

DRON JS, HEGELE RA. GENETICS OF TRIGLYCERIDES AND THE RISK OF ATHEROSCLEROSIS.

GENÉTICA DE LOS TRIGLICÉRIDOS Y EL RIESGO DE ATEROESCLEROSIS.

CURR ATHEROSCLER REP
2017;19:31. DOI: 10.1007/
S11883-017-0667-9.

RESUMEN

● Objetivo de la revisión

● Los triglicéridos se incluyen de forma rutinaria en el perfil lipídico y la hipertrigliceridemia es frecuente en la práctica clínica. El origen confuso de este trastorno, que se correlaciona con otras muchas alteraciones metabólicas, incluida el déficit de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), ha complicado los esfuerzos dirigidos a atribuir a los triglicéridos un papel etiológico directo en la aterogénesis. Los estudios de genética humana de grandes poblaciones y la evaluación genómica de alto rendimiento dentro del marco de la aleatorización mendeliana se han utilizado para dilucidar el papel de los triglicéridos en el origen de la arteriosclerosis.

Hallazgos recientes

Hemos revisado metaanálisis recientes de estudios de cohortes a gran escala y estudios de secuenciación de base poblacional diseñados para abordar si las variantes frecuentes y raras de los genes cuyos productos son determinantes de la concentración de triglicéridos plasmáticos también se asocian a las variables clínicas de enfermedad cardiovascular. Los loci estudiados incluyen genes que codifican lipoproteína lipasa y proteínas que interactúan con ésta, como la apolipoproteína (apo) A-V y la apo C-III, las proteínas similares a las angiopoyetinas 3 y 4, y los polimorfismos comunes identificados en estudios de asociación de genoma completo. Las variantes alélicas de estos genes que aumentan los triglicéridos mostraron asociaciones generalmente fuertes con las variables clínicas de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en la mayoría de los casos se asoció una segunda alteración lipídica, en general un C-HDL deprimido. Si bien, el conjunto de estos hallazgos nos

hacen aceptar el posible papel aterogénico de los triglicéridos, aún no podemos descartar que los triglicéridos sean un componente de un fenotipo más amplio que incluye el déficit de C-HDL o que no sean sino marcadores de trastornos metabólicos más profundos que no son valorados de forma rutinaria en los estudios de epidemiología genética.

El papel de los triglicéridos como causa de arteriosclerosis sigue manteniendo un cierto grado de controversia. La hipertrigliceridemia forma parte de la dislipemia aterogénica que incluye un déficit de C-HDL y un predominio de las partículas LDL pequeñas y densas, alteraciones implicadas en la aterogénesis. Además, la hipertrigliceridemia se asocia a una amplia serie de trastornos no lipídicos relacionados con la arteriosclerosis, como la obesidad, la hipertensión, la resistencia a la insulina, la inflamación y la trombosis. Por ello, demostrar una relación independiente entre el exceso de triglicéridos y la arteriosclerosis es complejo. Los estudios genéticos y en particular los análisis de aleatorización mendeliana han aportado una cierta luz sobre esta relación, pero todavía no existe una evidencia definitiva.

La hipertrigliceridemia moderada es un trastorno frecuente en la población general, que puede afectar hasta uno de cada 4 individuos de la población adulta. En ella predominan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL) y las partículas remanentes. Sin embargo, es el contenido en colesterol de estas lipoproteínas ricas en triglicéridos el que contribuye a la aparición y al crecimiento de la placa de ateroma. En los pacientes con hipertrigliceridemias más severas, sobre todo cuando superan los 10 mmol/L (890 mg/dL), predominan los quilomicrones que son unas partículas de gran tamaño que en teoría no pueden entrar en la pared arterial y por ello se consideran poco aterogénicas. Sin embargo, los quilomicrones a medida que son metabolizados por las lipasas dan lugar a partículas remanentes de menor tamaño y mayor potencial aterogénico. Solo en los pacientes con muy escasa capacidad lipolítica, situación muy poco frecuente, ya que se requiere un déficit monogénico severo de lipoproteína lipasa, no se forman las partículas remanentes y la hipertrigliceridemia severa puede no suponer un incremento del riesgo cardiovascular.

El problema de la asociación de determinadas variantes genéticas relacionadas con la hipertrigliceridemia y el riesgo cardiovascular es que tanto se trate de variantes comunes o raras, asociadas a un efecto débil o intenso sobre los triglicéridos, casi todas se asocian a otras características lipídicas, sobre todo a un déficit de C-HDL y la mayoría de estudios no han podido separar los efectos de estas variantes genéticas sobre los triglicéridos de sus efectos sobre el C-HDL. Tampoco se han podido separar los efectos sobre el riesgo cardiovascular de determinadas variantes genéticas que cursan con niveles bajos de triglicéridos de su efecto simultáneo sobre el aumento del C-HDL. Por último, con frecuencia dichas variantes genéticas también repercuten sobre las concentraciones de C-LDL y C-No HDL, lo cual interfiere la definición de la relación entre los triglicéridos y el riesgo cardiovascular. Para facilitar la interpretación de estos datos, en el artículo que aquí comentamos se incluye una completa tabla en la que se muestran los efectos de un amplio número de variantes genéticas sobre distintas variables del metabolismo lipídico y sobre el riesgo de enfermedad coronaria.

En síntesis, la asociación entre las concentraciones altas de triglicéridos y la arteriosclerosis es consistente en los estudios epidemiológicos, mecanísticos y en los ensayos clínicos. A su vez, los hallazgos genéticos más recientes parecen convincentes. Sin embargo, sigue siendo un reto el separar los efectos de los triglicéridos de los que se derivan del C-HDL y de otras alteraciones metabólicas.



Dr. Xavier Pintó

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario de Bellvitge

CiberObn. Universidad de Barcelona.

Fipcc. Idibell.

COMENTARIO

1. La hipertrigliceridemia ligera o moderada es un rasgo poligénico complejo asociado a un incremento del riesgo cardiovascular. En ellas es el colesterol de las VLDL, las IDL y las partículas remanentes el que tiene una mayor repercusión sobre la arteriosclerosis.
2. En los pacientes con hipertrigliceridemia grave, es decir por encima de 10 mmol/L (890 mg/dL) el riesgo cardiovascular está aumentado en los que presentan un amplio espectro de grandes partículas remanentes de quilomicrones ricos en triglicéridos (que también contienen colesterol), pero probablemente no entre los que presentan un predominio de quilomicrones, que es lo que ocurre en las muy raras quilomicronemias monogénicas.
3. La mayoría de las variantes genéticas que influyen sobre los triglicéridos, tienen un efecto opuesto sobre el C-HDL.
4. En los estudios epidemiológicos, mecanísticos y en los ensayos clínicos existe una asociación consistente entre las concentraciones de triglicéridos y el riesgo cardiovascular, y los hallazgos de estudios genéticos más recientes parecen convincentes. Sin embargo, el reto está en separar los efectos de las variantes genéticas que afectan a los triglicéridos de los que repercuten sobre el C-HDL u otras variables lipídicas, como el C-LDL.

**PUNTOS
CLAVE**

FEN-2018-0006