TRIACILGLICÉRIDOS POSTPRANDIALES: IMPORTANCIA. ¿CÓMO MEDIRLOS?

Mª Fátima Garcés, Hilda Stekman, Yamil Adrián Guarín, Yenny Carrero, Celsy Hernández, Adriana Rivas, María Luisa Nuñez.
Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
Recibido para publicación el 5 de junio 2014. Aprobado para publicación el 20 de julio 2014.

RESUMEN:
Introducción: La concentración de triacilglicéridos (TG) en ayunas y postprandial varían considerablemente entre los individuos. Comúnmente los niveles de TG en sangre son determinados en estado preprandial pese a que el período postprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día. *Objetivo:* Establecer los valores de referencia de TG postprandiales con una comida estándar establecida en nuestro laboratorio y establecer la posible asociación entre las alteraciones de la cinética del metabolismo postprandial de TG con las alteraciones de los parámetros aterogénicos. *Metodología:* Se estudiaron 156 individuos aparentemente sanos los cuales se clasificaron según sus resultados de TG postprandiales, en 123 con tolerancia normal a las grasas y 33 con intolerancia a las grasas. A cada individuo se le realizó una extracción de sangre basal y postprandial 2H y 4H después de comer aproximadamente 24gr de grasa (equivalente a una empanada de queso y café). Se tomó muestras para el estudio de niveles de TG (basal y postprandial), colesterol total y sus fracciones y fibrinógeno. *Resultados:* Los individuos con intolerancia a las grasas presentaron niveles de TG superiores a los de los individuos con tolerancia normal en ayunas (121,94±28,66 mg/dL vs 92,78±27,90 mg/dL) y postprandiales 2H (175,46±30,62mg/dL vs 106,88±29,54mg/dL) y 4H (173,79±49,98 mg/dL vs 102,39±28,03mg/dL) con p< 0,001. Los valores de referencia obtenidos fueron: triacilglicéridos postprandiales después de 2 horas, arrojaron un límite inferior de referencia de 49 mg/dL (IC:42 –56 mg/dL) y un límite superior de referencia de 165 mg/dL (IC:157 – 172 mg/dL), mientras que para los TG postpandriales después de 4 horas, se obtuvo un límite inferior de referencia de 47mg/dL (IC:40-55 mg/dL y límite superior de referencia 157 mg/dL (IC:150-164mg/dL). El establecimiento del intervalo de referencia para TG postprandiales con una dieta estándar es importante, ya que permite comparar los valores de TG postcarga y predecir el riesgo cardiovascular de los individuos con niveles elevados de los mismos, los cuales en ayunas poseen niveles de TG normales. Los individuos con intolerancia a las grasas presentan un riesgo relativo (RR) elevado para los índices aterogénicos Col/HDL, LDL/HDL y TG/HDL demostrando que existe una asociación entre hipertrigliceridemia y otros marcadores lipídicos de riesgo aterosclerotico. *Conclusión:* La hipertriacilgliceridemia postprandial tiene un papel importante en la aterosclerosis debido a las alteraciones encontradas en los índices aterogénicos (Col/HDL, LDL/HDL y TG/HDL) por lo que debe emplearse como prueba en el laboratorio para estimar riesgo aterosclerótico.

Palabras claves: Hipertriacilgliceridemia postprandial, aterosclerosis, riesgo cardiovascular, índices aterogénicos.

POSTPRANDIAL TRIGLYCERIDES: IMPORTANCE. HOW TO MEASURE THEM?

SUMMARY
Introduction: The fasting and postprandial triglycerides (TG) concentration varies considerably between individuals. Commonly TG levels are determined preprandial state, although the post-prandial period is the usual metabolic state which the individual is throughout the day. *Aim:* To determine reference values for postprandial TG with a standard meal established in our laboratory and also to determine the possible association between changes in the kinectics of postprandial TG metabolism and atherogenic parameters. *Methodology:* 156 apparently healthy individuals were classified according to their postprandial TG results in 123 normal fat tolerance and 33 abnormal fat tolerance or intolerant. We performed a basal and postprandial blood extraction to each individual, 2H and 4H after eating about 24gr fat (equivalent to a cheese patty and coffee). Samples to study TG levels (basal and postprandial), total cholesterol and fractions and fibrinogen were taken. *Results:* Individuals with abnormal fat tolerance had TG levels higher than those individuals with normal fasting tolerance (121,94±28,66 mg/dL vs 92,78±27,90 mg/dL) and postprandial 2H (175,46±30,62mg/dL vs 106,88±29,54mg/dL) and 4H (173,79±49,98 mg/dL vs 102,39±28,03mg/dL) with p <0.001 . The reference values obtained were: after 2 hours postprandial triacylglycerol 49 mg/dL as lower reference limit (CI:42-56 mg/dL) and as upper reference limit 165 mg/dL (CI:157-172 mg/dL), while after 4 hours the lower reference limit was 47 mg/dL (CI:40-55 mg/dL) and for the upper reference limit was 157 mg/dL (CI:150-164 mg/dL). The establishment of the post-prandial TG reference interval with a standard diet is important because it allows comparing the values of TG afterload and predicts cardiovascular risk in individuals with high levels of TG, which during fasting are normal. Individuals with fat intolerance have a high relative risk (RR) for atherogenic indexes Chol/HDL, LDL/HDL and TG/ HDL, showing an association between hypertriglyceridemia and other lipid markers of atherosclerotic risk. *Conclusion:* Postprandial hypertriglyceridemia has an important role in atherosclerosis due to the changes found in atherogenic indexes (Chol/HDL, LDL/HDL and TG/HDL) therefore determine postprandial triglycerides should be used as a test in clinical laboratory to estimate atherosclerotic risk.

Keywords: Postprandial hypertriglyceridemia, atherosclerosis, cardiovascular risk, atherogenic index.

Introducción

Según la OMS las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte a nivel mundial. Existen factores de riesgo que influyen en el desarrollo de las ECV, algunos modificables como: obesidad, tabaquismo, consumo excesivo de bebidas alcohólicas,

Solicitar copia a: Ma. Fátima Garcés (e-mail: mariafatimagarces@hotmail.com)

sedentarismo, mala alimentación, dislipidemias, estrés; y otros no modificables como la edad, sexo, antecedentes familiares (1).

Estos trastornos, especialmente la enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica, también producen una sustancial morbilidad y discapacidad, y son una de las principales causas del elevado costo de los sistemas de salud. La arterioesclerosis, es el sustrato anatómico de la enfermedad cardiovascular y se define como una enfermedad multifactorial crónica de tipo inflamatorio, en la cual mecanismos inmunológicos interactúan con factores metabólicos de riesgo para iniciar, propagar y activar lesiones del árbol arterial. La característica más resaltante es el engrosamiento de la pared arterial, debido a una acumulación de lípidos y tejido conectivo en proporción variable y la concomitante reducción en el diámetro del lúmen vascular (2-4).

En Venezuela, México, Argentina y Brasil, la hipertriacilgliceridemia (Triacilglicéridos (TG) superiores a 150 mg/dL en sangre) se ubica entre los cinco principales factores de riesgo de ECV, junto con la obesidad y la hipertensión arterial (HTA) (5). La relación entre esta y la ECV se encuentra aún en discusión. Recientemente, se ha propuesto que los remanentes de quilomicrones (QM) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL siglas del inglés very low density lipoprotein) presentes en el suero postprandial de los individuos, podrían jugar un papel en el desarrollo de la aterosclerosis, indicando así que medir los niveles de TG sin estar en ayunas puede ser más efectivo para evaluar estos riesgos (6).

Comúnmente los niveles de TG en sangre son determinados en estado preprandial pese a que el período postprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día (3). En pacientes cardiópatas y con intolerancia a las grasas los niveles de TG postprandiales tienden a estar por encima del intervalo de referencia, de esta manera un aumento en los niveles de TG postprandiales predicen mejor el riesgo de enfermedad cardiovascular que los medidos en estados de ayuno, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular (7).

Debido a que se ha determinado que niveles elevados de TG pueden estar involucrados en el proceso aterosclerótico, en éste trabajo nos hemos propuesto como objetivo determinar si el aumento de los niveles de TG postprandiales está asociado a otros marcadores de riesgo de aterosclerosis y así evaluar la posible asociación entre la hipertriacilgliceridemia postprandial y otros marcadores lipídicos de riesgo aterosclerótico, así como, establecer los valores de referencia de TG postprandiales con una comida estándar establecida en nuestro laboratorio.

Materiales y Métodos

Población de estudio

La población estudiada estuvo constituida por ciento cincuenta y seis (156) individuos aparentemente sanos, adultos, con edades comprendidas entre 19 y 50 años, que aceptaron participar en el estudio, todos residentes actuales de la Gran Caracas que asistieron al Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas.

Criterios de inclusión: a) Individuos aparentemente sanos, normopeso; b) Consentimiento informado escrito firmado, (donde se explican los beneficios y riesgos de su participación en la investigación).

Criterios de Exclusión: Individuos que presenten dislipidemias, sobrepeso u obesidad, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, alcoholismo, cardiopatía congénita, enfermedades inmunológicas, infecciones agudas o crónicas (menos de seis meses).

Normas de bioética

El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de *Helsinki* ratificada por la *"29th World Medical Assembly"*, Tokio 1995, contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y contó con el consentimiento informado de los participantes en el estudio.

Obtención de las muestras

A cada participante se le extrajo una muestra de 10 mL de sangre, en ayunas (14 horas aproximadamente). La muestra fue extraída por punción venosa, previa asepsia de la región anterior del brazo, y tomando las medidas y consideraciones necesarias para evitar el éxtasis venoso y hemólisis, las muestras fueron repartidas en un tubo con anticoagulante EDTA y un tubo sin anticoagulante. Posteriormente, se les suministró un desayuno que consistió en una (1) empanada con una carga de 20 gr de grasa y un café con leche con una carga de 4 gr de grasa (para un total de 24 gr de grasas) y bajo la misma técnica se tomaron 10mL de sangre a las 2 horas y 10mL de sangre a las 4 horas posterior a la ingesta de este alimento. Las muestras fueron centrifugadas, en un lapso no mayor de 30 minutos, a 3.000 g por 15 min, en una centrífuga refrigerada a 4°C. El suero y el plasma fueron almacenados en alícuotas, a –70°C, hasta el análisis respectivo.

Determinaciones de laboratorio

Se determinó glucosa, colesterol y triglicéridos en el equipo automatizado Modular Analytics de Roche Diagnostics. La electroforesis de colesterol se realizó en el equipo automatizado de Helena Laboratories SAS-1. Las concentraciones de ApoA1 y ApoB se determinaron usando un ensayo de Inmunodifusión radial, empleando un kit comercial (LTA Apolipoproteína A1 y B RID). La concentración plasmática de fibrinógeno se determinó mediante el equipo automatizado Amelung Amax 190 (Siemens). Empleando inmunoensayo enzimático adsorbente (ELISA), se determinó Insulina (DRG International, Marburg, Alemania).

Análisis estadístico.

Los datos bioquímicos fueron procesados mediante el software estadístico SPSS versión 17, y se analizaron siguiendo los procedimientos estadísticos recomendados por la Federación Internacional de Química Clínica (8). En primer lugar se realizó un análisis de estadística descriptiva con un intervalo de confianza del 95%, se verificó el cumplimiento de los supuestos estadísticos normalidad mediante la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov (9) y de igualdad de varianzas a través del método de Levene. Por otro lado, con el fin de determinar si existen diferencias significativas en el nivel promedio de las variables bioquímicas analizadas entre los grupos tolerantes (control) e intolerantes a las grasas, se realizó la Prueba t de student para muestras independientes.

Los intervalos de referencia se calcularon mediante el método paramétrico recomendado por la IFCC (8), siendo este el más apropiado cuando los datos siguen una distribución normal o Gaussiana.

Valores de referencia

Los valores de referencia se calcularon considerando el 95% central de la distribución, usando como límites inferior y superior del valor de referencia los percentiles 2.5 y 97.5, respectivamente. El algoritmo de cálculo de valores de referencia respeta lo recomendado por el protocolo NCCLS C28-A2, donde se recomienda un tamaño muestral mínimo de 120 sujetos por grupo de partición (10).

Resultados

Se estudiaron 156 individuos, de los cuales 42 (27%) son hombres y 114 (73%) son mujeres. Los individuos fueron clasificados según sus niveles de TG postprandiales en: 1) Grupo con tolerancia normal a las grasas (grupo control n=123), 2) grupo con intolerancia a las grasas (n=33), como puede observarse en la figura 1. Presentando como edad media el grupo control 31 ± 12 años y 36 ± 15 años el grupo con intolerancia a las grasas.

Para la mayoría de las variables bioquímicas, se cumplió

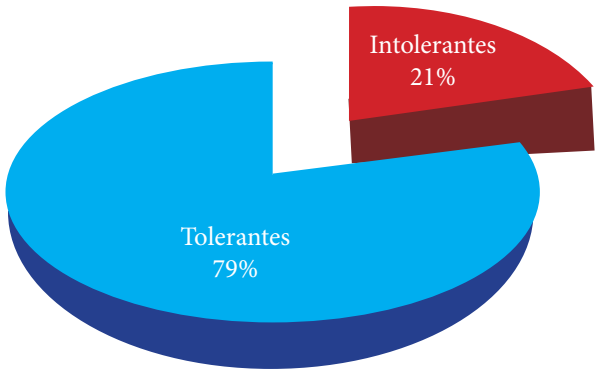


FIGURA 1. Distribución de la muestra por grupos, dependiendo sus niveles de TG postprandiales: Grupo con tolerancia normal a las grasas (control) y grupo con intolerancia a las grasas.

el supuesto de normalidad, excepto para las variables Apo A1 y Apo B, comprobándose su ajuste a la distribución normal mediante el test de Kolmogorov - Smirov, con un nivel crítico correspondiente al 0,05 de significación. Se realizó una transformación logarítmica de los datos para las apolipoproteinas ApoA1 y Apo B, logrando de esta manera su ajuste a la distribución normal.

Una vez comprobada la normalidad de las variables bioquímicas, se procedió al análisis de los estadísticos descriptivos. En la tabla 1, se muestran la media aritmética ($\bar{x}$) como valor de tendencia central y la desviación estándar (s) estimados con un intervalo de confianza del 95%.

Bajo la hipótesis de normalidad e igualdad varianza, la comparación de ambos grupos mediante la prueba t de student con una región de aceptación α=0,05, donde se encontró el estadístico de contraste según el modelo t con un intervalo de confianza del 95% para muestras independientes (tabla 1), permitió observar que la comparación entre los promedios de colesterol total, Apo A-1 en log y fibrinógeno no presentaron diferencias significativas, arrojando un valor de p>0,05.

La comparación t de los promedios de Glucosa, LDL-c y VLDL-c, arrojó un valor de p<0,05, siendo estos parámetros significativamente superiores en el grupo intolerantes a las grasas respecto al grupo control. De la misma manera, la evidencia estadística, determinó

que los promedios de HDL-c, son significativamente diferentes entre ambos grupos, siendo mayor el promedio en el grupo control y menor en el grupo intolerante a las grasas (p<0,05). En cuanto al promedio de la Apo B en log, resultó ser muy significativamente superior en el grupo intolerantes a las grasas respecto al grupo control con un valor de p<0,01.

Con respecto a los TG basales y postpandriales a las 2 y 4 horas, se aprecia que los valores promedios son significativamente más elevados en el grupo con intolerancia a las grasas que en el grupo con tolerancia normal (p<0,001). Para establecer la respectiva agrupación de los sujetos, se tomó en cuenta que los valores resultaron ser a las 2 y 4 horas superiores al intervalo de referencia, de la misma manera ocurrió con el aumento en los niveles de TG 2 h postcarga de más de un 30% de sus valores basales.

En la tabla 2 se presentan los intervalos de referencia para los TG postprandiales donde pueden observarse dichos valores a las 2 y 4 horas determinados en los 123 individuos del grupo con tolerancia normal a las grasas.

Estos intervalos fueron determinados en los individuos del grupo con tolerancia normal, los cuales son los que presentan un aumento menor al 30% en sus valores después de la ingesta de la comida estándar para este estudio. En la tabla 2, se aprecia que los valores de referencia obtenidos para cada fractil usando el método paramétrico para TG postpandriales después de 2 horas mg/dL, arrojaron un límite inferior de referencia de 49 (IC: 42 –56 mg/dL) y un límite superior de referencia de 165 (157 – 172) mg/dL, mientras que para los TG postpandriales después 4 horas mg/dL, se obtuvo un límite inferior de referencia de 47 (IC: 40-55 mg/dL) y para el límite superior de referencia de 157 (IC: 150-164 mg/dL).

En la figura 2 se observa el comportamiento de los TG en ayunas y postprandiales (2h y 4h) en los grupos en estudio. La cinética de los TG para el grupo de los controles comienza con una media basal inferior a los 100 mg/dL a diferencia del grupo intolerante que presenta valores por encima de 120 mg/dL, mientras que a las 2 horas de la ingesta de la carga estándar se obtiene un valor máximo para ambos grupos siendo mucho mayor el aumento para los intolerantes, los cuales sobrepasan el intervalo de referencia y no disminuyen por debajo de este a las 4 horas.

TABLA 1. Estadísticos descriptivos de los parámetros bioquímicos estudiados sobre los grupos Tolerantes e Intolerantes a las grasas.

Parámetros	Grupo Tolerante a las Grasas N	$\bar{x}$	s	Grupo Intolerante a las Grasas N	$\bar{x}$	s	VR	p
Glucosa (mg/dL)	115	88,21	8,9	32	92,5	9,6	70-100	0,018*
Colesterol (mg/dL)	123	182,80	40,6	33	192,3	34,16	0 – 200	0,221
HDL-C (mg/dL)	116	51,92	17,24	31	40,70	14,31	40,00-60,00	0,001**
VLDL-C (mg/dL)	116	19,33	6,44	31	23,58	7,06	15,00 - 44,00	0,002**
LDL-C (mg/dL)	116	109,83	32,13	31	122,74	29,5	0,00 - 159,00	0,045*
Apo A1 (mg/dL)	108	log 2,35	log 0,109	33	log 2,32	log 0,106	102 - 215	0,229
Apo B (mg/dL)	111	log 1,99	log 0,107	33	log 2,06	log 0,133	60-145	0,003**
TG Ayuna (mg/dL)	123	92,78	27,90	33	121,94	28,66	30 – 150	0,000***
TG postpandriales. 2 horas (mg/dL)	123	106,88	29,54	33	175,46	30,62		0,000***
TG postpandriales. 4 horas (mg/dL)	123	102,39	28,03	33	173,79	49,98		0,000***
Fibrinógeno (mg/dL)	111	231,16	76,98	31	252,48	58,11	180 – 350	0,155

N= Número de muestras, $\bar{x}$ = Media aritmética, s = Desviación estándar, VR= Valor de referencia del fabricante, p = Test de student con un nivel de significación α= 0,05.

TABLA 2. Intervalo de Referencia (95%) con Intervalo de Confianza (0,90) para los Fractiles 0,025 y 0,975.

Parámetros	Fractil p =0,025	Fractil p=0,975
TG postpandriales 2 horas mg/dL	49 (42-56)	165 (157-172)
TG postpandriales 4 horas mg/dL	47 (40-55)	157 (150-164)

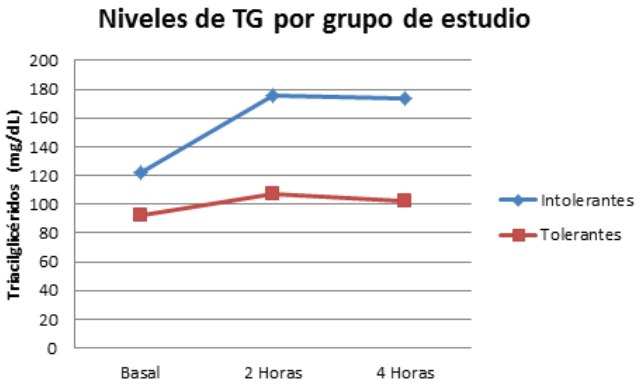


FIGURA 2. Comportamiento de los TG por grupo de estudio.

Además en esta figura puede apreciarse la diferencia significativa de los valores de TG en ayunas y en estado postprandial que hay entre ambos grupos de individuos.

La relación ApoA1/ApoB y LDL/ApoB de los individuos en estudio se expresa en la figura 3. En esta figura se evidencia que la relación LDL/ApoB del grupo de los intolerantes está disminuida significativamente con respecto al grupo con tolerancia normal con un p<0,05.

Los valores del indice de Castelli y la relación LDL/HDL obtenidos por grupo de individuos se pueden observar en la figura 4.

En este se evidencia un aumento estadísticamente significativo de la relación ColT/HDL y LDL/HDL en el

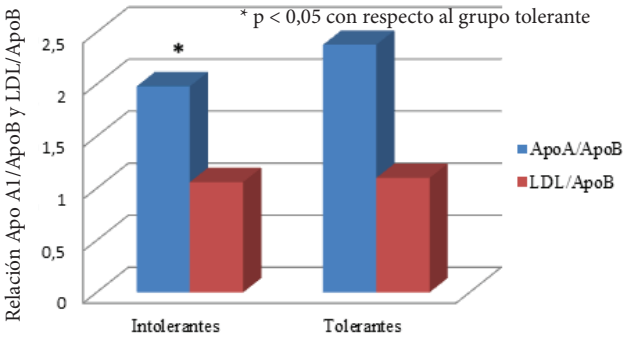


FIGURA 3. Relación ApoA/ApoB y LDL/ApoB de los individuos en estudio.

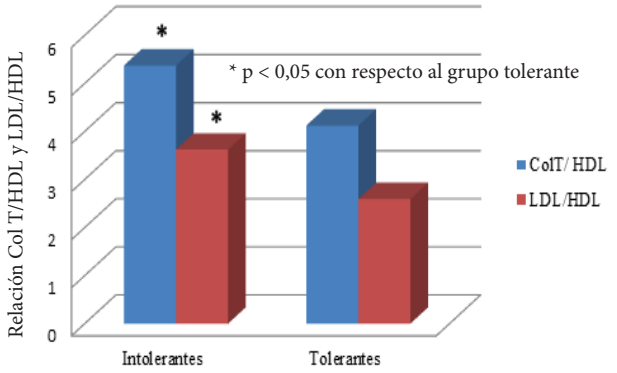


FIGURA 4. Índice de Castelli y relación LDL/HDL por grupo de estudio.

grupo intolerante con respecto al grupo con tolerancia normal (p<0,05).

En la tabla 3 se presentan los valores de Riesgos Relativos (RR) por grupo en estudio. Donde se muestran la cantidad de individuos que presentan la relación colesterol Total/HDL mayor o menor que 5 y la relación LDL/HDL mayor o menor que 3,6. Se observa que el grupo con intolerancia a las grasas tiene 2,82 veces mayor riesgo a tener una relación

TABLA 3. Riesgo Relativo (RR) para los grupos en estudio

	Tolerancia normal n=116	Intolerancia a las grasas n=31	RR (IC 95%)	p
Rel Col/HDL > 5	17	13	2,82 (1,43-5,16)	0,002*
Rel Col/HDL < 5	99	18	0,67 (0,46-0,90)	
Rel LDL/HDL > 3,6	12	9	2,46 (1,15-4,49)	0,002*
Rel LDL/HDL < 3,6	104	22	0,69 (0,43-0,96)	

* p < 0,05 con respecto al grupo control

TABLA 4. Riesgo Relativo (RR) para los grupos en estudio

BASAL	Tolerancia normal n=123	Intolerancia a las grasas n=33	RR (IC 95%)	p
Rel Tg/HDL > 3	18	16	3,38 (1,80-6,07)	0,001*
Rel Tg/HDL < 3	105	17	0,61 (0,43-0,82)	
PP 2H	Tolerancia normal n=123	Intolerancia a las grasas n=33	RR (IC 95%)	p
Rel Tg/HDL > 3	22	27	9,83 (4,32-24,99)	0,001*
Rel Tg/HDL < 3	101	6	0,48 (0,39-0,62)	
PP 4H	Tolerancia normal n=123	Intolerancia a las grasas n=33	RR (IC 95%)	p
Rel Tg/HDL > 3	18	25	8,21 (3,98-18,02)	0,001*
Rel Tg/HDL < 3	105	8	0,45 (0,34-0,61)	

* p < 0,05 con respecto al grupo control

Col/HDL > 5 con respecto al grupo de tolerancia normal; similar sucede con el índice LDL/HDL en el que el grupo con intolerancia a las grasas tiene 2,46 veces más riesgo que el grupo de tolerancia normal de tener una relación mayor de 3,6.

La tabla 4 muestra los valores de Riesgos Relativos para la relación Tg/HDL en ayunas, 2h y 4h postprandial, en el cual se empleó como punto de corte 3. Se observó que el riesgo relativo aumento en los individuos con intolerancia a las grasas a las 2h y 4h después de la comida presentando un RR de 3,38 en ayunas, 9,83 a las 2h y 8,21 a las 4h con respecto a los individuos con tolerancia normal.

Discusión

La prevención de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas representa actualmente una de las prioridades del sistema de salud. Si bien la aterosclerosis es de origen multifactorial, las alteraciones del metabolismo lipoproteico son el principal factor y representan alrededor del 50% del riesgo atribuible poblacional para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (11).

Hace 35 años Zilversmit propuso la hipótesis que el desarrollo de aterosclerosis es resultado de un fenómeno postprandial y observó que la acumulación de lípidos en las arterias no era solo resultado de una concentración elevada de LDL en el plasma, sino también consecuencia de un proceso normal de absorción y transporte de lípidos (12). Desde entonces, el metabolismo de las lipoproteínas postprandiales ha recibido una gran atención y se ha observado que la tolerancia a la grasa de la dieta está determinada por numerosos factores, tales como la edad, el sexo, la obesidad, la distribución de la grasa corporal, la dieta, la actividad física y la diabetes tipo 2.

Dado que la mayor parte del día nos encontramos en estados postprandial, la medición de los triacilglicéridos postprandiales seria la valoración real del metabolismo lipídico, y sus efectos aterogénicos. En recientes estudios (13,14), al igual que en el presente trabajo, los triacilglicéridos postprandiales son iguales o mejores predictores de riesgo cardiovascular que los niveles en ayuno y pueden suministrar un dato adicional en individuos sin dislipidemia en ayunas.

Las alteraciones en el metabolismo de los TG se comienzan a expresar, en sujetos normolipémicos con factores de riesgo cardiovascular, con un retardo en su aclaramiento y se pone de manifiesto mediante una carga estandarizada de grasa (13).

El estilo de vida que lleva la sociedad actual hace que nuestro organismo pase la mayor parte del día en estado postprandial y curiosamente, la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular estudiados en el laboratorio clínico como son los TG y colesterol, son valorados en sujetos que se encuentran en estado de ayuno. Sin embargo, todavía no contamos con un instrumento clínico estandarizado que sirva de herramienta para valorar la lipemia postprandial. A nivel internacional varios autores han propuesto numerosos métodos, desde cargas estandarizadas de grasa en función del área de superficie corporal hasta dietas con diversas porciones de alimentos comunes ricos en grasas, carbohidratos y proteínas, esto aunado a una amplia heterogeneidad con

respecto a la respuesta de cada individuo ha demostrado así la innegable necesidad de estandarizar una prueba que permita evaluar los lípidos postprandiales, ya que al igual que en este estudio otros han demostrado la relación que hay entre estos niveles y el riesgo de padecer ECV (14).

Es por esto, que en este trabajo estandarizamos un desayuno común para el venezolano, el cual consiste en una empanada de queso y un café con leche, el cual representa 24 gr de grasa. Nosotros establecimos como punto de corte de intolerancia a las grasas, aquellos individuos que presentaron más de un 30% de aumento en los niveles de TG 2 horas después de comer, encontrando que de 156 individuos normolipémicos y normopeso evaluados, el 21% presentó intolerancia a las grasas según los criterios establecidos por este estudio (Figura 1).

El establecimiento del intervalo de referencia para TG postprandiales es importante, ya que permite comparar los valores de los individuos con un rango de TG postcarga y así estimar el riesgo de los mismos junto a otras pruebas. Estos intervalos fueron determinados en los individuos del grupo con tolerancia normal, los cuales son los que presentan un aumento menor al 30% en sus valores después de la ingesta de la comida estándar para este estudio.

La tabla 1, muestra que a pesar que los niveles de colesterol en ambos grupos fueron similares, los individuos con intolerancia a las grasas presentaron valores disminuidos de HDL-c y valores aumentados de apoB, LDL-c y VLDL-c, con respecto al grupo con tolerancia normal, todos estos parámetros clasificados como factores de riesgo cardiovascular (15,16).

Durante el día, la mayoría de los individuos se encuentran en estado postprandial, y el hecho de presentar intolerancia a las grasas y mantener valores de TG por encima del intervalo de referencia con respecto al grupo con tolerancia normal, como se observa en la figura 3 en este estudio, predispone a padecer un mayor riesgo de ECV, debido a que estos factores juegan un papel crucial en el desarrollo de la aterosclerosis (17).

En algunos sujetos se produce un aumento de los triacilglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos de origen intestinal y hepático tras la ingesta de alimentos ricos en grasa. La hiperlipemia postprandial tiene relevancia clínica por su relación con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, ya que genera un incremento del estrés oxidativo, inflamación y disfunción vascular, además está asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular (18).

Lo anteriormente expuesto puede explicarse debido a que el tamaño de las LDL esta inversamente relacionado a los niveles de TG en sangre. Cuando se hallan valores elevados de TG en sangre, habrá una mayor transferencia neta de estos desde los quilomicrones y las VLDL hacia las LDL; por lo que se sintetizan VLDL más grandes que pueden ser lentamente catabolizadas y formar más LDL pequeñas y densas; esto puede ser determinado a través de la relación LDL/Apo B, ya que por cada partícula de LDL, se halla una apo B y al encontrase este índice disminuido, indica que el valor de Apo B es mayor que la cantidad de LDL, lo que se puede traducir como la existencia de moléculas de LDL más pequeñas. Todo esto coexiste a su vez, con bajos niveles de HDL, que también puede ser evidenciado con el índice Apo A-1/Apo B, que explica que la HDL esta disminuida con respecto a la LDL. En la figura 2, se expresan estos índices para los individuos en estudio, en el que se observa que los individuos con intolerancia a las grasas presentan menor cantidad de HDL debido a que el índice Apo A-1/Apo B esta disminuido en este grupo, sin embargo, el índice LDL/Apo B fue similar en ambos grupos.

El índice Apo A1/Apo B refleja el equilibrio entre dos procesos diametralmente opuestos: a) el transporte de colesterol a los tejidos periféricos con la consiguiente internalización arterial del colesterol, y b) el transporte reverso de colesterol hacia el hígado (19). Cuanto mayor es el cociente Apo B/Apo A1, mayor es la cantidad de colesterol de las lipoproteínas aterogénicas que circulará por el compartimento plasmático y será susceptible de inducir disfunción endotelial y de desencadenar o acelerar el proceso de la aterogénesis. Por el contrario, cuanto menor es el cociente Apo B/Apo A1, menor será la agresión vascular del colesterol plasmático, y mayor y más eficaz será el transporte reverso de colesterol, así como de otros efectos beneficiosos, y en definitiva menor será el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Cuando el índice de Castelli se encuentra < 5,0 indica que la concentración de HDL es suficiente para cumplir adecuadamente el transporte del colesterol hacia el hígado, mientras que cuando esta relación está por encima de los valores mencionados indica que ese colesterol no puede ser removido completamente y podría depositarse en la pared de los vasos sanguíneos en forma de LDL. Lo que indicaría para los resultados obtenidos en este estudio como se observa en la figura 4, que los individuos intolerantes presentan mayor riesgo de presentar aterosclerosis al tener valores significativamente mayores que el grupo con tolerancia

normal. Es importante resaltar que el riesgo relativo para éste índice de los sujetos intolerantes fue 2,82 veces más susceptibilidad a desarrollar enfermedad cardiovascular que el grupo tolerante como se puede observar en la tabla 3, lo cual es muy importante ya que estos individuos son aparentemente sanos.

Además, en esta misma gráfica se expresa otro índice aterogénico la relación LDL/HDL, cuando este índice se encuentra < 3,6 indica que el equilibrio está desplazado hacia la lipoproteína antiaterogénica, por lo tanto, ofrece un menor riesgo a desarrollar aterosclerosis. Al analizar el grupo de intolerantes, existe un desbalance entre el colesterol trasportado por las lipoproteínas aterogénicas y las lipoproteínas antiaterogénicas o protectoras. Esto se debe a que existe un incremento en el componente aterogénico contenido en el numerador, y una disminución del componente antiaterogénico contenido en el denominador. Por lo que, el exceso de colesterol que no puede ser removido eficientemente por las HDL se estaría depositado en la íntima de la pared arterial, contribuyendo así a la formación del ateroma (7). Con respecto al riesgo relativo para éste índice, los sujetos intolerantes tienen 2,46 veces más susceptibilidad a desarrollar enfermedad cardiovascular que el grupo tolerante. Este RR es similar al obtenido con el índice de Castelli, demostrando que ambos índices predicen de igual forma el riesgo de ECV en los individuos, como es afirmado por Paglione y col. (20).

El cociente TG/HDL-C fue propuesto por McLaughlin y col.,(21) para identificar de forma rápida y sencilla a los individuos sanos con resistencia a la insulina (RI) y riesgo elevado para desarrollar enfermedad cardiovascular. Otros autores como Reaven (22) o Chávez González y col. (23), consideran también a este cociente como un buen indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular y RI. Boizel y col., utiliza en pacientes diabéticos, el punto de corte 3 para distinguir a los que presentan partículas LDL-c pequeñas y densas (24).

En el estudio de Barter y col., en un grupo de pacientes obesos, el aumento de la concentración de TG y la disminución de la concentración de HDL-c permitió la identificación de pacientes con trastornos metabólicos generalizados, mientras que los participantes obesos con niveles normales de lípidos presentaron niveles normales de glucosa, sensibilidad a la insulina, marcadores inflamatorios, y presión arterial, por lo tanto, se clasificaron como pacientes con un bajo riesgo para el desarrollo de la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, a pesar de ser obesos (25).

Por su parte, Yunke y col., encontraron que la relación TG/HDL-c es predictivo de la severidad de la EC y que también podría contribuir a predecir los incidentes cardiovasculares a largo plazo de los pacientes con EC (26). En un reciente meta-análisis de cohortes de Asia y el Pacífico (27), la relación TG/HDL-c demostró ser un fuerte predictor de mortalidad por cualquier causa en las mujeres asiáticas. Bittner y col. también demostró que la relación TG/HDL-c estaba estrechamente relacionada con todas las causas de mortalidad en las mujeres (28).

La asociación entre la relación TG/HDL-c y la severidad de la EC está probablemente relacionado con el fenotipo de las partículas de LDL (es decir, niveles elevados de partículas de LDL pequeñas densas) (29). Las partículas de LDL fenotipo B, o las partículas de LDL pequeñas densas, penetran en la pared arterial y se depositan bajo el endotelio vascular más fácilmente que las partículas de LDL más grandes. Además, estas partículas de LDL pequeñas densas parecen ser más susceptibles a la oxidación, lo que aumenta aún más su aterogenicidad (30). Por lo tanto, altos niveles de TG, bajos niveles de HDL-C, y su relación podrían ser indicadores indirectos de la proporción relativa de las LDL circulantes pequeñas densa, y así proporcionar una predicción de que el tamaño de las partículas lipídicas está relacionado con el riesgo coronario (31, 32).

La idea de la aterogenicidad de los triacilglicéridos y su relación inversa con el HDL-c, queda suficientemente detallada en el trabajo desarrollado por los investigadores del estudio REGICOR. En el mismo, las concentraciones de triglicéridos séricos contribuyeron a explicar entre un 11% y un 15% de la variabilidad del HDL-c, mientras que en los datos aportados por el estudio poblacional de Framingham en EEUU, los valores de triglicéridos fueron determinantes de un 22% a un 29% de la variabilidad del colesterol HDL (33).

En nuestro estudio encontramos que los individuos con intolerancia a las grasas tienen 3,38 veces más riesgo de padecer aterosclerosis que los sujetos con tolerancia normal a las grasas y que este riesgo aumenta en la etapa postprandial (2h postcarga) a 9,83. Esto quiere decir, que en la etapa postprandial aparece un 33,33% de nuevos individuos con riesgo a padecer aterosclerosis qque en ayunas no se observaba tal riesgo. El uso simultáneo de los triacilglicéridos y del HDL-c en este cociente refleja las interacciones complejas del metabolismo lipoproteico en su globalidad, y puede ser útil en la predicción de la aterogeneicidad del plasma, lo que hace que este índice sea un mejor instrumento para valorar el

riesgo cardiovascular.

Conclusiones

Los valores de TG postprandiales son un importante marcador para predecir posible riesgo a desarrollar aterosclerosis; la hipertrigliceridemia posprandial tiene un papel importante en la aterosclerosis por lo que debe emplearse como prueba en el laboratorio para estimar dicho riesgo en individuos sin riesgo aparente.

Agradecimientos

El proyecto fue parcialmente financiado por la Coordinación de Investigación, Medicina, UCV. Agradecemos al Laboratorio de Producción y Control de Calidad, Corpodiagnóstica C.A., a Grupo Evo-Lab C.A. y a los participantes del estudio.

Referencias

1. WHO. World Heart Report: Report of the Director General. WHO, Geneva. 1997.
2. Berliner J. and Heincke J. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. Free Radic. Biol. Med 1996;20:707-727.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801-809.
4. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
5. Pérez C, Maceira J, Rodríguez A, Herrera L. Caracterización de los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Revista Vinculando Enero 2010.
6. Nordestgaard B, Benn M, Schnohr P, Tybjærg-Hansen A. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. Jama 2007;298:299-308.
7. Mª Fatima Garcés, Hilda Stekman, Afdokia Bisarini, Ramón Briceño, Adriana Rivas, Sinay Palma, Mónica Zavala, Francisco Hernández. Triglicéridos postprandiales y su relación con la enfermedad cardiovascular. Act Cient Soc Venz Bioanal Espec 2009;12(1)111-121.
8. Solberg, H.E. Approved Recommendation on the Theory of Reference Values Part 5. Statical Treatment of Collected Reference Values Determination of Reference Limits. J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 1987; 25:645-656.
9. Lilliefors, H. W. On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. J. Amer. Statist. Ass.1967;.62: 399-402.
10. NCCLS. How to define and determine intervals in the clinical. 2nd ed. NCCLS document C28A2, 2000.
11. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modificable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-952.
12. Zilversmit DB; Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation 1979;60:473-485.
13. Groot PH, Van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, Van Tol A, Van Ramshorst E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1991;11:653-662.
14. Dunning, A. M., P. Talmud, And S. E. Humphries. Errors in the polymerase chain reaction. Nucleic Acids Res 1988;16:10393.
15. A.C.I. Boullart et al. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease Biochimica et Biophysica Acta 2012;1821:867–875
16. K.K. Berneis, R.M. Krauss, Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity, J. Lipid Res 2002;43:1363–1379.
17. Wittwer CT, Garling DJ, Rapid cycle DNA amplification: time and temperature optimization. Biotechniques 1991;10(1):76-83.
18. Cardona F, Tinahones F. Relación entre la lipemia posprandial y la aterosclerosis. De la práctica a la clínica. Nutrición Clínica en Medicina 2008;Vol II(1):1-11
19. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. J Intern Med 2006;259:481-492.
20. Paglione AM, Juárez, Peñalva H, Schreier L, López G, Val A. "Enfermedad coronaria: nuevos parámetros bioquímicos. Utilidad de las apolipoproteínas A1 y B." Acta Bioq Clin Latioam 1984;28:469-478.
21. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Sad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? Am J Cardiol 2005; 96(3):399-404.
22. Reaven G. Metabolic Syndrome: pathophisiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation 2002;106(3):286-288.
23. Gonzalez-Chavez A, Simental LE, Elizondo S. Relacion trigliceridos/colesterol HDL elevada y resistencia a la insulina. Cir 2011;79:126-131.
24. Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, Laporte F, Foulon T, Halimi S. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. Diabetes Care 2000;23(11):1679–85.
25. Barter P, Mcpherson R, Song K, Kesäniemi YA, Mahley R, Waeber G, et al. FERUM insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2041–2045.

26. Yunke Z, Guoping L, Zhenyue C. Triglyceride-to-HDL cholesterol ratio. Predictive value for CHD severity and new-onset heart failure. Herz 2014;39(1):105-10.
27. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, et al. Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan diabetes complications study. Diabetes Care 2012;35(5):1150-1157.
28. Bittner V, Johnson BD, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, et al. The TG/HDL cholesterol ratio predicts all cause mortality in women with suspected myocardial ischemia a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Am Heart 2009;157(3):548–555
29. Krauss RM, Blanche PJ. Detection and quantitation of LDL subfractions. Curr Opin Lipidol 1992; 3:377–383.
30. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. Atherosclerosis 1996;24:261–271.
31. Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A Jr, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cho¬lesterol ratio for prediction of the low-density lipo¬protein phenotype B. Am J Cardiol 2004;94:219–222.
32. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ et al Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. Circulation 2001;104:3046–3051.
33. Michelotto de Oliveira M, Martins Fagundes R, Machado Moreira E, Santos de Morae E, Tales de Carvalho T. Relación de Indicadores Antropométricos con Factores de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular. Arq Bras Cardiol 2010;94(4):462-469.