

La función endotelial es afectada por la lipemia posprandial: presentación de dos casos y revisión de la literatura

*Robinson Ramírez-Vélez**
*José Guillermo Ortega***
*Cristina Araujo Hurtado****
*Ricardo Antonio Agredo Zúñiga*****

RESUMEN

El consumo de comidas con alto contenido graso induce cambios agudos en los lípidos circulantes y disfunción endotelial horas después de la comida, condición que precede el desarrollo del proceso aterosclerótico. Aunque se desconoce exactamente el mecanismo responsable de la disminución de la función endotelial ocasionada por la lipemia posprandial, se considera que la elevación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, sus remanentes y un estado de estrés oxidativo, son los principales mecanismos que determinan este hecho. Se presenta un reporte de dos adultos saludables de 30 años, a los cuales se les suministró un menú que aportaba 1049 calorías, 31g de proteína, 79g de grasa (31g de grasa saturada), 666mg de colesterol y 69g de carbohidratos, con el propósito de describir el efecto que induce la lipemia posprandial sobre la función endotelial, y su relación con algunos aspectos clínicos y bioquímicos asociados con este estado metabólico. (MÉD.UIS. 2011;24(1):67-72).

Palabras clave: Grasas en la Dieta. Vasodilatación. Endotelio. Periodo Post-prandial.

SUMMARY

High-fat meal consumption induces acute changes in circulating lipid and then induces endothelial dysfunction after breakfast time, this dysfunction is associated with atherosclerotic process development. Although the explain mechanism that is responsible to induce endothelial function decrease, by post-prandial lipemia, is unknown. The elevation of lipoproteins high triglycerides and their remnants, and oxidative stress are the main mechanisms. In the present study it is report two healthy adults with median age 30 years, whom take a menu that contain: 1049 calories, 31 g protein, 79 g fat (31 g saturated fat), 666 mg cholesterol, 69 g carbohydrates. Thus, it is described the effect induced by post-prandial lipemia on endothelial function and the relationship of this metabolic state with clinical and biochemical features associated. (MÉD.UIS. 2011;24(1):67-72).

Key words: Dietary Fats. Vasodilatation. Endothelium. Postprandial period

Introducción

La disfunción endotelial se caracteriza por un desbalance en los factores derivados del endotelio que ocasionan relajación y contracción. Puede ser una de las causas o consecuencias de enfermedades de la pared vascular y es conocida actualmente como un indicador independiente para el desarrollo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT)¹. La

Vasodilatación Mediada por Flujo (VMF), determinada por ultrasonido, es el método de evaluación clínica de la función endotelial utilizado con mayor frecuencia y mide el cambio en el calibre de la arteria humeral, después de estimular el endotelio mediante hiperemia experimental e isquemia². El procedimiento es satisfactorio en cuanto a confiabilidad, reproducibilidad, analogía con la función endotelial coronaria y valor predictivo implicado con el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores³.

* Fisioterapeuta. Doctorado en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle. Profesor de Cátedra. Programa de Medicina. Universidad ICESI. Cali. Colombia.

** Bacteriólogo. Doctorando en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle. Cali. Colombia.

*** Nutricionista y Dietista. Profesora asistente. Universidad del Valle. Cali. Colombia.

**** Fisioterapeuta. Magister en Salud Ocupacional. Universidad del Valle. Cali. Colombia.

Correspondencia: Dr. Ramírez-Vélez. Calle 4B # 36-00. Grupo de Nutrición. Universidad del Valle. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias Básicas Médicas. Sección Bioquímica. Edificio 116. Oficina 5004. Santiago de Cali. Valle del Cauca. Colombia. Teléfono N° (+577) - 518 5603.

Artículo recibido el 17 de Noviembre de 2010 y aceptado para publicación el 25 de Abril de 2011.

Cambios en la pared vascular son asociados a factores genéticos, bioquímicos y hemodinámicos influenciados por inadecuados estilos de vida tales como sedentarismo, alcoholismo, mala nutrición, etc³. Se ha postulado que la implementación de dietas con alto contenido de grasa saturada modifica de manera aguda el perfil de lípidos en sangre y reduce la función endotelial luego de muchas horas después del estado de alimentación (posprandial)⁴. Teniendo en cuenta que gran parte del ciclo vital humano se encuentra en estado posprandial, este puede considerarse como un importante factor metabólico de estudio de la función endotelial y su relación con el riesgo de ECNT.

Se presentan dos casos de interés: adultos de edad promedio de 30 años, saludables, sin historial de enfermedad cardiovascular o endocrina, según historia clínica, a los cuales se les suministró un menú, diseñado especialmente para este estudio, que aportaba 1049 calorías, con el propósito de describir el efecto inducido por la lipemia postprandial en la función endotelial. Además, se hace una revisión de la literatura sobre algunos aspectos clínicos y bioquímicos relacionados con este estado metabólico.

Materiales y Métodos

Se trata de dos sujetos voluntarios, pertenecientes a un programa universitario de salud de la ciudad de Cali, de sexo masculino, aparentemente sanos, con edad promedio de $30,0 \pm 0,5$ años, peso corporal de $76,5 \pm 6,8$ kg, talla $1,80 \pm 7,0$ cm, e Índice de Masa Corporal (IMC) $24,1 \pm 1,3$ kg/m². Antes de ser incluidos, los participantes fueron informados acerca de la intervención (previa aprobación del Comité de Ética Institucional de Investigación en Humanos), suministrando su consentimiento en forma voluntaria y recibiendo explicación sobre las

pruebas. Las variables de interés del estudio, fueron tomadas al inicio y después de cada momento de medición (Figura 1). A los participantes se les realizaron medidas de función vascular y endotelial, mediante la prueba Vasodilatación Mediada por Flujo (VMF), técnica que comprende la visualización de la arteria braquial, la medición de su diámetro y la velocidad del flujo sanguíneo, a través de imágenes por pletismografía vascular^{2,3}. Después de cinco minutos de reposo, se colocó al paciente en decúbito supino; en esta posición se realizó la medición del calibre de la arteria humeral, un minuto antes y uno después de ocluirlo con el brazalete del esfigmomanómetro durante cinco minutos (presión de 60 mmHg por encima de la tensión arterial sistólica basal). Se colocó el transductor de 75 mH a 60° en relación con el eje longitudinal del vaso y se midió la velocidad del flujo arterial. Se congeló la imagen cuando coincidió con el QRS del electrocardiograma y se identificó la interfase luz-íntima. Se midió el diámetro y área de la arteria y se marcó la piel del brazo para la colocación posterior del transductor (en la misma posición) (Figura 2). El diámetro de la arteria braquial se determinó inicialmente en reposo (0 min) y luego de suministrar la ingesta lipémica (30 min, 60 min, 120 min), que contenía: chocolate con leche entera, huevos revueltos con tocineta, pan y mantequilla. Este menú diseñado para este estudio aportaba 1049 calorías, 31g de proteína, 79g de grasa (31g de grasa saturada), 666mg de colesterol y 69g de carbohidratos, y su distribución calórica fue: proteínas: 9,5%, grasas: 60,9%, carbohidratos: 29,6%. El análisis nutricional del anterior menú se realizó por software Ceres Versión 1,02, 1997, FAO.

Resultados

Función endotelial. El promedio de la velocidad del flujo vascular y de los diámetros arteriales de la arteria braquial basal y posthiperémico explica en

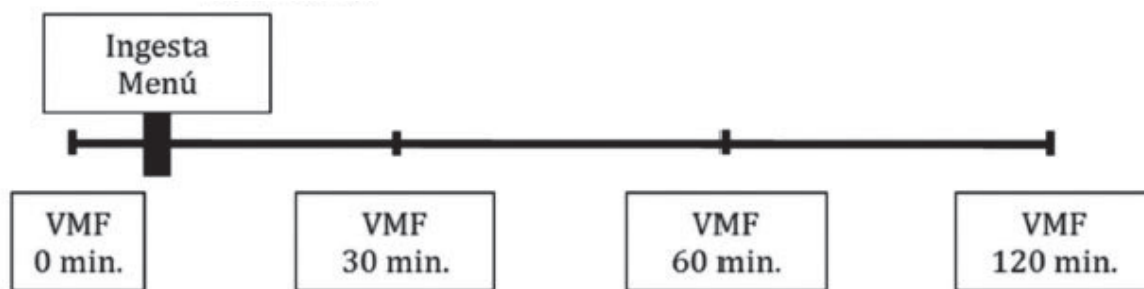


Figura 1. La medición de la Vasodilatación Mediada por Flujo (VMF), fueron tomadas previo a un ayuno de 12h (0 min) y después de la ingesta lipémica (30 min, 60 min, 120 min).

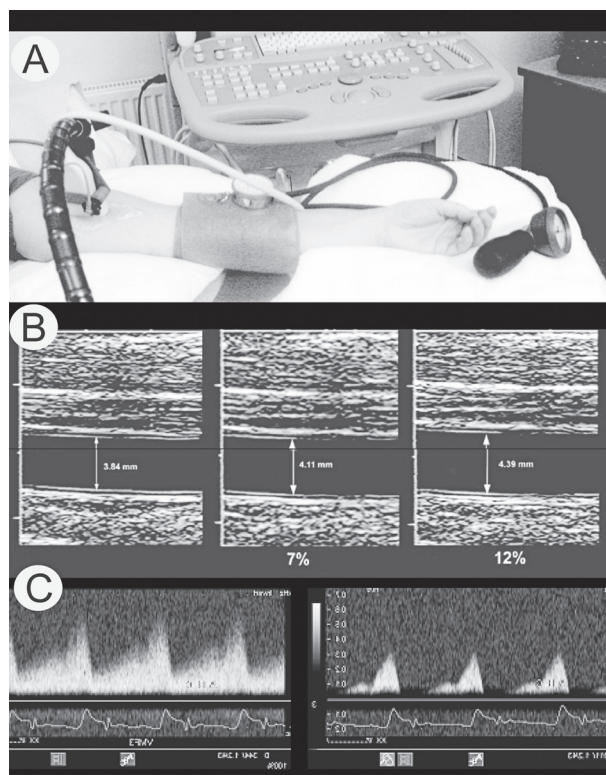


Figura 2. La arteria braquial se escaneó longitudinalmente, luego de un reposo de cinco minutos. Esta técnica comprende la visualización y la medición de su diámetro (A) y la velocidad del flujo sanguíneo (B), a través de imágenes por pletismografía vascular con el paciente en decúbito supino. La hiperemia reactiva fue obtenida por oclusión de la arteria braquial después de ocluirla con el brazalete del esfigmomanómetro durante cinco minutos, presión de 60 mmHg por encima de la tensión arterial sistólica basal (C) por cinco minutos. El diámetro de la arteria braquial y la velocidad de flujo arterial se midió en reposo y tiempo después de la administración del menú (30 min, 60 min, 120 min). Observe los cambios en la VMF en porcentaje 10%, 7% y 2%.

parte el comportamiento de la disfunción endotelial encontrada en este reporte (Figura 3A y 3B). En los sujetos evaluados, se identificó que la lipemia posprandial reduce la función endotelial (Figura 3C). A los 30 min, la VMF disminuyó aproximadamente 70% al compararlo con el tiempo basal. Esta situación trascendió con el tiempo, en especial a los 60 min, donde la VMF fue negativa aproximadamente 30%. Incluso se observó que luego de 120 minutos, la función endotelial se recupera, aunque continua siendo menor en un aproximadamente 80%, si se compara con la referencia basal.

Discusión

Disfunción endotelial y lipemia posprandial: Revisión de la literatura. El consumo de comidas con alto contenido graso induce cambios agudos en el perfil de lípidos circulantes e induce disfunción endotelial horas después de la comida, estadio que precede el desarrollo del proceso aterosclerótico^{4,5}. Aunque se desconoce exactamente el mecanismo

responsable de la disminución de la función vascular ocasionada por la lipemia posprandial, se considera que la elevación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como quilomicrones y VLDL, sus remanentes y un estado de estrés oxidativo son los principales mecanismos que explican esta respuesta metabólica⁶. Se ha propuesto que la liberación de ácidos grasos de estas lipoproteínas por acción de la lipoproteína lipasa vascular puede ocasionar daño del endotelio e iniciar eventos trombóticos⁷. Hay evidencia de que los ácidos grasos libres en plasma, en especial sus hidroperóxidos, pueden ocasionar disfunción endotelial⁸. Los ácidos grasos libres pueden conducir a disfunción endotelial por el incremento en la producción del anión súperóxido (O_2^-), y una subsiguiente disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico⁹. Los radicales libres de oxígeno, como el O_2^- , pueden reaccionar directamente con el óxido nítrico formando peroxinitritos ($ONOO^-$) y neutralizando la función biológica del mismo, ocasionando pérdida en la vasodilatación¹⁰. La acumulación de $ONOO^-$ puede llevar a una inhibición de eNOS, agudizando la

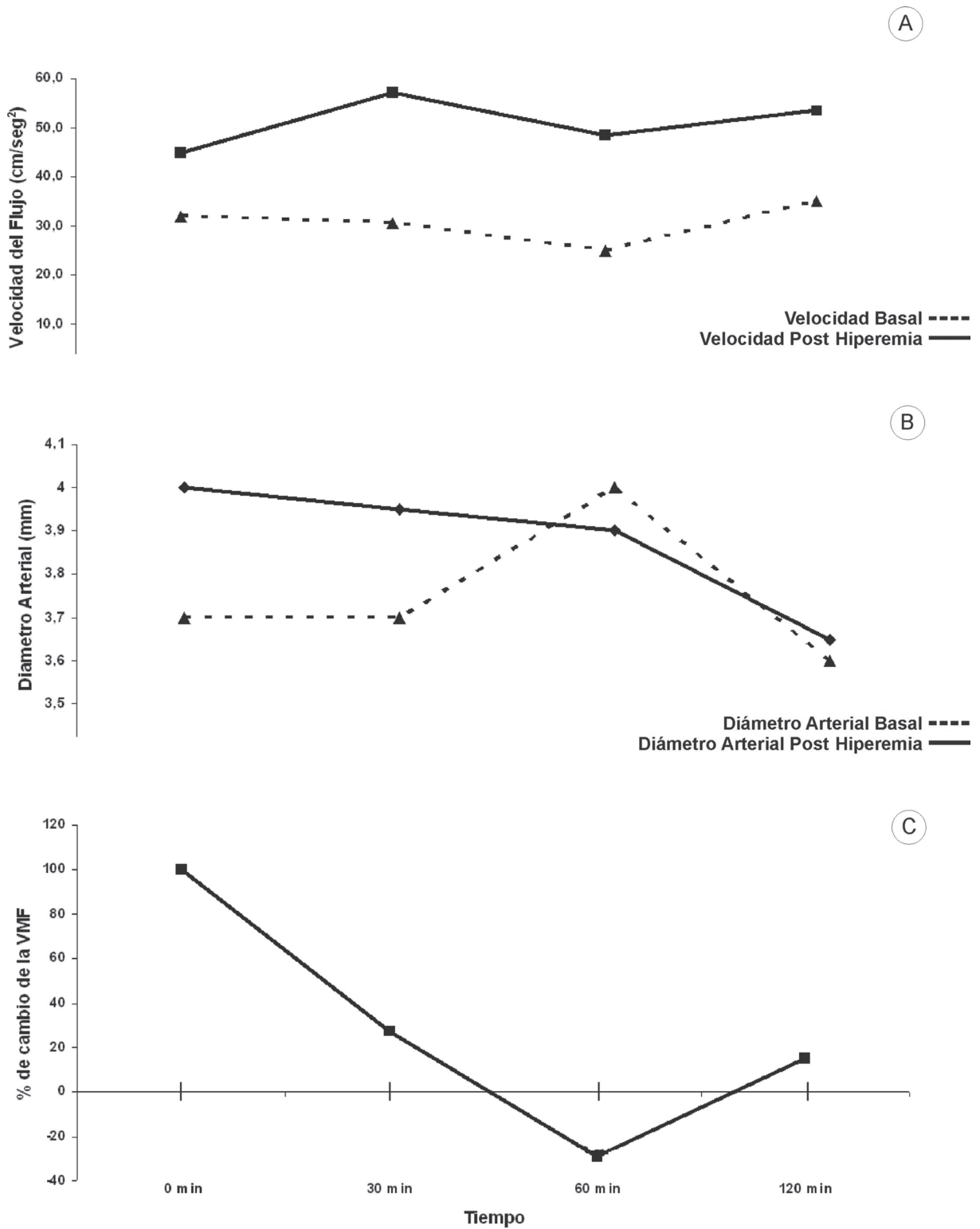


Figura 3. (A) Se observa la velocidad máxima del flujo de la arteria braquial basal y poshiperemia reactiva. (B) Promedio del diámetro braquial basal y poshiperemia reactiva. (C) Porcentaje de cambio de la VMF.

disfunción endotelial¹¹. Después del consumo de alimentos ricos en calorías, similar al suministrado en este reporte, las células endoteliales experimentan una prolongada exposición a lípidos derivados de la dieta; esto produce un ambiente que incrementa el estrés oxidativo y altera el funcionamiento endotelial, debido a un aumento en los radicales libres de oxígeno y una pérdida en la capacidad antioxidante.

Una elevada lipemia posprandial también promueve la formación de placa aterosclerótica a través de la activación del endotelio, la infiltración de la capa íntima e incremento de la coagulación sanguínea. Por ejemplo, la hipertrigliceridemia crónica o lipemia postprandial ocasionada por la elevación de quilomicrones y VLDL es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la aterosclerosis^{12,13}.

Adicionalmente, esta promueve la expresión de moléculas de adhesión intercelular (I-CAM-1, VCAM-1) en la superficie endotelial, promoviendo la infiltración de leucocitos en la capa íntima de los vasos^{14,15}. Hay evidencia de que la activación del endotelio durante el estado de hipertrigliceridemia y lipemia postprandial está relacionada con el estado reducción-oxidación, como lo ha demostrado la inhibición de la disfunción endotelial inducida por lípidos después del suministro de moléculas antioxidantes¹⁶. Por lo que se cree que el aumento en la producción de radicales libres de oxígeno y un sistema antioxidante disminuido puede contribuir a la disfunción endotelial en la enfermedad cardiovascular.

Resultados con otros estudios

Nuestro hallazgo confirma la hipótesis que la lipemia posprandial induce disfunción endotelial concuerda con otros estudios que incluyen sujetos con características similares a las de este trabajo¹⁷⁻²⁰. Por ejemplo, se encontró una reducción aproximada del 50% de la VMF posprandial, y es consistente con los resultados de de Koning et al.¹⁷. Sin embargo, las diferencias con otros estudios que no han encontrado estos mismos cambios pueden ser explicados por la edad de los participantes, la composición de lípidos de la dieta de las comidas, el momento de las mediciones vasculares y/o el sexo de los sujetos estudiados^{17,19,20}. Este mismo hallazgo ha sido reportado en sujetos diabéticos y no diabéticos tras una ingesta rica en grasa. Tsai *et al.*²¹ observaron que tras una ingesta alta en lípidos similar a la reportada

en este estudio, se incrementa la concentración de triglicéridos, de 8-PFG-2 α (un marcador de estrés oxidativo) y se produce un descenso de la actividad GSH-Px (glutación peroxidasa); hallazgos acompañados con del descenso de la VMF. Además, se ha demostrado que la función vascular se mejora tras el tratamiento con ciprofibrato²². Esta mejora se acompañó de un descenso de los radicales libres producidos durante el estado posprandial.

Conclusión

Los resultados de este reporte, describen los cambios en el endotelio vascular, inducidos por el estado posprandial, periodo durante el cual el endotelio queda expuesto a una gran concentración de lípidos que pueden llevar a una disfunción endotelial transitoria en individuos sanos, proceso que ha sido relacionado con la aterosclerosis. Del mismo modo nuestros resultados deben interpretarse con precaución debido a las limitaciones propias del estudio. En primer lugar, es el pequeño número de sujetos incluidos. Tampoco fueron tenidos en cuenta los patrones de alimentación, los cuales pueden modular la respuesta metabólica. Aunque no todos los estudios han mostrado atenuación de la VMF en el estado posprandial, nuestros hallazgos pueden servir como insumo para la elaboración de estudios que investiguen y comprueben este fenómeno metabólico.

Conflicto de Intereses

Durante la realización de este artículo, ninguno de los autores tuvo vinculación con alguna actividad que pudiera generar conflictos de interés.

Financiación

No se recibieron recursos de ninguna entidad nacional o internacional.

Referencias Bibliográficas

1. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International brachial artery reactivity task force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257-65.
2. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery:

- effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005; 26:363-8.
3. Silva SY, Villamizar C, Villamizar N, Silva F, Luengas C, Casas JP, et al. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of the endothelium-mediated vasodilation (CANDEV) II: does location of the occlusion device affects the accuracy of the diagnosis? *Endothelium*. 2005;12:107-11.
 4. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1997;79: 350-4.
 5. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
 6. Westphal S, Taneva E, Kastner S, Martens-Lobenhoffer S, Bode-Böger S, Kropf, J, Dierkes, et al. Endothelial dysfunction induced by postprandial lipemia is neutralized by addition of proteins to the fatty meal. *Atherosclerosis*. 2006;185:313-9.
 7. Zilvermit DB. A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. *Circ Res*. 1997;33:633-8.
 8. Hennig B, Alvarado A. Nutrition and endothelial cell integrity: Implications in atherosclerosis. *Prog Food Nutr Sci*. 1993;17:119-57.
 9. Kusterer K, Pohl T, Fortmeyer HP, Marz W, Scharnagl H, Oldenburg A, et al. Chronic selective hypertriglyceridemia impairs endotheliumdependent vasodilatation in rats. *Cardiovasc Res J*. 1999;42:783-93.
 10. Szabo C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:662-80.
 11. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: Implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. 2003;278:22546-54.
 12. Cohn JS. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. *Can J Cardiol*. 1998;14(Suppl B):18B-27B.
 13. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Bjorkegren J, Bond MG, de Faire U, et al. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation*. 1999;100:723-8.
 14. de Gruijter M, Hoogerbrugge N, van Rijn MA, Koster JF, Sluiter W, Jongkind JF. Patients with combined hypercholesterolemia hypertriglyceridemia show an increased monocyte-endothelial cell adhesion in vitro: triglyceride level as a major determinant. *Metabolism*. 1991;40:1119-21.
 15. Dart AM, Chin-Dusting JP. Lipids and the endothelium. *Cardiovasc Res*. 1999;3:308-22.
 16. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, Yasue H. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redoxsensitive mechanism. *Circulation*. 2000;102:670-6.
 17. de Koning EJ, Rabelink TJ. Endothelial function in the postprandial state. *Atheroscler Suppl*. 2002;3:11-6.
 18. Sodr e FL, Paim BA, Urban A, Vercesi AE, Faria EC. Reduction in generation of reactive oxygen species and endothelial dysfunction during postprandial state. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Jul 29.
 19. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna RC. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation*. 2002;105:576-82.
 20. Magn e J, Huneau JF, Delemeasure S, Rochette L, Tom e D, Mariotti F. Whole-body basal nitric oxide production is impaired in postprandial endothelial dysfunction in healthy rats. *Nitric Oxide*. 2009;21:37-43.
 21. Tsai WC, Li YH, Lin CC, Chao TH, Chen JH. Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:315-19.
 22. Kovacs I, Toldy E, Abel T, Tarjan J, Csaszar A. The effect of ciprofibrate on flow-mediated dilation and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Endothelium*. 2005;12:179-83.