TRIGLICÉRIDOS POSPRANDIALES Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Mª Fátima Garcés[1], Hilda Stekman[1], Afdokia Bisarini[2], Ramón Briceño[2], Adriana Rivas[3], Sinay Palma[4], Mónica Zavala[5], Francisco Hernández[6]

Aprobado para publicación marzo 2012. Publicado abril 2012

RESUMEN:
Introducción: El estado posprandial constituye la condición metabólica habitual en la que se encuentra el ser humano diariamente. Algunos sujetos presentan aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos definiéndose como hiperlipemia posprandial, generando incrementos del estrés oxidativo, inflamación y disfunción vascular, además está asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular, que en los últimos años se ha convertido en la principal causa de muerte en todo el mundo. Objetivo: Evaluar la relación entre los niveles de triglicéridos posprandiales de sujetos cardiópatas y accidente cerebrovascular (ACV) con sujetos aparentemente sanos. Metodología: Se estudiaron 56 sujetos de los cuales 32 eran aparentemente sanos (clasificados según sus resultados de triglicéridos posprandiales en intolerantes a las grasas y tolerancia normal a las grasas), 11 con diagnóstico de cardiopatía y 13 con diagnóstico de ACV. A cada paciente se les realizó una extracción de sangre basal con 14 horas de ayuno, posteriormente se les suministró un desayuno de aproximadamente 24gr de grasa (una empanada de queso y un café). Se tomó muestras para el estudio de los niveles de triglicéridos (basal y posprandial 2 y 4 horas), colesterol total y sus fracciones, apolipoproteina A1 y B-100, fibrinógeno y proteína C reactiva ultrasensible. Se realizó TBARS para estimar los niveles de oxidación de las LDL y la prueba de afinidad de las LDL a proteoglicanos. Mediante eco doppler se evaluó el complejo miointimal carotideo. Resultados: Los pacientes cardiópatas e intolerantes a las grasas tuvieron niveles de triglicéridos por encima de los valores de referencia a las 2 y 4 horas después de comer ($p< 0,001$). Las LDL del grupo de cardiópatas y ACV presentaron mayor afinidad a proteoglicanos y mayor oxidación que las LDL del grupo intolerante y normal ($p< 0,001$). La relación Col/HDL y LDL/HDL fue mayor en el grupo intolerante y cardiópatas, indicando un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Conclusión: La medición de triglicéridos posprandiales pareciera ser un mejor predictor de riesgo cardiovascular que la medición de los mismos en ayuna, independientemente de los otros factores de riesgo cardiovascular.

Palabras claves: Hipertrigliceridemia posprandial, enfermedad cardiovascular, índices aterogénicos.

POSTPRANDIAL TRIGLYCERIDE AND THEIR RELATION WITH THE CARDIOVASCULAR DISEASES

SUMMARY
Introduction: The postprandial nonfasting state is the usual metabolic condition in the human. Some individuals had increased total triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins, defined as postprandial hyperlipidemia, generating an increase in oxidative stress, inflammation and vascular dysfunction also is associated with cardiovascular disease risk, which in recent years has become the leading cause of death worldwide. Aim: Evaluate the relationship between postprandial triglyceride levels of subjects with heart disease and stroke with apparently healthy subjects. Methods: We studied 56 subjects of whom 32 were apparently healthy (classified according to their results of postprandial triglyceride in fat intolerant and normal tolerance to fat), 11 have diagnosis of heart disease and 13 with diagnosis of stroke. From every patient, we withdrew blood after 14 hours of fasting as baseline, then were given a breakfast of about 24gr of fat (a typical venezuelan breakfast, which consisted in a cheese emapana and a coffee). Samples were taken at basal time and 2 and 4 hours postprandial to measure levels of triglicerides and also measure total cholesterol and its fractions, apolipoprotein A1 and B-100, fibrinogen and C-reactive protein. TBARS was performed to estimate the levels of LDL oxidation and proof affinity of LDL to proteoglycans. To evaluate the myointimal carotid complex we used a duplex Doppler echo. Results: Patients with heart disease and intolerance to fat had triglyceride levels above baseline values at 2 and 4 hours after eating ($p <0.001$). The level of LDL in the group of heart disease and stroke had higher affinity for proteoglycans and increased LDL oxidation than intolerant and normal group ($p <0.001$). The ratio Chol / HDL and LDL / HDL was higher in the intolerant and heart disease, indicating a risk factor for cardiovascular disease. Conclusion: The postprandial triglyceride measurement seems to be a better predictor of cardiovascular risk than measurement levels of triglyceride in fasting state, independently of other cardiovascular risk factors.

Key words: Postprandial triglyceride, cardiovascular disease, atherogenic index

Solicitar copia a: Dra. María Fatima Garcés Da Silva (mariafatimagarces@hotmail.com)
[1]Escuela de Bioanálisis, Cátedra de Bioquímica. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, U.C.V. Caracas.
[2] Estudiante Escuela de Bioanálisis, Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, U.C.V., Caracas.
[3] Licenciada en Bioanálisis. Clínica Santiago de León, Caracas.
[4] Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).
[5] Servicio de Radiología Hospital Universitario de Caracas.
[6] Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis, Cátedra de Fisiología, U.C.V., Neurólogo Hospital Universitario de Caracas

Introducción

La Organización Mundial de la Salud define las enfermedades cardiovasculares (ECV) como trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen las cardiopatías coronarias, los accidentes cerebrovasculares (ACV), el aumento de la tensión arterial (HTA), las cardiopatías congénitas y la insuficiencia cardiaca, entre otros (1).

Las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo, afectando de igual manera a hombres como a mujeres, principalmente al 80% de los habitantes en países con ingresos bajos y medios; ya que, carecen de acceso a métodos preventivos que se implementan en los países de ingresos altos. Anualmente mueren más personas por dichas enfermedades que por cualquier otra causa. Se calcula que en el 2005 murieron por ésta causa 17,5 millones de personas, representando un 30% de todas las muertes registradas en el mundo. Se calcula que en 2015 morirán cerca de 20 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y accidentes cerebro vasculares (ACV), y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte en el mundo (2).

En Venezuela, México, Argentina y Brasil, se encontró que la HTA, la obesidad y la hipertrigliceridemia (triglicéridos superior a 150 mg/dL en sangre) se ubican entre los cinco principales factores de riesgo de ECV (3). La relación entre esta última 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) presentes en el suero posprandial podrían jugar un papel en el desarrollo de la aterosclerosis, indicando así que medir los niveles de triglicéridos (TG) sin estar en ayunas puede ser más efectivo para evaluar estos riesgos (4).

Varios estudios han mostrado que después de una comida grasa, los niveles de triglicéridos son mayores en los pacientes con enfermedad coronaria. Esta anormalidad puede explicar porque algunos individuos desarrollan arterosclerosis a pesar de tener un perfil lipídico normal en ayuna. Este síndrome de intolerancia a los triglicéridos se debe a la imposibilidad de procesar las lipoproteínas cargadas de triglicéridos, lo que aumenta el riesgo arteriosclerótico (5-7).

El incremento exagerado en el plasma de las concentraciones de triglicéridos como consecuencia del aumento del tiempo de residencia de estas lipoproteínas transportadoras, se denomina lipemia postprandial (8).

Comúnmente los TG son medidos de forma rutinaria en ayunas debido a su metabolismo, sin embargo, a excepción de las primeras horas de la madrugada, la mayoría de los individuos están en el estado posprandial la mayor parte del tiempo. La aterosclerosis puede ser un fenómeno posprandial en el que las lipoproteínas remanentes desempeñan un papel dominante. Es por esto que el presente estudio tiene como objetivo determinar si el aumento de los niveles de TG posprandiales puede ser un factor predictivo de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

Métodos

Población de estudio

La población a estudiar estuvo conformada por 56 sujetos, que voluntariamente aceptaron participar en el estudio; veinticuatro (24) sujetos conforman el grupo de casos, de estos once (11) presentan diagnóstico confirmado de accidente cerebro vascular isquémico lateral (grupo ACV) y trece (13) presentan diagnóstico confirmado de infarto al miocardio y/o angina de pecho (grupo cardiópata). Treinta y dos (32) sujetos aparentemente sanos conforman el grupo de controles, de los cuales diecinueve (19) arrojaron niveles de triglicéridos posprandiales dentro del rango de referencia biológico (llamado grupo con tolerancia normal a las grasas) y trece (13) arrojaron niveles de triglicéridos posprandiales por encima del rango de referencia biológico (llamado grupo con intolerancia a las grasas o intolerantes).

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 y contó con el consentimiento informado de los participantes en el estudio (9).

Obtención de las muestras

A los sujetos se les tomó 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 la éxtasis venosa 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. La muestra fue centrifugada en un lapso no mayor de 30 minutos a 3.000 g en una centrífuga refrigerada a 4°C por 15 min. 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 equipo automatizado Metrolab 2300 plus de Wiener Lab. Electroforesis de colesterol en 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 Proteina C Reactiva ultrasensible (PCRus) (DRG International, Marburg, Alemania).

Unión de LDL a los proteoglicanos arteriales condrointin sulfato (PGCS): Para realizar el test previamente se aislaron las LDL por ultracentrifugación diferencial secuencial en una Ultracentrifuga Sorvall modelo COMBI PLUS (Dupont companies, New Town, Escocia). El efecto de PGCS sobre LDL se midió de la siguiente forma: La LDL y el PGCS fueron previamente equilibrados en un tampón de baja fuerza iónica, compuesto por Hepes 5 mM, NaCl 20 mM, CaCl2 4 mM, MgCl2 2 mM pH 7,2 el cual se denominó tampón A. Seguidamente se determinó la reactividad de las LDL por el proteoglicano arterial, de acuerdo al método diseñado por Camejo y col 1992 (10). Para ello se midió la interacción entre 1 mL de proteoglicanos (que contienen 4 ug/mL de hexuronato) con 50 µg de colesterol de LDL.

Oxidación de las LDL por el método de TBARS: La determinación de sustancias reactivas al ácido barbitúrico representa los niveles de malondialdehido, un producto final de lipoperoxidación. Se procedió de acuerdo al método espectrofotométrico descrito por Wallin y col, basado en la reacción del ácido tiobarbitúrico (TBA) con el grupo aldehído del compuesto malonaldehido, formando un aducto (TBA-MDA) cromóforo rosado con un máximo de absorción a 532 nm (11).

Se empleo Eco doppler para evaluar el complejo miointimal carotideo.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media ± una desviación estándar (X ± DS), se empleó el programa Excel 5.0 (Copyright MicrosoftOffice, Washington, USA) para estadística descriptiva. Las comparaciones entre variables se hicieron empleando la prueba "t" de Student, se consideró estadísticamente significativo valores de $p<0,05$.

Resultados

En el estudio se incluyeron sujetos que acudieron al Laboratorio de Ciencias Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la UCV (n=32) y pacientes del servicio de Cardiología y Neurología del Hospital Universitario de Caracas-HUC (n=24) para el período comprendido entre Abril 2010 a Mayo 2011 conformando un total de 56 sujetos. El grupo de sujetos aparentemente sanos se dividió a su vez en tolerancia normal e intolerantes a las grasas según los resultados de triglicéridos posprandiales (Figura 1).

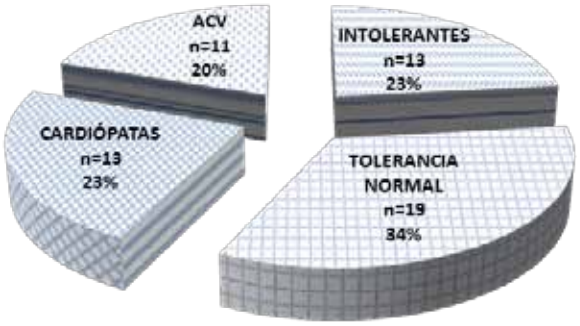


Figura 1. Distribución de pacientes según el grupo en estudio

En la tabla 2 se muestra un resumen de algunas de las características generales de los sujetos que participaron en el estudio. Fumar, ingerir bebidas alcohólicas, hipertensión arterial se consideran como factores de riesgo cardiovascular independientes. Se observa que el consumo de agentes hipolipemiantes es de 88% en los sujetos cardiópatas y 100% en sujetos con ACV. A su vez se obtuvo un mayor porcentaje de sujetos con hipertensión arterial en el grupo de cardiópatas con un 83%, mientras que en el grupo ACV fue de un 72%. El grupo con mayor porcentaje de consumo de alcohol y fumadores se observó en los pacientes con cardiopatías y ACV.

Tabla 2: Características Generales de los grupos en estudio

Parámetro	Cardiopatas	ACV	Intolerantes	Tolerancia Normal
Edad en años (X±DS)	62 ± 8	59 ± 11	51 ± 7	46 ± 6
Fumadores (%)	50	67	17	5
Consumo de alcohol (%)	29	50	17	11
Actividad física (%)	58	8	58	39
Obesos (%)	25	22	18	6
Tratamiento con hipoglicemiantes (%)	88	100	0	0
Hipertensión arterial (%)	83	73	0	0

En la tabla 3 se presentan los parámetros bioquímicos obtenidos para cada uno de los grupos en estudio. Se observa que los niveles de glucosa se encuentran por encima de los niveles de referencia en el grupo de cardiópatas y ACV, mientras que los grupos intolerantes y con tolerancia normal se encuentran dentro de los valores de referencia. En cuanto al colesterol se observó que el grupo intolerante presenta los niveles más elevados con un valor de 206 ± 35 mg/dL.

Sobre los niveles de triglicéridos podemos decir que todos los grupos presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo con tolerancia normal. Solo los pacientes cardiópatas presentaron niveles basales ligeramente elevados (158 ± 86 mg/dL).

Los niveles de Apolipoproteína A1 para los pacientes intolerantes, cardiópatas y con ACV no mostraron diferencia significativa, comparados con respecto al grupo con tolerancia normal y los cuatro grupos presentaron valores ubicados dentro del rango de referencia biológica.

Los niveles de Apolipoproteína B, si presentaron diferencia estadísticamente significativa en los tres grupos comparados con el grupo con tolerancia normal, observándose los niveles más elevados en el grupo de intolerantes (165,1 ± 35,0 mg/dL) seguidos del grupo de pacientes con ACV (153,3 ± 44,9 mg/dL), mientras que los pacientes cardiópatas presentan valores que se acercan al límite superior del rango de referencia.

Con respecto a la determinación de los niveles de fibrinógeno y PCRus se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos cardiópatas e intolerantes con respecto al grupo con tolerancia normal para ambos parámetros, sin embargo, podemos apreciar valores significativamente elevados para fibrinógeno y PCRus en el grupo de sujetos con ACV y sus niveles séricos se encuentran por encima del rango de referencia biológico.

En la figura 2 se observa que existe diferencia significativa entre los niveles de triglicéridos basales, a las 2 horas y 4 horas de todos los grupos en estudio con respecto al grupo con tolerancia normal ($p< 0,001$). Cabe destacar que tanto los grupos intolerantes como cardiópatas los niveles de triglicéridos a las 2 y 4 horas están por encima de los rangos de referencia.

En la figura 3 se muestra la relación entre los niveles de LDL y Apolipoproteína B. Al observar los valores de colesterol, no se apreció diferencia significativa entre los grupos de estudio, sin embargo, al analizar la relación LDL/ApoB se encuentra una diferencia significativa entre el grupo de cardiópatas y el grupo de ACV con

Tabla 3: Parámetros Bioquímicos de los grupos en estudio

Parámetros	*Cardiópatas N= 13*	*ACV N= 11*	*Intolerantes N= 13*	*Tolerancia Normal*	*Valor de referencia N= 19*
Glucosa (mg/dL)	109 ± 19	127 ± 63	97 ± 8	92 ± 7	70 - 100
Colesterol (mg/dL)	160 ± 39	183 ± 55	206 ± 35	174 ± 34	0 - 200
Triglicéridos (mg/dL)	158 ± 86 ***	135 ± 24 ***	130 ± 23 ***	79 ± 32	30 - 150
Apo A1 (mg/dL)	183,4 ± 39,2	175,2 ± 36,8	196,2 ± 57,7	167,1 ± 41,0	102 - 215
Apo B (mg/dL)	143,4 ± 29,9 *	153,3 ± 44,9 *	165,1 ± 35,0 ***	123,3 ± 35,6	60 - 145
Fibrinógeno (mg/dL)	282 ± 66	391 ± 153 **	245 ± 52	258 ± 58	180 - 350
PCRus (mg/L)	2,4 ± 1,5	19,3 ± 13,4 ***	4,8 ± 6,6	2,4 ± 2,5	< 5

Las variables son presentadas como la media ± DS * $p < 0,05$ comparado con el grupo con tolerancia normal ** $p < 0,01$ comparado con el grupo con tolerancia normal *** $p < 0,001$ comparado con el grupo con tolerancia normal

respecto al grupo con tolerancia normal.

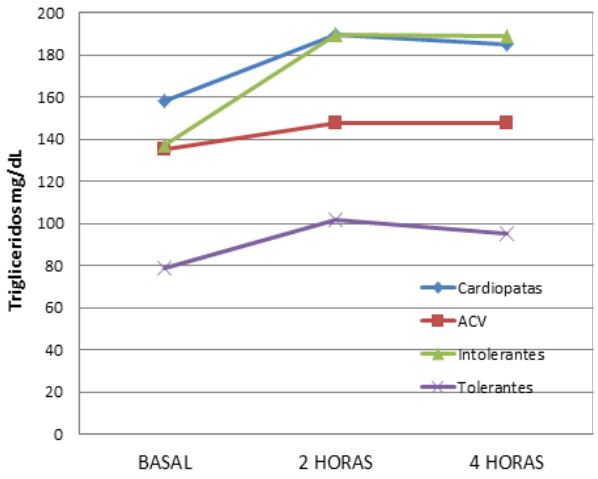


Figura 2. Concentración de Triglicéridos en función del tiempo transcurrido después de la ingesta de una comida estándar

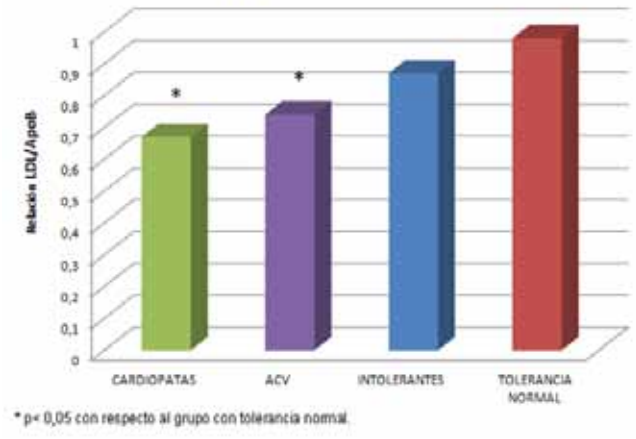


Figura 3. Relación LDL/Apolipoproteína B en los grupos de estudio.

En la figura 4 se observa que hay una mayor afinidad de las LDL por los proteoglicanos en los grupos cardiópatas y ACV con respecto a los grupos intolerantes y con tolerancia normal, siendo esta estadísticamente significativa.

En la figura 5 se observa que las LDL de los sujetos de los grupos cardiópatas y ACV están más oxidadas que la de los grupos intolerantes y con tolerancia normal.

En la figura 6 observamos que los grupos de cardiópatas e intolerantes tienen una relación ColT/HDL aumentada estadísticamente significativa en comparación con el grupo de ACV y con tolerancia normal. Así mismo se observa que el grupo de intolerantes presenta una relación LDL/HDL mayor con respecto al resto de los grupos.

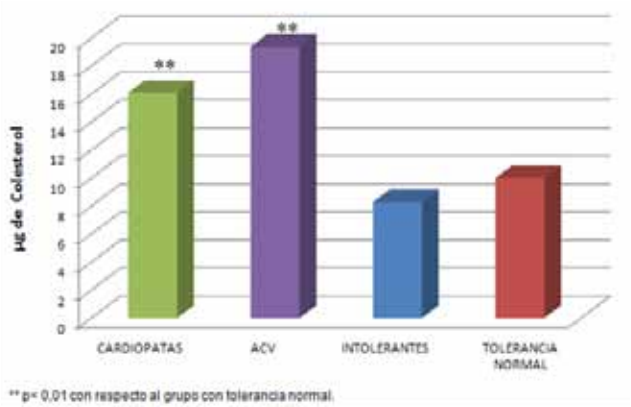


Figura 4. Afinidad de LDL a proteoglicanos.

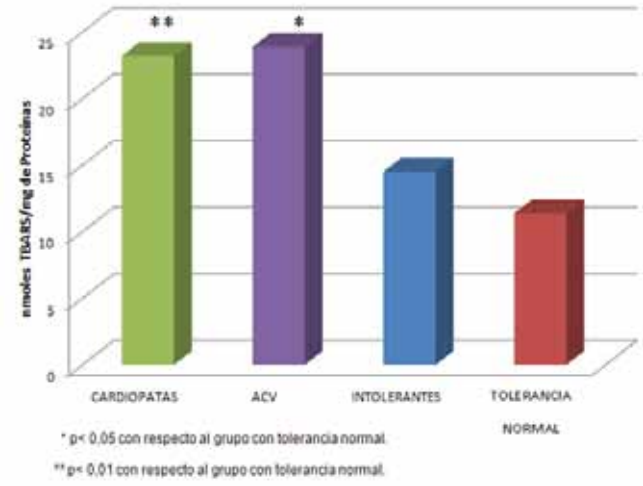


Figura 5. Oxidación de LDL.

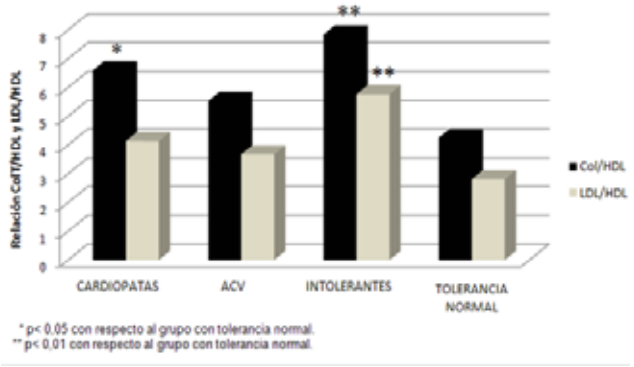


Figura 6. Relación Col T/HDL y LDL / HDL por grupo en estudio.

Tabla 4: Riesgo Relativo (RR) para los grupos en estudio

	Intolerantes n=13	Tolerancia normal n=19	RR (IC 95%)	p
Rel Col/HDL > 5	10	2	5,6 (1,9-13,6)	0,001***
Rel Col/HDL < 5	3	17		
	Intolerantes n=13	Tolerancia normal n=19	RR (IC 95%)	p
Rel LDL/HDL > 3,6	8	1	3,7(1,5-5,2)	0,004**
Rel LDL/HDL < 3,6	5	16		
	ACV n=11	Tolerancia normal n= 19	RR (IC 95%)	p
Rel Col/HDL > 5	5	2	2,7(0,9-5,0)	ns
Rel Col/HDL < 5	6	17		
	ACV n=11	Tolerancia normal n= 19	RR (IC 95%)	P
Rel LDL/HDL > 3,6	4	1	2,6(0,8-3,8)	ns
Rel LDL/HDL < 3,6	7	16		
	Cardiópatas n=13	Tolerancia normal n=19	RR (IC 95%)	p
Rel Col/HDL > 5	7	2	3,0(1,2-5,0)	0,023*
Rel Col/HDL < 5	6	17		
	Cardiópatas n=13	Tolerancia normal n=19	RR (IC 95%)	p
Rel LDL/HDL > 3,6	7	1	3,2(1,3-4,3)	0,012*

ns no significativo. * p < 0,05 comparado con el grupo con tolerancia normal. ** p < 0,01 comparado con el grupo con tolerancia normal. *** p < 0,001 comparado con el grupo con tolerancia normal.

En la tabla 4 se muestran los valores de Riesgo Relativo (RR) para la relación Colesterol Total/ HDL y LDL/HLD para los grupos en estudio con un intervalo de confianza del 95%.

En la figura 7, se muestra la dimensión del complejo miointimal. Se observa que el grupo de cardiópatas y ACV presenta un grosor miointimal mayor que el grupo con tolerancia normal

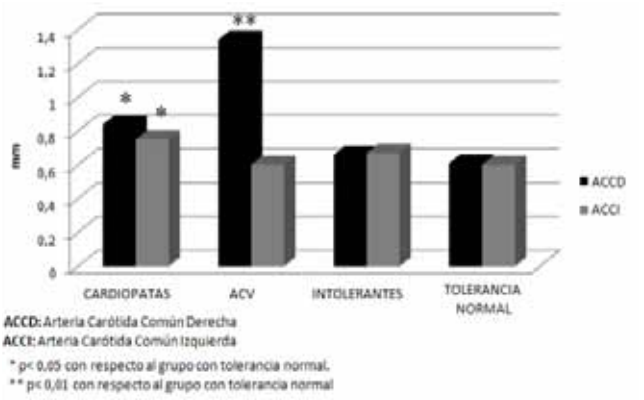


Figura 7. Dimensión del complejo miointimal.

Discusión

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial. Los ataques al corazón y los accidentes cerebrovasculares suelen ser fenómenos agudos que se deben sobre todo a obstrucciones que impiden que fluya la sangre hacia el corazón 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 (12).

El concepto clásico de la aterosclerosis ha cambiado desde el modelo en el que el metabolismo lipídico juega el rol principal al de una enfermedad inflamatoria. La aterosclerosis involucra los mecanismos de la inmunidad celular y humoral. La disfunción del endotelio vascular y la retención de lipoproteínas en la íntima arterial, han sido señaladas como los eventos más tempranos en la aterogénesis, promoviendo la liberación de citoquinas y quimoquinas que contribuyen al reclutamiento de leucocitos. Los proteoglicanos de la íntima arterial, retienen y modifican las lipoproteínas aumentando su tasa de fagocitosis en macrófagos, mediada en su mayoría por los receptores scavenger clase A y clase B en el caso de

las lipoproteínas oxidadas (LDLox), provocando la producción de citoquinas como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF)-α, Interleuquina (IL)-1β, IL-6, IL-12 e IL-18, entre otras, que permiten la activación de células T en linfocitos T cooperadores (Th1), capaces además de reconocer como autoantígenos epítopos específicos sobre las LDLox y las proteínas de shock térmico, amplificándose así la respuesta inflamatoria. Los macrófagos que han internalizado lipoproteínas, se transforman en células espumosas, que acumuladas en la íntima arterial constituyen las estrías de grasas, primera etapa de la aterosclerosis (13).

Al observar los niveles de colesterol, en la tabla 3 para el grupo intolerantes (206 ± 35 mg/dL) podemos apreciar que estos se encuentran por encima de los valores de referencia con respecto al grupo con tolerancia normal (174 ± 34 mg/dL). Al realizar la misma comparación entre el grupo cardiópatas (160 ± 39 mg/dL) y grupo ACV (183 ± 55 mg/dL) con el grupo con tolerancia normal no existe una diferencia significativa en los niveles, esto puede ser debido y como se aprecia en la tabla 2 que un alto porcentaje de cardiópatas y la totalidad de los casos con ACV consumen medicamentos hipolipemiantes como Atorvastatina con los cuales se busca mantener niveles de colesterol controlados.

Con respecto a la PCRus, esta es una proteína de fase aguda que es utilizada como marcador predictivo de un proceso inflamatorio en el endotelio vascular. Diversos autores mediante estudios epidemiológicos demostraron que la PCRus podía ser un marcador de disfunción endotelial y de ateroesclerosis, por lo tanto de riesgo cardiovascular (14,15).

En la PCRus del grupo de pacientes con ACV observamos niveles elevados estadísticamente significativos con respecto al grupo con tolerancia normal, debido a que estos pacientes poseen alteraciones características de la enfermedad ateromatosa en el endotelio vascular como son placas cálcicas y estenosis, las cuales fueron observadas en un gran porcentaje de estos pacientes durante la realización del eco doppler carotideo. Analizando los niveles encontrados en el grupo de cardiópatas y de intolerantes se aprecian valores considerados dentro del rango de referencia.

Así mismo al estudiar los valores obtenidos de fibrinógeno observamos niveles elevados estadísticamente significativos al comparar el grupo ACV con el grupo con tolerancia normal.

El fibrinógeno plasmático es un importante componente de la cascada de la coagulación, así como uno de los principales determinantes de viscosidad y flujo sanguíneo. Los niveles elevados de fibrinógeno en plasma representan un factor de riesgo independiente para ECV. En los pacientes con ACV, las concentraciones de fibrinógeno aumentan tras dicho evento. Ello también ha sido atribuido a una reacción de fase aguda, subsiguiente a la necrosis de tejido cerebral (16). En un estudio prospectivo en pacientes supervivientes de un ACV, el fibrinógeno estaba significativamente aumentado. Así mismo ha sido ampliamente observado que un paciente que haya padecido algún evento coronario agudo se desencadena hiperfibrinogenemia transitoria (17).

Al momento de observar los resultados obtenidos para PCRus y fibrinógeno con relación al grupo cardiópata esperaríamos valores más elevados de ambos parámetros, sin embargo, atribuimos estos resultados a que estos pacientes son catalogados como cardiópatas crónicos en los cuales el evento cardiovascular ocurrió con una media de hace 2 años manteniéndose en tratamiento desde su diagnóstico.

Diversos estudios demuestran que en la mayoría de los casos, más del 90% de los niveles séricos de ApoB está unido a LDL. Cuando los niveles de LDL normales o disminuidos se acompañan de valores aumentados de ApoB pueden indicar un incremento en el número de partículas pequeñas y densas de LDL, las cuales son altamente aterogénicas y fácilmente oxidables, y promueven la respuesta inflamatoria así como la agregación plaquetaria (18-21).

El periodo posprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día. En algunos sujetos se produce un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático tras la ingesta de alimentos ricos en grasa. La hiperlipemia posprandial tiene relevancia clínica por su relación con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, ya que genera un incremento del estrés oxidativo, la inflamación y disfunción vascular, y además está asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular (22).

En la figura 2 al observar los niveles de triglicéridos en estado basal y en estado posprandial luego de la administración de una dieta con una carga promedio de 24 gr de grasas se aprecia que los sujetos cardiópatas e intolerantes tienen niveles por encima de los valores de referencia a las 2 y 4 horas, estimando su punto más alto a las 3 horas a diferencia de otros estudios como el de Van Oostrom 2009 (23) y Nordestgaard 2010 (4) donde obtienen el punto más alto a las 4 horas empleando

un test de tolerancia a las grasas.

Actualmente existen diversos test que permiten de cierto modo evaluar los niveles de triglicéridos posprandiales (22), sin embargo, todos han demostrado una relación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de triglicéridos posprandiales y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Con respecto a la relación LDL/Apo B, se observa en la figura 3 una relación baja estadísticamente significativa en los grupos cardiópatas y ACV 0,67 ± 0,16 mg/L y 0,64 ± 0,14 mg/L respectivamente ($p<0,05$).

La determinación de los niveles de Apo B se podría considerar una medida indirecta del número total de partículas, debido a que cada LDL tiene una molécula de Apo B. En este caso, los pacientes del grupo cardiópata y ACV parecieran tener más partículas de LDL que el grupo de pacientes con tolerancia normal. Esto sugiere que estas LDL deben ser del fenotipo de partículas pequeñas y densas.

Con relación a la afinidad de las LDL a proteoglicanos de condroitín sulfato (PGCS) expresados en la figura 4, se observó que las LDL de los grupos cardiópatas y ACV tienen mayor afinidad que las LDL de los de los grupos con tolerancia normal e intolerantes, con una diferencia estadísticamente significativa ($p< 0,01$). La interacción entre la LDL y los proteoglicanos permite sugerir que los proteoglicanos podrían retener a la LDL en la matriz extracelular, lo que favorecería la aparición de modificaciones estructurales (24) hidrolíticas (25) y oxidativas (26) de la lipoproteína que haría a las LDL agentes altamente citotóxicos iniciadores de la respuesta inflamatoria del tejido, todo lo cual culminaría en una lesión proliferativa de la íntima y media arterial.

La íntima arterial normal y las regiones con predisposición al desarrollo de la lesión aterosclerótica son ricas en PGCS y el contenido de estos proteoglicanos aumenta a medida que avanza la lesión y predispone a la pared arterial a la acumulación de lípidos, calcificación y trombosis debido a la propiedad de estos proteoglicanos de interactuar con componentes moleculares implicados en estos procesos (27,28). Esto sugiere entonces que las lipoproteínas de los sujetos con enfermedades cardiovasculares tienen mayor afinidad por los PGCS debido probablemente a que estas LDL son del fenotipo pequeñas y densas que exponen residuos de aminoácidos cargados positivos que se unen fuertemente a las cargas negativas de los proteoglicanos.

En un estudio realizado por Hurt-Camejo y col (29) reportaron que las diferencias en la afinidad de la LDL por el PG se debían a una subclase especial de partículas de LDL que tenía una menor cantidad de lípidos totales y un alto porcentaje de ésteres de colesterol e indicaron que el área ocupada por los lípidos polares, fosfolípidos y colesterol, estaba inversamente relacionada con la afinidad y sugirieron que la LDL con mayor afinidad por el PG tenía 20 a 30% más área accesible para el otro componente de superficie que era la apo B100.

Otro estudio realizado en Maracaibo en el 2004 por Baron, L. y col. estudiaron a 30 sujetos de los cuales 20 sujetos eran fumadores y 10 sujetos no fumadores, demostrando que las LDL de los fumadores tenían mayor afinidad por el PG que las LDL de los no fumadores (28), este resultado fue semejante al reportado por Linden y col (30) para las LDL aisladas de pacientes que habían sufrido un infarto, lo que podría sugerir que una LDL con alta afinidad por los PGs aumentaría la probabilidad de formación de complejos LDL-PG en la íntima arterial contribuyendo al inicio de la lesión aterosclerótica y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Al analizar los resultados expresados en la figura 5, se obtuvo que los grupos cardiópatas y ACV presentan niveles de oxidación, expresados en nmoles de TBARS/mg de proteínas más elevados, lo que significa que tienen un mayor grado de oxidación que el grupo de tolerantes. Las LDL oxidadas son tóxicas para las células del endotelio lo que puede generar disfunción endotelial y paso de esas lipoproteínas al espacio subendotelial haciendo que progrese la lesión ateroesclerótica, especialmente en aquellas zonas del árbol arterial donde se producen bifurcaciones, ramificaciones o curvaturas, en donde los patrones de flujo sanguíneo se ven alterados (31). Los sujetos con ACV presentaban en su mayoría lesiones ateroescleróticas en las arterias carótidas lo que corresponde con los niveles elevados de LDL oxidada y además con alta afinidad a los proteoglicanos. Con respecto al grupo de cardiópatas a pesar de que tenían niveles de oxidación y afinidad a proteoglicanos elevados no se observó placas en las arterias carótidas por lo que se debería realizar eco doppler en otras arterias como las coronarias, basilar y en las grandes arterias elásticas como la aorta, las ilíacas y las femorales (32) ya estas arterias también sufren con frecuencia lesiones ateroscleróticas.

A su vez, se aprecia que tanto el grupo de cardiópatas como el grupo de ACV tienen un alto porcentaje de sujetos fumadores, sugiriendo así la asociación

que existe entre fumar, proceso aterogénico y enfermedades cardiovasculares, ya que se sabe que el fumar induce estrés oxidativo y este se reconoce como un factor de riesgo primario en la aterosclerosis y en el desarrollo de enfermedades coronarias (33). El mecanismo parece incluir modificaciones oxidativas de la LDL, haciéndolas más aterogénicas. También se ha demostrado que la LDL de fumadores es reconocida y captada por macrófagos en un mayor grado que la LDL de los no fumadores (34).

Un estudio realizado en el 2005 por Kopprasch, S y col. en Alemania encontraron mayores niveles circulantes de LDL oxidadas en pacientes con enfermedad arterial coronaria en comparación con los pacientes sanos (35). En otro estudio realizado por Wang y Greilberger en Austria, sugiere que es la matriz extracelular la que retiene la LDL en la íntima en el estadio inicial de la enfermedad presentando una mayor unión que aumenta con el grado de oxidación de las LDL, especialmente en las primeras etapas de la aterogénesis, y disminuye con la progresión de la lesión (36).

Al analizar los índices aterogénicos ColT/HDL y LDL/HDL expresados en la figura 6 se observa un aumento estadísticamente significativo para ColT/HDL en los grupos intolerantes y cardiópatas con respecto al grupo con tolerancia normal ($p< 0,01$ y $p< 0,05$ respectivamente). Cuando la relación ColT/HDL conocida como índice de Castelli se encuentra entre 3,4 a 4,5 indica que la concentración de HDL es suficiente para cumplir eficientemente el transporte reverso del colesterol, 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 y VLDL remanente. Es importante destacar que el riesgo relativo para éste índice de los sujetos intolerantes y cardiópatas fue 5,6 y 3,0 veces más susceptible a desarrollar enfermedad cardiovascular que el grupo con tolerancia normal, esto especialmente importante para el grupo de intolerantes debido a que son sujetos aparentemente sanos en ayunas.

Por otra parte, otro índice aterogénico muy empleado es la relación LDL/HDL; esta relación tiene un valor predictivo mayor que el anterior debido a que emplea el LDL, es decir, la lipoproteína más aterogénica. Cuando este índice se encuentra entre 2,5 y 3,0 indica que el equilibrio está desplazado hacia la lipoproteína antiaterogénica por lo tanto ofrece un menor riesgo a desarrollar aterosclerosis. Este índice se emplea cuando los niveles de triglicéridos son menores de 300 mg/dL, ya que de lo contrario se subestimaría las VLDL, esto fue demostrado en Helsinki Heart Study (37).

Por lo tanto, 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 tanto, el exceso de colesterol que no puede ser removido eficientemente por las HDL se estaría depositando en la íntima de la pared arterial, contribuyendo así a la formación del ateroma.

Con respecto al riesgo relativo para éste índice en los sujetos intolerantes y cardiópatas fue 3,7 y 3,2 veces más susceptible a desarrollar enfermedad cardiovascular que el grupo con tolerancia normal, esto es especialmente importante para el grupo de intolerantes debido a que tendrían alta susceptibilidad a desarrollar enfermedad cardiovascular.

El estilo de vida que lleva la sociedad actual hace que nuestro organismo pase la mayor parte del día en estado posprandial y curiosamente, la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular estudiados en el laboratorio clínico como son los triglicéridos 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 posprandial. 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 importancia de estandarizar una prueba de modo similar al test de sobrecarga oral de glucosa, que sirva para valorar con mayor precisión el riesgo cardiovascular que conlleva la hipertrigliceridemia posprandial.

Conclusiones

El aumento en los niveles de triglicéridos posprandiales predice mejor el riesgo de enfermedad cardiovascular que los medidos en estados de ayuno, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. Los sujetos intolerantes a las grasas presentan niveles elevados de triglicéridos posprandiales, sumado a elevaciones en los índices aterogénicos lo cual

sugiere una alta susceptibilidad a desarrollar enfermedad cardiovascular.

Agradecimientos

El proyecto fue financiado por la Coordinación de Investigación, Medicina, UCV. Agradecemos al Laboratorio de Producción y Control de Calidad, Corpodiagnostica C.A., a Grupo Evo-Lab C.A. a Laboratorio Inmunofuturo XXI C.A. y al Hospital Universitario de Caracas.

Referencias

1. Organizacion Mundial de la Salud. Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations: evidence-based recommendations for policy-makers and health professionals. Ginebra, 2003.
2. Organizacion Mundial de la Salud. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk.Ginebra, 2007.
3. Organización Panamericana de Salud. La Salud en las América. 2004;587(2):203-210
4. Nordestgaard BG, 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
5. Kolovou, Genovefa, Katherine, Clinical Relevance of Postprandial Lipemia, Current Medicinal Chemistry. 2005;12:1931-1945.
6. Anton F.H. Stalenhoef, J. De Graaf; Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. Current Opinion in Lipidology. 2008;19:355-361.
7. Troyo-Barriga P. Obesidad y dislipemias. Gac Med Mex. 2004;140(2):S49-S57.
8. Obregon O, Lares M, Castro J, Sara B, Vecchionacce H, Castillo M. Tolerancia de Grasas: Sencilla Prueba Para Detectar Pacientes de Alto Riesgo de Enfermedad Cardiovascular. Revista de la Facultad de Medicina. 2005;28(2):159/162.
9. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis and longevity. Circulation. 1966;34:679-697.
10. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, Camejo G, Sartipy P, Rosengren B, Pedreno J, Vallve JC, Benito P, Wiklund O. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. Arthritis Rheum. 2001;44:2761-2767.
11. Camejo, G., Wallin, B., Rosengren, B. and Shertzer, H. Lipoprotein oxidation and measurement of thiobarbituric acid reacting substances formation in a single microtiter plate: Its use for evaluation of antioxidants. Anal. Biochem. 1993;208:10-15.
12. OMS. Enfermedades Cardiovasculares. Temas de Salud. [citado 29 Enero 2011]. Disnible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/
13. Rodriguez G, Mago N, Rosa F. El papel de la inflamación en la aterogénesis. Invest Clín. 2009;50(1):109-129.
14. Pepys MB; Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111:1805-1812.
15. Yeh ET; Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. Circulation. 2003;107:370-372.
16. Coull BM, Beamer N, De Garmo P y col. Chronic blood hyperviscosity in subjects whith acute stroke, transient ischemic attack, factors for stroke. Stroke. 1991;22:162-168.
17. Resch KL, Ernest E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity, risk factors for stroke survivors. Ann Intern Med. 1992;117:317-375
18. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. J Intern Med. 2004; 255(2):188-205.
19. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. J Intern Med. 2006;259:437-446.
20. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. J Lipid Res. 1988;29:1461-1473.
21. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A y col. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy treatment. Lancet. 2003;361:777-780.
22. 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.
23. Van Oostrom A, Alipour A, Sijmonsma T, Verseyden C, Dallinga-Thie G, Plokker H, Castro Cabezas M. Comparison of different methods to investigate postprandial lipaemia. Neth J Med. 2009;67(1):13-20.
24. Camejo G, Lopez F. Modifications of low density lipoprotein induced by arterial proteoglycans and chondroitin-6-sulfate. Biochim Biophys Acta.1991;1096(3):253-261.
25. Aviram M, Maor I. Phospolipase A2 modified LDL is

taken up at en hanced rate bymacrophages. Biochem Biophys Res Commun. 1992;185(1):465-472.

26. Navab M, Ber liner J, Wat son A, Hama S, Territo M, Lusis A, Shih D, Van Lenten B, Frank J, Demer L, Ed wards P, Fogelman A. The Ying and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16(7):831-842.
27. Wight T. Cell biology of arterial proteoglycans. Arteriosclerosis. 1989;9(1):1-20
28. Baron L, Romero-Vecchione E, Lopez F. Disminución de la afinidad entre Proteoglicanos Arteriales y LDL aislada de fumadores y no fumadores por Administración de Vitaminas E Y C. Invest Clín. 2004;45(2):159-174.
29. Hurt E, Bondjers G, Camejo G. Interaction of LDL with human arterial proteoglycans stimulates its uptake by human monocyte-derived macrophages. J Lip Res. 1990;31(3):443-454.
30. Linden T, Bondjers G, Camejo G, Bergstrand R, Wilhelmsen L, Wiklund O. Affinity of LDL to a human arterial proteoglycans among male survivors of myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 1989;19(1):38-44.
31. Reape TJ, Groot PH. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999;147(2):213-225.
32. Simionescu, M, Simionescu, N. Proatherosclerotic events: pathobiochemical changes ocurring in the arterial wall before monocyte migration. FASEB J. 1993;7(14):1359-1366
33. Ball K, Turner R. Smoking and the heart: The basis for action. Lancet. 1974;2:822-826.
34. Harats D, Ben Naim M, Dabach Y, Hollander G, Stein O, Stein Y. Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. Atherosclerosis. 1989;79:245-252.
35. Kopprash S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Fuecker K, Temelkova-Kurktschiev T, Henefeld M, Kühne H, Julius U, Graessler J. In vivo evidence for increased oxidation of circulating LDL in impaired glucose tolerance. Diabetes 2002;51(10):3102-3106.
36. Wang X, Greilberger J, Ratschek M, Jurgens G. Oxidative modifications of LDL increase its binding to extracellular matrix from human aortic intima: influence of lesion development, lipoprotein lipase and calcium. J Pathol. 2001;195(2):244-250.