

Factores endocrinos y paracrinós que regulan el adiposito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad (II Parte)

FERNANDO LIZCANO*, WILLIAM ONATRA H.**

5. Aspectos clínicos

Es conocido que la mujer tiene 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 los 40 años

la proporción de infarto en el hombre y en la mujer está en relación de 8/162. 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 este del 8%⁶³. 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 una posibilidad de padecer enfermedad isquémica cardíaca del 23%, en contraste con el riesgo de cáncer mamario de 4%, fractura osteoporótica de 2.5% y neoplasia del tracto genital de 2%. En Colombia las cifras son similares, colocando las afecciones cardiovasculares en segundo lugar después de la accidentalidad (DANE 1993).

5.1. Fisiopatología del metabolismo lipídico

Metabolismo de las lipoproteínas

1. Metabolismo hepático

La ingestión de las grasas por acción de las lipasas gástricas y pancreáticas forma colesterol, triglicérido (TG) y ácidos grasos libres (AGLs). Las lipoproteínas son complejos macromoleculares que transportan lípidos y apolipoproteínas 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: la Lipoprotein lipasa (LPL). Los TG también son sintetizados endógenamente en el hígado a partir de carbohidratos y AGLs. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL 500- 800 Å) transportan TG y metabólicamente forman lipoproteínas de densidad intermedia (IDL 300 Å) y lipoproteínas de baja densidad (LDL 200 Å). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL 80 Å)

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 HDL⁶⁴.

2. Metabolismo graso

El adipocito es el gran depósito de ácidos grasos (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: 1) La G-6 fosfato - Glicerofosfato formará TG o 2) vía acetil-CoA - ácidos grasos acetil-CoA -TG. (Gráfica 2). 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 hormonosensible (en la primera fase libera dos moles de ácido graso y en la segunda es completado por una di y monogliceridasa). Este paso es estimulado por el ayuno y el ejercicio⁶⁵.

Las hormonas que estimulan vía adenilciclasa la lipólisis son: adrenalina, noradrenalina, ACTH, TSH, hormona de crecimiento, glucagón, T3, T4, cortisol, vasopresina y la hormona lactogenoplacentaria.

Las lipoproteínas juegan un importante papel 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 ateroma y competir con las LDL, siendo elemento de buen pronóstico⁶⁶. En un estudio realizado en 4756 sujetos entre los 20 y los 50 años se encontró que la proporción de LDL era más alta en hombres y las HDL más altas en mujeres⁶⁷. Punnonen y cols. llamaron por primera vez la atención acerca de que la menopausia determinaba en las mujeres un aumento del colesterol total y de las LDL⁶⁸.

Posteriormente, aparecen publicaciones que muestran que la suplenia de estrógenos disminuye las LDL y aumenta las HDL^{69,70} por una acción directa sobre el hígado, aumentando la producción de globulinas y la síntesis de la lipoproteína AI (componente principal de las HDL⁷⁰). Diferentes estudios han demostrado cómo la suplenia hormonal disminuye el riesgo relativo de enfermedad coronaria. Recientemente el estudio de iniciativa de la salud para las mujeres (WHI) demostró que el riesgo de ECC aumentaba a medida que aumentaban los años⁷⁴. (Tabla 4).



Autores	Año	Años de Menopausia	R.R.	Referencia
Sullivan JM.	1988		0.44	82
Gruchow HW.	1988		0.37	83
Mc Farland KF	1982		0.50	84
Lobo RA.	1990		0.50	81
Stampfer MJ	1991		0.56	80
WHI	2003	10	0.91	74
		10-19	1.29	
		20	1.6	

En mujeres obesas la tasa de producción de estrona (E1) y estradiol (E2) está elevada. En la menopausia la mayor parte de la E1 procede de la aromatización periférica de la androstendiona (A4) y como el tejido adiposo puede convertir A4 a testosterona (17-beta-hidroxiesteroide oxidoreductasa) y E1 a E2. Por otra parte el efecto de la 5- α -reductasa transformaría la A4 y T en dihidrotestosterona. Recordemos cómo el ovario en la posmenopausia eleva los niveles de andrógenos⁷². La actividad de las aromatasas mediadas por un com-



Gráfica 3. Etiología de la obesidad.

plejo enzimático perteneciente 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 E273. Por otra parte la forma libre de estos esteroides está elevada ante una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Clasificación

La obesidad puede ser clasificada desde cinco puntos de vista:

- Anatómico: células hiperplásicas o hipertróficas.
- Cuantitativo de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) = $\text{Peso}/\text{talla}^2$. Bajo <20, Normal 20-25, Sobrepeso >25, Obesidad >30, Mórbida >40.
- Distributivo: según el acúmulo de grasa visceral, abdominal, andrógena o centrípeta, ginecoide, periférica o centrífuga. Se utiliza en Índice: cintura (medición a nivel del ombligo) / cadera (a nivel de la cresta ilíaca), con valores en el hombre >0.95 y en la mujer >0.80.
- Energético, de acuerdo a 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 arteriosclerosis, siendo su etiología multifactorial⁷⁵. Gráfica 3.

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 estrógenos⁷⁶. Es un hecho confirmado la aparición de dislipidemias en pacientes obesos, especialmente de triglicéridos (TG), atribuida en parte a un déficit en el metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por una reducción en 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 y al bajar de peso^{77,78}.

Diagnóstico

Incluye historia clínica (IMC, relación cintura/ cadera), laboratorio clínico (glucemia pre y post, insulina pre y post, colesterol total, HDL/ LDL, A. úrico), TSH, prolactina, de acuerdo a la edad ECG, TAC, Rx tórax, se puede solicitar PCR, y en estudios de investigación adiponectina, FNT□, estudio genético con el fin de confirmar el diagnóstico y la respuesta al tratamiento.

Manejo

El manejo incluye:

- a. Programa nutricional.
- b. Actividad física.
- c. Apoyo psicológico.
- d. Educación.

e. Terapéutico farmacológico o quirúrgico. Estas recomendaciones se encuentran en la propuesta de la Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (ASCOM)⁷⁹.

La terapia hormonal de sustitución es una alternativa profiláctica sobre el riesgo cardiovascular. Se observa cómo la reducción del riesgo de la enfermedad coronaria es del 50% aproximadamente con el uso de la suplencia de estrógenos. La reducción de las LDL y el aumento de las HDL son responsables 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 antihipertensiva¹⁸.

Existen varios trabajos que han mostrado el uso del estradiol micronizado por vía oral o en implantes en pacientes menopáusicas, evidenciando un descenso de las LDL y un aumento de las HDL^{81,85}.

En resumen, se puede afirmar que el adiposo es un tejido que cumple las funciones de una glándula endocrina donde confluyen factores endocrinos y paracrinicos que modulan el metabolismo energético, lipídico y alimentario con repercusiones a nivel de SNC, cardiovascular, metabólico, incluyendo la obesidad y el cáncer. Existe una serie de receptores membranales y nucleares que modula todos estos efectos y aparecen cada día nuevas moléculas de aplicación clínica que

modificarán la calidad de vida ante el inexorable proceso de envejecimiento.

Referencias

62. 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.
63. Commingus SR. Benefits and risk of longterm postmenopausal hormone therapy. In *Cardiovascular disease and HRT*. Edit Samside G. Parthenon Publ Group 9. 1991.
64. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-628.
65. 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.
66. Nachtigall LE. Cardiovascular disease and hypertension older men. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 89-105.
67. 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; 302-315.
68. 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.
69. Bush TI, Barrett-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.
70. Marshburn PB, Carr BR. Hormone replacement therapy: Protection against the consequences of menopause. *Post Grand Med* 1992; 4: 145-159.
71. 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.
72. Longcope C, Baker R, Johnston Jr CC. Androgen and estrogen

- metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 1986; 35: 235-237.
73. Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 290-291.
 74. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321-333.
 75. Soriguer Escofet F. La obesidad. Edit Diaz de Santos. Madrid. España. 1994; 35-48.
 76. Manson JE, Colditz GA, Stampfer et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 332: 882-889.
 77. 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.
 78. Menopausia: Un proceso fisiológico con consecuencias patológicas. ILADIBA 1994; 8: 8-14.
 79. Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (Ascom). Enfoque y manejo del paciente obeso. Edimedicas. Santafé de Bogotá. 1995.
 80. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assesment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
 81. Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 185.
 82. Sullivan JM, Zwaag RV, Lemp GF, et al. Post-menopausal estrogen and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-363.
 83. Grochow HW, Anderson AJ, Barboviak JJ, et al. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-963.
 84. Mc Farland KF, Boniface 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.
 85. Birkhauser MH, Barow DH, Notelovitz M. Health plan for the adult woman. International Menopause Society. Taylor & Francis. London. 2005.