

Arteriosclerosis carotídea y femoral preclínica en sujetos sanos: su relación con lipemia posprandial, fibrinólisis y sensibilidad a la insulina

CARINA GENNA*, HECTOR CINTORA*, RAUL ALTMAN†, ALEJANDRA SCAZZIOTA†, CLAUDIO GONZALEZ‡, ELIZABETH CAVALLERO‡, MONICA MACHAIN*

RESUMEN

Con el objetivo de encontrar y validar métodos simples para detección de estadios tempranos de aterosclerosis y riesgo aterotrombótico, estudiamos a 30 sujetos aparentemente sanos, de ambos sexos, de edades entre los 31 y los 60 años, normolipidémicos, no obesos, no fumadores. Según valores basales de triglicéridos (TG) fueron divididos en *grupo 1*: TG 150-200 mg/dl (n = 15) y *grupo 2*: TG < 150 mg/dl (n = 15). En condición de ayuno de 12 horas analizamos perfil lipídico, glucemia, insulinemia, sensibilidad insulínica, fibrinógeno, PAI-1 antigénico (ag) y t-PA ag. Tras una carga alimentaria estandarizada, estudiamos valores posprandiales (PP) de TG, PAI-1 ag y t-PA ag; evaluamos tolerancia oral a la glucosa y niveles de presión arterial. Por ultrasonido en modo B estudiamos el grosor del complejo íntima-media (IM) de la pared arterial y eventuales placas de ateroma a nivel carotídeo y femoral. *Grupo 1*: mostró área debajo de la curva de TG (TG-AUC) significativamente más elevada, menor sensibilidad insulínica y niveles basales de PAI-1 y t-PA significativamente elevados. El PAI-1 mostró una correlación significativa con el índice glucosa/insulina y con la presión arterial diastólica. En el grupo 1 observamos mayor espesor del complejo íntima-media a nivel carotídeo y femoral; el hallazgo de placas de ateroma fue 3 veces más frecuente en comparación con el grupo 2. Los resultados sugieren que los sujetos sanos con TG > 150 mg/dl pueden desarrollar un síndrome aterotrombótico silente formado por lipemia posprandial (PP) más alta, menor sensibilidad a la insulina, estado procoagulante y arteriosclerosis carotídea y/o femoral; la identificación de intolerancia grasa o hiperlipemia PP (asociada estrechamente con diferentes desórdenes metabólicos y hemostáticos) y la ecografía arterial bidimensional contribuyen como recursos importantes para el diagnóstico de estadios tempranos de aterosclerosis. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 193-200.

Palabras clave Triglicéridos - Sensibilidad insulínica - PAI-1 ag - t-PA ag - Posprandial - Aterosclerosis

INTRODUCCION

El síndrome X metabólico completo y macrovasculopatía clínica representan estadios avanzados de un proceso fisiopatológico que incrementa el riesgo de eventos aterotrombóticos y mortalidad. Es por ello que debemos hallar y validar métodos simples que permitan la detección temprana y precisa de

individuos de alto riesgo. Estudios clínicos, angiográficos y prospectivos de cohorte mostraron que niveles incrementados de triglicéridos (TG) representan un factor de riesgo de cardiopatía coronaria. (1-3) El grupo europeo para el manejo de Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID) sugiere que el nivel óptimo de TG en sujetos con esta

* Instituto de Enfermedades Metabólicas, Junín, Provincia de Buenos Aires

† Departamento de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires

‡ Hospital de Agudos Ramos Mejía (División Endocrinología), Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 6/98. Aceptado: 7/98

Dirección para separatas: Dra. Carina Edith Genna - Avda. San Martín 127 - (6000) Junín (B), Argentina. Tel. 54-362-43910/25024 - Fax 54-362-43910.

metabolopatía debería ser inferior a 150 mg/dl. En concordancia con otros autores, nosotros creemos que el nivel óptimo de TG en la población no diabética también debería ser menor de 150 mg/dl. Actualmente hay creciente interés en el estudio de la lipemia posprandial (PP) debido a fuertes evidencias que asocian alta respuesta de TG con disbalance del sistema coagulación-fibrinólisis, insulinoresistencia y aterosclerosis coronaria. (4-6) Durante la última década observamos un avance creciente en el conocimiento de la estructura, la fisiología y la patología del endotelio, así como un evidente progreso en el entendimiento de la biología de la placa aterosclerótica. Lecciones obtenidas de la angiografía indican que la severidad de la estenosis causada por una placa no es un buen predictor de ruptura y evento agudo; por otra parte, pequeñas placas ricas en lípidos, estructuralmente inestables, están expuestas a un alto riesgo de disrupción y evento trombótico agudo.

El ultrasonido en modo B, con técnica de alta resolución, está demostrado como un método simple y eficiente para detectar lesiones ateroscleróticas tempranas y asintomáticas en territorio carotídeo y femoral, especialmente en pacientes expuestos a alto riesgo cardiovascular.

Objetivo del estudio

Evaluar la sensibilidad insulínica, los marcadores de fibrinólisis y el metabolismo lipídico en condición de ayuno y PP y analizar su vinculación con anomalías ecográficas a nivel carotídeo y femoral en sujetos aparentemente sanos y normolipidémicos.

MATERIAL Y METODOS

Evalúamos a 30 sujetos sanos (16 varones y 14 mujeres), con edades comprendidas entre los 31 y los 60 años, normolipidémicos (c-LDL < 160 mg/dl; TG ≤ 200 mg/dl), no obesos, no fumadores. De acuerdo con los niveles basales de TG, los sujetos fueron clasificados en **grupo 1**: TG basal entre 150-200 mg/dl (n = 15) y **grupo 2**: TG basal inferior a 150 mg/dl (n = 15).

Luego de un ayuno nocturno de 12 horas se extrajo una muestra de sangre para la determinación de niveles basales de colesterol total (CT), c-LDL, c-HDL, TG, glucemia e insulinemia, fibrinógeno y marcadores de fibrinólisis. A las 12 AM (y tras haber continuado el ayuno luego de la extracción basal de sangre), los voluntarios ingirieron (en un plazo establecido de no más de 15 minutos) una comida estandarizada con un valor calórico total de 1.145 kcal y la siguiente composición: 42% (53 g) de lípidos con distribución de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados 1:1:1, 40% de carbohidratos (115 g) y 18% de proteínas (52 g). Lue-

go de haber ingerido la carga alimentaria de prueba y hasta el final del período de estudio, a los voluntarios se les permitió ingerir solamente agua. En un día diferente se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con determinación de niveles de glucemia e insulinemia en condición de ayuno, 30 y 120 minutos poscarga (glucosa 75 g).

Recolección de muestras y determinaciones de laboratorio

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa y se recogieron con citrato de sodio 0,11 M en una proporción 1:10 para los marcadores de hemostasia y fibrinólisis, y sin anticoagulante para los analitos restantes. Los plasmas fueron separados inmediatamente por centrifugación durante 15 minutos a 2.500 rpm y se dividieron en dos alícuotas: una de ellas, para dosaje de fibrinógeno, se conservó a 4°C y la determinación se realizó dentro de un lapso no mayor de 12 horas; la segunda alícuota se conservó a -20°C. Los sueros se separaron dentro de las 2 horas de obtenidos y se fraccionaron en dos alícuotas: una de ellas se destinó a la determinación de glucemia, CT, c-HDL, c-LDL y TG, la cual se mantuvo a 4°C y los análisis se efectuaron dentro de las 24 horas siguientes; la otra alícuota se destinó al dosaje de insulina y se conservó a -20°C. Las determinaciones de glucemia, CT, c-HDL, c-LDL y TG se realizaron con un autoanalizador Technicom-RA-100, con reactivos enzimáticos de Biosystem (España). El c-HDL se determinó por precipitación con dextrán sulfato (PM 50.000) más Cl_2Mg 1,0 M de Wiener Lab (Argentina). El c-LDL se determinó utilizando el equipo de Wiener Lab (Argentina), el cual precipita partículas de LDL plasmáticas con una solución de sulfato de polivinilo 10 g/L disuelto en polietilenglicol (PM 600) al 25% y pH de 6,7. Todas las determinaciones se controlaron con Calibration-serum-level 1 (Randox). Los niveles plasmáticos de insulina se determinaron por radioinmunoensayo (RIE); el fibrinógeno se midió por el método de Clauss (Fibriprest, Diagnostica Stago). Los niveles de la fracción antigénica del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1 ag) y del activador del plasminógeno (t-PA ag) se determinaron por el método de ELISA con equipo comercial provisto por Boehringer Mannheim (Argentina).

La sensibilidad insulínica se evaluó a través de ambos métodos: índice glucosa/insulina (G/I) y el modelo de registro homeostático (HOMA), el cual se sugirió como un método para registrar insulinoresistencia (HOMA-IR) y la función de células beta (HOMA-B-f), según las concentraciones plasmáticas basales de glucosa e insulina. (7)

El área debajo de la curva TG (TG-AUC) se evaluó por el método de trapezoides.

Registro de presión arterial

Luego de un reposo mínimo de 3 minutos, efectuamos con esfigmomanómetro dos registros de los niveles de presión arterial sistólica y diastólica; el intervalo entre las dos determinaciones fue de un minuto y el segundo registro fue el dato que se incorporó en este estudio.

Ecografía arterial

Para el estudio de los territorios carotídeo y femoral utilizamos ultrasonido en modo B. La exploración ecográfica se realizó con un equipo Toshiba SSA 140 α (Duplex-Doppler color) con un transductor lineal de 7,5 Mhz con resolución de 0,1 mm, con la imagen en el tiempo real. Aplicamos el método de estudio propuesto por D. Zambon y colaboradores, (8) con el que analizamos: a) grosor del complejo íntima-media (IMT) y b) presencia de placa de ateroma. En el territorio carotídeo examinamos tres segmentos arteriales: carótida primitiva (1 cm proximal al bulbo carotídeo), la bifurcación/bulbo (1-2 cm) y carótida interna (1 cm distal a la bifurcación). En arterias femorales examinamos un segmento de 1 cm proximal a la bifurcación, la bifurcación y 1 cm de la femoral superficial distal a ella.

El IMT se definió como la distancia existente entre la interfaz luz carotídea-íntima y la interfaz media-adventicia de la pared distal; la presencia de placa de ateroma se definió como un engrosamiento focal del complejo IM con una altura por lo menos un 50% superior al grosor de IM de un área adyacente normal o como engrosamientos difusos $\geq 1,2$ mm.

Análisis estadístico

Utilizamos la prueba de la t de Student o la prueba de Mann-Whitney (según distribución de variables) para la comparación entre dos grupos independientes. El ANOVA de dos vías (con análisis de interacción) se llevó a cabo para estudiar entre los grupos las diferencias en términos de medidas repetidas en rit-

Tabla 1
Parámetros antropométricos y bioquímicos basales de acuerdo con niveles de TG en condición de ayuno (grupo 1: TG > 150 < 200 mg/dl; grupo 2: TG < 150 mg/dl)

	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad (años)	47,4 \pm 8,1	48,4 \pm 7,1	0,77
BMI (kg/m ²)	26,8 \pm 1,4	25,9 \pm 2,3	0,33
TAS (mm Hg)	127,5 \pm 6,6	121,8 \pm 8,2	0,055
TAD (mm Hg)	80,3 \pm 5,3	72,8 \pm 4,7	0,02
TG (mg/dl)	178,9 \pm 17,4	112,5 \pm 20,7	0,000003
CT (mg/dl)	233,8 \pm 28,1	197,4 \pm 35,7	0,006
c-LDL (mg/dl)	55,3 \pm 8,1	127,6 \pm 15,5	0,02
c-HDL (mg/dl)	42,4 \pm 8,7	48,1 \pm 7,7	0,06
TC/c-HDL	5,6 \pm 1,1	4,1 \pm 0,6	0,0001
Fibrinógeno (mg/dl)	258,2 \pm 34,2	267,9 \pm 23,5	0,37
Glucemia (mg/dl)	91,0 \pm 11,6	84,7 \pm 16,0	0,20
Insulina	10,1 \pm 5,7	6,3 \pm 4,9	0,05

mo circadiano. Las correlaciones de Pearson y Spearman se efectuaron para determinar asociaciones univariadas (en el caso de PAI-1 *versus* niveles basales de TG, se efectuó una transformación logarítmica previa para adecuar el modelo paramétrico de Pearson). Se realizó un análisis factorial (extracción de componente principal; varimax rotación) para determinar variables vinculadas componiendo "paquetes conceptuales" de acuerdo con sus coeficientes de extracción. *Software*: CSS/Statistica, Statsoft, 1993, Tulsa, USA.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las variables antropométricas, los parámetros bioquímicos de ayuno y los niveles de presión arterial en ambos grupos: grupo 1 (TG basal: 150-200 mg/dl) y grupo 2 (TG basal < 150 mg/dl).

Los sujetos del grupo 1 mostraron los niveles basales de insulina, CT y c-LDL y el índice CT/c-HDL ($p < 0,05$) significativamente más elevados. Con respecto a la sensibilidad insulínica, hallamos una tendencia a índice glucosa/insulina más bajo en el grupo 1 en comparación con el grupo 2: $9,8 \pm 8,8$ *versus*

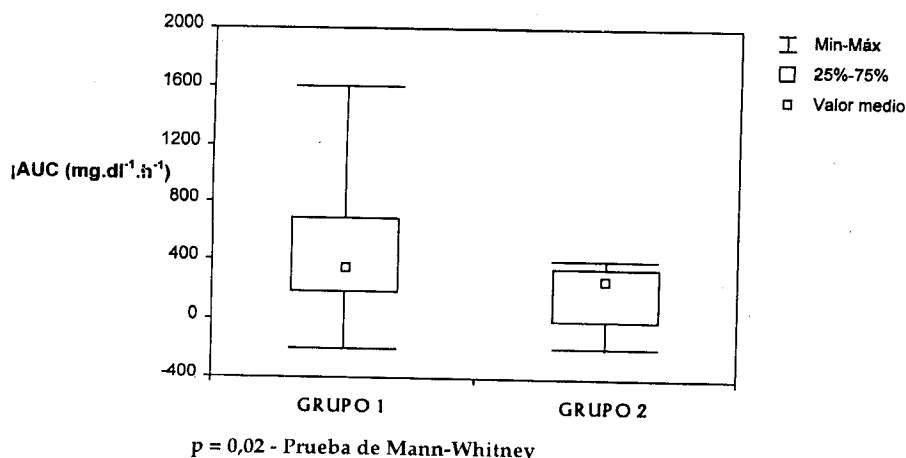


Fig. 1. TG-AUC incremental en periodo posprandial de 8 horas (ambos grupos).

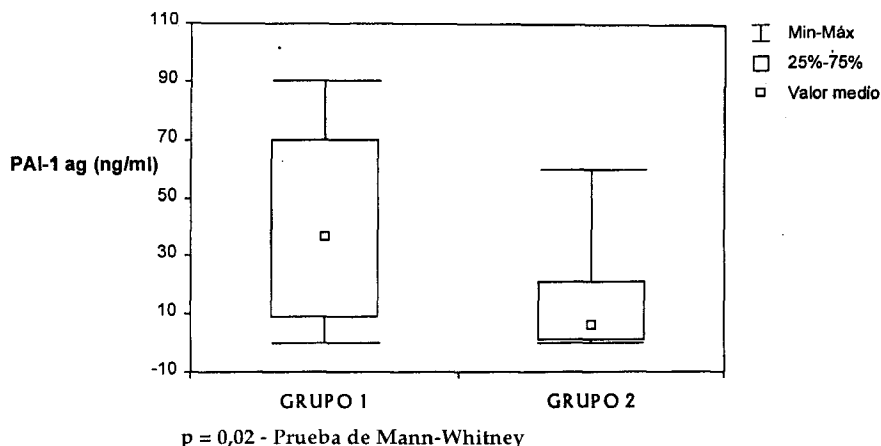


Fig. 2. Niveles basales de PAI-1 ag en ambos grupos.

16,8 ± 8,8; además, los sujetos del grupo 1 mostraron una tendencia a niveles más elevados de HOMA-IR, y HOMA B-f: 4,5 ± 1,7 versus 1,5 ± 0,5 y 286 ± 52 versus 154 ± 29, respectivamente.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa

El TTOG fue normal en 29 sujetos; solamente un individuo que estuvo dentro del grupo 1 resultó intolerante a la glucosa durante la prueba, con glucemia a los 120 minutos superior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl. Este sujeto en particular mostró además un índice HOMA B-f bajo: 43,5, probablemente indicativo de una deficiencia en su capacidad de insulinosécréción.

Prueba de tolerancia grasa

El TG-AUC fue significativamente más elevado en el grupo 1 (p = 0,025); además, en los sujetos de este grupo hubo un rango de distribución de valores de TG más amplio. La Figura 1 muestra la distribución PP de TG (box plot).

Fibrinógeno y parámetros de fibrinólisis

Los valores de fibrinógeno fueron 258,2 ± 34,2 mg/

dl en el grupo 1 y 267,9 ± 23,5 mg/dl en el grupo 2; estas diferencias fueron estadísticamente no significativas (p = 0,37). Los niveles basales de PAI-1 ag fueron significativamente más elevados en el grupo 1 (p = 0,021), en el que también se observó una distribución más amplia (Figura 2). La Figura 3 muestra la distribución de los niveles basales de t-PA ag en ambos grupos. En concordancia con los resultados de PAI-1 ag, los niveles de t-PA ag también fueron significativamente más elevados en el grupo 1 (p = 0,003).

Ritmo circadiano de PAI-1 ag y t-PA ag

En el grupo 2, el estudio del ritmo circadiano de PAI-1 ag y t-PA ag mostró los niveles más bajos de ambos durante el anochecer (20 PM). En cambio, en el grupo 1, el PAI-1 ag y el t-PA ag decrecieron significativamente tras la carga alimentaria hasta las 5 PM y luego se comportaron en forma diferente respecto del grupo 2, observándose un incremento progresivo hacia el anochecer (Figura 4A y B).

Resulta de interés notar que el PAI-1 ag mostró una relación significativa con el índice glucosa/insulina (Figura 5A), con presión arterial diastólica (Figura 5B) y con el logaritmo de TG (Figura 5C).

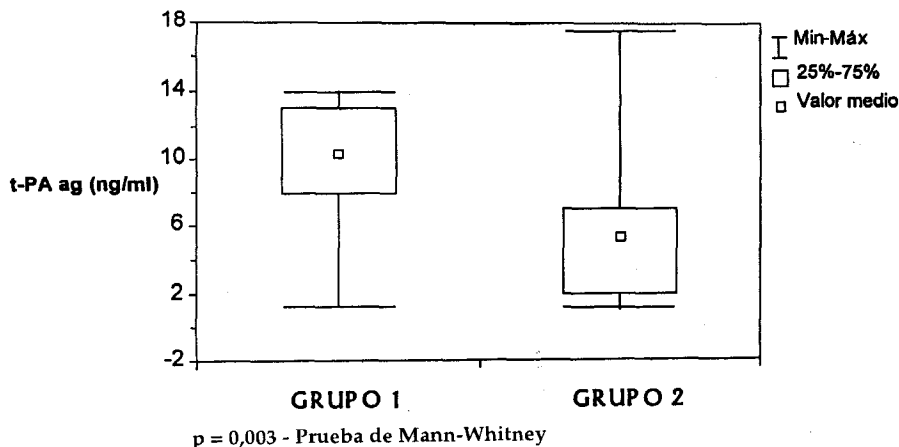


Fig. 3. Niveles basales de t-PA ag en ambos grupos.

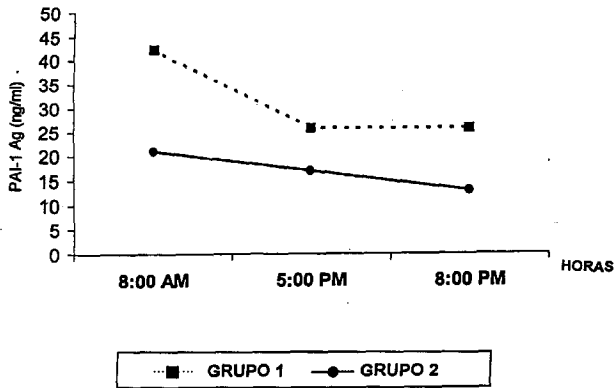


Fig. 4A. Ritmo circadiano de PAI-1 ag en ambos grupos.

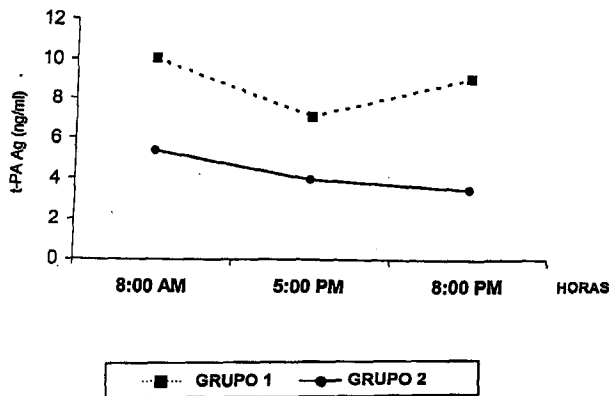


Fig. 4B. Ritmo circadiano de t-PA ag en ambos grupos.

En la Tabla 2 se muestran los resultados del análisis factorial con la demostración de un paquete conceptual entre las siguientes variables: presión arterial diastólica, índice glucosa/insulina y nivel basal de PAI-1 ag; estas variables estuvieron fuertemente vinculadas con el coeficiente de extracción > 0,70.

Ecografía arterial de carótidas y femorales

El grupo 1 mostró mayor espesor del complejo IM respecto de lo observado en el grupo 2, tanto a nivel carotídeo $-0,75 \pm 0,2$ versus $0,62 \pm 0,06$ mm— como en el territorio femoral $-0,91 \pm 0,3$ versus $0,73 \pm 0,2$ mm—. Es de interés señalar que el hallazgo de placas de ateroma fue más frecuente en sujetos del grupo 1. Se hallaron patrones ecográficos de placa ateromatosa en el 38% de los sujetos pertenecientes a ese grupo, mientras que las imágenes de placa de ateroma se hallaron en el 13% del total de sujetos examinados en el grupo 2. La Figura 6 muestra imágenes de los distintos patrones ecográficos encontrados en los territorios explorados en el estudio.

En el análisis estadístico univariado, el IMT mostró una correlación positiva significativa con TG-AUC y con niveles basales de CT y t-PA ag, mientras que la presencia de placa de ateroma se asoció

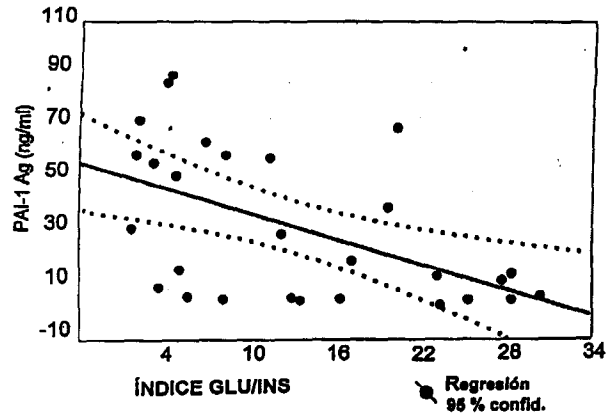


Fig. 5A. Correlación PAI-1 ag versus índice glucosa/insulina (Pearson $r = 0,53$, $p = 0,002$; Spearman $r = 0,55$, $p = 0,002$).

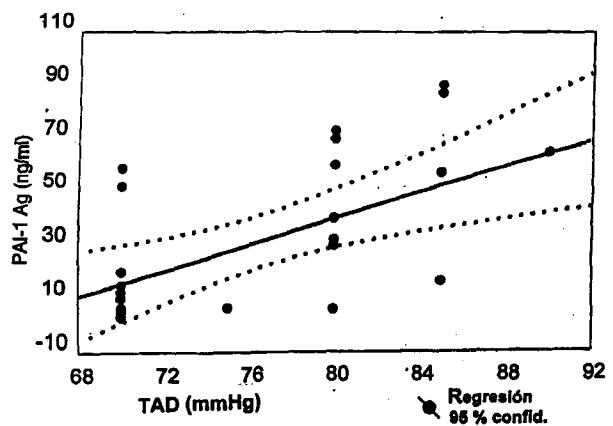


Fig. 5B. Correlación PAI-1 ag versus presión arterial diastólica (Pearson $r = 0,53$, $p = 0,006$; Spearman $r = 0,49$, $p = 0,007$).

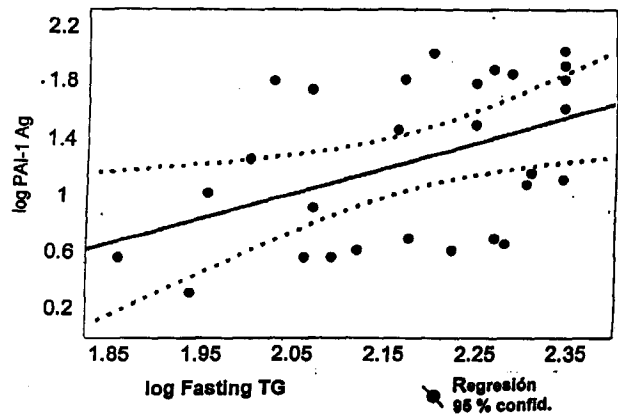


Fig. 5C. Correlación logaritmo del nivel basal PAI-1 ag versus logaritmo del nivel basal de TG (Pearson $r = 0,44$; Spearman $r = 0,49$, $p = 0,008$).

significativamente con niveles basales de t-PA ag y presión arterial sistólica. En la Tabla 3 se muestran las asociaciones estadísticamente significativas ha-

Tabla 2
Análisis factorial (varimax rotación). Método: extracción de componentes principales

	Factor 1	Factor 2
Sexo	0,062	-0,807
TAD	0,754	-0,323
Índice glucosa/insulina	-0,792	0,178
TG-AUC	0,548	-0,365
t-PA ag (basal)	0,155	-0,836
PAI-1 ag (basal)	0,862	0,202
Varianza explicada	2,511	2,015
Proporción total	0,358	0,287

lladas entre parámetros bioquímicos analizados y presión arterial en relación con el IMT y la presencia de placas de ateroma.

DISCUSION

En sujetos aparentemente sanos, el nivel basal de TG entre 150-200 mg/dl podría ser marcador de un perfil biológico silente con potencial aterogénico. Los resultados de este estudio muestran que en sujetos

asintomáticos con ese rango de TG, la proporción de patrones ecográficos reconocidos de aterosclerosis a nivel carotídeo y femoral fue 3 a 1 en comparación con sujetos con niveles basales de TG más bajos. En análisis estadísticos univariados encontramos que TG-AUC se correlacionó positivamente con el IMT de carótida mientras que niveles basales de CT y t-PA ag se correlacionaron positivamente con el IMT carotídeo y femoral. La presencia de placas de ateroma se correlacionó con el nivel basal de t-PA ag y con la presión arterial sistólica.

Más allá de la reconocida y fuerte asociación existente entre colesterol sérico y macrovasculopatía, estudios clínicos y angiográficos demostraron la capacidad aterogénica de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG). Zilvermit, en 1979, vinculó lipemia PP con aterogénesis. (9) Luego de la ingesta alimentaria comienza un proceso fisiológico de síntesis remodelado interactivo y de remoción de partículas lipoproteicas. Nosotros, al igual que otros autores, mostramos en sujetos sanos con nivel basal de TG inferior a 200 mg/dl las modificaciones de la

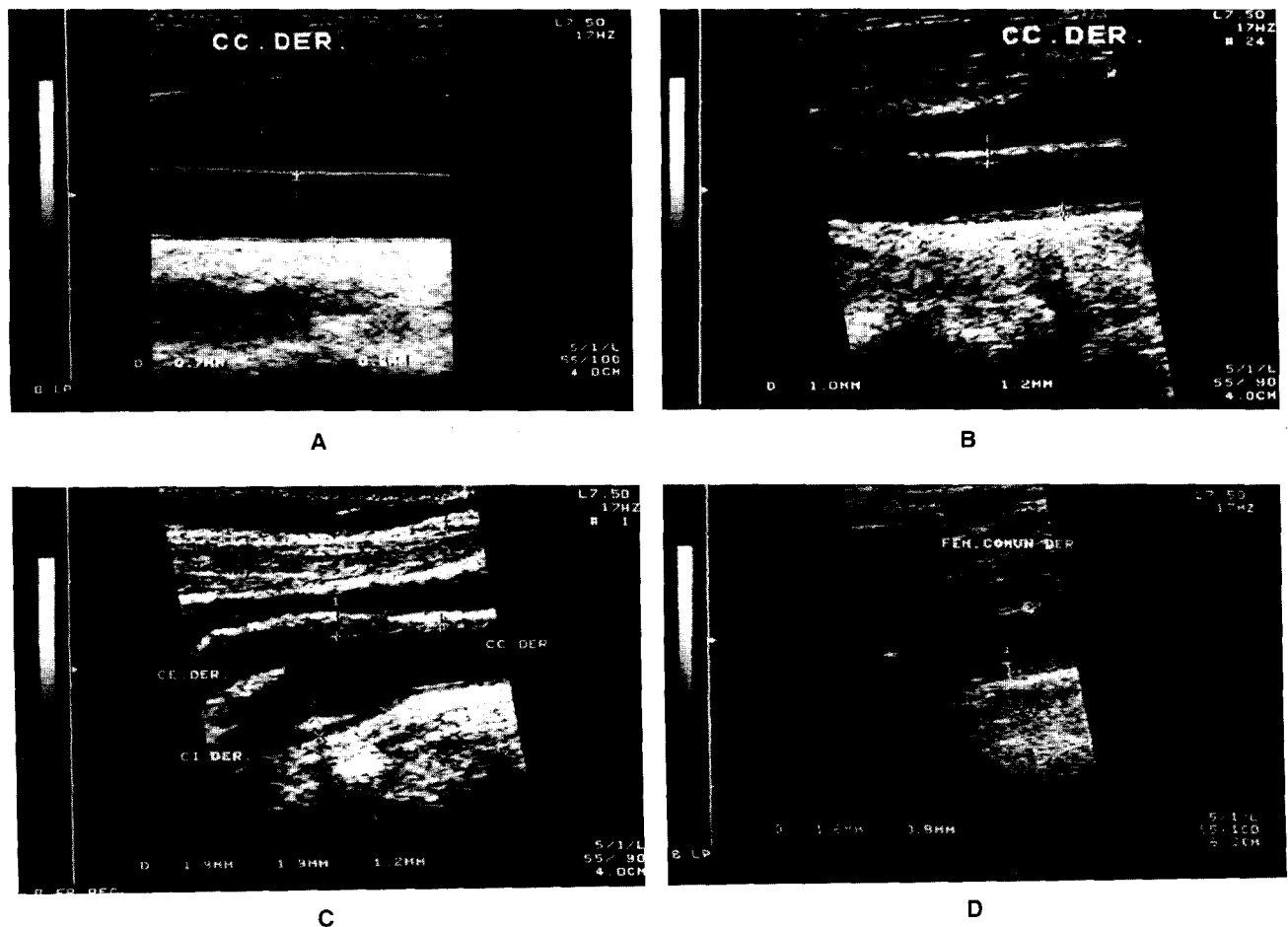


Fig. 6. Imágenes ecográficas de las arterias extracoronarias: A. Complejo íntima-media normal de la carótida primitiva. B. Engrosamiento de la íntima-media en la carótida primitiva. C. Placas de ateroma fibrocálcicas y fibrolipídicas en el bulbo y la carótida interna. D. Placa de ateroma en la arteria femoral común.

Tabla 3
Grosor del complejo íntima-media y presencia de placa de ateroma: su relación con parámetros metabólicos, fibrinolíticos y presión arterial

Variables	R. Spearman	Nivel p
TG-AUC y espesor carotídeo	0,43	0,02
t-PA ag basal y espesor carotídeo	0,41	0,03
TC y espesor carotídeo	0,39	0,03
t-PA ag basal y espesor temporal	0,41	0,03
t-PA ag basal y espesor de bifurcación femoral	0,61	0,0006
TC y espesor de bifurcación femoral	0,42	0,02
TAS y presencia de placas	0,45	0,01
T-PA ag basal y presencia de placas	0,39	0,04

R. Spearman: Rango de correlaciones.

trigliceridemia PP luego de una carga alimentaria estandarizada, en las que se observó la existencia de dos modalidades de respuesta: normales e hiperrespondedores. (10-12) En nuestra experiencia, el valor de TG determinado 8 horas luego de la carga alimentaria refleja estrechamente la respuesta global de la trigliceridemia PP. Groot y colaboradores demostraron que pacientes normolipídicos con enfermedad arterial coronaria (EAC) presentaron tras una carga alimentaria grasa un *clearance* lentificado de partículas lipoproteicas derivadas del intestino. (13) Shepherd y colaboradores demostraron una respuesta PP de TG exagerada y prolongada en pacientes con EAC severa. (14) Patsch y colaboradores mostraron que la medida de TG en estadio PP se puede utilizar como un buen predictor de EAC. (15) Además, se mostró que sujetos con DMNID, clásicamente considerados expuestos a alto riesgo de macrovasculopatía, presentan hiperlipemia PP aun luego de alcanzar un control glucémico óptimo. (16)

Resultados de estudios angiográficos demostraron que las LPRTG están específicamente vinculadas con el desarrollo y la progresión de lesiones coronarias, (17, 18) incluso en pacientes cuyos niveles de c-LDL son reducidos adecuadamente con lovastatin. (18)

Parece entonces que los TG son un factor de riesgo importante implicado en los procesos de aterogénesis y trombogénesis. Estudios importantes al respecto avalan este concepto; se mostró que partículas de c-VLDL y quilomicrones enriquecidas en TG tienen la capacidad de inducir un incremento significativo del contenido de ésteres de colesterol, tanto en macrófagos (19) como en células endoteliales. (20) Una contribución importante fue el trabajo de Rapp y colaboradores, quienes por inmunoabsorción aislaron partículas intactas de LPRTG de placas ateroscleróticas humanas. (21) Por otra parte, la hipertrigliceridemia persistente se acompaña de concentraciones elevadas de factor X, factor IX, factor VII y protrombina, además de asociarse con concentraciones incrementadas de PAI-1 y la consecuente

reducción de la actividad fibrinolítica del plasma. (22)

La interacción de LPRTG con el endotelio podría incrementar la probabilidad de que una capacidad fibrinolítica atenuada y/o una actividad procoagulante aumentada incrementen el riesgo para un evento trombótico. (23) Los niveles de PAI-1 se correlacionan con los de TG y están elevados en pacientes con hipertrigliceridemia. (24)

La detección de patología aterosclerótica en estadios tempranos, a través de métodos no invasivos de diagnóstico por imágenes, brinda un beneficio clínico importante. Durante los últimos años hemos avanzado significativamente en el entendimiento de la biología de la placa de ateroma. (25) El tipo de placa (composición) más que su tamaño (severidad de estenosis) emergió como el determinante más importante para el desarrollo de los síndromes trombóticos agudos a nivel coronario. (26, 27)

Concluimos que el estado de intolerancia grasa o hiperlipemia PP y sus alteraciones metabólicas y hemostáticas asociadas podrían ser un blanco importante para las estrategias diagnósticas y terapéuticas cuando se realizan programas médicos de prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares.

SUMMARY

PRECLINICAL CAROTID AND FEMORAL ATHEROSCLEROSIS IN HEALTHY SUBJECTS: ITS RELATION TO POSTPRANDIAL LIPEMIA, FIBRINOLYSIS AND INSULIN SENSITIVITY

With the objective to find and validate simple methods for early stages of atherosclerosis and atherothrombotic risk, we studied 30 apparently healthy subjects, both sex, aged 31-60, normolipidemic, non-obese, non-smokers. According to fasting triglyceride (f-TG) levels were classed in group 1: TG between 150-200 mg/dl and group 2: TG less than 150 mg/dl. After a 12 hours overnight fasting, lipidic profile, glucose, insulin, fibrinogen, PAI-1

antigen (ag), t-PA ag levels and insulin sensitivity were evaluated. After a standardized load meal, postprandial (PP) TG, PAI-1 ag, t-PA ag levels, glucose oral tolerance and blood pressure levels were studied. Intima-media thickness (IMT) arterial wall and eventual plaque presence were studied by B-mode ultrasound in both: carotid and femoral beds. Group 1 showed significantly higher triglyceride area under the curve (TG-AUC), lower insulin sensitivity and significantly higher PAI-1 ag and t-PA ag fasting levels. PAI-1 ag showed significant correlation with glucose/insulin ratio and diastolic blood pressure. In group 1 we observed higher IMT in carotid and femoral beds; furthermore the rate of plaque presence was 3 to 1 as compared to group 2. The results suggests that healthy subjects with TG > 150 mg/dl can develop a silent atherothrombotic syndrome performed by higher PP lipemia, lower insulin sensitivity, procoagulating state and carotid and/or femoral atherosclerosis; the identification of fat intolerance or PP hyperlipemia (closely associated to different metabolic and haemostatic disorders) and arterial B-mode ultrasound, contributes as important tools to the diagnostic in early stages of atherosclerosis.

Key words Triglycerides - Insulin sensitivity - PAI-1 ag - t-PA ag - Postprandial - Atherosclerosis

BIBLIOGRAFIA

- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P y col. Joint effects of serum triglycerides, LDL cholesterol and HDL cholesterol concentration and coronary heart disease in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1993; 85: 37-45.
- Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J y col. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary heart disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-855.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-739.
- Silveira A, Karpe F, Bombach M, Steiner G, Walldius G, Hamsten A. Activation of coagulation factor VII during alimentary lipemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 60-69.
- Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DI, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein, triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 217-225.
- Simons LA, Dwyer T, Simons J y col. Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 1987; 65: 181-189.
- Mattheus DR, Hosker JP, Rodenski AS, Navlor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- Zambon D, Gilibert R, Rodríguez C y col. Evaluation of extracoronary atherosclerosis by B-mode ultrasound in familial hypercholesterolemia. *Clínica e Investigación en Arterioesclerosis* 1995; 1: 1-11.
- Zilvermit DB. Atherogenesis, a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-485.
- Cintora H, González C, Machain M y col. Postprandial triglyceridaemia: a predictor of metabolic dysfunction? 66th Congress of the European Atherosclerosis Society 1996 (abstract).
- Cintora H, González C, Machain M, Cavallero E. Relationship between postprandial triglyceride response and metabolic vascular risk factors in healthy subjects. 16th IDF Congress, Helsinki, Finland, July 20-25, 1997 (abstract).
- Schrzenmeier I. The phenomenon of a high TG response to an oral lipid and its link to the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1993; 683: 302-314.
- Groot PHE, Van Stiphout WAHJ, Kraus XH y col. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 653-662.
- Simpson HS, Willamson CM, Olivercrona T y col. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1990; 85: 193-202.
- Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T y col. The relationship of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336-1345.
- Cavallero E, Dachet C, Neufcour D, Wirovine, Mathe D, Jacotor B. Postprandial amplification of lipoprotein abnormalities in controlled type II diabetes: relationship to postprandial lipemia and C peptide/glucagon levels. *Metabolism* 1994; 43: 270-278.
- Hodis HN, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Krauss RM. Differential effect of lipoproteins on coronary artery lesion progression. *Circulation* 1994; 90: 15-32.
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP y col. Triglyceride and cholesterol-rich lipoproteins have differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial on lovastatin. *Circulation* 1994; 90: 42-49.
- Gianturco SH, Brown SA, Via DP, Bradley WA. The B-VLDL receptor pathway in murine P388D1 macrophages-J. *Lipid Res* 1986; 27: 412-420.
- Gianturco SH, Eskin SG, Navarro LT, Lahart CJ, Smith LC, Gotto AM. Abnormal effects of hypertriglyceridemic very-low-density lipoproteins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase activity and viability of cultured bovine aortic endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1980; 618: 143-152.
- Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL y col. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorbition from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1767-1774.
- Miller GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic events. *Clin Haematol* 1994; 7: 713-732.
- Bradley WA, Booyse FM, Gianturco SH. Fibrinolytic and thrombotic factors in atherosclerosis and ischemic heart disease: the influence of triglyceride rich lipoproteins. *Atherosclerosis* 1994; 108 (Suppl): 531-539.
- Haire EN. Gemfibrozil predictably lowers triglycerides but does not significantly change PAI-1 activity in hypertriglyceridemic patients with a history of thrombosis. *Thromb Res* 1991; 64: 493-501.
- Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D y col. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
- Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-2342.