de TG se modulan por efectos acumulativos de variantes raras o comunes en múltiples genes, además de la influencia de factores no genéticos secundarios. Como resultado, la mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia tienen un componente de susceptibilidad multigenética que interactúa con factores no genéticos y alteraciones del metabolismo de las partículas ricas en TG.

Algunas alteraciones genéticas asociadas a HDL-C bajo y mayor riesgo cardiovascular afectan los genes de CETP, A-I, A-II, C-II, C-III, A-IV, LCAT, ABCA y FTO.⁽¹⁵⁾

Las alteraciones genéticas y polimorfismos vinculados a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia afectan los genes del receptor de LDL, APO B100, APO E y LPA.⁽¹⁵⁾

Una dislipidemia primaria, la hipercolesterolemia familiar, se caracteriza por una tríada de hipercolesterolemia por aumento de LDL, xantomas tendinosos y enfermedad coronaria prematura.⁽¹⁶⁾ Esta enfermedad, uno de los trastornos monogénicos más frecuentes, se debe a mutaciones genéticas de los receptores de LDL o de proteínas relacionadas como ApoB o PCSK9.

Otras dislipidemias mendelianas con LDL-C elevado, como la sitosterolemia y la hipercolesterolemia autosómica recesiva, confirman el papel causal del LDL-C en la aterosclerosis.⁽¹⁶⁾

Los factores no genéticos se relacionan principalmente con factores ambientales y estilos de vida como obesidad abdominal, inactividad física, dietas no saludables y excesiva ingestión de alcohol. Estos factores alteran el metabolismo de los lípidos y, combinados con una condición genética predisponente, pueden provocar una dislipidemia significativa. Muchos de estos factores se vinculan a un aumento excesivo de la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos y a deficiencias en su aclaramiento plasmático, como ocurre en la obesidad, la RI y la DM2.

Alteraciones en lipoproteínas con apo B100

La apo B100 es una proteína sintetizada en el hígado que, a diferencia de las otras apoproteínas, no se intercambia entre las lipoproteínas y es un componente estructural de las VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL.

Las personas con RI tienen cantidades elevadas de LDL con un patrón de partículas más densas y pequeñas, aunque la concentración de LDL no esté elevada. Estas partículas LDL se mantienen más tiempo en la circulación, son más glicosiladas y oxidadas y pueden atravesar más fácilmente la superficie endotelial con mayor retención en la íntima arterial, lo que contribuye a la formación de la placa aterosclerótica.

Cuando hay hipertrigliceridemia, los lípidos neutros (TG y ésteres de colesterol) se intercambian entre las VLDL y LDL por acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (del inglés, *cholesterol ester transfer protein* –CETP-), lo que enriquece de TG a las LDL.⁽¹⁷⁾ Estas partículas ricas en TG son posteriormente hidrolizadas por LPL o lipasa hepática (del inglés, *hepatic lipase*-HL) hasta partículas de LDL pequeñas densas.⁽¹⁸⁾ Un intercambio similar de lípidos ocurre entre VLDL y HDL, lo que afecta adicionalmente la composición de las HDL plasmáticas.

Mecanismos de resistencia a insulina e incremento de VLDL en hígado

El hígado desempeña un papel central en la homeostasia de los TG.⁽¹⁹⁾ En contraste con el tejido adiposo, los hepatocitos no almacenan TG en condiciones normales y utilizan los ácidos grasos en la síntesis de TG o como combustible. Los TG se empaquetan con Apo B100 en partículas VLDL que se secretan a la circulación.

En la circulación, las VLDL, igual que los quilomicrones, son degradadas por LPL hasta partículas remanentes que pueden convertirse en IDL o LDL, en un complejo proceso. El empaquetamiento de los TG en los quilomicrones es similar e involucra a la proteína de transferencia microsomal (MTP).⁽¹⁹⁾

La sobreproducción de VLDL es la causa primaria de hipertrigliceridemia en ayunas en los pacientes con RI. La insulina desempeña un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de los lípidos en el hígado. Después de las comidas, la liberación pancreática de insulina inhibe la secreción de VLDL. Aunque el mecanismo es complejo y pobremente entendido, la insulina inhibe agudamente la síntesis de apo B, reduce la expresión de la MTP y favorece la degradación de apo B100.

La reducción de la síntesis y secreción de apo B por la insulina, demostrado en hepatocitos de ratas y humanos, se asocia con un incremento de la degradación de apo B100. Se considera un mecanismo dependiente de PI3-quinasa, dado que la inhibición aguda de esta quinasa revierte la acción de la insulina e incrementa VLDL-apo B y TG en personas vivas.⁽¹⁹⁾

En contraste con las acciones agudas de la insulina en el hígado, la exposición crónica de hepatocitos de ratas a la insulina provoca un aumento de la secreción de apo B100. La hiperinsulinemia crónica, que acompaña la RI, estimula la secreción de VLDL en humanos, lo que se explica en parte por la RI. El efecto agudo inhibitorio de la insulina sobre el ensamblaje de VLDL es mitigado en la RI, mientras aumenta la lipogénesis hepática, lo que contribuye a incrementar la síntesis de VLDL.

Además de incrementar la lipogénesis hepática, los modelos animales de DM2 y RI muestran incremento en la cantidad y actividad de MTP, lo que favorece la síntesis de VLDL y la hipertrigliceridemia en ayunas.

Las alteraciones hepáticas del metabolismo de lipoproteínas y lípidos durante la RI también se vinculan a alteraciones en la cascada de señalización de la insulina.⁽²⁰⁾ Esta cascada se inicia cuando la hormona se une a su receptor de membrana y se autofosforila el receptor, lo que provoca la fosforilación de tirosinas en sustratos intracelulares del receptor de insulina (del inglés, *insulin receptor substrates-IRS*).

La RI en niños y adolescentes se comporta de manera parecida a la presente en personas adultas, aunque otros factores pueden influir como el uso prolongado de esteroides, la terapia con hormona del crecimiento y algunas enfermedades genéticas raras debidas a mutaciones del receptor de insulina o de proteínas involucradas en la transducción de señales de la hormona; también la pubertad como condición fisiológica.⁽²¹⁾

Sobreproducción de VLDL en la resistencia a la insulina

Los tejidos sensibles a la insulina, como el adiposo, desempeñan un papel indirecto en la sobreproducción hepática de lipoproteínas. Los efectos inhibidores de insulina sobre la lipólisis y su capacidad para captar los ácidos grasos en los adipocitos, se reducen en RI, lo que provoca incremento del flujo de ácidos grasos y mayor exposición de los tejidos sensibles a la insulina a este flujo de ácidos grasos.

Las adipocinas liberadas del tejido adiposo, como la hormona de la saciedad leptina, son críticas en la regulación hepática del metabolismo de lípidos y lipoproteínas.

Los ratones ob/ob que han perdido la leptina representan un modelo genético de DM2 y esteatosis. En estos ratones se favorece la lipogénesis hepática. Además, la lipólisis en los adipocitos libera ácidos grasos al hígado y la posterior sobrecarga de lípidos. La leptina también modula los niveles hepáticos de apo B100, al reducir la insulina plasmática.

La resistencia a la leptina hepática incrementa el tamaño de las partículas de VLDL, debido a los mayores niveles de lípidos en el órgano y una mayor disponibilidad de lípidos para VLDL.

La adiponectina también tiene un rol beneficioso en la regulación del metabolismo de lípidos y glúcidos. La concentración de adiponectina se correlaciona negativamente con la adiposidad y se reducen en pacientes con DM2.⁽²²⁾ La administración de adiponectina disminuye la adiposidad visceral por la vía de la activación de la proteína quinasa, activada por AMP, lo que disminuye la lipogénesis hepática.⁽²³⁾

En la RI se reduce la adiponectina y se incrementa la resistencia a la leptina, lo que impide los efectos reductores de lípidos de estas hormonas.

Una determinante principal de la síntesis hepática de lípidos y lipoproteínas es la dieta. Las dietas ricas en grasas y carbohidratos refinados estimulan la lipogénesis y por tanto poseen un papel fundamental en la acumulación de lípidos en los hepatocitos y en el incremento de la liberación de VLDL.

Las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados omega-6, ácidos grasos monoinsaturados y saturados inducen esteatosis hepática, mientras que las dietas con omega-3 reducen el depósito hepático de lípidos y el riesgo de DM2. En pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia, los ácidos grasos omega-3 disminuyen los TG en sangre y reducen el riesgo cardiovascular.⁽²⁴⁾

Es interesante que la reducción del consumo de grasa en Estados Unidos desde 1994 hasta 2014 no se correlacionó con la disminución de la obesidad, lo cual podría relacionarse con un incremento del consumo de fructosa. La fructosa entra directamente a la vía glicolítica y a la formación de glicerol 3 fosfato y ácidos grasos y en última instancia a la acumulación de TG. Por tanto, la fructosa incrementa los TG postprandiales y las lipoproteínas que contienen apo B.

En resumen, un grupo de factores dietéticos, hormonales y otros desempeñan un papel importante en la regulación de la secreción de VLDL y contribuyen al incremento de la secreción de VLDL hepática en RI y DM2.

Hígado graso, inflamación y dislipidemia

La inflamación tiene un papel potencial en la patogenia de los trastornos metabólicos, como dislipidemia, hipertensión arterial y aterosclerosis subclínica.⁽⁶⁾

Se han empleado agentes sensibilizantes a la insulina para tratar la esteatosis hepática que han reducido los niveles de lípidos, la inflamación y la fibrosis hepáticos, cuando ha mejorado la sensibilidad a la insulina.⁽²⁵⁾ En la RI hepática no se comprometen los efectos lipogénicos de la insulina, por lo cual la insulina continúa favoreciendo la síntesis de TG por estimulación de LXR, un factor de transcripción que regula la transcripción de los genes SREBP-1c y FAS.

En casos donde se favorece el flujo de ácidos grasos al hígado, la síntesis de TG no dispone de todos los ácidos grasos, por lo que una considerable cantidad se oxida. Esto se acompaña de liberación anormal de hormonas y citocinas por el tejido adiposo como el factor de necrosis tumoral alfa (del inglés, *tumour necrosis factor- α -TNF- α*), IL-6, proteína C reactiva, leptina, adiponectina y resistina, lo que se asocia con dislipidemia, estrés oxidativo, RI e inflamación hepática.^(18,20)

En pacientes con simple esteatosis, la sobreproducción de VLDL representa un mecanismo compensatorio para la sobrecarga de lípidos hepáticos, lo que en última instancia incrementa la dislipidemia en ayunas y el riesgo de aterosclerosis.

Dislipidemia posprandial y secreción de quilomicrones en la resistencia a la insulina

Los trastornos posprandiales de los lípidos y lipoproteínas circulantes son también rasgos característicos de los estados de RI. La hipertrigliceridemia posprandial es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.

La lipidemia posprandial se debe a la tasa de producción y aclaramiento de lipoproteínas ricas en TG de la circulación. Cómo las VLDL hepáticas y los quilomicrones intestinales compiten por el mismo mecanismo de aclaramiento saturable, la cantidad de partículas de VLDL circulantes es el principal determinante de la lipidemia posprandial.⁽²⁶⁾

En el pasado la lipidemia posprandial en la RI se atribuía a una disminución del aclaramiento de partículas de la circulación. Esto se basaba en una disminución del catabolismo de los quilomicrones en pacientes con DM2. Sin embargo, el incremento de la síntesis de partículas de VLDL, su competencia con los quilomicrones por su eliminación y la reducida actividad posprandial de LPL en los estados de RI también contribuyen a estos cambios.

Además, se pensaba que la producción de lipoproteínas intestinales dependía exclusivamente de la cantidad de lípidos ingeridos. Aunque la grasa ingerida es el principal determinante de la secreción intestinal de lipoproteínas, la síntesis intestinal de lipoproteínas se regula estrictamente, aun en el estado de ayuno, por factores paracrinos y endocrinos y metabolitos circulantes, análogos a la secreción de lipoproteínas en el hígado.

La tasa de secreción de lipoproteínas que contienen apo B48 se incrementa en personas obesas, con RI y diabéticos. También la tasa de producción de apo B48 se correlaciona inversamente con el grado de sensibilidad a la insulina, aun en personas no diabéticas y la mejoría del control metabólico en pacientes con DM2 reduce las concentraciones posprandiales de partículas con apo B48.

Regulación de la secreción intestinal de lipoproteínas por lípidos y carbohidratos

El principal estímulo para la producción intestinal de lipoproteínas es la disponibilidad luminal de lípidos ingeridos. El contenido de lípidos de los quilomicrones se incrementa con la cantidad de grasa consumida y los alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados y saturados pueden afectar diferencialmente el número, tamaño y aclaramiento de los quilomicrones.

Los monosacáridos como la glucosa y la fructosa elevan la producción de quilomicrones en personas sanas durante la infusión intestinal de lípidos.⁽²⁷⁾ Los efectos de la glucosa involucran la movilización de los almacenes de TG en los enterocitos, mientras la fructosa es directamente lipogénica. Estos monosacáridos también incrementan la absorción intestinal de lípidos.

En estado de ayuno, el intestino todavía es capaz de secretar quilomicrones pequeños con escasos lípidos. Los lípidos necesarios para generar estas partículas se adquieren en parte de los ácidos grasos circulantes. La elevación aguda de los ácidos grasos en la circulación favorece la síntesis de apo B48 en roedores y humanos sanos.

El intestino delgado no solo absorbe los lípidos de la dieta, sino también sintetiza TG.⁽¹⁹⁾ La lipogénesis genera ácidos grasos del acetil-CoA, principalmente derivados de la glucosa. En animales con RI se incrementa la síntesis de ácidos grasos y colesterol y se reduce la oxidación de ácidos grasos en el intestino.

Péptidos intestinales y factores inflamatorios

La insulina inhibe la formación de quilomicrones en personas sanas.⁽²⁸⁾ Cómo se discutió antes, los defectos en la señalización de la insulina contribuyen a la dislipidemia posprandial. Además de la insulina, otras hormonas también afectan la secreción de quilomicrones, en particular los péptidos semejantes al glucagón (GLP-1 y GLP-2), secretados desde el intestino después de la ingestión de nutrientes.

Estudios en animales, humanos sanos o con DM2 demuestran que GLP-1 regula la dislipidemia posprandial al reducir la secreción intestinal de apo B48 y evitar el incremento posprandial de TG circulantes.⁽²⁸⁾

La capacidad de GLP-1 para mejorar la sensibilidad a la insulina, inhibir el vaciamiento gástrico, promover la saciedad y reducir el peso corporal contribuye a sus beneficiosos efectos en situaciones crónicas. Sin embargo, dado que GLP-1 reduce la síntesis de quilomicrones, su mecanismo de acción involucra otros efectos directos sobre el intestino o el eje intestino-cerebro.

La secreción de GLP-1 se reduce en pacientes diabéticos, lo que pudiera contribuir a la sobreproducción de quilomicrones observada en estas personas.⁽²⁸⁾

El intestino también cosecreta su péptido GLP-2, con rol en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la promoción del crecimiento del intestino.

También el GLP-2 promueve la liberación posprandial de quilomicrones e incrementa las concentraciones de TG, ácidos grasos y apo B48 en modelos de roedores y personas sanas.⁽¹⁹⁾

Aunque GLP-1 y GLP-2 son secretados en cantidades equimoleculares, en estados con RI la acción de GLP-2 parece favorecida, mientras se trastorna la acción de GLP-1. Este desbalance pudiera contribuir a la sobreproducción de quilomicrones en la RI y explicar el probable uso de GLP-1 en el tratamiento de la dislipidemia diabética.

HDL en la resistencia a la insulina

La concentración plasmática de HDL-C y su más abundante apoproteína (apo A-1) están inversamente correlacionadas con el riesgo cardiovascular, lo que refleja un metabolismo complejo e interrelacionado entre lipoproteínas ricas en TG y HDL.

En la RI se reduce la actividad de LPL por la insulina en el periodo posprandial.⁽⁸⁾ Además, el intercambio de lípidos neutros mediados por CETP entre lipoproteínas ricas en TG y HDL lleva a mayor transferencia de TG desde VLDL a las HDL, en intercambio con el colesterol esterificado.

La pérdida de colesterol esterificado desde las HDL se incrementa en la hipertrigliceridemia y produce partículas HDL ricas en TG y escasas en colesterol esterificado. Esto contribuye a una baja concentración de HDL-C en el plasma.⁽²⁹⁾ Los estudios cinéticos demuestran que la tasa de aclaramiento de HDL-apoA-I se incrementa en personas con RI, sin significativas reducciones en la síntesis de apo A-I.

Los estados con RI se caracterizan por una inflamación crónica de bajo grado asociada a bajo HDL-C. Las HDL sufren significativos cambios en su composición y estructura durante la inflamación: son más grandes, escasas en colesterol esterificado y ricas en colesterol, TG y ácidos grasos.⁽³⁰⁾ El contenido de Apo A-I se reduce y se incrementa el amiloide A sérico, que puede convertirse en la principal apo de las HDL. Estos cambios disminuyen las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de las HDL.

Las citocinas inflamatorias también pueden modular el metabolismo de HDL. La IL-6 reduce la formación de HDL mediante la inhibición de la LPL. La inflamación, además, incrementa la síntesis de VLDL y la concentración de TG en plasma, lo que contribuye a reducir los niveles de apo A-I y HDL, al promover su catabolismo.

La lipasa endotelial (del inglés, *endothelial lipase* -EL), un miembro de la familia de genes de LPL, se sintetiza en las células endoteliales y actúa en la superficie endotelial. En contraste a LPL y HL, la EL presenta una actividad primaria de fosfolipasa A1, con escasa actividad de hidrolasa de TG.

EL actúa más eficientemente sobre las HDL que sobre las otras lipoproteínas y es la principal determinante del HDL-C plasmático. Al hidrolizar los fosfolípidos, la EL reduce el tamaño de las HDL y genera HDL pequeñas y escasas en lípidos, rápidamente eliminadas por los riñones y el hígado. Además de su actividad catalítica, EL actúa como un puente entre las partículas de HDL y las células endoteliales y promueve la fijación y metabolismo de las lipoproteínas que contienen apo B y apo A-I. La inhibición de EL podría constituir un nuevo enfoque para elevar las HDL.

En seres humanos el polimorfismo del gen de EL provoca pérdida de función e incremento del HDL-C, aunque son inciertos los efectos sobre la enfermedad cardiovascular.

En humanos, los niveles plasmáticos de EL se correlacionan con marcadores inflamatorios. Este mecanismo puede en parte explicar las bajas concentraciones de HDL-C observadas en la RI.

Conducta terapéutica en los estados resistentes a la insulina

Las guías para el manejo de la dislipidemia en los estados con RI varían entre los países y organizaciones profesionales.^(6,29,31,32) En adultos con SM y DM2 deben evaluarse también los factores de riesgo tradicionales, como edad, género, hábito de fumar, hipertensión o enfermedad cardíaca.

Modificaciones en los estilos de vida

La primera etapa del tratamiento consiste en intervenir en los estilos de vida que agravan las causas de la dislipidemia. Las modificaciones en las dietas, la reducción del peso, el incremento de la actividad física y el abandono del hábito de fumar son medidas eficaces.

Recomendaciones dietéticas

Se recomienda consumir suficiente energía para mantener el peso corporal, la ingesta de grasa no debe exceder de 30% de la ingesta total, limitar la grasa saturada < 7% de las calorías totales, reemplazar la grasa saturada con grasa insaturada, pero limitando la grasa omega-6 < 10% del total de energía, evitar el consumo de ácidos grasos trans.⁽³²⁾ En pacientes con hipercolesterolemia, limitar la ingestión diaria de colesterol a 300 mg.

Consumir < 65% de carbohidratos y reducir el consumo de azúcar hasta 10-20% de la ingesta total, consumir > 25 g de fibra dietética, limitar el consumo de alcohol, consumir dietas ricas en granos enteros, frijoles, vegetales y pescado.⁽³²⁾

Recientes ensayos clínicos han demostrado los efectos beneficiosos del consumo de aceite de oliva enriquecido en fenoles en pacientes con hipercolesterolemia.⁽³³⁾

Ejercicios físicos

Se recomienda un incremento de la actividad física,⁽³²⁾ la realización sistemática de al menos 30 minutos diarios de ejercicios aerobios de moderada intensidad 4-6 veces (es apropiado alcanzar 55-75% de frecuencia cardíaca máxima calculada con la fórmula 220 – edad) y ejercicios de fuerza al menos dos veces por semana.

Los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular deben someterse a una evaluación médica antes de realizar los ejercicios.

Algunas intervenciones con dietas hipocalóricas y programas de ejercicios físicos aerobios han reducido significativamente las dislipidemias y otros trastornos metabólicos y clínicos asociados al SM.⁽³⁴⁻³⁶⁾

Hábito de fumar

De los más de 4 000 componentes del cigarro, la nicotina es uno de los más importantes que participan en la inflamación vascular y produce disfunción endotelial.⁽³⁷⁾

El hábito de fumar también incrementa los ácidos grasos en plasma, porque favorece la lipólisis e incrementa la RI, además de alterar el transporte inverso del colesterol. Un metanálisis encontró valores más altos de colesterol, TG, VLDL-C y LDL-C y concentraciones más bajas de HDL-C en fumadores.⁽³²⁾

Farmacoterapia

Las estatinas debería ser la primera terapia modificadora de lípidos en personas con suficientes factores de riesgo cardiovascular y que no han resuelto con medidas de cambios en los estilos de vida durante 4-6 meses. La vía de eliminación principal de las estatinas es hepatobiliar.⁽³²⁾

Aunque las estatinas bajan predominantemente el LDL-C y tienen menos efectos sobre la hipertrigliceridemia y el HDL-colesterol en los estados con RI, en grandes ensayos clínicos aleatorizados son efectivas en la prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM y DM2.

En pacientes con cardiopatía y diabetes más múltiples factores de riesgo cardiovascular, independientemente de las concentraciones de LDL-C, se indica la farmacoterapia, junto a la intervención sobre los estilos de vida (tabla I).

Tabla I. Farmacoterapia en tratamiento de las dislipidemias

Medicamentos	Dosis diaria	Efectos	Reacciones adversas	Contraindicaciones
Inhibidores de la síntesis de colesterol (estatinas)				
Lovastatina	20-80 mg	Reduce hasta 60% LDL-C Descenso moderado de TG Pequeños incrementos de HDL-C	Indigestión	Hepatopatía activa o crónica Embarazo Lactancia Combinadas con ciclosporina, macrólidos, antimicóticos o inhibidores de citocromo p450 (contraindicación relativa)
Pravastatina	10-40 mg		Dolor abdominal	
Simvastatina	20-40 mg		Hepatotoxicidad	
Fluvastatina	20-80 mg		Toxicidad muscular	
Atorvastatina	10-80 mg		Diabetes mellitus	
Rosuvastatina	5-40 mg			
Pitavastatina	1-4 mg			
Reductores de la absorción intestinal de colesterol				
Ezetimibe	10 mg una vez al día	Disminución del LDL-C (primaria) Aumento mínimo de HDL-C	Dolor abdominal Diarreas Flatulencia Fatiga Indigestión Reflujo gastroesofágico Anorexia Artralgia Espasmos musculares Dolor precordial Transaminasas, gamma glutamilo transpeptidasa y CPK elevadas	Hipersensibilidad Embarazo Lactancia Hepatopatía aguda Insuficiencia hepática
Fibratos				
Bezafibrate	400-600 mg, una a 3 veces, después de comidas	Reducción de TG por estímulo de lipoproteína lipasa Incrementa HDL-C	Indigestión Cálculos biliares de colesterol	Hepatopatía severa Litiasis biliar Hipersensibilidad a fibratos Insuficiencia renal
Fenofibrate	160-200 una vez al día, después de comidas		Miopatía Hepatitis	
Gemfibrozil	600-1200 mg, dos veces al día, 30 minutos antes de comidas			
Ciprofibrato	100-200 mg dosis única			

Anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9				
Alirocumab	Inyección subcutánea de 75 - 150 mg	Reducción significativa de LDL-C en monoterapia o combinada con estatinas	Reacción moderada en sitio de inyección subcutánea	Hipersensibilidad
Evolocumab	Inyección subcutánea de 140 mg/mL cada dos semanas o 420 mg mensuales		Nasofaringitis	
Secuestradores de ácidos biliares				
Colestiramina	4-8 g por vía oral 1-3 veces al día con las comidas	Reduce el colesterol Disminución del LDL-C (primaria) Leve aumento del HDL (secundario)	Distensión Náuseas Cólicos	Hipertrigliceridemia
Colestipol	5-30 g una vez al día con una comida o dividido con dos o más comidas		Estreñimiento	
Colesevelam	2,4-4,4 g una vez al día con comida		Aumenta TG	
Suplementos y vitaminas				
Ácidos grasos omega 3	2-4 g en dosis única	Reduce TG	Sabor a pescado en boca Cefalea Artralgia Eructos Diarrea	Hipersensibilidad
Niacina	Liberación inmediata: 500 mg 2 veces al día-1000 mg 3 veces al día Liberación extendida: 500-2 000 mg una vez al día antes de acostarse	Fármaco más eficaz para aumentar la concentración de HDL	Sofocos Alteración de la tolerancia a la glucosa Aumento del ácido úrico Administración de aspirina para reducir los sofocos	Hipersensibilidad Sangramiento Úlcera péptica activa Lactancia Insuficiencia hepática severa

Para los pacientes que no toleran las estatinas o no han resuelto los objetivos terapéuticos de reducción de LDL-C con dosis máximas de estatinas, pueden usarse ezetimibe o secuestradores de ácidos biliares, tanto en monoterapia o combinados con bajas dosis de estatinas.

En la actualidad no hay consenso con respecto a la farmacoterapia de la hipertrigliceridemia, excepto en la marcada hipertrigliceridemia (TG en plasma > 10 mmol/L), en que se recomienda para la prevención de la pancreatitis aguda.

Aunque los ensayos clínicos no apoyan el uso como primera línea de fibratos o su adición a las estatinas en casos de hipertrigliceridemia moderada (TG < 200 mg/dL o 2,3 mmol/L), algunas evidencias sustentan su posible utilidad en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

Un metanálisis de un nuevo fibrato, pemafibroato, encontró una significativa reducción de TG, similar al efecto del fenofibrato, mejoría en las concentraciones de HDL-C y no HDL-C, con menores efectos adversos, aunque se requieren estudios que evalúen sus efectos a largo plazo.⁽³⁸⁾

Las nuevas terapias elevadoras de HDL-C no han demostrado sus promesas en ensayos clínicos, a pesar de sus impresionantes efectos elevadores de HDL.

Las lipoproteínas ricas en TG constituyen un factor de riesgo cardiovascular, por lo que se están ensayando nuevos medicamentos, como volanesorsen, evinacumab y pradigastat, que pudieran ser útiles en el futuro.⁽¹⁹⁾

El colesterol no HDL (no HDL-C) refleja el colesterol transportado por las lipoproteínas aterogénicas (LDL, IDL, VLDL y remanentes), crucial para la predicción del riesgo cardiovascular y estrechamente asociado a la progresión de la placa ateromatosa.⁽³⁹⁾ Algunos metaanálisis han demostrado que no HDL-C se correlaciona más con eventos cardiovasculares que LDL-C, tanto a nivel basal como durante la terapia.⁽³⁹⁾

Recientemente, *International Atherosclerosis Society* (2015) y las guías brasileñas de dislipidemia (2017) han recomendado utilizar el no HDL-C como diana terapéutica y parámetro de evaluación de dislipidemias, en especial en pacientes con altas concentraciones de TG (> 400 mg/dL).⁽³⁹⁾

Conclusiones

Las personas con estados de RI como el SM, obesidad y DM2 presentan un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y la dislipidemia típica que acompaña a estas enfermedades tiene una contribución importante con este riesgo.

La RI desempeña un papel central en la aparición de estas alteraciones en el metabolismo de los lípidos. La sobreproducción de lipoproteínas ricas en TG por el hígado e intestino, unido a trastornos en la eliminación de estas partículas y sus remanentes, provoca que se eleven los TG en ayunas y posprandialmente, lo que contribuye a la reducción de HDL-C y a la formación de partículas de LDL pequeñas densas.

Esta dislipidemia aterogénica se debe a interacciones entre los genes y factores ambientales que originan un riesgo acumulativo para el desarrollo de la dislipidemia. Por tanto, se requieren modificaciones en los estilos de vida y fármacos para tratar esta dislipidemia tan prevalente en la RI.

Referencias Bibliográficas

1. Arsentales Montalva V, Tenorio Guadalupe M, Bernabé Ortiz A. Asociación entre actividad física ocupacional y síndrome metabólico: Un estudio poblacional en Perú. Rev Chilena Nutr. 2019 [citado 6 sep 2019]; 46(4): 392-399. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182019000400392>
2. Silva Oliveira J, Silva de Oliveira Boery RN. Associação de variantes polimórficas com síndrome metabólica: uma revisão integrativa. J Vasc Bras. 2018 [citado 6 sep 2019];17(2): 141-147. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.007917>

3. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 [citado 7 sep 2019]; 17(1): 122. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119242/pdf/12933_2018_Article_762.pdf
4. Carballo Ramos EV, Miguel Soca PE. Trastornos metabólicos en la obesidad abdominal. *Rev Habanera Cienc Méd*. 2018 [citado 6 sep 2019]; 17(6): 1005-1008. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000601005&lng=es
5. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 [citado 6 sep 2019]; 285(19):2486-2497. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/193847>
6. Lian Y, Xie L, Liu Y, Tang F. Metabolic-related markers and inflammatory factors as predictors of dyslipidemia among urban Han Chinese adults. *Lipids Health Dis*. 2019 [citado 6 sep 2019]; 18(1):167. Disponible en: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-1109-1>
7. González Rivas JP, Nieto Martínez R, Brajkovich I, Ugel E, Rísquez A. Prevalence of Dyslipidemias in Three Regions in Venezuela: The VEMSOLS Study Results. *Arq Bras Cardiol*. 2018 [citado 6 sep 2019]; 110(1): 30–35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5831299/pdf/abc-110-01-0030.pdf>
8. Miguel Soca P, Sarmiento Teruel Y, Mariño Soler AL, Llorente Columbié Y, Rodríguez Graña T, Peña González M. Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo en adultos mayores de Holguín. *Rev Finlay*. 2017 [citado 7 sep 2019]; 7(3): 155-167. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000300002&lng=es

9. Pérez Berlanga AM, Hernández Piferrer G, Rodríguez Diéguez M. Determinaciones de laboratorio clínico en pacientes obesos y su relación con el síndrome metabólico. CCM. 2017 [citado 6 sep 2019];21(3). Disponible en: <http://www.revcoocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2567>

10. Miguel Soca PE, Rivas Estévez M, Sarmiento Teruel Y, Mariño Soler AL, Marrero Hidalgo M, Mosqueda Batista L, *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome Risk Factors in Adults in Holguín, Cuba (2004–2013). Medicc Rev. 2016 [citado 6 sep 2019]; 18 (1-2). Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/medicc/2016.v18n1-2/28-33/en>

11. Carvalho Ribeiro de Sá L, Monteles Nascimento L, Medeiros Mascarenhas MD, Pacheco Rodrigues MT, Oliveira Gomes KR, de Macêdo Gonçalves Frota K. Factores asociados con el perfil lipídico de adolescentes. Rev Chilena Nutr. 2019 [citado 6 sep 2019]; 46(1): 32-38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182019000100032>

12. Al Duais MA, Al Awthan YS. Prevalence of dyslipidemia among students of a Yemeni University. J Taibah Univ Med Sci. 2019 [citado 6 sep 2019]; 14(2): 163–171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694883/pdf/main.pdf>

13. Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Kara FK, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015 [citado 6 sep 2019]; 7(3): 228–234. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677559/pdf/JCRPE-7-228.pdf>

14. Diéguez Martínez M, Miguel Soca P, Rodríguez Hernández R, López Báster J, Ponce de León D, Reyna Carralero J. Prevalence of hypertriglyceridemia and cardiovascular risk factors in students from the University of Medical Sciences. Holguin, 2014-2015. Medisur. 2018 [citado 6 sep 2019]; 16(1): 35-46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100007&lng=es
15. Palacio Rojas M, Prieto C, Bermúdez V, Garicano C, Núñez Nava T, Martínez MS, *et al.* Dyslipidemia: Genetics, lipoprotein lipase and HindIII polymorphism. Version 2. F1000Res. 2017 [citado 6 sep 2019]; 6: 2073. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6171722/pdf/f1000research-6-17787.pdf>
16. Tada H, Kawashiri MA, Yamagishi M. Clinical Perspectives of Genetic Analyses on Dyslipidemia and Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb. 2017 [citado 6 sep 2019]; 24(5): 452–461. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429159/pdf/jat-24-452.pdf>
17. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. World J Diabetes. 2019 [citado 6 sep 2019]; 10(5):280-290. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.280>
18. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019 [citado 6 sep 2019]; 20(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539803/pdf/ijms-20-02215.pdf>
19. Reiner Ž. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Novel Targets for Anti-atherosclerotic Therapy. Korean Circ J. 2018 [citado 6 sep 2019];48(12):1097-1119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221868/>

20. Vázquez Jiménez JG, Roura Guiberna A, Jiménez Mena LR, Olivares Reyes JA. El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. Gac Med México. 2017[citado 6 sep 2019];153(7):852-863. Disponible en: http://gacetamedicademexico.com/files/gmm_153_7_852-863.pdf
21. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. Front Endocrinol (Lausanne). 2019[citado 7 sep 2019]; 10: 342. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558106/pdf/fendo-10-00342.pdf>
22. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. Int J Mol Sci. 2019[citado 6 sep 2019]; 20(5): 1190. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6429491/pdf/ijms-20-01190.pdf>
23. Ruan h, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. J Mol Cell Biol. 2016[citado 6 sep 2019]; 8(2): 101–109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816150/pdf/mjw014.pdf>
24. Ide K, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Ishikawa T, Maezawa Y, *et al.* N-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a pilot study. Lipids Health Dis. 2018[citado 6 sep 2019]; 17(1):51. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855932/pdf/12944_2018_Article_706.pdf
25. Flisiak Jackiewicz M, Lebensztejn DM. Update on pathogenesis, diagnostics and therapy of nonalcoholic fatty liver disease in children. Clin Exp Hepatol. 2019[citado 6 sep 2019]; 5(1):11-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431091/pdf/CEH-5-83152.pdf>

26. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018[citado 6 sep 2019]; 25(9): 771–782. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143775/pdf/jat-25-771.pdf>
27. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017[citado 6 sep 2019]; 2017:3102737. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763059/pdf/MI2017-3102737.pdf>
28. Closs CI, Ruiz Diaz MA, Cafferata AM, Becú Villalobos D, Nogueira JP. Rol del enterocito en la dislipidemia de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina (B Aires).* 2018[citado 6 sep 2019]; 78(2):91-98. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/29659358.pdf>
29. Rygiel K. Hypertriglyceridemia - Common Causes, Prevention and Treatment Strategies. *Curr Cardiol Rev.* 2018[citado 6 sep 2019];14(1):67-76. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180123165542>
30. Riggs KA, Rohatgi A. HDL and Reverse Cholesterol Transport Biomarkers. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019[citado 6 sep 2019]; 15 (1):39-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6489608/pdf/i1947-6094-15-1-39.pdf>
31. Anderson TJ, Mancini GB, Genest J Jr, Grégoire J, Lonn EM, Hegele RA. The new dyslipidemia guidelines: what is the debate? *Can J Cardiol.* 2015[citado 6 sep 2019]; 31(5):605-612. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.007>
32. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, *et al.* 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *Korean J Intern Med.* 2019[citado 6 sep 2019]; 34(5):1171. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.188.e1>

33. Pedret A, Fernández Castillejo S, Valls RM, Catalán Ú, Rubió L, Romeu M, *et al.* Cardiovascular Benefits of Phenol-Enriched Virgin Olive Oils: New Insights from the Virgin Olive Oil and HDL Functionality (VOHF) Study. *Mol Nutr Food Res.* 2018[citado 6 sep 2019]; 62 (16): 1800456. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800456>

34. Miguel Soca PE, Cruz Torres W, González Ferrer J, Cardona Cáceres X, Cruz Lage LA, Hernández Tamayo M. Efectos beneficiosos de cambios en la dieta y ejercicios físicos en mujeres obesas con síndrome metabólico. *Panorama. Cuba Salud.* 2009 [citado 8 sep 2019];4(3). Disponible en: <http://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/121>

35. Miguel Soca PE, Peña Pérez I, Niño Escofet S, Cruz Torres W, Niño Peña A, Ponce De León D. Ensayo clínico aleatorio: papel de la dieta y ejercicios físicos en mujeres con síndrome metabólico. *Aten Prim.* 2012[citado 6 sep 2019]; 44 (7): 387-393. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.07.010>

36. Ochoa Expósito K, Rivas Estévez M, Miguel Soca PE, Batista Hernández A, Leyva Sicilia Y. Ensayo no aleatorizado: impacto de cambios en la dieta y ejercicios físicos en pacientes adultos con síndrome metabólico. *CCM.* 2015 [citado 6 sep 2019];19(3). Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2156>

37. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017[citado 6 sep 2019]; 2017:3102737. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763059/pdf/MI2017-3102737.pdf>

38. Ida S, Kaneko R, Murata K. Efficacy and safety of pemaflibrate administration in patients with dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 [citado 8 sep 2019]; 18(1): 38. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6429757/pdf/12933_2019_Article_845.pdf

39. Barbalho SM, Tofano RJ, Bueno de Oliveira M, Rodrigues Quesada K, Ricci Barion M, Akuri MC, *et al.* HDL-C and non-HDL-C levels are associated with anthropometric and biochemical parameters. *J Vasc Bras*. 2019 [citado 5 sep 2019]; 18: e20180109. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.180109>