Obesidad y lípidos plasmáticos

J. J. Barbería Layana* / E. Moncada Lorenzo* / J. Martí Colomer*
J. Salvador Rodríguez*

Obesidad y lípidos plasmáticos

La obesidad, para algunos autores, independientemente de la asociación con otros factores tales como la hiperlipidemia o la hipertensión, ha demostrado tener influencia en el desarrollo de las enfermedades vasculares y en especial de la cardiopatía isquémica [1]; este criterio no es compartido por otros autores [2] quienes consideran que la obesidad llega a ser un factor de riesgo porque con frecuencia se asocia a otros factores tales como la hiperlipemia, diabetes o hipertensión.

La alteración metabólica que con mayor frecuencia se encuentra en la obesidad es la hiperlipoproteinemia, y dentro de los diversos tipos clasificados según Fredrickson [3], el tipo IV [4]. Harlan y cols [5] demuestran la predisposición al padecimiento de una hipertrigliceridemia en aquellos hombres que aumentan de peso. En recientes estudios [6], realizados en una población sana, los varones o las mujeres con sobrepeso tenían hipertrigliceridemia en comparación con una población sana de peso normal. Estos triglicéridos son transportados en el plasma fundamentalmente en forma de lipoproteinemias de muy baja densidad (en la electroforesis lipoproteica forman una banda de pre-beta-lipoproteínas), que aunque en su molécula contienen pequeñas cantidades de colesterol, éste puede ser normal o estar ligeramente elevado [7].

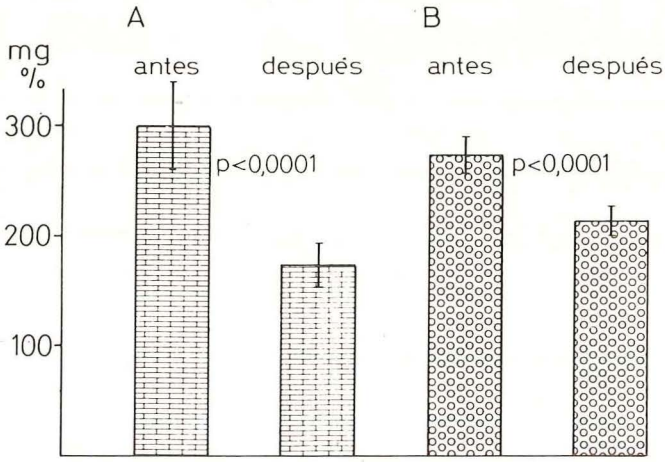

Fig. 1.—*Triglicéridos plasmáticos (A) y colesterol (B) antes y después de la reducción ponderal en pacientes obesos. (Modificado de Olefsky y Cols. Journal of Clin Invest. 53, 64, 1974).*

Un hallazgo frecuente ha sido la asociación de hipertrigliceridemia y obesidad en pacientes con enfermedad coronaria [8,10]. Un estudio reciente realizado por Salel [11] evidenció, que en varones menores de cincuenta años con enfermedad coronaria angiográficamente comprobada, los hallazgos más frecuentes eran la obesidad (excediendo del 115 % del peso corporal) y la hipertrigliceridemia (superior a 160 mg %). Estos factores se presentaban con mayor frecuencia que el tabaco, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia o la intolerancia hidrocarbonada.

Estos niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas del obeso pueden descender e incluso normalizarse con la disminución del peso (fig. 1), lo cual no sólo es privativo de la hiperlipoproteinemia tipo IV sino también puede ser aplicable a otros tipos como el III, e incluso aquellos casos en que existe un aumento concomitante del colesterol (tipos II-b y V) [12,13] (fig. 2).

Por el contrario, no está totalmente claro el efecto que la obesidad y la reducción del peso tienen sobre la elevación y normalización del colesterol y de la hiperlipoproteinemia tipo II-a, y los resultados son controvertidos [10]. No obstante, por estudios recientemente realizados, se tiene la impresión de que la reducción del peso puede ser beneficiosa sobre los niveles de colesterol, siempre y cuando simultáneamente se controlen otros factores [14,15], por tanto, y a pesar de que existe evidencia de asociación entre sobrepeso y colesterol, ésta no está tan clara como la relación entre obesidad e hipertrigliceridemia. De hecho, los diabéticos obesos exhiben con mayor frecuencia una elevación de triglicéridos que los diabéticos magros [16]. También los pacientes con hiperlipoproteinemia familiar que son obesos, muestran una elevación de las lipoproteínas de muy baja densidad (pre-beta-lipoproteínas en el lipidograma), mientras que los delgados tienen aumento de las lipoproteínas de baja densidad (beta-lipoproteínas) [17].

Por último, hay que hacer mención a la dieta, en el sentido de que algunos autores han comprobado que la elevación de los triglicéridos es más intensa y rápida que la del colesterol, cuando el exceso de calorías consumidas derivan fundamentalmente de alimentos con alto contenido en hidratos de carbono [18]. Estos hallaz-

* Departamento de Endocrinología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

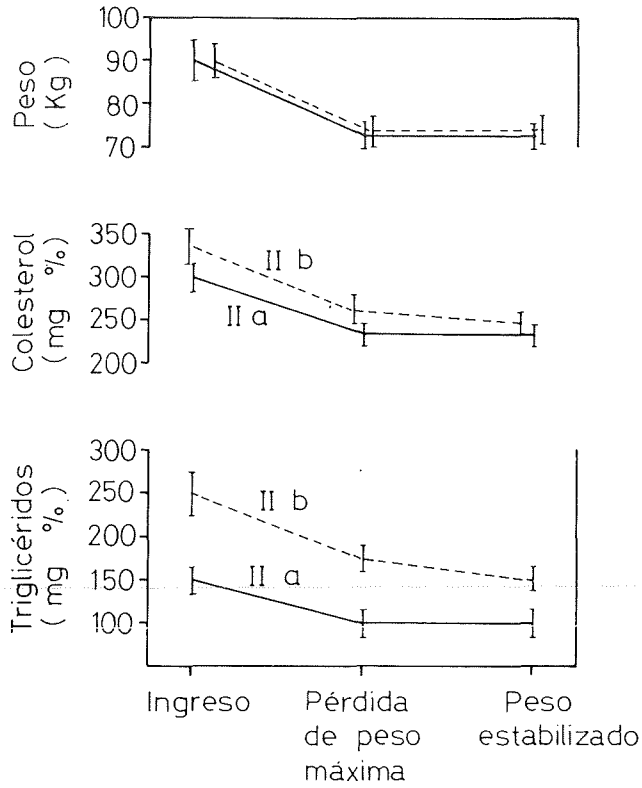

Fig. 2.—*Evolución de los lípidos plasmáticos en obesos con hiperlipoproteinemias tipos IIa y IIb, después de la modificación del peso (Tomado de Leelarthaepin y Cols. Lancet 2, 1.917, 1974).*

gos han sido confirmados por Olefsky [19], que observa en los sujetos sobrealimentados una elevación inicial muy rápida de triglicéridos (primera semana), mientras que la colesterina tiene un ascenso más tardío (tercera semana).

Metabolismo de los triglicéridos en la obesidad

Para comprender la significación de la hipertrigliceridemia en la obesidad así como sus mecanismos de producción, hay que partir de otros hechos metabólicos ya conocidos. En la obesidad, no sólo están elevados en sangre los ácidos grasos no esterificados (NEFA) [20], sino también su turnover [21,22] se encuentra muy aumentado, lo cual se correlaciona directamente con la obesidad. La lipolisis dentro del adipocito está muy aumentada [23], y en el obeso existe una alteración de la lipolisis y esterificación del adipocito, lo cual condiciona un gran flujo de NEFA. Así como el sujeto normal en ayunas tiene una elevación de los NEFA lentamente progresiva, en la obesidad los niveles plasmáticos basales (en ayunas) están muy elevados [24]; el consumo de glucosa [25] así como la inyección de pequeñas cantidades de insulina [26], sirven para suprimir el flujo de NEFA.

Existe por tanto, en la obesidad, una estrecha relación entre la captación de NEFA por el hígado y la tasa de secreción de triglicéridos [27]. Esta incorporación de NEFA en triglicéridos, tal y como se indica antes, puede ser anulada por la infusión de insulina o glucosa [25,26]. De estos hallazgos se llega a la conclusión de que el incremento de la lipolisis en la obesidad es la causa de la hipertrigliceridemia, que según Porte [28] se observa únicamente en aquellos que presentan una disminución de la utilización de la glucosa.

Otro hecho importante a considerar es el de que la disminución de peso, no sólo conduce a la disminución o normalización del nivel plasmático de triglicéridos, sino también a la disminución de su turnover [14]

No obstante se piensa que en la obesidad existen otras vías de formación de triglicéridos además de los formados a partir de los NEFA circulantes [29]. Havel ha sugerido que podrían formarse, por vía portal, a partir de los ácidos grasos que se encuentran en la gran masa adiposa del área esplácnica [27]. Recientemente [30], se ha visto que los obesos con hipertrigliceridemia presentaban un aumento de los triglicéridos hepáticos, lo que confirma la teoría de que la grasa hepática está aumentada en la obesidad. Por otra parte, la lipogénesis proveniente de los hidratos de carbono, es más intensa y persistente en el obeso que en el sujeto de peso normal [31]. También se debe tener en cuenta que, en ausencia de una alta ingesta de hidratos de carbono, el hígado de los obesos está más habituado que el de los normales para la lipogénesis, habiéndose demostrado que la extracción hepática de los precursores de la glucosa (glicerol, lactato y alanina) es dos veces más grande en el obeso que en el sujeto de peso normal [32]. Por el contrario, la lipogénesis de la glucosa en el tejido adiposo es de relativa poca importancia en la obesidad [33].

Por último, además de que la hipertrigliceridemia puede ser explicada por un aumento del turnover de triglicéridos en el obeso [14], también pudiera pensarse en una defectuosa extracción de los mismos del plasma según se desprende de diversos trabajos realizados [34,36]; de estos hallazgos se infiere que el problema de la extracción de triglicéridos en la obesidad permanece sin estar resuelto totalmente (fig. 3).

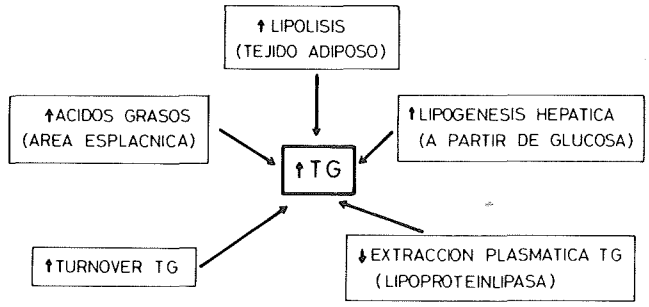

Fig. 3.—*Mecanismo de la hipertrigliceridemia.*

Metabolismo del colesterol en la obesidad

Aunque la influencia que la obesidad tiene sobre el colesterol no es tan clara como en el caso de los triglicéridos, en diversos trabajos se ha visto que ambos parámetros, obesidad y colesterol, estaban correlacionados [37]. La tasa de excreción de colesterol en el obeso está aumentada en relación con los sujetos de peso normal [38] y se ha encontrado una correlación entre la síntesis de colesterol y el tamaño de los adipocitos [39,40].

La posibilidad de que el aumento de colesterol en la obesidad se deba a un aumento de la síntesis del mismo

no puede ser descartada totalmente, aunque experimentos realizados sobre el turnover del colesterol en el tejido adiposo del obeso, descartan que se haya producido un aumento significativo de su síntesis en el tejido graso [40]. Schreibman [40] llega a la conclusión de que el 95 % del colesterol del tejido adiposo proviene del plasma.

Si el aumento del colesterol no deriva de una síntesis aumentada a nivel de tejido adiposo, pueden ser responsables de la hipercolesterolemia: a) el intestino, en cuyas células de la mucosa se ha demostrado un aumento de la síntesis de colesterol en los obesos [41]; b) el hígado [42]. Por otra parte, también a partir de un elevado turnover de NEFA, tal y como ocurre en la obesidad, se podría contribuir a la síntesis hepática de colesterol [22] (fig. 4).

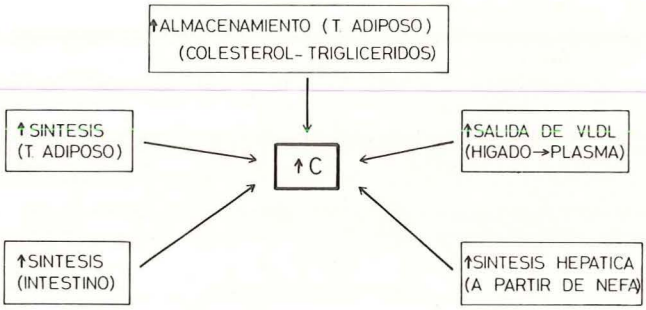

Fig. 4.—*Mecanismo de la hipercolesterolemia.*

No todos los autores están de acuerdo en que la obesidad conduce a la sobreproducción de colesterol. Se ha observado la asociación de obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, pero la hiperproducción de colesterol se correlaciona más con la hipertrigliceridemia que con la obesidad [43]. Otros autores también coinciden en la asociación de obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, constatando cómo la pérdida de peso reduce la concentración de colesterol y triglicéridos [44], así como también disminuye la síntesis de colesterol [45].

En la actualidad está perfectamente establecida la falta de correlación existente entre la concentración de colesterol plasmático y el turnover y producción de colesterol en el organismo [46]. En ciertos estados, como la pérdida de peso, la inanición o la anorexia nerviosa, cuando la salida de colesterol está disminuida, se observa una elevación del colesterol plasmático en respuesta a la disminución del aclaramiento del colesterol y la movilización del colesterol desde los tejidos [46].

Se podría decir, por tanto, que el turnover de colesterol esterificado está aumentado en la obesidad, aunque resulta difícil separar la relación entre sobrepeso e hipertrigliceridemia [47]. Como en la obesidad existe un aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad, con objeto de transportar la cantidad de triglicéridos que en exceso se forman, cantidades adicionales de colesterol libre van a entrar así en el plasma [48]. Esta parece ser la base de la asociación existente entre los esteres de colesterol y los triglicéridos en el obeso con hipertrigliceridemia.

El papel que la obesidad propiamente dicha desempeña en la aparición de las enfermedades ateroscleróticas y en especial de la enfermedad coronaria, resulta aún controvertido a pesar de la existencia de gran número de investigaciones epidemiológicas ya existentes [49]. Uno de los trabajos más significativos ha sido el Framingham Study [50], que observó en exámenes bianuales a 5.209 varones y mujeres en edades comprendidas entre 30 y 59 años.

Las relaciones entre la salud y la obesidad no están excesivamente claras. Se dice que la obesidad y el incremento progresivo de peso van a dar lugar a un aumento de las enfermedades cardiovasculares, aunque este hecho puede ser explicado porque con la obesidad, tienden a aumentar tanto la presión arterial como el colesterol plasmático [51]. También existe una asociación positiva entre la obesidad y la intolerancia a la glucosa y/o los niveles de ácido úrico. En este sentido, se podría argüir que el aumento de peso conduciría al aumento de otros factores de riesgo, los cuales a su vez incrementarían el riesgo cardiovascular.

La obesidad "per se" tiene una más estrecha asociación con la incidencia de enfermedad cardiovascular en la mujer que en el hombre, y esta incidencia parece disminuir al aumentar la edad, ya que por encima de los 70 años la asociación no es estadísticamente significativa [52]. Otra afección de etiología aterosclerótica, como es la claudicación intermitente, tiene mayor incidencia en la población con peso normal que en el obeso [52].

Tampoco en el informe Framingham está clara la relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular; en la población obesa existe una alta incidencia de accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca, apreciándose únicamente un riesgo moderado para padecer una enfermedad coronaria [53].

Lo que sí está clara es la disminución de la mortalidad paralela al descenso de la obesidad, ya que la normalización del peso comporta la desaparición de otros factores de riesgo como son la diabetes, hiperlipemia e hipertensión [54].

No se sabe exactamente el mecanismo íntimo del porqué el almacenamiento de calorías en el tejido adiposo es capaz de elevar los lípidos, producir hiperuricemia, hipertensión arterial o intolerancia hidrocarbonada [52]. Tampoco está claro si la obesidad es consecuencia de una hiperplasia de células grasas u obedece a otro tipo de factores [55]. Lo que se puede afirmar rotundamente es que con un peso óptimo se prolonga la vida y en el Framingham Study se habrían objetivado un 25 % menos de enfermedades coronarias y un 35 % menos de accidentes cerebrovasculares e insuficiencias cardíacas [52].

La bibliografía correspondiente a este trabajo viene después del tercer artículo.