

LIPOPROTEINAS, OBESIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR”

William Onatra H., M.D.

Profesor Asociado Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Nacional de Colombia.

Unidad de Biología Reproductiva. Clínica de Climaterio.

Instituto materno infantil, Santag  de Bogota. D.C.

Es conocido que la mujer tienen menor probabilidad de sufrir de enfermedad coronaria que el hombre durante la vida reproductiva y los años previos a la menopausia. Entre los 30 y 40 años la proporción de infarto en el hombre y en la mujer está relación de 8/1. Al llegar la menopausia, esta proporción se altera y las afecciones coronarias se hacen un 25% menos frecuentes en la mujer que en el hombre y en el caso de la ooforectomía premenopáusica o quirúrgica la relación es de 1:1. Cálculos estadísticos europeos demuestran que las mujeres blancas por encima de los 50 años tienen un riesgo del 20% de padecer un infarto y una posibilidad de morir por éste del 8%. En Estados Unidos el 46% de la mortalidad es debida a enfermedad cardiovascular y el 50% de esta a lesión coronaria, por lo tanto con un chance de padecer enfermedad isquémica cardíaca del 23%, en contraste con el riesgo de cáncer mamario 4%, fractura osteoporótica 2.5%, neoplasia del tracto genital 2%. En Colombia las cifras son similares colocando las afecciones cardiovasculares en segundo lugar después de la accidentalidad (DANE 1993).

Fisiopatología

- Metabolismo de las lipoproteínas

a) Metabolismo hepático.

La ingestión de las grasas por acción de las lipasas gástricas y pancreáticas forman Colesterol, Triglicéridos (TG) y ácidos grasos libres (AGL). Las lipoproteínas son complejos macromoleculares que transportan lípidos y apolipoproteínas y por vía plasmática. Se clasifican de acuerdo a su tamaño, densidad y función. Los Quilomicrones (2.000 a 5.000 Å) sintetizados en el intestino transportan la grasa de la dieta al corazón, hígado, músculo y tejido adiposo. En estos sitios el TG es separado de los quilomicrones por acción de la enzima insulino-dependiente de Lipoprotein lipasa (LPL). Los TG y metabólicamente forman lipoproteínas de baja densidad intermedia (IDL 300Å) y lipoproteínas de baja densidad (LDL 200Å). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL 80Å) son secretadas en el hígado o derivadas de los quilomicrones o del catabolismo de la VLDL. Su función es esterificar y transportar colesterol de los tejidos periféricos al hígado o acumular colesterol en el “Transporte inverso” por transferencia de ésteres de colesterol desde otras lipoproteínas a las HDL3.

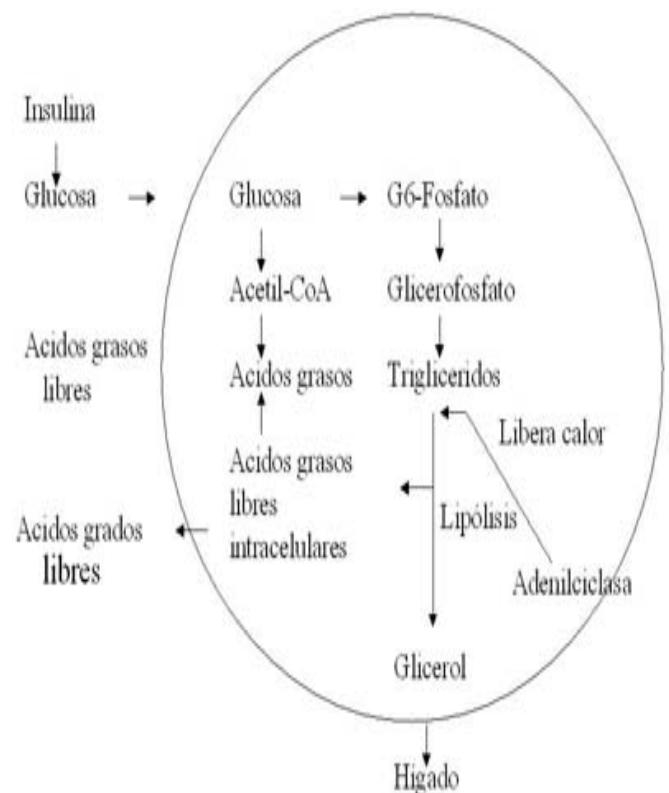
b) Metabolismo graso

El adipocito es el gran depósito de lípidos (AG) y TG provenientes de las VLDL y los quilomicrones (acción del LPL). La insulina que induce la actividad de la LPL facilita la penetración de glucosa al Adipocito que por dos vías:

l) la G-6 fosfato Glicefosfato formaran TG o

2) Vía Acetil-CoA Ácidos grasos Acetil-CoA @ TG. Fig 1. Este paso se activa después de una comida abundante. La liberación de AG y Glicerol se realiza por hidrólisis de los Triglicéridos por acción de una lipasa hormono sensible (en la primera fase libera dos mol de ácido graso y en la segunda es complementado por una di y monogliceridas). Este paso es estimulado por el ayuno y el ejercicio⁴.

Figura 1. Metabolismo del adipocito



Las hormonas que estimulan vía adenilciclasa en la lipólisis son: Adrenalina, Noradrenalina, ACTH, TSH, Hormona de Crecimiento, Glucagón, T3, T4, Cortisol, vasopresina y la Hormona lactógeno-placentaria.

Las lipoproteínas juegan un papel importante en la presencia o no de enfermedad coronaria, las VLDL y las LDL agravan el pronóstico, mientras que las HDL pueden remover colesterol de las placas de aterosclerosis y competir con las LDL, siendo elemento de buen pronóstico⁵. En un estudio realizado en 4.756 sujetos entre los 20 y los 50 años se encontró que la proporción de LDL eran más altas en hombres y las HDL más altas en las mujeres⁶. Punnonen y cols llamaron por primera vez la atención acerca de que la menopausia determinaba en las mujeres un aumento de colesterol total y de las LDL⁷.

Posteriormente, aparecen publicaciones que muestran que la suplencia de estrógenos disminuye las LDL y aumenta las HDL8-9 por una acción directa sobre el hígado aumentando la producción de globulinas y la síntesis de la lipoproteína AI (componente principal de las HDL9. Diferentes estudios han demostrado como la suplencia hormonal disminuye el riesgo relativo de enfermedad coronaria. Tabla 1.

Tabla 1. Terapia de suplencia hormonal y riesgo relativo de enfermedad coronaria.

Autores	Riesgo relativo	Referencia
Sullivan JM.....1988	0.44	(8)
Gruchow HW.....1988	0.37	(9)
Mc Farland KF...1982	0.50	(10)
Lobo RA.....1990	0.50	(11)
Stampfer MJ.....1991	0.56	(12)

- **Obesidad, lipoproteínas efecto cardiovascular**

- **Definición:** Exceso de almacenamiento de energía en forma de grasa, manifestada por un peso elevado comparado con personas de la misma edad y sexo.

- **Hormonas esteroideas y obesidad**

El tamaño de los adipocitos depende del balance lipogénesis/ lipólisis y donde las hormonas esteroideas juegan un papel en este equilibrio. Los glucocorticoides producen una redistribución de la grasa por incremento selectivo en la actividad de la lipoproteinlipasa (mediada por insulina) y una disminución de la respuesta lipolítica a los estímulos. Su efecto es mayor por un número mayor de receptores a nivel de la grasa intrabdominal que en el tejido subcutáneo. Los progestágenos tienen un efecto parecido a los Glucocorticoides y se sabe que compite con este receptor. Los estrógenos con acción definida en la región glútea femoral se encuentran adipocitos de mayor tamaño en mujeres adolescentes y cambios notorios después de la menopausia. La Testosterona (T) estimula la lipólisis y una disminución de ésta como de la lipoprotein lipasa explica el aumento de grasa intrabdominal a l aumentar la edad en los hombres10.

En mujeres obesas la tasa de producción de Estrona (E1) y Estradiol (E2) están elevadas. En la menopausia la mayor parte de la E1 procede de la aromatización periférica de la Androstendiona (A4) y como el tejido adiposo puede aromatizar A4 a testosterona (17-beta-hidroxiesteroide-oxidoreductasa) y E1 a E2. Por otra parte el efecto de la 5@-reductasa transformaría la A4 y T en andrógenos11. La actividad de las Aromatasas mediadas por un complejo enzimático pertenecientes a la familia de los citocromos p-450 es estimulada por el AMPc y sus análogos o aquellas hormonas que lo activan como la ACTH, glucocorticoides, catecolaminas. Las inhiben los diferentes factores de crecimiento como el de los fibroblastos, crecimiento epidérmico o plaquetario. En mujeres obesas también se ha encontrado una elevación

en la aromatización de A4 a E1 como de T a E212. Por otra parte la forma libre de estos esteroides están elevadas ante una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG):

-**Clasificación:**

La obesidad puede ser clasificada desde 5 puntos de vista:

a) Anatómico: células hiperplásicas o hipertróficas.

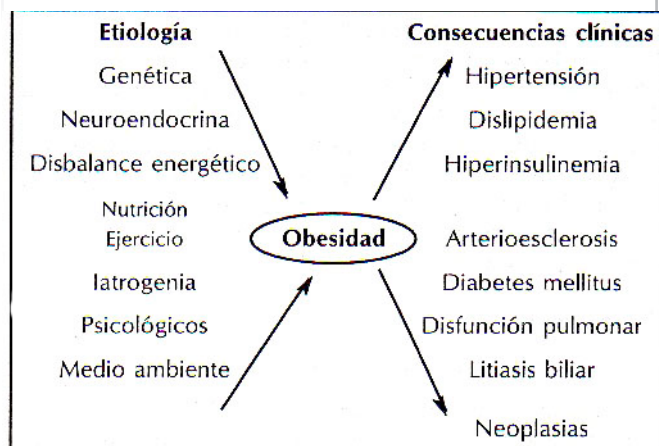
b) Cuantitativo de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMO) = Peso/talla2: Bajo <20, Normal 20-25, Sobrepeso > 25, Obesidad > 30, Morbida > 40.

c) Distributivo: Según el acumulo de grasa visceral; abdominal, andrógena o centripeta ginecoide, periférica o centrfuga. Se utiliza en Índice cintura (medición a nivel del ombligo)/cadera (A nivel de la cresta ilíaca), con valores en hombre > 0.95 y en la mujer > 0.80.

d) Energético de acuerdo con la actividad que realice y a la ingesta, calculándose la cantidad de Kcal/día. Los valores oscilan entre 116 y 124 kcal/día.

e) Etiológico considerando factores genéticos, endocrinológicos, farmacológicos, psicológicos sociales y medioambientales. La obesidad no es un factor independiente sino que se encuentra asociada a otras entidades como la Hipertensión, Dislipidemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes Mellitus y arteroesclerosis, siendo su etiología multifactorial13. Fig. 1.

Figura 1. Etiología de la obesidad.



El riesgo relativo de sufrir enfermedad cardiovascular y obesidad ha sido bien documentado, encontrándose una proporción mayor a medida que aumenta el IMC. En los Estados Unidos el 25% de las mujeres blancas y el 40% de las afro-americanas están 20% por encima del peso ideal. Normalmente durante los años perimenopáusicos se encuentra una ganancia de 0.8 kg/año que no está relacionada con la deficiencia de estrógenos14.

En un hecho confirmado la aparición de dislipidemias en pacientes obesos especialmente de Triglicéridos (TG) atribuida en parte con un déficit en el metabolismo de las lipopro-

teínas de muy baja densidad (VLDL) por una reducción de la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) junto con un aumento en la síntesis hepática de estas lipoproteínas. Tanto las VLDL como las LDL se encuentran enriquecidas con Apoproteína B lo que las hace ser más aterogénicas. Las HDL descienden por una disminución en la actividad de la LPL y un aumento de la lipasa hepática (LPH) que se comporta como un aumento del catabolismo. Estos valores disminuyen con el ejercicio al bajar de peso 15-16.

- Diagnóstico:

Incluye HC (IMC, relación cintura/cadera), Laboratorio clínico (Glicemia pre y post, insulina pre y post, Colesterol Total, HDL/LDL, A. Urico), opcional TSH, Prolactina ECG, TAC, Rx Tópax, o los que sean necesarios para confirmar alguna sospecha diagnóstica.

-Manejo:

El manejo incluye a) Programa nutricional b) Actividad física c) Apoyo psicológico d) Educación e) Terapéutica farmacológica o quirúrgica. Estas recomendaciones se encuentran

en la propuesta de la Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (ASCOM) 17.

La terapia hormonal de sustitución es una alternativa profiláctica sobre el riesgo de la enfermedad coronaria es del 50% aproximadamente con el uso de la suplencia de estrógenos. La reducción de las IDL y el aumento de las HDL es responsable del 25-50% de este efecto benéfico. El resto se debe a cambios en los factores de coagulación, cambios en el metabolismo de los carbohidratos, aumento en la producción local de prostaciclina y óxido nítrico, efectos vasodilatadores sobre la pared de los vasos coronarios, y acción bloqueadora de los canales de calcio con una moderada acción antihipertensiva 18. Existen varios trabajos que han mostrado el uso del estradiol micronizado por vía oral o en implantes en pacientes menopáusicas, demostrándose un descenso de las LDL y un aumento de las HDL 19-20.

En resumen se puede afirmar que la obesidad es un factor de riesgo para múltiples enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Su prevención, diagnóstico y manejo interdisciplinario durante la menopausia, podrán arrojar resultados positivos en la medida que las Clínicas presten su apoyo educativo psicoterapéutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Notelovitz M, Gudat JL, Ware MD et al. Lipids and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to estrogen therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 171-177.
2. Commingus SR. Benefits and risk of long-term postmenopausal hormone therapy. In *cardiovascular disease and HRT*. Edit Samside G. Parthenon Public Group. 1991; 9.
3. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-628.
4. Weisweiler P. Plasma lipoprotein and lipase and lecithin: Cholesterol acyltransferase activities in obese subjects before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 969-975.
5. Nachtigall LE. Cardiovascular disease and hypertension older men. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1987; 14: 89-105.
6. Heiss G, Tamir I, Davis CE et al. Lipoprotein-cholesterol distribution in selected North American populations: The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980; 61(2): 302-315.
7. Punnonen R and Rauramo L. Effect of bilateral oophorectomy and peroral estradiol valerate therapy on serum lipids. *Int J Gynecol Obstet.* 1976; 14: 13-16.
8. Bush Ti, Barret-Connor E, Cowan LD et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation.* 1987; 75: 1102-1109.
9. Marshburn PB, Carr BR. Hormone replacement therapy: 1992.
10. Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N. Fat cell metabolism in different regions in women, effects of menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J Clin Invest.* 1985; 75: 1973-1976.
11. Longcope C, Baker R, Johnson Jr CC. Androgen and estrogen metabolism: relationship obesity. *Metabolism* 1986; 35: 335-237.
12. Simpson ER, Mendelson CR. Effect of ageing and obesity on aromatase activity adipose cells. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 290-291.
13. Soriguer Escoter F. La obesidad. Edir Díaz de Santos. Madrid España. 1994; 35-48.
14. Manson JE, Colditz GA, Stampfer et al. A prospective study of obesity and risk coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 332: 882-889.
15. Despres JP, Moorjani S, Tremblay A et al. Relation of high plasma triglyceride levels associated with obesity and regional adipose tissue distribution to plasma lipoprotein lipid composition in premenopausal women. *Clin Invest Med* 1989; 12: 374-380.
16. Menopausia: un proceso fisiológico con consecuencias patológicas. ILADIBA. 1994; 8(8): 8-14.
17. Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (Ascom). Enfoque y manejo del paciente obeso. Edimédicas. Santafé de Bogotá, 1995.
18. Sullivan JM, Zwaag RV, Lemp GF et al. Post-menopausal estrogen and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-363.
19. Grochow HW, Anderson AJ, Barboviak JJ et al. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-963.
20. McFarland KF, Bonifase ME, Hormung CA et al. Risk Factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1209-1214.