

Triglicéridos en ayunas y posprandiales, y su contribución al estudio del riesgo cardiometabólico

J. Ildefonso Arocha Rodulfo^a, Carlos I. Ponte Negretti^b y Franklin Ablan Candia^c

^aMédico cardiólogo. Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva. Los Palos Grandes. Caracas. Venezuela.

^bMédico cardiólogo. Posgrado y Servicio de Cardiología. Hospital Domingo Luciani. El Llanito. Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva. Caracas. Venezuela.

^cMédico endocrinólogo. Hospital José María Vargas. San José. Caracas. Venezuela.

La relación de los triglicéridos (TG) con la incidencia de enfermedad cardiovascular continúa siendo materia de discusión; sin embargo, la evidencia es creciente en cuanto a que sus concentraciones elevadas conllevan un mayor riesgo de eventos ateroscleróticos. El incremento posprandial de los triglicéridos indica la presencia de remanentes de lipoproteínas, que pueden favorecer la progresión de la aterosclerosis. La mayoría de los pacientes con enfermedad arterial coronaria, diabetes, obesidad o síndrome metabólico tienen una dislipemia caracterizada por la combinación de TG elevados, partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad y valores bajos de lipoproteínas de alta densidad, la cual es referida como fenotipo aterogénico.

En la mayoría de los estudios, las cifras de TG se obtienen en ayunas; sin embargo, la hipertrigliceridemia posprandial tiene un papel importante en la aterosclerosis.

El objetivo de esta revisión es determinar la relación de las concentraciones de TG (en ayunas y posprandial) y el riesgo de futuros eventos cardiovasculares.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. J.I. Arocha Rodulfo.
Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva.
Avda. Francisco de Miranda, Centro Plaza, Torre A, piso 7,
oficina 7C. Los Palos Grandes. Caracas. Venezuela.
Correo electrónico: jiarocha@gmail.com

Recibido el 19-3-2009 y aceptado el 30-7-2009.

Palabras clave:

Triglicéridos. Aterosclerosis. Posprandial.

FASTING OR NON FASTING TRIGLYCERIDES AND THEIR CONTRIBUTION TO THE STUDY OF CARDIOMETABOLIC RISK

The association of triglycerides with the incidence of cardiovascular disease remains controversial; however, the evidence that elevated serum triglyceride levels are associated with increased risk for atherosclerotic events is increasing. Elevated non-fasting triglyceride levels indicate the presence of residual lipoproteins, which may promote atherosclerosis. Most patients with coronary heart disease, diabetes, obesity or metabolic syndrome have lipoprotein disorders, which include a combination of elevated triglyceride levels, small and dense LDL particles, and low levels of HDL. This is referred as the atherogenic phenotype.

In most studies, triglyceride levels are obtained in the fasting state; however, postprandial hypertriglyceridemia may play an important role in atherosclerosis.

The aim of this review is to determine the association between triglyceride levels (fasting vs. non-fasting) and risk of future cardiovascular events.

Key words:

Triglycerides. Atherosclerosis. Postprandial.

Introducción

La elevación de los triglicéridos (TG) es una de las alteraciones lipídicas más frecuente y pueden estar elevados aun con cifras normales de colesterol. A su

vez, no todos los sujetos con hipertrigliceridemia tienen mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC), ya que la concentración plasmática de TG depende de muchos factores, aunque con un vínculo muy estrecho con el tipo de alimentación, especialmente la que contiene una mayor proporción de hidratos de carbono, como la que comúnmente se consume en Venezuela. De hecho, estudios realizados en la década pasada estimaron que cerca del 50% de la población adulta venezolana tenía una concentración de TG superior a 150 mg/dl, con predominio de los varones en comparación con las mujeres¹. Además, recientemente se ha informado un incremento en su prevalencia en Estados Unidos del 30 al 33,3% en una de las encuestas de salud para los valores > 150 mg/dl (la mitad de esa proporción tenía valores por encima de 200 mg/dl)^{2,3}.

La relación entre TG, aterosclerosis y EAC ha sido punto de grandes controversias, debido a que los primeros estudios poblacionales –entre ellos, el de Framingham– mostraron tan sólo una relación directa entre EAC y TG en las mujeres⁴ y dieron mayor importancia a las cifras del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Más tarde, en la revisión de 14 años de seguimiento del estudio, se pudo mostrar que entre los sujetos con TG elevados y cHDL bajo había el doble de casos de EAC. Este mismo patrón fue más acentuado en las mujeres⁵.

Perspectiva clínica de la hipertrigliceridemia en ayunas

En un metaanálisis incluyeron todos los estudios prospectivos y poblacionales que examinaron el papel de los TG como factor de riesgo cardiovascular basado en valores de muestras sanguíneas tomadas en ayunas y comparadas con los puntos finales cardiovasculares; comprendió 46.413 varones y 10.864 mujeres, seguidos por un lapso de 8,4 y 11,4 años, en promedio, respectivamente⁶. Los resultados demostraron que por cada 88 mg/dl (1 mmol/l) de incremento en el valor de TG, el riesgo de EAC se incrementaba en 32% para los varones y en 76% para las mujeres. Cuando los resultados fueron ajustados con otras variables –incluido el cHDL– el incremento en el riesgo asociado a la hipertrigliceridemia se redujo tanto para varones (14%) como para mujeres (37%), pero siempre manteniéndose la significación estadística.

Este metaanálisis fue actualizado en el año 2002 para incluir a 65.863 varones y 11.089 mujeres y encontró incrementos similares en el riesgo de EAC tanto en varones (aumento del 30%) como en mujeres (el 69% de mayor riesgo)⁷.

Otro análisis de reciente publicación fue la comparación de caso-control en dos cohortes basadas en

la población (el estudio de Reykjavic y el estudio Europeo Prospectivo de Investigación de Cáncer [EPIC-Norfolk, por sus siglas en inglés]) que comprendió a 44.237 varones y mujeres de mediana edad de origen predominantemente europeo y 3.582 casos de EAC⁸. La comparación de los sujetos en el tercio superior con aquellos en el tercio inferior de los valores de TG mostró un relación ajustada de riesgo para EAC de 1,76 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,10-1,24) en el estudio de Reykjavic y de 1,57 (IC del 95%, 1,10-1,24) en el EPIC-Norfolk. Además, los autores actualizaron el metaanálisis de los estudios prospectivos al añadir información de más de 10.000 casos de EAC en más de 260.000 participantes e informaron un resultado global similar con una oportunidad relativa, *odds ratio* (OR) ajustada de 1,72 (IC del 95%, 1,56-1,90).

Hoy en día, se han acumulado evidencias sólidas que sustentan el papel de los TG como un factor de riesgo contribuyente para el desarrollo de la aterosclerosis, especialmente porque en la mayoría de los casos de hipertrigliceridemia existe un dueto acompañante fatal: baja concentración de cHDL y partículas más pequeñas y densas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que son más aterogénicas. Esta característica de la hipertrigliceridemia cobra una mayor relevancia con la presencia de otras propias del síndrome metabólico (obesidad abdominal, hipertensión arterial, cHDL bajo e hiperglucemia) y es un patrón típico de la dislipemia del diabético^{9,10}.

La conjunción de triglicéridos elevados, HDL bajas y LDL pequeñas y densas conforman la denominada “tríada aterogénica” (fig. 1), muy característica de situaciones donde ocurre una dislipemia de origen metabólico, como en la prediabetes, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y, con menor frecuencia, en la posmenopausia y en el síndrome de ovario poliquístico¹¹.

Es necesario tener en cuenta que los triglicéridos circulan en la sangre como parte de diversos tipos de lipoproteínas en proporciones diversas¹²:

- Quilomicrones: formados en el 85-90% por triglicéridos.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), del 50-60%.
- Lipoproteínas de densidad intermedia que contienen entre el 20 y el 25% de triglicéridos.
- cLDL y cHDL, con alrededor del 10% cada uno.

Tanto los quilomicrones como las VLDL son procesados en el músculo y el tejido adiposo por la lipasa lipoproteínica por cuya acción se degrada la porción de triglicéridos de estas partículas.

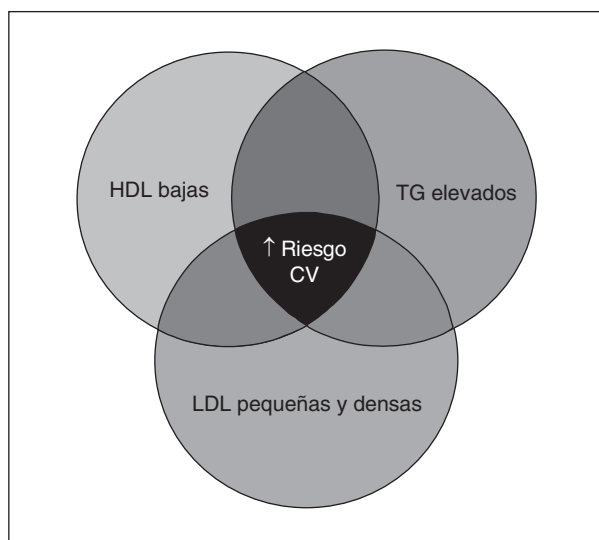


Figura 1. La tríada aterogénica se caracteriza por cifras elevadas de triglicéridos (TG) con lipoproteínas de alta densidad (HDL) escasas y mayor proporción de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. El riesgo cardiovascular (CV) general puede modificarse en la medida que estas alteraciones confluyen.

El aumento en la concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG), especialmente las de menor tamaño, puede estar asociado a la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular prematura, ya que los remanentes de quilomicrones y VLDL pueden penetrar la pared arterial y ser captados por los macrófagos y células del músculo liso vascular. Estas partículas remanentes, aunque de menor tamaño y contenido de triglicéridos, tienen una mayor proporción de colesterol que las LRTG y se estima que son tan aterogénicas como las partículas de cLDL modificadas^{9,11-13}.

En resumen, el papel de la hipertrigliceridemia como factor contribuyente al desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones clínicas puede estar condicionado por su influencia en las otras fracciones lipídicas y de coagulación, estrechamente ligadas a esta afección (fig. 2).

Triglicéridos y riesgo cardiovascular

Las alteraciones en el metabolismo de los TG se comienzan a expresar, en sujetos normolipémicos con factores de riesgo cardiovascular, con un retardo en su aclaramiento y se pone de manifiesto mediante una carga estandarizada de grasa¹⁴.

El papel de los TG en la patogénesis de la EAC involucra distintos mecanismos, directos e indirectos, tales como su efecto en el metabolismo de otras lipoproteínas, sistemas enzimáticos, coagula-

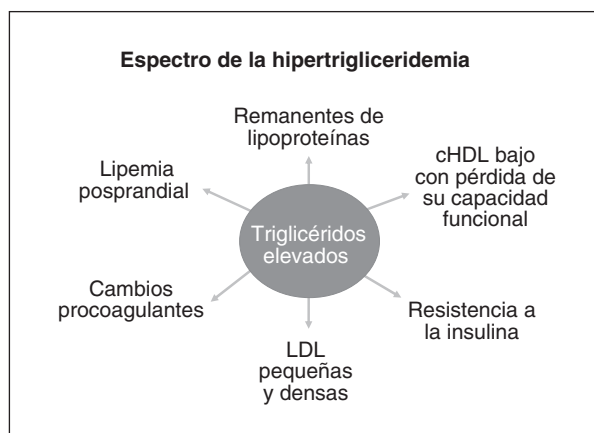


Figura 2. La hipertrigliceridemia induce cambios importantes en ciertos parámetros metabólicos y sanguíneos que contribuyen a incrementar el riesgo cardiovascular general. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

ción y trombosis y la disfunción endotelial como se resume a continuación:

1. Aumento de factores protrombóticos, especialmente el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), que favorecen las alteraciones en la coagulación¹⁵.

2. Modificaciones en el metabolismo de las HDL y LDL para reducir las concentraciones de las primeras e incrementar la proporción de las partículas pequeñas y densas de cLDL^{16,17}. Por el contrario, es bien conocido que cifras normales de TG se acompañan de un predominio de las partículas grandes y flotantes de LDL^{7,16,17}. En otras palabras, cuando se eleva la concentración de TG se reduce el tamaño de las LDL y viceversa. Más aún, se ha podido observar en niños que los triglicéridos son una variable importante en la persistencia del fenotipo B de las partículas de cLDL durante su crecimiento¹⁸. Mientras que en adolescentes se ha descrito que aquellos con TG elevados (> 150 mg/dl) y/o HDL bajo (< 35 mg/dl) tienen una mayor proporción de partículas de HDL pequeñas con cifras significativamente más elevadas de proteína C reactiva ultrasensible¹⁹.

3. Incremento en las moléculas de adhesión celular y disminución de hiperemia reactiva, posiblemente relacionados con el estrés oxidativo, ambos procesos indicativos de la disfunción endotelial^{20,21}.

4. Incremento en la secreción de VLDL²² y por consiguiente de la apolipoproteína B (ApoB), dado que ésta es fundamental para el ensamblaje de la VLDL²³.

5. Mayor tiempo de residencia de partículas aterogénicas al estar reducido su aclaramiento^{24,25}.

6. Las LRTG también están íntimamente ligadas al intercambio de TG con ésteres de colesterol en las partículas de cHDL mediado por la proteína de transferencia (CETP). Estas partículas de cHDL enriquecidas con TG son removidas rápidamente por la lipasa hepática, por lo que parece que una mayor concentración de LRTG acelera el catabolismo fraccional de la ApoA1 del cHDL²⁶.

La posición del National Cholesterol Education Program (NCEP) en su tercera versión del Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III)²⁷ y el Grupo de Trabajo Europeo sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares²⁸ estipula que cifras de triglicéridos > 150 mg/dl en ayunas deben ser objeto de modificación inmediata, especialmente en los pacientes con diabetes tipo 2 o con síndrome metabólico y en personas con sobrepeso u obesidad y/o con deterioro de la glucemia en ayunas. Más aún, ambas pautas citan dos razones fundamentales por las cuales el clínico no puede pasar por alto la elevación de los triglicéridos²³: a) es un marcador de lipoproteínas aterogénicas, y b) es un indicador del síndrome metabólico y en combinación con la medición de la cintura abdominal puede ayudar a discriminar entre portadores y no portadores de síndrome metabólico bajo la figura de cintura hipertrigliceridémica (TG > 150 mg/dl y circunferencia de cintura > 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres)²⁹.

A pesar de que las cifras de TG son un buen indicador de riesgo cardiovascular, como lo reflejan los estudios epidemiológicos, hay muy pocos experimentos clínicos controlados dirigidos a examinar tal relación. Por lo que se ha recomendado un valor de 3,5 para la relación triglicéridos/cHDL como indicador de resistencia a la insulina cuando supera dicha cifra³⁰. Más aún, este índice se correlaciona inversamente con el tamaño del cLDL y positivamente con su concentración. Una relación TG/HDL > 3,8 tuvo una sensibilidad del 76%, una especificidad del 93%, un valor predictivo negativo del 89% y un valor predictivo positivo del 83% en determinar el fenotipo B, según un estudio realizado con espectroscopia por resonancia magnética³¹.

Hipertrigliceridemia y función endotelial

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de la pared arterial cuyo paso inicial es disfunción del endotelio, que se caracteriza por disminución en la producción de óxido nítrico (NO), aumento de radicales libres de oxígeno, de la permeabilidad y del tráfico de células y moléculas proinflamatorias, disminución de la capacidad vasodilatadora con acrecentamiento de la vasoconstric-

ción, expresión en su superficie de moléculas de adhesión celular como ICAM, VCAM y selectinas, incremento del estado procoagulante y disminución de la actividad fibrinolítica.

La consecuencia es la pérdida de las funciones reguladoras endoteliales o funciones ateroprotectoras, incluidos 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 arterial³², lo cual, en definitiva, favorece el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

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

Las VLDL ricas en TG se han visto involucradas en la disminución de la producción de moléculas vasoactivas como el NO, la prostaciclina y mayor generación de tromboxano.

Abi et al demostraron 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-B (NF-κB). En este estudio se evidenció un aumento de la unión del NF-κB al promotor nuclear de VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1 y MCP-1 aumentando su expresión en la superficie celular³³. De manera que las partículas cargadas de TG son capaces de activar respuestas intracelulares que conducen a la disfunción endotelial. Por otro lado, se ha podido demostrar que las lipoproteínas que contienen ApoCIII incrementan la adhesión celular que, directamente, contribuye con el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis³⁴.

La disfunción endotelial observada en pacientes con hipertrigliceridemia puede ser un fenómeno agudo, tal como se observa en los pacientes con lipemia posprandial en la cual se elevan los TG y, paralelamente, se altera la función endotelial^{20,21}. Sin embargo, también se ha descrito el deterioro de la respuesta vasodilatadora a la hiperemia reactiva, como reflejo de la disfunción endotelial, en sujetos con hipertrigliceridemia moderada³⁵ y en aquellos con síndrome metabólico³⁶.

En un ensayo realizado por nuestro grupo de trabajo en 101 pacientes a quienes se realizó una prueba de tolerancia grasa luego de una comida estándar (2 huevos, 20 g de mantequilla, 2 tiras de tocínas, una arepa asada y un café con leche entera), junto con una prueba de función endotelial mediada por flujo con ultrasonido 2D de la arteria braquial antes de la ingesta de grasa y 4 h des-

pués³⁷, los resultados mostraron: *a*) la función endotelial de los pacientes se alteraba agudamente en relación con la intolerancia a las grasas, y *b*) todos los sujetos con riesgo general $\leq 10\%$ y cLDL por debajo de 160 mg/dl, pero con incremento en la cifra de TG $> 75\%$ luego de la comida, mostraron un comportamiento anormal de la respuesta endotelial ($p = 0,01$) (fig. 3).

En resumen, 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 éste 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 se considera que son más prolongados los períodos del día que no estamos en ayunas, se puede inferir y comprender la trascendencia de la lipemia posprandial alterada como factor individual de riesgo cardiovascular.

Hipertrigliceridemia posprandial y riesgo cardiovascular general

Si bien el término posprandial se refiere al período que sigue a una comida, su duración depende de la composición de ésta. Así, para una comida rica en hidratos de carbono este lapso puede ser de 2-3 h, mientras que en caso con alto contenido en lípidos puede extenderse a más de 8 h³⁸.

El concepto de que la aterosclerosis es un fenómeno posprandial, al menos en lo que respecta a los lípidos, está claramente establecido ya que no estamos en ayunas la mayor parte de nuestro período de vigilia. A finales de la década de los setenta, Zilvermit postuló la hipótesis que unía la dislipemia posprandial con el desarrollo de la aterosclerosis en virtud de la importancia de las LRTG y de los remanentes de quilomicrones por su potencial aterogénico y su largo tiempo de residencia en el espacio intravascular con la posibilidad de penetrar en el interior de la pared arterial²⁴. Esta presunción fue comprobada posteriormente al conocerse los procesos relacionados con la oxidación del cLDL y la inflamación vascular que involucraban a las LRTG.

En la era moderna, la adopción de un estilo de vida poco saludable, con una mayor ingesta de calorías que las necesarias (especialmente debida a la mayor cantidad de grasa saturada), en combinación con una reducida actividad física (gracias a las comodidades de la electrónica), ha estado asociada con un incremento de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y metabólicas (obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2).

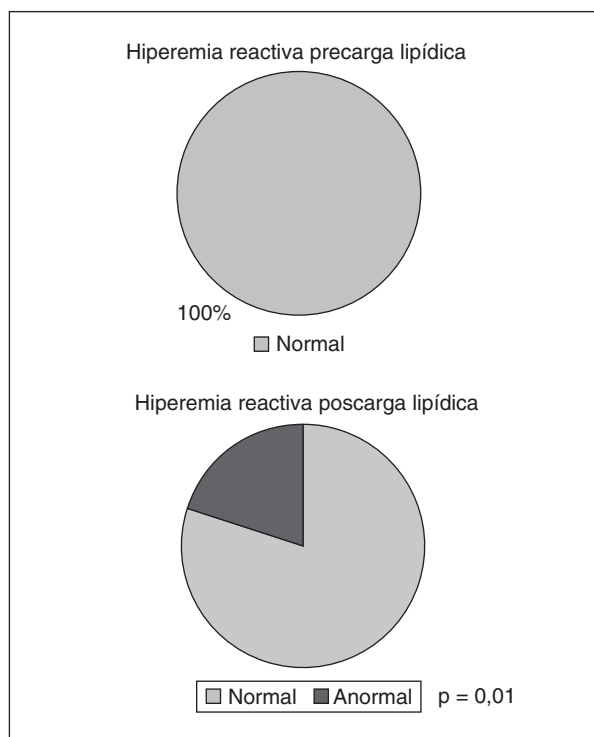


Figura 3. En sujetos aparentemente sanos con dos o menos factores de riesgo cardiovascular y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad por debajo de 160 mg/dl, el incremento en la lipemia posprandial en más del 75% estuvo asociado a la disfunción endotelial. El 100% de los pacientes que tuvieron disfunción endotelial tuvieron una lipemia posprandial anormal (modificado de Ponte et al³⁷).

La alteración metabólica posprandial por una comida rica en hidratos de carbono y grasas saturadas genera un mayor estrés oxidativo que, a su vez, induce inflamación, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad e hiperactividad simpática. Estos cambios, cuando se repiten reiteradamente, pueden crear un medio favorable para la progresión de la aterosclerosis¹².

La relación entre la concentración de TG y la mayor proporción de partículas de cLDL pequeñas y densas fue descrita por primera vez por Austin et al⁹ (fig. 4) que, junto con la menor concentración de cHDL, recibió el nombre de fenotipo lipoproteínico aterogénico, también conocido más tarde como dislipemia aterogénica o dislipemia diabética^{10,17,22}. En la medida que aumenta la masa de TG circulantes, el promedio del tamaño de las partículas de cLDL se reduce por un proceso que se deriva parcialmente de las VLDL grandes ricas en TG y, por otro lado, por el remodelado de las cLDL por el intercambio de lípidos y la lipólisis progresiva^{39,40}. Las partículas pequeñas y densas de cLDL tienen

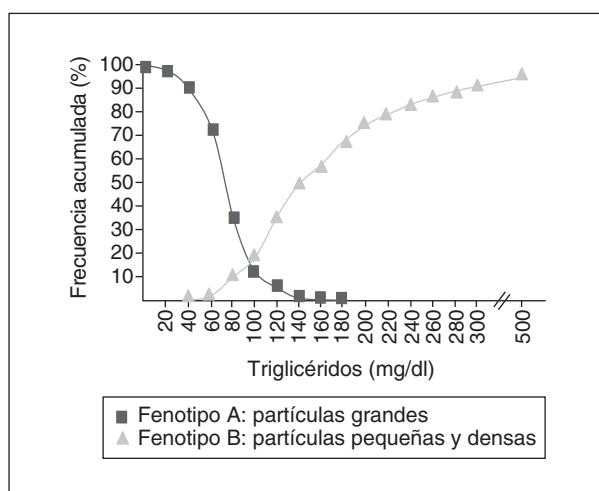


Figura 4. En la medida que aumenta la concentración de triglicéridos, ocurre un incremento en la proporción de las partículas pequeñas y densas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (fenotipo B) y disminución de las grandes y flotantes (fenotipo A) menos aterogénicas (modificado de Austin et al⁹).

una menor afinidad para su depuración por la vía del receptor fisiológico y, en consecuencia, tienen un tiempo prolongado en la circulación²⁵. Al igual que las LRTG de menor tamaño, se unen más ávidamente a los proteoglicanos de la pared arterial y son más susceptibles a la oxidación, un proceso que incrementa su poder aterogénico⁴¹.

Recientemente ha cobrado importancia la asociación de hipertrigliceridemia posprandial con el riesgo de eventos vasculares, aunque esta relación había sido demostrada en diversos ensayos clínicos; el de la Salud de los Médicos es uno de los más relevantes al evidenciar una correlación inversa entre el diámetro de las partículas de cLDL con el valor de TG y una alta correlación directa con la concentración de cHDL⁴². Luego del ajuste de diversas variables de confusión, la relación entre la concentración de TG posprandial y el riesgo de infarto del miocardio fue aparentemente lineal a lo largo de la distribución: los varones en el quintil más elevado tuvieron un riesgo, aproximadamente, 2,5 veces mayor que aquellos en el quintil más bajo⁴².

Durante esta década se han publicado los resultados de varios estudios con un mayor número de participantes y varios años de seguimiento, como se resume a continuación:

– Indicios provenientes del análisis de los datos del estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) en 2.809 sujetos con determinación de TG, tanto en ayunas como posprandial, mostraron

en este último grupo una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia que los valores en ayunas e igualmente un incremento similar de riesgo, lo cual indica (teniendo en cuenta las limitaciones de este análisis por ser retrospectivo) que la determinación de TG posprandial puede ser más útil que su determinación habitual en ayunas para la estratificación del riesgo⁴³.

– El estudio prospectivo realizado en Dinamarca con más de 13.000 participantes (7.587 mujeres y 6.394 varones) con seguimiento por 26 años mostró una relación entre la elevación posprandial de los TG y el mayor riesgo de eventos coronarios y muerte⁴⁴.

– En el análisis del Women's Health Study, con la participación de 26.509 mujeres inicialmente sanas, durante el seguimiento de 11,4 años, la cifra de triglicéridos posprandial (2 a 4 h) fue un marcador determinante de eventos cardiovasculares futuros, independiente de los factores basales de riesgo, del valor de otras fracciones lipídicas y de los marcadores de resistencia a la insulina⁴⁵. Esta relación se debilitó en la medida que transcurría más tiempo después de la comida.

– En el Estudio Cardíaco de la Ciudad de Copenhague se incluyó a 13.956 sujetos daneses de 20 a 93 años de edad que fueron seguidos por espacio de 30 años. De ellos, 1.529 sufrieron un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, con una incidencia acumulada en los grupos con valores más altos de TG posprandial, tanto en varones como en mujeres. El riesgo absoluto de un evento variaba entre el 2,6% en los varones menores de 55 años y con cifras de TG < 89 mg/dl hasta el 16,7% en aquellos con más edad y valores > 443 mg/dl. En cuanto a las mujeres, estos índices eran del 1,9 y el 12,2%, respectivamente⁴⁶. Además, en un análisis transversal, los sujetos con ACV previo tenían cifras de TG y de remanentes de quilomicrones significativamente más elevados que los controles.

– Más recientemente, se ha publicado el primer estudio prospectivo comparativo en 26.330 mujeres sanas (19.983 y 6.347 con determinación en ayunas y posprandial, respectivamente) con 11 años de seguimiento, cuyos resultados mostraron una mayor capacidad de la determinación posprandial de cHDL, TG, relación colesterol total/cHDL y ApoA-1 en la predicción de eventos cardiovasculares, en comparación con la determinación en ayunas de las otras fracciones lipídicas; la más poderosa fue la calculada para los TG posprandiales⁴⁷.

Las cifras de TG en ayunas y posprandiales están muy bien correlacionadas: un valor de TG en ayunas < 90 mg/dl predice, por lo general, una respues-

ta controlada de TG posprandial. Por lo que se ha indicado un valor < 100 mg/dl como el umbral debajo del cual los TG no influyen en el riesgo de EAC⁴⁸. De hecho, en el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction-22 (PROVE IT), el grupo de pacientes que alcanzó cifras de triglicéridos < 150 mg/dl tuvo un riesgo del 27% menor ($p < 0,001$), en comparación con el grupo con cifras por encima de ese valor; en otras palabras, por cada 10 mg/dl de reducción en la cifra de TG, la incidencia de muerte, infarto de miocardio y recurrencia del síndrome coronario agudo se redujo en el 1,6 y el 1,4% después de ajustar por los valores de cLDL, colesterol no-HDL y otras covariables ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente)⁴⁹.

Conclusiones

Históricamente, la determinación de TG se ha realizado en ayunas por dos razones principales: la primera, por la estrecha relación con la alimentación y, en segundo lugar, el amplio uso de la fórmula de Friedewald para el cálculo de la concentración de cLDL, que requiere el valor en ayunas de los TG y del cHDL. Sin embargo, la poca variabilidad de la concentración de TG posprandial y su relación con el riesgo cardiovascular, como se ha expuesto en esta revisión, son dos razones de peso para tener en cuenta esta variable, especialmente en los sujetos aparentemente sanos pero con alteración metabólica (obesos, sedentarios con sobrepeso, prediabéticos y prehipertensos), debido a la estrecha relación entre la hipertrigliceridemia posprandial y la resistencia a la insulina²⁹.

A pesar de su relevancia, la lipemia posprandial no es un procedimiento habitual porque no hay⁵⁰: a) estandarizada una comida de prueba o carga de grasa con una composición definida, y b) protocolos disponibles que indiquen número y tiempo para la extracción de la muestra de sangre.

No obstante, la perspectiva actual de los TG como indicadores de riesgo cardiovascular se puede resumir en:

– Visto que una cifra de TG en ayunas < 100 mg/dl se acompaña de una menor elevación posprandial, sería aconsejable que este valor se adoptara para los sujetos normales con riesgo intermedio.

– Reemplazar, o asociar a la determinación en ayunas de TG, por la medición en un período específico posprandial como, por ejemplo, 4 h después del desayuno o de una ingesta estandarizada (por ejemplo, merengada de mantecado con la yema de un huevo o huevos con tocino) en los sujetos no diabéticos y 6

h en los diabéticos⁵¹. En el estudio del Corazón de Copenhagen, la comparación entre los terciles mayores y menores de variación de los valores preprandial y posprandial reveló un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares de 1,7 a 2,4 veces⁵².

– A pesar de la plausibilidad biológica de la hipertrigliceridemia posprandial como indicador de riesgo coronario, es necesario realizar estudios clínicos que comparen el riesgo cardiovascular en relación con los TG en ayunas y posprandial en el mismo sujeto y en poblaciones de distintas características étnicas.

Es bien conocido que, a pesar del éxito del tratamiento intensivo con estatinas (asociadas a los cambios en el estilo de vida), el riesgo residual permanece elevado. Las estrategias dirigidas a mejorar otras variables determinantes del riesgo cardiovascular (fibratos, aceite de pescado y niacina de liberación extendida) pueden contribuir a mejorar el pronóstico de los pacientes con dislipemia (con o sin enfermedad coronaria) y los estudios en desarrollo⁵³ no sólo podrán aclarar estas dudas, sino que también obligarán a redimensionar las cifras de TG en las pautas vigentes de tratamiento.

Bibliografía

1. Bosch V. Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular. Experiencia Venezolana. En: Soltero I, editor. Aterosclerosis al día IV. Caracas; 2000. p. 209-17.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287:356-9.
3. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. Arch Intern Med. 2009;169:572-8.
4. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein-cholesterol levels. JAMA. 1986;256:2835-8.
5. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. Am J Cardiol. 1990;70 Suppl:3H-9H.
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride levels is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Res. 1996;3:213-9.
7. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. Semin Vasc Med. 2002;2:325-33.
8. Sawar N, Danesh J, Eiriksdottir G, 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;115:450-8.
9. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation. 1990;82:495-506.
10. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein. Addressing the atherogenic lipid trial in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5:379-87.
11. Dunbar RL, Rader DJ. Demystifying triglycerides: a practical approach for the clinician. Cleve Clin J Med. 2005;72:661-6, 670-2, 674-5.

12. O'Keefe JH, Bell DSH. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 2007;100:899-904.
13. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: A characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation.* 2004;109:1918-25.
14. Groot PH, Van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, Van Tol A, Van Ramshorst E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:653-62.
15. Silveira A. Postprandial triglycerides and blood coagulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109:S527-32.
16. McNamara JR, Jenner LJ, Li Z, Wilson PWF, Schaefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1284-90.
17. Blackburn P, Côté M, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Tremblay A, et al. Impact of postprandial variation in triglyceridemia on low-density lipoprotein particle size. *Metabolism.* 2003; 52:1379-86.
18. Kaitosaari T, Simell O, Viikari J, Raitakari O, Siltala M, Hakanen M, et al. Tracking and determinants of LDL particle size in healthy children from 7 to 11 years of age: the STRIP Study. *Eur J Pediatr.* 2008 Jul 5 [Epub ahead of print].
19. Medina-Urrutia A, Juárez-Rojas JG, Martínez-Alvarado R, Jorge-Galarza E, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G, et al. High-density lipoprotein subclasses distribution and composition in Mexican adolescents with low HDL cholesterol and/or high triglyceride concentrations, and its association with insulin and C-reactive protein. *Atherosclerosis.* 2008;201:392-7.
20. Norata GD, Grigore L, Raselli S, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis.* 2007;193:321-7.
21. Rasmussen JG, Eschen RB, Aardestrup IV, Dethlefsen C, Griffin BA, Schmidt EB. Flow-mediated vasodilatation: variation and interrelationships with plasma lipids and lipoproteins. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;20:1-5.
22. Maggi FM, Raselli S, Grigore L, Redaelli L, Fantappiè S, Catapano AL. Lipoprotein remnants and endothelial dysfunction in the postprandial phase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2946-50.
23. Nakamura T, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Obata JE, Kitta Y, et al. Remnant lipoproteinemia is a risk factor for endothelial vasomotor dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2005;181:321-7.
24. Reaven GM. Hypertriglyceridemia: the central feature of syndrome X. *Cardiovasc Risk Fact.* 1996;6:29-35.
25. Olofsson SO, Bore JN. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med.* 2005 ;258:395-410.
26. Zilversmit DB. Atherogenesis: A postprandial phenomenon. *Circulation.* 1979;60:473-85.
27. Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol.* 2002;90:30i-47i.
28. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Op Cardiol.* 2009;24:345-50.
29. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
30. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28:2375-414.
31. Després J-P, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001; 322:716-20.
32. Ballantyne CM, Schaefer EJ. Session: Management of mixed hyperlipidemia: Beyond LDL cholesterol. Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism; October 4-7, 2007; New York, NY.
33. Bhalodkar NC, Blum S, Enas EA. Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians. *Am J Cardiol.* 2006; 97:1007-9.
34. Badimon L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55 Supl 1:17-26.
35. Abi Y, El Masi B, Kimbal KT, Pownall H, Osmudsen K. Soluble cell adhesion molecules and potential significance in monocytes adhesion. *Arteriosclerosis Thrombosis.* 1998;18:723-31.
36. Kawakami A, Aikawa M, Lobby P, Alcalde P, Luscinskas FW, Sacks FM. Apolipoprotein CIII in apolipoprotein B lipoproteins enhances the adhesion of human monocytic cells to endothelial cells. *Circulation.* 2006;113:691-700.
37. Ponte C, Sanchez O, Meléndez R, Isea-P J, Feijoo J, Gomez-M J. Endothelial function in response to oral lipids and postprandial lipemia. 2008 World Congress of Cardiology, Buenos Aires, Argentina, May 18-21, 2008: Poster P657. *Circulation.* May 2008; doi:10.1161/CIRCULATION.AHA.108.189874
38. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic Medicine.* 1997;14:S6-11.
39. Shepherd J. Does size matter? LDL subfraction and coronary risk. *Br J Cardiol.* 1995;2:163-6.
40. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis.* 1994;106:241-53.
41. Hurt-Camejo E, Camejo G. Contribución de las lipoproteínas de baja densidad en la aterogénesis: papel de la interacción con la matriz extracelular. En: Soltero I, editor. *Atherosclerosis al día IV.* Caracas; 2000. p. 53-72.
42. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1996;276:882-8.
43. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1077-83.
44. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Non-fasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299-308.
45. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA.* 2007;298:309-16.
46. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Non-fasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008;300:2142-52.
47. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation.* 2008;118:993-1001.
48. Miller M, Zhan M, Georgopoulos A. Effect of desirable fasting triglycerides on the postprandial response to dietary fat. *J Investig Med.* 2003;51:50-5.
49. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:724-30.
50. Cohn JS. Postprandial lipemia and remnant lipoproteins. *Clin Lab Med.* 2006;26:773-86.
51. Mohanlal N, Holman RR. A standardized triglyceride and carbohydrate challenge: the oral triglyceride tolerance test. *Diabetes Care.* 2004;27:89-94.
52. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2008;118:2047-56.
53. Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, et al; ACCORD Study Group. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol.* 2007;99:56i-67i.