

Obesidad y dislipidemias

Paris Troyo-Barriga*

Resumen

La obesidad es un problema importante de salud pública mundial. Una de las alteraciones metabólicas más deletéreas de este padecimiento es la dislipidemia que con frecuencia la acompaña, misma que es altamente aterogénica. Su patrón fenotípico habitual es la hipertrigliceridemia preprandial, la hiperlipidemia no HDL postprandial, el aumento real en la producción de partículas densas y pequeñas de LDL, así como la baja producción de colesterol HDL. El tratamiento integral de la dislipidemia en el paciente obeso deberá de incluir siempre la identificación y manejo de factores de riesgo que interactúan en el padecimiento, además de la valoración del riesgo contra el beneficio farmacológico. En el futuro, las nuevas herramientas terapéuticas tales como la farmacogenómica, podrán corregir en cadena otros estados comórbidos que con frecuencia se encuentran en la obesidad.

Palabras clave: obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico, triglicéridos, colesterol.

Su importancia clínica

Desde el punto de vista metabólico la adiposidad es uno de los estados clínicos que conforman el síndrome de resistencia a la insulina. La obesidad, o un exceso de grasa corporal, favorece la expresión de los mismos fenotipos principales a los descritos en otras formas de resistencia a la insulina, principalmente los de la hipertensión arterial sistémica, la hiperglicemia de ayuno y postprandial y la dislipidemia caracterizada por elevación de triglicéridos (TG), producción de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) densas y pequeñas y reducción del colesterol de alta densidad (HDL). Es bien conocido que el exceso de grasa intraabdominal es más peligrosa que cuando ésta se encuentra distribuida homogéneamente en el cuerpo.¹ La dislipidemia de la obesidad y presumiblemente el riesgo cardiovascular conferido por esta deberían de ser reversibles mediante dietas hipocalóricas y con ello la pérdida de peso; sin embargo, hasta el momento actual no hay estudios prospectivos que lo corroboren. Por otro lado, el desarrollo epidémico de la obesidad y su impacto en la enfermedad

Summary

Obesity is an important world-wide public health problem. One of the most deleterious metabolic derangements of the disease is the dyslipidemia frequently involved that is highly atherogenic. The usual phenotypic pattern is fasting hypertriglyceridemia, non-HDL post-prandial hyperlipidemia and a real increased production of small-dense LDL particles, as well as low production of HDL cholesterol. An integral therapeutic plan on obese dyslipidemic patients must include always the identification and management of risk factors that interact within the disease, as well as to know its pharmacological risk-benefit ratio. In the future, new therapeutic tools targeting deranged metabolic pathways (as pharmacogenomics) could correct in a cascade fashion other comorbid conditions commonly found in obesity.

Key words: Obesity, Dyslipidemia, Metabolic syndrome, Triglycerides, Cholesterol.

cardiovascular amenaza con incrementar su prevalencia y sus consecuencias, las cuales afectan directamente a los pacientes en su morbilidad.

La dislipidemia de la obesidad

En nuestro medio, la obesidad y la dislipidemia se asocian comúnmente, debido a que es altamente frecuente que exista algún fenotipo de dislipidemia cuando el índice de masa corporal se encuentra entre 25.2 y 26.6 kg/m². Sin embargo, el estudio más grande y completo de la relación entre la obesidad y los lípidos sanguíneos es el Informe del Examen Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de Norteamérica (NHANES).³ Los informes por separado de dislipidemia en hombres y mujeres y en grupos étnicos diferentes reflejan un patrón dislipidémico en común: el aumento en la cantidad real de TG, colesterol no HDL elevado (principalmente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, LDL), y colesterol HDL bajo. En hombres y mujeres obesos jóvenes, los datos del NHANES han demostrado que los

* Coordinador de Cardiología, Fundación Clínica Médica Sur. Miembro de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Puente de Piedra No. 150 Consultorio 801 Torre II Col. Toriello Guerra, Delegación Tlalpan C.P. 14050. México, D.F.

niveles de colesterol total y de LDL son mayores en los obesos que en los no obesos. Es importante recalcar que la gordura *per se*, sin separarla del grado de obesidad (sobrepeso contra obesidad) o distribución (central vs periférica) exhibe un efecto de dosis-respuesta en los lípidos sanguíneos, específicamente como un aumento de VLDL, TG y colesterol, y un incremento relativo en las partículas densas y pequeñas de LDL. En promedio, mientras más grasa, mayor posibilidad de que un individuo se vuelva dislipidémico y exprese más elementos del síndrome metabólico. Sin embargo, gramo a gramo, los adipocitos exhiben su impacto más evidentemente deletéreo cuando se localizan centralmente. En comparación a la grasa periférica, la grasa central es resistente a la insulina y recicla ácidos grasos más rápidamente a través de la lipólisis.⁴ La edad y el sexo también son modificadores importantes del impacto de la obesidad en los lípidos sanguíneos. El obeso más joven tiene cambios relativamente mayores en los lípidos sanguíneos a cualquier nivel dado de obesidad. Por otra parte, las mujeres con sobrepeso pueden tener algunos de los patrones de obesidad diferentes a los del hombre obeso. Para las mujeres jóvenes, el exceso de peso

corporal parece estar asociado con niveles de colesterol total no HDL y LDL más altos, niveles de TG más altos y niveles de colesterol HDL más bajos. La relación entre colesterol total: colesterol HDL parece estar más alta en mujeres obesas posmenopáusicas, debido a concentraciones mucho más bajas de HDL colesterol. Los niños y niñas con sobrepeso también demuestran este patrón dislipidémico aterogénico, reflejado por correlaciones positivas del IMC con TG, colesterol LDL y TG y una asociación negativa con el colesterol HDL.⁵ El Estudio Bogalusa encontró elevaciones adversas de lipoproteína sérica primariamente en niñas obesas pero no en niños. Estos cambios ominosos en las lipoproteínas se reflejan probablemente en las estrías grasas arteriales que aparecen en las décadas tempranas de la vida.⁶ El patrón dislipidémico descrito entre norteamericanos hombres, mujeres y niños se han encontrado también en una variedad de poblaciones étnicas incluyendo asiáticos, hispanoamericanos e indios americanos.⁷ Finalmente, el estudio NHANES III también ha demostrado que en los pacientes con síndrome metabólico, la incidencia de obesidad, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia es mayor de 75%.

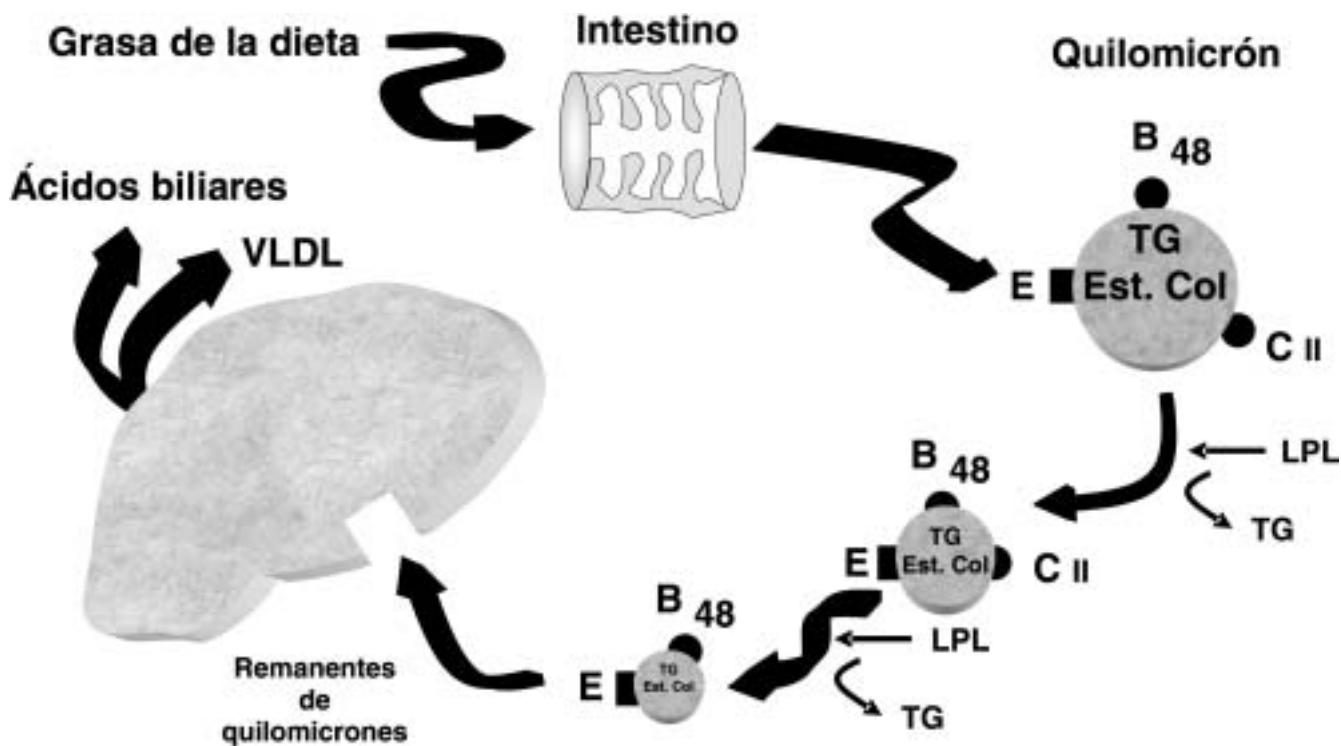


Figura 1. Transporte exógeno de lípidos. La grasa ingerida se absorbe en el intestino delgado y llega a la sangre en forma de quilomicrones. La grasa se degrada en forma de triglicéridos y ésteres de colesterol transportados por las apoenzimas B48, CII y E. Mediante la acción de la lipoproteína-lipasa (LPL), suceden reacciones lipolíticas sucesivas hasta que los remanentes de quilomicrones entran al hígado a través de un receptor específico, excretándose en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y ácidos biliares.

Fisiopatología molecular de la dislipidemia en la obesidad

La obesidad central es la principal causa de resistencia a la disposición de glucosa mediada por insulina y de la hiperinsulinemia compensatoria, que a su vez son responsables de casi todas las alteraciones asociadas con las lipoproteínas. Existen tres componentes principales de la dislipidemia que ocurre en la obesidad: aumento de las lipoproteínas ricas en TG tanto en los estados pre y postprandial, disminución del colesterol HDL y aumento de las partículas densas y pequeñas de LDL.

Para entender bien la fisiopatología molecular de las dislipidemias en la obesidad y en los síndromes de resistencia a la insulina, es menester conocer primero el transporte y metabolismo normal de los lípidos y de las lipoproteínas involucradas (Figuras 1 a 4).⁷ Debido a que el metabolismo de todas las lipoproteínas se encuentra altamente interrelacionado (Figuras 3 y 4), es muy probable que exista un defecto metabólico fundamental en común que explique todos los cambios en las lipoproteínas en la dislipidemia de los estados de resistencia a la insulina. De hecho, es raro que se encuentren separados en

individuos con resistencia a la insulina u obesidad.

Los estudios poblacionales han encontrado de manera constante asociaciones entre la resistencia a la insulina y los TG totales o los contenidos en las VLDL en el plasma. Las asociaciones continúan siendo importantes cuando se ajustan para las covariables principales, como la edad, el tabaquismo y la actividad física, y parecen ser congruentes en uno y otro sexos y entre varias poblaciones, tales como en blancos, en negros, hispánicos, asiáticos e indios americanos. Estos estudios claramente muestran una fuerte correlación de la dislipidemia con la obesidad, especialmente cuando se encuentra dispuesta en forma central.

Hipertrigliceridemia en el ayuno

La sobreproducción hepática del VLDL parece ser el defecto principal y crucial del estado de resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad y a la hiperinsulinemia compensatoria (Figura 4). La incapacidad para suprimir la producción hepática de glucosa, la incapacidad para

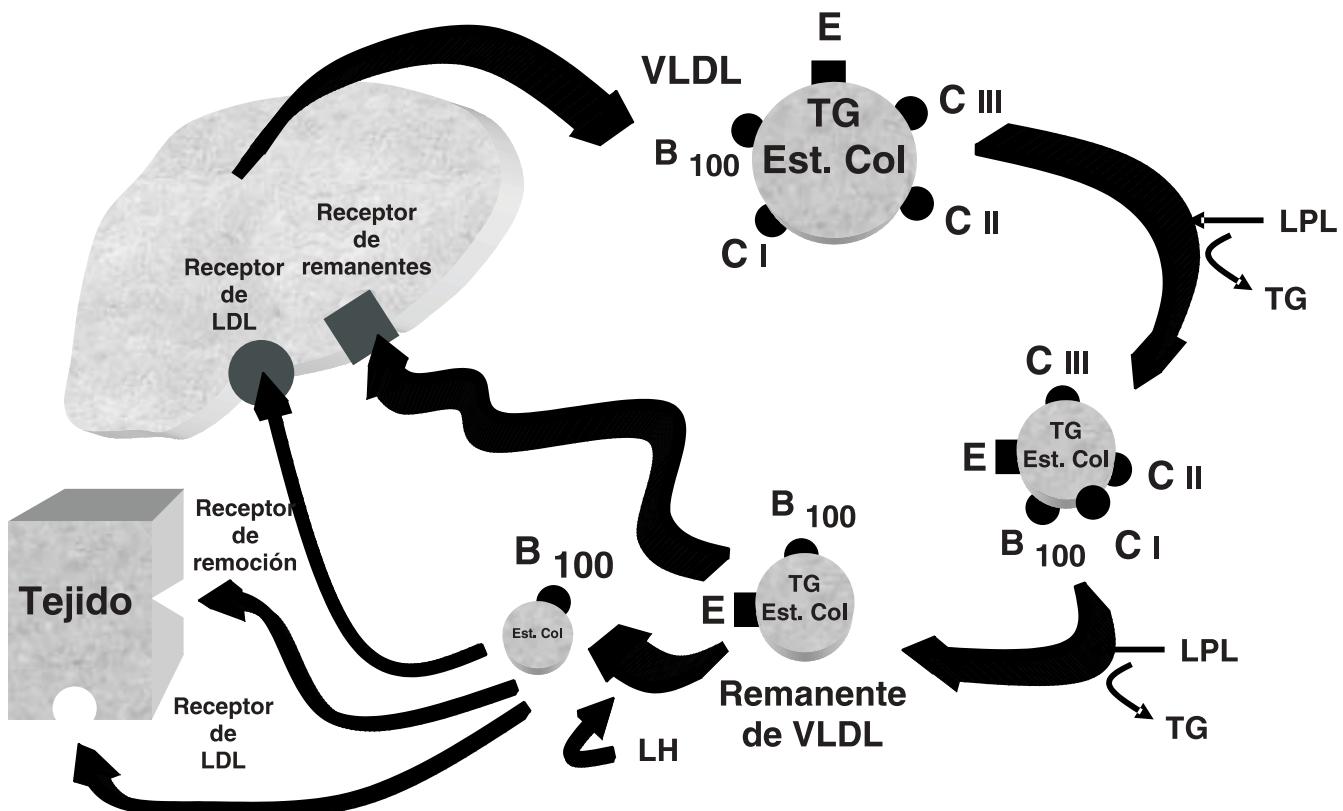


Figura 2. Transporte endógeno de lípidos. La VLDL excretada por el hígado nuevamente es lipolizada mediante la acción de la LPL hasta quedar atrapados sus remanentes en la apo B-100. Mediante la acción de la lipasa hepática (LH), los ésteres de colesterol (Est. Col.) transportados por la apolipoproteína B-100 reingresan al hígado por medio de los receptores de remanentes y de LDL específicos. Dichos ésteres pueden llegar en forma alternativa a los tejidos a través de los receptores de remoción y de LDL.

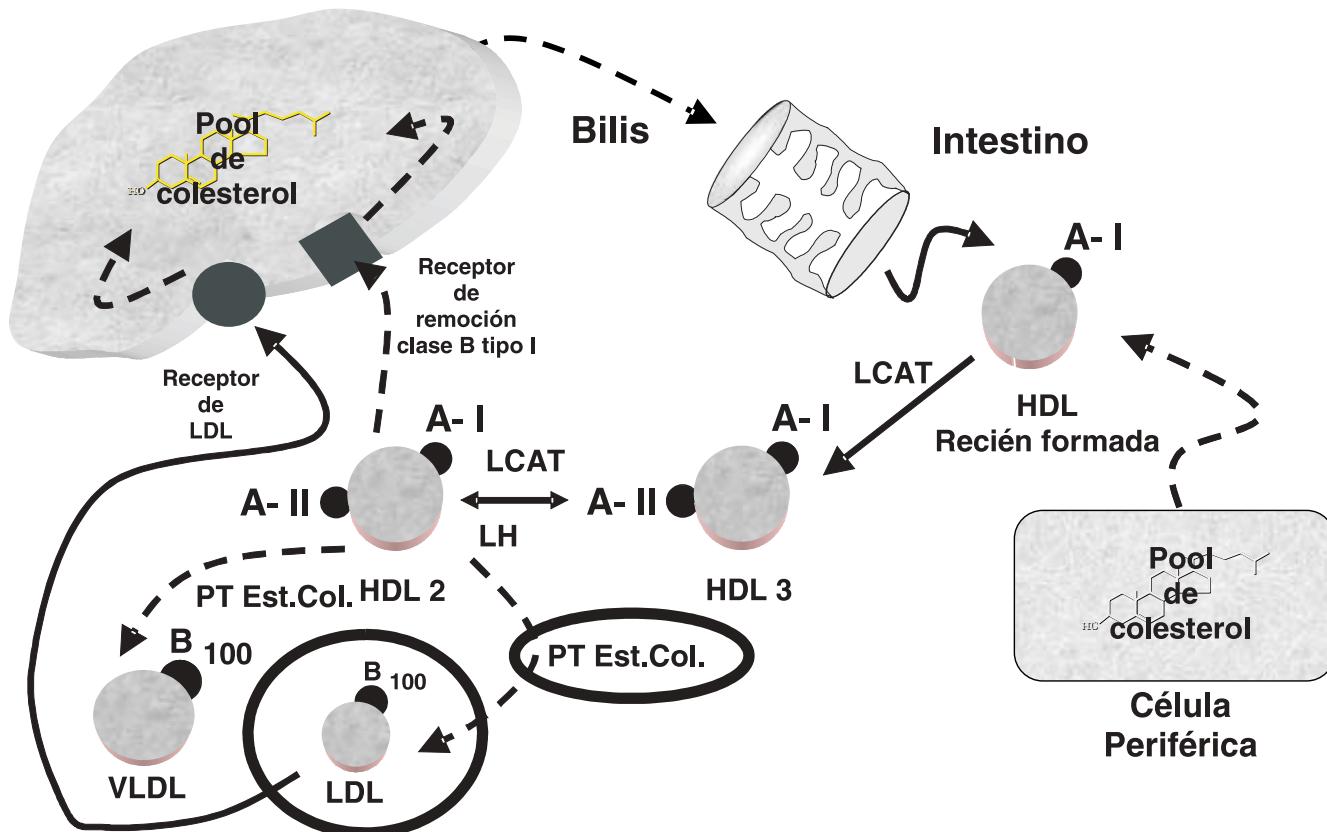


Figura 3. Metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La HDL se forma a través de la absorción intestinal de lípidos y del pool de colesterol de las células y es transportada por la apolipoproteína A-I. Mediante la acción de la enzima lecitin:colesterol acil transferasa (LCAT), la HDL es convertida en HDL 3, transportada por las apolipoproteínas A-I y A-II. La LCAT prosigue con el proceso de maduración de la HDL para formar la HDL 2, o bien esta última puede reconstituirse en HDL 3 mediante la acción de la lipasa hepática (LH). La HDL2 puede cambiar su conformación a VLDL o LDL mediante la acción de la proteína transformadora de ésteres de colesterol (PT Est.Col.); ésta última es transportada así hacia su receptor hepático vía apo-B100. Finalmente, la HDL2 puede ser transportada al pool metabólico de colesterol hepático por las apolipoproteínas A-I y A-II a través del receptor de remoción de clase B tipo I.

adquirir glucosa por parte del músculo y su oxidación y la incapacidad de suprimir la liberación de ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo son las consecuencias más importantes de la resistencia a la insulina en el hígado, músculo y tejido adiposo, respectivamente. Estos eventos dan origen al incremento de ácidos grasos no esterificados y al flujo de glucosa hacia el hígado, el cual es un regulador importante de la producción de la VLDL hepática.⁹

Otro sitio clave en la regulación de secreción de VLDL es la velocidad de degradación de la apo B-100. La apo B-100 recién sintetizada permanece asociada al retículo endoplásmico rugoso y se degrada por el sistema ubiquitina/proteasoma, o se trastoca hacia la luz y se incorpora a los precursores de VLDL pobre en lípidos. Despues, la apo B-100 luminal se degrada o avanza, adquiriendo los lípidos de VLDL remanentes en el retículo endoplásmico liso y/o aparato de Golgi. La apo B-100 se estabiliza y protege de la degradación por la proteína de

choque térmico 70 (HSP-70). Los lípidos y la proteína triglicérida microsomal (proteína heterodimérica de transferencia lipídica que se requiere para el ensamblaje de las lipoproteínas que contienen apo B), juegan un papel fundamental en la translocación de apo B-100. Si esto no ocurre, la apo B-100 se degrada.

Parece ser que la insulina juega un papel importante en la degradación intracelular de la apo B-100 recién translocada. Así, en los estados de resistencia a la insulina existe una incapacidad para suprimir la degradación de apo B-100, lo que se traduce en un desbalance entre la secreción y degradación a favor de la primera.¹⁰

Se ha inferido mediante observaciones experimentales que la sobreproducción de la apo B de la VLDL hepática parece ser consecuencia tanto del aumento de la estabilidad intracelular de la apo B recién formada como del aumento en la expresión de la proteína triglicérida microsomal (PTM).¹¹ De hecho, la insulina también regula en forma negativa la expresión génica de la PTM, lo que

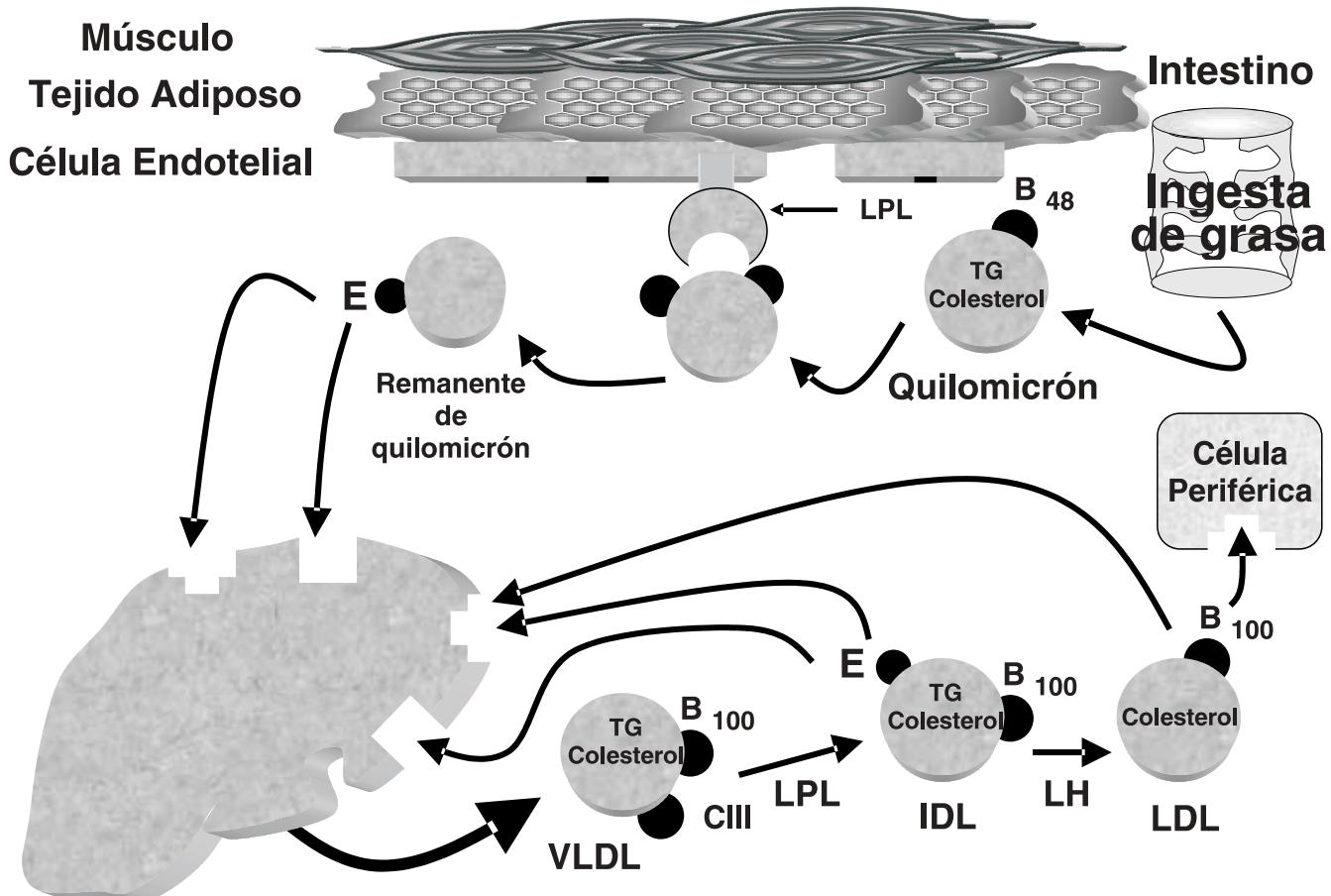


Figura 4. Metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en ayuno y post-prandio. El papel de la apolipoproteína C-II es la activación de la lipoproteín-lipasa, mientras que la apolipoproteína E es fundamental para la depuración de lipoproteínas ricas en triglicéridos. (LPL= lipoproteín-lipasa, TG= triglicéridos, VLDL= lipoproteína de muy baja densidad, IDL= lipoproteína de densidad intermedia, LDL= lipoproteína de baja densidad, LH= lipasa hepática).

resulta en una disminución de su transcripción, aunque se requieran cambios sutanciales en los niveles de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) para afectar los niveles de PTM.^{12,13} Además, ni la PTM ni los TG recién sintetizados parecen ser necesarios para el ensamblaje tardío de apo B-100 – lipoproteína y su secreción. Así, el resultado final en los estados clínicos de resistencia a la insulina es un aumento en el ensamblaje y secreción de VLDL.

Además del incremento en la síntesis, la resistencia a la insulina de la obesidad se caracteriza por la disminución en la remoción de lípidos ricos en TG. La insulina es un estimulante para la actividad de la lipoproteín-lipasa (LPL), aumentando el RNAm de la LPL y así aumentando su tasa de síntesis. La actividad de la LPL en el músculo esquelético de sujetos con resistencia a la insulina ha mostrado ser menor, lo que sugiere una regulación defectuosa de LPL por parte de la insulina. Así, la disminución de la actividad de la LPL y su masa en la resistencia a la insulina enlentecen la cascada metabólica

normal de lipoproteínas, lo que da como resultado una disminución en la eliminación de VLDL.^{14,15} Las partículas de VLDL son eliminadas de la circulación principalmente por el receptor de LDL, también conocido como receptor apo B/E. La transcripción del gen del receptor de LDL se regula mediante la concentración intracelular de colesterol, hormonas y factores de crecimiento. Existen proteínas de unión reguladoras que se encuentran involucradas en la vía de señales de transducción de insulina y del factor de crecimiento semejante a la insulina, las que llevan a la activación del gen del receptor de LDL.¹⁶ La resistencia a la insulina asociada con la obesidad puede impedir también la actividad del receptor de LDL, contribuyendo así a la eliminación retardada de partículas de VLDL.

La insulina suprime en forma aguda la velocidad de producción total de partículas de VLDL principalmente mediante la disminución de la producción de VLDL1, sin afectar la que contiene lípidos ricos en TG (VLDL2).¹⁷ Este efecto parece ser independiente de la disponibilidad

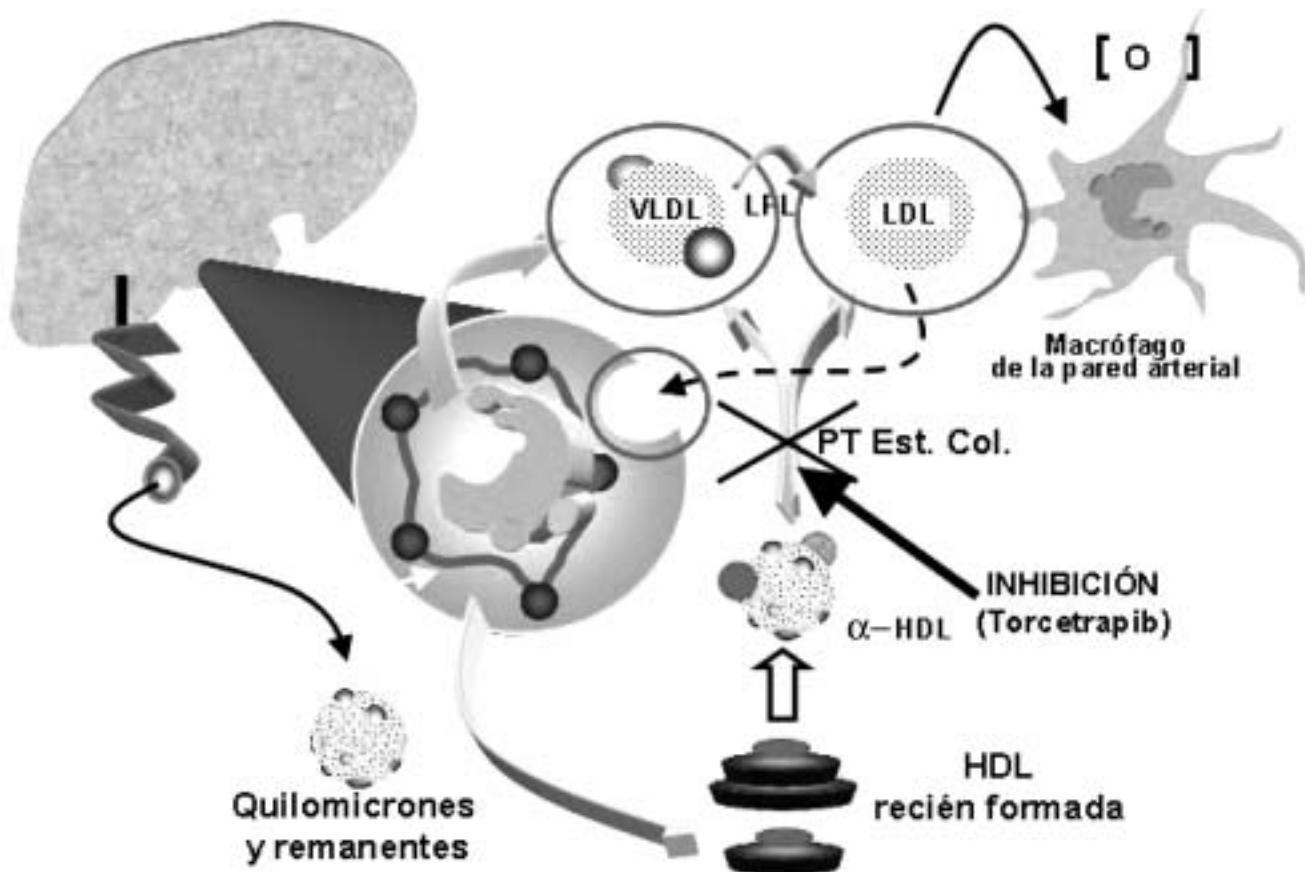


Figura 8. Mecanismo de acción del Torcetrapib, un inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (véase el texto).

de ácidos grasos no esterificados.¹⁸ En la diabetes tipo 2, la insulina parece ser incapaz de inhibir la liberación brusca de VLDL1 del hígado, a pesar de una supresión eficiente de ácidos grasos no esterificados.¹⁹ Sin embargo, la disminución de partículas VLDL circulantes después de la acción aguda de la insulina en pacientes sensibles a la insulina parece ser el resultado no solamente de la disminución en su producción hepática,²⁰ sino también debido a su eliminación incrementada.

Hiperlipemia postprandial

Hasta ahora se conoce poco acerca de los mecanismos responsables que asocian la resistencia a la insulina con el incremento en la lipemia postprandial. Durante el estado postprandial, los ácidos grasos de la dieta se transportan del intestino a los tejidos periféricos como TG quilomicrones (Figura 4). En los lechos capilares de los tejidos periféricos, los TG quilomicrones se lipolisan por medio de la LPL, permitiendo la liberación de ácidos grasos no esterificados a las células, lo que da como resultado la producción de remanentes de quilomicrones ricos en ésteres de colesterol más pequeños. Estas partículas son removidas rápidamente

de la sangre primariamente por el hígado a través de dos receptores, los de LDL y los receptores de la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP), los que actúan en asociación con proteoglicanos de sulfato de heparán o con la lipasa hepática (LH).²¹

Algunos investigadores han examinado la relación entre la lipemia postprandial y la resistencia a la insulina, la glucosa plasmática y la respuesta a la insulina a una comida en sujetos sanos.²² Se ha observado que los niveles de TG postprandiales, tomados como una medida indirecta de las partícula remanentes de quilomicrones, se encuentran relacionados a la acción de la insulina. Debido a que la LPL es una enzima sensible a la insulina y que se encuentra suprimida en pacientes con resistencia a la insulina, su deficiencia puede contribuir a los niveles anormales de partículas remanentes en la obesidad y en otros estados de resistencia a la insulina.

Aumento de las partículas de LDL densas y pequeñas

La hipercolesterolemia LDL no es una característica uniforme de la dislipidemia de la obesidad. En el estado de resistencia a la insulina, la composición y distribución

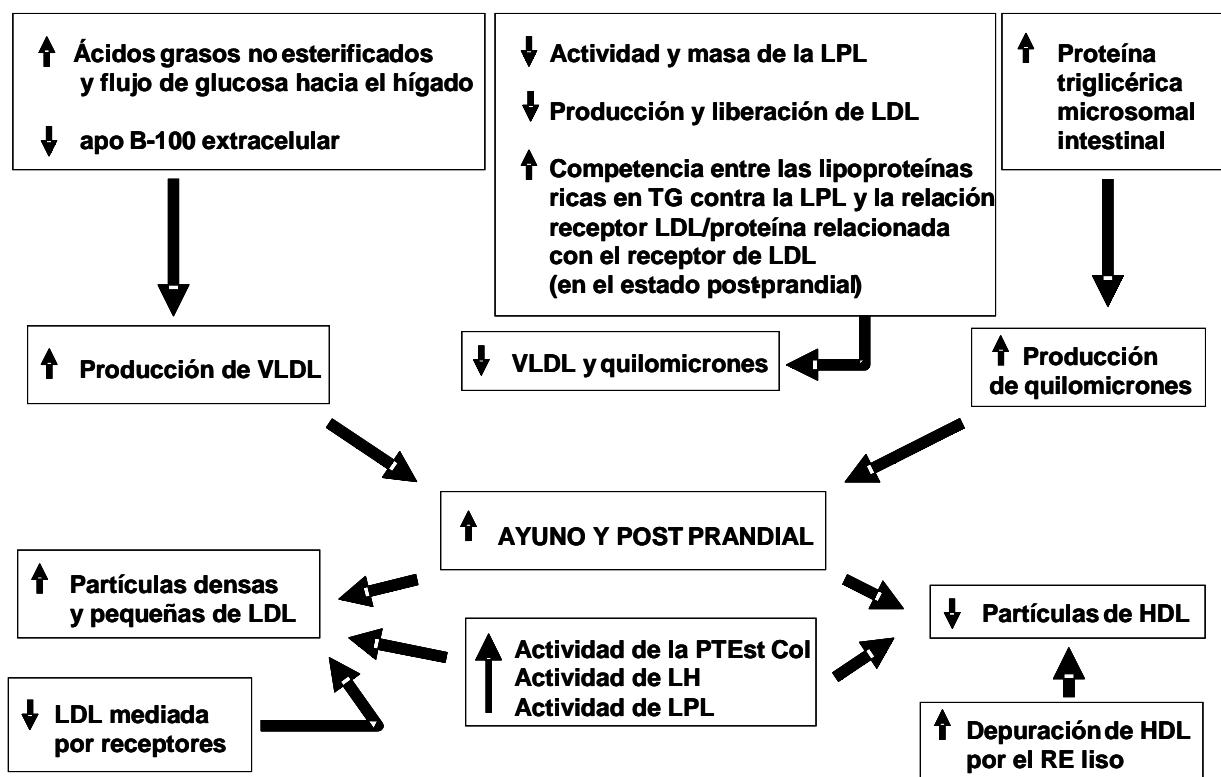


Figura 5. Resumen fisiopatológico de las alteraciones moleculares de los lípidos en la obesidad (véase el texto).

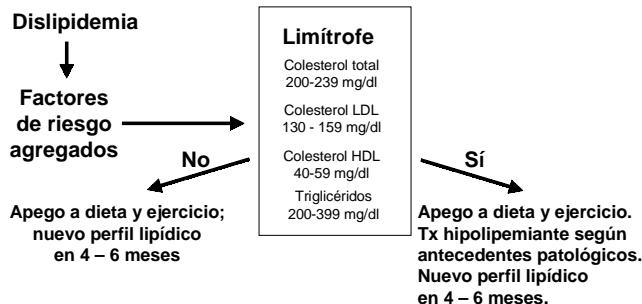


Figura 6. Diagrama de flujo del tratamiento de la dislipidemia límitrofe en el paciente obeso.

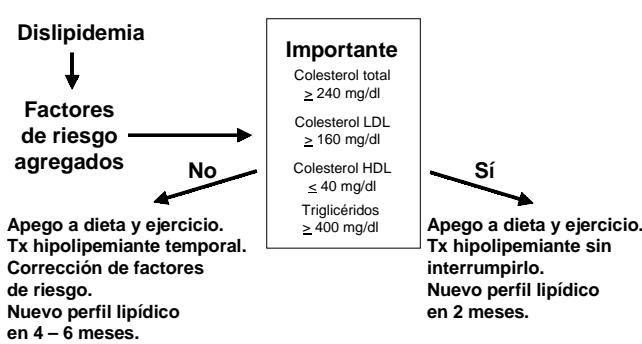


Figura 7. Diagrama de flujo del tratamiento de la dislipidemia importante en el paciente obeso.

de partículas de LDL se altera con incremento de la concentración de partículas de LDL densas y pequeñas. La partícula de LDL se caracteriza por un centro lipídico formado principalmente de ésteres de colesterol rodeado por una apo B-100. En la resistencia a la insulina, el contenido lipídico del centro cambia debido a que los ésteres de colesterol disminuyen y existe incremento relativo de TG, con disminución en el número de moléculas de colesterol por partícula de apo B-100 (o LDL). Los TG de ayuno y la concentración de LDL densas y pequeñas se correlacionan positivamente, debido a que la formación de éstas últimas depende en gran parte del metabolismo de las partículas de VLDL. En los estados de resistencia a la insulina, el incremento en la concentración y la disminución en la excreción de partículas de VLDL induce al aumento del intercambio entre los ésteres de colesterol en LDL y TG en VLDL, mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC). Este intercambio produce partículas de LDL Enriquecidas en TG, las cuales son lipolizadas rápidamente por la LH, dejando partículas de LDL más densas y más pequeñas.

Las actividades de la PTEC y de la LH parecen aumentar en el síndrome metabólico. Este proceso de intercambio también lleva a la producción de partículas de VLDL ricas en ésteres de colesterol altamente aterogénicas. Las partículas de LDL densas y pequeñas

tienden a modificarse a través de oxidación y glicación (aumento en presencia de altos niveles de glucosa), lo que lleva a un aumento en la producción de anticuerpos contra la apo B-100 modificada y a la formación de inmunocomplejos. De igual manera, la reducción en el diámetro de estas partículas aumenta la probabilidad de su movimiento a través de las fenestraciones endoteliales, donde hay inflamación, ingesta de leucocitos y transformación de la placa ateromatosa.²³ Todas estas modificaciones pueden dar como resultado disminución de la eliminación de partículas de LDL densas y pequeñas mediadas por el receptor de LDL, las cuales pueden contribuir al aumento en sus niveles plasmáticos. La LDL modificada es tomada casi totalmente por los receptores de remoción macrofágicos en lugar de serlo vía el receptor de LDL normal, induciendo así la formación del ateroma. Finalmente, se ha demostrado en varios estudios poblacionales la asociación entre patrones de la subclase de LDL y la insulina plasmática como una medida de resistencia a la insulina, aún en forma independiente de los TG plasmáticos y el colesterol HDL.²⁴

Disminución del colesterol HDL

Las partículas de HDL son las partículas lipoproteicas más pequeñas, donde el éster del colesterol se encuentra en el núcleo central y cuyo metabolismo se encuentra gobernado por gran variedad de apolipoproteínas. Aunque los mecanismos que regulan la producción de HDL no se conocen por completo, se conoce bien su potencial aterogénico cuando sus niveles son bajos.

Varios mecanismos pueden contribuir a la disminución de HDL en la resistencia a la insulina de la obesidad, y a semejanza de la formación de partículas de LDL densas y pequeñas, el metabolismo de los lípidos ricos en TG juega un papel importante. La mayoría de los estudios de lipoproteínas han mostrado una relación inversa entre los TG VLDL y el colesterol HDL. El bloqueo de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG llevan a una reducción en la concentración de HDL mediante la disminución de la transferencia de apolipoproteínas y fosfolípidos de los lípidos ricos en TG al compartimiento de la HDL. Además, la excreción retardada de lípidos ricos en TG facilita el intercambio entre los esteres de colesterol de la molécula de HDL y los TG de la molécula de VLDL mediada por la PTEC. El incremento en la actividad de la LH en los estados de resistencia a la insulina como la obesidad produce partículas de HDL más pequeñas, lo que facilita su excreción.²⁵ Finalmente, la insulina puede tener un efecto directo en la producción de apo A-I o en la secreción hepática de la HDL recién formada. Así, en la

resistencia a la insulina existe disminución significativa de partículas de HDL, especialmente las moléculas de HDL₂ (comparadas con las moléculas de HDL₃ más pequeñas) y en las HDL que contienen en su mayoría apo A-I (referidas como partículas de lipoproteína A-I [LpA-I]). Las partículas de LpA-I son más efectivas que las partículas LpA-I:A-II en revertir el proceso del colesterol, y por ello son consideradas más antiaterogénicas. La función de la otra apolipoproteína mayor de la HDL, la apo A-II aún no se encuentra bien establecida. Algunos datos recientes sugieren que posiblemente tenga un papel importante en la acumulación de grasa visceral, aún cuando no se ha demostrado en humanos su relación directa con la resistencia a la insulina.²⁶ Sin embargo, algunos estudios genéticos en ratas y apo A-II humana transgénica han mostrado tener un papel importante de esta apolipoproteína en la sensibilidad de la insulina. La leptina, el factor de necrosis tumoral alfa, la resistina, la adiponectina o las adipocitoquinas secretadas por el adipocito representan a los péptidos semejantes a hormonas más importantes. En la obesidad, los niveles de leptina plasmática, del factor de necrosis tumoral alfa y de resistina se encuentran aumentados, mientras que los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos. Las adipocitoquinas pueden tener muchos efectos metabólicos tanto en el metabolismo de la glucosa como en el de las lipoproteínas, debido en gran parte al estado de resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad. Sin embargo, parece que la correlación positiva entre la adiponectina plasmática y los niveles de colesterol HDL es independiente de la masa corporal de grasa y la sensibilidad a la insulina.²⁷

El resumen de las alteraciones moleculares de los lípidos en la obesidad se encuentra resumido en la Figura 5.

Tratamiento integral

El tratamiento de la dislipidemia en el obeso, como en cualquier otra situación clínica, debe apegarse a la identificación de factores de riesgo y del perfil de lípidos de cada paciente en particular. Las figuras 6 y 7 resumen la forma en que deben ser tratados con base en la evidencia de la literatura actual. No es objetivo principal de esta revisión el analizar el basto número de fármacos que se emplean actualmente en el tratamiento de las dislipidemias. Tan solo cabe mencionar en este apartado que, con base en la fisiopatología molecular antes descrita y conociendo el perfil lipídico de cada paciente en particular, se deberán prescribir aquellos fármacos hipolipemiantes que logren las metas terapéuticas previamente establecidas y, por otro lado, evitar el mayor número de complicaciones derivadas de su uso.

Nuevos horizontes

Gracias a los conocimientos básicos actuales sobre el metabolismo y la farmacogenómica de cada una de las lipoproteínas es que se han podido descubrir nuevos fármacos hipolipemiantes.²⁸ Sin embargo, un aspecto clínico de gran relevancia es el riesgo independiente de tener un fenotipo deficiente en colesterol HDL.²⁹ A este respecto se están estudiando nuevos fármacos capaces de incrementar la concentración plasmática de HDL al inhibir la PTEC, la cual estimula la formación de LDL y VLDL a partir de la HDL_a, logrando así un incremento significativo de las cifras de esta última (Figura 8).³⁰

Conclusiones

Aunque se ha investigado mucho para dilucidar la patogenia tan compleja de la dislipidemia de la obesidad, aún se requieren más estudios en humanos para obtener conclusiones definitivas. La sobreproducción de partículas de VLDL y la lipólisis defectuosa mediada por la LPL llevan al aumento en la concentración de lípidos ricos en TG en el ayuno y en el postprandio. El aumento de las partículas de LDL densas y pequeñas y la disminución de la concentración de HDL colesterol parecen ser secundarios al metabolismo retardado de los lípidos ricos en TG y posiblemente a un incremento de la acción de la PTEC. Con el desarrollo de nuevas técnicas de farmacogenómica, es posible que en un futuro no muy lejano se logren abatir las complicaciones clínicas derivadas de las diferentes formas de dislipidemia en la obesidad e impedir el desarrollo de aterosclerosis como parte del síndrome metabólico que padece el paciente obeso.

Referencias

1. Albrink MJ, Meigs JW. The relationship between serum triglycerides and skinfold thickness in obese subjects. Ann NY Acad Sci 1965;131(1):673-83.
2. Berber A, Gómez-Santos R, Fanghanel G, et al. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25(12):1794-9.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287(3):356-9.
4. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, et al. Splachnic lipolysis in human obesity. J Clin Invest 2004;113(11):1582-8.
5. Howard BV, Rutolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32(4):855-67.
6. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28(1):10-6.
7. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in hyperlipidemia. Ann Intern Med 1994;120(12):1026-36.
8. Okosun IS, Choi ST, Boltri JM, et al. Trends of abdominal adiposity in white, black, and American adults, 1988 to 2000. Obes Res 2003;11(8):1010-7.
9. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(12):3542-56.
10. Magill P, Rao SN, Miller NE, et al. Relationships between the metabolism of high density and very low-density lipoproteins in man: studies of apolipoprotein kinetics and adipose tissue lipoprotein lipase activity. Eur J Clin Invest 1982;12(2):113-20.
11. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Elevated high density lipoprotein cholesterol levels correlate with decreased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in women. J Clin Invest 1989;84(1):262-9.
12. Després JP, Ferland M, Moorjani S, et al. Role of hepatic triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL cholesterol in obese women. Arteriosclerosis 1989;9:485-92.
13. Deckelbaum RJ, Granot E, Oschry Y, et al. Plasma triglyceride determines structure-composition in low and high density lipoproteins. Arteriosclerosis 1984;4:225-31.
14. Housard JA, Wheeler WS, McCammon MR, et al. An evaluation of waist to hip ratio measurement methods in relation to lipid and carbohydrate metabolism in men. Int J Obes 1991;15(3):181-88.
15. Peeples LH, Carpenter JW, Israel RG, et al. Alterations in low-density lipoproteins in subjects with abdominal adiposity. Metabolism 1989;38(10):1029-36.
16. Perusse L, Rice T, Després JP, et al. Familial resemblance of plasma lipids, lipoproteins and postheparin lipoprotein and hepatic lipases in the Heritage Family Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(11):3263-9.
17. Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. Curr Opin Lipidol 1996;7(3):167-71.
18. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Circulation 1997;95(1):69-75.
19. Applebaum-Bowden DM, Haffner SM, Wahl PW, et al. Postheparin plasma triglyceride lipases: relationships with very low density lipoprotein triglyceride and high density lipoprotein₂ cholesterol. Arteriosclerosis 1985;5:273-82.
20. Auwerx JH, Marzetta CA, Hokanson JE, et al. Large buoyant LDL-like particles in hepatic lipase deficiency. Arteriosclerosis 1989;9:319-25.
21. Zambon A, Austin MA, Brown BG, et al. Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1993;13(2):147-153.
22. Watson TD, Caslake MJ, Freeman DJ, et al. Determinants of LDL subtraction distribution and concentrations in young normolipidemic subjects. Arterioscler Thromb 1994;14(6):902-10.
23. Bergman RN. New concepts in extracellular signaling for insulin action: the single gateway hypothesis. Recent Prog Horm Res 1997;52:359-85.
24. Bredie SJH, van Dronkelaar J, Kiemeneij LA, et al. Segregation analysis of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(5):834-40.
25. Jarvik GP, Brunzell JD, Austin MA, et al. Genetic predictors of FCHL in four large pedigrees: influence of apolipoprotein B level

- major locus predicted genotype and LDL subclass phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14(11):1687-94.
- 26. **Purnell JQ, Kahn SE, Schwartz RS, et al.** Evidence for genetic control of elevated lipid and apo B levels, in addition to visceral obesity/insulin resistance in FCHL. *J Invest Med* 1997;45:105A.
 - 27. **Guerra R, Wang J, Grundy SM, et al.** A hepatic lipase (LIPC) allele associated with high plasma concentrations of high density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(9):4532-7.
 - 28. **Chasman DI, Posada D, Subrahmanyan L, et al.** Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004;291(23):2821-7.
 - 29. **Brewer HB Jr.** Focus on high-density lipoproteins in reducing cardiovascular risk. *Am Heart J* 2004;48(Suppl 1):S14-S18.
 - 30. **Brousseau ME, Shaefer EJ, Wolfe ML, et al.** Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350(15):1505-15.