

ARTICULO

Caracterización fenotípica de lipoproteínas de baja densidad y su relación con el síndrome metabólico

Milagros Espinoza ^(1,4), Dayana Figueira ⁽⁴⁾,
Sara Cid ⁽⁴⁾, Emilia Barrios ^(4,5), Nelina Ruiz ^(2,6),
Ulises Leal ^(3,7), Santina Coccione ⁽⁴⁾

¹ Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC), Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo

² Departamento de Morfopatología, Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo

³ Unidad de Atención Médico Integral de la Universidad de Carabobo (UAMI)

⁴ Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional, Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo

⁵ Instituto de Biología Molecular de Parásitos (BIOMOLP), Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo

⁶ Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT), Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo

⁷ Ambulatorio Urbano San Diego

Correspondencia: Milagros Espinoza

E-mail: eszami@hotmail.com

Recibido: Abril 2012 **Aprobado:** Junio 2012

RESUMEN

Se ha mantenido una creciente preocupación por estudiar los factores de riesgo asociados al síndrome metabólico (SM), y diversos estudios han demostrado que el fenotipo B es altamente aterogénico debido a que estas partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), consideradas pequeñas y densas, presentan una distribución espacial diferente de las LDL normales. El objetivo del estudio fue caracterizar fenotípicamente

partículas de LDL en pacientes adultos con diagnóstico de SM, y asociarlo con los factores que lo definen, considerando el consenso ATP III. Se trató de un estudio descriptivo, transversal e intencional que incluyó 169 pacientes distribuidos en dos grupos, 93 pacientes con SM y 76 sin esta condición, a los cuales se les determinó glucosa, HDL, triglicéridos y electroforesis en gel de poliacrilamida para la caracterización fenotípica de la LDL. Se midió presión arterial y circunferencia abdominal. El rango de edad de la muestra estudiada estuvo entre 20 y 84 años ($40,3 \pm 14,8$), y de los pacientes estudiados 40,2% presentaron un fenotipo B y 59,8% un fenotipo A. Al comparar ambos grupos se evidenciaron diferencias significativas en las variables estudiadas. Se concluye que los pacientes con SM presentaron concentraciones superiores de fenotipo B en comparación con los individuos que no cumplieron con los criterios para su diagnóstico, observándose asociación significativa entre el fenotipo B y la presencia de SM. Esta asociación estuvo directamente relacionada con las concentraciones séricas de triglicéridos, obesidad abdominal y presión arterial diastólica.

Palabras clave: Fenotipo B, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Relationship between low density lipoprotein phenotypic characterization and metabolic syndrome

Currently, there has been a steadily-growing interest on the risk factors associated with metabolic syndrome (MS), and several studies have shown that the B phenotype is highly atherogenic, since these low density lipoprotein (LDL) particles which have been considered small and dense, have a different spatial distribution from the normal LDL. The aim of this study was to characterize phenotypically LDL particles in adult patients diagnosed with SM, and to relate the latter with its defining factors, taking into account the ATP III consensus. This was a descriptive, cross-sectional intentional study involving 169 patients divided into two groups, 93 patients with

MS and 76 without this condition, who had glucose, HDL, triglyceride, and polyacrylamide-gel electrophoresis determinations for phenotypic characterization of LDL. Blood pressure and waist circumference were measured. The age range of the sample was between 20 and 84 years (40.3 ± 14.8); 40.2% of the studied patients were phenotype B and 59.8%, phenotype A. When comparing both groups, significant differences in the variables studied were observed. It is concluded that, compared with individuals who did not meet the criteria for diagnosis, patients with MS had higher concentrations of phenotype B. Also, there was a significant association between phenotype B and the presence of SM. This association was directly related to serum triglycerides, abdominal obesity and diastolic blood pressure.

Key words: Phenotype B, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

Se denomina síndrome metabólico (SM) al conjunto de alteraciones metabólicas que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo. Actualmente es considerado un elemento importante en la epidemia de diabetes y de enfermedad cardiovascular (ECV), de manera que se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo (1). El SM ha sido reconocido desde hace más de 80 años en la literatura médica, y desde la primera definición oficial por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 (2), se han propuesto diversas definiciones alternativas. Las más aceptadas han sido las elaboradas por el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (3) y por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) (4). Esta última es una de las más utilizadas, debido a su fácil aplicación clínica, a que no

considera necesario demostrar directamente la resistencia a la insulina (RI) y no exige la presencia de un determinado factor diagnóstico, sino que establece como requisito la coexistencia de tres de los cinco factores que lo definen, como son: perímetro abdominal elevado, hipertensión arterial, hiperglicemia incluyendo diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia y/o niveles bajos de colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (HDL) (4).

Se ha mantenido una creciente preocupación por estudiar los factores de riesgo asociados al SM, y el grupo de consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estableció parámetros metabólicos adicionales que deben considerarse en la dislipidemia aterogénica, como es el caso de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, a emplearse en estudios investigativos para determinar su capacidad de pronosticar la enfermedad cardiovascular o la diabetes. Estas investigaciones también permitirían ajustar aun más su definición, así como validarla en diferentes grupos étnicos (5).

Las LDL se caracterizan por ser una población heterogénea de partículas, que difieren en tamaño, densidad, composición físico-química, función metabólica y capacidad aterogénica (6). El tamaño de la molécula y el contenido de colesterol libre decrecen, mientras que la densidad y cantidad de proteína se incrementa (7). Una forma sencilla de clasificar las LDL es la sugerida por Austin (8), que las separa en dos fenotipos: el fenotipo A, con predominio de partículas de LDL grandes y ligeras; y el fenotipo B, con predominio de partículas de LDL pequeñas y densas.

Diversos estudios han demostrado que el fenotipo B es altamente aterogénico debido a que las partículas de LDL pequeñas y densas presentan una distribución espacial diferente de las LDL normales, hecho que impide su normal reconocimiento por los receptores, permaneciendo más tiempo en circulación y aumentando su probabilidad de ingresar a la pared vascular y ser oxidadas (9). La correlación del fenotipo de LDL con diferentes variables lipídicas, demostrada en diversos estudios, sugiere la existencia de una vía metabólica que influiría en la distribución y en el tamaño de las partículas LDL (10).

En el SM la composición de las LDL puede modificarse, señalándose en algunas investigaciones (11) que con la presencia de hipertrigliceridemia, gran parte de los pacientes presentan un predominio de lipoproteínas de patrón B aterogénico, siendo esta alteración un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (12). Sin embargo, dada la multiplicidad de factores que definen el SM, puede no ser la única variable involucrada.

El objetivo de la presente investigación fue caracterizar fenotípicamente lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes adultos con diagnóstico de SM y asociarlo con los factores que lo definen, considerando el consenso del ATP III.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, de campo, transversal y de muestra intencional, que incluyó 169 individuos de ambos géneros que asistieron a la consulta especializada del Programa Nacional Integrado Cardiovascular, Renal y Endocrino-Metabólico (CAREM), de un centro de salud público en el Municipio San Diego, de la ciudad de Valencia, Estado Carabobo, Venezuela, entre

Julio 2009 y Julio 2010. Se solicitó consentimiento informado al paciente, considerando la declaración de Helsinki (13) y contó con la aprobación del comité de ética del centro.

Se tomó como criterio de inclusión a los adultos, sin condición de infarto al miocardio (IM), hipertensión arterial (HTA) secundaria a patologías renales o endocrinas, diabetes mellitus descompensada, HTA no tratada, hipotiroidismo, hepatopatías, cáncer o gestantes. Se excluyó además pacientes que al momento del estudio se encontraban bajo tratamiento hipolipemiente.

Para clasificar a los pacientes de acuerdo a la presencia de SM, se tomó en cuenta el criterio establecido por el ATP III (4), el cual considera la presencia de 3 de los 5 factores siguientes: Perímetro abdominal o circunferencia de cintura elevado (>102 cm en hombres y >88 cm en mujeres), dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia (TGL ≥ 150 mg/dL), niveles bajos de colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (HDL) (hombres <40 mg/dL y mujeres <50 mg/dL), hipertensión arterial ($\geq 130/85$ mm Hg o en tratamiento), hiperglicemia (≥ 100 mg/dL, incluyendo DM2).

Se consideró un grupo sin SM, que incluyó aquellos pacientes con presencia de dos, uno o ninguno de los criterios considerados por ATP III. La muestra estuvo conformada por 93 pacientes con SM y 76 sin esta condición.

A los pacientes evaluados se les aplicó una encuesta diseñada para la recolección de datos personales, ingesta de medicamentos, enfermedad actual y tiempo de evolución de la enfermedad.

La medición de la circunferencia de cintura (CC) y de la presión arterial

(PA) fue realizada por personal de enfermería previamente entrenado. Se midió la CC utilizando una cinta métrica no expansible, graduada en milímetros (mm), considerando la medida en la zona media abdominal, entre la cresta ilíaca y el último arco costal (14).

La PA se evaluó utilizando el método auscultatorio, con un instrumento calibrado, adecuadamente validado y de acuerdo con el protocolo internacionalmente aceptado (15). Se hicieron tres (03) tomas de la PA en posición sentada, separadas por intervalos de 5 minutos entre cada toma, y se registró el promedio de los tres valores (15).

Adicionalmente, a los pacientes incluidos en el estudio se les extrajo sangre venosa tras 10-12 horas de ayuno, determinándose glucosa, HDL, LDL y triglicéridos (TGL). Los niveles séricos de glicemia y TGL fueron medidos por métodos enzimáticos colorimétricos estandarizados en un analizador Stat fax Omega 4. La concentración del HDL fue determinada empleando el método precipitante, utilizando el mismo analizador.

Se aislaron las LDL por precipitación selectiva, utilizando citrato de sodio 64 mmol/L y heparina sódica 50.000 U/L, pH 5,12 (16). Las sub-fracciones de LDL en los sueros de los pacientes se analizaron mediante electroforesis en geles de poliacrilamida (PAGE) de modo vertical, de gradiente 3-8% y en condiciones nativas, no reductoras (17). La técnica aplicada fue estandarizada cuidadosamente y cada muestra se procesó por duplicado, analizándose simultáneamente suero total y alícuota de LDL previamente precipitada y resuspendidas en 15 µl de azul de Bromofenol diluido con Tris HCL pH 6,8 y 20% de glicerol.

El suero total y las LDL se aplicaron en el gel y se migraron a 125 voltios por 3

horas en buffer Tris glicina (pH 8,3) a 4°C. Los geles fueron fijados con ácido acético al 10% por 10 minutos, y teñidos con el colorante Sudan Black al 1% diluido en solución decolorante (4 gr NaCl + 20 mL de agua destilada + 20 mL de etanol puro), luego se colocó en ácido acético al 5%. Una vez teñido el gel de poliacrilamida, la imagen que se obtuvo fue un conjunto de bandas coloreadas sobre un soporte transparente. Su análisis permitió identificar el número de bandas o sub-fracciones de cada muestra. En la muestra de suero total se identificaron 3 bandas: betalipoproteínas, (LDL), prebetalipoproteínas (VLDL) y las alfalipoproteínas (HDL). Cada banda se caracterizó por su movilidad electroforética relativa o Rf.

El Rf se calculó midiendo las distancias de migración comprendidas entre el frente de corrida y VLDL (D_0) y entre VLDL y HDL (D_1) en la muestra de suero total. En la alícuota de LDL precipitada se determinaron las distancias de migración comprendidas entre el frente de corrida y las bandas de LDL separadas electroforéticamente. Se calculó el Rf de cada banda de LDL de la siguiente manera:

$$\text{Rf de la banda de LDL} = \frac{\text{Distancia de migración entre el frente de corrida y la banda de LDL} - D_0}{D_1}$$

Se calculó el porcentaje de individuos con bandas de LDL que mostraron Rf > 0,40 como medida del porcentaje de sujetos que presentaron fenotipo B aterogénico (18); mientras que los individuos con bandas < 0,40 se identificaron como fenotipo A.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron expresados como media ± desviación estándar y porcentajes. Se analizó la distribución de las distintas variables por la

prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se compararon las medias entre los grupos usando la prueba t de Student y para las frecuencias entre el sexo se utilizó Z de proporciones. Para asociar los fenotipo A y B con el SM y con el número de componentes que lo definen se utilizó Chi cuadrado; mientras que se analizaron las variables individuales del SM con el fenotipo A y B mediante el cálculo de la *odds ratio* y de su intervalo de confianza (IC) del 95%, por el método de máxima verosimilitud. Para todas las pruebas se consideraron valores estadísticamente significativos cuando $P < 0,05$, y para los cálculos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 17.0.

RESULTADOS

De un total de 633 pacientes evaluados, 169 cumplieron con los criterios para ser incluidos en el estudio. El rango de edad fue entre 20 y 84 años ($40,3 \pm 14,8$), de los cuales 1,2% eran diabéticos, 20,7%

manifestaron ser hipertensos y 55,03% presentaron SM. El grupo total fue distribuido en 2, de acuerdo a la presencia o no de síndrome metabólico (Sin SM y Con SM). El grupo Sin SM estuvo conformado por 76 pacientes, con promedio de edad entre $30,8 \pm 8,2$ años, mientras que el grupo Con SM constó de 93 pacientes, con edades promedio de $48,1 \pm 14,4$ años.

La descripción general de las variables estudiadas en los sujetos incluidos en la investigación se muestra en la Tabla 1, observándose que al comparar los promedios obtenidos en ambos grupos (Sin SM y Con SM), se encontraron diferencias significativas en las variables edad, circunferencia de cintura (CC), presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (HDL), triglicéridos (TGL) y glicemia ($p < 0,05$). Se evidenció además diferencias significativas al comparar el sexo, en ambos grupos estudiados.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de la población estudiada

	Todos n=169	Sin SM n=76	Con SM n=93	P (Sin SM vs Con SM)
Hombres (%)	85 (50,3)	51 (67,1)	34 (36,6)	<0,001*
Mujeres (%)	84 (49,7)	25 (32,9)	59 (63,4)	
Edad	$40,3 \pm 14,8$	$30,8 \pm 8,2$	$48,1 \pm 14,4$	<0,001*
CC (cm)	$93,8 \pm 7,8$	$89,9 \pm 2,8$	$96,8 \pm 9,1$	<0,001*
PAS (mmHg)	$119,9 \pm 11,7$	$119,1 \pm 2,8$	$120,7 \pm 15,6$	0,002 *
PAD(mmHg)	$77,4 \pm 6,8$	$78,7 \pm 4,7$	$80,9 \pm 7,0$	0,011 *
HDL (mg/dL)	$44,0 \pm 6,8$	$45,6 \pm 6,1$	$42,8 \pm 7,1$	0,008 *
TGL (mg/dL)	$161,9 \pm 67,2$	$147,7 \pm 59,9$	$173,6 \pm 70,9$	0,012 *
Glicem.(mg/dL)	$82,1 \pm 8,7$	$79,9 \pm 5,9$	$83,8 \pm 10,2$	0,004 *

CC: Circunferencia de cintura; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; HDL: Colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; TGL: Triglicéridos. Valores expresados en frecuencia (%) y en media $\pm$ Desviación estándar; Z de proporciones y t de student: * diferencias significativas, $p < 0,05$

Al contrastar los pacientes estudiados de acuerdo a la presencia del fenotipo de LDL A (normal) y B (aterogénico), se observó sólo diferencias significativas en las variables edad, CC, HDL y glicemia (Tabla 2). De todos los pacientes estudiados, 68 de éstos (40,2%) presentaron fenotipo B, de los cuales 61 presentaron SM, mientras que 101 (59,8%) presentaron un fenotipo A (32 de ellos con SM).

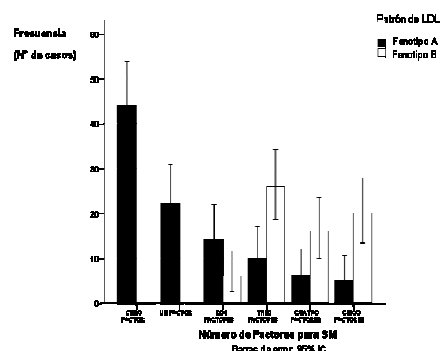
Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de la población estudiada acuerdo a la caracterización fenotípica

	Fenotipo A n=101	Fenotipo B n=68	p
Hombres n (%)	56 (54,9)	29 (43,3)	0,137
Mujeres n (%)	46 (45,1)	38 (56,7)	
Edad	38,0±15,3	43,8±13,4	0,011*
CC (cm)	92,7±7,3	95,3±8,1	0,036*
PAS (mmHg)	121,7±11,1	122,1±7,8	0,799
PAD(mmHg)	79,8±6,7	79,9±4,9	0,893
HDL (mg/dL)	45,1±7,6	42,3±5,0	0,003*
TGL (mg/dL)	154,1±65,2	173,8±68,9	0,063
Glicemia (mg/dL)	80,7±8,1	84,0±9,3	0,020*

CC: Circunferencia de cintura; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; HDL: Colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; TGL: Triglicéridos. Valores expresados en frecuencia (%) y en media ± Desviación estándar; Z de proporciones y t de student: * diferencias significativas, p<0,05

Al distribuir los pacientes de acuerdo al número de componentes que definen SM, se encontró que 26,0% no tienen factor de riesgo para SM; 13,0% tienen al menos un factor; 12,4% tienen 2 factores; 20,7% tienen 3 factores; 13,0% tienen 4 factores y 14,8% tienen 5 de los factores. La Figura 1 muestra la frecuencia (N° de casos) de fenotipo A y B, de acuerdo al número de

componentes que definen SM. Se evidenció que la presencia del fenotipo B fue más frecuente (38,2%) en los pacientes que exhibieron 3 factores de riesgo para SM (26 individuos). Se observó asociación significativa del fenotipo A y B, con el número de componentes que definen SM ($p<0,001$), demostrándose que existe asociación en el sentido de que a medida que disminuye el número de factores de riesgo para SM, disminuye la probabilidad de que el paciente presente un patrón de LDL de fenotipo B aterogénico.



χ^2 : 88,6; $p<0,001$; Gamma de Goodman-Kruskal: 0,847.

Fig. 1. Frecuencia (N° de casos) de patrón fenotípico según el número de componentes que definen Síndrome Metabólico (SM).

La Tabla 3, muestra asociación significativa entre la presencia de fenotipo A y B, con la presencia del SM. De esta manera, se pudo observar que la mayor proporción de los pacientes Con SM presentaron un fenotipo B (66,7%), mientras que en los pacientes sin SM, la mayor proporción (92,1%) presentaron un fenotipo A. La probabilidad de presentar un patrón aterogénico o fenotipo B fue 23,3 veces mayor en pacientes con SM.

Tabla 3. Asociación entre la caracterización fenotípica con Síndrome Metabólico

	Síndrome Metabólico	
	SI	NO
Fenotipo A	31 (33,3%)	70 (92,1%)
Fenotipo B	62 (66,7%)	6 (7,9%)

χ^2 : 60,1; $p < 0,01$

Odd Ratio 23,3; IC 95% (9,1 – 59,7)

Al analizar las variables individuales que definieron SM de acuerdo al consenso ATP III y asociarlas con las sub-fracciones de lipoproteínas de baja densidad, se pudo observar que hubo asociación significativa con las variables circunferencia de cintura (CC), presión arterial diastólica (PAD) y triglicéridos (TGL), tal como se muestra en la Tabla 4

Tabla 4. Asociación entre la caracterización fenotípica y los componentes del SM

Componentes del SM	χ^2	OR (IC 95%)	p
CC (cm)	8,08	3,4 (1,42-8,19)	0,004*
PAS (mmHg)	0,02	0,9 (0,21-3,84)	0,871
PAD(mmHg)	4,79	0,6 (0,52-0,67)	0,027*
HDL (mg/dL)	1,92	1,6 (0,82-3,17)	0,226
TGL (mg/dL)	8,55	2,5 (1,35-4,79)	0,002*
Glicemia (mg/dL)	1,77	3,1 (0,55-7,38)	0,221

OR: Odd Ratio; IC: Intervalo de confianza;
* $p < 0,05$

DISCUSIÓN

En la presente investigación se observó una alta frecuencia de SM en los individuos estudiados (55,03%), similares a los encontrados por Ruiz et al, en el 2009 (19). La frecuencia encontrada apunta a enfocarse al diagnóstico oportuno, que permita aplicar intervenciones tempranas para propiciar cambios hacia estilos de vida más saludables y la instauración de tratamientos preventivos, que impidan

el desarrollo y complicaciones de las enfermedades cardiovasculares y de la DM2 en estos pacientes.

Al contrastar los grupos estudiados (Con y Sin SM) se reitera la evidencia científica, que pone de manifiesto que valores alterados o adversos se observan en los pacientes con SM, en comparación con los que sólo presentan uno o dos criterios para el diagnóstico de este síndrome (20).

Adicionalmente, está bien documentado que el SM afecta con mayor frecuencia a los sujetos entre la tercera y cuarta década de la vida, lo cual coincide con los resultados encontrados (21).

Aunque históricamente se ha considerado el aumento en la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) como un factor de riesgo cardiovascular, algunas investigaciones han evidenciado que existen pacientes que han sufrido un evento cardiovascular con cifras normales de LDL. La razón de esta aparente paradoja es el hecho de que las LDL poseen otras características, que no dependen exclusivamente de la cantidad, sino de su estructura y propiedades fisicoquímicas como tamaño de la partícula, densidad, composición química, características de flotación y movilidad electroforética (22).

Al distribuir los pacientes de acuerdo a la presencia de fenotipo A y B, se pudo observar que las HDL más bajas y los valores más altos de los parámetros CC PA, TGL y glicemia lo mostraron los pacientes con fenotipo B. Evidencias científicas sugieren que la presencia de fenotipo B, así como el incremento del número de estas partículas presentes en un individuo, aumenta la susceptibilidad de desarrollo de lesiones ateromatosas (23).

En este orden de ideas, la investigación evidenció que 17,8% de los pacientes que conformaban el grupo sin SM tenían uno y dos factores de riesgo. Este hallazgo es importante resaltarlo, dado que en las estrategias de prevención primaria se hace necesario identificar a los sujetos aparentemente sanos que tienen riesgo de desarrollar enfermedad. Por tanto, se hace prioritaria la adopción de herramientas clínicas útiles y de bajo costo para tal efecto.

De igual manera, se observó asociación significativa entre el fenotipo B, con el número de componentes que definen SM, evidenciándose que a medida que disminuye el número de factores de riesgo para SM, disminuye la probabilidad de que el paciente presente este patrón o fenotipo.

En el estudio Framingham (24), un aumento en el número de factores metabólicos fue asociado con concentraciones progresivamente aumentadas de partículas LDL pequeñas y densas, demostrando que el número de estas partículas se incrementa al aumentar el número de factores metabólicos. En este mismo estudio, 73% de los pacientes con SM y con niveles menores a 100 mg/dL de LDL tenían un aumento del número de partículas LDL pequeñas y densas. Éstas, al transportar menos colesterol

que las partículas grandes, hacen que el valor de colesterol LDL no sea representativo del número de partículas de LDL pequeñas y densas. Por lo tanto, en los pacientes con SM, la medición del número de partículas de LDL tiene una gran importancia debido a que éstas representan más fidedignamente el riesgo cardiovascular entre los pacientes con SM, siendo útil para la toma de decisiones terapéuticas. Asimismo, se encuentran íntimamente asociadas a resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, y

se considera un marcador de riesgo en la evaluación de la arteria carótida, porque se demostró en sujetos americanos de origen japonés que se relaciona con el espesor de la íntima media de esta arteria (IMT) y el grado de aterosclerosis (25).

De los individuos estudiados, 68 de éstos presentaron un fenotipo B, de los cuales 61 presentaron SM, observándose además asociación significativa entre el fenotipo B con el SM. Resultados similares fueron descritos por Gentile et al (25), en mujeres de mediana edad con SM y por Rizzo et al (26), evidenciando que las sub-clases aterogénicas de LDL se observan en los pacientes con SM, y que probablemente podrían aumentar significativamente el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Estos resultados sugieren que las subclases de LDL podrían ser un marcador útil para el diagnóstico y la gravedad del SM. Se necesitan estudios epidemiológicos prospectivos para indagar la contribución específica de este marcador de riesgo cardiovascular y qué pacientes son candidatos a intervenciones intensivas para reducir los lípidos (27).

En cuanto a la asociación de los componentes del SM con la presencia de un fenotipo aterogénico, se evidencia que los TGL podrían estar implicados en la generación de este tipo de patrón. Estudios *"in vitro"* han demostrado que la formación de las LDL pequeñas y densas es producto de un intercambio secuencial entre las LDL y las lipoproteínas ricas en TGL (28). Los esteres de colesterol de las LDL son intercambiados por los TGL de las VLDL mediante la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Los TGL, una vez que ingresan en la LDL, son hidrolizados por la enzima lipasa hepática, lo que genera que el volumen de la lipoproteína (LDL) se reduzca. La

formación de LDL pequeñas y densas se encuentra limitada por la disponibilidad de lipoproteínas ricas en TGL (29). Diversas investigaciones han encontrado que la elevada concentración de TGL plasmáticos medidos durante la mañana y luego de un ayuno de 12 horas, ha sido el mejor predictor del menor tamaño de las partículas de LDL (25,30).

Un aspecto interesante de discutir es la asociación entre la circunferencia abdominal y la presencia de un patrón aterogénico, debido a que la grasa intra-abdominal se caracteriza por una menor capacidad para inhibir la lipólisis. Como resultado, la concentración sanguínea de ácidos grasos es mayor en los pacientes con circunferencia abdominal alterada (31). Por tanto, esto último magnifica las consecuencias que se derivan de las altas concentraciones de ácidos grasos, porque expone al hígado a una concentración mayor que la del resto de los tejidos. Las concentraciones altas de ácidos grasos aumentan la síntesis de lípidos y de lipoproteínas en el hígado.

Otros estudios *in vivo* también han demostrado que la infusión de ácidos grasos en el hígado aumenta la producción hepática de glucosa y la producción de lipoproteínas (32). Como resultado, se incrementa la síntesis de TGL y de las lipoproteínas que los transportan. Este fenómeno junto con defectos en la depuración de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) causados por la resistencia a la insulina sería la causa de la hipertrigliceridemia inherente a la obesidad abdominal (31).

En relación a estos dos últimos parámetros, estudios han puesto en evidencia que la díada obesidad abdominal e hipertrigliceridemia tiene un alto porcentaje de concordancia con la presencia de un fenotipo en el cual

converge una tríada de marcadores metabólicos de riesgo aterogénico, caracterizados por hiperinsulinemia en ayunas, incremento de la apolipoproteína B y presencia de LDL pequeñas y densas (7,32).

Un resultado no esperado fue la asociación entre la presión arterial diastólica (PAD) y la presencia de subfracciones de LDL. De acuerdo con lo informado en la literatura, una PAD baja puede ser un marcador temprano del aumento del gasto cardíaco/volumen sistólico y/o rigidez arterial en los adultos jóvenes y un marcador tardío de rigidez ventricular y arterial en los ancianos. Asimismo, una PAD elevada es a cualquier edad un marcador del aumento de resistencia vascular periférica (típico de la hipertensión arterial idiopática en adolescentes y adultos jóvenes), y cuando está gravemente elevada sugiere causas secundarias de hipertensión y urgencia/crisis hipertensiva, especialmente en ancianos (33).

De igual manera, la tensión arterial en pacientes con SM está muy relacionada con la insulinoresistencia. Incluso se ha planteado que el 50% de los hipertensos tienen de base este trastorno, que a través de varios mecanismos patogénicos puede llevar a la hipertensión arterial, que incluyen una hiperactividad simpaticoadrenal, aumento de la resorción renal de sodio, inhibición de la vasodilatación mediada por el óxido nítrico, e incremento de los receptores de angiotensina (34).

Aunque numerosos estudios han documentado y reconocido que la tríada dislipidémica que puede acompañar al SM, está representada por hipertrigliceridemia, HDL baja y LDL pequeñas y densas o fenotipo B (35,36), en el presente estudio no se observó asociación significativa entre un nivel bajo de HDL y la presencia de un fenotipo B. El SM disminuye la HDL

a través de un mecanismo en el que la CETP es intercambiador de TGL por colesterol (37) y donde las HDL ricas en TGL pueden ser captadas por el hígado, sin embargo, también son más susceptibles de ser eliminadas vía renal (38).

A pesar de que el número de sub-fracciones de LDL depende del método empleado y no existe un método de referencia estandarizado (39), debido a que los más usados como la ultracentrifugación analítica o la resonancia magnética nuclear son técnicas laboriosas que implican mucho tiempo y recursos, se pudo evidenciar de una manera técnicamente sencilla, de resultados rápidos y con poco volumen de muestra, que a partir de la caracterización del fenotipo B en base a la movilidad relativa en geles de acrilamida, se logró predecir la probabilidad de riesgo en individuos con SM, en función del número de factores de riesgo asociados.

En conclusión los pacientes con SM presentaron concentraciones superiores de fenotipo B en comparación con los individuos que no cumplieron con los criterios para su diagnóstico, evidenciándose que la presencia del fenotipo B fue más frecuente en los pacientes que exhibieron 3 factores de riesgo para SM. Se observó asociación significativa entre el fenotipo B y la presencia de SM. Esta asociación estuvo directamente relacionada con las concentraciones séricas de TGL, obesidad abdominal y PAD.

REFERENCIAS

1. Zimmet P, Alberti KG, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultado. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1371-6.
2. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO, 1999. (Tech. Rep. Ser., no. WHO/NCD/NCS/99.2).
3. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16:442-3.
4. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109(3):433-8.
5. Definición mundial de consenso para el síndrome metabólico. *Rev Panam Salud Pública* 2005; 18:451-454.
6. Jorba-Castany O, Ordóñez-Llanos J. Heterogeneidad de las sub-fracciones de las lipoproteínas de baja densidad. *Clin Invest Arterioscl* 2006; 18:27-34.
7. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999; 25:199-211.
8. Austin MA, King MC, Vranizan KM et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82:495-506.
9. St-Pierre A, Cantin B, Dagenais G, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP et al. Low-Density Lipoprotein Subfractions and the Long-Term Risk of Ischemic Heart Disease in Men: 13-Year Follow-Up Data From the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:553-59.
10. Granero E, Hernández A, Albaladejo M, Parra S, Martínez P, Tébar F. Estudio del diámetro medio de las subfracciones de colesterol LDL en pacientes obesos y con síndrome metabólico de una consulta de atención primaria. *Revista Española de Obesidad* 2008; 6: 43-48.

11. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Olsson BM, Hallberg C, Dahllof B et al. Unique distribution of apolipoproteins on small, dense LDL in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: a proteomic study. *J Lipid Res* 2005; 46: 1999-2006.
12. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43:1363-79.
13. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 650-651.
14. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Segunda Edición. Champaign, IL: Human Kinetics Books, pág 19-20, 1988.
15. Kottke TE, Stroebel RJ, Hoffman RS. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
16. De Marco CB, Scoccia AE, Molinuevo MS, Apezteguía MC, Etcheverry SB. Glicación in vitro de lipoproteínas de baja densidad y aterogenicidad en cultivos celulares. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007; 41: 337-46.
17. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982; 23: 97-104.
18. Hirany SV, Othman Y, Kutscher P, Rainwater DL, Jialal I, Devaraj S. Comparison of low-density lipoprotein size by polyacrylamide tube gel electrophoresis and polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:439-45.
19. Ruiz-Fernández N, Espinoza M, Barrios E, Reigosa A. Factores Cardiometabólicos en una Comunidad de Valencia, Venezuela. *Rev. salud pública* 2009; 11: 383-394.
20. St-Onge MP, Janssen I. Metabolic syndrome in normal-weight Americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222-28.
21. Posada C. Aspectos Fisiopatológicos del Síndrome Metabólico. *Arch Cardiol Mex* 2007; S4:42-47.
22. Superko HR, Gadesam RR. Is it LDL particle size or number that correlates with risk for cardiovascular disease? *Cur Atheroscler Rep* 2008; 10:377-385.
23. Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 89-94.
24. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:2644-50.
25. Gentile M, Panico S, Jossa F, Mattiello A, Ubaldi S, Marotta G et al. Small dense LDL particles and metabolic syndrome in a sample of middle-aged women. Findings from Progetto Atena. *Clin Chim Acta* 2008; 388:179-83.
26. Rizzo M, Berneis K. Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:14-20.
27. Hirano T. Metabolic syndrome and small dense LDL-cholesterol. *Rinsho Byori* 2007; 55:434-8.
28. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PW y Schaefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12:1284-1290.
29. Stanner S. Cardiovascular disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors. Primera Edición. Londres, Inglaterra: British Nutrition Foundation. pág 380, 2005.
30. Tchernof A, Lamarche B, Prudhomme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19:629-637.

31. Franch J. Obesidad Abdominal y Riesgo Cardiometabólico. Aten Primaria 2008; 40: 199-204.
32. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Am J Med 2003; 115:S24-8.
33. Franklin SS. Importance of diastolic blood pressure in relationship with age. Hipertensión 2007; 24:172-175.
34. McLaughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. Geriatrics 2000; 55:28-32.
35. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 399-404.
36. Czyzewska M, Wolska A, Cwiklińska A, Kortas-Stempak B, Wróblewska M. Disturbances of lipoprotein metabolism in metabolic syndrome. Postepy Hig Med Dosw (Online) 2010; 64:1-10.
37. Bays H, Abate N, Chandalia M. Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia. Future Cardiol 2005; 1:39-59.
38. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:4963-71.
39. Calle JG, Boronat M, Albaladejo MD, Granero E, Hernández AM, Parra S. Evaluación de un método electroforético para el subfraccionamiento de las partículas plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad. Rev Lab Clin 2010; 3: 31-36.