



Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de especialización en Medicina Interna

Correlación entre valores de Lipemia Postprandial y el
Riesgo a 10 años de desarrollar Enfermedad
Cardiovascular según el Score de Framingham.

Pablo Iriarte
2010

INTRODUCCION:

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en la población adulta de la mayoría de los países desarrollados, así como en muchos en vías de desarrollo. (1, 2)

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, constituye una enfermedad sistémica, cuya patogenia es multifactorial donde intervienen tanto factores genéticos como ambientales. (3, 4)

Numerosas observaciones fisiopatológicas en seres humanos y en animales sugieren que la disfunción endotelial es el primer paso en el inicio de la arterioesclerosis.

El término factor de riesgo se refiere a todas aquellas características biológicas, estilos de vida o hábitos adquiridos que señalan una mayor predisposición, de modo independiente, a enfermar.

Hasta la actualidad se han descrito más de 200 factores de riesgo cardiovasculares, sin embargo sólo unos pocos tienen un papel predictivo importante en la definición del riesgo cardiovascular.

Los factores de riesgo cardiovascular se han clasificado en función de diversas propiedades: ser modificables o no, grado de certeza, estilo de vida, bioquímicos / fisiológicos entre otros. (5)

Los investigadores del Framingham Heart Study han contribuido al entendimiento de las causas de enfermedades cardiovasculares, generando a través de estudios epidemiológicos funciones matemáticas que determinan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en un periodo de tiempo dado, de acuerdo con la presencia de los factores de riesgo mayores. Estos factores de riesgo estudiados por Framingham incluyeron edad, sexo, ser fumador o no, la presión arterial sistólica y el colesterol total.

Se asume que un individuo de alto riesgo de evento cardiovascular tiene un 20% de posibilidad de morir por enfermedad cardiovascular durante los 10 años siguientes; mientras que un individuo de bajo riesgo tiene un 1% de oportunidad de morir durante el mismo período. (2, 6, 7, 8, 9)

El hecho de que una importante proporción de pacientes sufra eventos cardiovasculares sin la presencia aparente de factores de riesgo, ha llevado a la búsqueda de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular.

Una posible explicación podría ser el que los niveles considerados como normales sean en realidad altos, y tengamos que bajar el umbral de anormalidad como ya ocurriera con el colesterol y ahora con las cifras de tensión arterial. (1, 6, 10)

En contraste con el colesterol total, LDL, HDL los cuales tienen establecido un riesgo cardiovascular, la importancia de los triglicéridos como causa de enfermedad coronaria prematura resulta menos clara. (11, 12)

Ya Moretón escribió allá por 1950 la asociación entre quilomicrones, intolerancia a las grasas y arteriosclerosis. (13)

Zilversmit hipotetizó que la “arteriosclerosis es 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. (14, 15)

Los estudios llevados a cabo por Patsch en 1992 fueron los primeros en sugerir que las concentraciones de triglicéridos en plasma en el periodo postprandial, son marcadores independientes de enfermedad cardiovascular. (16)

Recientes estudios realizados por Nordestgaard y colegas y por Bansal y colegas, han encontrado que dietas ricas en carbohidratos se asocian positivamente con enfermedad cardiovascular contradiciendo la tradicional hipótesis de ingesta de grasa. La explicación posible de tal asociación, es con el incremento de los de triglicéridos postprandiales. (11, 17, 18)

Debido a que la mayoría de los individuos consumen tres o más comidas diarias y que a los triglicéridos les lleva ocho a doce horas retornar a concentraciones de ayuno luego de las comidas, la mayor parte del día la pasamos en estado postprandial. (17)

Varios estudios mostraron que después de una comida grasa, los niveles de triglicéridos son mayores en los pacientes con enfermedad coronaria. Esta anomalía puede explicar porque algunos individuos desarrollan arteriosclerosis a pesar de un perfil lipídico normal. Este síndrome de intolerancia a los triglicéridos se debe a la imposibilidad de procesar lipoproteínas cargadas de triglicéridos, lo que aumenta el riesgo arteriosclerótico. (19, 20, 21)

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. (22)

Fisiopatología de la dislipemia postprandial:

Se cree que el metabolismo lipoproteico ocurre en dos fases. En una primera fase los quilomicrones de origen intestinal, que transportan lípidos de origen exógeno, interaccionan con la LPL (Lipasa lipoproteica) de origen extrahepático. Como resultado de la hidrólisis se originan los llamados remanentes de quilomicrones, los cuales son posteriormente eliminados del torrente circulatorio por receptores del hepatocito que reconoce apoE.

En los dislipémicos y estados de lipemia postprandial el número de remanentes está marcadamente aumentado y su depuración hepática disminuida (20, 22)

Como las LDL, los remanentes de los quilomicrones, ricos en colesterol y de menor tamaño, pueden entrar en la íntima arterial, residir en el espacio subendotelial, donde puede contribuir a la formación de células espumosas y causar arteriosclerosis. (18, 23, 24, 25)

La aparición de VLDL, que median el metabolismo lipídico endógeno, determina la existencia de una competencia catabólica, puesto que tanto los quilomicrones como las VLDL son hidrolizadas por la misma enzima y captadas por el mismo receptor.

Así mismo se sabe que hay una relación inversa entre los valores de triglicéridos y los niveles de colesterol HDL con la aparición de un perfil lipídico aterogénico. Las VLDL son precursoras de LDL, dando origen a LDL cargadas de triglicéridos y pobres en colesterol, las cuales por acción de la lipasa hepática originan las LDL pequeñas y densas, susceptibles de ser oxidadas, de atravesar la barrera endotelial y ser captadas por los macrófagos en un proceso que desemboca en la aparición de células espumosas. (26, 27, 28)

Por todos estos motivos, la dislipemia postprandial conlleva un aumento significativo del riesgo cardiovascular. (28, 29, 31, 32, 33)

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo consiste en establecer si existe asociación entre los valores de triglicéridos postprandiales y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular a los 10 años usando el score de riesgo de Framingham.

MATERIAL Y METODOS

Se parte de una base de datos con 234 pacientes de ambos sexos, seleccionados al azar, a los que se les realizó una evaluación clínica que consta de la determinación de los valores de Tensión arterial, la existencia de hábito tabáquico y antecedentes de enfermedad aterosclerótica, entre otros.

Ulteriormente se les determinaron los niveles de Triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL, con un período de ayuno de 12 horas.

En forma seguida se les indicó a los individuos que debían comer una comida estandarizada que contenía 40 gramos de manteca, 105 gramos de

pan y café de malta con 20 cc de crema y 10 gramos de azúcar a ingerir en un período de 20 minutos.

Esto correspondía a 50 gramos de grasa y 75 gramos de hidratos de carbono, que representaban una ingesta de 810 Kcal. La distribución porcentual fue la siguiente: 6.5 % de proteínas, 37% de carbohidratos y 57% de grasas. Así mismo, se instruyó a los pacientes a no ingerir alimentos luego del desayuno, excepto agua y té con edulcorante, debiendo realizar un reposo relativo.

Este protocolo surge del trabajo de By Abayomi Akanjy, et al. ⁽³⁴⁾

Luego de esta comida, se repitieron las extracciones de Triglicéridos y glucemia, a las 2 y 4 horas.

Luego de la determinación de los valores de laboratorio se calculó el score de Framingham, estimando el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años para hombres y mujeres, y se dividió a estos individuos en tres categorías con respecto al riesgo de enfermedad a los 10 años: riesgo elevado (>20%), intermedio (10-20%) y bajo (<10%).

Los pacientes con diabetes no se incluyeron dentro del grupo, al igual que aquellos con antecedentes cardiovasculares, por considerarse como un equivalente de enfermedad coronaria en lo que al riesgo se refiere.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas, en cada grupo.

Posteriormente se compararon los promedios de las variables: edad, Triglicéridos en ayunas, a las 2 horas, a las 4 horas.

Se utilizó el test del Análisis de la varianza (ANOVA) para comparar el promedio de los grupos y se continuó con el test de Tukey en aquellos casos en que dio diferencias significativas el estadístico F.

Métodos de laboratorio

El procesamiento de los datos evaluados en el laboratorio se realizó de la siguiente manera:

Los Triglicéridos y la Glucemia fueron determinados por el método GOD PAP (glucosa oxidasa peroxidasa 4 - aminofenazona (4 - AF) con buffer fosfato.

Para el colesterol total, HDL Y LDL se utilizó el método CHODPAP (Colorimetría oxidasa peroxidasa según trinder (fenol/4 - AF), siendo el HDL obtenido por separación por desproteización con ácido fosfotungstico y las LDL con precipitación con sulfato de polivinilo disuelto en polietilenglicol.

Los datos de VLDL se obtuvieron indirectamente a través de un cálculo matemático.

Todas las determinaciones se realizaron con el auto analizador ALCION 300i (ABBOT).

CRITERIOS DE INCLUSION

- Ambos sexos.
- Edad mayor a 20 años.
- Consentimiento escrito de aceptación de ser incluido en el estudio.
- Cumplir con las normas pertinentes que permitan la correcta realización del estudio (dietéticas y de actividad física).

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Edad menor a 20 años.
- Haber tomado estatinas, fibratos, u otros fármacos que interfieran con el metabolismo de los lípidos, excepto hipoglucemiantes orales o insulina, 6 meses previos al estudio.
- No cumplir con las normas pertinentes al estudio.
- Diabetes
- Enfermedad arteriosclerótica

RESULTADOS

En el análisis de la población estudiada (n=234), la distribución por sexo se muestra en la figura 1, se clasificaron a la población en tres grupos según su score de Framingham con un promedio de edad tal como se muestra en la tabla 1. Cuando se compararon las edades de los distintos grupos de riesgo se observó que hubo una diferencia muy significativa ($p < 0,000$) entre los grupos de bajo riesgo con los de riesgo intermedio y alto; no obstante, la diferencia entre los grupos de riesgo intermedio y alto fue solo significativa ($p = 0,033$).

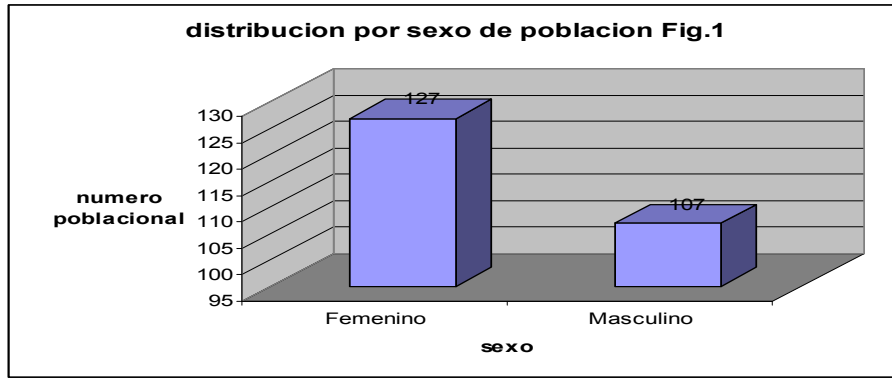
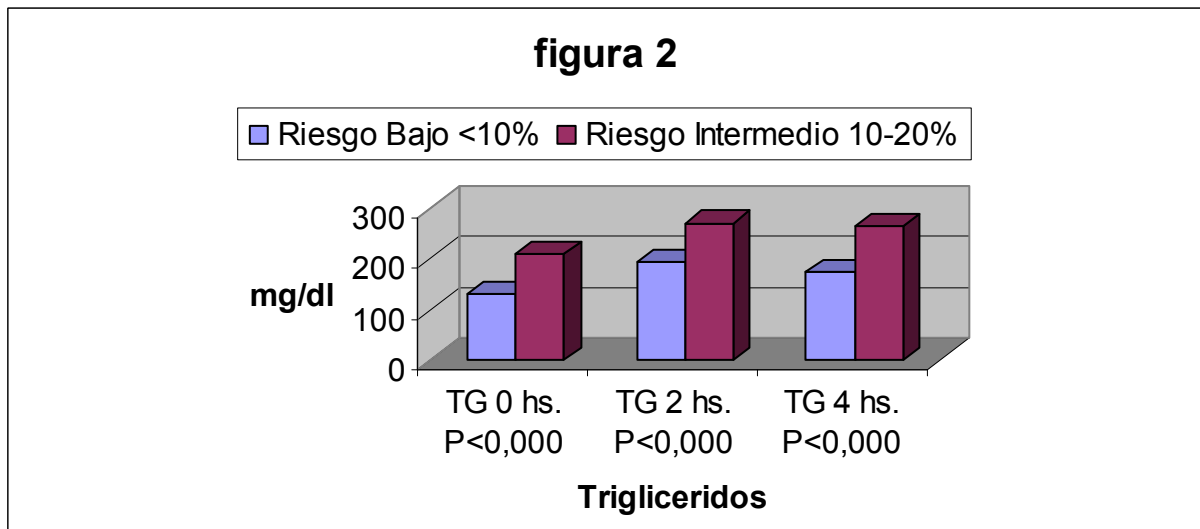


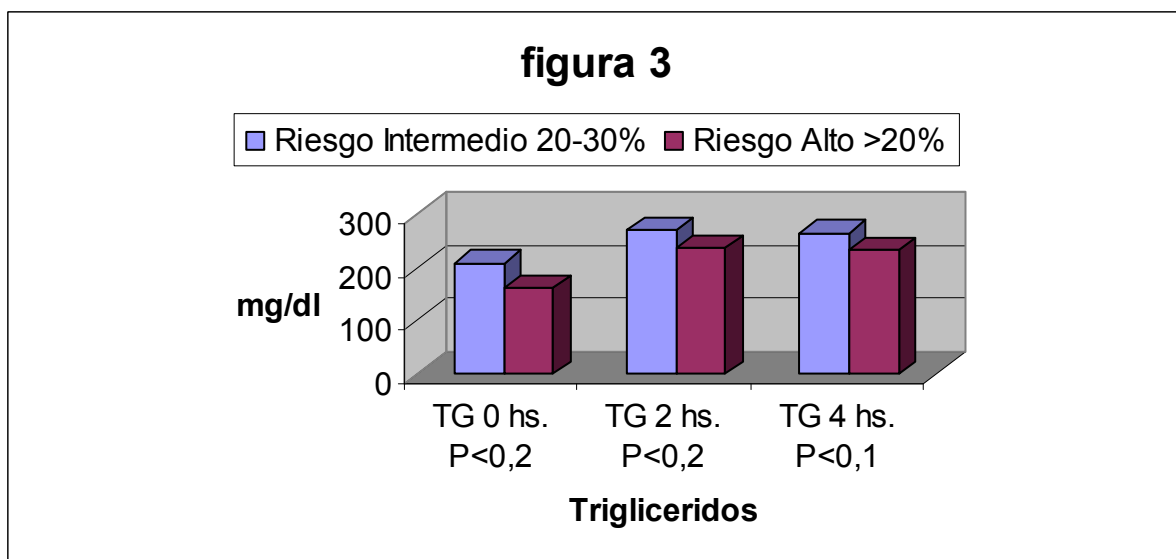
Tabla 1

Riesgo según Score Framingham	Población (n)	Edad Promedio	Varianza
Riesgo Bajo <10%	191	36,96	13,29
Riesgo Intermedio 10-20%	33	55,97	12,27
Riesgo Alto >20%	10	65,3	9,63

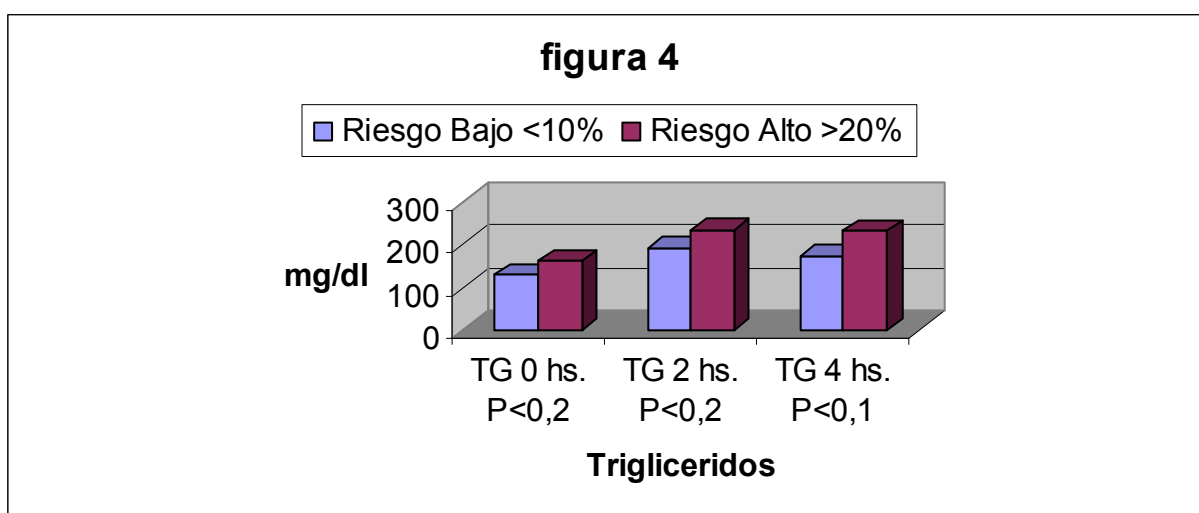
Luego se compararon los valores de los triglicéridos postprandiales a las cero, dos y cuatro horas entre los tres grupos de riesgo. Se encontró una diferencia muy significativa ($p < 0,000$) entre los grupos de bajo riesgo (score <10%) y riesgo intermedio (score 10-20%) en todos los valores de triglicéridos tal como se muestra en la figura 2:



Cuando se compararon los grupos de riesgo intermedio y alto, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los valores para los triglicéridos (figuras 3).



En la comparación de los grupos de bajo riesgo y los de alto riesgo las diferencias en las distintas determinaciones no fue significativa (figura 4)



DISCUSION

Los hallazgos del presente trabajo evidencian que las personas con hipertrigliceridemia postprandial presentan un riesgo moderado de enfermedad cardiovascular (6, 8, 10, 11, 14, 16). Estas diferencias se mostraron muy significativas con los grupos de bajo riesgo, en los distintos tiempos de extracciones (0, 2 y 4 horas). Esta “intolerancia a la carga de triglicéridos” favorece la permanencia de remanentes de quilomicrones en sangre. Estas son partículas de pequeño tamaño, lo que les permitiría atravesar la pared de los vasos e iniciar la aterosclerosis. (4, 8, 15, 16, 19, 20, 21, 33)

Cabe mencionar que las diferencias entre los grupos de riesgo moderado y alto no fueron significativas en las distintas determinaciones. Podría ser debida a que el grupo de alto riesgo estaba constituido por una

pequeña muestra, y una gran parte de ellos, se encontraban, al momento del estudio, en tratamiento de los distintos factores de riesgo que incluye el score de Framingham.

Podemos afirmar que en el presente trabajo los pacientes con hipertrigliceridemia postprandial presentan un riesgo moderado de enfermedad cardiovascular, que nos permitiría actuar en una etapa más temprana de aterogenesis; al igual que en los que presentan intolerancia oral a la glucosa y prehipertensión. (17, 18, 23, 25, 26)

En un futuro se tendrán que seguir realizando estudios que aporten evidencia contundente sobre la relación de hipertrigliceridemia postprandial y riesgo cardiovascular.

CONCLUSION

Las guías actuales recomiendan que el riesgo cardiovascular debe calcularse de la medición de los lípidos en ayunas. Dado que la mayor parte del día nos encontramos en estados post ingesta, la medición de los triglicéridos postprandiales sería la valoración real del metabolismo lipídico, y sus efectos aterogénicos. En recientes estudios, al igual que en nuestro presente trabajo, los triglicéridos postprandiales son iguales o mejores predictores de riesgo cardiovascular que los niveles en ayuno.

La medición de la hipertrigliceridemia postprandial es un estudio sencillo, fácil de realizar y un buen método para detectar pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, permitiendo una prevención primaria más efectiva.

CITAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.-Mata López, R. Alonso Karlezi, N. Pariente; Arterioesclerosis. Factores de Riesgo e Implicaciones en la Calidad de Vida. Medicine; 2001 Vol. 42.
2. - Braunwald E., Zipes D., Libby P., Braunwald's Cardiologia. Barcelona: Mabran; 2004.
3. -Lawrence M. Tierney, S. McPhee, M. Papadakis, Diagnostico clinico y tratamiento; 46 Edicion, México, Editorial: Mc Graw Hill, 2007.
4. - JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice; contents HEART; Volume 91 Supplement V December 2005.

5. - Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher: Harrison's Principios de Medicina Interna, 16 Edición, Barcelona, 2008.
- 6.- S.Grundy, G. Balady, M. Criqui, G. Fletcher, P. Greenland, et al; Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham: A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk Reduction; Circulation 1998;97;1876-1887.
7. - National Cholesterol Education Program; Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Heart, Lung, and Blood Institute; NIH Publication No. 02-5215
National Institutes of Health; September 2002.
- 8.-Deteccion, Valoración y Tratamiento de la hipercolesterolemia en Adultos, Rev. Panam Salud Publica 9(5), 2001.
- 9.- 15 Consenso del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis
"Prof. Pedro Cossio"; Revista Argentina de Cardiología, Vol. 74 Suplemento 1, Enero-Febrero 2006.
- 10.-JC.Fruchart, M. Nierman, E Stroes, J Kastelein, et al; New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment; Circulation 2004;109;III-15-III-19.
- 11.-Bansal Sandeep; Buring Julie; Nader Rifai; et al. Fasting Compared With Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women; JAMA 2007; 298(3): 309-316.
- 12.-John D. Brunzell; Hypertriglyceridemia; N Eng J Med 2007; 357; 1009-17.
- 13.-Moreton Jr. Chylomicronemia, fat intolerance and atherosclerosis. J Lab Clin Med 1950; 35:373-84.
- 14.-Paul M Ridker: Fasting versus Nonfasting Triglycerides and the Prediction of Cardiovascular Risk: Do We Need to Revisit the Oral Triglyceride Tolerance Test? Clinical Chemistry 54:1; 11-13
15. - DB. Zilversmit; Atherogenesis: a postprandial phenomenon; Circulation 1979; 60; 473-485.
- 16.-JR Patsch, G Miesenbock, T Hopferwieser et al: relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1992; 12; 1336-1345.
- 17.-P. Ridker; Nonfasting Triglycerides and Cardiovascular Risk Reply; JAMA 2007; 298(17):2005-2006.
- 18.-Nordestgaard, M. Benn, P. Schnohr, et al; Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women; JAMA 2007; 298(3):299-308.
- 19.- Kolovou, Genovefa, Katherine, Clinical Relevance of Postprandial Lipemia, Current Medicinal Chemistry, Vol. 12, Number 17, August 2005 1931-1945(15).
- 20.- 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.

- 21.- Troyo-Barriga, Paris; *Obesidad y dislipemias*; *Gac Med Mex* Vol.140 Suplemento N 2, 2004.
- 22.- O.Obregon, M. Lare, J. Castro, B. Sara et al, *Tolerancia de Grasas: Sencilla Prueba Para Detectar Pacientes de Alto Riesgo de Enfermedad Cardiovascular*; *Revista de la Facultad de Medicina*, Vol. 28, Numero 2, Caracas junio 2005.
- 23.- S.Mora, N. Rifai, J.Buring, et al; *Fasting Compared With Nonfasting Lipids and Apolipoproteins for Predicting Incident Cardiovascular Events*; *Circulation* 2008; 118;993-1001
- 24.- AC. Ferreira, A. Peter, A. Mendez, J. Jiménez, L. Mauro, et al; *Postprandial Hipertriglyceridemia Increases Circulating Levels of Endotelial Cell Microparticles*; *Circulation* 2004;110;3599-3603.
25. - Susanna Boquist, Giacomo Routolo, Rong Tang, Gene Bond, et. al: *Alimentary Lipemia, Postprandial Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Common Carotid Intimae-Media Thickness in Healthy, Middle-Aged Men*; *Circulation* 1999; 100; 723-728.
- 26.- PH Groot, WA Van Stiphout, XH Krauss, H Jansen, et al; *Postprandial Lipoprotein Metabolism in Normolipidemic Men With and Without Coronary Artery Disease*; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1991; 11; 653-662.
27. - A.R. Sharrett, G. Heiss, L.E.Chambless, et al: *Metabolic and Lifestyle Determinants of Postprandial Lipemia Differ from Those of Fasting Triglycerides: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21; 275-281.
28. –Jeffrey Chon, Harley Hartun: *Atherosclerosis*; *Clin Endocrinol and Metab* 2008; 9 (4) 678-704.
29. - Nakajima K, Nakano T, Moon HD, Nagamine T, et. al: *The correlation between TG vs. remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma of 23 volunteers*, *Clin Chim Acta*, 2009 Jun 27; 404(2):124-7.
30. - Nordestgaard BG, Langsted A, Freiberg JJ: *Nonfasting hyperlipidemia and cardiovascular disease*, *Curr Drug Targets* 2009 Apr;10(4):328-35.
31. - Kannel WB, Vasan RS: *Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights*; *Curr Opin Cardiol.* 2009 Jul; 24(4):345-50.
32. - A. Ceriello, C. Taboga, L. Tonutti, et al: *Evidence for an Independent and Cumulative Effect of Postprandial Hypertriglyceridemia and Hyperglycemia on Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress Generation: Effects of Short- and Long- Term Simvastatin Treatment*; *Circulation* 2002; 106; 1211-1218.
33. -Liu L, Zhao SP, Wen T, Zhou HN, et al: *Postprandial hypertriglyceridemia associated with inflammatory response and procoagulant state after a high-fat meal in hypertensive patients*; *Coron Artery Dis.* 2008 May;19(3):145-51.
- 34.- *Brit J. Nutr* 1992 Jul; 68: 153 – 62.