

Redescubriendo los triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular

Rediscovering triglycerides as a cardiovascular risk factor

Dr. Carlos Ignacio Ponte¹

¹ Cardiólogo, Miembro de la Sociedad Venezolana de Cardiología, Fellow Latin American Society of Hypertension

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia como factor de riesgo para enfermedad aterotrombótica continúa siendo un motivo de controversia. Hay publicadas evidencias epidemiológicas, como el estudio de París ⁽¹⁾. por ejemplo, que encontraron que la concentración plasmática de triglicéridos (TG) en ayunas fue un robusto predictor independiente de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. En este estudio, de tipo prospectivo observacional realizado en 943 hombres de mediana edad con Diabetes Mellitus (DM) o intolerancia a la glucosa los cuales fueron seguidos por 11 años para estudiar la incidencia de eventos cardiovasculares y su relación con diversas variables metabólicas y antropológicas, el análisis multivariable que incluyó además de los TG, colesterol total, edad, presión sistólica, tabaquismo,

índice de masa corporal, concentraciones de glucosa y de insulina, encontró que la tasa de mortalidad promedio anual por enfermedad cardiovascular fue aproximadamente seis veces mayor en los pacientes que tenían valores de TG en ayunas superiores a los 123 mg/dL, independientemente de los valores de colesterol en plasma bien sea que estuviesen por encima o por debajo de la media (220 mg/dL). Conjuntamente con reportes como el del Estudio prospectivo de París existen dos metaanálisis publicados que soportan el concepto de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo independiente para enfermedad aterotrombótica (EAT). El primero de ellos publicado en 1996, encontró un riesgo relativo para enfermedad arterial coronaria (EAC) de 1,2 para los hombres y de 1,37 para las mujeres por cada 88,6 mg/dL (1 mmol /L) de TG por encima de la media ⁽²⁾.

El segundo metaanálisis que incluye 29 estudios epidemiológicos, algunos de ellos recientes y que fue publicado en el año 2007 y que incluyó un total de 10,158 eventos cardiovasculares en 262,525 participantes, mostró por su parte un riesgo relativo para EAC de 1,4 en hombres cuando se comparan el tercer tercil (≥ 200 mg/dL) con el primer tercil (≤ 120 mg/dL). El riesgo relativo aumenta inclusive a 1,7 cuando se corrige por error de dilución debido a las variaciones interindividuales de TG ⁽³⁾.

CORRESPONDENCIA

Dr. Carlos Ignacio Ponte N
Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva. Los Palos
Grandes, Centro Plaza Torre A Of 7^a. Caracas Venezuela 1061.
Tel: +58-414-329.78.43
E-Mail: ciponten@yahoo.com

Recibido en: marzo 12, 2009
Aceptado en: octubre 30, 2009

Por su parte las voces que hacen coro para criticar estas evidencias epidemiológicas coinciden en sus planteamientos y en general sostienen que los estudios poblacionales que proponen a los TG elevados como factor independiente de riesgo para enfermedad cardiovascular tienen fallas metodológicas y que no pueden ser generalizadas sus conclusiones.

Las críticas más frecuentes son:

1. Los estudios son hechos en un número pequeño de personas.
2. Tienen pocos eventos para su análisis.
3. No tienen carácter universal debido a la variabilidad de las cifras de TG en diferentes poblaciones y en diferentes regiones del mundo.

Para aumentar la complejidad del rol de los TG en la génesis de la enfermedad cardiovascular existen valores variables de riesgo para diferentes subgrupos de pacientes.

El hallazgo más consistente es la presencia de un riesgo relativo mayor en mujeres ⁽²⁾, en pacientes con colesterol total (CT) o colesterol de baja densidad (LDLc) bajos ⁽⁴⁾, en aquellos con valores disminuidos de colesterol de alta densidad (HDLc) ⁽⁵⁻⁶⁾, en los pacientes diabéticos, y en las personas más jóvenes.

Un hecho muy interesante, que tiene importantes implicaciones clínicas y fisiopatológicas y que da una idea aproximada de la compleja y dinámica relación de los TG con la enfermedad aterotrombótica y lo difícil de su análisis es la variación del riesgo en la misma dirección y en forma proporcional a las variaciones de TG a lo largo del tiempo y con los cambios en el período posprandial, de hecho hay importantes reportes epidemiológicos que encontraron que la elevación patológica y prolongada de los triglicéridos en el período posabsortivo, fenómeno llamado hiperlipemia posprandial, es un factor de riesgo independiente, inclusive en esos estudios resultó tener mayor valor pronóstico que los valores de TG en ayunas.

Es importante destacar en este momento que

la hiperlipemia posprandial guarda una estrecha relación epidemiológica, clínica y fisiopatológica con la resistencia a la insulina, de hecho, como se explicará más adelante, la resistencia periférica a la acción de la insulina es el fenómeno clave que explica esta condición.

Estos hallazgos epidemiológicos tienen su contraparte fisiopatológica que apoya el modelo de por qué la hipertrigliceridemia no es un simple epifenómeno en los pacientes con insulinoresistencia sino por el contrario soportan el hecho que el TG es un actor principal en el concierto de sucesos fisiopatológicos que imponen un riesgo elevado de sufrir futuros eventos cardiovasculares en las personas con valores elevados de partículas de lipoproteínas cargadas de TG en la sangre.

Metabolismo de los triglicéridos y las lipoproteínas.

Una descripción detallada y en profundidad del metabolismo lipídico escapa de los objetivos de este artículo pero a continuación se explicará resumidamente el metabolismo lipídico haciendo hincapié en la síntesis de TG, su ensamblaje en lipoproteínas su transporte y su relación bioquímica y enzimática con las otras lipoproteínas en la sangre.

Los triglicéridos son moléculas anfipáticas, es decir, con un extremo hidrofóbico y un extremo hidrofílico, en consecuencia para viajar en el plasma deben transportarse de una forma que permita, que el extremo hidrofílico interactúe con la fase acuosa del plasma y que el extremo hidrofóbico no.

La solución para este problema son unas partículas llamadas lipoproteínas que no son más que moléculas mixtas que tienen una forma esférica y que se componen por lípidos (colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos) y proteínas (llamadas apoproteínas) y que su estructura tridimensional permite que en su interior se "oculten" las regiones hidrofóbicas de los triglicéridos y ésteres de colesterol y que en su superficie que interactúa con el plasma se acomoden las regiones hidrofílicas.

Hay cinco lipoproteínas básicas, que a continuación las enumeraremos de mayor tamaño

y menor densidad a menor tamaño y mayor densidad: Quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL por sus siglas en inglés), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL por sus siglas en inglés), lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés) y lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés) (Figura 1). Las 3 primeras son lipoproteínas que tienen a los TG como componentes importantes en su composición de manera que cuando medimos TG en plasma el resultado obtenido es una expresión de un “pool” de composición variable que en definitiva expresa la sumatoria de todas estas lipoproteínas. Estas partículas lipoproteicas no solo comparten la característica de ser lipoproteínas cargadas de TG, también tienen la misma Apoproteína en su composición (APO B) y también todas ellas tienen la capacidad de interactuar con la pared vascular, induciendo disfunción endotelial e inflamación vascular, además todas ellas pueden atravesar el endotelio e inducir en el espesor de la pared vascular todos los fenómenos que al final llevan a la formación de una placa de aterosclerosis con las consecuencias que ello implica.

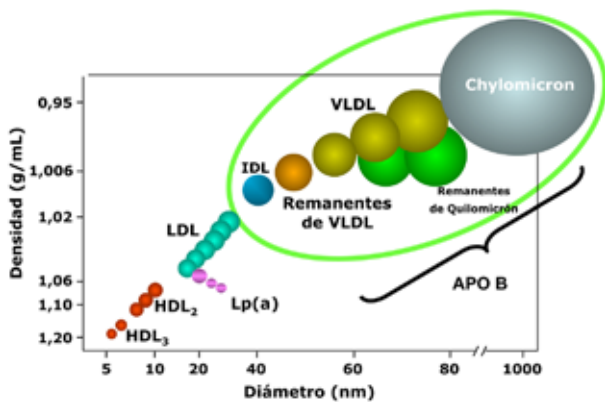


Figura 1. Lipoproteínas ordenadas por su tamaño y densidad. Las lipoproteínas encerradas en el óvalo tienen TG entre sus componentes y tienen APO B como una de las apoproteínas que las constituyen.

Las apoproteínas que componen las lipoproteínas, como vamos a ver adelante, no son sólo pasivas moléculas transportadoras, también tienen

importantes acciones como cofactores y activadores enzimáticos, además dirigen el metabolismo de las lipoproteínas debido a la interacción con receptores específicos en las distintas células.

Quilomicrones: Los quilomicrones son formados de la grasa de la dieta, se ensamblan en el intestino y luego secretados hacia la circulación linfática para posteriormente incorporarse a la circulación sanguínea a través del ducto torácico, están compuestos en su mayoría por TG, colesterol de la dieta, y las apoproteínas Apo B48, (una versión abreviada de la Apo B 100 sintetizada en el intestino), Apo E y Apo CII. Los quilomicrones son las partículas que conforman en condiciones normales la mayor proporción del pool de TG posprandiales.

Una vez en la circulación y debido a la acción de la enzima lipoprotein lipasa (LPL) ubicada en las paredes de los capilares y que es activada a su vez por la interacción con la APO CII, los quilomicrones liberan TG y ácidos grasos libres, la consecuencia es la formación de una lipoproteína de menor tamaño llamada remanente de quilomicron que es removido de la circulación gracias a la interacción de los receptores B y E, los quilomicrones son muy grandes para atravesar el endotelio y formar células espumosas pero los remanentes si lo pueden hacer en consecuencia son considerados aterogénicos. La tasa de eliminación de quilomicrones en cada individuo es variable, y depende en gran medida del estado de sensibilidad o de resistencia a la insulina.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
Las VLDL son sintetizadas en el hígado, la enzima principal en este proceso es la *microsomal transfer protein* (MTP) cuya función es el ensamblaje de TG, fosfolípidos y colesterol con las apoproteínas APO B y E. Una vez sintetizadas, las VLDL son secretadas del hígado al plasma.

Las VLDL son lipoproteínas que tienen un alto contenido de TG, y proporcionalmente una menor cantidad de colesterol, como apoproteínas tienen APO B 100, APO E y Apo CII, en consecuencia: son capaces de estimular a la LPL, son proaterogénicas porque tienen tamaño suficiente para penetrar al

espacio subendotelial y además pueden interactuar con el receptor de LDL en el hígado.

Las partículas de VLDL, una vez secretadas, son blanco de la LPL gracias a cuya acción se liberan a la sangre ácidos grasos libres y se van degradando las VLDL originando unas lipoproteínas de menor tamaño llamadas IDL que tienen esencialmente las mismas apoproteínas que las VLDL pero con menor cantidad de lípidos. Las IDL son catabolizadas por la lipasa hepática para generar una lipoproteína depletada de TG llamada LDL.

Lipoproteínas de alta densidad pequeña y densa (LDL tipo b). Si el plasma es rico en TG, las partículas de LDL recibirán triglicéridos de otras lipoproteínas por la acción de la enzima transferidora de ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés) la consecuencia es la producción de una partícula de LDL de características especiales con una mayor proporción de TG llamada LDL pequeña y densa por sus características físicas también son conocidas como LDL tipo B.

Las LDL tipo b se producen fundamentalmente en estados en los cuales hay mayores concentraciones de TG en sangre, como por ejemplo en los estados de resistencia a la insulina. Las LDL tipo b son partículas muy proaterogénicas por una serie de características enumeradas en la Tabla 1, de hecho inducen mayor disfunción endotelial y mayor inflamación que las LDL de densidad normal llamadas LDL tipo a⁽⁷⁻¹¹⁾.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las HDL son consideradas lipoproteínas protectoras para el proceso aterotrombótico, promueven el flujo del exceso de colesterol de las células y lo transportan al hígado para ser excretado a través de la bilis este proceso es conocido como transporte reverso del colesterol.

Las HDL también tienen efectos antioxidantes de las LDL y estimulantes de la prostaciclina, una prostaglandina vasodilatadora. Las partículas de HDL tienen a la APO A I como su apoproteína principal, otras apoproteínas son la APO AII, que es proaterogénica por un mecanismo aún no bien

Tabla 1

Características de las LDL tipo b

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Baja afinidad por el receptor LDL 2. Fácil penetración endotelial 3. Alta afinidad de unión con los proteoglicanos 4. Oxidación y glicación acelerada 5. Más fácil captación por macrófagos y en consecuencia más fácil formación de células espumosas 6. Mayor capacidad de inducir disfunción endotelial 7. Están asociadas con TG elevados, HDL2 disminuido, IDL altas, lipemia posprandial, obesidad, DMT 2, HTA, concentraciones elevadas de PAI-1 t de fibrinógeno 8. Se elevan en estados de insulinorresistencia |
|--|

comprendido, la APO IV que estimula el intercambio periférico de colesterol gracias a la activación de la enzima que esterifica el colesterol la lecitin colesterol acil transferasa promoviendo el transporte reverso del colesterol, y la Apo E que esta involucrada en la captación de las HDL por hígado.

Las HDL son sintetizadas en el hígado y en el intestino, tienen pocas cantidades de triglicéridos y fosfolípidos, inicialmente tienen forma discoidal y bajas concentraciones de colesterol. Mediante un complejo intercambio gracias a la presencia de receptores específicos (ABC1, SR-B1) A nivel periférico las HDL discoidales son capaces de extraer colesterol de las células lo esterifican y lo almacenan en su interior tomando paulatinamente la forma esférica. Posteriormente el colesterol es transportado al hígado en donde es retirado de las partículas de HDL para ser eliminado como se mencionó anteriormente.

En estados de hipertrigliceridemia como ocurre cuando hay resistencia a la insulina la hidrólisis de los quilomicrones y las VLDL por la enzima LPL transfiere TG y apoproteínas a las HDL, además las HDL interactúan con las lipoproteínas enriquecidas con TG intercambiándolos colesterol generando HDL anormalmente cargadas de TG .

Otra enzima la lipasa hepática hidrolisa los TG y fosfolípidos de las partículas de HDL generando unas HDL depletadas de lípidos las HDL pequeñas y densas, estas son poco eficientes en el transporte reverso y se considera que no son protectoras.

Anormalidades lipídicas en los pacientes con insulinoresistencia y su relación con el riesgo cardiovascular

Como vimos en el apartado anterior las anomalías lipídicas halladas con más frecuencia en los pacientes con síndrome metabólico son primariamente la elevación de los triglicéridos (TG), concentraciones normales o modestamente elevadas de LDL pero con una mayor proporción de LDL pequeñas y densas (LDL tipo b) y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDLc), además de la formación de HDL pequeñas y densas. Estas anomalías son llamadas en conjunto dislipidemia aterogénica, son causadas directamente por la resistencia a la insulina y se han relacionado con aumento de la grasa visceral.

En la Figura 2 (12) se esquematizan los procesos involucrados en el desarrollo de este conjunto de anomalías. La dislipidemia aterogénica es debido fundamentalmente a la resistencia a la insulina, de hecho hay una fuerte correlación entre la respuesta en la secreción de insulina en una prueba de tolerancia oral a la glucosa y los niveles de TG en plasma, a mayor resistencia a la insulina, mayor hipertrigliceridemia (13).

En estados normales la lipólisis de los TG en los adipocitos es suprimida por la insulina, pero en los estados de insulinoresistencia este

fenómeno no ocurre (paso 1) y el resultado es la generación aumentada de ácidos grasos libres en la circulación portal, que llegan al hígado sirviendo de materia prima para la síntesis aumentada de TG por parte del hepatocito, la consecuencia inmediata es una hipertrigliceridemia sistémica (paso 2) y la producción de VLDL ricas en TG (paso 3), la lipólisis de este exceso de triglicéridos produce LDL pequeñas y densas.

Paralelamente los altos contenidos de triglicéridos de las VLDL genera un intercambio exagerado de TG por colesterol de las VLDL hacia las HDL debido a la acción de la enzima transferidora de ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés) (paso 5), el resultado son partículas de HDL anormalmente cargadas de triglicéridos (14,15).

Estas partículas de HDL son blanco de las LPL, su lipólisis por parte de la LPL y de la Lipasa hepática las depleta de TG (paso 6), produciéndose en consecuencia HDL pequeñas y densas que son menos eficientes en el transporte reverso de colesterol y además son eliminadas más rápidamente de la circulación reduciendo en consecuencia su concentración en sangre. Además de lo nombrado anteriormente, en los estados de insulinoresistencia la vida media de las lipoproteínas cargadas de TG (Quilomicrones, VLDL, IDL) está prolongada.

La consecuencia es que en los períodos posprandiales los TG en sangre se mantienen elevados por mayor tiempo del que ocurre en las personas que no tienen resistencia a la insulina, este fenómeno como dijimos anteriormente es llamado hiperlipemia posprandial.

Si partimos del hecho mencionado anteriormente de que todas estas lipoproteínas comparten la característica de que en su constitución está la apoproteína APO B, la cual es proaterogénica, el fenómeno de hiperlipemia posprandial debe aumentar el riesgo de aterosclerosis, ya que expone a la pared arterial durante mayor tiempo a la acción de partículas proaterogénicas (Figura 1).

En resumen la dislipidemia aterogénica que se ve con más frecuencia en el paciente con resistencia a la insulina se compone de: hipertrigliceridemia, concentraciones cerca de lo normal de LDL pero



Figura 2. Esquema de los mecanismos que llevan a la dislipidemia aterogénica en la presencia de insulinoresistencia (14).

con una mayor proporción de LDL pequeñas y densas, Concentraciones disminuidas de HDL y de hiperlipemia posprandial. Como vemos en la Tabla 2 el fenómeno inicial en el metabolismo lipídico que se ve en esta condición es la hipertrigliceridemia lo cual tiene una serie de consecuencias en las demás sub fracciones lipídicas.

Implicaciones de la dislipidemia aterogénica para el cálculo de riesgo

Los TG elevados y el HDLc bajo son ambos

Tabla 2

Consecuencias de la hipertrigliceridemia en las fracciones lipídicas

- Acumulación de remanentes de quilomicrones en la circulación
- Generación de LDL cargadas en TG lentamente metabolizadas que ocasiona LDL pequeñas y densas
- Generación de HDL cargadas de TG, que son catabolizadas más rápidamente bajando sus concentraciones en sangre particularmente HDL 2

factores de riesgo independientes para cardiopatía Isquémica inclusive en pacientes con anormalidades de la glicemia⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Pero ¿cómo afectan sus valores el cálculo riesgo de futuros eventos cardiovasculares?

Los datos del estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) que incluyen más de 50 000 individuos sin evidencias clínicas de cardiopatía isquémica al momento de ser reclutados, que se han seguido desde 1979 y que han desarrollado más de 1 000 eventos clínicos ayudan a responder esta pregunta⁽¹⁹⁻²²⁾. Mediante un sencillo algoritmo que toma en cuenta el índice de masa corporal (IMC) los valores de cintura abdominal, los valores de HDLc y de TG se pueden calcular el riesgo de futuros eventos coronarios en los próximos 10 años (Tabla 3).

De manera que existen tres grupos de riesgo para futuro IM en los próximos 10 años perfectamente bien definidos en pacientes con obesidad definida por IMC o cintura abdominal y que son: aquellos

Tabla 3

Cálculo del riesgo relativo según valores de TG, HDL y cintura abdominal

IMC ≥ 25 kg/m ² Cintura abdominal ≥ 90 cm			
TG ≥ 200 HDL ≤ 35	TG ≥ 200 HDL ≥ 35	TG ≤ 200 HDL ≤ 35	TG ≤ 200 HDL ≥ 35
RR IM 13,9	RR IM 7,8	RR IM 4,8	

RR Riesgo relativo. IM Infarto al miocardio

con TG bajos y HDLc alto, que tienen un riesgo relativo bajo (RR 4,8) en comparación con los pacientes con TG bajos y HDLc bajo o TG elevados y HDL alto, que tienen un riesgo relativo de 7,8. Por último los pacientes con TG elevados y HDLc bajo tendrán el chance mayor de futuro IM, con un riesgo relativo muy alto de 13,9.

Lipemia posprandial como factor de riesgo independiente para enfermedad aterotrombótica

Ya vimos anteriormente como la hiperlipemia posprandial es parte de las anormalidades lipídicas que se origina en los estados de insulinoresistencia pero a pesar de ello no hay consenso en su papel como factor de riesgo independiente para EAT, de hecho la medición de TG usualmente se hace en ayunas y no es rutina, ni siquiera en los pacientes con insulina resistencia, obesos, con aumento del perímetro abdominal o en general con riesgo cardiometabólico aumentado la evaluación de la lipemia posprandial en la valoración del riesgo individual.

A finales del año 2007 se publicaron simultáneamente dos importantes estudios epidemiológicos, que incluyeron un gran volumen de pacientes, seguidos por un largo tiempo y con un suficiente número de eventos que nos dan una mejor idea de la relación entre los TG posprandiales y el riesgo cardiovascular.

En el primero de ellos Bansal y col.⁽²³⁾ comparan

la asociación entre los valores de TG en ayunas y no en ayunas con el riesgo cardiovascular en 25 509 mujeres, inicialmente sanas que participaron en el estudio de la salud de la mujer americana (*Women's Health Study*) las cuales fueron incluidas entre los años 1992 y 1995 y fueron seguidas en promedio durante 11,4 años.

En el tiempo de seguimiento, 1 001 mujeres experimentaron un evento cardiovascular (IM fatal o no fatal, accidente cerebro vascular, necesidad de revascularización miocárdica y muerte cardiovascular), lo que representa 3,46 eventos por cada 1 000 personas por año de seguimiento, lo cual hace muy robustas las conclusiones de este estudio.

Después de ajustar por la edad al momento de inclusión y del evento, la presión arterial, el diagnóstico de tabaquismo, el uso o no de terapia de reemplazo hormonal, los valores de TG tanto en ayunas como no en ayunas fueron fuertes predictores de eventos cardiovasculares ($P < 0,001$ para la tendencia en ambas condiciones: ayunas o no en ayunas).

Sin embargo, cuando se hace el ajuste para los mismos factores enumerados arriba pero se añade en la ecuación HDL, y la presencia o no de insulinoresistencia se debilita la asociación entre triglicéridos en ayunas y eventos cardiovasculares. Por el contrario la asociación de hiperlipemia posprandial y eventos cardiovasculares se hace más fuerte.

Para TG en ayunas, la tendencia fue 1 para el primer tercil, 1 (valor de referencia), 1,21 (95 % intervalo de confianza [IC], 0,96–1,52) para el tercil 2, y 1,09 (95 % IC, 0,85–1,41) para el tercil 3 ($P=0,90$ para la tendencia).

En contraste para los triglicéridos no en ayunas, la tendencia fue 1 para el primer tercil (referencia), 1,44 (95 % CI, 0,90–2,29 para el segundo tercil 2, y 1,98 (95 % CI, 1,21–3,25) para el tercil 3 ($P=0,006$ para la tendencia), es decir, a mayor elevación de TG posprandiales hay una consistente y proporcional elevación independiente del riesgo.

Esto refuerza el rol de la elevación anormal de los TG en el período posprandial como factor de

riesgo cardiovascular independiente y paralelamente debilita la asociación de los triglicéridos en ayunas como factor de riesgo cardiovascular independiente, lo cual podría explicar la variabilidad en los hallazgos de los estudios epidemiológicos previos, los cuales no toman en cuenta los TG posprandiales para el análisis.

En el segundo estudio realizado en los países nórdicos, más específicamente en Noruega, un equipo dirigido por el profesor Nordestgaard investigó de forma prospectiva la relación entre los TG medidos no en ayunas y los eventos cardiovasculares (infarto al miocardio, angina inestable y muerte cardiovascular). Incluyeron para su análisis 13 981 mujeres y hombres de la población general de Copenhague, los cuales fueron seguidos desde el momento del ingreso entre 1976 y 1978 hasta el año 2004, lo cual da la impresionante cifra de 26 años de seguimiento. En ese tiempo 1 793 pacientes desarrollaron infarto al miocardio, 3 479 tuvieron angina inestable, y 7 818 fallecieron.

Coincidiendo con los hallazgos del estudio americano, la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares aumentó en forma proporcional y significativa en relación con la elevación de TG posprandiales ($P < 0,001$ para la tendencia), lo mismo no fue evidenciado para los TG medidos en ayunas ⁽²⁴⁾.

Estos dos reportes acumulan mayor cantidad de pacientes y eventos inclusive que los metaanálisis referidos anteriormente, lo que implica que sus conclusiones son más robustas y consistentes, por ser el resultado de estudios prospectivos, tener mayor cantidad de pacientes seguidos por mayor tiempo y con un número mayor de eventos.

Ambos estudios hechos en dos poblaciones diferentes concluyen de forma categórica que la hiperlipemia posprandial es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular inclusive más consistente que los TG medidos en ayunas.

Estos hallazgos nos obligan, a preguntarnos si estaremos haciendo lo correcto al exigir 14 horas de ayuno a los pacientes cuando le solicitamos un examen de triglicéridos o por el contrario

deberíamos decirle al paciente que desayune antes de tomarse la prueba o inclusive deberíamos realizar una prueba de lipemia posprandial luego de una carga estándar de grasa.

Hipertrigliceridemia y función endotelial

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de la pared arterial, el paso inicial es disfunción de la capa de células endoteliales que se caracteriza por disminución en la producción de óxido nítrico, aumento de radicales libres de oxígeno, aumento de permeabilidad, y del tráfico de células y moléculas proinflamatorias, disminución de la capacidad vasodilatadora con un aumento de la vasoconstricción, expresión en la superficie de las células endoteliales de moléculas de adhesión celular como ICAM, VCAM y selectinas, aumento de un estado procoagulante y disminución de actividad fibrinolítica.

La consecuencia es la pérdida de las funciones reguladoras endoteliales o funciones ateroprotectoras, sobre el tono vascular, el balance entre trombosis y fibrinólisis, la proliferación de células musculares lisas de la capa media y el tráfico de señales y de macromoléculas en la pared arterial ⁽²⁵⁾. Lo que en definitiva favorece el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

Entre los estímulos fisiopatológicos que originan la activación endotelial destacan los valores anormalmente altos de las partículas lipídicas portadoras de la apoproteína APO B en sangre, particularmente las LDL y las VLDL.

Las VLDL ricas en triglicéridos se han visto involucradas en la disminución de la producción moléculas vasoactivas como el óxido nítrico y la prostaglandina y en la producción de tromboxano.

Abi y Masi publicaron un estudio muy interesante que demuestra de una forma muy elegante que células endoteliales cultivadas en medios ricos en TG aumentan la expresión de moléculas de adhesión mediante un mecanismo en el cual está involucrado el factor regulador de la transcripción nuclear Kappa Beta (NF-KB), en este

estudio se evidenció un aumento de la Unión del NF-kB al promotor nuclear de VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1 and MCP-1 aumentando su expresión en la superficie celular ⁽²⁶⁾. De manera que las partículas cargadas de triglicéridos son capaces de activar respuestas intracelulares que llevan a disfunción endotelial.

La disfunción endotelial vista en pacientes con hipertrigliceridemia puede ser un fenómeno agudo, de hecho en los pacientes con lipemia posprandial en período posabsortivo en el cual se elevan los triglicéridos paralelamente y en forma aguda se altera la función endotelial.

En un ensayo realizado por nuestro grupo en 100 pacientes en los cuales se le realizó una prueba de tolerancia grasa luego de una comida estándar (2 huevos, 20 g de mantequilla, 2 tiras de tocinetas, 01 arepa asada, 01 café con leche completa) y se les realizó paralelamente una prueba de función endotelial mediada por flujo mediante ultrasonido 2D de la arteria braquial antes de la ingesta de grasa y a la hora 4 luego de comer, conseguimos 2 hallazgos muy interesantes, primero la función endotelial de los pacientes se alteraba agudamente en relación con la intolerancia a las grasas, y segundo y más interesante aún, en un subgrupo de individuos con bajo riesgo según la escala de Framingham y con valores de LDL menor a 130 mg/%. Estos individuos tenían la función endotelial normal en la hora cero pero luego de la comida grasa el 100 % de los pacientes en los cuales los TG se elevaron por enzima de 200 mg% y se mantuvieron así por un período mayor de 4 horas, disfuncionaron ⁽²⁷⁾ (Figura 3).

Es decir la elevación anormal de los TG producida en el período posprandial induce una disfunción endotelial aguda independientemente de los otros factores de riesgo lipídicos o no, hallazgos como este sustentan la teoría de que la aterosclerosis es un fenómeno que se acelera en los períodos posprandiales sobre todo en los pacientes con resistencia a la insulina.

Si consideramos los períodos del día que estamos en período posabsortivo, podemos inferir y comprender la magnitud de la importancia de la

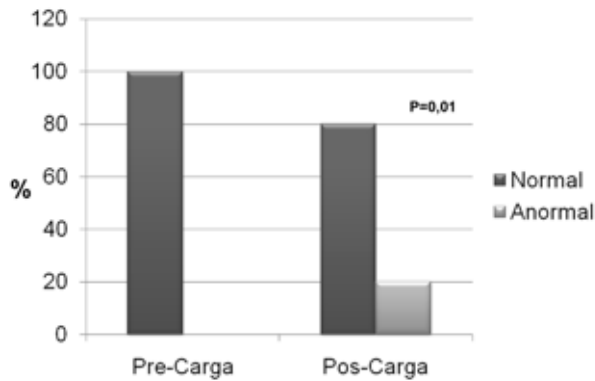


Figura 3. Relación entre la hiperemia reactiva en pacientes con ≤ 2 factores de riesgo y colesterol LDL $\leq 160\text{mg}\%$. El 100 % de los pacientes que tuvieron disfunción endotelial, tuvieron una lipemia posprandial anormal ⁽²⁷⁾.

lipemia posprandial alterada como factor individual de riesgo cardiovascular.

Conclusión

A pesar de la controversia planteada acerca del papel de la elevación de los triglicéridos en sangre como factor independiente de riesgo cardiovascular se han presentado una serie de evidencias epidemiológicas, clínicas y fisiopatológicas que establecen claramente que la presencia en sangre de concentraciones anormalmente altas de partículas cargadas de triglicéridos, vistas sobre todo en pacientes con resistencia a la insulina, son un factor etiopatogénico clave en el proceso patológico que lleva a desarrollar aterosclerosis y eventos cardiovasculares, primero por su acción directa sobre el endotelio y la pared vascular y segundo por ser los triglicéridos elevados un factor metabólico importante para el desarrollo de la tríada lipídica que se observa en el paciente insulinoresistente (hipertrigliceridemia, HDL bajo, aumento de la proporción de LDL pequeñas y densas).

Los hipertrigliceridemia predomina en el período posprandial en los estados de resistencia a la insulina y los triglicéridos elevados lesionan

agudamente a la pared arterial es por ello que la hiperlipemia posprandial debe evaluarse rutinariamente en los pacientes con síndrome metabólico y se debe intervenir con medidas nutricionales en los pacientes que presenten este fenómeno.

La insulina resistencia y su consecuente hipertrigliceridemia está asociada al aumento de grasa abdominal, en consecuencia la educación a la población para estimular hábitos de vida saludables desde la infancia y la adolescencia debe ser un objetivo fundamental para reducir el impacto en el aumento de morbimortalidad cardiovascular asociado con estas patologías.

REFERENCIAS

1. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibault N, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 1989;32:300-304.
2. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-219.
3. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-458.
4. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1993;328:1220-1225.
5. Cambien F, Jacqueson A, Richard JL, Warnet JM, Ducimetiere P, Claude JR. Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in "normocholesterolemic" subjects? The Paris Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 1986;124:624-632.
6. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1421-1430.
7. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkänen L, Tracy RP, Hales CN, Howard BV, et al. LDL particle size in relation to insulin, and insulin sensitivity. *The Insulin Resistance*

- Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1999;22:1688-1693.
8. Gaw A, Packard CJ, Caslake MJ, Superko RH. Conditional Risk Factors for Atherosclerosis *Mayo Clin Proc*. 2000;2:226-231.
 9. Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Lahdenpera S, Groop PH, et al. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation*. 2000;102:716-721.
 10. Hypertriglyceridemic and HyperapoB: The Unappreciated Atherogenic Dyslipoproteinemia in Type 2 Diabetes Mellitus. Allan D. Sniderman, Thea Scantlebury, Katherine Cianflone. *Ann Int Med*. 2001;135:447-459.
 11. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43:1363-1379.
 12. Olefsky JM, Farkuhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med*. 1974;57:551-560.
 13. Abbott WGH, Lillioja S, Young AA, Zawadzki JK, Yki-Jarvinen H, Christin L, et al. Relationship between plasma lipoprotein concentrations and insulin concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes*. 1987;36:897-904.
 14. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1496-1504.
 15. Lefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med*. 1974;57: 551-560.
 16. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes*. 1992;41:826-834.
 17. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-219.
 18. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibault N, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 1989;32:300-304.
 19. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated Low HDL Cholesterol As a Risk Factor for Coronary Heart Disease Mortality A 21-Year Follow-up of 8000 Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:107-113.
 20. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol*. 1992;70:733-737.
 21. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-315.
 22. Assman G. Building on the past, securing the future. The ProcAM Study reaches 50.000 men and women [Abstract]. *J Clin Lipidol*. 2007;1:339.
 23. Bansal S, Buring J, Rafai, Mora S, Sacks F, Ridcker P. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-316.
 24. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298:299-308.
 25. Badimon L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(Supl 1):17-26.
 26. Abi Y. El Masi B, Kimbal KT, Pownal H, Osmudsen K. Soluble cell adhesion molecules and potencial significance in monocytes adhesión. *Arteriosclerosis trombosis*. 1998;18:723-731.
 27. Ponte C, Isea-P J, Machado L, Sanchez O, Meléndez R, Feijoo J. The 2008 World Congress of Cardiology Abstracts, Buenos Aires, Argentina, May 18-21, 2008: Poster Presentations *Circulation*, May 2008; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189874