

T Triglicéridos y su relación con el síndrome metabólico

Asdrúbal Aguilera-Méndez¹, Elda Beltrán-Peña¹, Hector Urquiza-Marín¹, Alfredo Saavedra-Molina¹, Daniel Boone-Villa² y Cristina Fernández-Mejía²

¹Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH. ²Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

Resumen

Los triglicéridos son biomoléculas de estructuras muy diferentes, pero que tienen en común el ser hidrofóbicas. Tienen diversas funciones en los seres vivos, entre ellas están las estructurales, de señalización y como fuentes de energía. También participan en la atenuación de la lipotoxicidad, transporte de ácidos grasos y transducción de señales. Existen varias enfermedades asociadas con alteraciones en el metabolismo de triglicéridos, siendo las patologías relacionadas con el síndrome metabólico las que tienen como denominador común alteraciones en el metabolismo de triglicéridos. En el mundo, el síndrome metabólico y sus padecimientos asociados son uno de los principales problemas de salud pública. La resistencia a la insulina es denominador común de la mayoría de las enfermedades asociadas al síndrome metabólico, como la obesidad, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2. En esta revisión se discutirán los mecanismos moleculares que se han propuesto para explicar las alteraciones del metabolismo de triglicéridos relacionados con enfermedades metabólicas asociadas al síndrome metabólico.

Palabras clave: Triglicéridos, metabolismo, síndrome metabólico, resistencia a la insulina.

Abstract

Triglycerides and its relationship with metabolic syndrome

The triglycerides are biomolecules of different structures, but they have in common being hydrophobic. Triglycerides participate in key metabolic functions such as energy storage, the attenuation of lipotoxicity, fatty acid transport and signal transduction. There are a manifold of diseases associated with disturbed triglyceride metabolism, in particular, the pathologies associated with the metabolic syndrome share as characteristic alterations in triglyceride metabolism. The metabolic syndrome and its associated disorders are a major public health problem worldwide. Insulin resistance lies beneath the diseases associated with metabolic syndrome, such as obesity, dyslipidemia, cardiovascular disease and type 2 diabetes. In this review we describe the molecular mechanisms of triglyceride metabolism disorders related to metabolic diseases associated with metabolic syndrome.

Key words: Triglycerides, metabolism, metabolic syndrome, insulin resistance.

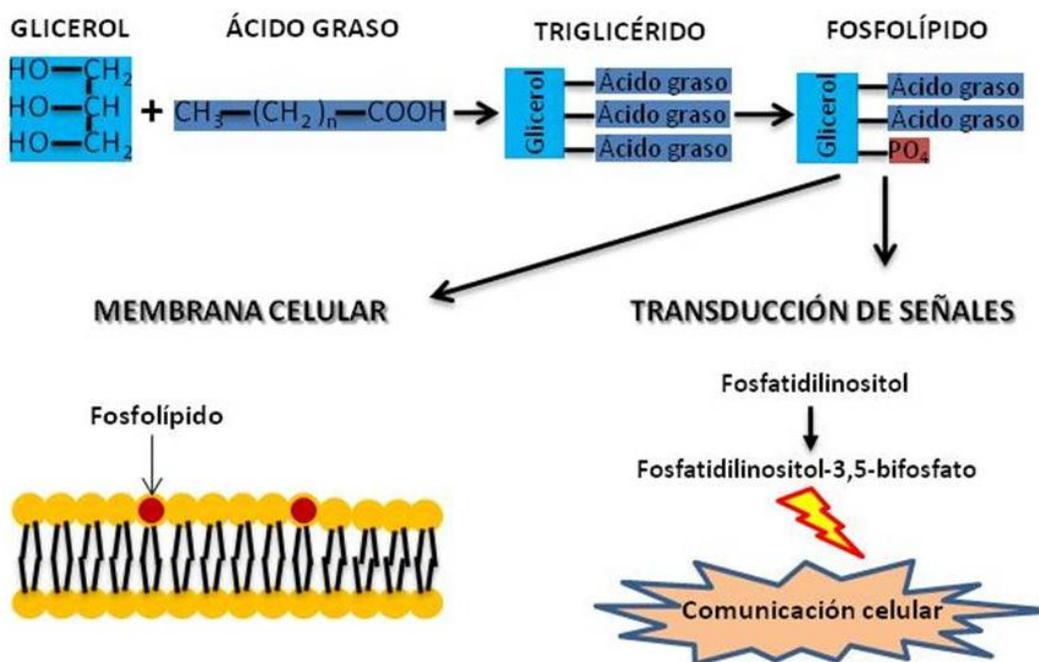


Figura 1. Triglicéridos y sus funciones biológicas. Los triglicéridos son moléculas formadas por ácidos grasos esterificados al glicerol. Son precursores de fosfolípidos que son indispensables en la formación de membranas celulares y en la transducción de señales para la comunicación celular.

Introducción

Los triglicéridos o triacilgliceroles son moléculas formadas por ácidos grasos esterificados al glicerol. Son compuestos esenciales en el funcionamiento de órganos y tejidos y representan la mayor fuente de energía para los mamíferos (Nelson y Cox, 2008). También son un reservorio de ácidos grasos, que sirven como precursores en la síntesis de fosfolípidos indispensables en la formación de membranas celulares y en la transducción de señales (Jump et al., 2005; Nelson y Cox, 2008) (Fig. 1). Además, los triglicéridos atenúan la señalización por diacilglicerol, cuyo aumento sostenido se relaciona con hiperplasias en varios tipos celulares (Merida et al., 2008).

Existe una gran variedad de enfermedades que modifican el metabolismo de triglicéridos. Sin embargo, aquellas asociadas al síndrome metabólico se relacionan entre sí y actualmente representan una pandemia mundial (Ford et al, 2010). Todas estas condiciones tienen como origen común hábitos de sobre-alimentación y sedentarismo, circunstancias inherentes al estilo de vida actual que resultan desfavorables para la salud.

Las alteraciones en el metabolismo de los triglicéridos están relacionadas con diversas enfermedades crónico-degenerativas. En esta revisión discutiremos los mecanismos moleculares que tratan de explicar la alteración del metabolismo de triglicéridos y su relación con padecimientos asociados al síndrome metabólico.

Síndrome metabólico

La prevalencia del síndrome metabólico en México es de un 26% de la población y un 37% de estos casos se presenta en personas menores de 40 años (Ford et al, 2010; Rojas et al., 2010). EL síndrome metabólico fue definido con base a la coexistencia de varios padecimientos, los cuales han variado a lo largo del tiempo de acuerdo a los criterios para su diagnóstico (Romero, 2006). La primera descripción fue hecha por Reaven en 1988, incluyendo la intolerancia a la glucosa, los triglicéridos elevados, el colesterol HDL disminuido y la presión arterial elevada, siendo la resistencia a la insulina el mecanismo fisiopatológico básico (Reaven, 1988). En el año 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) acuñó el término *Síndrome Metabólico*, que incluye: resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemias, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y microalbuminuria (Vacca et al., 2011). En 1999 el European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR) propuso otros criterios y utilizó el término *síndrome de resistencia a la insulina*, siendo necesaria la demostración de la resistencia a la insulina, la obesidad abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia y/o HDL bajo y estados de pre-diabetes. Una diferencia importante con el grupo de la OMS, es que excluyen a los pacientes con diabetes tipo 2 (Einhorn et al., 2003).

En 2001 el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), introdujo sus propios criterios. El panel no hizo necesaria la demostración directa de la resistencia a la insulina y estableció la presencia de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, presión arterial elevada >130/85 mm Hg (no necesariamente en rango de

hipertensión arterial) y glicemia elevada, incluyendo diabetes tipo 2. En la definición original del 2001, el punto de corte de la glicemia para ser criterio de síndrome metabólico era de 110 mg/dl (6.1 mmol/l), pero en 2004 con la actualización de la American Diabetes Association se modificó a 100 mg/dl (5.6 mmol/l) (Genuth et al., 2003). En 2003 la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) modificó los criterios del ATP III, rescatando el papel central de la resistencia a la insulina y de nuevo lo denominó como síndrome de resistencia a la insulina, como el EGIR (Einhorn et al., 2003). En 2005, la International Diabetes Foundation (IDF) publicó criterios diferentes, dejando como criterio necesario la obesidad (Pouliot et al., 1994), más otros dos criterios: hipertrigliceridemia, HDL bajo, presión arterial elevada (>130/85 mm Hg), glicemia (>100 mg/dl) e incluyendo diabetes tipo 2. En 2005, la American Heart Association (AHA) y el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), publicaron sus criterios (Alberti y Zimmet, 1998) muy similares a los del ATP III debiendo cumplir con tres de los cinco criterios: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo y presión arterial elevada (>130/85).

Independientemente de los criterios utilizados para definir al síndrome metabólico por las diferentes asociaciones, existe un punto en común, el cual es la alteración en el metabolismo de triglicéridos. Alterándose de manera específica los triglicéridos totales y la fracción de lipoproteínas.

Varios grupos de investigación han establecido que la principal característica del síndrome metabólico es un estado de resistencia a la insulina relacionado directamente con la aparición de alteraciones en el metabolismo de triglicéridos (Almeda et al., 2009). La OMS señala que es indispensable la presencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina para el diagnóstico del síndrome metabólico, condiciones a las que deben sumarse al menos dos de las siguientes manifestaciones: hipertensión arterial, dislipidemias y obesidad (Pîrcălăboiu et al., 2010).

Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona endocrina que controla el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos. La insulina participa en el metabolismo de lípidos incrementando la síntesis de ácidos grasos, su esterificación y disminuyendo la lipólisis en el tejido adiposo (Meshkani y Khosrow, 2009). Además, inhibe la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado, activa a la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo con lo que contribuye al aclaramiento de los quilomicrones después de comer e inhibe a esta misma enzima en el tejido muscular en el posprandio (después de las comidas) (Sparks et al., 1996).

La resistencia a la insulina es un estado metabólico alterado en el cual la hormona no ejerce sus efectos biológicos en concentraciones plasmáticas efectivas en sujetos sanos. La resistencia a la insulina ha sido propuesta como el factor de unión clave en el síndrome metabólico (Meshkani y Khosrow, 2009). Las células que responden a la insulina presentan un receptor, el cual es una proteína de membrana que consiste en dos subunidades alfa lo-

calizadas extracelularmente, cuya función es la de unirse a la insulina. Además, de dos subunidades beta, de localización intracelular que tienen actividad de enzimas cinasas (Satiel et al., 2001). Debido a la complejidad, el conocimiento parcial y el gran número de proteínas que participan en la transducción de la señal de la insulina sólo describiremos las que intervienen en la vía del sustrato receptor de insulina (IRS).

Señalización de la insulina vía IRS

La insulina al unirse con su receptor cambia la conformación de este último, lo que conlleva a la auto-fosforilación del receptor en las subunidades intracelulares. Esto cataliza la fosforilación de proteínas miembros de la familia del IRS. Se han identificado al menos seis proteínas sustratos del receptor de insulina, siendo IRS-1 e IRS-2 de las que se conoce mejor su función (Satiel y Kahn, 2001). La fosforilación de los IRS facilita la interacción de las dos subunidades que constituyen la forma activa de la enzima fosfoinositol-3-fosfato cinasa

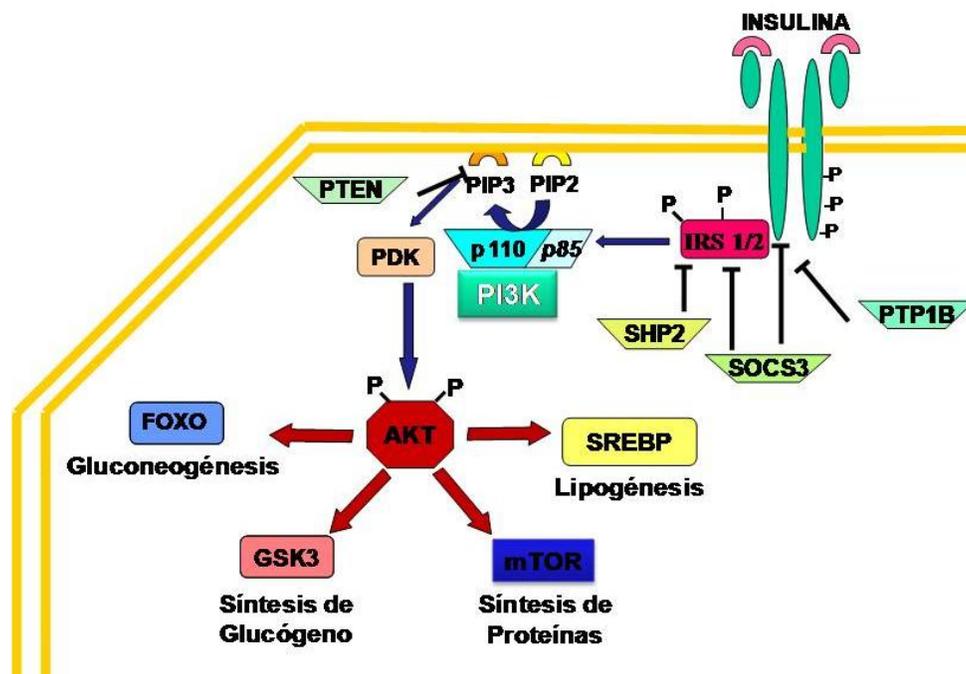


Figura 2. La señalización de la insulina. La interacción de la insulina con su receptor promueve su autofosforilación y cataliza la fosforilación de proteínas celulares como los IRS. Posterior a la fosforilación en tirosinas, los IRS interactúan con vías de señalización como la PI3K/Akt. Esta vía coordina la regulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Las fosfatasa PTP1B, PTEN, SHP2 y SOCS-3 inhiben y terminan vía de señalización de la insulina.

(PI3K): p85, que tiene función reguladora y p110, en donde radica la actividad catalítica de la enzima. La PI3K fosforila a los fosfatidil-inositoles de la membrana, generando un segundo mensajero lipídico: el fosfatidil-inositol 3,4,5-trifosfato (PIP3). Éste producto promueve la activación de las cinasas dependientes de fosfoinosítidos (PDK) y en consecuencia PDK fosforila a la cinasa AKT o PKB (Ingeborg et al., 2011). La forma fosforilada de AKT/PKB regula a su vez la fosforilación de diversas proteínas que participan en las múltiples acciones metabólicas de la insulina como: la gluconeogénesis, síntesis de glucógeno, síntesis de proteínas y lipogénesis (Manning y Cantley, 2007) (Fig. 2). Así como la fosforilación de las proteínas de la cascada de señalización de la insulina activa a esta vía, la desfosforilación de dichas proteínas la inhibe. Varias fosfatasa como la proteína-tirosina fosfatasa-1B (PTP1B), la enzima homóloga de fosfatasa y tensina (PTEN), la tirosin-protein fosfatasa (SHP2) y la proteína supresora de la señal de de citocinas-3 (SOCS-3), desfosforilan y apagan la señalización (Ingeborg et al., 2011) (Fig. 2).

Alteraciones en la vía de la transducción de señales de la insulina, ya sea por fosforilación ineficiente y/o por aumento de la actividad de las fosfatasa, provocan una disminución en la acción de esta hormona. Este es el mecanismo molecular que da origen a la resistencia a la insulina, también conocida como insensibilidad a la insulina. La disminución en la acción de la insulina es uno de los componentes que participan en el desarrollo de la diabetes (Meshkani y Khosrow, 2009).

Las mutaciones del receptor de insulina (se han descrito más de 30 a nivel de sus sub-unidades α y β) son muy severas, muy poco frecuentes y a veces incompatibles con la edad adulta (síndromes: Leprechaunismo, S. Rabson-Mendenhall y Berardinell-Seip) (Shepherd y Kanh, 1999). Sin embargo, en el síndrome metabólico las mutaciones en el receptor no parecen ser las causantes de la resistencia a la insulina. Hasta el momento, el consenso general indica que el mecanismo molecular está asociado a alteraciones posteriores a la unión de la insulina con su receptor (Meshkani y Khosrow, 2009), como son las fosforilaciones en residuos de serina y treonina de la proteínas IRS 1 y 2, inducción de factores inhibitorios como los supresores de la señalización de citocinas (SOCS-1,3) e incremento en la actividad de fosfatasa como la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP 1B), la proteína homóloga a fosfatasa y tensina (PTEN) y la tirosina fosfatasa (SHP2), que intervienen en la terminación de la señalización de la insulina (Saltiel y Kahn, 2001). La alteración en alguno de los puntos mencionados, provoca un estado de resistencia a la insulina en los principales órganos que responden a dicha hormona: hígado, músculo y tejido adiposo. Se ha reportado una disminución en la autofosforilación del receptor de insulina en el músculo esquelético y tejido adiposo de pacientes con diabetes tipo 2 (Meshkani et al., 2006). De igual manera, se ha observado que en músculo esquelético de personas obesas existe una disminución en la fosforilación de proteínas de la vía de señalización de PI3K/Akt (Meshkani et al., 2006).

La resistencia a la insulina en el tejido adiposo provoca una disminución en la acción antilipolítica de la insulina, favoreciendo el rompimiento de los triglicéridos y generando un aumento de ácidos grasos libres en la circulación, los cuales interfieren con la señalización del receptor de insulina (Saltiel y Kahn, 2001). Paradójicamente, la resistencia a la insulina

no reduce la lipogénesis en el hígado. Esto se debe a que la expresión del factor transcripcional lipogénico SREBP-1c (proteína de unión a elementos de respuesta a esteroides), a pesar de ser altamente dependiente de insulina, no se ve disminuido en la condición de resistencia a la insulina (Meshkani et al., 2006). Se ha propuesto que la protección que presenta SREBP-1c a la resistencia a la insulina es debido a diferencias entre la señalización a nivel de las proteínas IRS 1 y 2 (Kohjima et al., 2008; Musso et al., 2009).

La resistencia hepática a la insulina fomenta una sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto debido a un incremento en el flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo, lo que favorece la síntesis de triglicéridos en el hígado para la formación de VLDL. Además, la resistencia provoca una disminución en la fosforilación de los factores transcripcionales FOXO 1 y FOXA2 (Forkhead box protein A1 y A2), los cuales son inhibidos al ser fosforilados. Esto provoca un aumento en la expresión de la proteína apo B (Apolipoproteína B) y la proteína de transporte microsomal de triglicéridos (MTTP), las cuales son esenciales en la síntesis de VLDL y son reguladas positivamente por los factores FOXO 1 y FOXA 2 (Meshkani y Khosrow, 2009). Además, el aumento de ácidos grasos libres en la circulación estimula la formación de diacilglicerol y ceramidas que activan a las proteínas cinasas C atípicas (PKC y), las cuales a su vez fosforilan e inactivan al IRS-1 y a componentes de la vía de señalización PI3K/Akt en el músculo (DeFronzo, 1988).

Obesidad

El exceso del almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo es el causante de la obesidad, que es uno de los mayores problemas de salud pública en México (ESANUT, 2012). La expansión excesiva de los adipocitos (hipertrofia) produce alteraciones en su funcionamiento, y es considerada el principal desencadenante de alteraciones presentes en la obesidad (Bays, 2008). Los adipocitos hipertróficos son resistentes a los efectos antilipolíticos de la insulina, aumentando la concentración de los ácidos grasos en la sangre, lo que origina la producción intracelular de otros compuestos como diacilglicerol y ceramidas que favorecen la resistencia a la insulina (Jacobi et al., 2012).

La fisiopatología de la obesidad está ligada también al aumento en la secreción de hormonas producidas por el tejido adiposo (adipocinas). Los adipocitos hipertróficos también producen mayor cantidad de resistina, interleucinas (IL-3 y -6) y TNF- (factor de necrosis tumoral alfa) que causan resistencia a la insulina y favorecen la infiltración de macrófagos que promueven el estado proinflamatorio (Rasouli y Kern, 2008; Samaras et al., 2009). Además, los adipocitos hipertróficos disminuyen la síntesis de la adiponectina, una adipocina que tiene efectos positivos en la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de los lípidos, aumentando la oxidación de ácidos grasos y disminuyendo la lipogénesis *de novo* en el hígado (Brochu et al., 2010).

La resistencia a la insulina en el tejido adiposo es causa de alteraciones en el metabolismo de triglicéridos. Sin embargo, es necesario considerar que una desregulación inicial en el metabolismo de triglicéridos debido a otros factores como la ingesta excesiva de carbohi-

dratos y grasas genera un estado de resistencia a la insulina. Esto es evidente en personas que presentan obesidad debido al exceso en la ingesta de alimentos, sedentarismo y predisposición genética a acumular grasa. En estos pacientes se observó que la sensibilidad a la insulina disminuye de un 30 a un 40% cuando el sujeto presenta un exceso de entre un 35 y 40% sobre su peso ideal y lo predispone a desarrollar otras enfermedades como la diabetes tipo 2 (Pajunen et al., 2012).

La relación metabólica y etiológica entre la obesidad y la resistencia a la insulina son importantes temas de debate en la actualidad, debido a que los adipocitos hipertróficos son resistentes a la insulina, pero además secretan adipocinas que provocan resistencia en tejidos periféricos. La mayoría de los estudios apunta a que la obesidad es un factor de predisposición para la resistencia a la insulina, ya que la secreción aumentada de adipocinas al torrente sanguíneo de manera crónica provoca alteraciones en la vía de señalización de la insulina.

Dislipidemias

Es un trastorno que se caracteriza por alteraciones en las concentraciones de lipoproteínas y una excesiva lipemia postprandial (Yuan et al., 2007). La hipertrigliceridemia es la alteración más precoz en el síndrome metabólico y es producida por el aumento de la síntesis hepática de VLDL y alteración del catabolismo (aclaramiento) de éstas, de los quilomicrones y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), por disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) (Yuan et al., 2007). Las dislipidemias se pueden clasificar como primarias cuando su origen es de tipo hereditario y secundarias cuando son originadas por diversos factores, como la esteatosis, diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico (Hegele, 2001). La hipertrigliceridemia asociada al síndrome metabólico es una de las dislipidemias más frecuentes en la población mexicana. La prevalencia de dicha condición en nuestro país es significativamente mayor a la descrita para otros grupos étnicos (Evia y José, 2005).

Se puede considerar que las dislipidemias son una alteración directa del metabolismo de triglicéridos y son una de las principales manifestaciones clínicas en pacientes con diabetes tipo 2, obesidad, esteatosis y enfermedades cardiovasculares. Además, independientemente de su origen, su aparición es debida a una alteración en los mecanismos moleculares que controlan la producción, secreción o aclaramiento de los distintos tipos de lipoproteínas.

Diabetes mellitus tipo 2

Se define como un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción y/o acción de la insulina y tiene como características esenciales la presencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de lípidos (ADA, 2012). La diabetes tipo 2 es uno de los padecimientos con mayor prevalencia e incidencia a nivel mundial y en México es la principal causa de muerte en hombres, despla-

zando a las enfermedades relacionadas con el corazón (Almeda et al., 2009). Una anomalía temprana y característica de la diabetes tipo 2 es la resistencia a la insulina. El estado diabético se presenta cuando la secreción de insulina es incapaz de compensar la resistencia y es en esta etapa que se manifiesta la hiperglucemia en ayuno (Meshkani y Khosrow, 2009).

Con respecto al metabolismo de lípidos, existe evidencia de que los pacientes con diabetes tipo 2 presentan concentraciones elevadas de triglicéridos totales en suero, menor concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mayor cantidad de VLDL, LDL y menor cantidad de receptores de lipoproteínas de baja densidad (R-LDL). También presentan una actividad reducida de la lipoproteína lipasa, lo que disminuye la remoción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) circulantes, favoreciendo un aumento en su concentración particularmente en estados postprandiales que favorecen la formación de ateromas (Pastromas et al., 2008). La disminución de las HDL representa un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (Rashid et al., 2003; Vergés, 2005), las cuales incrementan el riesgo de muerte en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo tanto, las alteraciones en el perfil de lipoproteínas eleva las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en enfermos diabéticos y predispone a la falla cardiovascular.

Hipertensión

La hipertensión arterial es una condición caracterizada por un incremento de la presión arterial (presión arterial sistólica (PAS) >140 mm de Hg, y/o presión arterial diastólica (PAD) >90 mm de Hg (SSA, 1999), como consecuencia de cambios hemodinámicos macro y microvasculares. En esta patología existe un desequilibrio entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores del organismo. Estos cambios, que anteceden en el tiempo a la elevación de la presión, producen lesiones orgánicas específicas. Entre los principales órganos alterados por la hipertensión están el riñón y el corazón, desarrollando a largo plazo insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, falla renal e infarto (Gutiérrez et al., 2010).

Actualmente existe una gran evidencia sobre la asociación del aumento de la presión arterial y el riesgo cardiovascular. Varios estudios relacionan la resistencia a la insulina con el aumento de la presión arterial. Desde el estudio ATP III, se tiene como criterio una presión arterial >130/85 mm Hg. El riesgo de enfermedades cardiovasculares comienza desde presión arterial de 115/75 mm Hg, con cada incremento de 20 mm Hg en la presión sistólica o 10 mm Hg en la presión diastólica, se dobla el riesgo cardiovascular (Pineda, 2008). El síndrome metabólico está asociado a cambios con la proliferación celular del músculo liso vascular y su hipertrofia como consecuencia de la acción mitogénica de la insulina, debido a la hiperinsulinemia compensatoria. También se asocia con un estímulo del crecimiento endotelial y una disfunción de este tejido. Está comprobado que existe gran similitud entre la proinsulina y la propia insulina y los péptidos conocidos como IGF-1 e IGF-2 (factores de crecimiento

con propiedades semejantes a la insulina tipo 1 y 2) que son estimuladores del crecimiento endotelial (Ueno, 2000).

Entre los factores de riesgo adquiridos, la obesidad y la dislipidemia en sí mismas son causa también de desarrollo de hipertensión, pues el aumento de peso se acompaña de retención de sodio por aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina y el incremento en la concentración de triglicéridos favorece la aparición de ateromas que reducen la luz vascular incrementando la presión arterial.

Microalbuminuria

El hallazgo de albúmina en orina con valores entre 30 y 300 mg/día se le conoce como microalbuminuria y mayores a 300 mg/día se consideran macroproteinuria o proteinuria clínica (Russo et al., 2002). La microalbuminuria es un factor de riesgo cardiovascular independiente, incluyéndose en los criterios del ATP III (Raven, 1988) y aparece en el contexto del síndrome metabólico como manifestación de disfunción endotelial temprana (Liese et al., 2001). La microalbuminuria es un marcador de alteración de la función renal en la diabetes mellitus, y en individuos no diabéticos puede sugerir la expresión de daño renal endotelial vascular, específicamente aumentando la permeabilidad vascular y por lo tanto sirve como un indicador temprano de aterosclerosis (Deckert et al., 1989). Además, se ha establecido que está relacionada con hipertensión y su grado de severidad (Bianchi et al., 1997). También se ha demostrado que la microalbuminuria está asociada con la resistencia a la insulina (Mykkänen et al., 1998) y el grado de adiposidad central, que a su vez está relacionado con hipertensión y enfermedad cardiovascular en el contexto de la resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico (Scaglione et al., 1995).

La hiperlipemia es conocida por ser un factor de riesgo para el desarrollo de la albuminuria en los pacientes con diabetes (Rutledge et al., 2010). Soportando este hecho, se ha observado mejora en la microalbuminuria en pacientes con nefropatía diabética cuando son tratados con agentes hipolipidémicos. Sin embargo, aun están en estudio el efecto de varios hipolipemiantes; por ejemplo la eficacia de las estatinas en la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética todavía no ésta totalmente establecida (Maric y Hall, 2011).

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares, de acuerdo con la definición de la *American Heart Association* incluyen: cardiopatía isquémica (angina e infarto al miocardio), hipertensión arterial, cardiopatía reumática, enfermedad vascular periférica y el infarto cerebral. El infarto al miocardio y cerebral suelen ser fenómenos agudos que se deben sobre todo a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón y/o el cerebro. La causa más frecuente es la formación de depósitos de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro (Badimona et al., 2002). Las HDL y las LDL son sustrato de la lipasa hepática que aumentan el catabolismo de las HDL, mientras las LDL se transforman

en partículas más pequeñas y densas. Estas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas porque son más susceptibles a la oxidación, siendo especialmente captadas por los receptores SR-A1 de los macrófagos del espacio subendotelial, generando una respuesta inflamatoria a medida que se transforman en células espumosas cargadas de colesterol. Además, la resistencia a la insulina reduce la actividad de la lipoproteína lipasa, disminuyendo la remoción de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y remanentes de quilomicrones, que también son lipoproteínas aterogénicas (Maiz, 2005).

La causa del incremento de enfermedades cardiovasculares es multifactorial, pero el perfil de lípidos aterogénicos caracterizado por un aumento en la circulación de triglicéridos, colesterol-LDL y disminución de HDL, es uno de los principales factores. Varios estudios poblacionales demostraron que el síndrome metabólico y sus anormalidades están asociados con un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Agarwal et al., 2012). El incremento neto en los niveles de triglicéridos producido por la resistencia a la insulina promueve que la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) los transfiera desde las HDL hacia las LDL. Este proceso favorece un aumento de pequeñas y densas partículas de HDL con reducidas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Cannon, 2008). Además, el estado inflamatorio durante el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la obesidad promueve una disfunción endotelial, produciendo acumulación de colesterol-LDL en las paredes vasculares, oxidación y formación de placas aterogénicas, que disminuyen la luz vascular y propician problemas de circulación (Cannon, 2008).

La resistencia a la insulina en el hígado tiene un efecto importante en la supresión del sistema de fibrinólisis por la sobreproducción de fibrinógeno y del inhibidor activador del plasminógeno 1 (PAI-1). La concentración plasmática elevada de PAI-1 está asociada con la progresión de enfermedades coronarias y el desarrollo de infartos al miocardio (Ozcan et al., 2004). La proteína C reactiva es otro factor alterado en la resistencia a la insulina hepática. Existe evidencia que promueve la aterosclerosis por unión a LDL oxidada, incrementando la expresión de PAI-1 y la adhesión de moléculas a las células endoteliales. Además, inhibe la formación de óxido nítrico (vasodilatador) incrementado la fagocitosis de las LDL por los macrófagos y promoviendo la aterogénesis (Ozcan et al., 2004).

Los mecanismos moleculares en las enfermedades cardiovasculares involucran varios aspectos y aunque no todos están relacionados directamente con alteración en el metabolismo de triglicéridos, todas están asociadas con la resistencia a la insulina; lo cual nos permite relacionar a la mayoría de los padecimientos del síndrome metabólico con las enfermedades cardiovasculares.

Consideraciones finales

Actualmente en el mundo existe una alta incidencia y prevalencia de afecciones que alteran el metabolismo de triglicéridos. Los padecimientos como la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y la obesidad, son a nivel mundial las principales causas de

muerte y no hay duda que todas son manifestaciones clínicas del síndrome metabólico. Además, son importantes detonantes de alteraciones en el metabolismo de triglicéridos.

La regulación del metabolismo de triglicéridos es muy compleja y pequeñas modificaciones pueden provocar la manifestación clínica de múltiples padecimientos. De acuerdo al consenso general, las alteraciones en el metabolismo de triglicéridos están asociadas a la resistencia a la insulina, por lo que se debe considerar que es una de las enfermedades del síndrome metabólico con mayor importancia en su prevención. Dado lo anterior, es de gran importancia clínica el adecuado control y monitoreo en los niveles séricos de triglicéridos, ya que su elevación es el reflejo de una o varias enfermedades asociadas. Actualmente numerosos trabajos se llevan a cabo con el objetivo de dilucidar los mecanismos moleculares participantes en el desarrollo de estas enfermedades.

Bibliografía

- Adult Treatment Panel III. 2002. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults) Final report. *Circulation* 106: 3143-421.
- Agarwal S., M. G. Shlipak, H. Kramer, A. Jain y D. M. Herrington. 2012. The association of chronic kidney disease and metabolic syndrome with incident cardiovascular events: multiethnic study of atherosclerosis. *Cardiology Research Practice* 806102. Epub 2011 Jul 26.
- Alberti K.G. y P. Z. Zimmet. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-53.
- Almeda V., P. R. D. Cuevas y C. Aguilar. 2009. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology* 8: S18-S24.
- American Diabetes Association (ADA). 2012. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-2/?loc=DropDownDB-type2>.
- Badimona J., J. L. Badimonb y V. Fuster. 2002. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. *Clínica Investigación Arteriosclerosis* 14:258-7.
- Bays H. E. 2008. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Review Cardiovascular Therapy* 6: 343 - 368.
- Bianchi S., R. Bigazzi, y V. M. Campese. 1997. Microalbuminuria in essential hypertension. *J Nephrol* 10: 216-218.
- Brochu G., K. C. Rehfeldt, R. Blouin, V. Bordignon, B. D. Murphy y M. F. Palin. 2010. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 37:11-32.

- Cannon C.P. 2008. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *American Journal Cardiology* 102 [suppl]: 5L – 9L.
- Deckert T., B. Feldt-Rasmussen, K. Borch-Johnsen, T. Jensen, A. Kofoed-Enevoldsen. 1989. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32:219-26.
- DeFronzo R. A. 1988. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667 – 87.
- Einhorn D., G.M. Reaven, R.H. Cobin, E. Ford, O.P. Ganda, Y. Handelsman, R. Hellman, P.S. Jellinger, D. Kendall, R.M. Krauss, N.D. Neufeld, S.M. Petak, H.W. Rodbard, J.A. Seibel, D.A. Smith, P.W. Wilson. 2003. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9:237-52.
- ESANUT. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Instituto Nacional de Salud Pública. Gobierno Federal México.
- Evia B. y R. José. 2005. Lípidos, aterogénesis y riesgo coronario. *Revista Médica de Patología Clínica Mexicana* 52:176-189.
- Ford E., S. C. Li y G. . 2010. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *Journal of Diabetes* 2: 180-193.
- Genuth S., K.G. Alberti, P. Bennett, J. Buse, R. DeFronzo, R. Kahn, J. Kitzmiller, W.C. Knowler, H. Lebovitz, A. Lernmark, D. Nathan, J. Palmer, R. Rizza, C. Saudek, J. Shaw, M. Steffes, M. Stern, J. Tuomilehto, P. Zimmet. 2003. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-7.
- Gutiérrez P. A., S. Manzo-Avalos, D. Godínez-Hernández y H. Reyes-De la Cruz. 2010. Análisis de la cascada de señalización p13k/Akt/mTOR, durante el tratamiento con captopril en corazón y riñón de rata. *Ciencia Nicolaita*. Número especial: 1-7.
- Guyton A. C. y J. E. Hall. 2006. *Textbook of medical physiology*. W.B. Saunders Company. 840 pp.
- Hegele R. A. 2001. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. *American Journal Human Genetic* 69: 1161 - 1177.
- Ingeborg H., E. Emma, E. Vincent, M. Jeremy. J.M Tavaré. 2011. Akt signalling in health and disease. *Cell Signal* 23:1515-1527.
- International Diabetes Federation. 2006. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.
- Jacobi D., Stanya K. J. y C.H. Lee. 2012. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte* 1: 4-12.

- Jump D., B. D. Botolin, Y. Wang, J. Xu, B. Christian y O. Demeure. 2005. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Journal of Nutrition* 135: 2503 – 2506.
- Kohjima M., N. Higuchi, M. Kato, K. Kotoh, T. Yoshimoto y T. Fujino. 2008. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal Molecular Medicine* 21: 507 – 511.
- Liese A.D., H.W. Hense, A. Doring. 2001. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg Survey 1994/95. *J Human Hypertens* 5:799-804.
- Maiz G. A. 2005. El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Boletín de la escuela de medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile* 30: 25 -30.
- Manning B. D. y L. C Cantley. 2007. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 129:1261-1274.
- Maric C. y J.E. Hall. 2011. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 170:28-35
- Merida I., A. Avila y E. Merino. 2008. Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signalling. *Biochemical Journal* 409: 1-18.
- Meshkani R., A. y A. Khosrow. 2009. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clinical biochemistry* 42: 1331 – 1346.
- Meshkani R., M. Taghikhani, B. Larijani, E. Khatami, E. Khoshbin y K. Adeli. 2006. The relationship between homeostasis model assessment and cardiovascular risk factors in Iranian subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta* 371:169–175.
- Musso G. R. Gambino y M. Cassader. 2009. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Progress in Lipid Research* 48: 1–26.
- Nelson D. L. y M. M. Cox. 2008. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Worth Publishers. New York. U.S.A. 804 pp.
- OMS. 2011. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva #312 Diabetes. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>. Acceso agosto 2011.
- Ozcan U., Q. Cao, E. Yilmaz, A. H. Lee, N. N. Iwakoshi, E. Ozdelen, G. Tuncman, C. Görgün, L. H. Glimcher y G. S. Hotamisligil. 2004. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 306: 457–461.
- Pajunen P. H., M. A. Rissanen, M. Laaksonen, A. Heliövaara, P. Reunanen, y Knekt. 2012. Sagittal Abdominal Diameter as a New Predictor for Incident Diabetes. *Diabetes Care*. Sep 6. [Epub ahead of print].
- Pastromas S., A. Terzi, D. Tousoulis y S. Koulouris. 2008. Postprandial lipemia: an under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology* 126: 3-12.

- Pineda C. 2008. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med* 39: 96-106.
- Pîrcălăboiu L., S. I. Popa, R. I. Puiu, F. [Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Di-nu%20RI%22%5BAuthor%5D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Di-nu%20RI%22%5BAuthor%5D) y M. 2010. The metabolic syndrome—new and old data. *Romanian Journal International Medicine* 48:193-203.
- Rashid S. T., T. Watanabe, Sakaue y G. Lewis. 2003. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clinical Biochemical* 36: 421–429.
- Rasouli N. y P. A. Kern. 2008. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *Journal Clinical Endocrinology Metabolic* 93: S64 - S73.
- Reaven G.M. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607.
- Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Avila-Burgos L, Villalpando S, Ponce EL. 2010. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 52 Suppl 1:S11-8.
- Romero E. C. 2006. El síndrome metabólico. *Rev Med Urug* 22: 108-121.
- Russo L.M., G.L. Bakris y W.D. Comper. 2002. Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 39:899-919.
- Rutledge J.C., N.g. KF, H.H. Aung y D.W. Wilson. 2010. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 6:361–370.
- Saltiel A. R. y C.R. Kahn. 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414: 799 - 806.
- Samaras K., N. K. Botelho, D. J. Chisholm y R. V. Lord. 2009. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity* 18: 884-889.
- Scaglione R., A. Ganguzza, S. Corrao, G. Parrinello, G. Merlino, M.A. Dichiara, S. Arnone, M.D. D'Aubert, G. Licata. 1995. Central obesity and hypertension: pathophysiologic role of renal haemodynamics and function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19:403-9.
- Shepherd P. R. y B. B. Kahn. 1999. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *New England Journal Medical* 341: 248-57.
- Sparks J. D., T. L. Phung, M. Bolognino y C. E. Sparks. 1996. Insulin-mediated inhibition of apolipoprotein B secretion requires an intracellular trafficking event and phosphatidylinositol 3-kinase activation: studies with brefeldin A and wortmannin in primary cultures of rat hepatocytes. *Biochem J* 313:567-574.
- SSA. 1999. NOM-030-ssa2-1999 para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.

- Ueno H. 2000. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell oxide synthase in hypertension. *Hypertension* 36:89- 93.
- Vacca M, C. Degirolamo, R. Mariani-Costanini, G. Palasciano y A. Moschetta. 2011. Lipid-sensing nuclear receptors in the pathophysiology and treatment of the metabolic syndrome. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* 3:562-587.
- Vergés B. 2005. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism* 31: 429-439.
- Yuan G., K. Z. Al-Shali y R. A. Hegele. 2007. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Canadian Medical Association Journal* 176:1113–1119.