

## Artículos de revisión

# Metabolismo de lípidos y su relación con enfermedades cardiovasculares desde un enfoque bioquímico y genético

## Lipid Metabolism and its Relationship with Cardiovascular Diseases from a Biochemical and Genetic Approach

Myriam Lizeth Morales Pilataxi<sup>1</sup>  Angélica Victoria Herrera Martínez<sup>1</sup>  Diego Eduardo Guato Canchinia<sup>1</sup>  Crístian Javier Calle Cárdenas<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador

### Cómo citar este artículo:

Morales-Pilataxi M, Herrera-Martínez A, Guato-Canchinia D, Calle-Cárdenas C. Metabolismo de lípidos y su relación con enfermedades cardiovasculares desde un enfoque bioquímico y genético. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2024 [citado 2026 Feb 8]; 14(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1401>

### Resumen

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una preocupación de salud global, por ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Los antecedentes en las enfermedades cardiovasculares revelan la importancia de comprender los mecanismos moleculares subyacentes, dada su alta prevalencia y repercusiones en la salud pública. Resulta necesario comprender la relación entre el metabolismo de los lípidos y estas enfermedades desde una perspectiva bioquímica y genética; los aspectos bioquímicos, son importantes para el desarrollo de enfoques terapéuticos más precisos y estrategias de prevención. El objetivo de la investigación fue describir la relación entre el metabolismo de los lípidos y las enfermedades cardiovasculares desde un enfoque bioquímico y genético. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos PubMed y ScienceDirect con el empleo de los operadores booleanos AND y OR, para idioma inglés y español. Se obtuvieron un total de 30 referencias bibliográficas. Los resultados revelaron la influencia del metabolismo de los lípidos en el control o desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El control de diversos elementos fundamentales tanto en el metabolismo de los lípidos como en el transporte ha demostrado efectividad en la reducción de dichas enfermedades.

**Palabras clave:** metabolismo de los lípidos, movilización de lípidos, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, expresión génica

### Abstract

Cardiovascular diseases are a global health concern, and are one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. The background of cardiovascular diseases reveals the importance of understanding the underlying molecular mechanisms, given their high prevalence and repercussions on public health. It is necessary to understand the relationship between lipid metabolism and these diseases from a biochemical and genetic perspective; biochemical aspects are important for the development of more precise therapeutic approaches and prevention strategies. The objective of the research was to describe the relationship between lipid metabolism and cardiovascular diseases from a biochemical and genetic approach. The information search was carried out in the PubMed and ScienceDirect databases using the Boolean operators AND and OR, for English and Spanish. A total of 30 bibliographic references were obtained. The results revealed the influence of lipid metabolism in the control or development of cardiovascular diseases. Control of various key elements in both lipid metabolism and transport has proven effective in reducing these diseases.

**Key words:** lipid metabolism, lipid mobilization, cardiovascular diseases, arteriosclerosis, gene expression

Recibido: 2024-03-26 14:09:19

Aprobado: 2024-08-11 00:45:34

**Correspondencia:** Myriam Lizeth Morales Pilataxi. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato. Ecuador. [yuleydialcaide77@gmail.com](mailto:yuleydialcaide77@gmail.com)

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares representan una preocupación de salud a nivel global al constituir una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.<sup>(1)</sup>

A medida que se avanza en la comprensión de las complejas bases biológicas de estas enfermedades, se hace evidente que, tanto los factores genéticos como los mecanismos bioquímicos, desempeñan un papel importante en su desarrollo y progresión.<sup>(2)</sup>

El metabolismo de los lípidos, un proceso fundamental en el organismo, está estrechamente relacionado con las enfermedades cardiovasculares.<sup>(3)</sup> La acumulación de lípidos en las arterias y su impacto en la formación de placas ateroscleróticas son elementos centrales en la patogénesis de estas afecciones<sup>(4,5)</sup> sin embargo, la interacción precisa entre los genes, las moléculas y las rutas bioquímicas involucradas en el metabolismo lipídico y su influencia en las enfermedades cardiovasculares constituyen un área de investigación en constante evolución.<sup>(1)</sup>

Enfocar los estudios acerca de la relación entre el metabolismo de los lípidos y las enfermedades cardiovasculares desde una perspectiva bioquímica y clínica, explorar los genes, las enzimas, las moléculas y los micro-ARN que desempeñan un papel central en la regulación de los niveles de lípidos y su influencia en el riesgo cardiovascular, permite lograr resultados que en el contexto de la medicina personalizada y la terapia dirigida, identifiquen biomarcadores, dianas terapéuticas y enfoques de tratamiento más efectivos.<sup>(5)</sup> A medida que se avance en el conocimiento de la bioquímica subyacente en las enfermedades cardiovasculares, se logrará abordar estas afecciones de manera más precisa y mejorar los resultados clínicos para los pacientes.

Se realizó una revisión de las bases de datos Pubmed y *ScienceDirect* desde julio hasta septiembre de 2023 de los artículos que contenían información acerca de la relación del metabolismo de los lípidos y su efecto en la instauración y evolución de las enfermedades cardiovasculares. Se limitó la búsqueda a artículos en inglés y con revisión por pares (*peer-reviewed*), publicados en los últimos 5 años. Estas bases de datos fueron consultadas con el empleo de los operadores booleanos para los

términos en español e inglés según la estrategia: metabolismo de lípidos OR *lipid metabolism* AND enfermedad cardiovascular OR arteriosclerosis OR *cardiovascular diseases* OR *atherosclerosis* OR *coronary artery disease* AND *gene expression*.

Se consultaron un total de 60 artículos, fueron seleccionados 30, los cuales se ajustaban concretamente al tema en revisión, se excluyeron aquellos con posibles sesgos en sus métodos. Para esta selección se utilizaron como criterios de inclusión: artículos científicos publicados en revistas revisadas por pares, artículos publicados en inglés, artículos que se centraban en el metabolismo de lípidos y su relación con enfermedades cardiovasculares y artículos publicados en los últimos 5 años para asegurar la actualidad de la información. Se excluyeron: artículos que no se centraban en el tema específico del metabolismo de lípidos y las enfermedades cardiovasculares, artículos no publicados en revistas revisadas por pares, artículos en idiomas distintos al inglés, artículos publicados antes de los últimos 5 años.

Para el desarrollo de la investigación se planteó como objetivo: describir la relación del metabolismo de lípidos y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares desde un enfoque bioquímico y genético.

## Desarrollo

Los 30 estudios que se examinaron proporcionaron una visión integral de la relación entre el metabolismo de lípidos y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares desde una perspectiva bioquímica y clínica.

El metabolismo de los lípidos juega un papel crítico en la salud cardiovascular y se ha identificado como un factor clave en el desarrollo y la progresión de enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad de las arterias coronarias (CAD) (por sus siglas en inglés).<sup>(1,2)</sup> Las vías metabólicas relacionadas con el metabolismo de los lípidos que han sido ampliamente estudiadas en este contexto incluyen el metabolismo del colesterol, el metabolismo de los triglicéridos, el transporte de lípidos y según la investigación previamente mencionada, el metabolismo de los glicerofosfolípidos, así como las vías relacionadas con la cisteína y la metionina.<sup>(3,4,5)</sup>

### Metabolismo del colesterol

El colesterol es un lípido esencial para la integridad de las membranas celulares y la síntesis de hormonas esteroideas. Su homeostasis está finamente regulada por la vía metabólica del metabolismo del colesterol. Este proceso se inicia con la síntesis de colesterol endógeno en el hígado a partir de la acetil-CoA, que implica una serie de múltiples reacciones enzimáticas interconectadas.<sup>(6)</sup>

Las múltiples reacciones enzimáticas involucradas en la síntesis endógena de colesterol en el hígado se describen detalladamente a continuación:

1. Condensación de Acetil-CoA: el proceso de síntesis de colesterol comienza con la condensación de dos moléculas de acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA. Esta etapa es catalizada por la enzima tioesterasa.<sup>(7)</sup>
2. Formación de HMG-CoA: la enzima acetil-CoA transferasa (ACAT) cataliza la adición de otra molécula de acetil-CoA al acetoacetil-CoA, formando 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA).<sup>(8)</sup>
3. Reducción de HMG-CoA: la HMG-CoA reductasa es la enzima clave y etapa limitante de velocidad en la síntesis de colesterol. Esta enzima cataliza la reducción de HMG-CoA a mevalonato mediante la adición de dos electrones.<sup>(9)</sup>
4. Formación de mevalonato: el mevalonato se somete a una serie de reacciones enzimáticas adicionales que involucran su conversión a mevalonato-5-pirofosfato y luego a isopentenil pirofosfato y dimetilalil pirofosfato.<sup>(10)</sup>
5. Síntesis de escualeno: el escualeno es formado a partir de unidades de isopentenil pirofosfato y dimetilalil pirofosfato en una serie de reacciones. La enzima escualeno sintasa juega un papel crucial en esta etapa.<sup>(11,12)</sup>
6. Formación de lanosterol: mediante una serie adicional de reacciones enzimáticas, el escualeno se convierte en lanosterol, que es un precursor importante en la

síntesis de colesterol.<sup>(13,14)</sup>

7. Síntesis de colesterol: el lanosterol se convierte, finalmente, en colesterol después de múltiples reacciones enzimáticas adicionales, que incluyen la adición de grupos metilo y la eliminación de grupos metilo.<sup>(15,16)</sup>

Estas múltiples reacciones enzimáticas son altamente reguladas y desempeñan un papel fundamental en la homeostasis del colesterol en el organismo, además, la HMG-CoA reductasa es un objetivo farmacológico clave, cuya inhibición mediante el uso de estatinas se ha convertido en una estrategia efectiva para reducir los niveles de colesterol en sangre y prevenir enfermedades cardiovasculares.<sup>(17,18)</sup>

La enzima HMG-CoA reductasa es una pieza clave en la regulación del metabolismo del colesterol. Esta enzima, es responsable de catalizar la etapa limitante de velocidad en la síntesis de colesterol. Su expresión y actividad están finamente reguladas por dos factores principales:

- La proteína de unión a elementos reguladores de esterol, (SREBP) (por sus siglas en inglés): esta proteína, actúa como un interruptor de encendido y apagado para la HMG-CoA reductasa. Cuando los niveles intracelulares de colesterol son bajos, la SREBP se activa y promueve la expresión de la HMG-CoA reductasa, lo que aumenta la síntesis de colesterol. Por otro lado, cuando los niveles de colesterol son altos, el SREBP se inactiva y disminuye la expresión de la HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, se reduce la síntesis de colesterol.<sup>(19)</sup>
- La concentración intracelular de colesterol: la HMG-CoA reductasa, también, está sujeta a una retroalimentación negativa basada en la concentración intracelular de colesterol. Cuando los niveles de colesterol son elevados, este lípido actúa como un regulador para inhibir la actividad de la HMG-CoA reductasa y evita una producción excesiva de colesterol. Por el contrario, en condiciones de bajo colesterol intracelular, la enzima es más activa y promueve la síntesis de colesterol.<sup>(20,21)</sup>

Esta regulación precisa asegura que las células del organismo tengan acceso al colesterol

necesario sin excesos perjudiciales.

Por otra parte, las lipoproteínas desempeñan un papel fundamental en el transporte de colesterol en el organismo, al asegurar que este lípido esencial llegue a donde se necesita. Dentro de estas lipoproteínas, las de baja densidad (LDL) (por sus siglas en inglés) son responsables de transportar el colesterol desde el hígado, donde se sintetiza, hacia los tejidos periféricos, sin embargo, es importante destacar que, si hay un exceso de LDL en circulación o si la regulación de su metabolismo se ve alterada, pueden surgir problemas.<sup>(22)</sup> El exceso de LDL puede depositar colesterol en las paredes arteriales, lo que contribuye al proceso de aterosclerosis, un factor de riesgo significativo para enfermedades cardiovasculares.<sup>(23,24)</sup> Esto es evidente en enfermedades como la hipercolesterolemia donde los mecanismos de regulación se ven afectados.

Recientes investigaciones<sup>(11,24,25)</sup> se centran en el papel de la proteína: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). La PCSK9 se une al receptor de LDL, (LDLR) (por sus siglas en inglés) en la superficie celular y lo marca para la degradación, lo que da como resultado la elevación de los niveles de LDL en sangre. La terapia con anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, como el evolocumab, ha demostrado ser eficaz para reducir los niveles de LDL en sangre y disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares.

El transporte inverso del colesterol, donde las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por sus siglas en inglés) eliminan el exceso de colesterol de los tejidos y lo transportan al hígado para su excreción, está en constante evolución. Factores como la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) y la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) (por sus siglas en inglés) influyen en la función de las HDL.<sup>(25)</sup> Investigaciones futuras podrían enfocarse en cómo mejorar la eficiencia de este proceso para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Se considera necesario reconocer la importancia de mantener un equilibrio preciso en la homeostasis del colesterol para prevenir enfermedades cardiovasculares. Los resultados de diversos estudios revisados<sup>(2,4,10,21)</sup> respaldan la eficacia de la inhibición de la HMG-CoA reductasa, una enzima fundamental en la síntesis del colesterol, a través de estatinas como estrategia para reducir los niveles de colesterol y prevenir enfermedades cardiovasculares. Estos hallazgos,

además de ser coherentes con investigaciones previas, enfatizan la necesidad de abordar con eficacia el metabolismo del colesterol en la prevención de enfermedades cardiovasculares, ya que el desequilibrio en el colesterol es un factor de riesgo bien establecido.

### Metabolismo de los triglicéridos

Los triglicéridos desempeñan un papel igualmente significativo y su metabolismo está intrínsecamente relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Dos enzimas cruciales, la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa hepática (LH), son las protagonistas en el catabolismo de los triglicéridos; llevan a cabo la tarea de descomponer estos lípidos en ácidos grasos, que pueden ser utilizados como fuente de energía o ser almacenados en el tejido adiposo.<sup>(6,20,21)</sup> En este proceso, la apolipoproteína C-II (ApoC-II) desempeña un papel esencial como cofactor. La ApoC-II es crucial para la activación efectiva de la lipoproteína lipasa (LPL), lo que resulta fundamental en la hidrólisis de los triglicéridos presentes en las partículas de quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (por sus siglas en inglés). La presencia de ApoC-II es crucial para desencadenar el proceso de descomposición de los triglicéridos, lo que permite la liberación de ácidos grasos.<sup>(3,4,5,22,23)</sup> Este evento es significativo en el metabolismo de los lípidos, y por tanto, en la regulación de los niveles lipídicos en el organismo.

Enfermedades tan relacionadas con la evolución de enfermedades cardiovasculares como la diabetes tipo 2, se ha demostrado que pueden ejercer un impacto perjudicial en la actividad de la LPL y la LH. Cuando estas enzimas no funcionan de manera eficiente, los niveles de triglicéridos en la sangre tienden a elevarse, lo que, a su vez, está asociado con la hipertrigliceridemia, un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares.<sup>(2,3)</sup>

En este contexto, ha surgido un enfoque innovador para combatir la hipertrigliceridemia: la inhibición de la proteína angiopoietina-like 3 (ANGPTL3) (por sus siglas en inglés). Esta proteína desempeña un papel crucial al regular la actividad de la LPL, por lo tanto, influye directamente en los niveles de triglicéridos. La intervención dirigida a la ANGPTL3, mediante inhibidores específicos, ha demostrado ser prometedora en el tratamiento de la

## hipertrigliceridemia.<sup>(4,5,6)</sup>

El desarrollo de fármacos inhibidores de ANGPTL3 ha abierto nuevas perspectivas en la gestión de los niveles de triglicéridos, especialmente, en pacientes que presentan una hipertrigliceridemia resistente a las terapias convencionales. Estos inhibidores actúan como reguladores clave de la actividad de la LPL y permiten una mejor modulación de los niveles de triglicéridos y, en última instancia, contribuyen a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.<sup>(20,23)</sup>

La investigación sobre la inhibición de ANGPTL3 como estrategia terapéutica para la hipertrigliceridemia plantea un enfoque innovador en el tratamiento de desequilibrios lipídicos. Estos descubrimientos resaltan la importancia de explorar nuevas alternativas terapéuticas y mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes en el transporte de lípidos y su relación con las enfermedades cardiovasculares.

### Transporte de lípidos:

El transporte de lípidos en la sangre desempeña un papel crucial en el suministro de lípidos a los tejidos y es una parte integral de la homeostasis lipídica. Si bien, tradicionalmente se han considerado las enzimas LPL y LH como componentes esenciales de este proceso, la comprensión de la regulación del metabolismo de las lipoproteínas ha evolucionado, al destacar su importancia en la fisiología del organismo.<sup>(5,6)</sup>

La lipoproteína lipasa emerge como una enzima central en este contexto. Su función primordial radica en la hidrólisis de los triglicéridos presentes en las lipoproteínas circulantes, un proceso bioquímico fundamental. La LPL libera ácidos grasos de los triglicéridos que, a su vez, pueden ser utilizados como fuente de energía por los tejidos corporales o almacenados en el tejido adiposo.

De esta manera, la LPL no solo contribuye a la regulación de los niveles de lípidos en la sangre, sino que, también, influye en la disponibilidad de ácidos grasos esenciales para las células en el cuerpo, lo que es esencial para múltiples procesos metabólicos.<sup>(3,4,8)</sup>

Por otro lado, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se revela como un elemento crucial en la regulación del sistema

renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A nivel bioquímico, la ECA cumple un papel esencial en la conversión de la angiotensina I en angiotensina II.<sup>(11,25)</sup> La angiotensina II es una hormona bioactiva con múltiples efectos en el organismo, también en la regulación de la presión arterial, lo que es vital para el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, además, investigaciones recientes han señalado una relación entre la ECA y el metabolismo del colesterol, lo que agrega un componente adicional de complejidad a su función en la regulación metabólica.<sup>(10,24)</sup> Este vínculo bioquímico entre la ECA y el colesterol subraya su importancia en el contexto de las enfermedades cardiovasculares, donde el metabolismo lipídico y la regulación de la presión arterial se entrelazan.

Investigaciones recientes han revelado un nuevo actor clave en el transporte de lípidos: la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) (por sus siglas en inglés), que tiene un papel fundamental en el equilibrio entre las LDL y las HDL.<sup>(11,24)</sup> El CETP facilita el intercambio de ésteres de colesterol entre estas lipoproteínas, lo que influye directamente en los niveles de colesterol en el torrente sanguíneo. Por esta razón, la inhibición de CETP ha sido considerada como una estrategia terapéutica prometedora para elevar los niveles de HDL, a menudo llamado "colesterol bueno" y al mismo tiempo reducir los niveles de LDL, el llamado "colesterol malo",<sup>(16,18)</sup> sin embargo, es importante destacar que a pesar de los resultados iniciales en torno a la inhibición de CETP como un posible tratamiento para mejorar el perfil lipídico, los resultados clínicos han arrojado variabilidad en su efectividad. Esto ha llevado a una mayor investigación para comprender las complejidades de CETP y sus interacciones en el transporte de lípidos.<sup>(7,14,24)</sup>

La capacidad de regular de manera efectiva los niveles de HDL y LDL mediante la inhibición de CETP es un área activa de estudio y desarrollo terapéutico, con la esperanza de lograr avances significativos en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Es evidente la relevancia de la LPL en la regulación de los niveles de lípidos en la sangre y la liberación de ácidos grasos. La identificación de la ApoC-II como un cofactor esencial para la activación de la LPL subraya la importancia de las enzimas y proteínas involucradas en el metabolismo de lípidos y su regulación precisa.

### Metabolismo de los glicerofosfolípidos:

Los glicerofosfolípidos son componentes esenciales de las membranas celulares y desempeñan un papel de vital importancia en la función endotelial: contribuyen al equilibrio y la integridad de las células. Entre estos lípidos, la fosfatidilcolina se destaca como uno de los principales glicerofosfolípidos y desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la estructura y funcionalidad de las membranas celulares.<sup>(7,9)</sup> La síntesis de fosfatidilcolina está finamente regulada por enzimas específicas y una de las enzimas clave involucradas en este proceso es la fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa (PEMT) (por sus siglas en inglés).<sup>(17,24)</sup> La PEMT cataliza la conversión de la fosfatidiletanolamina en fosfatidilcolina, un proceso bioquímico de gran relevancia para la homeostasis lipídica y la función celular, sin embargo, se ha observado que alteraciones en la actividad de la PEMT están asociadas con diversas condiciones de salud que incluyen: la esteatosis hepática no alcohólica, una acumulación anormal de grasas en el hígado que puede tener graves implicaciones para la salud hepática, además, la disfunción de la PEMT, ha sido relacionada con enfermedades cardiovasculares. La relación entre la actividad de la PEMT y estas enfermedades es un tema de investigación activa, ya que se exploran las complejidades de cómo los glicerofosfolípidos y específicamente, la fosfatidilcolina, influyen en la fisiología y patología del sistema cardiovascular y el metabolismo lipídico.<sup>(20,22,23,24,25)</sup> Estas investigaciones tienen el potencial de arrojar nuevos objetivos terapéuticos y enfoques para el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con los lípidos.

En el contexto del metabolismo de los glicerofosfolípidos, se destaca la importancia de la fosfatidilcolina y la enzima PEMT en la homeostasis lipídica. Aunque la relación exacta entre las alteraciones en la actividad de la PEMT y las enfermedades cardiovasculares aún se encuentra en investigación, estos resultados subrayan la necesidad de comprender cómo dichas alteraciones pueden influir en el equilibrio de lípidos y su contribución a los daños cardiovasculares. Este hallazgo plantea oportunidades para investigaciones futuras centradas en desentrañar los vínculos entre el metabolismo de glicerofosfolípidos y las afecciones cardiovasculares.

### Metabolismo de cisteína y metionina

Los aminoácidos cisteína y metionina desempeñan un papel notable en la síntesis de un antioxidante fundamental conocido como glutatión. Este compuesto esencial para el organismo cumple una función importante en la protección contra el estrés oxidativo, un proceso que puede tener como resultado el daño celular y contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diversas afecciones relacionadas con el envejecimiento y la inflamación crónica.<sup>(7,8,10,24)</sup>

El glutatión ejerce su papel protector en la función endotelial, contribuye a mantener la salud de los vasos sanguíneos y promueve un flujo sanguíneo óptimo. Cuando los niveles de glutatión disminuyen, el organismo se vuelve más vulnerable al estrés oxidativo, lo que puede desencadenar una respuesta inflamatoria perjudicial y contribuir al daño arterial.<sup>(3,8)</sup>

Las investigaciones específicas sobre el glutatión y su relación con enfermedades cardiovasculares han revelado datos prometedores, por ejemplo, los estudios analizados exploran:

- Mecanismos de regulación: se están investigando las vías precisas que controlan la disponibilidad de cisteína y metionina, los componentes básicos del glutatión. Esta investigación busca identificar proteínas y procesos específicos que pueden ser objetivos terapéuticos para regular la síntesis de glutatión.<sup>(13,14,28,29)</sup>
- Intervenciones nutricionales: otros estudios evalúan cómo la dieta y la suplementación pueden influir en la síntesis y el mantenimiento del glutatión. La identificación de nutrientes y compuestos bioactivos que promueven la síntesis de glutatión podría llevar a recomendaciones dietéticas específicas.<sup>(12,18)</sup>
- Relación con otras vías metabólicas: se explora cómo el equilibrio de glutatión se relaciona con otras vías metabólicas, como la vía del óxido nítrico y la producción de especies reactivas de oxígeno. Esta interconexión puede arrojar información sobre cómo se desarrollan y progresan las enfermedades cardiovasculares.<sup>(23,25)</sup>
- Evaluación de terapias farmacológicas: se investigan fármacos y compuestos que puedan elevar los niveles de glutatión o mejorar su eficacia como antioxidante. Estas terapias podrían ser especialmente beneficiosas en pacientes con riesgo elevado de enfermedades

cardiovasculares.<sup>(9,11,24)</sup>

Este conocimiento en el ámbito bioquímico y terapéutico puede llevar a avances significativos en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. A pesar de que el presente estudio no estuvo enfocado en describir en profundidad las vías metabólicas que regulan la disponibilidad de cisteína y metionina, los precursores clave para la síntesis de glutatión, los autores quisieron exponer brevemente los avances investigativos que se han realizado sobre el tema, pues consideran que la alteración de dichas vías puede influir en el equilibrio entre el estrés oxidativo y la capacidad antioxidante del organismo, así como su relación con la inflamación, y este conocimiento es muy importante para identificar nuevas estrategias terapéuticas y preventivas destinadas a mitigar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y promover la salud vascular al mantener un adecuado equilibrio de glutatión y reducir el estrés oxidativo en el cuerpo.

#### Investigación genómica

La investigación genómica y de expresión génica es fundamental para comprender las enfermedades cardiovasculares. Es reveladora de detalles bioquímicos sobre cómo los genes y moléculas afectan el metabolismo lipídico y los niveles de lípidos. Se enfoca en identificar genes clave en este proceso. Uno de los genes más estudiados en este contexto es el LDLR.<sup>(17,18,25)</sup> Este receptor está involucrado en la regulación de los niveles de colesterol en sangre al mediar en la captación de LDL. Las variantes genéticas en el LDLR pueden afectar la eficiencia de esta captación, lo que puede predisponer a un individuo a la acumulación de LDL y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.<sup>(8,17,25)</sup>

Las apolipoproteínas, también desempeñan un papel central, en la regulación del metabolismo lipídico. La apolipoproteína E (APOE), por ejemplo, está relacionada con el transporte de colesterol y triglicéridos en el torrente sanguíneo. Variantes específicas de APOE se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que resalta la importancia de su estudio desde una perspectiva genómica.<sup>(17)</sup> Otro gen de interés es el receptor de HDL, que participa en el transporte inverso de colesterol, un proceso crucial para eliminar el colesterol de las arterias y prevenir la formación de placas ateroscleróticas.<sup>(17,18)</sup>

Identificar variantes en el gen del receptor de HDL puede proporcionar información valiosa sobre la capacidad del organismo para eliminar el colesterol de las arterias y, por lo tanto, su susceptibilidad a la aterosclerosis.

Recientemente, la atención se ha dirigido hacia las moléculas de ácido ribonucleico conocidas como microARN (miARN). Estas pequeñas moléculas de ARN tienen un impacto significativo en la regulación génica a nivel post-transcripcional y han demostrado influir en el metabolismo lipídico y los factores de riesgo cardiovascular. Algunos miARN específicos se han identificado como reguladores clave en la acumulación de colesterol en las arterias, la inflamación vascular y la formación de placas ateroscleróticas.<sup>(11,15,17,28)</sup>

Los estudios genómicos a gran escala han identificado nuevas variantes genéticas asociadas con enfermedades cardiovasculares, ampliando el entendimiento de la base genética de estas afecciones. Esto ha allanado el camino para enfoques más personalizados en la prevención y el tratamiento, al aprovechar el conocimiento de las variantes genéticas específicas que pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, además, se ha descubierto que algunos miARN responden a factores ambientales, como la dieta y el estilo de vida.<sup>(8)</sup> Esto subraya la importancia de la interacción entre los factores genéticos y ambientales en la predisposición a enfermedades cardiovasculares. Estudios actuales<sup>(7,17,24)</sup> buscan comprender cómo estos miARN pueden modularse o regularse mediante intervenciones específicas, lo que podría abrir nuevas vías para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Se puede afirmar que los estudios genómicos han identificado genes y moléculas, como el LDLR, el APOE y los miARN, que influyen en el metabolismo de lípidos y los niveles de colesterol, lo que demuestra la complejidad de la predisposición genética a enfermedades cardiovasculares. Estos resultados recalcan la necesidad de abordar tanto los factores genéticos como los ambientales en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, además de subrayar la importancia de una visión holística para comprender y abordar estas condiciones. El análisis exhaustivo del tema ha de contribuir a formar una base sólida para futuras investigaciones y estrategias terapéuticas

orientadas a prevenir y tratar enfermedades cardiovasculares.

## Conclusiones

La regulación del metabolismo del colesterol, especialmente, mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa con estatinas, se ha confirmado como una estrategia eficaz para reducir los niveles de colesterol en sangre y, por lo tanto, prevenir enfermedades cardiovasculares. La identificación de la LPL y la ApoC-II como componentes claves en el transporte lipídico, resaltan la importancia de estas enzimas y proteínas en el metabolismo de lípidos y su regulación precisa. La inhibición de ANGPTL3 como una estrategia para el tratamiento de la hipertrigliceridemia representa una vía prometedora para abordar desequilibrios lipídicos y prevenir desórdenes cardiovasculares. La complejidad de la predisposición genética a enfermedades cardiovasculares ocurre con la influencia de factores genéticos como los genes LDLR, APOE y los miARN en el metabolismo de lípidos y los niveles de colesterol. De conjunto, estos hallazgos y otros descritos en la revisión respaldan la importancia de abordar, tanto la regulación del metabolismo del colesterol, como la regulación precisa de los lípidos y enzimas involucrados en el transporte de lípidos como estrategias claves en la prevención de enfermedades cardiovasculares, además, sugieren áreas para investigaciones futuras, como el papel de los glicerofosfolípidos en enfermedades cardiovasculares y la influencia de factores genéticos y el estrés oxidativo en la predisposición a estos trastornos, enfocados en prevenir y tratar las enfermedades cardiovasculares de manera más efectiva.

## Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

## Roles de autoría:

1- Conceptualización: Myriam Lizeth Morales Pilataxi.

2- Investigación: Myriam Lizeth Morales Pilataxi, Angélica Victoria Herrera Martínez, Diego Eduardo Guato Canchinia.

3- Metodología: Myriam Lizeth Morales Pilataxi, Angélica Victoria Herrera Martínez, Diego Eduardo Guato Canchinia.

4- Administración del proyecto: Myriam Lizeth Morales Pilataxi.

5- Supervisión: Angélica Victoria Herrera Martínez, Cristian Javier Calle Cárdenas.

6- Redacción del borrador original: Myriam Lizeth Morales Pilataxi, Diego Eduardo Guato Canchinia, Cristian Javier Calle Cárdenas.

7- Redacción, revisión y edición: Myriam Lizeth Morales Pilataxi, Angélica Victoria Herrera Martínez, Diego Eduardo Guato Canchinia, Cristian Javier Calle Cárdenas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. - Han W, Yang S, Xiao H, Wang M, Ye J, Cao L, et al. Role of Adiponectin in Cardiovascular Diseases Related to Glucose and Lipid Metabolism Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15627.
2. - Bafei SE, Zhao X, Chen C, Sun J, Zhuang Q, Lu X, et al. Interactive effect of increased high sensitive C-reactive protein and dyslipidemia on cardiovascular diseases: a 12-year prospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2023;22(95):2-11.
3. - Duan J, Huang Z, Nice EC, Xie N, Chen M, Huang C. Current advancements and future perspectives of long noncoding RNAs in lipid metabolism and signaling. *J Adv Res.* 2023;48(10):105-23.
4. - Li YE, Sowers JR, Hetz C, Ren J. Cell death regulation by MAMs: from molecular mechanisms to therapeutic implications in cardiovascular diseases. *Cell Death Dis.* 2022;13(5):504.
5. - Yoon H, Shaw JL, Haigis MC, Greka A. Lipid metabolism in sickness and in health: emerging regulators of lipotoxicity. *Mol Cell.* 2021;81(18):3708-30.
6. - Li RY, Qin Q, Yang HC, Wang YY, Mi YX, Yin YS, et al. TREM2 in the pathogenesis of AD: a lipid metabolism regulator and potential metabolic therapeutic target. *Mol Neurodegener.* 2022;17(40):1-3.

7. - Zhang L, Li F, Guo Q, Duan Y, Wang W, Zhong Y, et al. Leucine Supplementation: A Novel Strategy for Modulating Lipid Metabolism and Energy Homeostasis. *Nutrients*. 2020;12(5):1299.
8. - Wang Y, Wang Y, Gu J, Su T, Gu X, Feng Y. The role of RNA m6A methylation in lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(7):866116.
9. - Kotlyarov S, Kotlyarova A. The Role of ABC Transporters in Lipid Metabolism and the Comorbid Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6711.
10. - Zhang BH, Yin F, Qiao YN, Guo SD. Triglyceride and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front Mol Biosci*. 2022;9(23):909151.
11. - Meng Q, Ma M, Zhang W, Bi Y, Cheng P, Yu X, et al. The gut microbiota during the progression of atherosclerosis in the perimenopausal period shows specific compositional changes and significant correlations with circulating lipid metabolites. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-27.
12. - Xiang Q, Tian F, Xu J, Du X, Zhang S, Liu L. New insight into dyslipidemia-induced cellular senescence in atherosclerosis. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2022;97(5):1844-67.
13. - Lazarenko V, Churilin M, Azarova I, Klyosova E, Bykanova M, Ob'edkova N, et al. Comprehensive Statistical and Bioinformatics Analysis in the Deciphering of Putative Mechanisms by Which Lipid-Associated GWAS Loci Contribute to Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(2):259.
14. - Cadby G, Giles C, Melton PE, Huynh K, Mellett NA, Duong T, et al. Comprehensive genetic analysis of the human lipidome identifies loci associated with lipid homeostasis with links to coronary artery disease. *Nat Commun*. 2022;13(1):3124.
15. - Cohain AT, Barrington WT, Jordan DM, Beckmann ND, Argmann CA, Houten SM, et al. An integrative multiomic network model links lipid metabolism to glucose regulation in coronary artery disease. *Nat Commun*. 2021;12(1):547.
16. - Liao Y, Dong Z, Liao H, Chen Y, Hu L, Yu Z, et al. Lipid metabolism patterns and relevant clinical and molecular features of coronary artery disease patients: an integrated bioinformatic analysis. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):87.
17. - Shi H, Guo J, Yu Q, Hou X, Liu L, Gao M, et al. CRISPR/Cas9 based blockade of IL-10 signaling impairs lipid and tissue homeostasis to accelerate atherosclerosis. *Front Immunol*. 2022;13(6):999470.
18. - Dabrevolski SA, Khotina VA, Omelchenko AV, Kalmykov VA, Orekhov AN. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):931.
19. - Butnariu LI, Florea L, Badescu MC, Tarcă E, Costache II, Gorduza EV, et al. Etiologic Puzzle of Coronary Artery Disease: How Important Is Genetic Component? *Life*. 2022;12(6):865.
20. - Skals R, Krogager ML, Appel EVR, Schnurr TM, Have CT, Gislason G, et al. Insulin resistance genetic risk score and burden of coronary artery disease in patients referred for coronary angiography. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252855.
21. - Dai W, Zhang Z, Yao C, Zhao S. Emerging evidences for the opposite role of apolipoprotein C3 and apolipoprotein A5 in lipid metabolism and coronary artery disease. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):220.
22. - Zhao Z, Lian H, Liu Y, Sun L, Zhang Y. Application of systemic inflammation indices and lipid metabolism-related factors in coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2023;34(5):306-13.
23. - Zhu Q, Wu Y, Mai J, Guo G, Meng J, Fang X, et al. Comprehensive Metabolic Profiling of Inflammation Indicated Key Roles of Glycerophospholipid and Arginine Metabolism in Coronary Artery Disease. *Front Immunol*. 2022;13(2):829425.
24. - Chen H, Wang Z, Qin M, Zhang B, Lin L, Ma Q, et al. Comprehensive Metabolomics Identified the Prominent Role of Glycerophospholipid Metabolism in Coronary Artery Disease Progression. *Front Mol Biosci*. 2021;8(4):632950.
25. - Malekmohammad K, Bezsonov EE, Rafieian M. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8(707529):1-16.

